I772724

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I772724 B**

(45)公告日： 中華民國 111 (2022) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：108146911 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/36 (2006.01)* *A61P7/02 (2006.01)*

(30)優先權：2018/12/21 英國 1820977.5

2019/05/15 英國 1906816.2

2019/06/07 英國 1908190.0

(71)申請人：英商克馬伯有限公司 (英國) KYMAB LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：汪瑋 WANG, WEI (CN)；李 宜彊 LEE, E-CHIANG (US)；布萊克伍德 約翰肯尼斯 BLACKWOOD, JOHN KENNETH (GB)；瑪格麗奧佐 羅伯托 MAGLIOZZI, ROBERTO (IT)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

(56)參考文獻：

CA 3027018A1 WO 2018/098363A2

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：44 共 578 頁

(54)名稱

具有共同輕鏈的 FIXaxFX 雙專一性抗體

(57)摘要

本發明係關於結合凝血因子（因子 IXa（FIXa）及因子 X（FX））且增強 FIXa 催化 FX 活化為 FXa 的雙專一性抗原結合分子（例如抗體）。該等雙專一性抗原結合分子藉由替代患有 A 型血友病之患者中缺乏的天然輔因子 FVIIIa 而控制出血之用途。

Bispecific antigen binding molecules (e.g., antibodies) that bind blood clotting factors, factor IXa (FIXa) and factor X (FX), and enhance the FIXa-catalysed activation of FX to FXa. Use of the bispecific antigen binding molecules to control bleeding, by replacing natural cofactor FVIIIa which is deficient in patients with haemophilia A.

指定代表圖：

構成經典血液凝結途徑之三種途徑

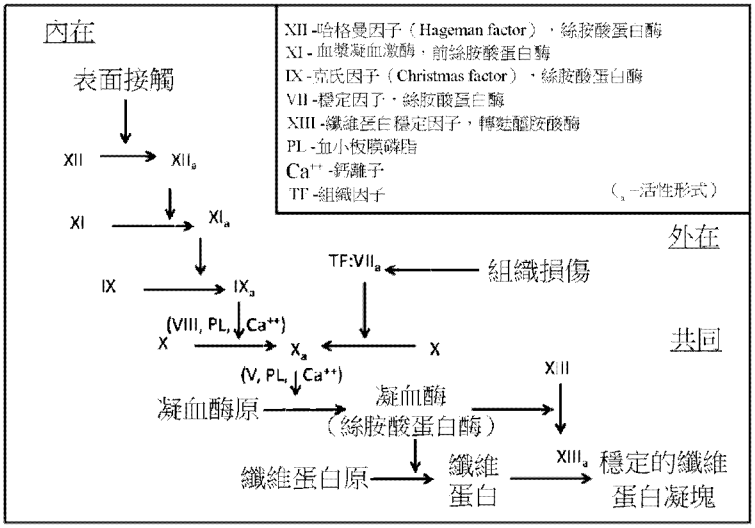


圖1

公告本

I772724

【發明摘要】

【中文發明名稱】 具有共同輕鏈的FIXaxFX雙專一性抗體

【英文發明名稱】 FIXAXFX BISPECIFIC ANTIBODY WITH COMMON LIGHT CHAIN

【中文】

本發明係關於結合凝血因子（因子IXa（FIXa）及因子X（FX））且增強FIXa催化FX活化為FXa的雙專一性抗原結合分子（例如抗體）。該等雙專一性抗原結合分子藉由替代患有A型血友病之患者中缺乏的天然輔因子FVIIIa而控制出血之用途。

【英文】

Bispecific antigen binding molecules (e.g., antibodies) that bind blood clotting factors, factor IXa (FIXa) and factor X (FX), and enhance the FIXa-catalysed activation of FX to FXa. Use of the bispecific antigen binding molecules to control bleeding, by replacing natural cofactor FVIIIa which is deficient in patients with haemophilia A.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 具有共同輕鏈的FIXaxFX雙專一性抗體

【英文發明名稱】 FIXAXFX BISPECIFIC ANTIBODY WITH COMMON LIGHT CHAIN

【技術領域】

【0001】 本發明係關於結合血液凝結級聯中之因子IXa及因子X凝血因子之雙專一性抗原結合分子（例如，抗體）。此類雙專一性物藉由活化因子X在功能上取代因子VIII，恢復缺乏FVIII之患者（亦即，患有A型血友病之患者）的血液凝塊能力。

【先前技術】

【0002】 血友病係一種遺傳病況，其中因許多凝血因子中之一種功能喪失（部分或全部）之緣故，血液凝塊之能力減弱。A型血友病係凝血因子VIII（factor VIII；FVIII）缺乏症。該疾病具有輕度、中度及重度形式，視患者保留任何殘餘FVIII功能之程度及血液凝結級聯中其他組分之平衡而定。若未經治療，則A型血友病引起不可控出血，其可尤其經由來自關節積血事件之對關節的損害，導致重度失能。該疾病通常限制生活且可危及生命。咸信A型血友病之全球發病率為大約1:10,000。B型血友病（不同凝血因子因子IX之缺乏症）較不常見，發病率為大約1:50,000。兩種疾病均係X性聯的，因此通常在男性中發現，男性新生兒中A型血友病之發病率因此為大約1/5,000。

【0003】 預防出血發作對於改善患者之生活品質及降低致死性失血之風險係必需的。對於A型血友病，缺失輔因子可由FVIII之投予替代。用於向患者投予之FVIII可以重組方式表現，或其可自血漿純化。典型地，接受此治療之患

者每48小時或每週3次用FVIII自行注射。

【0004】 用FVIII進行之治療並非完美解決方案。嚴重缺陷係其可觸發體內同種異體抗體產生。此使得用FVIII進行之治療低效，因為同種異體抗體結合FVIII且阻礙其活性，若發生出血，則將患者置於危險境地。此類抑制性抗體在約30%的針對重度血友病經FVIII治療之患者中出現。

【0005】 據報導，用血漿衍生之FVIII，而非重組形式進行之治療在患者中觸發抑制性抗體的風險較低。此可歸因於血漿衍生之形式保留溫韋伯氏因子（Von Willebrand factor；VWF），發現其與FVIII天然締合（associate）且可掩蔽免疫原性抗原決定基。然而，尚未產生完全避免抑制性抗體之風險的FVIII形式。

【0006】 儘管可能具有較高免疫原性，但重組FVIII提供一些優於血漿衍生之形式的優點，此係由於其較穩定，儲存及運輸較容易且較便宜。與20世紀80年代（當時諸如C型肝炎及HIV之病毒無意中擴散至受感染血液產品之接受者）相比，目前經由來自捐贈血漿之產品傳播感染之風險降低很多，但對嚴格安全控制之需求當然繼續存在。

【0007】 已開發出FVIII之新重組形式，諸如B域截短多肽妥羅凝血素（turoctocog）α（NovoEight®）。然而，此類產品對於產生針對FVIII之中和抗體的患者低效。一些患者成功地經歷免疫耐受誘導以阻止抗FVIII抗體產生。然而，繼續存在對用於已產生抑制性抗體，或具有產生抑制性抗體之風險之患者的FVIII之替代物的實質性需求。

【0008】 一種此類替代物係重組因子VIIa，其被稱為活化依他凝血素（eptacog）α（NovoSeven®）。然而，其半衰期短且必須每幾個小時注射。其用途很大程度上限於搶救療法或在具有抑制性抗體之血友病患者之手術中提供止血罩，而非用於長期保護性治療的可行選項。

【0009】 另一可用產品為FEIBA（Factor Eight Inhibitor Bypassing

Activity；因子八抑制劑旁路活性），活化凝血酶原複合物濃縮物（activated prothrombin complex concentrate；aPCC），其類似地可用於控制出血發作及在具有因子VIII之抑制劑的血友病患者之外科手術介入期間阻止出血。

【0010】 當前實行多種其他替代療法，諸如基因療法、使用siRNA抑制抗凝血酶及針對TFPI（Tissue factor Pathway Inhibitor；組織因子路徑抑制劑）之抗體康昔祖單抗（concizumab）。

【0011】 一種方法為靶向因子IXa（factor IXa；FIXa）及因子X（factor X；FX）兩者之人類化雙專一性IgG抗體。雙專一性抗體以一條臂結合FIXa且以另一臂結合FX，使此兩個輔因子在一起且從而以與FVIII相同之方式促進FIXa催化之FX活化。因此，該抗體在功能上替代血液凝結級聯（圖1）中之FVIII。由於其結構完全不同於FVIII，因此該抗體無法由抗FVIII抗體中和，且因此適於已產生針對所投予之FVIII的同種異體抗體，或具有產生針對所投予之FVIII的同種異體抗體之風險的患者。

【0012】 在2012年，Kitazawa等人報導自用人類FIXa或FX免疫接種92隻實驗室動物，且將抗FIXa及抗FX抗體基因共轉染至宿主細胞中以便表現而產生之大致40,000種抗FIXa/X雙專一性抗體篩選中分離能夠活化FX之FIXa/X雙專一性抗體[1]。改良所選抗體以產生命名為hBS23之人類化抗體，其顯示在缺乏FVIII之血漿中之凝結活性及在靈長類中之活體內止血活性[1]。命名為hBS910之此抗體的較強效形式[2]以研究性藥物名稱ACE910，INN艾美賽珠單抗（emicizumab）進入臨床試驗[3]。ACE910之開發在全球主要抗體組之一中進行。儘管如此，花費超過7年來工程改造具有適當活體內功效且具有適於臨床規模製造之生物化學及生物物理學特性的分子。

【0013】 在以至多1 mg/kg之劑量皮下接受ACE910之48名健康男性個體的I期研究中，2名個體測試為抗ACE910抗體陽性[4]。據報導該抗體具有線性藥

物動力學概貌及約4至5週之半衰期[4]。艾美賽珠單抗隨後以至多3 mg/kg之每週皮下劑量向患有重度A型血友病的18名日本患者投予，且據報導減少凝血因子之間歇性使用以控制此等患者中之出血[5]。在2016年12月，據報導艾美賽珠單抗在用於減少患有A型血友病之患者中之出血的III期臨床試驗（「HAVEN 1」研究）中到達其主要試驗指標（endpoint）。據報導與未接受預防性治療之患者相比，經艾美賽珠單抗預防治療之患者出血次數統計顯著減少。亦報導研究到達所有次要試驗指標，包括在已接受先前旁路劑預防治療之人中之患者內比較中，在艾美賽珠單抗預防治療情況下隨時間推移出血次數的統計顯著減少。關於艾美賽珠單抗之功效數據因此令人鼓舞，不過安全性考量因HAVEN 1研究中之患者死亡而提高。核准之藥物帶有關於接受aPCC與艾美賽珠單抗組合之患者中血栓性微血管病及血栓栓塞風險的加框警告。如上所指出，aPCC用於控制具有針對FVIII之抑制性抗體的患者中之出血，該等患者為用雙專一性抗體進行之治療的關鍵患者組。

【0014】 值得注意的係，對血友病之處理需要持續患者之壽命的連續治療，其在診斷點（其通常在嬰兒期）開始，且需要被忍受而無不良影響且在數十年或甚至一個世紀內保持有效的療法。與意欲在較短持續時間（諸如數週、數月或甚至數年之時段）內投予之抗體相比，長期安全性，包括低免疫原性，對抗血友病抗體更重要。

【0015】 WO2018/098363描述自人類抗體酵母菌庫分離之結合至FIX及FX之雙專一性抗體（阿迪單抗（Adimab））。WO2018/098363揭示提高雙專一性抗體之抗FIXa臂之親和力引起FVIIIa活性提高（由分析中之血液凝塊時間減少表示）。雙專一性抗體「BS-027125」由對最初所選「親本」抗體進行親和力成熟產生，親和力成熟提高其FIXa結合臂之親和力。據報導，BS-027125在一階段（one-stage）凝塊分析中達成大致90%類FVIIIa活性。當與艾美賽珠單抗相比時，

據報導BS-027125展現結合至因子FIX酶原、FIXa及FX酶原之高得多的親和力，及與FXa低得多的結合（無偵測到之結合）。據報導，FIX結合臂「BIIB-9-1336」顯示優先於FIX酶原（在蛋白分解活化之前的成熟FIX），對FIXa（活化FIX）之選擇性結合，且被發現結合與FVIIIa所結合之FIXa抗原決定基重疊的抗原決定基。據報導，FX結合臂「BIIB-12-917」顯示與FX酶原之選擇性結合，不具有與（活化）FXa之可偵測結合，且結合處於活化胜肽內之FX（其以FX酶原而非FXa形式存在）的抗原決定基。隨後將其他突變引入至所選FIX結合抗體（包括BIIB-9-1336）中以產生庫，自庫中選擇對FIXa具有甚至進一步提高之專一性及/或親和力的抗體。

【0016】 WO2018/141863及WO2018/145125亦描述抗FIXaxFX雙專一性抗體及其作為用於治療或減少出血之促凝血劑的用途。

【發明內容】

【0017】 本發明係關於結合凝血因子FIXa及FX之改良雙專一性抗原結合分子。本發明之雙專一性抗原結合分子增強FIXa催化FX活化成FXa，且可有效地替代患有A型血友病之患者中缺失的天然輔因子FVIIIa，以恢復患者血液凝塊之能力。參見圖2。

【0018】 如此處所報導，諸位發明人成功地產生多種具有適用於作為治療性產品開發之品質，包括增強FX活化之極高效力的雙專一性抗原結合分子。描述具有用於抗FIXa及抗FX之新穎結合位點的雙專一性抗原結合分子，其可用於有效地取代血液凝塊級聯中之FVIIIa。特定而言，描述抗FIXa結合位點，其在與一批不同抗FX結合位點之組合中具有高活性，且可因此併入至多種不同FIXa-FX雙專一性物中，為選擇具有其他所要特徵（諸如易於製造）之雙專一性抗體提供靈活性。

【0019】 諸位發明人已設計雙專一性抗體，其將強效FVIII模擬活性（如由試管內分析中之高效能指示）與適於臨床規模製造（包括表現、雙專一性分子組裝、純化及調配）之穩健生物化學及生物物理學特性組合，且具有完全人類來源，從而使人類活體內療法中之免疫原性的風險降至最低。

【0020】 本發明之態樣在所附申請專利範圍中陳述，且本發明之另外具體實例及較佳特徵在下文描述。

【0021】 在第一態樣中，本發明係關於雙專一性抗原結合分子，其包含(i)包含FIXa結合位點之FIXa結合多肽臂，及（ii）包含FX結合位點之FX結合多肽臂。FIXa及/或FX結合多肽臂可包含抗體Fv區，其分別包含FIXa或FX結合位點。抗體Fv區為抗體VH-VL域對。VH域在VH域架構中包含HCDR1、HCDR2及HCDR3，且VL域在VL域架構包含LCDR1、LCDR2及LCDR3。多肽臂可包含抗體重鏈（視需要包含IgG恆定區之抗體重鏈）及/或抗體輕鏈。

【0022】 本發明之抗原結合分子可因此包含

第一及第二抗體Fv區，該第一及第二抗體Fv區分別包含FIXa及FX之結合位點，及

用於延長活體內分子半衰期之半衰期延長區。

【0023】 半衰期延長區可為異二聚區，其包含與第一抗體Fv區共價鍵聯之第一多肽（例如，呈融合蛋白質形式），及與第二抗體Fv區共價鍵聯之第二多肽（例如，呈融合蛋白質形式），其中兩種多肽彼此共價及/或非共價成對。異二聚區之第一及第二多肽可具有相同或不同胺基酸序列。異二聚區可包含一或多種抗體恆定域，例如其可為抗體Fc區。

【0024】 本發明之雙專一性抗原結合分子能夠經FIXa結合多肽臂之FIXa結合位點結合FIXa，且經FX結合多肽臂之FX結合位點結合FX，且從而增強FIXa催化FX活化成FXa。此可在如本文所描述之試管內FX活化分析中測定。

【0025】 FIXa結合位點可由FIXa結合多肽臂中之一組互補決定區（complementarity determining region；CDR）提供，該CDR組包含HCDR1、HCDR2、HCDR3及LCDR1、LCDR2及LCDR3。視需要，HCDR1為SEQ ID NO: 406，HCDR2為SEQ ID NO: 407且HCDR3為SEQ ID NO: 408。視需要，LCDR1為SEQ ID NO: 6，LCDR2為SEQ ID NO: 7且LCDR3為SEQ ID NO: 8。

【0026】 FIXa結合多肽臂中之HCDR組可為本文中所示之任何抗FIX VH域之HCDR的組，該VH域諸如表S-9A中所示之任一者，表N中所鑑別之任一者或圖20中所示之VH域N0128H、N0436H、N0511H、N1091H、N1172H、N1280H、N1314H、N1327H或N1333H中之任一者。HCDR1可為SEQ ID NO: 441。HCDR2可為SEQ ID NO: 634或SEQ ID NO: 436。HCDR3可為SEQ ID NO: 635或SEQ ID NO: 433。CDR可為N1280 CDR，其中HCDR1為SEQ ID NO: 441，HCDR2為SEQ ID NO: 436且HCDR3為SEQ ID NO: 433。可替代地，CDR可為N1333H CDR。

【0027】 FIXa結合多肽臂中之LCDR組可為本文中顯示之任何抗FIXVL域之LCDR的組。LCDR可為如表S-50中所示之0128L的LCDR。LCDR1可為SEQ ID NO: 6，LCDR2可為SEQ ID NO: 7及/或LCDR3可為SEQ ID NO: 8。

【0028】 視需要，CDR組中之一或多個胺基酸可經突變以與此等序列不同。舉例而言，CDR組可包含1、2、3、4或5個胺基酸改變，一或多個改變殘基在重鏈或輕鏈CDR中之任何一或多者中。舉例而言，CDR組可包含一或兩個保守性取代。突變（例如，取代）之選擇可由本文實施例中所提供之資訊及分析告知。

【0029】 FIXa結合多肽臂可包含抗體VH域，其包含一組HCDR HCDR1、HCDR2及HCDR3。HCDR1之序列可為SEQ ID NO: 406，視需要具有一或兩個胺基酸改變（例如，取代）。HCDR2之序列可為SEQ ID NO: 407，視需要具有一或兩個胺基酸改變（例如，取代）。HCDR3之序列可為SEQ ID NO: 408，視需要具

有一或兩個胺基酸改變（例如，取代）。

【0030】 FIXa結合多肽臂可包含抗體VL域，其包含一組LCDR LCDR1、LCDR2及LCDR3。LCDR1之序列可為SEQ ID NO: 6，視需要具有一或兩個胺基酸改變（例如，取代）。LCDR2之序列可為SEQ ID NO: 7，視需要具有一或兩個胺基酸改變（例如，取代）。LCDR3之序列可為SEQ ID NO: 8，視需要具有一或兩個胺基酸改變（例如，取代）。

【0031】 FIXa結合多肽臂之抗體Fv區可包含經由免疫球蛋白重鏈v、d及j基因區段重組產生之VH域，其中v基因區段為VH3-7（例如，VH3-7*01），其中j基因區段為JH6（例如，JH6*02），且視需要其中d基因區段為DH1-26（例如，DH1-26*01），及/或其可包含經由免疫球蛋白輕鏈v及j基因區段重組產生之VL域，其中v基因區段為VL3-21（例如，VL3-21*d01）且j基因區段為JL2（例如，JL2*01）。在另一具體實例中，VL域可為經由免疫球蛋白輕鏈v及j基因區段重組產生之VL域，其中v基因區段為VL3-21（例如，VL3-21*d01）且j基因區段為JL3（例如，JL3*02）。

【0032】 FIXa多肽結合臂之VH域的胺基酸序列可與圖20中所示之VH域，例如N1280H VH域共有至少90%序列一致性。序列一致性可為至少95%、至少97%、至少98%或至少99%。視需要VH域為本文中所示之抗FIX VH域中之一者，諸如表S-9A中所示之任一者，表N中所鑑別之任一者或圖20中所示之VH域N0128H、N0436H、N0511H、N1091H、N1172H、N1280H、N1314H、N1327H或N1333H中之任一者。視需要VH域為N1280H、N1333H、N1441、N1442或N1454。視需要抗FIXa VH域包含該等VH域（例如，N1280H）中之任一者之胺基酸序列，具有至多5個胺基酸取代，亦即，1、2、3、4或5個取代。取代可視需要在一或多個架構區中，例如，FR3中可存在1或2種取代，視需要在IMGT位置84及/或IMGT位置86處。

【0033】 VL域之胺基酸序列可與SEQ ID NO: 10（0128L）共有至少90%序列一致性。序列一致性可為至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%。視需要VL域胺基酸序列為SEQ ID NO: 10。VL域胺基酸序列可替代地為SEQ ID NO: 416。

【0034】 FX結合位點可由FX結合多肽臂中之一組CDR提供。FX結合多肽臂可包含抗體VH-VL域對（亦即，抗體Fv區），VH域在架構中包含HCDR1、HCDR2及HCDR3，且VL域在架構中包含LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【0035】 FX結合位點可由本文中所鑑別之任何抗FX VH域之HCDR（例如，表S10-C及/或圖11中所示之VH域的任何HCDR1、HCDR2及HCDR3組）及0128L LCDR提供。

【0036】 FX結合多肽臂可包含與本文所揭示之VH域，包括表S-10C及/或圖11中之任一者（例如T0687H、T0736H或T0999H VH域）具有至少90%胺基酸序列一致性的VH域。序列一致性可為至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%。視需要VH域包含該VH域之胺基酸序列，具有至多5個胺基酸取代，亦即，1、2、3、4或5個取代。取代可視需要在一或多個架構區中。

【0037】 FX結合多肽臂可包含與T0201 VH域（圖11中所示）具有至少90%胺基酸序列一致性之VH域。序列一致性可為至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%。視需要VH域包含該VH域之胺基酸序列，具有至多5個胺基酸取代，亦即，1、2、3、4或5個取代。取代可視需要在一或多個架構區中。

【0038】 FX結合多肽臂可包含本文中所鑑別之任何VH域胺基酸序列，諸如表S-10C中所示之任一者、表T中所鑑別之任一者或來自圖11之任一者。視需要VH域為T0201H、T0687H、T0736H或T0999H。

【0039】 FX結合多肽臂可包含與0128L VL域SEQ ID NO: 10具有至少90%胺基酸序列一致性之VL域。序列一致性可為至少95%、至少96%、至少97%、

至少98%或至少99%。視需要VL域包含0128L VL域之胺基酸序列，具有至多5個胺基酸取代，亦即，1、2、3、4或5個取代。視需要VL域胺基酸序列為SEQ ID NO: 10。可替代地，VL域序列為SEQ ID NO: 416。

【0040】 FX結合多肽臂可包含抗體Fv區，其包含

經由免疫球蛋白重鏈v、d及j基因區段重組產生之VH域，其中v及j基因區段為IGHV1-46（例如，VH1-46*03）及IGHJ1（例如，JH1*01），且視需要其中d基因區段為IGHD6-6（例如，DH6-6*01），及

經由免疫球蛋白輕鏈v及j基因區段重組產生之VL域，其中v及j基因區段為IGLV3-21（例如，VL3-21*d01）及IGLJ2（例如，JL2*01）或IGLJ3（例如，JL3*02）。

【0041】 因此，本發明之一個態樣為結合FIXa及FX且催化FIXa介導之FX活化之雙專一性抗體，其中該抗體包含兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對，其中

第一重鏈-輕鏈對包含結合FIXa的Fv區，其包含與第一VL域成對之第一VH域，且

第二重鏈-輕鏈對包含結合FX的Fv區，其包含與第二VL域成對之第二VH域，其中

該第一VH域包含一組HCDR，其包含具有所定義之胺基酸序列的HCDR1、HCDR2及HCDR3，其中HCDR1係SEQ ID NO: 406，HCDR2係SEQ ID NO: 407且HCDR3係SEQ ID NO: 408，且/或其中該第一VH域與N1280H VH域在胺基酸序列層級上至少95%一致；

該第二VH域與T0201H VH域在胺基酸序列層級上至少95%一致，且

該第一VL域及該第二VL域各自包含一組LCDR，其包含具有所定義之胺基酸序列的LCDR1、LCDR2及LCDR3，其中LCDR1係SEQ ID NO: 6，LCDR2係SEQ ID NO: 7且LCDR3係SEQ ID NO: 8，且/或其中該第一VL域及該第二VL域與0128L VL域SEQ ID NO: 10在胺基酸序列層級上至少95%一致。

【0042】 本發明之另一態樣為結合FIXa及FX且催化FIXa介導之FX活化之雙專一性抗體，其中該抗體包含兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對，其中

第一重鏈-輕鏈對包含結合FIXa的Fv區，其包含與第一VL域成對之第一VH域，且

第二重鏈-輕鏈對包含結合FX的Fv區，其包含與第二VL域成對之第二VH域，其中

該第一VH域係人類免疫球蛋白重鏈v、d及j基因區段重組之產物，其中該v基因區段係IGHV3-7（例如，VH3-7*01）且該j基因區段係IGHJ6（例如，JH6*02），

該第二VH域係人類免疫球蛋白重鏈v、d及j基因區段重組之產物，其中該v基因區段係IGHV1-46（例如，VH1-46*03）且該j基因區段係IGHJ1（例如，JH1*01），且視需要其中該d基因區段係IGHD6-6（例如，DH6-6*01），且

該第一VL域及該第二VL域均係人類免疫球蛋白輕鏈v及j基因區段重組之產物，其中該v基因區段係IGLV3-21（例如，VL3-21*d01）且該j基因區段係IGLJ2（例如，JL2*01）或IGLJ3（例如，JL3*02）。

【0043】 本發明之另一態樣為結合FIXa及FX且催化FIXa介導之FX活化之雙專一性抗體，其中該抗體包含兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對，其中

第一重鏈-輕鏈對包含結合FIXa的Fv區，其包含與第一VL域成對之第一VH域，且

第二重鏈-輕鏈對包含結合FX的Fv區，其包含與第二VL域成對之第二VH域，其中

該第一VH域與N1280H VH域具有至少95%胺基酸序列一致性，

該第二VH域與該T0201H VH域具有至少95%胺基酸序列一致性，且

該第一VL域及該第二VL域各自與0128L VL域具有至少95%胺基酸序列一致性。

【0044】 第一VH域可包含一組HCDR，其包含具有所定義之胺基酸序列的HCDR1、HCDR2及HCDR3，其中HCDR1係SEQ ID NO: 406，HCDR2係SEQ ID NO: 407且HCDR3係SEQ ID NO: 408。

【0045】 第一VH域可與N1280H具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%胺基酸序列一致性。第一VH域可包含一組N1280H HCDR，其包含N1280H HCDR1、N1280H HCDR2及N1280H HCDR3。舉例而言，其可為N1280H VH域。可替代地，VH域可為N1441H、N1442H或N1454H VH域。

【0046】 示例VH域及VH CDR組之胺基酸序列顯示於圖20及/或表S-9A中。雙專一性抗體之第一VH域可為此等VH域中之任一者，或可與此等VH域中之任一具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%胺基酸序列一致性。視需要其可包含與該VH域相比，具有至多5個胺基酸取代，亦即1、2、3、4或5個取代之VH域胺基酸序列。取代視需要在架構區中。

【0047】 第一VH域中可保留或引入之殘基及取代之實例包括以下者（參考N1280H界定，IMGT編號如圖14中所示）：

FR3中Lys84處另一殘基（例如，Asp、Glu、His、Asn、Gln、Met、Thr、Gly、Ser、Ala、Ile、Leu、Val或Tyr）之取代，例如Lys84Asp或Lys84Glu；及

FR3中Ser86處另一殘基，例如帶負電殘基（諸如Glu）之取代（Ser86Glu）。

【0048】 其他實例包括：

在Gln3、Val5、Gly9、Gly11、Gly16、Gly17及Leu21 FR1中之一或多者處帶負電殘基（例如，Asp或Glu）之取代，諸如Gln3Asp、Gln3Glu、Gln3His、Val5Glu、Gly9Glu、Gly11Asp、Gly11Glu、Gly11His、Gly16Glu、Gly17Asp、Gly17Glu或Leu21Asp中之任一者；

FR3中Val68及/或Val71處帶負電殘基之取代，例如Val68Asp、Val68Glu或Val71Glu；

FR3中Arg75處His、Gln或Leu之取代；

FR3中Arg80處Ser、Thr、Gly、Leu或Lys之取代；及

FR3中Asn82處Asp或His之取代。

【0049】 可包括以上所列序列特徵中之任何一或多者。

【0050】 第二VH域可為T0201H或圖11及/或表S-10C中所示之任何其他VH域，或可與該VH域具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%胺基酸序列一致性。視需要其可包含與該VH域相比，具有至多5個胺基酸取代，亦即1、2、3、4或5個取代之VH域胺基酸序列。取代視需要在架構區中。第二VH域可包含HCDR1，其為T0201H HCDR1；HCDR2，其為T0201H HCDR1；及/或HCDR3，其為T0201H HCDR3。此等CDR之胺基酸序列顯示於圖11及12及表S-10C中。其他示例CDR在圖12及表T中指定。舉例而言，第二VH域可包含：

HCDR1，其為T0201 HCDR1或T0736 HCDR1，

HCDR2，其為T0201 HCDR2，及/或

HCDR3，其為T0201 HCDR3、T0687 HCDR3或T0736 HCDR3。

【0051】 視需要，HCDR1為SEQ ID NO: 636或SEQ ID NO: 598。視需要，HCDR2為SEQ ID NO: 467。視需要，HCDR3為SEQ ID NO: 637、SEQ ID NO: 638、SEQ ID NO: 639或SEQ ID NO: 565。

【0052】 第二VH域中可保留或引入之殘基及取代之實例包括以下者（參考T0201H界定，IMGT編號如圖13中所示）：

Cys114處另一胺基酸殘基之取代，例如其中經取代殘基為Ile、Gln、Arg、Val或Trp（較佳Ile、Val或Leu）；

對FR1中Gln3進行之另一帶正電殘基取代，例如Gln3Arg或Gln3Lys；

對架構區中之殘基進行生殖系化，例如Ile5Val（對FR1中殘基5處之異白胺酸進行纈胺酸之取代），或由不同非生殖系殘基置換架構區中之非生殖系殘基，

例如Ile5Arg（對FR1中殘基5處之異白胺酸進行精胺酸之取代）；

FR1中Glu11處另一胺基酸殘基（例如，Lys、Ala或Gly）之取代，例如Glu11Lys；

對FR1中Gly16進行之帶正電胺基酸殘基之取代，例如Gly16Arg；

FR2中位置39處之Met，或可替代地此位置處Leu之存在；

CDR2中位置62及/或位置64處Ser之存在；

FR3中Phe71處Tyr之取代；

FR3中Thr82處帶正電殘基之取代，例如Thr82Arg或Thr82Lys；FR3中位置85處之Ser，或可替代地此位置處Thr之存在；

FR3中Thr86處帶正電殘基之取代，例如Thr86Arg或Thr86Lys。

【0053】 可包括以上所列序列特徵中之任何一或多者。

【0054】 FIXa結合多肽臂及FX結合多肽臂可各自包含抗體Fv，其中各Fv之VL域具有一致胺基酸序列，亦即雙專一性抗原結合分子具有共同VL域。分子可具有共同輕鏈，其包含可變區及恆定區，視需要人類λ恆定區。

【0055】 雙專一性抗原結合分子可為四聚免疫球蛋白，其包含

第一抗體重鏈及輕鏈對（重鏈-輕鏈對），其包含結合FIXa的Fv區，

第二重鏈-輕鏈對，其包含結合FX的Fv區，

其中各重鏈包含VH域及恆定區，且各輕鏈包含VL域及恆定區，且其中第一及第二重鏈-輕鏈對經由其重鏈恆定區之異二聚化締合，以形成免疫球蛋白四聚體。

【0056】 如所提及，輕鏈可為共同輕鏈，亦即，第一及第二重鏈-輕鏈對之輕鏈具有一致胺基酸序列。各重鏈-輕鏈對可包含與CH1域成對之0128L CL恆定域輕鏈之序列可為SEQ ID NO: 405。可替代地，輕鏈之序列可為SEQ ID NO: 414。例示性免疫球蛋白同型包括人類IgG，例如IgG4，視需要具有經工程改造

恆定域，諸如IgG4 PE。

【0057】 雙專一性抗體之Fc域可經工程改造以相比於同二聚化促進異二聚化。舉例而言，第一重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區可包含與第二重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區不同的胺基酸序列，其中不同胺基酸序列經工程改造以促進重鏈恆定區之異二聚化。實例包括臼包杵（knobs-into-holes）突變或電荷對突變。可替代地，第一重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區可與第二重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區一致，在此情況下預期同二聚體及異二聚體兩者將組裝，且此等隨後將使用抗體製造方法中之一或多個純化步驟分開，以分離包含一條抗FIXa臂及一條抗FX臂之所要異二聚體。

【0058】 此處例示之雙專一性抗體的有利特徵為其已使用Kymouse平台，由人類免疫球蛋白基因區段產生。不同於由對普通實驗室動物免疫接種產生之抗體，其可需要「人類化」步驟，諸如將小鼠CDR移植至人類抗體可變域中及迭代改良經工程改造可變域以減少由此等變化引起之功能喪失，本發明抗體自開始即利用完全人類抗體可變域產生及選擇。在血友病治療情形下，其中如上文所指出，低免疫原性至關重要，使用完全人類抗體具有特別相關性。本發明之雙專一性抗體的低免疫原性使得其適於治療A型血友病患者，包括具有或不具有針對其他治療（諸如FVIII）之抑制性抗體的患者。接受本發明之抗原結合分子的患者產生對療法之免疫原性反應的風險應極小。

【0059】 雙專一性分子之作用模式亦與良好安全概貌相關，諸如深靜脈血栓及肺栓塞之併發症風險低。雙專一性分子之活性與天然FVIII之活性及整合於現有血液凝結路徑內之作用機制相當，僅在上游觸發天然凝塊級聯的情形下活化。

【0060】 根據本發明之雙專一性抗體已在多種FVIII模擬活性之功能相關分析，包括因子X酶分析、活化部分凝血激酶時間（activated partial thromboplastin

time；aPTT）分析及凝血酶產生分析（thrombin generation assay；TGA）中顯示強活性，如本文所例示。

【0061】 其他所要特徵包括長半衰期（降低所需投予頻率）及分子對以高濃度調配之順應能力（便於居家環境中之皮下注射）。

【0062】 患者順應性公認為長期自投予療法之顯著問題，尤其在青少年及青年患者中。為了使治療在實際中成功，其投予排程應簡單，以便患者理解且最方便地遵循。投予劑量之間的長間隔係所要的，但降低劑量頻率而不犧牲治療活性需要具有長活體內半衰期且同時在給藥時段即將結束之際在「谷（trough）」濃度下具有足夠功效之產品。根據本發明之抗原結合分子宜具有長活體內半衰期。此可藉由包含經由FcRn經歷活體內再循環之Fc區而促進。根據本發明之抗原結合分子亦較佳在低濃度下維持高功能活性。吾人發現根據本發明之雙專一性抗體具有類似於艾美賽珠單抗之血栓形成活性，但具有在較低濃度下最明顯之血栓形成活性提高。本文所揭示之數據表明，根據本發明之雙專一性抗體在至少1至300 nM範圍內之濃度下具有相同於或超越艾美賽珠單抗之血栓形成活性，例如在該抗體及艾美賽珠單抗在以下濃度下測試時：

1至30 nM，例如在1 nM下、在3 nM下、在10 nM下及/或在30 nM下；

100至300 nM，例如在100 nM下及/或在300 nM下。

【0063】 可在本文所描述之凝血酶產生分析中量測活性。在低濃度下之有效活性可幫助確保在給藥時段即將結束之際（在下一劑量到期之前最末天數中抗體之活體內濃度最低）維持防止出血。其亦可幫助保護由循環相對不良灌注之身體區域，包括關節，其為血友病患者中存在問題的出血之常見位點。

【0064】 本發明之其他態樣係關於包含該等雙專一性抗原結合分子之醫藥組成物及其在包括A型血友病治療之醫藥中之用途，如所附申請專利範圍中所陳述及本發明中所描述。

【0065】 亦提供單專一性抗體作為本發明之態樣。因此，抗FIXa抗體可包含如本文所定義之第一重鏈-輕鏈對的兩個複本（copies）。抗FX抗體可包含如本文所定義之第二重鏈-輕鏈對的兩個複本。

【0066】 其他態樣包括編碼本文所描述之抗體之序列的核酸分子、含有此類核酸之宿主細胞及藉由培養宿主細胞及表現及視需要分離或純化抗體來產生抗體之方法。從而獲得所表現之抗體。本文所描述之抗體的VH及VL域可類似地產生且為本發明之態樣。適合之抗體產生方法包括藉由連續或批式培養（例如，饋料批式培養）在生物反應器中由宿主細胞（例如，哺乳動物細胞）大規模表現。

【圖式簡單說明】

【0067】 本發明之態樣及具體實例現將參考圖式更詳細地描述，其中：

[圖1]示出血液凝結級聯[6]。

[圖2]顯示（A）與FIXa及FX相互作用之FVIIIa的輔因子作用；（B）與FIXa及FX相互作用之雙專一性抗體的輔因子作用；及（C）與血小板表面上之FIXa（9a）及FX（10）相互作用之雙專一性抗體。此具體實例中之雙專一性抗體為四鏈分子，其具有各自包含（N至C）域VH1-CH1-CH2-CH3之兩個雙硫鍵鍵聯重鏈，及包含（N至C）域VL-CL之兩個一致輕鏈（共同輕鏈）。在此圖示中，包含VH1-VL之結合位點結合至FX，且包含VH2-VL之結合位點結合至FXa。

[圖3]顯示因子IX之胺基酸序列（SEQ ID NO: 334），其中成熟蛋白之殘基編號。信號肽（加直底線）在分泌之後裂解。原肽（加波浪底線）在成熟時裂解。成熟因子IX含有輕鏈（殘基1-145）及重鏈（殘基146-415）。活化胜肽（加框）在活化時裂解，產生活化因子IXa，其含有由Cys132與Cys289之間的雙硫橋鍵接合之輕鏈（殘基1-145）及重鏈（殘基181-415，粗體）。

[圖4]顯示因子X之胺基酸序列（SEQ ID NO: 335），其中殘基編號。殘基1-31為信號肽（加直底線）。殘基32-40為原肽（加波浪底線）。FX輕鏈為殘基41-179。FX重鏈為殘基183-488。FXa重鏈為殘基235-488（粗體）。

[圖5]顯示本發明之一具體實例：具有共同輕鏈之雙專一性IgG。

[圖6]概述使抗FIXa VH域序列N0436H及抗FX VH域序列T0200針對彼此功能組合及與N0128L共同VL域成對達到最佳的方法。

[圖7]示出（A）雙專一性分子之FVIII模擬活性之試管內分析（FX酶或X酶分析）的原理；及（B）來自該分析之實施例數據，顯示與陰性對照組相比，FIXa-FX雙專一性分子之陽性結果。

[圖8]顯示在FX酶分析中初級篩選具有各種抗FX臂之雙專一性抗體的結果（標準反應條件）。雙專一性抗體組包含一系列抗FX VH測試域，其各自與N0128H抗FIX VH域及0128L共同VL域組合。

[圖9]示出針對抗FX T0200H域之譜系鑑別的B細胞簇（cluster）。

[圖10]顯示在FX酶分析中篩選最佳化雙專一性抗體之結果。（A）包含所命名之抗FX VH域與N0128H、N1172H或N1280H抗FIX VH域及0128L共同輕鏈之組合之IgG4雙專一性抗體的FX酶活性。在10分鐘（600 s）時在405 nm下之OD。（B）包含所命名之抗FX VH域與N1280H抗FIX VH域及N0128L共同輕鏈之組合之IgG4雙專一性抗體的FX酶活性。

[圖11]為來自T0200HB細胞簇之一系列抗FX VH域的胺基酸序列比對。顯示生殖系序列（SEQ ID NO: 518）以便比較。CDR加框。

[圖12]鑑別T0201H VH域之突變體，其中CDR3之末端四個殘基分別地突變為其他胺基酸。舉例而言，T0590H VH域為T0201H VH域之Cys114Ala突變體，亦即，其中IMGT位置114處之半胱胺酸經丙胺酸置換。

[圖13]顯示VH域T0201H之胺基酸序列，在（A）中標註以顯示FR1、CDR1、

FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4，且在（B）中標註以顯示IMGT編號。

[圖14]顯示VH域N0128H之胺基酸序列，其相對於N192H及N1280H比對且在（A）中標註以顯示FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4，且在（B）中標註以顯示IMGT編號。

[圖15]顯示FX酶分析中（A）IXAX-1280.0201.0128 及（B）比較抗體AbE之活性（劑量反應）的動力學。抗體由蛋白A純化且由同二聚體/異二聚體混合物構成。

[圖16]顯示X酶分析中雙專一性抗體之結果。「E」為抗體E陽性對照組。FX酶活性以相對於12.5 μg/mL（10.4 nM）最終濃度標準化之樣本在10分鐘時之OD405nm作圖。雙專一性抗體依活性順序排序。

[圖17]顯示雙專一性抗體最佳化對FVIII模擬活性（FX酶）之影響。顯示雙專一性抗體之結果，該等抗體各自在抗FIXa臂中具有所命名之VH域且在抗FX臂中具有T0638H VH域，該等VH域均與0128L共同輕鏈VL域成對。使用隨以秒為單位之時間（X軸）變化之405 nm下之試管內顯色因子X活化分析（Y軸），量測FVIII模擬活性（FX酶）。分別地標記最佳化雙專一性抗體。人類IgG4同型對照組未展現FVIII模擬活性。檢索表依最大FX酶活性順序在其對應圖右側顯示抗體中VH域之名稱，亦即，N1333H > N1280H > N1172H > N1091H > N0511H > N0436H > N0128H >對照組。

[圖18]顯示包含所命名之抗FX VH域與N0128H、N1172H或N1280H抗FIX VH域及0128L共同輕鏈之組合之IgG4雙專一性抗體的aPTT分析結果。

[圖19]顯示使用FVIII耗乏人類血漿之一階段活化aPTT凝塊分析中，IXAX-1280.0201.0128雙專一性抗體（在蛋白A上純化）之劑量反應。

[圖20]顯示N0128H、N0436H、N0511H、N1091H、N1172H、N1280H、N1314H、N1327H及N1333H之VH域胺基酸序列，其經標註以鑑別其架構區及

CDR。

[圖21]為結合至抗原之雙專一性抗體的SPR感測圖，其中相比於（A）同型對照組抗體或（B）單專一性抗體之感測圖，展現與FIX及FX之同時結合。

[圖22]呈現T0681H之所選CDR1及CDR2序列變異體之FX酶分析的概述結果。除指定為AbE對照組之位置外，樣本藉由蛋白A層析純化，且其最終濃度相對於12.5 μg/mL（10.4 nM）標準化。包括AbE陽性對照組抗體之3種樣本：（i）蛋白A純化；12.5 μg/mL；（ii）蛋白A純化；37.5 μg/mL；（iii）蛋白A純化後接藉由離子交換層析進一步純化；37.5 μg/mL。所顯示之所有數據在10分鐘時間點處取樣。

[圖23]概述T0201H CDR1、CDR2及CDR3突變誘發對試管內雙專一性抗體FX酶活性之影響。雙專一性抗體抗FX T0201H變異體VH域與抗FIX N01280H臂及N128_IgL共同輕鏈一起在HEK細胞中表現，藉由蛋白A層析純化且藉由濃縮至0.15 mg/ml（125 nM最終濃度）標準化。試管內FX酶分析使用5 μl純化材料進行。所顯示之數據係在10分鐘時間點處。點線代表T0201H之FX酶活性。

[圖24]呈現研究抗FX T0201H VH域中序列變化對雙專一性抗體活性之影響的aPTT凝塊分析之概述結果。在將FVIII缺乏型血漿外加包含所命名之抗FX VH臂、抗FIX N01280H臂及N128_IgL共同輕鏈的雙專一性抗體之後，記錄凝塊時間（秒）。將雙專一性抗體在HEK細胞中表現，藉由蛋白A層析純化且在三種不同濃度0.1 mg/ml、0.3 mg/ml及0.5 mg/ml下分析。點線指示外加人類IgG4同型對照組之FVIII缺乏型血漿或外加PBS之正常混合人類血漿的凝塊時間。

[圖25]鑑別VH域之CDR，其在突變誘發過程期間針對FVIII模擬活性逐漸地改良。黑色陰影鑑別比同一子表中之彼等好的VH域。

[圖26]顯示在凝血酶產生分析（TGA）中使用因子IXa作為觸發劑，正常混合血漿之凝血酶產生曲線。凝血酶曲線（thrombogram）描繪樣本血漿中隨時間

推移之凝血酶產生，其依隨時間（分鐘）推移在凝塊期間產生之凝血酶的濃度（nM）作圖。

[圖27]描述與AbE、同型對照組、正常血漿及艾美賽珠單抗校準劑相比，以133 nM最終濃度外加包含T0201H之CDR1、CDR2及CDR3單一及組合性變異體之雙專一性抗體的FVIII缺乏型血漿的凝血產生。FIXa在0.3 nM下觸發。（A）80分鐘凝血酶曲線。（B）25分鐘凝血酶曲線。

[圖28]顯示來自與AbE、同型對照組、正常血漿及艾美賽珠單抗校準劑相比，對外加包含T0201H之CDR1、CDR2及CDR3單一及組合性突變體之雙專一性抗體的FVIII缺乏型血漿進行之TGA的凝血酶Cmax（nM）及Tmax（分鐘）。測試抗體僅藉由蛋白A層析純化且因此代表異二聚體與同二聚體之混合物。（A）抗體濃度133 nM。（B）抗體濃度80 nM。

[圖29]示出來自對外加（A）雙專一性抗體IXAX-1280.0999.0128及（B）艾美賽珠單抗校準劑之FVIII缺乏型血漿進行之TGA的Cmax（nM）及Tmax（分鐘）劑量反應。所使用之同型對照組（加號）為人類IgG4且外加至FVIII缺乏型血漿中。正常混合血漿（叉號）外加PBS。

[圖30]顯示TGA中IXAX-1280.0999.0325及AbE之Cmax的劑量反應曲線。豎直點線指示對應於4.5 μg/ml（30 nM）、10 μg/ml（66.6 nM）及45 μg/ml（300 nM）之最終抗體濃度。水平線代表自健康志願者收集之正常混合血漿的Cmax。

[圖31]顯示在人類FVIII耗乏血漿中，在0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM及300 nM抗體濃度下之（A）IXAX-1280.0999.0325「BiAb_1」及（B）AbE的凝血酶曲線。正常人類血漿樣本之凝血酶曲線以陰影顯示。

[圖32]顯示TGA中IXAX-1280.0999.0325及AbE之Tmax的劑量反應曲線。豎直點線指示對應於4.5 μg/ml（30 nM）、10 μg/ml（66.6 nM）及45 μg/ml（300 nM）之抗體濃度。水平線代表自健康志願者收集之正常混合血漿之Tmax。

[圖33]顯示在市售人類FVIII耗乏型血漿中之TGA分析中，與市售艾美賽珠單抗校準劑相比，BiAb_1（IXAX-1280.0999.0325）、BiAb_2（IXAX-1454.0999.0325）、BiAb_3（IXAX-1441.0999.0325）及BiAb_4（IXAX-1442.0736.0325）就（A）Cmax及（B）Tmax而言之凝血酶產生能力。

[圖34]顯示在人類FVIII耗乏型血漿中之TGA分析中，與市售艾美賽珠單抗校準劑相比，BiAb_1（IXAX-1280.0999.0325）就（A）Cmax及（B）Tmax而言之凝血酶產生能力。

[圖35]顯示由穩定轉染CHO細胞之8個獨立小池（minipool）表現之雙專一性抗體IXAX-1172.0201.0128的純化量及異二聚體%。

[圖36]對由8個獨立小池表現之相對於0.3 mg/ml標準化之雙專一性抗體IXAX-1172.0201.0128的由FX酶分析測定之雙專一性抗體活性（10分鐘時之活性）與異二聚體%之間的相關度作圖。皮爾森相關係數（Pearson's correlation coefficient）計算為0.9939。

[圖37]（A）顯示藉由在1 ml CaptoSP ImpRes管柱上之離子交換層析及於20 nM磷酸鈉，pH 6.0中之至多500 nM的線性NaCl梯度對IXAX-1280.0999.0128進行之分離。吸光度，mAU（毫吸光度單位）；導電率，mS/cm（每公分毫西門子）。峰1為NINA-1280.0128單專一性抗FIX抗體。峰2為IXAX-1280.0999.0128雙專一性抗體。峰3為TINA-0999.0128單專一性抗FX抗體。（B）顯示藉由離子交換層析伴隨逐步溶析對IXAX-0436.0202.0128進行之分離。峰1為NINA-0436.0128單專一性抗FIX抗體。峰2為IXAX-0436.0202.0128雙專一性抗體。峰3為TINA-0202.0128單專一性抗FX抗體。（C）顯示藉由離子交換層析對IXAX-1172.0201.0128進行之分離。峰1為NINA-1172.0128抗FIX單專一性抗體。峰2為IXAX-1172.0201.0128雙專一性抗體。

[圖38]顯示對於雙專一性抗體（A）IXAX-1280.0999.0325（B）

XAX-1454.0999.0325（C）IXAX-1441.0999.0325及（D）IXAX-1442.0736.0325中之每一者，純化FIX/FX異二聚體之陽離子交換純化。

[圖39]顯示在IXAX-1280.0999.0325及AbE之情況下之FX酶分析中的劑量反應。點線指示對應於4.5 μg/ml、10 μg/ml及45 μg/ml之抗體濃度。

[圖40]顯示在IXAX-1280.0999.0325及AbE之情況下之顯色FVIII模擬活性Hyphen分析中的劑量反應。

[圖41]顯示在IXAX-1280.0999.0325及AbE之情況下之aPTT分析中的劑量反應。豎直點線代表66.6 nM（10 μg/ml）及300 nM（45 μg/ml）最終抗體濃度；水平線代表自健康志願者收集之正常混合血漿的aPTT值。

[圖42]呈現研究雙專一性抗體IXAX-1280.0999.0325（圓形）、IXAX-1441.0999.0325（菱形）及AbE（叉）在抑制子血漿中之效果之aPTT凝塊時間分析的結果。顯示針對使用獲自患有A型血友病之患者之血漿的一階段aPTT凝塊分析中此等抗體之劑量反應，表明70 BU之對FVIII的專一性抑制子水平。加點水平線指示外加人類IgG4同型對照組之抑制子血漿的凝塊時間。

[圖43]顯示在獲自患有A型血友病之患者之血漿的情況下，凝血酶產生分析中IgG4雙專一性抗體IXAX-1280.0999.0325、IXAX-1441.0999.0325及AbE（均在蛋白A上純化，接著進行陽離子交換層析）之凝血酶峰高度（Cmax）劑量反應，表明70 BU之對FVIII的專一性抑制子水平。指示各稀釋液以nM為單位之雙專一性抗體濃度。

[圖44]顯示在獲自患有A型血友病之患者之血漿的情況下，凝血酶產生分析中IgG4雙專一性抗體（A）IXAX-1280.0999.0325、（B）IXAX-1441.0999.0325及（C）AbE（均在蛋白A上純化，接著進行陽離子交換層析）之劑量反應，表明70 BU之對FVIII的專一性抑制子水平。所分析之雙專一性抗體濃度為100、33.3、11.1、3.7及1.23 nM。加灰色陰影區域指示正常混合血漿之凝血酶產生。TGA觸

發劑為FIXa。

【實施方式】

血液凝結

【0068】 圖1中圖解血液凝結級聯。凝結或凝塊係最重要之生物過程之一，其阻止自受損血管失血以允許該血管得到修復。凝結機制涉及血小板之活化、黏著及凝集以及纖維蛋白之沈積及成熟。凝結之異常調節可導致過度出血（血友病）或阻塞性凝塊（血栓形成）。凝結作用在所有哺乳動物中高度保守。其由凝血因子之複雜網路控制。在血管內層之內皮受損時起始凝結。內皮下組織因子（TF）暴露於血漿因子VII（FVII）引起初級止血（外在路徑）：鬆軟的塞形成於損傷位點處。另外的凝血因子，尤其因子IX（FIX）及因子VIII（FVIII）之活化引起次級止血（內在路徑）：形成纖維蛋白股以強化該塞。外在路徑及內在路徑最終彙聚至共同點：因子Xa/Va複合物之形成，其與鈣一起且結合在磷脂表面，由凝血酶原（因子II）產生凝血酶（因子IIa）。

【0069】 FVIII由凝血酶或因子Xa（factor Xa；FXa）裂解，且所得因子VIIIa（factor VIIIa；FVIIIa）提供由A1次單元、A2次單元及輕鏈組成之異三聚結構。在活化後且在鈣離子及磷脂表面（在血小板上）存在下，FVIIIa經其輕鏈及A2次單元結合至FIXa，且同時經其A1次單元結合至FX，形成活性內在「X酶（tenase/Xase）」複合物，其中FVIIIa輔因子使FIXa與FX接近且亦變構地提高FIXa之催化速率常數。參見圖2a。因子X由FIXa之絲胺酸蛋白酶活性活化，且凝塊級聯繼續，以纖維蛋白沈積結束，其為血凝塊之結構聚合物。

【0070】 血友病經由因缺少FVIII輔因子活性（A型血友病）或缺少FIX酶活性（B型血友病）所致的X酶複合物缺乏產生。

因子IX（FIX）

【0071】 因子IX為絲胺酸蛋白酶，其需要因子VIII作為輔因子。其以無活性前驅物形式在血液中循環，該前驅物在止血挑戰時經由內在或外在路徑活化，如上文所論述。

【0072】 除非上下文另有要求，否則本文所提及之因子IX為人類因子IX，且因子IXa為人類因子IXa。

【0073】 人類因子IX之胺基酸序列在圖3中顯示。因子IX基因為大致34 kb長且含有8個外顯子。轉錄物包含短5'非轉譯區、開讀框外加終止密碼子及3'非轉譯區。ORF編碼461個胺基酸之前原蛋白（pre-pro-protein），其中前序列（信號肽）引導因子IX分泌，原肽序列提供維生素K依賴性羧化酶之結合域，該羧化酶羧化相鄰GLA域中之某些麩胺酸殘基，且其餘部分代表因子IX酶原，其在前序列及原序列移除之後進入循環。成熟的415個殘基之FIX蛋白自N至C端含有：GLA域，其中12個麩胺酸殘基在轉譯後經γ羧化；兩個類表皮生長因子（epidermal growth factor；EGF）域；活化胜肽序列；及催化性絲胺酸蛋白酶域。FIX由經由內在路徑產生之活化因子XI，或由外在路徑之TF/FVIIa複合物活化。不管怎樣，活化均涉及R145之後的肽鍵裂解（α裂解）及R180之後的肽鍵裂解（β裂解），釋放對應於中間序列之活化胜肽，且從而產生活化FIXa分子，其具有由輕鏈之C132與重鏈之C289之間的雙硫橋鍵接合之N端輕鏈（GLA-EGF-EGF）及C端重鏈（催化域）。殘基編號指代成熟FIX多肽序列中之胺基酸。在X酶複合物形成處之磷脂表面上，FIXa之GLA域與磷脂締合，而催化域立於高於（>70 Å）磷脂表面，且受FVIIIa之A2域調節。[7, 8]。

【0074】 B型血友病（FIXa活性缺乏症）之分子基礎多樣，包括多種點突變、無義突變、mRNA剪接位點突變、缺失、插入或活化裂解位點處之誤義突變[9]。

【0075】 與FVIIIa之結合中涉及活化FIX（FIXa）之催化（蛋白酶）域。此域中之殘基E245結合鈣離子，且此位置處之突變可減少與FVIII之結合且導致B型血友病，例如取代E245V。由殘基330-338形成之FIX螺旋內的突變亦與減少的與FVIII結合及因此與B型血友病有關。

【0076】 亦已報導因子IX中之非病原性突變，包括單核苷酸多型性（single nucleotide polymorphism；SNP）及長度多型性，其評述於[9]中。此等包括外顯子6中之MnII SNP，引起殘基148處之T/A取代（馬爾默多型性（Malmö polymorphism）），其在美國白人及黑人群體中係相對共同的[9]。.

因子X（FX）

【0077】 除非上下文，否則本文所提及之因子X為人類因子X，且因子Xa為人類因子Xa。人類FX之胺基酸序列在圖4中顯示。

【0078】 FX亦被稱作斯圖亞特-普勞厄因子（Stuart-Prower factor）。其為絲胺酸內肽酶。FX可由因子IX（與其輔因子因子FVIII一起，如上文所描述）或因子VII（以及其輔因子組織因子）藉由水解成因子Xa而活化。FX藉由在兩個位置，Arg-Thr鍵處及隨後Arg-Ile鍵處裂解凝血酶原起作用，得到活性凝血酶。

抗原結合

【0079】 雙專一性抗原結合分子之所要特徵為其以允許所結合之FIXa活化所結合之FX的方式結合FIXa及FX。

【0080】 為了使FIXa與FX在一起且從而促進由FIXa進行之FX活化，雙專一性抗原結合分子可同時結合此兩種輔因子。結合可依序進行，例如可在第一結合臂與其同源抗原之間形成初始二元複合物，接著第二結合臂與其同源抗原結合。原則上此兩個結合事件可以任一順序發生，亦即FIXa後接FX，或FX後接

FIXa。分子編排（choreography）受兩個結合位點對其各別抗原之相對親和力影響。在雙專一性抗原結合分子之群中，預期FIXa及FX、多種不同複合物並行存在。因此，池將包含游離抗原結合分子、游離FIXa、游離FX、與抗原結合分子複合之FIXa、與抗原結合分子複合之FX及FIX、FX及抗原結合分子之三元複合物，其中此等物種中之每一者按照個別相互作用之相對締合速率及解離速率以不同比例存在。

【0081】 雙專一性抗原結合分子對FIXa之親和力比對FX之親和力高可能較佳。將設想此類雙專一性分子與FIXa形成初始複合物，其繼而將結合且活化FX。對FX之相對低親和力降低不完全抗體-抗原複合物（亦即，不含FIXa）中所結合之FX的比例。此之潛在優點為其允許較大比例之FX保持游離以與可存在於患者血液中之任何FVIII接合。A型血友病涵蓋一系列FVIII缺乏，在功能性FVIII之輕度缺乏至完全不存在的範圍內。對於保留一些功能性FVIII之彼等患者，可能需要儘可能保留此天然活性。因此，可能需要提供雙專一性抗原結合分子，其中FX結合臂不與FVIII競爭與FX之結合。

【0082】 較佳FX結合臂對FX之親和力比對FXa之親和力高。對FXa之低親和力促進活化產物之釋放，完成FVIII模擬分子在凝結級聯中之作用且釋放FX結合位點以便再次使用。在各種具體實例中，本文所描述之雙專一性物（例如，抗體IXAX-1280.0999.0325或抗體IXAX-1441.0999.0325）、此類雙專一性物之FX結合臂（例如，包含T0999H VH域之結合臂）或包含兩個此類臂之同二聚體的抗FX單專一性抗體對FX之親和力比對FXa之親和力高至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少10倍、至少100倍，例如對FX之親和力比對FXa之親和力高至少1000倍，且視需要不顯示與FXa之顯著結合，例如如藉由ELISA所量測。舉例而言，在各種具體實例中，雙專一性物、FX結合臂或抗FX單專一性抗體（例如，TINA-0999.0325）不結合人類FXa，如藉由ELISA所測定且參照陰性對照組

IgG。作為ELISA之替代方案，可藉由SPR量測親和力，且將對FX之親和力與對FXa之親和力進行比較。

FIXa結合

【0083】 雙專一性抗原結合分子之FIXa結合臂可結合FIXa之輕鏈及/或重鏈。初始研究表明實施例中所描述之N128譜系之FIXa結合臂不結合呈分離狀態（在不存在重鏈之情況下）的FIXa輕鏈。

【0084】 本發明之雙專一性抗原結合分子（或其FIXa結合多肽臂）因此可為結合包含重鏈及輕鏈之FIXa分子，且在不存在重鏈之情況下不結合FIX輕鏈的分子。視需要，FIXa結合臂識別由FIXa重鏈及輕鏈之組合形成或由其穩定化的抗原決定基。其可例如僅與FIXa分子中之輕鏈接觸，結合僅在輕鏈與重鏈組合存在於FIXa分子中時暴露或穩定化之抗原決定基。可替代地，其可接觸包含來自輕鏈及重鏈兩者之一或多個殘基，或包含單獨的重鏈之殘基的抗原決定基。

【0085】 根據本發明之抗原結合分子，或其FIXa結合多肽臂，可以10 mM或更低、較佳5 mM或更低、1 mM更佳或更低之親和力（以KD量測）結合人類FIXa之EC域。舉例而言，KD可在1 nM與3 μM之間。

【0086】 結合人類FIXa之KD可在0.1 μM與1 μM之間，例如在0.15 μM與0.3 μM之間。KD可為0.6 μM或更低、0.5 μM或更低、0.4 μM或更低、0.3 μM或更低、0.25 μM或更低或2 μM或更低。KD可為至少0.1 μM，例如至少0.2 μM。其可為0.1 μM至0.5 μM。

【0087】 KD可在10 nM與100 nM之間，例如在25 nM與75 nM之間。

【0088】 KD可為50 nM或更低、10 nM或更低、5 nM或更低、2 nM或更低或1 nM或更低。KD可為0.9 nM或更低、0.8 nM或更低、0.7 nM或更低、0.6 nM或更低、0.5 nM或更低、0.4 nM或更低、0.3 nM或更低、0.2 nM或更低或0.1 nM

或更低。KD可為至少0.001 nM，例如至少0.01 nM或至少0.1 nM。KD可在0.1 nM至10 nM之間。

【0089】 根據本發明之抗原結合分子，或其FIXa結合多肽臂，可以在0.1 μM與1 μM之間，例如在0.15 μM與0.3 μM之間的親和力（以KD量測）結合人類FIX。KD可為0.6 μM或更低、0.5 μM或更低、0.4 μM或更低、0.3 μM或更低、0.25 μM或更低或2 μM或更低。KD可為至少0.1 μM，例如至少0.2 μM。

【0090】 與FIX相互作用之KD可與FIXa相互作用之KD相當，例如與對FIXa之親和力相比，FIXa結合臂對FIX之親和力中可存在小於25%，視需要小於10%之差異。與FIXa相比，與FIX相互作用之KD中可能不存在統計顯著差異。

【0091】 如本文別處所描述，可使用表面電漿子共振（surface plasmon resonance；SPR）測定親和力，例如其中結合臂與固體表面偶合，視需要呈二聚體形式（例如，呈單專一性IgG形式），其中在25℃下，溶液中之抗原作為分析物。

FX結合

【0092】 根據本發明之抗原結合分子，或其FX結合多肽臂，可以10 mM或更低、較佳5 mM或更低、更佳1 mM或更低之KD結合人類FX之EC域。舉例而言，KD可在5 μM與1 nM之間，例如在5 μM與10 nM之間。

【0093】 KD可在0.1 μM與2 μM之間，例如在0.1 μM與1 μM之間，例如在0.15 μM與0.3 μM之間。KD可為0.6 μM或更低、0.5 μM或更低、0.4 μM或更低、0.3 μM或更低、或0.25 μM或更低。KD可為至少0.1 μM。

【0094】 KD可為50 nM或更低、10 nM或更低、5 nM或更低、2 nM或更低或1 nM或更低。KD可為0.9 nM或更低、0.8 nM或更低、0.7 nM或更低、0.6 nM或更低、0.5 nM或更低、0.4 nM或更低、0.3 nM或更低、0.2 nM或更低或0.1 nM

或更低。KD可為至少0.001 nM，例如至少0.01 nM或至少0.1 nM。舉例而言，KD可在1 nM至100 nM之間。KD可在1 nM至10 nM之間。

【0095】 如本文別處所描述，可使用表面電漿子共振（SPR）測定親和力，例如其中結合臂與固體表面偶合，視需要呈二聚體形式（例如，呈單專一性IgG形式），其中在25℃下，溶液中之抗原作為分析物。

抗原結合親和力之量測

【0096】 抗原結合分子對結合FIX、FIXa、FX及FXa之親和力可就結合相互作用之平衡解離常數KD、締合（association/on）速率（Ka）及解離（dissociation/off）速率（kd）之比率Ka/Kd而言定量。抗原結合之KD、Ka及Kd可使用表面電漿子共振（SPR）量測。示例SPR程序及條件陳述於實施例10中。

【0097】 可使用SPR用呈單價形式之抗原結合多肽臂，例如包含抗原結合位點之抗體Fab或Fv或具有針對所討論之抗原之單一抗原結合臂的異二聚免疫球蛋白（例如，IgG）進行親和力定量。可替代地，可方便地測定呈二價形式之抗原結合多肽臂，例如包含同二聚抗原結合臂之IgG的親和力。SPR可包含將抗原結合多肽臂之二聚體塗佈至生物感測器晶片上（直接地或間接地），將抗原結合多肽臂暴露於一系列濃度下之緩衝溶液中的抗原，偵測結合及計算結合相互作用之平衡解離常數KD。SPR可在25℃下進行。適合之緩衝溶液為150 mM NaCl，0.05 %清潔劑（例如，P20）及3 mM EDTA，pH 7.6。含2.5 mM $CaCl_2$之HBS-P 1×（10 mM HEPES pH 7.4，150 mM NaCl，3 mM EDTA，0.05%聚山梨醇酯20 pH 7.6）為示例緩衝液。可使用可為所使用之儀器固有的標準演算法將結合數據擬合至1:1模型。已知多種SPR儀器，諸如Biacore™、ProteOn XPR36™ (Bio-Rad®)及KinExA®（Sapidyne Instruments公司）。

交叉反應性

【0098】 調節體可需要候選治療性分子在其推進至人類臨床試驗之前在實驗室動物中展現治療功效。所獲取之A型血友病動物模型的一實例為食蟹獼猴，其經由FVIII中和抗體或針對FVIII之小分子抑制劑的投予而缺乏血液凝塊，從而複製人類A型血友病患者之表型。為了使得能夠在動物模型中測試雙專一性抗原結合分子，需要各臂之結合位點具有與來自一或多種非人類哺乳動物之對應抗原的交叉反應性。因此，抗原結合分子之FIXa結合位點可結合鼠類（例如，小鼠或大鼠）、兔或非人類靈長類（例如，食蟹獼猴）FIXa以及人類FIXa，且FX結合位點可結合鼠類（例如，小鼠或大鼠）、兔或非人類靈長類（例如，食蟹獼猴）FXa以及人類FXa。

【0099】 定量抗原結合分子（或更精確而言，其抗原結合位點）之物種交叉反應性程度的一種方式係作為其與一種物種之抗原與另一物種之抗原相比的親和力倍數差，例如相對於食蟹獼猴抗原，對人類抗原之親和力的倍數差。親和力可以KD定量，其指代抗原與抗原結合分子之結合的平衡解離常數。KD可藉由如本文別處所描述之SPR測定。

【0100】 物種交叉反應性結合分子對結合人類及非人類抗原之親和力的倍數差可為30倍或更低、25倍或更低、20倍或更低、15倍或更低、10倍或更低或5倍或更低。換言之，結合人類抗原之細胞外域之KD可在結合非人類抗原之細胞外域之KD的30倍、25倍、20倍、15倍、10倍或5倍內。

【0101】 較佳地，人類及非人類抗原之結合親和力在10倍或更低範圍內，更佳5倍內或2倍內。結合非人類FIXa之KD，例如如藉由表面電漿子共振所測定，可比結合人類FIXa之KD高至多10倍（較佳至多5倍或至多2倍）或低至多10倍（較佳低至多5倍或至多2倍）。類似地，結合非人類FX之KD，例如如藉由SPR所測定，可比結合人類FX之KD高至多10倍（較佳至多5倍或至多2倍）或低至多

10倍（較佳至多5倍或至多2倍）。測定親和力之方法在本文別處描述。

【0102】 若結合兩種物種之抗原的KD符合閾值，例如若結合人類抗原之KD及結合非人類抗原之KD均為10 mM或更低、較佳5 mM或更低、更佳1 mM或更低，則結合分子亦可視為具有物種交叉反應性。KD可為10 mM或更低、5 mM或更低、2 mM或更低或1 mM或更低. KD可為0.9 nM或更低、0.8 nM或更低、0.7 nM或更低、0.6 nM或更低、0.5 nM或更低、0.4 nM或更低、0.3 nM或更低、0.2 nM或更低或0.1 nM或更低。

【0103】 儘管對結合不同物種之抗原的物種交叉反應性可為有利的，但儘管如此亦需要FIXa結合臂及FX結合臂對其各別抗原之選擇性以避免非所需副作用。因此，在體內，FIX/FIXa及FX/FXa較佳為抗原結合分子所結合之唯一抗原。

FIXa介導之FX活化的增強

【0104】 可在試管內或活體內分析中測定雙專一性抗原結合分子增強FIXa介導之FX向FXa活化的能力。

【0105】 適合試管內分析為實施例3及實施例7中所例示及圖7中所示出之FX活化分析。該分析包含

(i) 在適於形成FXa之條件下（例如，在磷脂存在下，在37℃下之緩衝溶液中），使雙專一性抗原結合分子與FIXa及FX接觸

(ii) 添加可由FXa裂解以產生可偵測產物之受質，及

(iii) 偵測，及視需要量化可偵測產物之存在。

【0106】 詳細方案陳述於實施例7中。

【0107】 可將產物之水平與對照組分析相比，在對照組分析中，反應混合物中不存在FIXa-FX雙專一性抗原結合分子。與對照組相比，在雙專一性物之情況下的分析中產物水平的顯著差異指示雙專一性物能夠增強FIXa介導之FX活

化。可包括FVIII作為陽性對照組。

【0108】 可將產物之水平與FIXa-FX雙專一性抗原結合分子為艾美賽珠單抗之分析相比。根據本發明之雙專一性物可將FIXa介導FX活化成FXa增強與艾美賽珠單抗相同或類似的程度（例如，在10%差異內或在5%差異內），或增強更大程度（例如，如藉由可偵測產物之水平所量測，FX向FXa之活化比在艾美賽珠單抗之情況下所達成的活化多大於10%）。較佳雙專一性抗體將FIXa介導FX活化成FXa增強與艾美賽珠單抗至少相同的程度。該分析典型地在37℃之生理溫度下進行。用於分析之雙專一性物的適合濃度在本文實施例中指定，例如12.5 μg/ml（10.4 nM）或125 nM。

【0109】 另一適合分析為量測FVIII缺乏型血漿中之活化部分凝血激酶時間（aPTT），其可在存在或不存在抑制劑之情況下進行，且可用於將雙專一性分子之活性與重組人類FVIII進行比較。此分析在實施例8中例示。aPTT為提供血凝塊形成之整體綜觀及提供作為分析讀出之凝結時間的試驗指標分析。在aPTT分析中，FVIII缺乏型血漿將典型地具有大約80至90秒之凝結時間。本發明之雙專一性抗原結合分子可有效減少aPTT分析中之凝結時間（與陰性對照組相比）。在根據本發明之雙專一性抗原結合分子之情況下，aPTT分析中人類FVIII缺乏型之凝結時間可例如與在重組人類FVIIIa之情況下的凝結時間相同或更少。正常（FVIII+）人類血漿之生理凝塊時間典型地< 40秒，例如在37 s至34 s範圍內。在提供活化FVIIIa後，利用FVIII缺乏型血漿可達成類似值，其經由將設備/量測相對於參考值校準提供標準化分析之合宜方式。可替代地，正常（FVIII+）人類血漿之凝結時間可用於參考，aPTT分析藉由經由添加鈣誘導凝結開始。該分析典型地在37℃之生理溫度下進行。用於該分析之雙專一性物的適合濃度在本文實施例中指定，且包括0.1 mg/ml（44 nM）、0.3 mg/ml（133 nM）及0.5 mg/ml（222 nM）。

【0110】 本發明之雙專一性抗原結合分子可在aPTT分析中產生在FVIIIa之凝結時間的10秒內之凝結時間（亦即，比在FVIIIa之情況下的aPTT分析之凝結時間多至多10秒或少至多10秒）。較佳地，在本發明之雙專一性抗原結合分子之情況下的aPTT分析中之凝結時間少於在FVIIIa之情況下的凝結時間。雙專一性抗原結合分子可減少凝結時間至少於40秒、少於35秒或少於30秒。凝結時間可在20秒與40秒之間，例如在20秒與30秒之間。較佳凝結時間為22秒至28秒，例如24秒至26秒。

【0111】 功能之另一量度為在雙專一性抗原結合分子存在下，FVIII缺乏型血漿中凝血酶之產生速率。雙專一性抗體之活性可在凝血酶產生分析（TGA）中量測。[10]。已描述多種凝血酶產生分析，如最近所評述[11]。基本上，TGA包含在添加測試分子（此處，候選雙專一性抗體）之後，隨時間推移量測凝血酶原向凝血酶之轉化（活化），其中經由凝血酶裂解受質形成可偵測產物來偵測凝血酶。

【0112】 參考圖1，應記住存在外在組織因子（TF）路徑以起始凝結級聯。表現TF之細胞通常駐存在血管外，且在組織損傷後，此類帶有TF之細胞與循環血小板形成接觸。TF充當促進少量因子IX及X由因子VIIa活化的輔因子。活化因子Xa及因子V在帶有TF之細胞上形成凝血酶原酶複合物，產生有限量之凝血酶。新產生之凝血酶活化在損傷位點處累積之血小板及存在於血小板上之因子XI。需要血小板結合FXIa以確保FIXa之進一步活化。鑒於TGA為活體外分析，不存在帶有TF之細胞且必須供應凝結觸發劑以起始級聯。商業分析典型地使用重組TF/磷脂混合物來起始凝結[11]。本文所例示之TGA方法（參見實施例13）使用因子IXa/磷脂混合物作為觸發劑，不過可使用其他上游活化劑，諸如FXIa。

【0113】 為了進行TGA，使FVIII缺乏型血漿與以下者接觸以產生條件：（i）觸發試劑，（ii）可由凝血酶轉化為可偵測產物之受質，例如在由凝血酶裂

解時產生可視覺偵測之產物的螢光或顯色受質，及（iii）測試分子（例如，雙專一性抗體），在該等條件下，FVIII模擬活性之存在將引起凝血酶產生及因此來自可偵測產物之信號。典型地，血漿將不具有游離金屬離子（諸如鈣），其為血液凝塊級聯（圖1）中所必需的。可供應Ca^{2+}離子（例如，呈溶液中之$CaCl_2$形式）以起始分析，例如其可含於受質溶液內。在起始之後，例如藉由偵測螢光或色彩，隨時間推移監測（較佳連續，或以頻繁間隔，例如約每20秒）可偵測產物之產生（代表凝血酶之產生）。可使用讀盤機，例如以監測螢光受質向螢光團之轉化。TGA在37℃之生理溫度下進行。

【0114】 可藉由相對於添加至對照組血漿中之凝血酶的已知濃度進行校準，將螢光轉換為凝血酶濃度。隨後可產生凝血酶曲線（圖26、圖27）。

【0115】 較佳地，將雙專一性抗體（或其他測試分子）針對TGA中之使用適合地純化（例如，藉由蛋白A層析及離子交換層析或疏水相互作用層析），例如以至少95%雙專一性異二聚體之組成物提供雙專一性物（亦即，應存在不超過5%同二聚或其他抗體污染物）。較佳儘可能提供接近100%純度之測試分子。其可為約98%、99%或100%純雙專一性物。

【0116】 在螢光TGA中，來自健康個體之血漿的大致參考範圍為Cmax 200至450 nM及Tmax 5至8分鐘[11]。亦可將TGA中之活性相對於來自健康個體、患有重度FVIII缺乏症之患者及FVIII輸注後之患有重度FVIII缺乏症之患者之血漿的公開代表性凝血酶產生曲線進行比較。[12]。為了標準化，亦可將TGA中之效能相對於代表已知濃度下之陽性對照組的校準劑進行比較。可將測試雙專一性物之稀釋系列相對於一系列已知固定濃度下之校準劑進行比較。適合校準劑為艾美賽珠單抗校準劑。艾美賽珠單抗校準劑可商購，由外加100 μg/mL艾美賽珠單抗（Hemlibra®）之FVIII免疫耗竭檸檬酸化人類血漿製備且進一步包含緩衝劑及穩定劑。其以凍乾形式供應且在TGA中使用之前在水中復水。校準劑小瓶

（phial）中之艾美賽珠單抗的精確濃度已知，因此可在對濃度標準化之後，將分析中之測試雙專一性分子的活性相對於校準劑之活性進行比較。作為相對於艾美賽珠單抗比較雙專一性抗體之替代對照組，可將TGA中測試雙專一性抗體之效能相對於具有艾美賽珠單抗之胺基酸序列之對照組雙專一性抗體的效能進行比較，其中測試雙專一性抗體及具有艾美賽珠單抗之胺基酸序列的雙專一性抗體在TGA中在相同條件下測試。

【0117】 TGA可用於界定凝血酶產生之六個態樣的特徵：滯後時間（滯後）、達至峰之時間（Tmax）、最大峰高度（Cmax）、內源性凝血酶潛能（endogenous thrombin potential；ETP）、速度指數（velocity index；VI）及「尾起始（tail start）」或向基線之返回。滯後時間代表凝血酶峰開始產生之前的起始階段，其中觸發之添加引起凝結級聯之活化。一旦起始，則在傳播階段期間快速產生大量凝血酶。達至峰之時間代表達到最大凝血酶峰高度（Cmax）所花費的時間，ETP代表所產生之凝血酶的總量，且速度指數界定滯後時間與達至峰之時間之間斜率的特徵。向基線之返回（尾起始）反映對凝血酶形成之抑制（藉由活化蛋白C）及對已形成之凝血酶的去活化（藉由抗凝血酶）。Cmax及/或Tmax典型地為用於代表TGA中之活性的關鍵量度。可針對固定濃度，例如1 nM、3 nM、10 nM、30 nM、100 nM或300 nM下之雙專一性物測定TGA中之參考值（例如，Cmax、Tmax、滯後時間等）。可在一系列濃度，例如1 nM、3 nM、10 nM、30 nM、100 nM及300 nM及/或其他濃度下量測參數以獲得完整劑量反應曲線，允許隨後測定EC50值。劑量反應曲線可使用非線性log(抗體)對反應變斜率模型（例如，變斜率4參數邏輯回歸模型，其可使用GraphPad Prism v8.0.0進行）擬合。EC50為測試分子（例如，抗體）之濃度，在該濃度下達到半最大效果（在基線與量測參數之最大值中間）。可根據劑量反應曲線測定EC50。在EC50數據之情況下的工作實施例呈現在本文實施例14中。

【0118】 在一個具體實例中，TGA包含：

（a）使不具有游離鈣離子之FVIII缺乏型血漿與以下者接觸：

（i）觸發試劑，其包含因子IXa/磷脂混合物，

（ii）溶液，其包含在由凝血酶裂解時產生可視覺偵測之螢光團的螢光受質（例如，2 nM ZGGR-AMC螢光受質），及鈣離子（例如，100 mM CaCl2），（例如，來自Stago之FluCa試劑），及

（iii）雙專一性抗體（例如，在95%至100%，例如99%至100%純度下），

（b）在37℃下在FVIII模擬活性之存在將引起凝血酶產生及因此來自螢光團之信號的條件下培養血漿，

（c）隨時間推移偵測螢光以監測螢光受質向螢光團之轉化，

（d）相對於來自預定濃度下之凝血酶溶液的螢光校準所偵測到之螢光，及

（e）測定凝血酶曲線之一或多個參數，其中該等參數為：

達到的最大凝血酶峰高度（Cmax），

達到最大凝血酶峰高度所花費的時間（Tmax），及/或

凝血酶峰開始產生之前起始階段的長度（滯後時間）。

【0119】 在雙專一性抗體之一系列濃度下測定該一或多個參數，以獲得包括基線及反應之頂部平線區（最大值）的完整劑量反應曲線。可使用非線性log[抗體]對反應參數變斜率模型（4參數邏輯回歸模型）將劑量反應曲線擬合至數據點。根據該劑量反應曲線測定EC50。可在測試雙專一性抗體與艾美賽珠單抗（例如，艾美賽珠單抗校準劑，如可獲自Enzyme Research Laboratories）之間比較該一或多個參數，或該一或多個參數之EC50。

【0120】 根據本發明之雙專一性抗體較佳在螢光TGA中展現類似於或大於艾美賽珠單抗的效力。較高效力可由該分析中一或多個參數，例如Cmax、Tmax或滯後時間的較低EC50表示。如本文實施例中所展現，本發明之具體實例在較

低濃度下始終展現比艾美賽珠單抗更大的效力。參見例如圖29、圖30、圖31、圖33及圖34中所呈現之結果。

【0121】 螢光TGA中之最大反應（例如，最高Cmax、最低Tmax、最短滯後時間等）亦值得注意。最大反應為隨著抗體濃度提高，量測參數（例如，Cmax）平穩之水平，且代表可達成的最大水平（例如，最大Cmax）。過度最大反應可能與雙專一性分子過量給藥之風險提高相關，包括特徵由促凝血路徑異常增加的活化界定之消耗性凝血病或播散性血管內凝血（disseminated intravascular coagulation；DIC）的風險。高凝結性（hypercoagulability）可經由諸如動脈/靜脈血栓形成、栓塞及血栓性微血管病的凝血病事件危害患者安全，且將因此縮窄治療窗，亦即，達成有益效果而無不可接受的副作用或不良事件之風險的劑量或血漿濃度範圍。

【0122】 由於艾美賽珠單抗基於在人類臨床試驗中被認為可接受之安全概貌已得到法規批准，因此TGA中艾美賽珠單抗之最大反應代表已建立之安全極限。視需要，本發明之雙專一性物在TGA中之最大Cmax及/或最大Tmax反應與艾美賽珠單抗的差異不超過20%（例如，不超過15%或不超過10%）。可使用艾美賽珠單抗校準劑或艾美賽珠單抗之序列一致類似物測定此等參考值。

【0123】 本發明之雙專一性物可在TGA中展現如下最大反應：

- TGA中之Cmax不超過500 nM。視需要Cmax之最大反應不超過450 nM，例如不超過400 nM。Cmax之最大反應可在200 nM與450 nM之間，例如在250 nM與350 nM之間；及/或

- TGA中之Tmax不低於1分鐘之最大反應。視需要Tmax之最大反應不少於5分鐘、不少於4分鐘、不少於3分鐘或不少於2分鐘。Tmax之最大反應可在2分鐘與10分鐘之間，例如在2分鐘與8分鐘之間或在5分鐘與8分鐘之間.

【0124】 如藉由螢光TGA所測定，根據本發明之雙專一性抗原結合分子可

具有在100 nM至450 nM（例如，200 nM至450 nM）範圍內之Cmax，例如其中在該分析中，雙專一性抗體在100 nM或300 nM之濃度下。Cmax較佳至少200 nM，更佳至少250 nM或至少300 nM。雙專一性物之Cmax可與艾美賽珠單抗之Cmax相同或類似（例如，與其差異在10%內），或其可大於艾美賽珠單抗之Cmax。在該分析中，雙專一性物之Cmax EC50可在艾美賽珠單抗之Cmax EC50的10%內或更低。在EC50低於艾美賽珠單抗時，在本發明之雙專一性物與艾美賽珠單抗之間TGA中之Cmax EC50的差異可為至少2倍、至少3倍、至少4倍或至少5倍。視需要TGA中之Cmax EC50可具有至多10倍、至多15倍或至多20倍的差異。螢光TGA中雙專一性抗原結合分子之Cmax的EC50可低於50 nM，例如在1 nM與50 nM之間、在5 nM與20 nM之間或在5 nM與10 nM之間。

【0125】 根據本發明之雙專一性抗原結合分子可具有8分鐘或以下的Tmax，例如在4至8分鐘範圍內，如藉由螢光TGA所測定，例如其中在該分析中，雙專一性抗體在100 nM或300 nM之濃度下。雙專一性物之Tmax可與艾美賽珠單抗之Tmax相同或類似（例如，與其差異在10%內），或其可少於艾美賽珠單抗之Tmax。在該分析中，雙專一性物之Tmax EC50可在艾美賽珠單抗之Tmax EC50的10%內或更低。

【0126】 在螢光TGA中，雙專一性抗原結合分子之Tmax的EC50可低於5 nM，例如低於3 nM或低於2 nM。其可在1 nM與5 nM之間，例如在1 nM與2 nM之間。

【0127】 如藉由螢光TGA所測定，根據本發明之雙專一性抗原結合分子可具有2至6分鐘之滯後時間，例如其中在該分析中，雙專一性抗體在100 nM或300 nM之濃度下。雙專一性物之滯後時間可與艾美賽珠單抗之滯後時間相同或類似（例如，與其差異在10%內），或其可低於艾美賽珠單抗之滯後時間。在該分析中，雙專一性物之滯後時間EC50可在艾美賽珠單抗之滯後時間EC50的10%內或

更低。

雙專一性抗原結合分子

【0128】 雙專一性抗原結合分子包含FIXa結合多肽臂及FX結合多肽臂。其可為多鏈或單鏈多肽分子。儘管FIXa結合多肽臂及FX結合多肽臂代表雙專一性分子之不同部分，但一種多肽可視需要形成FIXa結合臂及FX結合臂兩者之全部或部分。

【0129】 多肽結合臂為雙專一性分子之區，其包含抗原（FIXa或FX）中之一種的結合位點。雙專一性分子之一個或兩個抗原結合位點可由多肽臂中之一組互補決定區（或胜肽環）提供，其中多肽臂為任何適合之支架多肽，無論抗體（例如，抗體Fv區）或非抗體分子之支架多肽。結合臂可包含一種或多於一種（例如，兩種）多肽或其部分（例如，域）。

【0130】 本發明於本文中針對雙專一性抗體詳細描述，其中抗原結合多肽臂中之至少一者由抗體VH及/或VL域，視需要Fv區中之一組CDR提供。

【0131】 抗體為免疫球蛋白或包含免疫球蛋白域之分子。抗體可為IgG、IgM、IgA、IgD或IgE分子，或包括其抗原專一性抗體片段之分子。術語「抗體」涵蓋包含抗體抗原結合位點之任何多肽或蛋白質。抗體抗原結合位點（互補位）為結合至其目標抗原之抗原決定基且與該抗原決定基互補之抗體的部分。術語「抗原決定基」係指抗體所結合之抗原的區。抗原決定基可定義為結構性或功能性的。功能性抗原決定基一般為結構性抗原決定基之子集，且具有直接促成相互作用之親和力的彼等殘基。抗原決定基亦可為構形的，亦即，由非線性胺基酸構成。在某些具體實例中，抗原決定基可包括為諸如胺基酸、糖側鏈、磷醯基或磺醯基之分子之化學活性表面群組的決定子，且在某些具體實例中，可具有特定三維結構特徵及/或特定電荷特徵。

【0132】 抗體抗原結合位點由抗體VH及/或VL域中之一組互補決定區（CDR）提供，且能夠結合抗原。在一實例中，抗體結合位點由單一可變域，例如重鏈可變域（VH域）或輕鏈可變域（VL域）提供。在另一實例中，結合位點由VH/VL對（Fv）或兩個或更多個此類對提供。

【0133】 抗體可變域為抗體之輕鏈及重鏈的部分，其包括互補決定區（CDR；亦即，CDR1、CDR2及CDR3）及架構區（framework region；FR）之胺基酸序列。因此，CDR及FR在VH及VL域中之各者內。VH域包含一組HCDR，且VL域包含一組LCDR。VH係指重鏈之可變域。VL係指輕鏈之可變域。各VH及VL典型地由三個CDR及四個FR構成，自胺基端至羧基端依以下次序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。分配給CDR及FR之胺基酸位置可根據IMGT命名法定義。抗體可包含抗體VH域，其包含VH CDR1、CDR2及CDR3及架構。其可替代地或另外包含抗體VL域，其包含VL CDR1、CDR2及CDR3及架構。抗體VH及VL域及CDR之示例序列形成本發明之部分。CDR根據IMGT系統定義[13]。本文所揭示之所有VH及VL序列、CDR序列、CDR組及HCDR組及LCDR組代表本發明之態樣及具體實例。如本文所描述，「CDR組」包含CDR1、CDR2及CDR3。因此，一組HCDR係指HCDR1、HCDR2及HCDR3，且一組LCDR係指LCDR1、LCDR2及LCDR3。除非另外說明，否則「CDR組」包括HCDR及LCDR。

【0134】 抗體可在抗體架構內包含一或多個CDR，例如一組CDR。架構區可具有人類生殖系基因區段序列。因此，抗體可為人類抗體，其具有在人類生殖系架構中包含一組HCDR的VH域。通常抗體亦具有VL域，其例如在人類生殖系架構中包含一組LCDR。抗體「基因區段」，例如VH基因區段、D基因區段或JH基因區段係指寡核苷酸，該寡核苷酸具有抗體部分自其中衍生之核酸序列，例如VH基因區段為寡核苷酸，其包含對應於FR1至CDR3之部分的多肽VH

域之核酸序列。人類v、d及j基因區段重組合以產生VH域，且人類v及j區段重組合以產生VL域。D域或區係指抗體鏈之多樣性域或區。J域或區係指抗體鏈之接合域或區。體細胞超突變可產生具有不與對應基因區段精確匹配或對準之架構區的抗體VH或VL域，但可使用序列比對來鑑別最接近基因區段且因此鑑別特定VH或VL域衍生自基因區段之哪一特定組合。當將抗體序列與基因區段比對時，可將抗體胺基酸序列與由基因區段編碼之胺基酸序列比對，或可將抗體核苷酸序列直接與基因區段之核苷酸序列比對。對應於本文所描述之示例抗體之架構區的生殖系基因區段在表S-12中指定。

【0135】 抗體可為包括恆定區之整個免疫球蛋白，或可為抗體片段。抗體片段為完整抗體之一部分，例如包含完整抗體之抗原結合區及/或可變區。抗體片段可包括一或多個恆定區域。

【0136】 本發明之抗體可為人類抗體或包含人類可變區及非人類（例如，小鼠）恆定區之嵌合抗體。本發明之抗體例如具有人類可變區，且視需要亦具有人類恆定區。

【0137】 因此，抗體視需要包括恆定區或其部分，例如人類抗體恆定區或其部分，諸如人類IgG4恆定區。舉例而言，VL域可在其C端部末端連接至抗體輕鏈κ或λ恆定域。類似地，抗體VH域可在其C端部末端連接至衍生自抗體同型，例如IgG、IgA、IgE及IgM及同型子類，諸如IgG1或IgG4中之任一者之免疫球蛋白重鏈恆定區的全部或部分（例如，CH1域或Fc區）。

【0138】 用酶木瓜蛋白酶消化整個（二價）免疫球蛋白產生兩個被稱為「Fab」片段的一致（單價）抗原結合片段，及「Fc」片段。Fc不具有抗原結合活性但能夠結晶。當在本文中使用時，「Fab」係指抗體之片段，其包括重鏈及輕鏈中之各者的一個恆定域及一個可變域。本文中之術語「Fc區」用於定義免疫球蛋白重鏈之C端區，包括天然序列Fc區及變異Fc區。「Fc片段」係指由雙硫

鍵結合在一起之兩個H鏈的羧基端部分。

【0139】 用酶胃蛋白酶消化抗體產生二價F(ab')2片段，其中抗體分子之兩條臂保持鍵聯。F(ab')2片段為二價片段，其包括在鉸鏈區由雙硫橋鍵鍵聯之兩個Fab片段。單鏈抗體（例如，scFv）為另一片段。可將兩種不同單價單專一性抗體片段（諸如scFv）鍵聯在一起以形成二價雙專一性抗體。

【0140】 當在本文中使用時，「Fv」係指保留抗原識別及抗原結合位點兩者之抗體的最小片段。此區由緊密、非共價或共價締合之一個重鏈可變域及一個輕鏈可變域的二聚體組成。在此組態中，各可變域之三個CDR相互作用以界定VH-VL二聚體表面上之抗原結合位點。集合地，六個CDR賦予抗體抗原結合專一性。然而，即使單一可變域（或僅包含三個對抗原具有專一性之CDR之Fv的一半）亦能夠識別且結合抗原，不過親和力通常比完整結合位點低。

【0141】 較佳地，雙專一性抗體為雙重結合抗體，亦即，其中兩個抗原結合域均由VH/VL對形成之雙專一性抗體。雙重結合抗體包括FIT-Ig（參見WO2015/103072，以引用之方式併入本文中）、mAb-dAb、塢與鎖（dock and lock）、Fab-臂交換、SEED體（SEEDbody）、三功能單抗（Triomab）、LUZ-Y、Fcab、κλ體（κλ-body）、正交Fab、sc雙功能抗體-Fc、雙功能抗體-Fc、串聯scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、胞內抗體、BiTE、雙功能抗體、DART、串聯雙鏈體（TandAb）、sc雙功能抗體、sc雙功能抗體-CH3、雙功能抗體-CH3、三重體（Triple body）、微型抗體（Miniantibody）、微型體（minibody）、scFv-CH3 KIH、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')2-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四價HCab、ImmTAC、臼包杵、具有共同輕鏈的臼包杵、具有共同輕鏈及電荷對之臼包杵、電荷對、具有共同輕鏈之電荷對、DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv及scFv4-Ig。

【0142】 在一個具體實例中，雙專一性抗體為雙專一性IgG，其包含FIXa結合多肽臂及FX結合多肽臂，各多肽臂包含重鏈及輕鏈。IgG為四聚免疫球蛋白，其包含

第一抗體重鏈及輕鏈對（重鏈-輕鏈對），其包含結合FIXa的Fv區，

第二重鏈-輕鏈對，其包含結合FX的Fv區，

其中各重鏈包含VH域及恆定區，且各輕鏈包含VL域及恆定區，且其中第一及第二重鏈-輕鏈對經由其重鏈恆定區之異二聚化締合，以形成免疫球蛋白四聚體。

【0143】 視需要，兩個多肽臂包含共同輕鏈，因此第一及第二重鏈-輕鏈對之輕鏈具有一致胺基酸序列（圖5）。可替代地，兩個多肽臂可包含不同輕鏈。

【0144】 雙專一性抗體可為對於結合FIXa而言及對於結合FX而言單價的。

抗體恆定區

【0145】 如上文所論述，抗體可以各種同型提供且提供有不同恆定區。抗體之Fc區由Fc受體識別且決定抗體介導細胞效應功能之能力，包括抗體依賴性細胞介導之細胞毒性（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity；ADCC）活性、補體依賴性細胞毒性（complement dependent cytotoxicity；CDC）活性及抗體依賴性細胞吞噬作用（antibody-dependent cell phagocytosis；ADCP）活性。此等細胞效應功能涉及將帶有Fc受體之細胞募集至目標細胞位點，引起抗體結合之細胞的殺死。

【0146】 在本發明之情形下，需要避免細胞效應功能，諸如ADCC、ADCP及/或CDC。因此，根據本發明之雙專一性抗原結合分子可不具有Fc效應功能，例如其可含有不介導ADCC、ADCP及/或CDC之Fc區，或其可不具有Fc區或不具

有整個抗體恆定區。抗體可具有無效應（effector null）的恆定區。

【0147】 抗體可具有重鏈恆定區，其結合一或多種類型之Fc受體但不誘導細胞效應功能，亦即，不介導ADCC、CDC或ADCP活性。此類恆定區可能無法結合負責觸發ADCC、CDC或ADCP活性之特定Fc受體。

【0148】 抗體可具有不結合Fcγ受體之重鏈恆定區，例如恆定區可包含Leu235Glu突變（亦即，其中野生型白胺酸殘基突變為麩胺酸殘基），其可稱作「E」突變，例如IgG4-E。重鏈恆定區另一視需要選用之突變為Ser228Pro（「P」突變），其藉由減少Fab臂交換提高穩定性。重鏈恆定區可為IgG4，其包含Leu235Glu突變及Ser228Pro突變兩者（EU編號）。此「IgG4-PE」重鏈恆定區無效應。替代無效應人類恆定區為失能IgG1。

【0149】 抗體恆定區可經工程改造以具有延長的活體內半衰期。實例包括「YTE」突變及其他延長半衰期之突變（Dall'Acqua, Kiener及Wu, JBC 281(33):23514-23524 2006及WO02/060919，其以引用之方式併入本文中）。三重突變YTE為IgG CH2域中3個胺基酸之取代，此等突變提供殘基252處之酪胺酸、殘基254處之蘇胺酸及殘基256處之麩胺酸，根據Kabat之EU索引編號。如所提及之出版物中所描述，與具有人類CH2野生型域之對應抗體的半衰期相比，YTE修飾延長抗體之半衰期。為了提供增加的活體內功效持續時間，本發明之抗體可包括抗體恆定區（例如，IgG恆定區，例如IgG CH2域），與對應野生型人類恆定區（例如，IgG，例如IgG CH2域）相比，其具有一或多個延長抗體之半衰期的突變。可藉由諸如WO02/060919中所描述之標準方法測定半衰期。

【0150】 在一些具體實例中，雙專一性抗體中包括富γ羧基麩胺酸（Gla）域或其他膜結合域（例如，在Fc之C端處），以促進抗體定位至血小板表面處之磷脂膜（經由Gla域與膜之間的相互作用），從而在活體內FIX及FX天然存在之位置提高雙專一性抗體之局部濃度。WO2018/145125描述FVIII模擬蛋白，其包含

FIX/FX雙專一性抗體及膜結合域，例如血小板結合域，諸如血小板膜醣蛋白之C1、C2域、PH域、GLA域或膜結合域。如其中所描述，膜結合域可鍵聯至雙專一性抗體之重鏈恆定域中之一或兩者的C端。本發明之雙專一性抗原結合分子可視需要包括WO2018/145125中所描述之特徵及分子形式。

【0151】 如下文所論述，在雙專一性IgG形式或不同抗原結合臂經由恆定區異二聚化之其他抗體形式中，恆定區可經工程改造以相比於同二聚體形成促進異二聚體形成，及/或以便於自不同物種之混合物純化異二聚體。

【0152】 抗FIXaxFX雙專一性抗體艾美賽珠單抗含有重鏈恆定區，且包括經設計以促進其組裝、純化及/或治療效能之特徵。根據本發明之雙專一性抗體可包含此等特徵中之任何一或多者。因此，其可包含人類IgG4（例如，IgHG4*03）重鏈恆定區胺基酸序列，該胺基酸序列包含以下變化中之一或多者（EU編號）：

CH1中之Lys196Gln；

鉸鏈區中之Ser228Pro（P突變）；

CH2之DE轉向結構（turn）中之Phe296Tyr；

CH3中之Glu356Lys；

CH3中之Lys439Glu；

CH3中之Leu445Pro；

Gly446之缺失；

Lys447之缺失。

【0153】 異二聚雙專一性物之Fc內的兩個相對成對重鏈恆定區中包括突變Glu356Lys及Lys439Glu中之每一者，亦即，一個重鏈恆定區包含Glu356及Lys439Glu，且另一重鏈恆定區包含Glu356Lys及Lys439（參見以下對電荷成對之論述）。

【0154】 根據本發明之雙專一性抗體可包含Fc區，其具有艾美賽珠單抗之

Fc區中存在的特徵中之任何一或多者。其可包含艾美賽珠單抗之Fc區。在一個具體實例中，重鏈恆定區之胺基酸序列為艾美賽珠單抗重鏈恆定區之胺基酸序列。

【0155】 重鏈恆定區之示例胺基酸序列在表S-100中顯示。

促進異二聚體形成及/或純化之雙專一性抗體工程改造

【0156】 歷史上，在臨床中使用雙專一性抗體的困難之一係以大量及醫藥級純度產生該等抗體的困難。「傳統」雙專一性IgG形式包含兩對不同重鏈及輕鏈，因此4條不同多肽鏈，若共同表現，則其可組裝成10種不同潛在抗體分子。物種之混合物將包括同二聚體（同二聚抗FIXa結合臂及同二聚抗FX結合臂）、一條或兩條輕鏈在H-L對之間交換的分子以及「正確」雙專一性異二聚結構。

【0157】 已開發出替代分子形式，其避免此潛在錯誤成對，且本文提供數個實例。此等包括例如藉由化學偶合或白胺酸拉鏈（fos:jun）組裝製備的F(ab')2雙功能抗體及scFv異二聚體。儘管如此，仍需要能夠使用雙專一性IgG，以反映血流中抗體之天然結構並且使所投予之治療性分子的免疫原性最小化。另外，全長雙專一性抗體可具有較長血清半衰期。

【0158】 用於製造雙專一性抗體之「臼包杵」技術描述於[14]及US5,731,168中，其均以引用之方式併入本文中。原理為工程改造異二聚重鏈之成對CH3域，使得一個CH3域含有「杵」並且另一CH3域在空間相對位置處含有「臼」。杵藉由在CH3域之間的界面處置換小胺基酸側鏈產生，而臼藉由用較小側鏈置換大側鏈產生。杵經設計以插入至臼中，以有利於不同CH3域之異二聚化，同時使同二聚體形成不穩定。在組裝以形成雙專一性抗體之抗體重鏈及輕鏈的混合物中，具有成對異二聚重鏈之IgG分子的比例因此提高，提高活性分子之產量及回收率。

【0159】 可包括突變Y349C及/或T366W以在IgG CH3域中形成「杵」。可包括突變E356C、T366S、L368A及/或Y407V以在IgG CH3域中形成「臼」。杵及臼可引入至任何人類IgG CH3域，例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 CH3域中。較佳實例為IgG4。如所提及，IgG4可包括進一步修飾，諸如「P」及/或「E」突變。示例IgG4-PE序列及包括臼包杵突變之其他示例恆定區在表S-100中顯示。IgG4 a型（「ra」）序列含有取代Y349C及T366W（「杵」），且IgG4 b型（「γb」）序列含有取代E356C、T366S、L368A及Y407V（「臼」）。ra及γb兩者亦在鉸鏈中之位置228處含有「P」取代（S228P），以使重鏈之鉸鏈區穩定。ra及γb兩者亦在CH2區中在位置235處含有「E」取代（L235S），以消除與FcγR之結合。因此，IgG4-PE重鏈之相關序列為ppcp**P**cpapef**E**ggps（SEQ ID NO: 401）。本發明之雙專一性抗原結合分子可含有IgG4 PE人類重鏈恆定區（例如，SEQ ID NO: 143），視需要兩個此類成對恆定區，視需要其中一個具有「杵」突變且一個具有「臼」突變，例如其中一個重鏈恆定區具有序列SEQ ID NO: 144（杵）且一個重鏈恆定區具有序列SEQ ID NO: 145（臼）。

【0160】 雙專一性IgG工程改造中之另一進展為使用共同輕鏈之想法，如WO98/50431中所描述。描述包含兩個重鏈-輕鏈對之雙專一性抗體，其中兩個重鏈-輕鏈對之可變輕鏈具有共同序列。WO98/50431描述將共同輕鏈方法與重鏈異二聚化界面（諸如臼包杵）中之專一性互補相互作用組合，以促進異二聚體形成且阻礙同二聚體形成。組合地，此等方法增強相對於非所要異二聚體及同二聚體，所要異二聚體之形成。

【0161】 臼包杵技術涉及工程改造胺基酸側鏈以在雙專一性異二聚體中之成對CH3域的界面處產生互補分子形狀，而促進異二聚體形成且阻礙同二聚體形成之另一方式為工程改造胺基酸側鏈以具有相反電荷。帶相反電荷之殘基的成對有利於重鏈異二聚體中CH3域之締合，而成對正電荷或成對負電荷將使同二

聚體形成在能量上較不利。WO2006/106905描述一種用於產生異多聚體之方法，該異多聚體由多於一種類型之多肽構成（諸如兩種不同抗體重鏈之異二聚體），多肽包含在該等多肽之間形成界面之胺基酸殘基中的取代，使得異多聚體締合將受調節，該方法包含：

（a）將編碼形成多肽之間界面的胺基酸殘基之核酸自初始核酸修飾，使得形成一或多種多聚體之多肽之間的締合在可形成兩種或更多種類型之多聚體的異多聚體中受抑制；

（b）培養宿主細胞，使得藉由步驟（a）修飾之核酸序列被表現；及

（c）自宿主細胞培養物回收該異多聚體，

其中步驟（a）之修飾為修飾初始核酸，使得一或多個胺基酸殘基在界面處經取代，以使得形成界面之兩個或更多個胺基酸殘基（包括突變殘基）將帶有相同類型之正電荷或負電荷。

【0162】 此之實例為藉由在重鏈同二聚體之界面處引入靜電斥力，例如藉由修飾在CH3域之界面處彼此接觸的胺基酸殘基抑制重鏈之間的締合，包括：

位置356及439

位置357及370

位置399及409，

殘基編號係根據EU編號系統。

【0163】 藉由修飾此等殘基對中之一或多者以在第一重鏈之CH3域中具有相同電荷（均為正或均為負），重鏈同二聚體之成對藉由靜電斥力抑制。藉由工程改造第二（不同）重鏈之CH3域中之相同對或殘基對以與第一重鏈中之對應殘基相比具有相反電荷，第一及第二重鏈之異二聚成對藉由靜電引力促進。

【0164】 重鏈恆定區CH3界面處之胺基酸經修飾以引入電荷對，突變在WO2006/106905之表1中列舉。據報導，修飾重鏈位置356、357、370、399、409

及439處之胺基酸以在CH3界面處引入電荷感應之分子斥力具有提高預期雙專一性抗體形成效率的效果。舉例而言，一個重鏈恆定區可為含有突變K439E（帶正電Lys經帶負電Glu置換）之IgG4恆定區，且另一重鏈恆定區可為含有突變E356K（帶負電Glu經帶正電Lys置換）之IgG4恆定區，使用EU編號。「電荷成對」由自此兩個恆定區之異二聚化組裝的Fc區中之殘基439及356之空間鄰近引起。

【0165】 在使用兩種不同重鏈恆定區時，此等可以任一方向連接至抗體之兩種不同VH域。舉例而言，

第一重鏈可包含抗FIX VH域及包含K439E之恆定區，且第二重鏈可包含抗FX VH域及包含E356K之恆定區，或

第一重鏈可包含抗FIX VH域及包含E356K之恆定區，且第二重鏈可包含抗FX VH域及包含K439E之恆定區。

【0166】 WO2006/106905亦例示結合FX及FIXa之雙專一性IgG抗體，其中IgG4之CH3域經工程改造以具有臼包杵突變。a型a型（IgG4γa）為在Y349C及T366W處經取代之IgG4，且b型（IgG4γb）為在E356C、T366S、L368A及Y407V處經取代之IgG4。

【0167】 在另一實例中，在抗體VH及VL域中引入電荷對用於抑制「不正確」VH-VL對形成（來自一個抗體之VH與另一抗體之VL成對）。在一個實例中，VH及VL中之Q殘基改變為K或R（正），或改變為E或D（負），以抑制Q側鏈之間的氫鍵鍵合且引入靜電斥力。

【0168】 電荷對之其他實例揭示於WO2013/157954中，其描述一種用於由單一細胞產生包含異二聚CH3域之分子之方法，該分子包含能夠形成界面的兩個CH3域。該方法包含在細胞中提供

（a）編碼包含第一CH3域之多肽鏈的第一核酸分子，根據EU編號系統，此鏈在位置366處包含K殘基，及

（b）編碼包含第二CH3域之多肽鏈的第二核酸分子，根據EU編號系統，此鏈在位置351處包含D殘基，

該方法進一步包含培養宿主細胞之步驟，允許表現兩個核酸分子且自培養物收穫包含異二聚CH3域之分子。

【0169】 工程改造多肽鏈中之靜電相互作用，以相比於同二聚體形成促進異二聚體形成的其他方法描述於WO2011/143545中。

【0170】 在CH3-CH3介面處之工程改造的另一實例為股交換工程改造域（strand-exchange engineered domain；SEED）CH3異二聚體。CH3域由人類IgA及IgG CH3序列之交替區段構成，其形成被稱作「SEED體」之互補SEED異二聚體對。[15; WO2007/110205]。

【0171】 亦已用異二聚化重鏈產生雙專一性物，該等重鏈在CH3域中經差異修飾以改變其對與純化試劑（諸如蛋白A）結合的親和力。WO2010/151792描述異二聚雙專一性抗原結合蛋白，其包含

第一多肽，其自N端至C端包含選擇性結合第一抗原決定基之第一抗原決定基結合區，包含選自IgG1、IgG2及IgG4之人類IgG之第一CH3區的免疫球蛋白恆定區；及

第二多肽，其自N端至C端包含選擇性結合第二抗原決定基之第二抗原決定基結合區，包含選自IgG1、IgG2及IgG4之人類IgG之第二CH3區的免疫球蛋白恆定區，其中第二CH3區包含減少或消除第二CH3域與蛋白A之結合的修飾。

【0172】 Fc區可因此包含一或多個突變以促進活性異二聚體自同二聚體物種之差異性純化。一個重鏈恆定區之CH3可包含突變His435Arg及/或Tyr436Phe（EU編號）[16]而另一重鏈恆定區之CH3不具有該等突變。舉例而言，艾美賽珠單抗包含Fc區，其中一個CH3包含His435且另一CH3包含His435Arg。

【0173】 本發明之雙專一性物可視需要使用此等技術及分子形式中之任

一者。

產生及修飾抗體

【0174】 用於鑑別及製備抗體之方法為人所熟知。可將本文所描述之編碼抗體（或其重鏈-輕鏈對或多肽結合臂）的經分離（視需要突變）核酸引入至宿主細胞，例如如所論述之CHO細胞中。隨後在用於表現抗體（或抗體重鏈及/或輕鏈可變域、重鏈-輕鏈對或多肽結合臂）之條件下培養宿主細胞，以產生所要抗體形式。一些可能的抗體形式在本文中描述，例如整個免疫球蛋白、抗原結合片段及其他設計。

【0175】 如所論述，VH及VL域中之任一者或CDR的可變域胺基酸序列變異體之序列在本文中具體揭示且可根據本發明使用。

【0176】 如本文所描述，可進行對編碼抗體重鏈及/或輕鏈可變域之核酸的改變，諸如殘基之突變及變異體之產生。可能需要產生變異體之原因很多，其包括針對大規模製造使抗體序列達到最佳、便於純化、增強穩定性或提高對於包括於所要醫藥調配物中之適合性。可在抗體序列中之一或多個目標殘基處進行蛋白質工程改造工作，例如以用替代胺基酸取代一個胺基酸（視需要，產生在此位置處含有所有天然存在之胺基酸的變異體，其中可能的例外為Cys及Met），及監測對功能及表現之影響以確定最佳取代。在一些情況下，用Cys或Met取代殘基或將此等殘基引入至序列中係非所要的，因為如此進行可產生製造困難，例如經由新分子內或分子間半胱胺酸-半胱胺酸鍵之形成。在先導候選物已經選擇且針對製造及臨床開發最佳化時，一般需要儘可能少地改變其抗原結合特性，或至少保留母分子之親和力及效力。然而，亦可產生變異體以便調節關鍵抗體特徵，諸如親和力、交叉反應性或中和效力。

【0177】 可視需要在本文所揭示之抗體VH或VL域的架構區中進行一或

多種胺基酸突變。舉例而言，可將不同於對應人類生殖系區段序列之一或多個殘基恢復至生殖系。對應於本文示例抗體之VH及VL域的人類生殖系基因區段序列在表S-12中指定。

【0178】 在雙專一性抗原結合分子中，抗原結合位點可包含所揭示之抗FIX或抗FX抗體中之任一者的一組H及/或L CDR，其中所揭示之H及/或L CDR組內具有一或多種胺基酸突變。突變可為胺基酸取代、缺失或插入。因此，舉例而言，在所揭示之H及/或L CDR組內可存在一或多種胺基酸取代。舉例而言，在H及/或L CDR組內可存在至多12、11、10、9、8、7、6、5、4、3或2種突變，例如取代。舉例而言，在HCDR3中可存在至多6、5、4、3或2種突變，例如取代，且/或在LCDR3中可存在至多6、5、4、3或2種突變，例如取代。

【0179】 抗體可包含與如表中所顯示之VH域具有至少60、70、80、85、90、95、98或99%胺基酸序列一致性的VH域，及/或包含與彼等抗體中之任一者的VL域具有至少60、70、80、85、90、95、98或99%胺基酸序列一致性的VL域。可用於計算兩個胺基酸序列之一致性%的演算法包括例如BLAST、FASTA或史密斯-沃特曼演算法（Smith-Waterman algorithm），例如使用預設參數。特定變異體可包括一或多種胺基酸序列改變（添加、缺失、取代及/或插入胺基酸殘基）。

【0180】 可在一或多個架構區及/或一或多個CDR中進行改變。變異體視需要藉由CDR突變誘發提供。改變通常不引起功能喪失，因此包含如此改變之胺基酸序列的抗體可保留結合其抗原之能力。其可保留與其中未進行改變之抗體數量相同的結合能力，例如如本文所描述之分析中所量測。包含如此改變之胺基酸序列的抗體可具有改良之結合其抗原的能力。

【0181】 改變可包含用非天然存在或非標準胺基酸置換一或多個胺基酸殘基，將一或多個胺基酸殘基修飾成非天然存在或非標準形式，或將非天然存在或非標準胺基酸插入至序列中。本發明之序列中之改變的數目及位置之實例

在本文別處描述。天然存在之胺基酸包括20種「標準」L-胺基酸，該等胺基酸由其標準單字母代碼鑑別為G、A、V、L、I、M、P、F、W、S、T、N、Q、Y、C、K、R、H、D、E。非標準胺基酸包括可併入至多肽主鏈中或由現有胺基酸殘基之修飾產生的任何其他殘基。非標準胺基酸可為天然存在或非天然存在的。

【0182】 如本文所用，術語「變異體」係指胜肽或核酸，其因一或多種胺基酸或核酸缺失、取代或添加而與親本多肽或核酸不同，但保留母分子之一或多種特定功能或生物活性。胺基酸取代包括胺基酸經不同的天然存在之胺基酸殘基置換的改變。此類取代可分類為「保守性的」，在此情況下多肽中所含有之胺基酸殘基經另一天然存在之胺基酸置換，另一胺基酸相對於極性、側鏈官能基或大小具有類似特徵。此類保守性取代為所屬技術領域中所熟知。本發明所涵蓋之取代亦可為「非保守性的」，其中存在於胜肽中之胺基酸殘基經具有不同特性之胺基酸，諸如來自不同組之天然存在之胺基酸取代（例如，用丙胺酸取代帶電或疏水性胺基酸），或可替代地，其中天然存在之胺基酸經非習知胺基酸取代。在一些具體實例中，胺基酸取代為保守性的。當對於聚核苷酸或多肽使用時術語變異體內亦涵蓋，係指相比於參考聚核苷酸或多肽（例如，相比於野生型聚核苷酸或多肽），可分別在一級、二級或三級結構中改變之聚核苷酸或多肽。

【0183】 在一些態樣中，吾人可使用所屬技術領域中熟知之方法分離或產生的「合成變異體」、「重組變異體」或「經化學修飾」聚核苷酸變異體或多肽變異體。「經修飾變異體」可包括保守性或非保守性胺基酸變化，如下文所描述。聚核苷酸變化可引起由參考序列編碼之多肽中的胺基酸取代、添加、缺失、融合及截短。一些態樣包括插入變異體、缺失變異體或具有胺基酸取代之經取代變異體，包括胺基酸及其他分子之插入及取代，其通常不在作為變異體之基體的肽序列中出現，例如（但不限於）通常不在人類蛋白質中出現之鳥胺酸插入。

當描述多肽時，術語「保守性取代」係指不實質上改變多肽活性之多肽之胺基酸組成中的變化。舉例而言，保守性取代係指將胺基酸殘基取代為具有類似化學特性（例如，酸性、鹼性、帶正電或帶負電、極性或非極性等）之不同胺基酸殘基。保守性胺基酸取代包括用異白胺酸或纈胺酸置換白胺酸、用麩胺酸置換天冬胺酸或用絲胺酸置換蘇胺酸。提供功能類似之胺基酸的保守性取代表為所屬技術領域中所熟知。舉例而言，以下六個組各自含有作為彼此之保守性取代的胺基酸：1）丙胺酸（A）、絲胺酸（S）、蘇胺酸（T）；2）天冬胺酸（D）、麩胺酸（E）；3）天冬醯胺（N）、麩醯胺酸（Q）；4）精胺酸（R）、離胺酸（K）；5）異白胺酸（I）、白胺酸（L）、甲硫胺酸（M）、纈胺酸（V）；及6）苯丙胺酸（F）、酪胺酸（Y）、色胺酸（W）。（亦參見Creighton, Proteins, W. H. Freeman and Company (1984)，其以全文引用之方式併入）。在一些具體實例中，若變化不降低胜肽之活性，則改變、添加或缺失單一胺基酸或小百分比之胺基酸的個別取代、缺失或添加亦可視為「保守性取代」。插入或缺失典型地在約1至5個胺基酸範圍內。保守性胺基酸之選擇可基於胜肽中待取代之胺基酸的位置選擇，例如胺基酸係在胜肽之外部且暴露於溶劑，或在內部且不暴露於溶劑。

【0184】 吾人可選擇將基於現有胺基酸之位置，包括其向溶劑之暴露（亦即，相比於不暴露於溶劑之內部定位的胺基酸，胺基酸暴露於溶劑或存在於胜肽或多肽之外表面上），取代現有胺基酸之胺基酸。此類保守性胺基酸取代之選擇為所屬技術領域中所熟知，例如如Dordo等人J. MoI Biol, 1999, 217, 721-739及Taylor等人, J. Theor. Biol. 119(1986)；205-218及S. French及B. Robson, J. Mol. Evol. 19(1983)171中所揭示。因此，吾人可選擇適於在蛋白質或胜肽外部之胺基酸（亦即暴露於溶劑之胺基酸）的保守性胺基酸取代，例如（但不限於）以下取代可使用：用F取代Y、用S或K取代T、用A取代P、用D或Q取代E、用D或G取代N、用K取代R、用N或A取代G、用S或K取代T、用N或E取代D、用L或V取

代I、用Y取代F、用T或A取代S、用K取代R、用N或A取代G、用R取代K、用S、K或P取代A。

【0185】 在替代性具體實例中，吾人亦可選擇適於在蛋白質或胜肽內部之胺基酸的所涵蓋之保守性胺基酸取代，例如吾人可使用適用於蛋白質或胜肽內部之胺基酸（亦即不暴露於溶劑之胺基酸）的保守性取代，例如（但不限於）吾人可使用以下保守性取代：其中Y經F取代、T經A或S取代、I經L或V取代、W經Y取代、M經L取代、N經D取代、G經A取代、T經A或S取代、D經N取代、I經L或V取代、F經Y或L取代、S經A或T取代，且A經S、G、T或V取代。在一些具體實例中，術語變異體內亦涵蓋非保守性胺基酸取代。

【0186】 本發明包括產生含有本文表中所顯示之抗體VH及/或VL域之VH及/或VL域變異體之多肽結合臂的方法。包含變異VH域之FIXa結合多肽臂可藉由包含以下者之方法產生

（i）藉助於在親本抗體VH域之胺基酸序列中添加、缺失、取代或插入一或多個胺基酸，提供抗體VH域，其為親本抗體VH域之胺基酸序列變異體，

其中親本抗體VH域為圖20中所顯示之VH域，例如N1280H，或為包含彼等VH域中之任一者之重鏈互補決定區的VH域，

（ii）視需要將由此提供之VH域與VL域組合，以提供VH/VL組合，及

（iii）測試由此提供之VH域或VH/VL域組合，以鑑別具有一或多種所要特徵之抗體。

【0187】 VH域可為序列在表S-9A或圖20中顯示之任何VH域，或包含表S-9A或圖20中所顯示之VH域之一組HCDR（HCDR1、HCDR2及HCDR3）的任何VH域。

【0188】 FIXa結合多肽臂及包含其之雙專一性抗FIXa/FX結合分子的所要特徵在本文別處詳述。舉例而言，該方法可包含證實VH域或VH/VL域組合結

合如本文所描述之FIXa。

【0189】 當該方法中包括VL域時，VL域可為N0128LVL域或可為藉助於在N0128L VL域之胺基酸序列中添加、缺失、取代或插入一或多個胺基酸提供的變異體，或可為包含N0128L VL域之輕鏈互補決定區的VL域。VL域可為0325L VL域。

【0190】 產生變異抗體之方法可視需要包含產生抗體或VH/VL域組合之複本。方法可進一步包含例如藉由表現編碼核酸，產生包含FIXa結合多肽臂之雙專一性抗體。表現，包括在宿主細胞中重組表現之適合方法在本文中詳細陳述。

編碼核酸及表現之方法

【0191】 可提供經分離核酸，編碼根據本發明之雙專一性抗原結合分子，例如雙專一性抗體。核酸可為DNA及/或RNA。合成來源之基因組DNA、cDNA、mRNA或其他RNA或其任何組合可編碼抗體。

【0192】 本發明提供呈質體、載體、轉錄或表現卡匣形式之構築體，其包含至少一種如上聚核苷酸。表中包括例示性核苷酸序列。對如本文中所陳述之核苷酸序列的提及涵蓋具有指定序列之DNA分子，且涵蓋具有指定序列之RNA分子，除非上下文另外要求，否則其中U經T取代。

【0193】 本發明亦提供包含一或多種編碼抗原結合分子之核酸的重組宿主細胞。產生編碼分子之方法可包含例如培養含有核酸之重組宿主細胞，自核酸表現。雙專一性分子可因此獲得，且可使用任何適合之技術分離及/或純化，隨後視需要使用。產生方法可包含將產物調配成組成物，其包括至少一種額外組分，諸如醫藥學上可接受之賦形劑。

【0194】 用於在多種不同宿主細胞中選殖及表現多肽之系統為人所熟

知。適合之宿主細胞包括細菌、哺乳動物細胞、植物細胞、絲狀真菌、酵母菌及桿狀病毒系統及基因轉殖植物及動物。

【0195】 在原核細胞中表現抗體及抗體片段在所屬技術領域中沿用已久。常用細菌宿主為大腸桿菌（E. coli）。在培養的真核細胞中表現亦可供所屬技術領域中具有通常知識者作為用於產生之選項使用。所屬技術領域中可用於表現異源多肽之哺乳動物細胞系包括中國倉鼠卵巢（Chinese hamster ovary；CHO）細胞、海拉細胞（HeLa cell）、幼倉鼠腎細胞、NSO小鼠黑素瘤細胞、YB2/0大鼠骨髓瘤細胞、人類胚胎腎細胞、人類胚胎視網膜細胞及許多其他細胞。

【0196】 載體可視需要含有適當調節序列，包括啟動子序列、終止子序列、多腺苷酸化序列、增強子序列、標記基因及其他序列。可將編碼抗體之核酸引入至宿主細胞中。可藉由各種方法，包括磷酸鈣轉染、DEAE-聚葡萄糖、電穿孔、脂質體介導之轉染及使用反轉錄病毒或其他病毒（例如牛痘或對於昆蟲細胞，桿狀病毒）轉導，將核酸引入至真核細胞中。在宿主細胞，尤其真核細胞中引入核酸可使用基於病毒或質體之系統。質體系統可游離地維持或可併入至宿主細胞中或人工染色體中。併入可藉由單一或多個基因座處一或多個複本之隨機或靶向整合進行。對於細菌細胞，適合之技術包括氯化鈣轉型、電穿孔及使用噬菌體轉染。引入可後接表現核酸，例如藉由在用於表現基因之條件下培養宿主細胞，隨後視需要分離或純化抗體。

【0197】 本發明之核酸可整合於宿主細胞之基因組（例如染色體）中。可藉由根據標準技術，包括促進與基因組重組之序列促進整合。編碼雙專一性物之核酸可整合於宿主（例如，CHO）細胞之基因組DNA中，例如染色體DNA中，且所得重組細胞可經培養以表現雙專一性物。細胞系開發過程可包含將編碼雙專一性物之核酸引入至多個宿主細胞中，及選擇以所要產量（例如，至少0.5 g/L或至少1 g/L）表現所要水平之雙專一性抗體（例如，至少95%異二聚體，伴隨

不超過5%同二聚污染物）的細胞系。較佳細胞系將在細胞培養物中在多代內保留穩定表現，且因此其可在例如至少60代內維持此等產生水平。

【0198】 本發明亦提供包含在表現系統中使用本文所描述之核酸以便表現雙專一性抗原結合分子的方法。理想地，在初始醱酵之後，在細胞上清液中抗原結合分子以至少0.5 g/L之產量，較佳>2 g/L之產量表現。溶解度應為>10 mg/ml，較佳>50 mg/ml，無顯著分子凝集或降解。

【0199】 為了提供適於全球治療之醫藥，抗體可大規模產生，例如在至少100公升或至少200公升，例如在100至250公升之間的細胞培養物體積中。批式培養，尤其饋料批式培養，目前常用於產生用於臨床及商業用途之生物治療劑，且此類方法可適合地用於本發明以產生抗體，後接如本文所提及之純化及調配步驟。生物反應器可為金屬（例如，不鏽鋼）容器或可為單次用生物反應器。

調配及投予

【0200】 根據本發明之雙專一性抗原結合分子（「雙專一性物」）及其編碼核酸分子將通常以經分離形式提供。雙專一性VH及/或VL域及核酸可提供為自其天然環境或其生產環境純化。經分離抗原結合分子及經分離核酸將不含或實質上不含與其天然締合之材料，諸如與其一起在活體內發現之其他多肽或核酸，或當此類製備藉由重組DNA技術在試管內進行時，製備其之環境（例如，細胞培養物）。視需要經分離抗原結合分子或核酸（1）不含將通常與其一起發現之至少一些其他蛋白質，（2）基本上不含來自相同源，例如來自相同物種之其他蛋白質，（3）由來自不同物種之細胞表現，（4）已與至少約50%的與其天然締合之聚核苷酸、脂質、碳水化合物或其他材料分離，（5）與其不天然締合之多肽可操作地締合（藉由共價或非共價相互作用），或（6）不天然出現。

【0201】 雙專一性抗體可藉由蛋白A層析及/或離子交換層析純化（例如，

自細胞培養上清液純化）。雙專一性抗體可藉由包含以下者之方法產生

自包含編碼核酸之經培養宿主細胞表現兩個抗體重鏈及共同輕鏈，

獲得細胞培養物，其包含由抗體重鏈及共同輕鏈組裝之雙專一性抗體及單專一性抗體，

自細胞培養物分離雙專一性抗體及單專一性抗體（例如，使用蛋白A層析），及

自單專一性抗體純化雙專一性抗體（例如，使用陽離子交換層析）。

【0202】 雙專一性物或其編碼核酸可與稀釋劑或佐劑一起調配，且又出於實際目的分離，例如若用於塗佈用於免疫分析之微量滴定盤，則其可與載劑混合，且當用於療法中時，可與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑混合。如本文別處所描述，治療性製劑中亦可包括其他活性成分。抗原結合分子可活體內天然醣基化，或藉由諸如CHO細胞之異源真核細胞的系統醣基化，或其可為（例如若藉由在原核細胞中表現產生）未醣基化的。本發明涵蓋具有經修飾醣基化模式之抗體。

【0203】 典型地，經分離產物構成給定樣本的至少約5%、至少約10%、至少約25%或至少約50%。雙專一性物可實質上不含在其天然或生產環境中所發現之將干擾其治療、診斷、預防、研究或其他用途的蛋白質或多肽或其他污染物。

【0204】 如本文別處所論述，表現雙專一性抗體之抗體重鏈及輕鏈可產生除活性異二聚雙專一性抗體外的非所需同二聚物種（抗FIX及抗FX抗體）。較佳雙專一性物提供於組成物中，其中異二聚雙專一性抗體代表至少95%之總抗體，同二聚抗體污染物以5%或更低存在。組成物可包含至少98%或至少99%異二聚雙專一性物，同二聚污染物分別表示0至2%或0至1%。

【0205】 本發明提供包含本文所描述之雙專一性物的治療性組成物。亦提

供包含編碼此類雙專一性物之核酸的治療性組成物。編碼核酸更詳細地描述於本文別處，且包括DNA及RNA，例如mRNA。在本文所描述之治療方法中，編碼雙專一性物之核酸及/或含有此類核酸之細胞的用途可用作包含雙專一性分子自身之組成物的替代方案（或另外使用）。含有編碼雙專一性物之核酸的細胞，視需要其中核酸穩定地整合於基因組中，因此代表用於患者中之治療用途的醫藥品。可將編碼雙專一性物之核酸引入至衍生自預期患者且經活體外修飾的人類細胞中。向患者投予含有編碼核酸之細胞提供能夠表現雙專一性物之細胞的儲池（reservoir），與投予經分離核酸或經分離雙專一性分子相比，其可在較長時期內提供治療益處。可提供編碼雙專一性物之核酸以用於基因療法，包含將編碼核酸活體內引入至患者之細胞中，使得核酸在患者之細胞中表現且提供療效，諸如補償遺傳性因子VIII缺乏症。

【0206】 組成物可含有適合之載劑、賦形劑及併入至調配物中以提供改良轉移、遞送、耐受及其類似者的其他試劑。多種適當調配物可見於所有醫藥化學家已知的處方集：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa。此等調配物包括例如散劑、糊劑、軟膏、凍膠、蠟、油、脂質、含脂質（陽離子或陰離子）之囊泡（諸如LIPOFECTINT™）、DNA共軛物、無水吸收糊劑、水包油及水油包水乳液、乳液卡波蠟（各種分子量之聚乙二醇）、半固體凝膠、及含有卡波蠟之半固體混合物。亦參見Powell等人「Compendium of excipients for parenteral formulations」 PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311。組成物可包含抗體或核酸與醫學注射緩衝液之組合。

【0207】 雙專一性物，或其編碼核酸，可針對向患者投予的所要途徑調配，例如呈注射用液體（視需要水溶液）形式。其中調配用於注射之雙專一性物的示例緩衝液為20 mM乙酸鈉、150 mM精胺酸鹽酸鹽、0.05% w/v聚山梨醇酯80 pH 5.2之水溶液。

【0208】 各種遞送系統已知且可用於投予本發明之醫藥組成物。引入方法包括（但不限於）皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外及經口途徑。組成物可藉由任何合宜途徑投予，例如藉由輸注或推注注射，藉由經上皮或黏膜皮膚內層（例如，口腔黏膜、直腸及腸黏膜等）吸收且可與其他生物活性劑一起投予。投予可為全身或局部的。抗原結合分子較佳藉由皮下注射投予。

【0209】 醫藥組成物亦可在囊泡，尤其脂質體中遞送（參見Langer (1990) Science 249:1527-1533；Treat等人(1989)在Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein及Fidler (編), Liss, New York, 第353-365頁中；Lopez-Berestein, 同上, 第317-327頁；參見大體上同上）。

【0210】 在某些情境中，醫藥組成物可在控制釋放系統中遞送。在一個具體實例中，可使用泵（參見Langer，前述；Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201）。在另一具體實例中，可使用聚合材料；參見Medical Applications of Controlled Release, Langer及Wise (編), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974)。在又一具體實例中，控制釋放系統可接近組成物之目標置放，因此僅需要全身劑量之一部分（參見例如Goodson, 在Medical Applications of Controlled Release, 前述, 第2卷, 第115-138頁, 1984中）。

【0211】 可注射製劑可包括用於靜脈內、皮下、皮內及肌肉內注射、滴液輸液等之劑型。此等可注射製劑可藉由公開已知方法製備。舉例而言，可注射製劑可例如藉由將上文所描述之抗體或其鹽在習知用於注射之無菌水性介質或油性介質中溶解、懸浮或乳化製備。作為用於注射之水性介質，存在例如生理食鹽水、含有葡萄糖及其他輔助劑之等滲溶液等，其可與適當助溶劑組合使用，該助溶劑諸如醇（例如，乙醇）、多元醇（例如，丙二醇、聚乙二醇）、非離子界面活性劑[例如，聚山梨醇酯80、HCO-50（氫化蓖麻油之聚氧乙烯（50莫耳）

加合物）]等。作為油性介質，使用例如芝麻油、大豆油等，其可與助溶劑組合使用，該助溶劑諸如苯甲酸苯甲酯、苯甲醇等。由此製備之注射劑可填充於適當安瓿中。本發明之醫藥組成物可用標準針及注射器皮下或靜脈內遞送。據設想，治療將不限於臨床用途。因此，使用無針裝置之皮下注射亦為有利的。就皮下遞送而言，筆式遞送裝置容易地應用於遞送本發明之醫藥組成物。此類筆式遞送裝置可為可再用或拋棄式的。可再用筆式遞送裝置一般利用含有醫藥組成物之可更換卡匣。一旦卡匣內之所有醫藥組成物已投予且卡匣為空，則空卡匣可容易地丟棄且用含有醫藥組成物之新卡匣置換。筆式遞送裝置隨後可再使用。在拋棄式筆式遞送裝置中，不存在可更換卡匣。實際上，拋棄式筆式遞送裝置預填充有容納於裝置內之儲槽中的醫藥組成物。一旦儲槽清空醫藥組成物，則丟棄整個裝置。大量可再用筆式及自動注射器遞送裝置應用於本發明之醫藥組成物的皮下遞送。實例包括但當然不限於AUTOPEN™（Owen Mumford 公司，Woodstock, UK）；DISETRONIC™筆（Disetronic Medical Systems, Burghdorf, Switzerland）；HUMALOG MIX 75/25™筆；HUMALOG™筆；HUMALIN 70/30™筆（Eli Lilly公司, Indianapolis, Ind.）；NOVOPEN™I、II及III（Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark）；NOVOPEN JUNIOR™（Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark）；BD™筆（Becton Dickinson, Franklin Lakes, N.J.）；OPTIPENT™；OPTIPEN PRO™；OPTIPEN STARLET™；及OPTICLIKT™（Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany），僅舉數例。應用於本發明之醫藥組成物之皮下遞送的拋棄式筆式遞送裝置之實例包括但當然不限於SOLOSTAR™筆（Sanofi-Aventis）、FLEXPEN™（Novo Nordisk）及KWIKPEN™（Eli Lilly)。

【0212】 有利地，用於上文所描述之經口或非經腸用途之醫藥組成物以適於適合活性成分之劑量的單位劑量製備成劑型。呈單位劑量之此類劑型包括例如錠劑、丸劑、膠囊、注射劑（安瓿）、栓劑等。在單位劑量中，前述抗體之含

有量一般為每劑型約5至約500 mg；尤其在注射劑形式中，前述抗體可以約5至約100 mg含有，且對於其他劑型，以約10至約250 mg含有。

【0213】 雙專一性物、核酸或包含其之組成物可含於醫學容器，諸如小瓶、注射器、IV容器或注射裝置中。在一實例中，雙專一性、核酸或組成物在試管內，且可在無菌容器中。在一實例中，提供套組，其包含雙專一性物、包裝及用於在如本文所描述之治療方法中使用的說明書。

【0214】 本發明之一態樣為一種組成物，其包含本發明之雙專一性物或核酸及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，其實例在上文列出。「醫藥學上可接受」係指美國聯邦或州政府之管理機構核准或可核准，或列於美國藥典（U.S. Pharmacopeia）或用於動物（包括人類）之其他一般公認藥典中。醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或佐劑可與本文所描述之雙專一性劑，例如任何抗體或多肽分子一起向患者投予，且不破壞其藥理學活性，且當以足以遞送治療量之醫藥品的劑量投予時無毒性。

【0215】 在一些具體實例中，雙專一性物將為根據本發明之組成物中的唯一活性成分。因此，組成物可由抗體組成或其可由雙專一性物以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑組成。然而，根據本發明之組成物視需要包括一或多種額外活性成分。

【0216】 在需要時（例如，用於處理急性出血），雙專一性物可與血友病之一或多種其他治療，包括重組因子VIII（例如，妥羅凝血素α）或重組因子VIIa（例如，依他凝血素）組合。咸信本文所描述之雙專一性物之功能特性及安全概貌適於其與此類其他治療劑安全組合。雙專一性物可與重組因子Va（factor Va；FVa），例如如US10407488中所描述之活化變異體FVa組合。

【0217】 可能需要與根據本發明之雙專一性物或核酸一起投予之其他治療劑包括鎮痛劑。任何此類醫藥品或醫藥品之組合可與根據本發明之抗體或核

酸組合投予，或以與根據本發明之抗體或核酸的組成物形式提供，無論呈組合製劑或呈獨立製劑形式。根據本發明之雙專一性物或核酸可分別且依序投予，或並行且視需要以與另一治療劑或諸如所提及之彼等的醫藥品之組合製劑形式投予。

【0218】 多種組成物可分別或同時投予。分別投予係指兩種組成物在不同時間投予，例如相隔至少10、20、30或10至60分鐘，或相隔1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12小時。吾人亦可相隔24小時，或相隔甚至更長投予組成物。可替代地，兩種或更多種組成物可同時投予，例如相隔少於10分鐘或少於5分鐘。同時投予之組成物可在一些態樣中以混合物形式投予，存在或不存在對於組分中之各者的類似或不同定時釋放機制。

【0219】 雙專一性物，及其編碼核酸，可用作治療劑。本文中之患者一般為哺乳動物，典型地人類。雙專一性物或核酸可向哺乳動物投予，例如藉由本文所提及之任何投予途徑。

【0220】 投予通常呈「治療有效量」，此為對其所投予者產生所要效果，足以顯示對患者之益處的量。精確量將取決於治療目的，且將可由所屬技術領域中具有通常知識者使用已知技術確定（參見例如Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding）。治療處方，例如對劑量之決定等，在一般醫師及其他醫生之職責內且可取決於症狀之嚴重程度及/或所治療之疾病的進展。雙專一性物或核酸之治療有效量或適合劑量可藉由比較其試管內活性及動物模型中之活體內活性而確定。已知用於將小鼠及其他測試動物中之有效劑量外推至人類的方法。

【0221】 雙專一性物可以每劑量以下範圍中之一者的量投予：

約10微克/公斤體重至約100毫克/公斤體重，

約50微克/公斤體重至約5毫克/公斤體重，

約100微克/公斤體重至約10毫克/公斤體重，

約100微克/公斤體重至約20毫克/公斤體重，

約0.5毫克/公斤體重至約20毫克/公斤體重，或

約5毫克/公斤體重或更低，例如低於4、低於3、低於2或低於1毫克/公斤體重之抗體。

【0222】 所投予之抗原結合分子的劑量可為至多1 mg/kg。對於兒科群體，其可以較低強度調配，例如30至150 mg/mL。對於兒科群體，雙專一性分子可以較小量包裝，例如其可以25至75 mg，例如30或60 mg之小瓶提供。

【0223】 在本文所描述之治療方法中，可投予一或多次劑量。在一些情況下，單次劑量可有效達成長期益處。因此，該方法可包含投予單次劑量之雙專一性物、其編碼核酸或組成物。可替代地，可投予多次劑量，通常依序且由數天、數週或數個月之時段分隔開。視需要，可一月一次，或較不頻繁地，例如每兩個月或每三個月向患者投予雙專一性物。

【0224】 如本文所用，術語「治療（treat/treatment/treating）」或「改善（amelioration）」係指治療性治療，其中目標為反轉、緩解、改善、抑制、減緩或停止與疾病或病症相關之病況的進展或嚴重程度。術語「治療」包括減少或緩解病況、疾病或病症之至少一種不良影響或症狀。若一或多種症狀或臨床標記減少，則治療一般為「有效的」。可替代地，若疾病之進展減少或停止，則治療為「有效的」。亦即，「治療」包括不僅症狀或標記之改善，而且與在不存在治療之情況下將預期的相比，症狀之進展或惡化的停止或至少減緩。有益或所要臨床結果包括（但不限於）一或多種症狀緩解、疾病程度減輕、穩定（亦即，不惡化的）疾病狀態、疾病進展延遲或減緩、疾病狀態改善或緩和、消退（無論部分或總體）及/或死亡率降低，無論可偵測或不可偵測。術語對疾病之「治療」亦包括提供自疾病之症狀或副作用的緩解（包括緩解性治療）。對於欲為有

效的治療，未設想完全治癒。該方法可在某些態樣中亦包括治癒。在本發明之情形下，治療可為防治性治療。

【0225】 長半衰期為本發明之雙專一性物中之所要特徵。延長之半衰期轉化為較不頻繁的投予，需要較少注射來維持分子在血流中之治療有效濃度。本發明之抗原結合分子在人體內之活體內半衰期可為7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21天或更長。抗原結合分子在諸如食蟹獼猴之非人類靈長類體內之活體內半衰期可為7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21天或更長。

【0226】 維持正常FVIII活性之1%視為血友病中之預防性用途的最小值[1]。在報導利用ACE910（艾美賽珠單抗）之人類臨床試驗的論文中，電子雜交群體藥物動力學建模及模擬表明1 mg/kg之週劑量引起至少約300 nM（45 μg/ml）的血漿濃度，產生正常FVIII活性之至少10%的持續止血作用[4]。亦報導此劑量在患者中具有良好耐受性。

【0227】 基於彼數據，假定抗體濃度與FVIII活性及相當抗體活性之間存在線性關係，大致30 nM（約4.5 μg/ml）至300 nM（約45 μg/ml）之血漿濃度範圍將對應於1%至10%之有效FVIII活性。

【0228】 根據本發明之雙專一性物在30 nM（約4.5 μg/ml）至300 nM（約45 μg/ml）範圍內之濃度下展現格外高的活性，即使在相對低劑量下亦維持強凝血酶產生活性。如由其高效力（參見例如實施例14）所證明，根據本發明之雙專一性抗體可在比艾美賽珠單抗低的血漿濃度下展現治療功效。因此，與艾美賽珠單抗相比，其可在等效劑量下提供較大治療益處，且其可在較低劑量下提供等效治療益處。患者可因此受益於較小及/或較不頻繁的注射，且醫療保健供應商可受益於較低相關成本。

【0229】 美國FDA當前（在2018年10月發佈之指南中）建議艾美賽珠單抗

以3 mg/kg之起始劑量藉由皮下注射投予，每週一次持續前4週，後接以下維持劑量：

1.5 mg/kg每週一次，或

3 mg/kg每2週一次，或

6 mg/kg每4週一次。

【0230】 可提供根據本發明之抗原結合分子以用於以一週、兩週、三週、四週或一個月之規則間隔投予。

【0231】 在一較佳具體實例中，雙專一性物藉由皮下注射投予。

治療用途

【0232】 本發明之雙專一性抗原結合分子可用於藉由療法治療人體或動物體之方法中。該等分子之治療適應症包括：

治療A型血友病之用途，

治療遺傳性因子VIII缺乏症之用途，

顯著減少A型血友病患者中之出血事件之數目的用途，

取代因子VIII功能之用途，

及/或

促進血液凝結之用途。

【0233】 患者典型地為人類患者。患者可為診斷患有A型血友病或遺傳性因子VIII缺乏症之人類，或與野生型相比，具有較低（或不存在）因子VIII表現或活性之人類。患者可為兒科患者（例如，2至低於18歲）或可為成人。患者可為人類男性。患者可具有或可不具有因子VIII之抑制劑。

【0234】 本發明之雙專一性分子，或包含此類雙專一性分子或其編碼核酸之組成物可用於或經提供以用於任何此類方法。亦設想雙專一性分子，或包含

其或其編碼核酸之組成物的用途，其用於製造用於任何此類方法之醫藥品。該方法典型地包含向哺乳動物，例如人類患者投予抗體或組成物。適合調配物及投予方法在本文別處描述。

【0235】 存在當前未滿足的對治療產生FVIII之抑制性同種異體抗體之A型血友病患者的需求。本發明之抗原結合分子適用於此類患者。因此，在一些態樣中，經根據本發明之雙專一性抗原結合分子治療的患者可因在血流中存在抑制性抗體之緣故，對用FVIII進行之治療具有抗性。對治療之抗性可體現於療法功效之降低。此類抗性可利用來自患者之血漿樣本在試管內分析（例如aPTT分析）中偵測到，其中治療性分子不將凝結時間減少至與在對照組FVIII缺乏型血漿之情況下的分析中之相同水平（後者不具有針對治療性分子之抑制性抗體）。

【0236】 接受血友病之其他治療，諸如針對FIXa及FX之雙專一性抗體的患者亦可產生針對彼等治療性抗體之抑制性抗體。如所提及，人類抗體（諸如本發明之彼等）之使用應使此之風險最小化，但儘管如此，抑制性抗體可在接受本發明之抗原結合分子或針對FIXa及FX之其他雙專一性抗原結合分子的一些患者中產生。經根據本發明之雙專一性抗原結合分子治療的患者可因在血流中存在抑制性抗體之緣故，對FIXa及FX之不同雙專一性抗原結合分子之治療具有抗性。患者可對用艾美賽珠單抗進行之治療具有抗性。

【0237】 由於抑制性抗體可經由藥品之長期治療性投予產生，因此患者在多種不同治療之間交替或循環，以降低其產生抑制性抗體之風險可為有益的。因此，即使在患者（尚）未產生抑制性抗體時，亦可向先前已接受替代FVIIIa活性之不同多肽藥物，例如FIXa及FX之雙專一性抗原結合分子，視需要艾美賽珠單抗進行之治療的患者投予本發明之雙專一性抗原結合分子。類似地，可向先前經本發明之雙專一性抗原結合分子治療的患者投予艾美賽珠單抗或FIXa及

FX之其他雙專一性抗原結合分子，及一般而言替代FVIIIa活性之其他多肽藥物。治療方案可包含投予替代FVIII活性之第一多肽藥物持續第一時段（例如，在一個月與六個月之間，或在六個月與一年之間），接著切換至替代FVIII活性之不同多肽藥物持續第二時段（例如，在一個月與六個月之間，或在六個月與一年之間），接著切換回至第一藥物或切換至替代FVIII活性之又一多肽藥物。不同藥物治療之不同胺基酸序列應確保具有產生針對一種藥物之抑制性抗體之風險的患者在切換至不同藥物（例如，本發明之分子）之後，不再具有產生針對第一藥物（例如，艾美賽珠單抗）之抑制性抗體的風險。根據患者及醫生之便利性及偏好，循環時段可改變或縮短。

【0238】 將認為投予編碼核酸代表替代療法，且可代替直接投予多肽藥物進行。

【0239】 如所提及，咸信本發明之雙專一性抗原結合分子具有強安全概貌，不（或極少）與超敏反應事件、產生同種異體抗體、器官毒性或導致療法中斷之其他不良事件相關。

條項

【0240】 以下編號條項代表本發明之具體實例且為本說明書之一部分。

1. 一種雙專一性抗體，其結合FIXa及FX且催化FIXa介導之FX活化，其中該抗體包含兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對，其中

第一重鏈-輕鏈對包含結合FIXa的Fv區，其包含與第一VL域成對之第一VH域，且

第二重鏈-輕鏈對包含結合FX的Fv區，其包含與第二VL域成對之第二VH域，其中

該第一VH域包含一組HCDR，其包含具有所定義之胺基酸序列的

HCDR1、HCDR2及HCDR3，其中HCDR1係SEQ ID NO: 406，HCDR2係SEQ ID NO: 407且HCDR3係SEQ ID NO: 408，且/或其中該第一VH域與N1280H VH域在胺基酸序列層級上至少95%一致；

該第二VH域與T0201H VH域SEQ ID NO: 470在胺基酸序列層級上至少95%一致，且

該第一VL域及該第二VL域各自包含一組LCDR，其包含具有所定義之胺基酸序列的LCDR1、LCDR2及LCDR3，其中LCDR1係SEQ ID NO: 6，LCDR2係SEQ ID NO: 7且LCDR3係SEQ ID NO: 8，且/或其中該第一VL域及該第二VL域與0128L VL域SEQ ID NO: 10在胺基酸序列層級上至少95%一致。

2. 一種雙專一性抗體，其結合FIXa及FX且催化FIXa介導之FX活化，其中該抗體包含兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對，其中

第一重鏈-輕鏈對包含結合FIXa的Fv區，其包含與第一VL域成對之第一VH域，且

第二重鏈-輕鏈對包含結合FX的Fv區，其包含與第二VL域成對之第二VH域，其中

該第一VH域係人類免疫球蛋白重鏈v、d及j基因區段重組之產物，其中該v基因區段係IGHV3-7（例如，VH3-7*01）且該j基因區段係IGHJ6（例如，JH6*02），

該第二VH域係人類免疫球蛋白重鏈v、d及j基因區段重組之產物，其中該v基因區段係IGHV1-46（例如，VH1-46*03）且該j基因區段係IGHJ1（例如，JH1*01），且視需要其中該d基因區段係IGHD6-6（例如，DH6-6*01），且

該第一VL域及該第二VL域均係人類免疫球蛋白輕鏈v及j基因區段重組之產物，其中該v基因區段係IGLV3-21（例如，VL3-21*d01）且該j基因區段係IGLJ2（例如，JL2*01）或IGLJ3（例如，JL3*02）。

3. 一種雙專一性抗體，其結合FIXa及FX且催化FIXa介導之FX活化，其中該抗體包含兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對，其中

第一重鏈-輕鏈對包含結合FIXa的Fv區，其包含與第一VL域成對之第一VH域，且

第二重鏈-輕鏈對包含結合FX的Fv區，其包含與第二VL域成對之第二VH域，其中

該第一VH域與N1280H VH域SEQ ID NO: 443具有至少95%胺基酸序列一致性，

該第二VH域與T0201H VH域SEQ ID NO: 470具有至少95%胺基酸序列一致性，且

該第一VL域及該第二VL域各自與0128L VL域SEQ ID NO: 10具有至少95%胺基酸序列一致性。

4. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該第一VH域包含一組HCDR，其包含具有所定義之胺基酸序列的HCDR1、HCDR2及HCDR3，其中HCDR1係SEQ ID NO: 406，HCDR2係SEQ ID NO: 407且HCDR3係SEQ ID NO: 408。

5. 如條項4之雙專一性抗體，其中該第一VH域包含HCDR1 SEQ ID NO: 441。

6. 如條項4或條項5之雙專一性抗體，其中該第一VH域包含HCDR2 SEQ ID NO: 634。

7. 如條項4至6中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VH域包含HCDR2 SEQ ID NO: 436。

8. 如條項4至7中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VH域包含HCDR3 SEQ ID NO: 635。

9. 如條項4至8中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VH域包含HCDR3 SEQ ID NO: 433。

10. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該第一VH域與N1280H具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%胺基酸序列一致性。

11. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該第一VH域包含一組N1280H HCDR，其包含N1280H HCDR1 SEQ ID NO: 441、N1280H HCDR2 SEQ ID NO: 436及N1280H HCDR3 SEQ ID NO: 433。

12. 如條項10或條項11之雙專一性抗體，其中該第一VH域係N1280H VH域SEQ ID NO: 443。

13. 如條項1至11中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VH域係N1454H VH域SEQ ID NO: 454。

14. 如條項1至11中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VH域係N1441H VH域SEQ ID NO: 456。

15. 如條項1至11中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VH域係N1442H VH域SEQ ID NO: 458。

16. 如條項1至3中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VH域與N1333H具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%胺基酸序列一致性。

17. 如條項16之雙專一性抗體，其中該第一VH域包含一組N1333H CDR，其包含N1333H CDR1、N1333H CDR2及N1333H CDR3。

18. 如條項16或條項17之雙專一性抗體，其中該第一VH域係N1333H VH域。

19. 如條項1至3中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VH域與N1327H具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%胺基酸序列一致性。

20. 如條項19之雙專一性抗體，其中該第一VH域包含一組N1327H

HCDR，其包含N1327H HCDR1、N1327H HCDR2及N1327H HCDR3。

21. 如條項19或條項20之雙專一性抗體，其中該第一VH域係N1327H VH域。

22. 如條項1至3中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VH域與N1314H具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%胺基酸序列一致性。

23. 如條項22之雙專一性抗體，其中該第一VH域包含一組N1314H HCDR，其包含N1314H HCDR1、N1314H HCDR2及N1314H HCDR3。

24. 如條項22或條項23之雙專一性抗體，其中該第一VH域係N1314H VH域。

25. 如條項1至3中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VH域與N1172H具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%胺基酸序列一致性。

26. 如條項25之雙專一性抗體，其中該第一VH域包含一組N1172H HCDR，其包含N1172H HCDR1、N1172H HCDR2及N1172H HCDR3。

27. 如條項25或條項26之雙專一性抗體，其中該第一VH域係N1172H VH域。

28. 如條項1至3中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VH域與N1091H具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%胺基酸序列一致性。

29. 如條項28之雙專一性抗體，其中該第一VH域包含一組N1091H HCDR，其包含N1091H HCDR1、N1091H HCDR2及N1091H HCDR3。

30. 如條項28或條項29之雙專一性抗體，其中該第一VH域係N1091H VH域。

31. 如條項1至3中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VH域與N0511H具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%胺基酸序列一致性。

32. 如條項31之雙專一性抗體，其中該第一VH域包含一組N0511H

HCDR，其包含N0511H HCDR1、N0511H HCDR2及N0511H HCDR3。

33. 如條項31或條項32之雙專一性抗體，其中該第一VH域係N0511H VH域。

34. 如條項1至3中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VH域與N0436H具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%胺基酸序列一致性。

35. 如條項34之雙專一性抗體，其中該第一VH域包含一組N0436H HCDR，其包含N0436H HCDR1、N0436H HCDR2及N0436H HCDR3。

36. 如條項34或條項35之雙專一性抗體，其中該第一VH域係N0436H VH域。

37. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該第二VH域與T0201H VH域SEQ ID NO: 470具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%胺基酸序列一致性。

38. 如條項37之雙專一性抗體，其中該第二VH域包含HCDR1，其為T0201H HCDR1 SEQ ID NO: 462；HCDR2，其為T0201H HCDR2 SEQ ID NO: 467；及/或HCDR3，其為T0201H HCDR3 SEQ ID NO: 468。

39. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該第二VH域包含HCDR1 SEQ ID NO: 636。

40. 如條項39之雙專一性抗體，其中該第二VH域包含HCDR1 SEQ ID NO: 598。

41. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該第二VH域包含HCDR2 SEQ ID NO: 467。

42. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該第二VH域包含HCDR3 SEQ ID NO: 637。

43. 如條項42之雙專一性抗體，其中該第二VH域包含HCDR3 SEQ ID

NO: 638。

44. 如條項43之雙專一性抗體，其中該第二VH域包含HCDR3 SEQ ID NO: 639。

45. 如條項44之雙專一性抗體，其中該第二VH域包含HCDR3 SEQ ID NO: 565。

46. 如條項44之雙專一性抗體，其中該第二VH域包含HCDR3 SEQ ID NO: 583。

47. 如條項37至45中任一項之雙專一性抗體，其中該第二VH域包含SEQ ID NO: 632。

48. 如條項37至45中任一項之雙專一性抗體，其中該第二VH域包含SEQ ID NO: 600。

49. 如條項37至46中任一項之雙專一性抗體，其中該第二VH域包含SEQ ID NO: 585。

50. 如條項38之雙專一性抗體，其中該第二VH域包含一組T0201H HCDR，其包含T0201H HCDR1、T0201H HCDR2及T0201H HCDR3。

51. 如條項37、條項38或條項50之雙專一性抗體，其中該第二VH域係T0201H VH域，視需要具有在Cys114處之取代。

52. 如條項51之雙專一性抗體，其中該在Cys114處之取代係Ile、Gln、Arg、Val或Trp。

53. 如條項1至38中任一項之雙專一性抗體，其中該第二VH域包含一組T0638H HCDR，其包含T0638H HCDR1、T0638H HCDR2及T0638H HCDR3。

54. 如條項53之雙專一性抗體，其中該第二VH域係T0638 VH域，視需要具有在Cys114處之取代。

55. 如條項54之雙專一性抗體，其中該在Cys114處之取代係Ile、Gln、

Arg、Val或Trp。

56. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該第一VL域及該第二VL域各自與0128L SEQ ID NO: 10具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%胺基酸序列一致性。

57. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該第一VL域及該第二VL域各自包含一組0128L CDR，其包含0128L LCDR1 SEQ ID NO: 6、0128L LCDR2 SEQ ID NO: 7及0128L LCDR3 SEQ ID NO: 8。

58. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該第一VL域及該第二VL域在胺基酸序列中一致。

59. 如條項58之雙專一性抗體，其中該第一VL域及該第二VL域包含0325L胺基酸序列SEQ ID NO: 416。

60. 如條項58或條項59之雙專一性抗體，其中該第一VL域及該第二VL域包含0128L胺基酸序列SEQ ID NO: 10。

61. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中各重鏈-輕鏈對進一步包含與CH1域成對之CL恆定域。

62. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該等重鏈-輕鏈對包含共同輕鏈。

63. 如條項62之雙專一性抗體，其中該共同輕鏈包含0128L輕鏈之CL胺基酸序列SEQ ID NO: 146。

64. 如條項63之雙專一性抗體，其中該共同輕鏈係0325L輕鏈SEQ ID NO: 414。

65. 如條項63之雙專一性抗體，其中該共同輕鏈係0128L輕鏈SEQ ID NO: 405。

66. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中各重鏈-輕鏈之重鏈包含重鏈

恆定區，且其中該第一及第二重鏈-輕鏈對經由該等重鏈恆定區之二聚化締合以形成四聚免疫球蛋白。

67. 如條項66之雙專一性抗體，其中該第一重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區包含與該第二重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區不同的胺基酸序列，其中該等不同的胺基酸序列經工程改造以促進該等重鏈恆定區之異二聚化。

68. 如條項67之雙專一性抗體，其中該等重鏈恆定區包含臼包杵突變或電荷對突變。

69. 如條項67之雙專一性抗體，其中一個（例如，該第一）重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區係包含取代K439E之人類IgG4恆定區，且其中另一（例如，該第二）重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區係包含取代E356K之IgG4區，其中恆定區編號係根據EU編號系統。

70. 如條項66至69中任一項之雙專一性抗體，其中一個或兩個重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區係包含取代S228P之人類IgG4恆定區，其中恆定區編號係根據EU編號系統。

71. 如條項66至70中任一項之雙專一性抗體，其中一個（例如，該第一）重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 409，且另一（例如，該第二）重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 410。

72. 如條項66至71中任一項之雙專一性抗體，其包含

第一重鏈，其包含第一VH域胺基酸序列SEQ ID NO: 443或SEQ ID NO: 456，

第二重鏈，其包含第二VH域胺基酸序列SEQ ID NO: 632，及

共同輕鏈，其包含VL域胺基酸序列SEQ ID NO: 416。

73. 如條項66至72中任一項之雙專一性抗體，其包含

第一重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 419，

第二重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 421，及

共同輕鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

74. 如條項66至71中任一項之雙專一性抗體，其包含

第一重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 424，

第二重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 421，及

共同輕鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

75. 如條項66至72中任一項之雙專一性抗體，其包含

第一重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 426，

第二重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 421，及

共同輕鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

76. 如條項66至71中任一項之雙專一性抗體，其包含

第一重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 428，

第二重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 430，及

共同輕鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

77. 如條項66至71中任一項之雙專一性抗體，其包含

第一重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 428，

第二重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 432，及

共同輕鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

78. 如條項66之雙專一性抗體，其中該第一重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區與該第二重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區一致。

79. 如條項1至68中任一項之雙專一性抗體，其中該抗體係人類IgG。

80. 如條項79之雙專一性抗體，其中該抗體係人類IgG4。

81. 如條項79或條項80之雙專一性抗體，其中該IgG包含IgG4-PE重鏈恆定區SEQ ID NO: 143，視需要經工程改造有一或多種胺基酸取代以促進異二聚

化。

82. 如條項79或條項80之雙專一性抗體，其中該抗體包含艾美賽珠單抗之Fc區。

83. 一種雙專一性抗體，其結合FIXa及FX且催化FIXa介導之FX活化，其中該抗體包含兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對，其中

第一重鏈-輕鏈對包含結合FIXa的Fv區，其包含與第一VL域成對之第一VH域，其中該第一VH域與N1280H VH域SEQ ID NO: 443在胺基酸序列中至少98%一致，且

第二重鏈-輕鏈對包含結合FX的Fv區，其包含與第二VL域成對之第二VH域，其中該第二VH域與T0999H VH域SEQ ID NO: 632在胺基酸序列中至少98%一致，且其中

該第一及第二重鏈-輕鏈對各自包含共同輕鏈，其包含0325L輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

84. 一種雙專一性抗體，其結合FIXa及FX且催化FIXa介導之FX活化，其中該抗體包含兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對，其中

第一重鏈-輕鏈對包含結合FIXa的Fv區，其包含與第一VL域成對之第一VH域，其中該第一VH域與N1454H VH域SEQ ID NO: 454在胺基酸序列中至少98%一致，且

第二重鏈-輕鏈對包含結合FX的Fv區，其包含與第二VL域成對之第二VH域，其中該第二VH域與T0999H VH域SEQ ID NO: 632在胺基酸序列中至少98%一致，且其中

該第一及第二重鏈-輕鏈對各自包含共同輕鏈，其包含0325L輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

85. 一種雙專一性抗體，其結合FIXa及FX且催化FIXa介導之FX活化，其

中該抗體包含兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對，其中

第一重鏈-輕鏈對包含結合FIXa的Fv區，其包含與第一VL域成對之第一VH域，其中該第一VH域與N1441H VH域SEQ ID NO: 456在胺基酸序列中至少98%一致，且

第二重鏈-輕鏈對包含結合FX的Fv區，其包含與第二VL域成對之第二VH域，其中該第二VH域與T0999H VH域SEQ ID NO: 632在胺基酸序列中至少98%一致，且其中

該第一及第二重鏈-輕鏈對各自包含共同輕鏈，其包含0325L輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

86. 一種雙專一性抗體，其結合FIXa及FX且催化FIXa介導之FX活化，其中該抗體包含兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對，其中

第一重鏈-輕鏈對包含結合FIXa的Fv區，其包含與第一VL域成對之第一VH域，其中該第一VH域與N1442H VH域SEQ ID NO: 458在胺基酸序列中至少98%一致，且

第二重鏈-輕鏈對包含結合FX的Fv區，其包含與第二VL域成對之第二VH域，其中該第二VH域與T0736H VH域SEQ ID NO: 600在胺基酸序列中至少98%一致，且其中

該第一及第二重鏈-輕鏈對各自包含共同輕鏈，其包含0325L輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

87. 一種雙專一性抗體，其結合FIXa及FX且催化FIXa介導之FX活化，其中該抗體包含兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對，其中

第一重鏈-輕鏈對包含結合FIXa的Fv區，其包含與第一VL域成對之第一VH域，其中該第一VH域與N1442H VH域SEQ ID NO: 458在胺基酸序列中至少98%一致，且

第二重鏈-輕鏈對包含結合FX的Fv區，其包含與第二VL域成對之第二VH域，其中該第二VH域與T0687H VH域SEQ ID NO: 585在胺基酸序列中至少98%一致，且其中

該第一及第二重鏈-輕鏈對各自包含共同輕鏈，其包含0325L輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

88. 一種雙專一性抗體，其結合FIXa及FX且催化FIXa介導之FX活化，其中該抗體包含兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對，其中

第一重鏈-輕鏈對包含結合FIXa的Fv區，其包含與第一VL域成對之第一VH域，其中該第一VH域與N1333H VH域在胺基酸序列中至少98%一致，且

第二重鏈-輕鏈對包含結合FX的Fv區，其包含與第二VL域成對之第二VH域，其中該第二VH域與T0638H VH域在胺基酸序列中至少98%一致，且其中

該第一及第二重鏈-輕鏈對各自包含共同輕鏈，其包含0128L輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 405。

89. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其將aPTT分析中FVIII缺乏型人類血漿之凝結時間減少至少於40秒。

90. 如條項89之雙專一性抗體，其將aPTT分析中FVIII缺乏型人類血漿之凝結時間減少至少於30秒。

91. 如條項90之雙專一性抗體，其將aPTT分析中FVIII缺乏型人類血漿之凝結時間減少至22秒至28秒。

92. 如條項91之雙專一性抗體，其將aPTT分析中FVIII缺乏型人類血漿之凝結時間減少至24秒至26秒。

93. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其在FX酶分析中將FIXa介導之FX活化成FXa增強至與艾美賽珠單抗相同或類似的程度。

94. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其將該FIXa介導之FX活化成FXa增強至至少與艾美賽珠單抗相同的程度。

95. 如條項89至94中任一項之雙專一性抗體，其中該凝結時間或FIXa介導之活化係如在37℃下在0.1 mg/ml、0.3 mg/ml或0.5 mg/ml之抗體濃度下測定。

96. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該抗體在螢光凝血酶產生分析（TGA）中針對Cmax之EC50在該分析中艾美賽珠單抗之Cmax EC50的10%內，或低於艾美賽珠單抗之Cmax EC50，且/或其中該抗體在螢光TGA中產生在200 nM與450 nM凝血酶之間之Cmax的最大反應。

98. 如條項96之雙專一性抗體，其中該抗體在螢光TGA中針對Cmax之EC50低於50 nM。

99. 如條項98之雙專一性抗體，其在螢光TGA中針對Cmax之EC50低於10 nM。

100. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該Cmax之最大反應在250 nM與400 nM之間。

101. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該抗體在螢光TGA中針對Tmax之EC50在該分析中艾美賽珠單抗之Tmax EC50的10%內，或低於艾美賽珠單抗之Tmax EC50，且/或其中該抗體產生在1分鐘與10分鐘之間之Tmax的最大反應。

102. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該抗體在螢光TGA中針對Tmax之EC50低於5 nM。

103. 如條項102之雙專一性抗體，其中該針對Tmax之EC50低於2 nM。

104. 如任一前述條項之雙專一性抗體，其中該抗體在螢光TGA中產生在2分鐘與8分鐘之間之Tmax的最大反應。

105. 一種抗FIXa抗體，其包含如任一前述條項中所界定之第一重鏈-輕鏈

對的兩個複本。

106. 一種抗FX抗體，其包含如條項1至104中任一項中所界定之第二重鏈-輕鏈對的兩個複本。

107. 一種經分離核酸，其編碼如任一前述條項之抗體。

108. 一種試管內宿主細胞，其包含編碼以下者之重組DNA：

抗體重鏈，其包含如條項1至104中任一項中所界定之第一VH域，

抗體重鏈，其包含如條項1至104中任一項中所界定之第二VH域，及/或

抗體輕鏈，其包含如條項1至104中任一項中所界定之第一或第二VL域。

109. 如條項108之宿主細胞，其包含編碼以下者之重組DNA：

第一重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 419或SEQ ID NO: 426，

第二重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 421，及

共同輕鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

110. 一種試管內宿主細胞群，其中各宿主細胞包含編碼如條項1至104中任一項之雙專一性抗體的重組DNA。

111. 一種套組，其用於產生如條項1至104中任一項之雙專一性抗體，該套組包含

抗體重鏈，其包含如條項1至104中任一項中所界定之第一VH域，或編碼該重鏈之核酸，

抗體重鏈，其包含如條項1至104中任一項中所界定之第二VH域，或編碼該重鏈之核酸，

抗體輕鏈，其包含如條項1至104中任一項中所界定之第一VL域，或編碼該輕鏈之核酸，及

抗體輕鏈，其包含如條項1至104中任一項中所界定之第二VL域，或編碼該輕鏈之核酸。

112. 如條項111之套組，其包含

第一重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 419或SEQ ID NO: 426，或編碼該第一重鏈之核酸，

第二重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 421，或編碼該第二重鏈之核酸，及

共同輕鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 414，或編碼該共同輕鏈之核酸。

113. 如條項111或條項112之套組，其中該等胺基酸序列或該等核酸提供於細胞中。

114. 如條項111或條項112之套組，其中該等胺基酸序列或該等核酸提供於無細胞緩衝水性介質中。

115. 如條項111至114中任一項之套組，其中該等胺基酸序列中之每一者或該等核酸中之每一者提供於獨立小瓶中。

116. 一種產生如條項1至104中任一項之雙專一性抗體之方法，其包含在用於表現該雙專一性抗體之條件下培養如條項108或條項109之宿主細胞，及自宿主細胞培養物回收該雙專一性抗體。

117. 如條項116之方法，其包含在包含至少100公升之容積的容器中培養該等宿主細胞。

118. 如條項117之方法，其中該容器係不鏽鋼的或係單次用生物反應器。

119. 一種組成物，其包含與醫藥學上可接受之賦形劑一起在溶液中的如條項1至104中任一項之雙專一性抗體，或如條項107之經分離核酸。

120. 如條項119之組成物，其中該雙專一性抗體或核酸在無菌水溶液中。

121. 如條項119或條項120之組成物，其包含如條項1至104中任一項之雙專一性抗體，其中該雙專一性抗體至少95%純，使得該組成物包含不超過5%同二聚抗體污染物。

122. 如條項121之組成物，其中該雙專一性抗體至少99%純，使得該組成物包含不超過1%同二聚抗體污染物。

123. 一種控制患者之出血之方法，其包含向該患者投予如條項119至122中任一項之組成物。

124. 如條項119至122中任一項之組成物，其用於藉由療法治療人體之方法。

125. 如條項119至122中任一項之組成物，其用於控制患者之出血的方法。

125. 一種如條項1至104中任一項之雙專一性抗體的用途，其用於製造用於控制A型血友病患者之出血的醫藥品。

126. 如條項123之方法，或如條項125所使用之組成物或用途，其中該患者係A型血友病患者。

127. 如條項126之方法或所使用之組成物，其中該患者因在血流中存在抑制性抗體之緣故，對用FVIII進行之治療具有抗性。

128. 如條項126或條項127之方法或所使用之組成物，其中該患者因在血流中存在抑制性抗體之緣故，對用另一針對FIXa及FX之雙專一性抗體進行之治療具有抗性。

129. 如條項128之方法或所使用之組成物，其中該患者對用艾美賽珠單抗進行之治療具有抗性。

130. 一種在A型血友病患者中減少抑制性抗藥物抗體之產生之方法，該患者經歷替代FVIIIa活性之多肽治療，該方法包含

向該患者投予替代FVIIIa活性之第一多肽藥物，持續1個月至12個月

的時段，

將該患者切換至替代FVIIIa活性之第二、不同的多肽藥物，持續1個月至12個月的時段，及

將該患者切換至第一抗原結合分子或替代FVIIIa活性之第三、不同的多肽藥物，持續1個月至12個月的時段，其中

該替代FVIIIa活性之第一、第二或第三多肽藥物係如條項1至104中任一項之雙專一性抗體，

且其中在各種情況下，該替代FVIIIa活性之多肽藥物或其編碼核酸以治療有效量投予，以在該患者中在功能上替代FVIIIa，且其中與繼續接受用該替代FVIIIa活性之多肽藥物進行之治療的患者相比，該患者產生針對該替代FVIIIa活性之多肽藥物中之任一者之抑制性抗藥物抗體的風險降低。

131. 一種組成物，其包含替代FVIIIa活性之多肽藥物或其編碼核酸，該組成物用於治療A型血友病患者同時減少抑制性抗藥物抗體之產生的方法，或一種替代FVIIIa活性之多肽藥物或其編碼核酸之用途，其用於製造用於治療A型血友病患者同時減少抑制性抗藥物抗體之產生之方法的醫藥品，該方法包含

向該患者投予替代FVIIIa活性之第一多肽藥物，持續1個月至12個月的時段，

將該患者切換至替代FVIIIa活性之第二、不同的多肽藥物，持續1個月至12個月的時段，及

將該患者切換至第一抗原結合分子或替代FVIIIa活性之第三、不同的多肽藥物，持續1個月至12個月的時段，其中

該替代FVIIIa活性之第一、第二或第三多肽藥物係如條項1至104中任一項之雙專一性抗體，

且其中在各種情況下，該替代FVIIIa活性之多肽藥物或其編碼核酸以

治療有效量投予，以在該患者中在功能上替代FVIIIa，且其中與繼續接受用該替代FVIIIa活性之多肽藥物進行之治療的患者相比，該患者產生針對該替代FVIIIa活性之多肽藥物中之任一者之抑制性抗藥物抗體的風險降低。

132. 如條項130之方法，或如條項131所使用之組成物或用途，其中該第一、第二及第三替代FVIIIa活性之多肽藥物依任何次序為重組或血漿衍生之FVIII、艾美賽珠單抗及如條項1至104中任一項之雙專一性抗體。

133. 如條項123至132中任一項之方法、所使用之組成物或用途，其中該治療包含向該患者皮下投予該組成物。

【0241】 等效物：所屬技術領域中具有通常知識者將認識到，或能夠使用不超過常規實驗確定本文所描述之本發明之特定具體實例的許多等效物。此類等效物意欲在所附申請專利範圍之保護範圍內。

實施例

【0242】 如2018年6月22日申請之發明名稱為「針對因子IX及因子X之雙專一性抗體（Bispecific antibodies for factor IX and factor X）」的PCT/EP2018/066836（WO2018/234575）中所描述，產生包含人類FIXa及人類FX之Fv結合位點的雙專一性IgG抗體。如其中所描述，大規模免疫接種及篩選操作引起抗FIXa抗體NINA-0128之鑑別，當與一系列不同抗FX結合Fv中之任一者以IgG形式成對時，該抗體在包括X酶分析及aPTT分析之功能篩選中顯示突出的活性。NINA-0128包含VH域N0128H及VL域0128L。產生且測試N0128H VH域之多種變異體，引起雙專一性形式之功能的進一步改良，變異體包括例如N0436H VH域。

【0243】 基於該工作，將雙專一性IgG設計成具有NINA-0128之VL域作為共同輕鏈。在包含人類免疫球蛋白基因之基因轉殖小鼠中活體內產生一組抗FX

抗體。使用包括人類恆定區之共同輕鏈中的0128L VL域，將此等與作為抗FIX結合臂之NINA-0128共表現。一個VH域T0200在雙專一性形式中顯示突出的活性，且經選擇用於進一步開發。自與T0200H殖株相同的經免疫接種動物獲得結構上相關的抗體，包括在具有抗FIX VH域及0128L共同輕鏈之雙專一性IgG4中比T0200H VH域發揮甚至更好的功效的其他抗FX VH域。

【0244】 同時，產生其他抗FIXa抗體變異體，在VH域中引入突變同時保留共同0128L VL域。抗FIXa N0436H VH域序列藉由以下最佳化：在CDR1、CDR2及CDR3中之各位置處取代所有可能的胺基酸，在包含共同輕鏈之雙專一性抗體情形下表現所得VH域變異體，在一系列功能分析中評估變異雙專一性抗體，鑑別與功能活性提高相關之突變，及產生包括與功能活性提高相關之突變之組合的其他變異體。

【0245】 將改良T0200H VH域變異體與改良N0436H VH域變異體組合，其各自與N0128L共同輕鏈成對，且進行最佳化、篩選及選擇的重複輪。

【0246】 圖6顯示篩選程序之簡化概覽。

【0247】 在包括最佳化序列之共同輕鏈雙專一性抗體之情況下達成極強FVIII模擬活性。以下雙專一性抗體為發揮強力功效者之實例，如由一系列疾病相關分析中之功能特徵界定指示。具有共同輕鏈之雙專一性抗體的命名法為IXAX-nnnn.tttt.llll，其中nnnn為抗FIX VH域之4數位數值識別符號，tttt為抗FX VH域之4數位識別符號，且llll為共同VL域之4數位數值識別符號：

IXAX-0128.0201.0128（抗FIXa VH域N0128H；抗FX VH域T0201H；0128L共同輕鏈）

IXAX-0436.0201.0128

IXAX-0511.0201.0128

IXAX-1091.0201.0128

IXAX-1172.0201.0128

IXAX-1280.0201.0128

IXAX-1341.0201.0128

IXAX-1327.0201.0128

IXAX-1333.0201.0128

【0248】 在雙專一性抗體中與以上及其他抗FIX VH域良好組合的其他高效抗FX VH域為T0201H譜系之彼等及其變異體，諸如圖11中所列之彼等及其他相關序列。在包括選自以下者之抗FIX VH域、抗FX VH域及共同輕鏈之雙專一性抗體之情況下，獲得尤其良好結果：

抗FIX VH域：	抗FX VH域：	共同VL域：
N0436H	T0201H	0128L
N0511H	T0596H	0325L
N1091H	T0616H	
N1172H	T0638H	
N1280H	T0666H	
N1327H	T0678H	
N1333H	T0681H	
N1341H	T0687H	
N1441H	T0736H	
N1442H	T0999H	
N1454H		

【0249】 舉例而言，

IXAX-1280.0999.0325

IXAX-1454.0999.0325

IXAX-1441.0999.0325

IXAX-1441.0736.0325

IXAX-1442.0687.0325

【0250】 本文所描述之雙專一性抗體代表用於如本文所描述之治療用途的候選醫藥藥物分子。其可藉由提供諸如艾美賽珠單抗之現有治療的替代物，尤其在因為存在抗藥物抗體使得此類現有治療不再有效之患者中為患者提供生

命健康照護選項。

【0251】 在此等實施例中，參考抗體AbE或抗體E為具有艾美賽珠單抗之重鏈及輕鏈胺基酸序列的雙專一性抗體[3]。

實施例1.具有共同輕鏈之抗FX抗體組的產生

【0252】 用人類因子X免疫接種表現包含0128L VL域之共同輕鏈的基因轉殖小鼠。藉由流式細胞量測術單細胞分選抗原專一性B細胞，且藉由次世代定序（next generation sequencing；NGS）擷取VH及VL序列。藉由對單細胞分選淋巴球之NGS分析鑑別200條抗FX重鏈。對自相同基因轉殖動物收集之骨髓及淋巴結組織進行進一步整體NGS分析。

實施例2.具有共同輕鏈之抗FIXaxFIX雙專一性抗體的產生

【0253】 將各抗FX重鏈在HEK293細胞中以雙專一性抗體形式表現，該雙專一性抗體包含抗FIX N0128H重鏈及0128L共同輕鏈。如2018年6月22日申請之發明名稱為「針對因子IX及因子X之雙專一性抗體（Bispecific antibodies for factor IX and factor X）」的PCT/EP2018/066836中所描述，實質上由蛋白A純化雙專一性抗體，該申請案以引用之方式併入本文中。

實施例3.使用類活化凝血因子VIII（FVIIIa）活性分析（FX酶或X酶分析）進行之抗FX臂的初始篩選

【0254】 使用因子Xa產生分析篩選200種雙專一性抗體，其包含一系列不同抗FX重鏈，抗FX重鏈各自與N0128H抗FIX重鏈及0128L共同VL域組合。此功能篩選藉由酶素性「FX酶」分析在試管內偵測FVIIIa模擬活性，亦即，增強（催化）FIXa介導之FX向FXa活化的能力。在此分析中，在適於形成FXa之條件下，

在磷脂存在下使測試雙專一性分子與FIXa及FX接觸。添加FXa之受質，當由FXa裂解時，其產生可偵測產物。將在測試雙專一性抗體存在下此產物之偵測與陰性對照組進行比較，陰性對照組中不存在測試抗體（可包括對照組抗體）。藉由記錄反應溶液在405 nm下之吸光度定量所偵測到之信號。在分析中遍及一系列抗體濃度量測吸光度，且將EC50值計算為此分析中雙專一性抗體效力之量度。測試抗體與對照組之間EC50的顯著差異指示測試抗體能夠增強FIXa介導之FX活化。圖7。

結果

【0255】 在所分析的所有雙專一性抗體中，有一種顯示突出的FX酶活性：與0128L共同VL域成對之N0128H抗FIX重鏈及T0200H抗FX重鏈，具有比組中所有其他者明顯更高的FX酶活性。圖8。

材料及方法-標準FX酶反應條件

【0256】 將7.5 μL FIX（3.75 μg/mL）及來自產生重組抗體（實施例8）之Expi293細胞的5 μL上清液添加至分析盤之各孔中且在室溫下培養1小時。將2.5 μL FXIa（10 ng/mL）、5 μL FX（50 ng/mL）、0.05 μL磷脂（10 mg/mL）及5 μL TBSB-S緩衝液之混合物添加至各孔中以起始酶反應（FIXa裂解FX以產生FXa），且在37℃下培養1小時。在60分鐘之後，藉由添加5 μL之0.5 M EDTA終止反應。在將10 μL S2765受質溶液添加至各孔中之後，量測在405 nm（參照波長655 nm）下之吸光度持續30分鐘（每10分鐘讀取一次）。除非另外說明，否則所有反應在37℃下進行。

【0257】 TBSB：

含有0.1%牛血清白蛋白之Tris緩衝生理食鹽水

為了製備7.5 mL TBSB：

0.1 mL 7.5% BSA溶液（Sigma）

7.4 mL 1×TBS溶液（由20×TBS溶液稀釋，ThermoFisher）

【0258】 TBSB-S：

含有5 mM CaCl2及1 mM MgCl2之TBSB

為了製備100 mL TBSB-S：

99.4 mL TBSB

0.5 mL 1 M CaCl2（Sigma）

0.1 mL 1 M MgCl2（Sigma）

【0259】 FXIa儲備溶液（10 μg/mL）：

將10 mL TBSB-S添加至0.1 mg FXIa（Enzyme Research Laboratories）中以製備10 μg/mL儲備溶液。

在使用之前稀釋為10 ng/mL（1:1,000）工作溶液。

【0260】 F.IXa儲備溶液（5 μg/mL）

將100 mL TBSB-S添加至0.5 mg FIXa（HFIXa 1080）（Enzyme Research Laboratories）中以製備5 μg/mL儲備溶液。

在使用之前稀釋為1.0 μg/mL（1:5）工作溶液。

【0261】 FIX儲備溶液（37.5 μg/mL）：

將13.3 mL TBSB-S添加至0.5 mg FIX（Enzyme Research Laboratories）中以製備37.5 μg/mL儲備溶液。

在使用之前稀釋為3.75 μg/mL（1:10）工作溶液。

【0262】 FX工作溶液（50 μg/mL）：

將16 mL TBSB-S添加至0.8 mg FX（Enzyme Research Laboratories）中以製備50 μg/mL工作溶液。

在使用之前不需要進一步稀釋。

【0263】 S2765儲備溶液：

25 mg S2765（Chromogenix）顯色受質（0.035 mmol）

為了製備2 mM儲備溶液：

將17.493 mL水添加至小瓶中且伴隨振搖溶解。

【0264】 凝聚胺（Polybrene）溶液：

為了製備0.6 g/L溴化己二甲銨（hexadimethrine bromide）儲備溶液：

將0.15 g溴化己二甲銨（Sigma）添加至250 mL水中。

在使用之前稀釋為0.6 mg/L（1:1,000）工作溶液。

【0265】 S2765受質工作溶液

2 mM S-2765儲備溶液及0.6 mg/L凝聚胺溶液之1:1混合物。

實施例4.抗FX T0200H VH域之鑑別

【0266】 與其他雙專一性抗體相比，包含N0128H抗FIX VH域、T0200H抗FX VH域及0128L共同輕鏈，命名為IXAX.0128.0200.0128之雙專一性抗體展現高FX酶活性。選擇T0200H VH域以用於進一步開發，以嘗試產生進一步改良之雙專一性抗體。

實施例5.抗FX T0200H VH域之最佳化

譜系學分析

【0267】 根據整體NGS（實施例1）及譜系學分析，113條抗FX重鏈經鑑別為屬於與抗FX重鏈T0200H相同的淋巴球簇。簇代表似乎共有共同進化譜系之B細胞。簇內之抗FX重鏈與T0200H在胺基酸層級上共有大致95%序列一致性。圖9。

【0268】 將113條抗FX重鏈與一組不同抗FIX重鏈及0128L共同輕鏈一起在雙專一性抗體中表現，且藉由FX酶分析篩選。

【0269】 吾人鑑別數種抗FX重鏈，當以雙專一性抗體形式分析時，與T0200H VH域相比，其顯示提高的FX酶活性。圖10顯示來自X酶分析之示例數據。

【0270】 一系列活性最強之FX臂序列在圖11中顯示。此等VH域分別命名為T0201H至T0217H。雙專一性形式中具有最強活性之彼等為T0204、T0207、T0205及T0201（圖10）。

【0271】 使用胺基酸序列比較，且由功能數據支持，吾人鑑別出抗FX重鏈之架構及CDR區中之數個胺基酸殘基，其在活性最強之VH域中不同，且可促成與T0200H相比增強之生物活性。舉例而言，VH域之以下胺基酸特徵中之一或多者可提高含有該VH域之雙專一性抗體的FVIII模擬活性（IMGT殘基編號）：

在FR1中之位置5處由異白胺酸（I）置換纈胺酸（V）；

在FR1中之位置13處由麩醯胺酸（Q）置換離胺酸（K）；

在FR2中之位置39處由甲硫胺酸（M）置換白胺酸（L）；

在CDR2中之位置62處由絲胺酸（S）置換蘇胺酸（T）；

在CDR2中之位置64處由絲胺酸（S）置換天冬胺酸（D）；

在FR3中之位置85處由絲胺酸（S）置換蘇胺酸（T）；

在CDR3中之位置112處由絲胺酸（S）置換丙胺酸（A）。

【0272】 儘管如此，顯而易見即使不具有此等胺基酸取代，活性亦高，此係由於在雙專一性抗體中T0200H自身顯示強活性，且此等取代中無一者持續存在於所有前面的VH域中（圖11）。

用於功能最佳化之靶向突變誘發

【0273】 將VH域T0201H之CDR3系統地突變以提供VH域之庫，其中各位置處之殘基分別地經另一胺基酸置換。所得VH域被命名為T0XXXH，其中圖12中顯示IMGT位置114（Cys）、115（Leu）、116（Gln）及117（Leu）之突變體的XXX編號。關於IMGT編號參考圖13。

潛在開發不利條件之移除

【0274】 CDR3中存在之未成對半胱胺酸（C）殘基被鑑別為高風險序列模體。在T0200H之CDR3中位置114處存在的此未成對半胱胺酸，及根據整體NGS分析鑑別之所有113個其他抗FX VH域，代表開發雙專一性抗體之不利條件。吾人篩選含有對T0201H中此位置處之半胱胺酸之所有其他胺基酸取代的VH域。將此等新變異體與N1280H（參見實施例6）及0128L共同輕鏈一起以IgG4雙專一性抗體形式表現，由蛋白A純化且針對FVIII模擬活性藉由FX酶分析進行篩選。用異白胺酸（I）、麩醯胺酸（Q）、精胺酸（R）、纈胺酸（V）或色胺酸（W）置換位置114處之半胱胺酸產生FVIII模擬活性類似於具有T0201H或T0202H VH域之雙專一性抗體的雙專一性抗體。吾人推斷C114可經多種其他胺基酸置換且仍維持FVIII模擬活性。

實施例6.抗FIX VH之系統性序列最佳化

【0275】 將CDR1、CDR2及CDR3中之各胺基酸殘基分別地突變以產生抗FIX N0128H重鏈之單位置突變體。將由此產生之抗FIX重鏈變異體與抗FX重鏈T0201H及N0128L共同VL域成對，以雙專一性形式在HEK293中表現。

【0276】 將經蛋白A純化之雙專一性抗體針對生物活性藉由FX酶（實施例7）及aPTT分析，以尋找提高雙專一性抗體之FVIII模擬活性的胺基酸變化。隨後組合改良變異體以在CDR1、CDR2及CDR3區中產生雙重或三重突變體。

【0277】 表N鑑別N0128H VH域之突變體，其中CDR之一或多個殘基突變為其他胺基酸。舉例而言，N0436H VH域為N0128H VH域之Ser->Ile突變體，亦即，其中CDR3中IMGT位置111A處之絲胺酸經異白胺酸置換。除初始單一突變外，引入其他殘基突變。舉例而言，N0511H VH域為N0436H VH域之Ser112ALys突變體，亦即，其中CDR3中IMGT位置112A處之絲胺酸經離胺酸置換。N1172H為N0511H VH域之Glu64Arg突變體，亦即，其中CDR2中IMGT位置64處的麩胺酸經精胺酸置換。N1280H為N1172H VH域之Thr29Arg突變體，亦即，其中CDR1中IMGT位置29處之Thr經精胺酸置換。其他命名VH域可以相同方式自表N鑑別。

【0278】 關於IMGT編號參考圖14。

實施例7.FX酶分析中改良雙專一性抗體之篩選

【0279】 將包含如實施例5中所描述產生之VH域變異體的抗FX臂與包含如實施例6中所描述產生之VH域變異體的抗FIX臂組合，其各自與0128L共同VL域成對，以產生FIXAxFX雙專一性抗體，且在X酶分析中針對功能活性進行篩選。

結果

【0280】 顯示實施例數據：

圖10。

圖15。

圖16。

【0281】 針對各自與0128L共同VL域成對之抗FIX VH及抗FX VH域的數種組合鑑別高活性雙專一性抗體。抗FIX VH及抗FX VH域組合之實例在圖16中顯示。

【0282】 對於此等雙專一性臂組合，抗FX VH域之屬性似乎具有比抗FIX

VH域之屬性更強的影響，其中T0638H、T0616H、T0596H及T0663H在發揮最佳功效之抗FX VH域中。此等抗FX域與多種抗FIX臂組合發揮良好功效，抗FIX臂包括N1280H之變異體，諸如圖16中所指定之彼等。參考隨附表N鑑別抗FIX VH域序列。參考圖12鑑別抗FX VH域序列。

【0283】 藉由修飾三個CDR中之任一者中的胺基酸殘基，依序最佳化N128雙專一性抗體之FVIII模擬活性。遍及CDR鑑別出數種提高FVIII模擬活性的胺基酸殘基，且將此等突變組合以使活性最大化。具有N0128H VH域之抗體的FVIII模擬活性隨著依以下次序的其他VH域逐漸提高：N0128H -> N0436H -> N0511H -> N1091H -> N01172H -> N1280H -> N1333H。圖17。

材料及方法-經修改FX酶反應條件。

【0284】 使用以上實施例3中所陳述之標準FX酶反應條件，評定雙專一性抗體FVIII模擬活性之初始篩選。隨著雙專一性抗體之FVIII模擬活性提高，標準FX酶反應條件不再足以偵測FX酶活性之提高。因此，建立更敏感的經修改FX酶反應條件。

【0285】 此經修改分析與標準FX酶反應條件在以下方面不同：不使用FXIa、使用因子IX之活化形式（FIXa）及不存在培養步驟。將所有FX酶試劑與雙專一性抗體混合，且藉由使用設定為37℃之Envision讀盤機在405 nm下每30秒記錄反應溶液之吸光度40至50次來偵測FXa之產生。

【0286】 將18.45 μl TBSB-S緩衝液與0.05 μl磷脂（10 mg/ml）混合，且藉由抽吸劇烈混合以分散磷脂。將1.5 μl FIXa（1 μg/ml）及5 μl之FX（50 μg/ml）與5 μl之凝聚胺（0.6 mg/L）及5 μl S2765（4 mM）向此混合物中組合，其均預溫熱至37℃。最後，添加5 ul之針對FX酶活性經研究之雙專一性抗體。每30秒記錄在405 nm（參照波長655 nm）下之吸光度40至50次。

實施例8.血漿凝結分析中改良雙專一性抗體之篩選

【0287】 將包含如實施例5中所描述產生之VH域變異體的抗FX臂與包含如實施例6中所描述產生之VH域變異體的抗FIX臂組合，其各自與0128L共同VL域成對，以產生FIXaxFX雙專一性抗體。為了測定本發明之雙專一性抗體校正A型血友病患者之血液凝結能力的能力，使用FVIII缺乏型血漿檢查此等抗體對活化部分凝血激酶時間（aPTT）的影響。

【0288】 將5 μL之具有多種濃度之雙專一性抗體溶液、20 μL之FVIII缺乏型血漿（Helena Biosciences）及25 μL之aPTT試劑（APTT Si L Minus，Helena Biosciences）的混合物在37℃下溫熱3分鐘。藉由將25 μL之25 mM $CaCl_2$（Helena Biosciences）添加至混合物中起始凝結反應。量測直至凝結之時段。用於此之裝置為C-4 4通道凝結分析器（Helena Biosciences）。

【0289】 結果樣本在圖18中顯示。

【0290】 隨後對展現最高凝結時間減少效果之雙專一性抗體測定濃度依賴性。

【0291】 舉例而言，IXAX-1280.0201.0128 IgG4抗體展現aPTT之劑量依賴性減少，與參考抗體AbE（陽性對照組）相當。圖19。針對同型對照組抗體未觀測到aPTT之減少。注意用於此分析之抗體製劑為蛋白A上單步純化之結果，且因此除所要雙專一性部分以外含有殘餘抗FIX單專一性抗體及殘餘抗FX單專一性抗體。

實施例9.對雙專一性抗體之抗FIX VH域之分析

【0292】 考慮來自多種功能分析之數據，包括實施例7及實施例8中所描述之彼等，注意到抗FX VH域T0201及其序列變異體與多種抗FIX VH域組合在具有

共同輕鏈之雙專一性抗體中發揮良好功效。舉例而言，抗FIX VH域N0128H、N0436H、N0511H、N1091H、N1172H、N1280H、N1314H、N1327H及N1333H均在雙專一性抗體中提供良好功能活性。此等抗FIX VH域共有緊密結構關係。圖20。可藉由經由取代（表N）微調殘基及組合與提高之活性相關的取代進一步增強其效能。

實施例10.對抗原結合之親和力

【0293】 使用SPR測定結合親和力及抗體-抗原相互作用之動力學。將純化測試抗體（均為IgG4PE）之親和力及動力學與作為陽性對照組之比較抗FIX抗體AbN或抗FX抗體AbT進行比較，且與作為陰性對照組之同型對照組（isotype control；ISTC）進行比較。

對FIX之結合親和力

【0294】 所分析之抗FIX抗體顯示在大致0.18 μM至0.3 μM之親和力範圍內的與FIX之結合，及針對FIX之快速締合（k_{on}）及解離（k_{off}）速率。與比較抗體AbN相比，所分析之抗FIX抗體顯示稍微較高的與FIX之結合親和力及較高締合速率。在ISTC之情況下未觀測到與FIX之結合。表E-10-1。

所捕獲之抗FIX抗體	k_{on}（1/Ms）	k_{off}（1/s）	K_D（M）
NINA-0128（平均n=2）	2.92×10^{5}	5.76×10^{-2}	1.98×10^{-7}
NINA-0436.0128	2.46×10^{5}	4.53×10^{-2}	1.84×10^{-7}
NINA-0438.0128	2.30×10^{5}	6.73×10^{-2}	2.93×10^{-7}
NINA-0440.0128	1.85×10^{5}	5.35×10^{-2}	2.89×10^{-7}
NINA-0442.0128	1.94×10^{5}	4.71×10^{-2}	2.42×10^{-7}
NINA-0444.0128	2.16×10^{5}	4.45×10^{-2}	2.06×10^{-7}
NINA-0445.0128	2.04×10^{5}	5.44×10^{-2}	2.67×10^{-7}
NINA-0456.0128	1.51×10^{5}	3.96×10^{-2}	2.63×10^{-7}
NINA-0460.0128	1.75×10^{5}	3.18×10^{-2}	1.81×10^{-7}
AbN	3.06×10^{4}	4.26×10^{-2}	1.39×10^{-6}
ISTC	無結合	無結合	無結合

表E-10-1.抗FIX抗體之結合親和力及動力學常數締合速率（kon）及解離速

率（koff）。抗FIXa單專一性抗體命名法：NINA-hhhh.llll，其中hhhh為VH域（例如，N0436H）之數值識別符號，且llll為VL域（例如，0128L）之數值識別符號。

對FX之結合親和力

【0295】 所分析之抗FX抗體顯示在大致0.1 μM至1.4 μM之親和力範圍內的與FX之結合，及針對FX之快速締合（k_{on}）及解離（k_{off}）速率。在ISTC之情況下未觀測到與FX之結合。

【0296】 與基準抗體AbT相比，抗FX抗體分析與FX之類似結合親和力。

所捕獲之抗FX抗體（IgG4PE）	k_{on}（1/Ms）	k_{off}（1/s）	K_D（M）
TINA-0200.0128（平均n=2）	1.03×10^{5}	1.15×10^{-1}	1.13×10^{-6}
TINA-0215.0128	6.84×10^{4}	7.87×10^{-2}	1.15×10^{-6}
TINA-0211.0128	6.57×10^{4}	4.47×10^{-2}	6.80×10^{-7}
TINA-0210.0128	7.64×10^{4}	7.44×10^{-2}	9.74×10^{-7}
TINA-0203.0128	6.80×10^{4}	5.98×10^{-2}	8.80×10^{-7}
TINA-0206.0128	6.72×10^{4}	6.67×10^{-2}	9.92×10^{-7}
TINA-0205.0128	6.26×10^{4}	8.53×10^{-2}	1.36×10^{-7}
TINA-0219.0128	1.01×10^{5}	9.11×10^{-2}	9.05×10^{-7}
TINA-0217.0128	1.02×10^{5}	5.74×10^{-2}	5.64×10^{-7}
TINA-0209.0128	5.90×10^{4}	6.79×10^{-2}	1.15×10^{-6}
TINA-0204.0128	1.09×10^{5}	7.85×10^{-2}	7.18×10^{-7}
TINA-0220.0128	5.38×10^{4}	5.60×10^{-2}	1.04×10^{-6}
TINA-0201.0128	8.67×10^{4}	5.02×10^{-2}	5.79×10^{-7}
TINA-0202.0128	8.87×10^{4}	7.20×10^{-2}	8.12×10^{-7}
TINA-0213.0128	9.69×10^{4}	1.33×10^{-1}	1.37×10^{-6}
TINA-0207.0128	1.66×10^{5}	1.41×10^{-1}	8.47×10^{-7}
TINA-0214.0128	1.20×10^{5}	5.58×10^{-2}	4.66×10^{-7}
AbN	無結合	無結合	無結合
AbT	4.13×10^{4}	2.72×10^{-2}	6.60×10^{-7}
hIgG4PE ISTC	無結合	無結合	無結合

表E-10-2.抗FX抗體之結合親和力及動力學常數締合速率（kon）及解離速率（koff）。抗FX單專一性抗體命名法：TINA-hhhh.llll，其中hhhh為VH域（例如，N0201H）之數值識別符號，且llll為VL域（例如，0128L）之數值識別符號。

材料及方法

【0297】 使用SPR以測定分別與FIX或FX之結合親和力（K_D）、動力學常

數締合速率（k_{on}）及解離速率（k_{off}）。使用Biacore 8K（GE Healthcare）系統進行分析。

【0298】 根據製造商說明書，將抗人類IgG Fc抗體固定在CM4晶片（GE Healthcare）上。晶片表面藉由胺偶合活化且隨後經1 M乙醇胺阻斷。使用HBS-EP作為固定操作緩衝液（immobilisation running buffer）在25℃下進行固定操作。

【0299】 已在蛋白A上純化之單專一性抗體（被稱作配位體）以大致2 μg/ml捕獲至抗人類IgG Fc CM4表面上。在所有8條流動通道之所有有效通道（active channel）中以10 μl/min注射配位體60秒。使用中性pH BS-P 1× + $CaCl_2$ 2.5 mM作為操作緩衝液在25℃下進行操作。

【0300】 將人類FIX（MW約55 KDa）或人類FX（MW約58 KDa）以1 mg/ml在操作緩衝液中復水且用作分析物。在有效通道及參考通道兩者中在30 μl/sec之流動速率下，在3種濃度（1.5 μM、500 nM及166.7 nM）下伴隨120秒締合期及200秒（對於FIX）或300秒（對於FX）解離期，以多重循環動力學（multiple cycle kinetics；MCK）模式注射分析物。10 mM甘胺酸pH 1.5在10 μl/min下持續60秒之三次注射用於再生期。

【0301】 對於抗FIX分析，在參考通道中在10 μl/min下以1 μg/ml捕獲ISTC抗體hIgG4PE 60秒。亦在有效通道中捕獲hIgG4PE ISTC及hIgG1 ISTC作為陰性對照組。單專一性抗體AbN用作陽性對照組。

【0302】 對於抗FX分析，亦在有效通道中捕獲hIgG4PE ISTC作為陰性對照組。單專一性抗體AbT用作陽性對照組。

【0303】 由BIAevaluation軟體根據結合數據計算締合速率常數（kon）、解離速率常數（koff）及解離常數（KD）之值。將數據進行參照及緩衝液減除且擬合至一步生物分子反應（朗格繆爾（Langmuir）1:1）模型中。在該模型中評估解離的前30秒。

實施例11.雙專一性抗體與FX及FIX之同時結合

【0304】 使用SPR證明FIXxFX雙專一性抗體IXAX-0436.0202.0128同時結合至FIX及FX之能力。將純化雙專一性抗體之結合動力學與同型對照組（ISTC）進行比較。結合感測圖指示雙專一性抗體同時結合至FIX及FX，而在ISTC之情況下未觀測到與FIX及FX之結合。圖21A。

【0305】 使FIX在捕獲有雙專一性抗體之表面上方飄流以允許與第一分析物結合。雙專一性抗體之間的相互作用產生如感測圖圖21所指示之基線反應。後續注射第二分析物FX產生信號之進一步增加，表明FX結合已與FIX複合之雙專一性抗體。

【0306】 相反地，當使FIX及FX在捕獲同型對照組之表面上方飄流時未觀測到與FIX或FX之結合，表明FI與FX之間相互作用對雙專一性抗體的專一性。圖21A。

【0307】 亦可將雙專一性抗體之感測圖與單專一性抗體之感測圖進行比較。當所捕獲之抗體為抗FX單專一性物時，在使FIX在上方飄流時相同注射系列不產生任何顯著反應，實際上，在進行第二注射（1:1混合物）時，觀測到約50反應單位（response unit；RU），而在雙專一性物之情況下反應高25 RU。圖21B。

【0308】 FVII模擬雙專一性抗體之關鍵特徵係同時結合FIX及FX，以促進由FIXa進行之FX向FXa之轉化的能力。所觀測到之結合代表生物物理學確認，亦即本文所描述之雙專一性抗體可同時與因子IX及因子IX相互作用，其與隨附實施例中所描述之功能數據一致。

材料及方法

【0309】 使用Biacore 8K（GE Healthcare）系統進行SPR分析。

【0310】 根據製造商說明書將抗人類IgG Fc抗體固定在CM4晶片（GE Healthcare）上。晶片表面藉由胺偶合活化且隨後經1 M乙醇胺阻斷。使用HBS-EP作為固定操作緩衝液在25℃下進行固定操作。

【0311】 將已藉由蛋白A捕獲後接離子交換層析純化之雙專一性抗體（配位體）以大致2 μg/ml捕獲至抗人類IgG Fc CM4表面上。在一條有效通道中在10 μl/min下以10 μg/ml注射配位體60秒。使用中性pH BS-P 1× + $CaCl_2$ 2.5 mM作為操作緩衝液在25℃下進行操作。

【0312】 將人類FIX及人類FX（分析物）以1.15 mg/ml在操作緩衝液中復水且用作分析物。在10 μl/min下以10 μM單獨或混合1:1（10 μM 10 μM）注射分析物180秒。

【0313】 在參考通道中在10 μl/min下以10 μg/ml捕獲同型對照組hIgG4PE抗體60秒作為陰性對照組。對於雙重參考過程中待使用之所有樣本，進行緩衝液之空白注射。10 mM甘胺酸pH 1.5在30 μl/min下持續30秒之三次注射用於再生期。將數據進行參照及緩衝液減除且擬合至朗格繆爾1:1模型中。

實施例12.抗FX VH之進一步最佳化

【0314】 將雙專一性抗體之抗FIX結合臂「固定」為包含N1280H之CDR的VH域及包含0128L之CDR的VL域，同時對抗FX VH域進行進一步改良以提高效能。0128L用作共同輕鏈。

【0315】 表T鑑別T0201H VH域之突變體，其中CDR之一或多個殘基突變為其他胺基酸。該表顯示給予具有經鑑別突變之各變異VH域的名稱。在各種情況下，除指定殘基外之殘基保持未改變。舉例而言，T0616H VH域為T0201H VH域之Leu115Ile突變體，亦即，其中CDR3中IMGT位置115處之白胺酸（L）經異白胺酸（I）置換。將其他殘基變化引入至在T0201H VH域中含有單一突變之變

異體中，產生代表T0201H VH域中不同突變之組合的其他變異體。舉例而言，T0687H VH域為T0201H VH域之Ser111APhe、Cys114Val、Leu115Ile突變體，亦即，其中CDR3中IMGT位置111A處之絲胺酸經苯丙胺酸置換（T0537H突變），CDR3中IMGT位置114處之半胱胺酸經纈胺酸置換（T0606H突變）且IMGT位置115處之白胺酸經異白胺酸置換（T0616H突變）。其他所命名之抗FX VH域之序列可以相同方式自表T鑑別。關於IMGT編號參考圖13。

【0316】 測試藉由蛋白A層析純化之雙專一性抗體的功能活性，以尋找優於包含T0201H VH域之親本雙專一性物的改良。

【0317】 在FX酶分析（使用如實施例7中所詳述之經修改FX酶反應條件）及aPTT分析（如實施例8中所詳述之方法）中鑑別改良抗體。

【0318】 HCDR3之突變誘發產生FVIII模擬活性之提高。展現提高之活性的VH域之HCDR在圖25中指定。舉例而言，發現T0201H VH域CDR3中以下取代及取代組合中之各者提高FVIII模擬活性（所得VH域之名稱在括號中指定）（非詳盡清單）：

CDR3中之Gln116Met（T0638H VH）；

CDR3中之Leu115Ile（T0616H VH）；

CDR3中之Ser111APhe（T0537H VH）；

Cys114Ile Leu115Ile（T0666H VH）；

Ser111APhe Cys114Ile Leu115Ile（T0678H VH）；

Ser111APhe Cys114Leu Leu115Ile（T0681H VH）；

Ser111APhe Cys114Val Leu115Ile（T0687H）。

【0319】 結束T0201H之HCDR3突變誘發，VH域T0687H、T0678H及T0681H在雙專一性抗體中展現最強活性。

【0320】 雙專一性抗體之功能活性經由抗FX臂中HCDR1及HCDR2之突

變誘發又進一步提高。以T0681H開始，CDR1及CDR2之各胺基酸殘基經所有其他可能的胺基酸系統地置換，產生表T中所鑑別之編號為T0690H至T0993H的VH域。

【0321】 亦進行aPTT及TGA分析以支持HCDR1變異體之功能評定。與T0681H相比，VH域T0736（S29K突變）、T0713、T0734、T0742、T0774及T0785顯示提高之活性。基於對T0681H之HCDR1變異體的功能分析，將VH域T0736H選為發揮頂尖功效者。與T0201H相比，T0736H將CDR1中之Ser29Lys取代與CDR3中之Ser111APhe Cys114Val及Leu115Ile取代組合。

【0322】 亦進行FX酶、aPTT及TGA分析以支持HCDR2變異體之功能評定。基於對T0681H之HCDR2變異體的功能分析，將以下VH域鑑別為與T0681H相比具有提高之活性：T0926H（S62K）、T850H（I56L）、T0925H（S62L）、T0951H（G63S）、T0958H（S64D）、T0989（T65R）及T0990H（T65S）。

【0323】 隨後將所選CDR1及CDR2變異體與所選CDR3組合，產生其他VH域變異體以研究可能的活性進一步提高。

【0324】 高效抗體之FX酶分析數據概述於圖22及圖23中。aPTT分析數據概述於圖24中。

【0325】 與包含T0201H之雙專一性抗體相比，包含圖22及圖23中所顯示之VH域的雙專一性抗體展現改良或類似凝塊時間，其中T0999H在aPTT分析中展現最短凝塊時間。

【0326】 FX酶活性及凝塊時間與比較雙專一性抗體AbE相當。

【0327】 圖25鑑別VH域之CDR，其在突變誘發過程期間針對FVIII模擬活性逐漸地改良。

實施例13.凝血酶產生分析中雙專一性抗體之強活性

【0328】 凝血酶產生分析（TGA）偵測血漿中凝血酶原向凝血酶之活化。隨著凝血酶產生，其將螢光受質轉化成螢光團，該螢光團由讀盤機連續監測。TGA提供對雙專一性抗體在FVIII缺乏型血漿中取代凝結級聯中之FVIII之能力的穩健量測，且咸信TGA中凝血酶產生之動力學作為FVIII模擬藥物之活體內治療效能的指示物高度可靠。

結果

【0329】 為了確定因子IXa作為TGA觸發劑之適合濃度，吾人最初用固定濃度之雙專一性抗體同時變化觸發試劑中存在之FIXa的濃度進行TGA。吾人確定含有222 nM FIXa之1 ml MP試劑的儲備溶液足以觸發正常混合人類血漿之凝血酶產生（最終濃度，0.33 nM FIXa），其中Cmax為418.11 nM凝血酶，Tmax為7.67分鐘且滯後時間為5.83分鐘。圖26。此等值與健康成人中之參考範圍（參見例如參考文獻[11]之表3）相當，且證實FIXa作為TGA觸發劑之用途。

【0330】 將雙專一性抗體VH域T0201H及T0201H之CDR1、CDR2及CDR3組合性變異體與FIX N1280H臂及N0128共同輕鏈一起在HEK細胞中表現，藉由蛋白A層析純化且在133 nM及80 nM之最終濃度下分析。與T0201H相比，VH域變異體展現縮短滯後時間、增加Cmax及達至峰之較短時間，其中在所分析之兩種濃度下，T0999展現最大凝血酶峰高度及達至峰之最短時間。至少IXAX-1280.0999.0128之效能與AbE及艾美賽珠單抗校準劑之效能相當。AbE展現分別2.5分鐘、291.8 nM及6.0分鐘之滯後時間、峰高度及達至峰之時間，且IXAX-1280.0999.0128展現2.0分鐘、317.2 nM及5分鐘之滯後時間、峰高度及達至峰之時間。圖27。圖28。如圖27中且依增加Tmax之順序所示出，吾人觀測到包含T0999、T0687、T0736、T0678、T0681、T0666、T0201及T0596之雙專一性抗體分別5、6.83、6.83、7、7.67、13.17、15及15.67分鐘之Tmax。

VH	T0201	T0596	T0666	T0678	T0681	T0687	T0736	T0999	AbE	同型對照組
滯後時間（分鐘）	5.0	5.2	4.5	2.7	3.0	2.7	2.7	2.0	2.5	18.0
ETP（奈莫耳/公升凝血酶×分鐘）	1774.4	1724.2	1883.6	2053.5	1932.4	2077.5	1805.4	2099.8	1951.9	-1.0
最大峰高度（nM）	134.9	126.4	160.4	259.6	235.6	267.8	237.5	317.2	291.8	19.9
達至峰之時間（分鐘）	15.0	15.7	13.2	7.0	7.7	6.8	6.8	5.0	6.0	38.3
速度指數（奈莫耳濃度/分鐘）	13.5	12.0	18.5	59.9	50.5	64.4	57.1	105.7	83.6	1.0
尾起始（分鐘）	39.0	39.8	37.0	29.8	30.2	29.5	28.2	26.7	27.3	-1.0

表 E13-1. 來自對外加在 133 nM 最終濃度下之雙專一性抗體 IXAX-1280.0201.0128中T0201H之CDR1、CDR2及CDR3單一及組合性突變體的FVIII缺乏型血漿進行之TGA的記錄參數。ETP=內源性凝血酶潛能。

VH	T0201	T0596	T0666	T0678	T0681	T0687	T0736	T0999	AbE	同型對照組
滯後時間（分鐘）	5.0	5.3	4.7	2.7	3.0	2.7	2.7	2.0	3.0	19.0
ETP（奈莫耳/公升凝血酶×分鐘）	1766.2	1793.8	1757.9	1975.4	1891.7	1927.1	1933.3	1986.1	1878.6	-1.0
最大峰高度（nM）	126.6	125.9	148.2	269.7	231.4	266.2	248.9	308.0	255.8	19.7
達至峰之時間（分鐘）	15.7	16.0	13.5	6.7	7.8	6.7	6.7	4.8	7.2	39.0
速度指數（奈莫耳濃度/分鐘）	11.9	11.8	16.8	67.4	47.9	66.5	62.2	109.2	61.6	1.0
尾起始（分鐘）	41.0	41.5	37.0	28.7	29.8	29.5	30.0	26.8	29.8	-1.0

表 E13-2. 來自對外加在 80 nM 最終濃度下之雙專一性抗體 IXAX-1280.0201.0128中T0201H之CDR1、CDR2及CDR3單一及組合性突變體的FVIII缺乏型血漿進行之TGA的記錄參數。ETP=內源性凝血酶潛能。參考圖27。

	校準劑	正常血漿
滯後時間（分鐘）	2.0	4.8
內源性凝血酶潛能（ETP）（奈莫耳/公升凝血酶×分鐘）	1538.0	1425.7
最大峰高度（nM）	308.6	371.2
達至峰之時間（分鐘）	4.5	6.5
速度指數（奈莫耳濃度/分鐘）	124.1	222.7
尾起始（分鐘）	23.7	22.7

表E13-2.來自用（i）艾美賽珠單抗校準劑及（ii）外加PBS之正常混合血漿進行之TGA的記錄參數。艾美賽珠單抗校準劑最初為100 ug/ml = 0.1 mg/ml = 666.666 nM。稀釋125/80 = 1.5625（80血漿，20校準劑/MP，20 FluCa，5 PBS外加）為校準劑提供426.6 nM之最終艾美賽珠單抗濃度。參考圖27。

【0331】 對於劑量反應TGA，將雙專一性抗體IXAX-1280.0999.0128在HEK細胞中表現，藉由蛋白A層析純化且雙專一性異二聚體藉由離子交換層析純化。使用0.3 nM FIXa觸發劑，對外加雙專一性抗體IXAX-1280.0999.0128之FVIII缺乏型血漿進行TGA中之Cmax（nM）及Tmax（分鐘）的劑量反應且對照艾美賽珠單抗校準劑比較。兩種雙專一性抗體均隨抗體濃度提高展現Cmax之線性降低。IXAX-1280.0999.0128達成比校準劑抗體更大的Cmax，此增加在較低雙專一性抗體濃度下較明顯。參見圖29。

	IXAX-1280.0999.0128劑量反應FIxa觸發劑（0.3 nM）							
	300 nM	100 nM	30 nM	10 nM	3 nM	1 nM	正常血漿	同型對照組
滯後時間（分鐘）	2	1.83	2.17	3.33	4.5	5.83	6.17	18
內源性凝血酶潛能（ETP）（奈莫耳/公升凝血酶×分鐘）	2703	2170	2266	2311	2208	2088	1629	-1
最大峰高度（nM）	377.14	348.38	327.7	274.76	208.45	124.11	466.31	23.47
達至峰之時間（分鐘）	5.33	4.33	5.5	8	12	18.83	7.83	39.17
速度指數（奈莫耳濃度/分鐘）	113.14	140.01	98.31	58.88	27.82	9.62	279.78	1.11
尾起始（分鐘）	28.67	26.83	28.67	31.5	35.33	44.5	23.33	-1

表E13-3.來自對外加雙專一性抗體IXAX-1280.0201.0128中T0201H之

CDR1、CDR2及CDR3單一及組合性突變體的FVIII缺乏型血漿進行之TGA的記錄參數。參考圖29。

	艾美賽珠單抗校準劑劑量反應FIxa觸發劑（0.3 nM）							
	300 nM	100 nM	30 nM	10 nM	3 nM	1 nM	正常血漿	同型對照組
滯後時間（分鐘）	2	2.33	3	4.33	5.5	6.67	6.17	18
內源性凝血酶潛能（ETP）（奈莫耳/公升凝血酶×分鐘）	1884	2363	2075	1733	1524	1634	1629	-1
最大峰高度（nM）	343.94	351.58	255.87	152.08	89.33	67.38	466.31	23.47
達至峰之時間（分鐘）	4.17	5.5	8.17	12.5	18.33	23	7.83	39.17
速度指數（奈莫耳濃度/分鐘）	160.26	111.69	50.03	18.67	6.96	4.13	279.78	1.11
尾起始（分鐘）	25	27.67	29.33	35.33	43.33	58.17	23.33	-1

表E13-4.來自用艾美賽珠單抗校準劑進行之TGA的記錄參數。參考圖29。

材料及方法

【0332】 為了初始實驗工作確定因子IXa作為TGA觸發劑之適合濃度，將獲自健康個體之80 μl正常混合血漿（Helena Biosciences）與20 μl之觸發試劑（微粒（Microparticle；MP）試劑，其由僅含有變化量之FIXa的磷脂構成）在Immulon 2HB透明U形底96孔盤（ThermoFisher編號3665）中混合。所有試劑根據製造商說明書使用，在水浴中預溫熱至37℃。

【0333】 一旦確定0.33 nM FIXa之最終濃度足以觸發正常血漿之凝血酶產生，則在經校準自動化凝血酶曲線分析中在FVIII耗乏型血漿之情況下應用包括0.3 nM FIXa之相同分析條件。

【0334】 將FVIII免疫耗乏血漿（Helena Biosciences）與20 μl之觸發試劑（微粒（MP）試劑，其由僅含有222 nM FIXa之磷脂構成，最終濃度0.33 nM）在Immulon 2HB透明U形底96孔盤中混合。所有試劑根據製造商說明書使用，在水浴中預溫熱至37℃。進行TGA劑量反應，以300 nM之測試雙專一性抗體或艾美賽珠單抗校準劑（外加至FVIII缺乏型血漿（Enzyme Research Laboratories）中

之艾美賽珠單抗）起始並經五點系列的1/3稀釋。人類IgG4同型對照組抗體用作陰性對照組，且外加PBS之正常（FVIII+ve）混合血漿用作陽性對照組。

【0335】 將樣本重複量測兩次，伴有在相同血漿中含有凝血酶校準劑（含有預定數量之凝血酶）的重複校準劑孔。將96孔盤在Fluoroskan Ascent讀盤機（Thermo）溫熱至37℃持續10分鐘。凝血酶產生在添加20 µl FluCa試劑（螢光受質，ZGGR-AMC（2.5 mM），在含有100 mM $CaCl_2$之緩衝液中）後開始。TGA試劑獲自Stago。由讀盤機監測隨時間推移螢光之增加。

【0336】 在所研究之各樣本旁操作凝血酶校準劑曲線。使用校準劑，伴隨已知濃度之凝血酶，可由使用軟體ThrombinoscopeBV獲得之螢光信號計算所研究的樣本中產生的凝血酶之量。將來自測試孔之螢光對照來自凝血酶校準劑孔之螢光校準，以確定測試孔中所產生之等效凝血酶。

【0337】 使用Stago分析軟體分析操作數據。使用具有已知活性之凝血酶校準劑曲線確定所產生之凝血酶的量。確定凝血酶曲線之以下態樣：滯後時間（分鐘）、內源性凝血酶潛能（ETP；凝血酶曲線下面積，奈莫耳濃度凝血酶/分鐘）、峰高度（Cmax；奈莫耳濃度凝血酶）、達至峰之時間（Tmax/分鐘）、速度指數（VI；奈莫耳濃度/分鐘，滯後時間與達至峰之時間之間的斜率）及尾起始（分鐘；凝血酶產生結束之時間）。

實施例14.凝血酶產生分析中之劑量反應及效力

【0338】 為了評估雙專一性抗體IXAX-1280.0999.0325之最大凝血酶峰高度（Cmax，奈莫耳濃度凝血酶）及達至峰之時間（Tmax，分鐘），吾人根據實施例13中所陳述之方法使用全抗體濃度劑量反應，在人類FVIII耗乏血漿中進行凝血酶產生分析（TGA）。使用非線性log[抗體]對反應參數變斜率模型（4參數邏輯回歸模型）擬合由劑量反應曲線產生之數據。包括AbE用於比較。此分析中

所使用之IXAX-1280.0999.0325及AbE藉由質譜測定為接近100%異二聚體，未偵測到同二聚污染物。

【0339】 在橫跨300至30 nM，等效於45至4.5 μg/ml之有希望的治療窗內，吾人觀測到與所分析之所有濃度下之AbE相比，IXAX-1280.0999.0325的等效（10%內）或更大Cmax（奈莫耳濃度凝血酶）值（圖30）。當雙專一性抗體之濃度在100與300 nM之間時，IXAX-1280.0999.0325之Cmax接近正常血漿對照組之Cmax（圖30及圖31）。相比之下，AbE之Cmax僅當IgG濃度為300 nM時達到正常水平。在此研究中，IXAX-1280.0999.0325之EC50（8.0 nM）為AbE之EC50（54.4 nM）的大致15%。

【0340】 使用Cmax曲線，可預測當其濃度等於或大於8 μg/mL時，IXAX-1280.0999.0325可達成與45 μg/mL之艾美賽珠單抗相同的活性，其表明與艾美賽珠單抗相比，在IXAX-1280.0999.0325之情況下的潛在功效優點。

【0341】 對相同劑量反應但相對於Tmax進行分析，吾人觀測到與所分析之所有濃度下之AbE相比，IXAX-1280.0999.0325的等效（10%內）或更低（或降低）的Tmax值（圖32）。與AbE（方形）之2.8 nM相比，IXAX-1280.0999.0325（圓形）所獲得之基於Tmax值的EC50計算值為1.65 nM。

【0342】 就圖30及圖32中所指定之治療範圍而言，吾人觀測在IXAX-1280.0999.0325之情況下，與AbE相比分別較大及較低之Cmax及Tmax劑量反應曲線。

	IXAX-1280.0999.0325	Ab_E
底部	18.20	4.053
頂部	392.0	399.9
LogEC50	-8.098	-7.264
希爾斜率（HillSlope）	1.111	1.135
EC50	7.984e-009	5.440e-008
跨度	373.8	395.8

表E14-1.Cmax之非線性擬合。抗體濃度對數對Cmax之最佳擬合值。變斜率

（4參數）。

	IXAX-1280.0999.0325	Ab_E
底部	2.888	-0.2454
頂部	37.14	62.16
LogEC50	-8.781	-8.548
希爾斜率	-0.7713	-0.5577
EC50	1.654e-009	2.829e-009
跨度	34.25	62.41

表E14-2.Tmax之非線性擬合。抗體濃度對數對Cmax之最佳擬合值。變斜率（4參數）。

【0343】 亦在TGA中評定三種其他雙專一性抗體（BiAb 2、3及4）之活性，且對照IXAX-1280.0999.0325（BiAb 1）及市售艾美賽珠單抗校準劑（Enzyme Research Laboratories）在市售人類FVIII耗乏型血漿（Helena Biosciences）中之效能比較。BiAb如下，各自包括分別在兩條重鏈中之重鏈恆定區SEQ ID NO: 409及SEQ ID NO: 410，及共同輕鏈中之λ輕鏈恆定區SEQ ID NO: 146：

1. IXAX-1280.0999.0325。抗FIX重鏈SEQ ID NO: 419，抗FX重鏈SEQ ID NO: 421，共同輕鏈SEQ ID NO: 414。

2. IXAX-1454.0999.0325。抗FIX重鏈SEQ ID NO: 424，抗FX重鏈SEQ ID NO: 421，共同輕鏈SEQ ID NO: 414。

3. IXAX-1441.0999.0325。抗FIX重鏈SEQ ID NO: 426，抗FX重鏈SEQ ID NO: 421，共同輕鏈SEQ ID NO: 414。

4. IXAX-1442.0736.0325。抗FIX重鏈SEQ ID NO: 428，抗FX重鏈SEQ ID NO: 430，共同輕鏈SEQ ID NO: 414。

【0344】 BiAb_1、2、3及4以與艾美賽珠單抗相同之方式以劑量依賴性方式增加凝血酶峰高度（Cmax），且以劑量依賴性方式減少達至峰之時間（Tmax）。BiAb_1之Cmax曲線頂部經量測在約368 nM下，高於艾美賽珠單抗之Cmax曲線頂部（334.8 nM）。BiAb_1、2、3及4之EC50（Cmax）類似於彼此，且分別具有

6.45 nM、5.87 nM、5.2 nM及4.81 nM之EC50計算值，代表在艾美賽珠單抗之EC50（18.33 nM）的26%與35%之間的EC50。圖33 A。與艾美賽珠單抗之2.53 nM相比，BiAb_1至BiAb_4之EC50（Tmax）計算值分別為0.56 nM、0.65 nM、1.08 nM及0.93 nM。圖33 B。

【0345】 在第三研究中，藉由在人類FVIII耗乏血漿中使用TGA分析，再次將BiAb_1（IXAX-1280.0999.0325）與市售艾美賽珠單抗校準劑進行比較。BiAb_1以劑量依賴性方式增加凝血酶峰高度（Cmax），且以劑量依賴性方式減少達至峰之時間（Tmax）。圖34。BiAb_1之Cmax曲線頂部為約396.5 nM，高於艾美賽珠單抗之Cmax曲線頂部（286.3 nM）。BiAb_1之EC50為7.7 nM，艾美賽珠單抗之EC50（25.9 nM）的大致30%。

【0346】 在如圖34、圖33及圖30中所顯示之TGA之間觀測到分析之間的變化，其中BiAb_1分別展現大致400 nM、375 nM及375 nM之Cmax，且其中艾美賽珠單抗展現275 nM、300 nM及350 nM之Cmax。不管絕對讀數中之變化如何，所觀測到之傾向在TGA之各情況下相同。

【0347】 總體而言，在市售艾美賽珠單抗校準劑或所產生之參考抗體AbE之情況下的TGA數據始終指示與艾美賽珠單抗相比，BiAb_1（IXAX-1280.0999.0325）之功效優點。在所測試之其他抗體（BiAb_2、BiAb_3及BiAb_4）之情況下亦觀測到優點。

【0348】 根據艾美賽珠單抗之FDA多學科審閱，在≥ 45 μg/mL之艾美賽珠單抗穩定狀態谷血漿濃度下將達成按年計算之出血比率（annualized bleeding rate；ABR）中值為0。[17]。使用來自上文所描述之TGA的Cmax曲線，預測當其濃度等於或大於約2至4 μg/mL時，BiAb_1可達成與45 μg/mL之艾美賽珠單抗相同的活性。此觀測結果表明相對於艾美賽珠單抗之潛在功效及/或給藥優點。活性中之差異可能意謂當以與艾美賽珠單抗相比更低劑量及/或更低頻率投予

時，雙專一性抗體可達成相同療效，代表臨床優點。儘管較高Cmax指示較有效的促凝血性能，此增加之量值不大可能與安全性考量相關。

實施例15.最佳化抗體臂之親和力

【0349】 如以上實施例10中所描述，藉由SPR測定純化抗FIX及抗FX抗體對與其各別抗原之結合的親和力及動力學。

【0350】 抗FIX抗體顯示以大致0.05 μM至0.3 μM（50至300 nM）之親和力範圍結合至FIX，具有逐漸提高之親和力（較低Kd）及較快解離速率與雙專一性抗體中之較大活性相關的大體趨勢。表E15-1。

所捕獲之抗FIX IgG	**k_{on}（1/Ms）**	**k_{off}（1/s）**	**K_D（M）**
同型對照組抗體	無結合	無結合	無結合
AbN	3.64×10^{4}	6.48×10^{-2}	1.78×10^{-6}
NINA-0128	1.37×10^{5}	4.92×10^{-2}	3.59×10^{-7}
NINA-0436.0128	1.46×10^{5}	5.23×10^{-2}	3.59×10^{-7}
NINA-0511.0128	1.34×10^{5}	1.75×10^{-2}	1.31×10^{-7}
NINA-1091.0128	1.61×10^{5}	3.52×10^{-2}	2.18×10^{-7}
NINA-1172.0128	2.25×10^{5}	1.71×10^{-2}	7.64×10^{-8}
NINA-1280.0128	1.92×10^{5}	1.00×10^{-2}	5.23×10^{-8}

表E15-1。

【0351】 抗FX抗體顯示以大致0.3至3 μM之親和力範圍結合至FX。表E15-2。包括抗FX抗體MONA作為對照組低親和力抗體，其中VH及VL域來自獲自單細胞分選（實施例1）之IgM殖株。

所捕獲之抗FX IgG	**k_{on}（1/Ms）**	**k_{off}（1/s）**	**K_D（M）**
同型對照組抗體	無結合	無結合	無結合
AbT	2.50×10^{4}	3.85×10^{-2}	1.54×10^{-6}
TINA-0200.0128	4.43×10^{4}	1.12×10^{-1}	2.52×10^{-6}
TINA-0201.0128	5.90×10^{4}	4.82×10^{-2}	8.16×10^{-7}
TINA-0202.0128	5.13×10^{4}	7.09×10^{-2}	1.38×10^{-6}
TINA-0616.0128	4.19×10^{4}	2.22×10^{-2}	5.30×10^{-7}
TINA-0638.0128	6.99×10^{4}	2.32×10^{-2}	3.33×10^{-7}
TINA-0666.0128	4.49×10^{4}	4.17×10^{-2}	9.27×10^{-7}
MONA_IgG4PE	5.36×10^{4}	5.24×10^{-2}	9.78×10^{-7}

表E15-2。

實施例16.初始生物物理學評定

【0352】 為了評估雙專一性抗體之表現，將IXAX-1172.0201.0128選擇為小池分析之代表性抗體。小池分析允許篩選表現大量（至少1 g/l）異二聚雙專一性抗體之CHO經穩定轉染的細胞，且代表評估穩定雙專一性抗體表現之手段。

【0353】 對經穩定轉染之CHO-K1細胞使用標準龍沙（Lonza）饋料批式過度生長方案，表現雙專一性抗體。在轉染之後，將5000個活細胞每孔等分以產生多個小池。基於如藉由Octet所量測之抗體力價取出8個。

【0354】 將細胞收集，過濾且藉由蛋白A層析純化以自上清液分離抗體。藉由OD280定量抗體濃度（mg），相應地基於樣本體積及根據細胞培養體積指定之純化量（mg/L）計算抗體之總量（mg）。使用成像毛細管等電聚焦（imaged capillary isoelectic focusing；icIEF）（Protein Simple，Maurice）測定8個小池樣本中之各者中異二聚體及同二聚體的相對百分比。使用FIX及FX之短暫表現參考同二聚體臂指定同二聚體及異二聚體峰。

【0355】 吾人能夠分離表現大致1 g/L具有高達大致95%異二聚體之雙專一性抗體之經穩定轉染的細胞（例如，如針對MP_1及MP_7所顯示，圖35）。

【0356】 FX酶分析中之雙專一性抗體活性與異二聚體%以0.99之皮爾森相關係數相關（圖36）。

實施例17.雙專一性抗體之純化

【0357】 雙專一性抗體之兩條重鏈及一條共同輕鏈的共表現產生組成物，其包含雙專一性抗體外加單專一性抗體副產物。此等可藉由離子交換層析，採用與單專一性同二聚體相比雙專一性異二聚體之等電點的差異進行分離。

【0358】 雙專一性抗體IXAX-1280.0999.0128包含抗FIX重鏈SEQ ID NO: 419、抗FX重鏈SEQ ID NO: 421及共同輕鏈SEQ ID NO: 405。在將此等多肽在

HEK細胞中共表現之後，使用蛋白A層析以將抗體自細胞上清液分離，接著進行離子交換層析以分離異二聚體來純化雙專一性抗體。

【0359】 雙專一性抗體IXAX-0436.0201.0128包含抗FIX重鏈，其包含VH域SEQ ID NO: 324及具有P（鉸鏈）突變及K439E之IgG4人類重鏈恆定區；抗FX重鏈，其包含VH域SEQ ID NO: 470及具有P（鉸鏈）突變及E356K之IgG4人類重鏈恆定區；及共同輕鏈SEQ ID NO: 405。

【0360】 雙專一性抗體IXAX-0436.0202.0128包含抗FIX重鏈，其包含VH域SEQ ID NO: 324及具有P（鉸鏈）突變及K439E之IgG4人類重鏈恆定區；抗FX重鏈，其包含VH域SEQ ID NO: 472及具有P（鉸鏈）突變及E356K之IgG4人類重鏈恆定區；及共同輕鏈SEQ ID NO: 405。

【0361】 雙專一性抗體IXAX-1172.0201.0128包含抗FIX重鏈，其包含VH域SEQ ID NO: 440及具有P（鉸鏈）突變及K439E之IgG4人類重鏈恆定區；抗FX重鏈，其包含VH域SEQ ID NO: 470及具有P（鉸鏈）突變及E356K之IgG4人類重鏈恆定區；及共同輕鏈SEQ ID NO: 405。

【0362】 離子交換層析將各抗體組成物純淨地分離成其組成部分。觀測到基線分離。抗FIXxFX異二聚雙專一性抗體與同二聚雜質抗FIX及/或抗FX單專一性抗體分離。

【0363】 圖37a顯示自包含與抗FIX同二聚體NINA-1280.0128及抗FX同二聚體TINA-0999.0128混合之雙專一性抗體的組成物成功純化IXAX-1280.0999.0128。

【0364】 圖37b顯示自包含與抗FIX同二聚體NINA-0436.0128及抗FX同二聚體TINA-0202.0128混合之雙專一性抗體的組成物成功純化IXAX-0436.0202.0128。層析圖代表使用一系列逐步溶析，使用於乙酸鈉pH 5中至多500 nM之提高濃度的NaCl，自同二聚體污染物陽離子離子交換純化N436雙

專一性抗體。峰1代表抗FIX同二聚體抗體；峰2，抗FIX/FX雙專一性抗體且峰3代表抗FX同二聚體抗體。峰1、2及3分別佔18%、79 %及3 %總峰面積。

【0365】 圖 37c 顯示自包含雙專一性抗體及抗 FIX 同二聚體 NINA-1172.0128之組成物成功純化IXAX-1172.0201.0128。此處管柱純化產生31.5%抗FIX同二聚體及68.5%雙專一性異二聚體。層析圖代表使用初始逐步溶析以移除弱結合峰1（抗FIX同二聚體），接著使用提高濃度之NaCl進行梯度溶析以溶析抗FIX/FX雙專一性物，自抗FIX同二聚體污染物陽離子離子交換純化N1172雙專一性抗體。未偵測到抗FX同二聚體之存在。

材料及方法

【0366】 對於IXAX-1280.0999.0128純化，將雙專一性抗體在Expi293F HEK細胞中短暫表現。將細胞培養物上清液收集，過濾且負載至用1×磷酸鹽緩衝生理食鹽水（phosphate buffered saline；PBS）平衡之5 ml HiTrap MabSelect Sure（MSS）管柱（GE Healthcare）上。將管柱用5管柱體積之PBS洗滌且使用IgG溶析（ThermoFisher）溶析結合的抗體。將溶析雙專一性抗體在4℃下透析至1×PBS隔夜，且使用具有10 kDa分子量截止值之離心過濾器單元濃縮。

【0367】 在室溫下進行層析。將1 ml HiTrap Capto SP管柱（GE Healthcare）用20 mM磷酸鈉，pH 6.0平衡，且將1:20稀釋於平衡緩衝液（20 mM磷酸鈉，pH 6.0）中之0.5 mg 蛋白A純化材料負載至管柱上。將管柱隨後用10管柱體積之平衡緩衝液洗滌，後接線性梯度（100% B在90管柱體積內至500 mM NaCl）以溶析雙專一性抗體及單專一性污染物。在此過程中，緩衝液在對於1 ml管柱1毫升/分鐘之流動速率下在90 cv內自A（20 mM磷酸鈉，pH 6.0，無鹽）逐漸改變為B（具有500 mM NaCl添加之緩衝液A）。

【0368】 對於IXAX-0436.0202.0128純化，使用緩衝液A（50 mM乙酸鈉，

pH 5）及緩衝液B（50 nM乙酸鈉及500 mM氯化鈉）之變化比例施加逐步梯度，其包括在三種不同離子強度下之洗滌。

【0369】 對於IXAX-1172.0201.0128純化，使用初始逐步溶析以移除弱結合峰1（抗FIX同二聚體），接著使用提高濃度之NaCl進行梯度溶析以溶析抗FIX/FX雙專一性物。

【0370】 隨後，將以下雙專一性抗體在CHO細胞中表現：

5. IXAX-1280.0999.0325。抗FIX重鏈SEQ ID NO: 419，抗FX重鏈SEQ ID NO: 421，共同輕鏈SEQ ID NO: 414。

6. IXAX-1454.0999.0325。抗FIX重鏈SEQ ID NO: 424，抗FX重鏈SEQ ID NO: 421，共同輕鏈SEQ ID NO: 414。

7. IXAX-1441.0999.0325。抗FIX重鏈SEQ ID NO: 426，抗FX重鏈SEQ ID NO: 421，共同輕鏈SEQ ID NO: 414。

8. IXAX-1442.0736.0325。抗FIX重鏈SEQ ID NO: 428，抗FX重鏈SEQ ID NO: 430，共同輕鏈SEQ ID NO: 414。

9. IXAX-1442.0687.0325。抗FIX重鏈SEQ ID NO: 428，抗FX重鏈SEQ ID NO: 421，共同輕鏈SEQ ID NO: 414。

【0371】 此等雙專一性抗體中之各者分別包括SEQ ID NO: 409及SEQ ID NO: 410用於兩條重鏈，及共同輕鏈中之λ輕鏈恆定區SEQ ID NO: 146 。

【0372】 由在CHO細胞中短暫表現抗體1至5中之各者觀測到的力價與單專一性同型對照組抗體的力價相當。亦產生穩定池及小池（在轉染之後接種至多4,000個細胞）。儘管穩定池產生低百分比（11%至19%）異二聚抗體，但由有限數目個經篩選小池建立具有高達4.9 g/l之力價及高達82%之異二聚體百分比的小池。

【0373】 在蛋白A純化之後，使用陽離子交換層析以移除同二聚副產物以

產生適用於功能分析及可發展性篩選的高純度材料。

【0374】 使用梯度陽離子交換方法，將抗體1至4與同二聚副產物分離，在溶析材料中提供91%至96%異二聚體。因此，即使在此基本純化方法之情況下，吾人亦能夠獲得91%至96%純異二聚體。圖38。使用此技術，針對抗體5未觀測到相當的同二聚體/異二聚體分離。

實施例18.藉由質譜進行之品質評定

【0375】 治療性單株抗體之結構完整性可被多種類型之轉譯後修飾損害，其導致產物異質性。質譜（Mass spectrometry；MS）用於在陽離子交換純化之後界定雙專一性抗體之特徵且評估其品質。

【0376】 在如實施例17中所描述之陽離子交換分離之後，藉由MS分析BiAb_1 IXAX-1280.0999.0325之溶析組成物中的三種不同物種(分別抗FIX/抗FX異二聚體、抗FIX同二聚體及抗FX同二聚體)。藉由MS測定之三種分子的分子量（Molecular weight；MW）匹配由BiAb_1之胺基酸序列預測的理論MW。MS結果因此證實陽離子交換純化之後FIX/FX異二聚體之身分及純度。

實施例19.穩定性評定

【0377】 在如實施例17中所描述之純化之後，將BiAb_1、2、3及4分別緩衝液交換至緩衝液1（乙酸鈉，pH 5.5）或緩衝液2（檸檬酸鹽/磷酸鹽，pH 6.0），在4℃下儲存2週，在25℃下儲存4週或經歷1次凍結/解凍循環。在處理之前及之後量測IgG之濃度以計算歸因於處理的抗體損失。亦在處理之前及之後進行SEC-HPLC以監測雙專一性抗體降解及凝集。未觀測到BiAb_1、2、3或4之明顯損失或降解。此等四種雙專一性抗體因此均在緩衝液1及緩衝液2兩者中穩定。

實施例20.FX酶分析中之劑量反應及效力

【0378】 按照實施例7進行FX酶動力學分析以量測IXAX-1280.0999.0325及AbE在劑量反應中之因子VIII模擬活性，以測定其EC50值。使用非線性log[抗體]對反應參數變斜率模型（4參數邏輯回歸模型）擬合由劑量反應曲線產生之數據。圖39。y軸在600秒分析時間點處標繪OD405 nm值。由數據之非線性回歸曲線計算IXAX-1280.0999.0325及AbE兩者之EC50值，得到IXAX-1280.0999.0325之3.99 nM的EC50及AbE之261.2 nM的EC50。由於劑量反應曲線不完全，因此此等為近似值。儘管如此，顯而易見IXAX-1280.0999.0325具有比AbE顯著更低之EC50。IXAX-1280.0999.0325及AbE之活性係劑量依賴性的。與AbE相比，IXAX-1280.0999.0325展現較高FVIII模擬活性，尤其在較低濃度下。

	IXAX-1280.0999.0325	Ab_E
底部	0.1620	0.1103
頂部	0.6872	0.9858
LogEC50	-8.399	-6.583
希爾斜率	2.707	1.087
EC50	3.993e-009	2.612e-007
跨度	0.5252	0.8756

表E20-1.抗體濃度對數對反應之動力學FX酶最佳擬合值。變斜率（4參數）。

實施例21. Hyphen分析劑量反應

【0379】 使用分析人類血漿中因子Xa產生之顯色分析（HYPHEN BioMed）來量測IXAX-1280.0999.0325及AbE之因子VIII模擬活性。在此分析中，FXa產生與顯色受質添加之後所量測的OD405成比例。產生抗體濃度劑量反應曲線且使用非線性log[抗體]對反應參數變斜率模型（4參數邏輯回歸模型）擬合。計算基於劑量反應之EC50值。與AbE之15.43 nM相比，針對IXAX-1280.0999.0325計算出5.92 nM之EC50值。

【0380】 在幾乎所有濃度中，IXAX-1280.0999.0325始終達成比AbE更大

的FVIII模擬能力。在60 nM下，對於兩種分子A405nm在4.988下飽和。IXAX-1280.0999.0325在20 nM下保留此飽和而AbE呈現有3.457之減少A405nm。在0.028 nM之最低濃度下，IXAX-1280.0999.0325顯示比AbE大超過4倍的吸光度。EC50計算值證實當遍及劑量反應分析與AbE進行比較時，IXAX-1280.0999.0325顯示更優效力。圖40。

	IXAX-1280.0999.0325	Ab_E
底部	0.7007	0.2581
頂部	5.195	5.861
LogEC50	-8.227	-7.812
希爾斜率	1.848	1.231
EC50	5.924e-009	1.543e-008
跨度	4.495	5.603

表E21-1. Hyphen FX酶EC50。抗體濃度對數對反應之最佳擬合值。變斜率（4參數）。

材料及方法

【0381】 遵循製造商分析方案使用BIOPHEN FVIII:C（編號221402）套組。簡言之，將FVIII缺乏型血漿（Helena Biosciences Europe）使用Tris-BSA緩衝液（R4）1:40稀釋，且將45 µl添加至透明底部96孔盤中。將5 µl之雙專一性抗體添加至稀釋血漿中。將預培養至37℃之50 µl試劑R1（FX）及R2（FIXa）中之各者添加至各孔中，且在37℃下培養五分鐘。隨後，添加50 µl之試劑R3（SXa-11，顯色試劑），混合且培養恰好額外五分鐘。添加50 µl 20%乙酸終止反應。經由因子Xa裂解特定因子Xa受質（SXa-11）之能力監測因子Xa的產生。此受質之裂解釋放有色產物pNA，其可使用分光光度計在405 nM下監測且與空白樣本進行比較。

【0382】 藉由質譜測定此分析中所使用之IXAX-1280.0999.0325及AbE接近100%異二聚體，未偵測到（或偵測到低水平）同二聚污染物。

【0383】 使用1:3稀釋系列用PBS作為稀釋劑稀釋IXAX-1280.0999.0325及

AbE樣本。將5 μL體積添加至45 μL因子VIII缺乏型血漿中。稀釋系列中各樣本之最終濃度（nM）（當分析時）為：60.0、20.0、6.67、2.22、0.741、0.247、0.082及0.028。將濃度轉換為log(M)且作圖。在圖上繪製非線性回歸以實現EC50計算。

實施例22.血漿凝結分析中之劑量反應及效力

【0384】 吾人使用全抗體濃度劑量反應評估雙專一性抗體AbE對照IXAX-1280.0999.0325之活化部分凝血激酶時間（aPTT）（根據實施例8之方法）。將由劑量反應曲線產生之數據使用非線性log[抗體]對反應參數變斜率模型（4參數邏輯回歸模型）擬合。

【0385】 在所分析之濃度值中，吾人觀測到在所分析之所有濃度下，與AbE相比IXAX-1280.0999.0325的等效aPTT值（10%內）（圖41）。將劑量反應曲線與人類IgG4單株抗體同型對照組進行比較，該同型對照組未展現止血功效。與AbE（方形）之2.0 nM相比，針對IXAX-1280.0999.0325（圓形）所獲得之基於aPTT值的EC50計算值為2.1 nM。

【0386】 就30至300 nM之有希望的治療範圍而言，吾人觀測到在IXAX-1280.0999.0325之情況下等效於AbE的aPTT劑量反應曲線。

【0387】 藉由質譜測定此分析中所使用之IXAX-1280.0999.0325及AbE為100%異二聚體，未偵測到同二聚污染物。

實施例23.在抗FVIII抑制性抗體存在下之活性

【0388】 若患者產生針對外源投予之FVIII的同種異體抗體，則因子VIII替代療法可變為對治療患有A型血友病之患者低效。抑制性抗FVIII同種異體抗體可阻斷FIX、磷脂及溫韋伯氏因子向FVIII之結合，使其無活性。

【0389】 有利地，治療性雙專一性抗體對患者血液中FVIII同種異體抗體

之存在不敏感，此係由於同種異體抗體具有對FVIII之專一性。此由雙專一性抗體在功能上恢復獲自抑制子患者之血漿之止血的能力證實。在此實施例中，吾人使用兩個止血分析證明此：使用來自具有抑制性同種異體抗體之患有A型血友病之患者的血漿（被稱作「抑制子血漿」）的活化部分凝血激酶時間（aPTT）及凝血酶產生分析（TGA）。凝塊時間之恢復指示所分析之雙專一性抗體在FVIII抑制性同種異體抗體存在下具有功能。因此，此處呈現之數據表明IXAX-1280.0999.0325及IXAX-1441.0999.0325將能夠在功能上急救具有針對FVIII之抑制性同種異體抗體之患者的凝塊時間。

【0390】 使用貝塞斯達分析（Bethesda assay）或奈梅亨修改之貝塞斯達分析（Nijmegen-Modified Bethesda assay）量測針對FVIII之同種異體抗體的力價。在此等分析中，將患者血漿之不同稀釋液與等體積的『正常』血漿混合，且靜置培養一段時間且量測FVIII之水平。當觀測到殘餘FVIII之降低時指示抑制劑之存在。此等分析中之量測單位被稱為貝塞斯達單位（Bethesda Unit；BU），較高BU指示較大抑制及較低殘餘FVIII活性。本文所描述之實驗使用具有70 BU之特定抑制子水平的患者血漿。

aPTT

【0391】 將IgG4雙專一性抗體IXAX-1280.0999.0325、IXAX-1441.0999.0325及AbE在CHO細胞中表現，隨後藉由蛋白A層析後接陽離子交換層析純化，以將活性異二聚體與污染同二聚體分離，且藉由aPTT在六個不同濃度300、100、33.3、11.1、3.7及1.23 nM下分析。按照實施例8進行aPTT。將由劑量反應曲線產生之數據使用非線性log[抗體]對反應參數變斜率模型（4參數邏輯回歸模型）擬合。IXAX-1280.0999.0325及IXAX-1441.0999.0325 IgG4抗體兩者能夠以與AbE類似之方式急救抑制子患者樣本中的凝塊缺陷。圖42。

凝血酶產生分析

【0392】 在蛋白A上純化後接陽離子交換層析之後，測定抑制子血漿（70 BU）中之凝血酶產生，用於IXAX-1280.0999.0325、IXAX-1441.0999.0325及AbE IgG4雙專一性抗體。按照實施例13使用凝血酶產生分析。針對所有雙專一性抗體觀測到凝血酶峰，表明IXAX-1280.0999.0325及IXAX-1441.0999.0325兩者可以與AbE類似之方式在功能上恢復含有針對FVIII之抑制性同種異體抗體之血漿中的止血。

【0393】 進行針對各雙專一性抗體之劑量反應且測定峰值凝血酶高度（Cmax）。圖43。在所分析之濃度範圍內，IXAX-1280.0999.0325及IXAX-1441.0999.0325之Cmax劑量反應大於AbE之Cmax，表明更大凝血酶突發，且IXAX-1280.0999.0325及IXAX-1441.0999.0325之Tmax劑量反應低於AbE之Tmax，表明較快凝血酶突發。圖44。

【0394】 參考文獻

1 Kitazawa等人, A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in hemophilia A model, Nat. Med. 18(10):1570-1574 2012

2 Sampei等人, Identification and Multidimensional Optimization of an Asymmetric Bispecific IgG Antibody Mimicking the Function of Factor VIII Cofactor Activity, PLOS ONE 8(2) 2013

3 WHO Drug Information, Recommended INN List 75, 第30卷第1期 2016

4 Uchida等人, A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects, Blood 127(13):1633-1641 2015

5 Shima等人., Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific

Antibody in Hemophilia A, N Engl J Med 374:2044-2053 2016

6 Dr Graham Beards之圖解，基於Pallister CJ及Watson MS (2010) Haematology, UK: Scion Publishing, 第336-347頁 ISBN: 1-904842-39-9中之資訊

7 Fay, Activation of factor VIII and mechanisms of cofactor action, Blood Reviews, 18:1-15 2004

8 Brandstetter等人, X-ray structure of clotting factor IXa: Active site and module structure related to Xase activity and hemophilia B, PNAS 92:9796-9800 1995

9 Bowen, Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights, Mol. Pathol. 55:1-18 2002

10 Tripodi, A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory, Clinical Chemistry 62(5):699-707 2016

11 Kintigh, Monagle及Ignjatovic., A review of commercially available thrombin generation assays, Res Pract Thromb Haemost 2:42-48 2018.

12 Young等人, Thrombin generation and whole blood viscoelastic assays in the management of hemophilia: current state of art and future perspectives, Blood 121(11):1944-1950 2013

13 Lefranc MP, IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains, Dev Comp Immunol. 27(1):55-77 2003

14 Ridgway等人, Protein Eng. 9:617-621 1996

15 Davis JH等人, PEDS 23:195-202

16 Smith等人, A novel, native-format bispecific antibody triggering T-cell killing of B-cells is robustly active in mouse tumor models and cynomolgus

monkeys, Scientific Reports 5:17943 2015

17 艾美賽珠單抗之FDA多學科審閱，藥物評估及研究中心（Center for Drug Evaluation and Research），申請號761083Orig1s000（BLA 761083，Hemlibra® ，艾美賽珠單抗-kxwh），當前可在https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761083Orig1s000MultidisciplineR.pdf獲得

FIXa結合臂VH域多肽序列

表S-9A：抗FIXa VH域序列及CDR

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
N0192H	SEQ ID NO: 11 GFTFSSYW	SEQ ID NO: 12 IKQDGSEK	SEQ ID NO: 13 AREGYSSY YYYGMDV	SEQ ID NO: 14 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCA CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGCAGTTACTACTACTACGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 15 EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANIKQDGSEKYYVDSV KGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCA REGYSSYYYYGMDVW GQGTTVTVSS
N0212H	SEQ ID NO: 11 GFTFSSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 16 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCA CTGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 17 EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKYYVDSV KGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCA REGYSSSSYYGMDVW GQGTTVTVSS
N0205H	SEQ ID NO: 18 GFIFSSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 19 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTCATCTTTAGTAGCTA TTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCCAATATAAATCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATT ACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGCAGTTCGTCCTATTATGGTATGGACG TCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 20 EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCVASGFIFSSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKYYVDSV KGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCA REGYSSSSYYGMDVW GQGTTVTVSS
N0211H	SEQ ID NO: 1 GFTFNSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 21 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCA GTGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA	SEQ ID NO: 22 EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYC

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	AREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0203H	SEQ ID NO: 23 GFTFNNYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 24 AREGYTDS SYYGMDV	SEQ ID NO: 25 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAACT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCATCATCTCCAGAGACAACGCCAAAAATTCA GTGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATACCGATTCGTCCTATTATGGAATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCTCCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 26 EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAVSGFTFNNY WMSWVRQAPGKGLE WVANINQDGSEKFYVA SVKGRFIISRDNAKNSV YLQMNSLRAEDTAVYY CAREGYTDSSYYGMD VWGQGTTVSVSS
N0128H	SEQ ID NO: 1 GFTFNSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 4 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 5 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0215H	SEQ ID NO: 11 GFTFSSYW	SEQ ID NO: 12 IKQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 27 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCA CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGCAGTTCGTCCTACTACGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 28 EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANIKQDGSEKYYVDSV KGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCA REGYSSSSYYGMDVW GQGTTVTVSS
N0216H	SEQ ID NO: 1 GFTFNSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 29 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCA GTGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 30 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTISRDNAKNSVY LQMNSLRAEDTAVYYC AREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0217H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 31	SEQ ID NO: 32

Ab VH	**HCDR1**	**HCDR2**	**HCDR3**	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
	GFTFNSYW	2 INQDGSEK	3 AREGYSSSS YYGMDV	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCA GTGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKNSV YLQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0218H	SEQ ID NO: 1 GFTFNSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 33 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 34 EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTISRDNAKKSVY LQMNSLRAEDTAVYYC AREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0219H	SEQ ID NO: 1 GFTFNSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 35 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 36 EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTISRDNAKNSVY VQMNSLRAEDTAVYYC AREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0220H	SEQ ID NO: 1 GFTFNSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 37 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 38 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTISRDNAKKSVY VQMNSLRAEDTAVYYC AREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0221H	SEQ ID NO: 1 GFTFNSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 39 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG	SEQ ID NO: 40 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKNSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0222H	SEQ ID NO: 1 GFTFNSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 41 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 42 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YLQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0223H	SEQ ID NO: 1 GFTFNSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 43 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 44 EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0224H	SEQ ID NO: 1 GFTFNSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 45 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCA GTGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 46 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKNSV YLQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0225H	SEQ ID NO: 1 GFTFNSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 47 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA	SEQ ID NO: 48 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTISRDNAKKSVY LQMNSLRAEDTAVYYC

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	AREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0226H	SEQ ID NO: 1 GFTFNSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 49 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 50 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTISRDNAKNSVY VQMNSLRAEDTAVYYC AREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0227H	SEQ ID NO: 1 GFTFNSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 51 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 52 EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YLQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0228H	SEQ ID NO: 1 GFTFNSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 53 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 54 EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKNSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0229H	SEQ ID NO: 1 GFTFNSYW	SEQ ID NO: 2 INQDGSEK	SEQ ID NO: 3 AREGYSSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 55 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 56 EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTISRDNAKKSVY VQMNSLRAEDTAVYYC AREGYSSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 140		SEQ ID NO: 141		SEQ ID NO: 142	

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
HCDR1共通（consensus） GFTFSSYW I NN GF(T/I)F(S/N)(S/N)YW		HCDR2共通 INQDGSEK K I(N/K)QDGSEK		HCDR3共通 AREGYSSSSYYGMDV TDYY AREGY(S/T)(S/D)(S/Y)(S/Y)YYGMDV	
N0420H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 161 AREGYASSS YYGMDV	SEQ ID NO: 238 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATGCCAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 314 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYASSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0421H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 162 AREGYSAS SYYGMDV	SEQ ID NO: 239 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTGCCTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 315 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSASSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0422H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 163 AREGYSSA SYYGMDV	SEQ ID NO: 240 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTGCCTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 316 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSASYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0423H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 164 AREGYSSSA YYGMDV	SEQ ID NO: 241 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA	SEQ ID NO: 317 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGGCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	CAREGYSSSAYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0430H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 165 AREGYSSCS YYGMDV	SEQ ID NO: 242 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTGCTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 318 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSCSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0431H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 166 AREGYSSD SYYGMDV	SEQ ID NO: 243 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTGACTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 319 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSDSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0432H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 167 AREGYSSES YYGMDV	SEQ ID NO: 244 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTGAGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 320 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSESYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0433H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 168 AREGYSSFS YYGMDV	SEQ ID NO: 245 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTTCTCCTATTATGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 321 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSFSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0434H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 246	SEQ ID NO: 322

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
		2	169 AREGYSSG SYYGMDV	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTGGCTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSGSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0435H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 170 AREGYSSH SYYGMDV	SEQ ID NO: 247 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTCACTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 323 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSHSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0436H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 171 AREGYSSIS YYGMDV	SEQ ID NO: 248 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTATCTCCTATTATGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 324 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSISYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0437H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 172 AREGYSSK SYYGMDV	SEQ ID NO: 249 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTAAGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 325 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSKSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0438H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 173 AREGYSSLS YYGMDV	SEQ ID NO: 250 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG	SEQ ID NO: 326 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTCTGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSLSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0439H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 174 AREGYSSM SYYGMDV	SEQ ID NO: 251 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTATGTCCTATTATGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 327 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSMSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0440H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 175 AREGYSSN SYYGMDV	SEQ ID NO: 252 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTAACTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 328 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSNSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0441H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 176 AREGYSSPS YYGMDV	SEQ ID NO: 253 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTCCCTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 329 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSPSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0442H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 177 AREGYSSQ SYYGMDV	SEQ ID NO: 254 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA	SEQ ID NO: 340 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTCAGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	CAREGYSSQSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0443H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 178 AREGYSSRS YYGMDV	SEQ ID NO: 255 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTAGATCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 341 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSRSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0444H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 179 AREGYSSTS YYGMDV	SEQ ID NO: 256 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTACCTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 342 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSTSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0445H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 180 AREGYSSV SYYGMDV	SEQ ID NO: 257 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTGTGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 343 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSVSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0446H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 181 AREGYSSW SYYGMDV	SEQ ID NO: 258 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTGGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 344 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSWSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0447H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 259	SEQ ID NO: 345

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
		2	182 AREGYSSY SYYGMDV	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTACTCCTATTATGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSYSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0448H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 183 AREGYSSSC YYGMDV	SEQ ID NO: 260 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTGCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 346 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSCYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0449H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 184 AREGYSSS DYYGMDV	SEQ ID NO: 261 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGGACTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 347 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSDYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0450H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 185 AREGYSSSE YYGMDV	SEQ ID NO: 262 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGGAGTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 348 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSEYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0451H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 186 AREGYSSSF YYGMDV	SEQ ID NO: 263 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG	SEQ ID NO: 349 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTTCTATTATGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSFYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0452H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 187 AREGYSSS GYYGMDV	SEQ ID NO: 264 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGGGCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 350 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSGYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0453H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 188 AREGYSSS HYYGMDV	SEQ ID NO: 265 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGCACTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 351 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSHYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0454H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 189 AREGYSSSI YYGMDV	SEQ ID NO: 266 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGATCTATTATGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 352 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSIYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0455H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 190 AREGYSSS KYYGMDV	SEQ ID NO: 267 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA	SEQ ID NO: 353 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGAAGTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	CAREGYSSSKYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0456H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 191 AREGYSSSL YYGMDV	SEQ ID NO: 268 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGCTGTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 354 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSLYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0457H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 192 AREGYSSS MYYGMDV	SEQ ID NO: 269 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGATGTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 355 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSMYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0458H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 193 AREGYSSS NYYGMDV	SEQ ID NO: 270 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGAACTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 356 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSNYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0459H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 194 AREGYSSSP YYGMDV	SEQ ID NO: 271 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGCCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 357 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSPYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0460H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 272	SEQ ID NO: 358

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
		2	195 AREGYSSS QYYGMDV	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGCAGTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSQYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0461H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 196 AREGYSSSR YYGMDV	SEQ ID NO: 273 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGAGATATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 359 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSRYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0462H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 197 AREGYSSST YYGMDV	SEQ ID NO: 274 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGACCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 360 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSTYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0463H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 198 AREGYSSS VYYGMDV	SEQ ID NO: 275 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGGTGTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 361 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSVYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0464H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 199 AREGYSSS WYYGMDV	SEQ ID NO: 276 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG	SEQ ID NO: 362 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTGGTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSWYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0465H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 200 AREGYSSS YYYGMDV	SEQ ID NO: 277 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTTCGTACTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 363 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSSYYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0467H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 201 AREGYCSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 278 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATTGCAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 364 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYCSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0468H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 202 AREGYDSS SYYGMDV	SEQ ID NO: 279 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATGACAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 365 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYDSSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0469H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 203 AREGYESSS YYGMDV	SEQ ID NO: 280 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA	SEQ ID NO: 366 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATGAGAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	CAREGYESSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0470H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 204 AREGYFSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 281 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATTTCAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 367 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYFSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0471H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 205 AREGYGSS SYYGMDV	SEQ ID NO: 282 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATGGCAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 368 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYGSSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0472H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 206 AREGYHSS SYYGMDV	SEQ ID NO: 283 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATCACAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 369 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYHSSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0473H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 207 AREGYISSS YYGMDV	SEQ ID NO: 284 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATATCAGTTCGTCCTATTATGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 370 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYISSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0474H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 285	SEQ ID NO: 371

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
		2	208 AREGYKSS SYYGMDV	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAAGAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYKSSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0475H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 209 AREGYLSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 286 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATCTGAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 372 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYLSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0476H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 210 AREGYMSS SYYGMDV	SEQ ID NO: 287 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATATGAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 373 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYMSSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0477H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 211 AREGYNSS SYYGMDV	SEQ ID NO: 288 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAACAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 374 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYNSSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0478H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 212 AREGYPSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 289 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG	SEQ ID NO: 375 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATCCCAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYPSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0479H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 213 AREGYQSS SYYGMDV	SEQ ID NO: 290 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATCAGAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 376 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYQSSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0480H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 214 AREGYRSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 291 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGAAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 377 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYRSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0481H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 215 AREGYTSSS YYGMDV	SEQ ID NO: 292 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATACCAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 378 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYTSSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0482H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 216 AREGYVSS SYYGMDV	SEQ ID NO: 293 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA	SEQ ID NO: 379 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATGTGAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	CAREGYVSSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0483H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 217 AREGYWSS SYYGMDV	SEQ ID NO: 294 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATTGGAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 380 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYWSSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0484H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 218 AREGYYSS SYYGMDV	SEQ ID NO: 295 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATTACAGTTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 381 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYYSSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0485H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 219 AREGYSCSS YYGMDV	SEQ ID NO: 296 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTTGCTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 382 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSCSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0486H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 220 AREGYSDS SYYGMDV	SEQ ID NO: 297 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTGACTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 383 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSDSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0487H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 298	SEQ ID NO: 384

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
		2	221 AREGYSESS YYGMDV	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTGAGTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSESSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0488H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 223 AREGYSFSS YYGMDV	SEQ ID NO: 299 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTTTCTCGTCCTATTATGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 385 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSFSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0489H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 224 AREGYSGS SYYGMDV	SEQ ID NO: 300 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTGGCTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 386 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSGSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0490H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 225 AREGYSHS SYYGMDV	SEQ ID NO: 301 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTCACTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 387 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSHSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0491H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 226 AREGYSISS YYGMDV	SEQ ID NO: 302 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG	SEQ ID NO: 388 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTATCTCGTCCTATTATGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSISSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0492H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 227 AREGYSKS SYYGMDV	SEQ ID NO: 303 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAAGTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 389 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSKSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0493H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 228 AREGYSLSS YYGMDV	SEQ ID NO: 304 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTCTGTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 390 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSLSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0494H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 229 AREGYSMS SYYGMDV	SEQ ID NO: 305 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTATGTCGTCCTATTATGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 391 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSMSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0495H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 230 AREGYSNS SYYGMDV	SEQ ID NO: 306 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA	SEQ ID NO: 392 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAACTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	CAREGYSNSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0496H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 231 AREGYSPSS YYGMDV	SEQ ID NO: 307 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTCCCTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 393 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSPSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0497H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 232 AREGYSQS SYYGMDV	SEQ ID NO: 308 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTCAGTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 394 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSQSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0498H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 233 AREGYSRSS YYGMDV	SEQ ID NO: 309 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGATCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 395 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSRSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0499H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 234 AREGYSTSS YYGMDV	SEQ ID NO: 310 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTACCTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 396 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSTSSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N0500H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 311	SEQ ID NO: 397

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
		2	235 AREGYSVS SYYGMDV	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTGTGTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSVSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0501H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 236 AREGYSWS SYYGMDV	SEQ ID NO: 312 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTTGGTCGTCCTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 398 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSWSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
N0502H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 237 AREGYSYS SYYGMDV	SEQ ID NO: 313 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTTACTCGTCCTATTATGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 399 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSYSSYYGMD VWGQGTTVTVSS
			SEQ ID NO: 400 N436之共通HCDR3及具有親本N128H之所選變異體 AREGYSSXSYYGMDV X為I、L、V、R、W、Q、K、H、E、N、M、S 代表N436H CDR3序列AREGYSSISYYGMDV，其中Ile保留或經Leu、Val、Arg、Trp、Gln、Lys、His、Glu、Asn、Met或Ser置換。		
			SEQ ID NO: 401 N436之共通HCDR3及所選變異體 AREGYSSXSYYGMDV X為I、L、V、R、W、Q、K、H、E、N或M 代表N436H CDR3序列AREGYSSISYYGMDV，其中Ile保留或經Leu、Val、Arg、Trp、Gln、		

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
			Lys、His、Glu、Asn或Met置換。		
			SEQ ID NO: 402 N436之共通HCDR3及所選疏水性或帶正電變異體 AREGYSSXSYYGMDV X為I、L、V、R、W、Q或K 代表N436H CDR3序列AREGYSSISYYGMDV，其中Ile保留或經Leu、Val、Arg、Trp、Gln或Lys置換。		
			SEQ ID NO: 403初始活性最強變異體之共通HCDR3 AREGYSSXSYYGMDV X為I、L或V 代表N436 HCDR3序列AREGYSSISYYGMDV，其中Ile保留或經Leu或Val置換。		
	SEQ ID NO: 406共通HCDR1 GFXFNSYW X為T或R 代表N1280 HCDR1序列GFRFNSYW（SEQ ID NO: 441），其中Arg保留或經Thr置換。				
		SEQ ID NO: 407共通HCDR2 INQX$_1$GX$_2$X$_3$K X1為D、G或W。X2為S或F。X3為E或R。 代表N1280H CDR2序列INQDGSRK（SEQ ID NO: 436），其中Asp保留或經Gly或Trp置換，Ser保留或經Phe置換且Arg保留或經Glu置換。			
		SEQ ID NO: 634共通HCDR2 INQDGSXK X為R或E。 代表N1280 HCDR2序列INQDGSRK（SEQ ID NO: 436），其中Arg保留或經Glu置換。			
			SEQ ID NO: 408共通HCDR3 AREGYSSX$_1$X$_2$YYGMDV X1為S或I。X2為S或K。 代表N1280 HCDR3序列AREGYSSIKYYGMDV（SEQ ID NO: 433），其中Ile保留或經Ser置換且Lys保留或經Ser置換。		
			SEQ ID NO: 635共通HCDR3 AREGYSSIXYYGMDV X為K或S。 代表N1280 HCDR3序列AREGYSSIKYYGMDV（SEQ ID NO: 433），其中Lys保留或經Ser置換。		
N0511H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 433	SEQ ID NO: 434 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT	SEQ ID NO: 435 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTATCAAGTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	MSWVRQAPGKGLEWV ANIKQDGSEKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSIKYYGMDV WGQGTTVTVSS
N1091H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 436	SEQ ID NO: 171	SEQ ID NO: 437 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTAGAAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTATCTCCTATTATGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 438 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSRKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSISSYYGMDV WGQGTTVTVSS
N1172H	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 436	SEQ ID NO: 433	SEQ ID NO: 439 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTAGAAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTATCAAGTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 440 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFTFNSYW MSWVRQAPGKGLEWV ANINQDGSRKFYVASV KGRFTMSRDNAKKSV YVQMNSLRAEDTAVYY CAREGYSSIKYYGMDV WGQGTTVTVSS
N1280H	SEQ ID NO: 441	SEQ ID NO: 436	SEQ ID NO: 433	SEQ ID NO: 442 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCAGATTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGAAGTAGAAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTATCAAGTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 443 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFRFNSY WMSWVRQAPGKGLE WVANINQDGSRKFYVA SVKGRFTMSRDNAKKS VYVQMNSLRAEDTAVY YCAREGYSSIKYYGMD VWGQGTTVTVSS
N1314H	SEQ ID NO: 441	SEQ ID NO: 444 INQGGSRK	SEQ ID NO: 433	SEQ ID NO: 445 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCAGATTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGGCGGAAGTAGAAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA	SEQ ID NO: 446 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFRFNSY WMSWVRQAPGKGLE WVANINQGGSRKFYVA SVKGRFTMSRDNAKKS

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTATCAAGTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	VYVQMNSLRAEDTAVY YCAREGYSSIKYYGMD VWGQGTTVTVSS
N1327H	SEQ ID NO: 441	SEQ ID NO: 447 INQWGSR K	SEQ ID NO: 433	SEQ ID NO: 448 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCAGATTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAATGGGGAAGTAGAAAATTCTATGTGGCCT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCA GTGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA TTACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTATCAAGTATTATGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 449 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFRFNSY WMSWVRQAPGKGLE WVANINQWGSRKFYVA SVKGRFTMSRDNAKKS VYVQMNSLRAEDTAVY YCAREGYSSIKYYGMD VWGQGTTVTVSS
N1333H	SEQ ID NO: 441	SEQ ID NO: 450 INQDGFRK	SEQ ID NO: 433	SEQ ID NO: 451 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTTGTCCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCAGATTTAATAGCT ATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCCAACATAAACCAAGATGGATTCAGAAAATTCTATGTGGCCTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCAG TGTATGTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGAGGGGTATAGTAGTATCAAGTATTATGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 452 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFRFNSY WMSWVRQAPGKGLE WVANINQDGFRKFYVA SVKGRFTMSRDNAKKS VYVQMNSLRAEDTAVY YCAREGYSSIKYYGMD VWGQGTTVTVSS
N1454H	SEQ ID NO: 441	SEQ ID NO: 436	SEQ ID NO: 433	SEQ ID NO: 453 GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGATTTGTTCAGCCTGGCGG CTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGTGTCCGGCTTCCGGTTCAACAGCT ACTGGATGTCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAGTGG GTCGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCCGGAAGTTTTACGTGGCCTC TGTGAAGGGCAGATTCACCATGAGCCGGGACAACGCCAAGAAAGAG GTGTACGTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTA CTATTGTGCCAGAGAGGGCTACAGCAGCATCAAGTACTACGGCATGG ACGTGTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTCTCTTCT	SEQ ID NO: 454 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFRFNSY WMSWVRQAPGKGLE WVANINQDGSRKFYVA SVKGRFTMSRDNAKKE VYVQMNSLRAEDTAVY YCAREGYSSIKYYGMD VWGQGTTVTVSS
N1441H	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 455	SEQ ID NO: 456

Ab VH	**HCDR1**	**HCDR2**	**HCDR3**	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
	441	436	433	GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGATTTGTTCAGCCTGGCGG CTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGTGTCCGGCTTCCGGTTCAACAGCT ACTGGATGTCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAGTGG GTCGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCCGGAAGTTTTACGTGGCCTC TGTGAAGGGCAGATTCACCATGAGCCGGGACAACGCCGACAAAAGC GTGTACGTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTA CTATTGTGCCAGAGAGGGCTACAGCAGCATCAAGTACTACGGCATGG ACGTGTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTCTCTTCT	EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFRFNSY WMSWVRQAPGKGLE WVANINQDGSRKFYVA SVKGRFTMSRDNADKS VYVQMNSLRAEDTAVY YCAREGYSSIKYYGMD VWGQGTTVTVSS
N1442H	SEQ ID NO: 441	SEQ ID NO: 436	SEQ ID NO: 433	SEQ ID NO: 457 GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGATTTGTTCAGCCTGGCGG CTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGTGTCCGGCTTCCGGTTCAACAGCT ACTGGATGTCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAGTGG GTCGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCCGGAAGTTTTACGTGGCCTC TGTGAAGGGCAGATTCACCATGAGCCGGGACAACGCCGAGAAAAGC GTGTACGTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTA CTATTGTGCCAGAGAGGGCTACAGCAGCATCAAGTACTACGGCATGG ACGTGTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTCTCTTCT	SEQ ID NO: 458 EVQLVESGGGFVQPGG SLRLSCAVSGFRFNSY WMSWVRQAPGKGLE WVANINQDGSRKFYVA SVKGRFTMSRDNAEKS VYVQMNSLRAEDTAVY YCAREGYSSIKYYGMD VWGQGTTVTVSS

表S-9B：抗FIXa VH域架構序列

Ab VH	FR1	FR2	FR3	FR4
N0192H	SEQ ID NO: 148 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 149 YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC	SEQ ID NO: 135
N0212H	SEQ ID NO: 148	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 135
N0205H	SEQ ID N: 150 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVAS	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 135
N0211H	SEQ ID NO: 151 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVS	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 152 FYVASVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYC	SEQ ID NO: 135
N0203H	SEQ ID NO: 151	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 153 FYVASVKGRFIISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYC	SEQ ID NO: 154 WGQGTTVSVSS
N0128H	SEQ ID NO: 132 EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVS	SEQ ID NO: 133 MSWVRQAPGKGLEWVAN	SEQ ID NO: 134 FYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYC	SEQ ID NO: 135 WGQGTTVTVSS
N0215H	SEQ ID NO: 148	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 135
N0216H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 135
N0217H	SEQ ID NO: 151	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 155 FYVASVKGRFTMSRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYC	SEQ ID NO: 135
N0218H	SEQ ID NO: 151	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 156 FYVASVKGRFTISRDNAKKSVYLQMNSLRAEDTAVYYC	SEQ ID NO: 135
N0219H	SEQ ID NO: 151	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 157 FYVASVKGRFTISRDNAKNSVYVQMNSLRAEDTAVYYC	SEQ ID NO: 135
N0220H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 158 FYVASVKGRFTISRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYC	SEQ ID NO: 135
N0221H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 159 FYVASVKGRFTMSRDNAKNSVYVQMNSLRAEDTAVYYC	SEQ ID NO: 135
N0222H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 160 FYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYLQMNSLRAEDTAVYYC	SEQ ID NO: 135
N0223H	SEQ ID NO: 151	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135
N0224H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 135
N0225H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 135
N0226H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 157	SEQ ID NO: 135
N0227H	SEQ ID NO: 151	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 160	SEQ ID NO: 135
N0228H	SEQ ID NO: 151	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 135
N0229H	SEQ ID NO: 151	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 135
N0511H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135
N1091H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135
N1172H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135
N1280H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135

Ab VH	FR1	FR2	FR3	FR4
N1314H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135
N1327H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135
N1333H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135
N1441H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 459 FYVASVKGRFTMSRDNADKSVYVQMNSLRAEDTAVYYC	SEQ ID NO: 135
N1442H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 460 FYVASVKGRFTMSRDNAEKSVYVQMNSLRAEDTAVYYC	SEQ ID NO: 135
N1454H	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 461 FYVASVKGRFTMSRDNAKKEVYVQMNSLRAEDTAVYYC	SEQ ID NO: 136

FX結合臂VH域多肽序列

表S-10A：抗FX VH域序列及CDR

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
T02	SEQ ID NO: 57 GYTFTNYA	SEQ ID NO: 58 INAGNGFT	SEQ ID NO: 59 ARDWAAAISY YGMDV	SEQ ID NO: 60 CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAC CTTCACTAACTATGCTATACATTGGGTGCGCCAGGCCCCCGGA CAGAGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACGCTGGCAATGGT TTCACAAAATCTTCACAGAAGTTCCGGGGCAGAGTCACCATT ACCAGGGACACATCCGCGAACACAGCCTACATGGAACTGAG CAGCCTCAGATCTGAAGACACGGCTATTTATTACTGTGCGAG AGATTGGGCTGCTGCTATCTCTTACTACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 61 QVQLVQSGAEVKRPGA SVKVSCKASGYTFTNY AIHWVRQAPGQRLEW MGWINAGNGFTKSSQK FRGRVTITRDTSANTAY MELSSLRSEDTAIYYCA RDWAAAISYYGMDVW GQGTTVTVSS
T05	SEQ ID NO: 67 GFTFSSYG	SEQ ID NO: 68 IWYDGTNK	SEQ ID NO: 69 ARSGYSSSWY GAMDV	SEQ ID NO: 70 CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCAC CTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG CGAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAC TAATAAATACTATGCAGACTCCTTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTCTATCTGCAAATGAAC AGGCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAG GTCCGGGTATAGCAGCAGCTGGTACGGCGCTATGGACGTCTG GGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 71 QVQLVESGGGVVQPGR SLRLSCAASGFTFSSYG MHWVRQAPGEGLEWV AVIWYDGTNKYYADSL KGRFTISRDNSKNTLYL QMNRLRAEDTAVYYC ARSGYSSSWYGAMDV WGQGTTVTVSS
T06	SEQ ID NO: 77 GYTFTSYA	SEQ ID NO: 78 INAGNGIT	SEQ ID NO: 79 ARDWAAAITY YGMDV	SEQ ID NO: 80 CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAC CTTCACAAGCTACGCCATACATTGGGTGCGCCAGGCCCCCGG ACAGAGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACGCTGGCAATGG TATCACAAAATCTTCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT TACCAGGGACACATCCGCGAACACAGTTTACCTGGAACTGAG CAGCCTCAGATCTGAAGACACGGCTGTTTATTATTGTGCGAG AGATTGGGCTGCTGCTATCACCTACTACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	SEQ ID NO: 81 QVQLVQSGAEVKRPGA SVKVSCKASGYTFTSY AIHWVRQAPGQRLEW MGWINAGNGITKSSQK FQGRVTITRDTSANTVY LELSSLRSEDTAVYYCA RDWAAAITYYGMDVW GQGTTVTVSS
T12	SEQ ID NO: 86 EFTFSTAG	SEQ ID NO: 87 ISYDGSNK	SEQ ID NO: 88 AKDFTMVRGVI IMDV	SEQ ID NO: 89 CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGGGGCGTACTCCAGCC TGGGAAGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGAATTCAC CTTCAGTACCGCTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG	SEQ ID NO: 90 QVQLVESGGGVLQPGK SLRLSCAASEFTFSTAG MHWVRQAPGKGLEW

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				CAAGGGGCTGGAGTGGGTGACTTTTATATCATATGATGGAAGT AATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAATTCCAAGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAACTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGATTTCA CTATGGTTCGGGGAGTTATTATAATGGACGTCTGGGGCCAAGG GACCACGGTCACCGTCTCCTCAG	VTFISYDGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKVYL QMNSLRTEDTAVYYCA KDFTMVRGVIIMDVW GQGTTVTVSS
T14	SEQ ID NO: 96 GGSISSYY	SEQ ID NO: 97 IYYSGST	SEQ ID NO: 98 AKGAAGDY	SEQ ID NO: 99 CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCC TTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTC CATCAGTAGTTATTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGG GAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTACAGTGGGAG CACCAACTATAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCAACATATC AGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGTTC TGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAAAGG GGCAGCTGGGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCG TCTCCTCAG	SEQ ID NO: 100 QVQLQESGPGLVKPSET LSLTCTVSGGSISSYYW SWIRQPPGKGLEWIGYI YYSGSTNYNPSLKSRV NISVDTSKNQFSLRLSS VTAADTAVYYCAKGA AGDYWGQGTLVTVSS
T15	SEQ ID NO: 105 GGSISKYY	SEQ ID NO: 106 IYYSGNT	SEQ ID NO: 107 ARGLGDY	SEQ ID NO: 108 CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCC TTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTC CATCAGTAAATACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGG GAAGGGACTGGAGTGGATTGGATATATCTATTACAGTGGGAA CACCTACCAGAATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC AATAGACACGTCCAAGAACCAGATCTCCCTGAAGGTGAGCTC TGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGAGG GCTGGGGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT CCTCAG	SEQ ID NO: 109 QVQLQESGPGLVKPSET LSLTCTVSGGSISKYYW SWIRQPPGKGLEWIGYI YYSGNTYQNPSLKSRV TISIDTSKNQISLKVSSV TAADTAVYYCARGLGD YWGQGTLVTVSS
T23	SEQ ID NO: 114 GGSISRYY	SEQ ID NO: 115 IYYSGTT	SEQ ID NO: 116 ARGLGDF	SEQ ID NO: 117 CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCC TTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTC CATTAGTAGATATTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGG AAGGGACTGGAGTGGATTGGATATATCTATTACAGTGGGACCA CCTACTATAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCTTTTCAGT AGACACGTCCAAGACCCAGTTCTCCCTGAAACTTAACTCTGT GACCGCTGCGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGGACT GGGGGACTTCTGGGGCCGGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AG	SEQ ID NO: 118 QVQLQESGPGLVKPSET LSLTCSVSGGSISRYYW SWIRQPPGKGLEWIGYI YYSGTTYYNPSLKSRV TFSVDTSKTQFSLKLNS VTAADTAVYYCARGLG DFWGRGTLVTVSS
T25	SEQ ID NO: 122 GGSISSGIYY	SEQ ID NO: 123 INNSGNT	SEQ ID NO: 124 ARGGSGDY	SEQ ID NO: 125 CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCC TTCAGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTC	SEQ ID NO: 126 QVQLQESGPGLVKPSET LSLTCTVSGGSISSGIYY

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				CATCAGTAGTGGTATATACTACTGGAGTTGGATCCGCCAGCAC CCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGATACATCAATAACAGT GGGAACACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGGGTCGAGTTAAC ATATCAGTAGACACGTCTAAGAAACAGTTCTCCCTGAAGCTG AGCTCTGTGACTGACGCGGACACGGCCGTCTATTACTGTGCG AGGGGGGGATCGGGCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCAG	WSWIRQHPGKGLEWIG YINNSGNTYYNPSLKG RVNISVDTSKKQFSLKL SSVTDADTAVYYCARG GSGDYWGQGTLVTVSS

表S-10B：抗FX VL域序列及CDR

Ab VL	**LCDR1**	**LCDR2**	**LCDR3**	VL核苷酸序列	VL胺基酸序列
T02	SEQ ID NO: 62 SSNIGSNY	SEQ ID NO: 63 RNT	SEQ ID NO: 64 ATWDDSLSAYV	SEQ ID NO: 65 CAGTCTGTCCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCC CGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCA ACATCGGAAGTAATTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCCAG GAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATACTCAGCGG CCCTCAGAGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGG CGCCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGG ATGAGACTGATTATTACTGTGCAACATGGGATGACAGCCTG AGTGCTTATGTCTTCGGAACTGGGACCAAAGTCACCGTCCT AG	SEQ ID NO: 66 QSVLTQPPSASGTPGQRV TISCSGSSSNIGSNYVYW YQQLPGTAPKLLIYRNTQ RPSEVPDRFSGSKSGASA SLAISGLRSEDETDYYCA TWDDSLSAYVFGTGTKV TVL
T05	SEQ ID NO: 72 SSDVGGYYY	SEQ ID NO: 73 EVN	SEQ ID NO: 74 SSYAGSNTWV	SEQ ID NO: 75 CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCC TGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTG ACGTTGGTGGTTATTACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACC CAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCAATAAG CGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTC TGGCATCACGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGGCTCCAGTCTG AGGATGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATGCAGGCAGC AACACTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCC TAG	SEQ ID NO: 76 QSALTQPPSASGSPGQSV TISCTGTSSDVGGYYYVS WYQQHPGKAPKLMIYE VNKRPSGVPDRFSGSKS GITASLTVSGLQSEDEAD YYCSSYAGSNTWVFGGG TKLTVL
T06	SEQ ID NO: 62 SSNIGSNY	SEQ ID NO: 82 RNN	SEQ ID NO: 83 FGAGTKVTVL	SEQ ID NO: 84 CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCTGGGACCCC CGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCA ACATCGGAAGTAATTATGTATACTGGTACCAGCAGTTCCCAG GAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATAATCAGCGG CCCTCAGAGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGG CGCCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGG ATGAGACTGATTATTACTGTGCAACATGGGATGACAGCCTG AGTGCTTATGTCTTCGGAGCTGGGACCAAAGTCACCGTCCT AG	SEQ ID NO: 85 QSVLTQPPSVSGTPGQRV TISCSGSSSNIGSNYVYW YQQFPGTAPKLLIYRNNQ RPSEVPDRFSGSKSGASA SLAISGLRSEDETDYYCA TWDDSLSAYVFGAGTKV TVL
T12	SEQ ID NO: 91 QDISNY	SEQ ID NO: 92 DAS	SEQ ID NO: 93 QQYDNLPIT	SEQ ID NO: 94 GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGTATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGG ACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAA ACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGA CAGATTTTACTTTCATCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATA	SEQ ID NO: 95 DIQMTQSPSSLSVSVGDR VTITCQASQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDAS NLETGVPSRFSGSGSGTD FTFIISSLQPEDIATYYCQ QYDNLPITFGQGTRLEIK

Ab VL	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VL核苷酸序列	VL胺基酸序列
				TTGCAACATATTACTGTCAACAGTATGATAATCTCCCGATCA CCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAAC	
T14	SEQ ID NO: 101 QSVNSY	SEQ ID NO: 92 DAS	SEQ ID NO: 102 QQRNNWPIT	SEQ ID NO: 103 GAAATTGTGTTGGCACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACGTTCTCCTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAACAGCTACTTAGCCTGGCACCAACAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGG CCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCCGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAG ATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAACAACTGGCCTA TCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAAC	SEQ ID NO: 104 EIVLAQSPATLSLSPGERA TFSCRASQSVNSYLAWH QQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVYYCQQ RNNWPITFGQGTRLEIK
T15	SEQ ID NO: 110 QSVSSY	SEQ ID NO: 92 DAS	SEQ ID NO: 111 QQRSNWPLT	SEQ ID NO: 112 GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGCACCAACAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGG CCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAACGTAGCAACTGGCCTCT CACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC	SEQ ID NO: 113 EIVLTQSPATLSLSPGERA TLSCRASQSVSSYLAWH QQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVYYCQQ RSNWPLTFGGGTKVEIK
T23	SEQ ID NO: 119 QSVSGY	SEQ ID NO: 92 DAS	SEQ ID NO: 111 QQRSNWPLT	SEQ ID NO: 120 GAAATTGTGTTGACTCAGTCTCCAGCCACCCTGTCATTGTCT CCAGGGGAAAGGGCCACCCTCTCCTGCCGGGCCAGTCAGA GTGTTAGCGGCTACTTAGCCTGGCACCAACAGAAACCTGGC CAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGC CACTGGCATCCCAGCCAGATTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGA CAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGAT TTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAACGTAGCAACTGGCCTCTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC	SEQ ID NO: 121 EIVLTQSPATLSLSPGERA TLSCRASQSVSGYLAWH QQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVYYCQQ RSNWPLTFGGGTKVEIK
T25	SEQ ID NO: 128 QSINNY	SEQ ID NO: 92 DAS	SEQ ID NO: 129 QQRNNWPPT	SEQ ID NO: 130 GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGACCAGTCAG AGTATTAACAACTACTTAGCCTGGTTCCAACAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGG CCCCTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAGCCTGAAGA TTTTGTAGTTTATTTCTGTCAGCAGCGTAACAACTGGCCTCC GACATTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC	SEQ ID NO: 131 EIVLTQSPATLSLSPGERA TLSCRTSQSINNYLAWFQ QKPGQAPRLLIYDASNR APGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFVVYFCQQR NNWPPTFGQGTKVEIK

表S-10C：抗FX VH域序列及CDR

以下TxxxxH VH域適於與共同輕鏈VL，諸如VL域0128L或0325L成對。

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
T0200H	SEQ ID NO: 462 RYSFTSYY	SEQ ID NO: 463 INPKTGDT	SEQ ID NO: 464 ARDGYGS SARCLQL	SEQ ID NO: 465 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATCTGCATTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAACTGGTGACACAAGCTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGACCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGGCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 466 QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASRYSFTSYYLHWV RQAPGQGLEWMGIINPKTG DTSYAQKFQGRVTMTRDTS TTTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSARCLQLWG QGTLVTVSS
T0201H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467 INPKSGST	SEQ ID NO: 468 ARDGYGS SSRCLQL	SEQ ID NO: 469 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 470 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRCLQLWG QGTLVTVSS
T0202H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 468	SEQ ID NO: 471 CAGGTGCAGCTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGCAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 472 QVQLIQSGAEVQKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRCLQLWG QGTLVTVSS
T0203H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 468	SEQ ID NO: 473 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA	SEQ ID NO: 474 QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASRYSFTSYYMHW VRQAPGQGLEWMGIINPKS GSTSYAQKFQGRVTMTRDT

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGATCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	STSTVYMELISLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRCLQLWG QGTLVTVSS
T0204H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 468	SEQ ID NO: 475 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGCAGAAGACTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 476 QVQLVQSGAEVQKTGASV KVSCKASRYSFTSYYMHW VRQAPGQGLEWMGIINPKS GSTSYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRCLQLWG QGTLVTVSS
T0205H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 477 INPKSGDT	SEQ ID NO: 464	SEQ ID NO: 478 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTGACACAAGCTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAACAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGGCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCGCCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 479 QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASRYSFTSYYMHW VRQAPGQGLEWMGIINPKS GDTSYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELNSLRSEDTAV YYCARDGYGSSARCLQLW GQGTLVTVSS
T0206H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 477	SEQ ID NO: 464	SEQ ID NO: 480 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTGACACAAGCTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGACCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGGCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 481 QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASRYSFTSYYMHW VRQAPGQGLEWMGIINPKS GDTSYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMDLSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSARCLQLWG QGTLVTVSS
T0207H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 468	SEQ ID NO: 482 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGACTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA	SEQ ID NO: 483 QVQLVQSGAEVKKTGASV KVSCKASRYSFTSYYMHW VRQAPGQGLEWMGIINPKS GSTSYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVY

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	YCARDGYGSSSRCLQLWG QGTLVTVSS
T0208H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 468	SEQ ID NO: 484 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGAACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 485 QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASRYSFTSYYMHW VRQAPGQGLEWMGIINPKS GSTSYEQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRCLQLWG QGTLVTVSS
T0209H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 463	SEQ ID NO: 464	SEQ ID NO: 486 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGCAAAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATCTGCATTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAACTGGTGACACAAGCTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGACCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGGCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 487 QVQLVQSGAEVQKPGASV KVSCKASRYSFTSYYLHWV RQAPGQGLEWMGIINPKTG DTSYAQKFQGRVTMTRDTS TTTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSARCLQLWG QGTLVTVSS
T0210H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 468	SEQ ID NO: 488 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAACAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 499 QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASRYSFTSYYMHW VRQAPGQGLEWMGIINPKS GSTSYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELNSLRSEDTAV YYCARDGYGSSSRCLQLW GQGTLVTVSS
T0211H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 468	SEQ ID NO: 500 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA	SEQ ID NO: 501 QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASRYSFTSYYMHW VRQAPGQGLEWMGIINPKS GSTSYAQKFQGRVTMTRDT

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGACCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	STSTVYMDLSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRCLQLWG QGTLVTVSS
T0212H	SEQ ID NO: 502 GFSFTSYY	SEQ ID NO: 503 INPRSGST	SEQ ID NO: 504 ARDGYGS SSRCFQY	SEQ ID NO: 505 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATTCTCCTTCACCAGCT ACTATATACACTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGACAAGGACTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAGAAGTGGTAGCACAAGCTACGCTCAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAACACA GTCTACATGGACCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTATA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGATGCTTCCAGTA CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 506 QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGFSFTSYYIHWV RQAPGQGLEWMGIINPRSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TNTVYMDLSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRCFQYWG QGTLVTVSS
T0213H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 507 INPKSGTT	SEQ ID NO: 468	SEQ ID NO: 508 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGACTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTACTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 509 QVQLVQSGAEVKKTGASV KVSCKASRYSFTSYYMHW VRQAPGQGLEWMGIINPKS GTTSYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRCLQLWG QGTLVTVSS
T0214H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 468	SEQ ID NO: 510 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGACTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCCAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 511 QVQLVQSGAEVKKTGASV KVSCQASRYSFTSYYMHW VRQAPGQGLEWMGIINPKS GSTSYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRCLQLWG QGTLVTVSS
T0215H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 468	SEQ ID NO: 512 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCGGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA	SEQ ID NO: 513 QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASRYSFTSYYMHW VRQAPGQGLEWMGIINPKS GSTSYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVY

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	YCARDGYGSSSRCLQLWG QGTLVTVSS
T0216H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 468	SEQ ID NO: 514 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATTTGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 515 QVQLVQSGAEVKKTGASV KVSCQASRYSFTSYYMHW VRQAPGQGLEWMGIINPKS GSTSYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRCLQLWG QGTLVTVSS
T0217H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 468	SEQ ID NO: 516 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGACGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGTGCCTCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 517 QVQLVQSGAEVTKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRCLQLWG QGTLVTVSS
T0666H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 520 ARDGYGS SSRIIQL	SEQ ID NO: 521 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGATCATCCAGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 522 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRIIQLWGQ GTLVTVSS
T0667H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 523 ARDGYGS SSRLIQL	SEQ ID NO: 524 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGCTGATCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 525 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRLIQLWGQ GTLVTVSS

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
T0668H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 526 ARDGYGS SSRQIQL	SEQ ID NO: 527 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGCAGATCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 528 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRQIQLWGQ GTLVTVSS
T0669H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 529 ARDGYGS SSRILML	SEQ ID NO: 530 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGATCCTCATGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 531 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRILMLWGQ GTLVTVSS
T0670H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 532 ARDGYGS SSRLLML	SEQ ID NO: 533 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGCTGCTCATGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 534 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRLLMLWG QGTLVTVSS
T0671H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 535 ARDGYGS SSRQLML	SEQ ID NO: 536 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGCAGCTCATGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 537 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRQLMLWG QGTLVTVSS
T0672H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 538 ARDGYGS	SEQ ID NO: 539 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT	SEQ ID NO: 540 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
			SSRIIML	ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGATCATCATGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRIIMLWGQ GTLVTVSS
T0673H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 541 ARDGYGS SSRLIML	SEQ ID NO: 542 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGCTGATCATGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 543 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRLIMLWGQ GTLVTVSS
T0674H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 544 ARDGYGS SSRQIML	SEQ ID NO: 545 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGCAGATCATGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 546 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRQIMLWGQ GTLVTVSS
T0675H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 547 ARDGYGS SSRVIQL	SEQ ID NO: 548 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGGTGATCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 549 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRVIQLWGQ GTLVTVSS
T0676H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 550 ARDGYGS SSRVLML	SEQ ID NO: 551 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA	SEQ ID NO: 552 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGGTGCTCATGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	YCARDGYGSSSRVLMLWG QGTLVTVSS
T0677H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 553 ARDGYGS SSRVIML	SEQ ID NO: 554 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTCGTCCCGGGTGATCATGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 555 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSSSRVIMLWGQ GTLVTVSS
T0678H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 556 ARDGYGS FSRIIQL	SEQ ID NO: 557 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGATCATCCAGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 558 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRIIQLWGQ GTLVTVSS
T0679H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 559 ARDGYGS FSRILML	SEQ ID NO: 560 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGATCCTCATGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 561 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRILMLWGQ GTLVTVSS
T0680H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 562 ARDGYGS FSRIIML	SEQ ID NO: 563 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGATCATCATGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 564 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRIIMLWGQ GTLVTVSS

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
T0681H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 565 ARDGYGS FSRLIQL	SEQ ID NO: 566 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGATCCAGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 567 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRLIQLWGQ GTLVTVSS
T0682H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 568 ARDGYGS FSRLLML	SEQ ID NO: 569 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGCTCATGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 570 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRLLMLWG QGTLVTVSS
T0683H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 571 ARDGYGS FSRLIML	SEQ ID NO: 572 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGATCATGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 573 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRLIMLWGQ GTLVTVSS
T0684H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 574 ARDGYGS FSRQIQL	SEQ ID NO: 575 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCAGATCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 576 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRQIQLWGQ GTLVTVSS
T0685H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 577 ARDGYGS	SEQ ID NO: 578 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT	SEQ ID NO: 579 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
			FSRQLML	ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCAGCTCATGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRQLMLWG QGTLVTVSS
T0686H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 580 ARDGYGS FSRQIML	SEQ ID NO: 581 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCAGATCATGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 582 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRQIMLWGQ GTLVTVSS
T0687H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 583 ARDGYGS FSRVIQL	SEQ ID NO: 584 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGGTGATCCAGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 585 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRVIQLWGQ GTLVTVSS
T0688H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 586 ARDGYGS FSRVLML	SEQ ID NO: 587 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGGTGCTCATGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 588 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRVLMLWG QGTLVTVSS
T0689H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 589 ARDGYGS FSRVIML	SEQ ID NO: 590 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA	SEQ ID NO: 591 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGGTGATCATGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	YCARDGYGSFSRVIMLWGQ GTLVTVSS
T0713H	SEQ ID NO: 592 RFSFTSYY	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 565	SEQ ID NO: 593 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATTCAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGATCCAGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 594 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRFSFTSYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPKSGS TSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYY CARDGYGSFSRLIQLWGQG TLVTVSS
T0734H	SEQ ID NO: 595 RYHFTSYY	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 565	SEQ ID NO: 596 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACCACTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGATCCAGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 597 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYHFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRLIQLWGQ GTLVTVSS
T0736H	SEQ ID NO: 598 RYKFTSYY	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 565	SEQ ID NO: 599 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAAGTTCACCAGC TACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGA AGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCAC AGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGATCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 600 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYKFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRLIQLWGQ GTLVTVSS
T0742H	SEQ ID NO: 601 RYRFTSYY	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 565	SEQ ID NO: 602 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGATTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGATCCAGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 603 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYRFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRLIQLWGQ GTLVTVSS

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
T0774H	SEQ ID NO: 604 RYSFKSYY	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 565	SEQ ID NO: 605 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCAAGAGC TACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGA AGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCAC AGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGATCCAGC TCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 606 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFKSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRLIQLWGQ GTLVTVSS
T0785H	SEQ ID NO: 607 RYSFTAYY	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 565	SEQ ID NO: 608 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCGCCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGATCCAGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 609 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTAYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRLIQLWGQ GTLVTVSS
T0850H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 610 LNPKSGST	SEQ ID NO: 565	SEQ ID NO: 611 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATACTGAACCCTAAAAGTGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGATCCAGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 612 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGILNPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRLIQLWGQ GTLVTVSS
T0925H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 613 INPKIGST	SEQ ID NO: 565	SEQ ID NO: 614 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAATCGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGATCCAGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 615 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKIG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRLIQLWGQ GTLVTVSS
T0926H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 616 INPKKGST	SEQ ID NO: 565	SEQ ID NO: 617 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT	SEQ ID NO: 618 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAAGGGTAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGATCCAGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	RQAPGQGLEWMGIINPKKG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRLIQLWGQ GTLVTVSS
T0951H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 619 INPKSSST	SEQ ID NO: 565	SEQ ID NO: 620 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTAGCAGTACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGATCCAGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 621 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSS STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRLIQLWGQ GTLVTVSS
T0958H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 622 INPKSGDT	SEQ ID NO: 565	SEQ ID NO: 623 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTGACACAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGATCCAGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 624 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG DTSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRLIQLWGQ GTLVTVSS
T0989H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 625 INPKSGSR	SEQ ID NO: 565	SEQ ID NO: 626 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTAGAAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGATCCAGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	SEQ ID NO: 627 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG SRSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRLIQLWGQ GTLVTVSS
T0990H	SEQ ID NO: 462	SEQ ID NO: 628 INPKSGSS	SEQ ID NO: 565	SEQ ID NO: 629 CAGGTGCAGTTGATACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTAGATACAGCTTCACCAGCT ACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGAATAATCAACCCTAAAAGTGGTAGTAGCAGTTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACA	SEQ ID NO: 630 QVQLIQSGAEVKKPGASVK VSCKASRYSFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG SSSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY

Ab VH	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH核苷酸序列	VH胺基酸序列
				GTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCGAGAGATGGGTATGGCAGCTTCTCCCGGCTGATCCAGCT CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	YCARDGYGSFSRLIQLWGQ GTLVTVSS
T0999H	SEQ ID NO: 598	SEQ ID NO: 467	SEQ ID NO: 565	SEQ ID NO: 631 CAGGTTCAGCTGATTCAGTCCGGCGCCAAAGTGAAGAAACCTGGCG CCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTCGGTACAAGTTCACCTCC TACTACATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGACAAGGATTGGAGTG GATGGGCATCATCAACCCCAAGTCCGGCTCCACCTCTTACGCCCAGA AATTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCAGAGACACCTCTACCTCCACC GTGTACATGGAACTGTCCAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGTGCCAGAGATGGCTACGGCAGCTTCTCCAGACTGATCCAGT TGTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTGTCCTCT	SEQ ID NO: 632 QVQLIQSGAKVKKPGASVK VSCKASRYKFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPKSG STSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARDGYGSFSRLIQLWGQ GTLVTVSS
	SEQ ID NO: 636。共通HCDR1。 RYXFTSYY X為K或S 代表T0201H VH CDR1 RYSFTSYY（SEQ ID NO: 462），其中在IMGT位置29處之Ser保留或經Lys置換。				
			SEQ ID NO: 637。共通HCDR3。 ARDGYGSX$_1$SRX$_2$X$_3$QL X1為F或S。X2為任一胺基酸。X3為I或L。 代表T0201H CDR3 ARDGYGSSSRCLQL（SEQ ID NO: 468），其中在IMGT位置111A處之Ser保留或經Phe置換，在IMGT位置114處之Cys保留或經另一胺基酸殘基置換，且在IMGT位置115處之Leu保留或經Ile置換。	
			SEQ ID NO: 638。共通HCDR3。 ARDGYGSX$_1$SRX$_2$X$_3$QL X1為F或S。X2為Leu或Val。X3為I或L。 代表T0201H CDR3 ARDGYGSSSRCLQL（SEQ ID NO: 468），其中在IMGT位置111A處之Ser保留或經Phe置換，在IMGT位置114處之Cys保留或經Leu或Val置換，且在IMGT位置115處之Leu保留或經Ile置換。	
			SEQ ID NO: 639。共通HCDR3。 ARDGYGSFSRXIQL X為Leu或Val。 代表T0201H CDR3 ARDGYGSSSRCLQL（SEQ ID NO: 468），其中在IMGT位置111A處之Ser經Phe置換，在IMGT位置114處之Cys經Leu或Val置換，且在IMGT位置115處之Leu經Ile置換。	

表S-11：重鏈序列

SEQ ID NO: 418	編碼N1280H-IgG4-P K439E之核酸；N1280編碼序列加底線。	GAAGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGATTTGTTCAGCCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCCTGTG CTGTGTCCGGCTTCCGGTTCAACTCCTACTGGATGTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGACT GGAATGGGTCGCCAACATCAACCAGGACGGCTCCCGGAAGTTCTACGTGGCCTCTGTGAAGGGCAG ATTCACCATGTCTCGGGACAACGCCAAGAAATCCGTGTACGTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCTAGAGAGGGCTACTCCTCCATCAAGTACTACGGCATGGACGTGT GGGGCCAGGGCACAACCGTGACAGTCTCTTCCGCTTCCACCAAGGGACCCAGCGTTTTCCCTCTGG CTCCTTGCTCCAGATCCACCTCCGAGTCTACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCT GAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGC TGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAG ACCTACACCTGTAATGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGCGTGGAATCTAAGT ACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAGTTTCTCGGCGGACCCTCCGTGTTTCTGTTCCCT CCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAATGCCAAGA CCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC AGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTAGCTCCATCG AAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGAGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCC AAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATAT CGCCGTGGAATGGGAGTCTAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCAGTGCTGGA CTCCGACGGCTCATTCTTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAAGAGGGCAA CGTGTTCTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAAGAGTCCCTGTCTCTG TCCCCT
SEQ ID NO: 419	N1280H-IgG4-P K439E胺基酸序列	EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVSGFRFNSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINQDGSRKFYVASVKGRF TMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSIKYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP
SEQ ID NO: 420	編碼T0999H-IgG4-P E356K之核酸；T0999H編碼序列加底線	CAGGTTCAGCTGATTCAGTCCGGCGCCAAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGC AAGGCCTCTCGGTACAAGTTCACCTCCTACTACATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGACAAGGAT TGGAGTGGATGGGCATCATCAACCCCAAGTCCGGCTCCACCTCTTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAG AGTGACCATGACCAGAGACACCTCTACCTCCACCGTGTACATGGAACTGTCCAGCCTGAGATCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGATGGCTACGGCAGCTTCTCCAGACTGATCCAGTTGTGGG GCCAGGGCACACTGGTCACAGTGTCCTCTGCTTCCACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCTCTGGCTCC TTGCTCCAGATCCACCTCCGAGTCTACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAG CCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGC AGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGAC CTACACCTGTAATGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGCGTGGAATCTAAGTAC

		GGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAGTTTCTCGGCGGACCCTCCGTGTTTCTGTTCCCTCC AAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCC CAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTAGCTCCATCGAA AAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGAGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAG AAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCG CCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACT CCGATGGCTCATTCTTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAAGAGGGCAACGT GTTCTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCC CCT
SEQ ID NO: 421	T0999H-IgG4-P E356K胺基酸序列	QVQLIQSGAKVKKPGASVKVSCKASRYKFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGSTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSFSRLIQLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
SEQ ID NO: 423	編碼N1454H-IgG4-P K439E之核酸	GAAGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGATTTGTTCAGCCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCCTGTG CTGTGTCCGGCTTCCGGTTCAACTCCTACTGGATGTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGACT GGAATGGGTCGCCAACATCAACCAGGACGGCTCCCGGAAGTTCTACGTGGCCTCTGTGAAGGGCAG ATTCACCATGTCTCGGGACAACGCCAAGAAAGAGGTGTACGTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGA GGACACCGCCGTGTACTACTGTGCTAGAGAGGGCTACTCCTCCATCAAGTACTACGGCATGGACGTG TGGGGCCAGGGCACAACCGTGACAGTCTCTTCCGCTTCCACCAAGGGACCCAGCGTTTTCCCTCTGG CTCCTTGCTCCAGATCCACCTCCGAGTCTACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCT GAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGC TGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAG ACCTACACCTGTAATGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGCGTGGAATCTAAGT ACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAGTTTCTCGGCGGACCCTCCGTGTTTCTGTTCCCT CCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAATGCCAAGA CCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC AGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTAGCTCCATCG AAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGAGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCC AAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATAT CGCCGTGGAATGGGAGTCTAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCAGTGCTGGA CTCCGACGGCTCATTCTTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAAGAGGGCAA CGTGTTCTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAAGAGTCCCTGTCTCTG TCCCCT
SEQ ID NO: 424	N1454H-IgG4-P K439E胺基酸序	EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVSGFRFNSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINQDGSRKFYVASVKGRF

	列	TMSRDNAKKEVYVQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSIKYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP
SEQ ID NO: 425	編碼N1441H-IgG4-P K439E之核酸	GAAGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGATTTGTTCAGCCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCCTGTG CTGTGTCCGGCTTCCGGTTCAACTCCTACTGGATGTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGACT GGAATGGGTCGCCAACATCAACCAGGACGGCTCCCGGAAGTTCTACGTGGCCTCTGTGAAGGGCAG ATTCACCATGTCTCGGGACAACGCCGACAAGTCCGTGTACGTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGA GGACACCGCCGTGTACTACTGTGCTAGAGAGGGCTACTCCTCCATCAAGTACTACGGCATGGACGTG TGGGGCCAGGGCACAACCGTGACAGTCTCTTCCGCTTCCACCAAGGGACCCAGCGTTTTCCCTCTGG CTCCTTGCTCCAGATCCACCTCCGAGTCTACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCT GAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGC TGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAG ACCTACACCTGTAATGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGCGTGGAATCTAAGT ACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAGTTTCTCGGCGGACCCTCCGTGTTTCTGTTCCCT CCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC AGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTAGCTCCATCG AAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGAGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCC AAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATAT CGCCGTGGAATGGGAGTCTAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCAGTGCTGGA CTCCGACGGCTCATTCTTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAAGAGGGCAA CGTGTTCTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAAGAGTCCCTGTCTCTG TCCCCT
SEQ ID NO: 426	N1441H-IgG4-P K439E胺基酸序列	EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVSGFRFNSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINQDGSRKFYVASVKGRF TMSRDNADKSVYVQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSIKYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP
SEQ ID NO: 427	編碼N1442H-IgG4-P K439E之核酸	GAAGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGATTTGTTCAGCCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCCTGTG CTGTGTCCGGCTTCCGGTTCAACTCCTACTGGATGTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGACT GGAATGGGTCGCCAACATCAACCAGGACGGCTCCCGGAAGTTCTACGTGGCCTCTGTGAAGGGCAG ATTCACCATGTCTCGGGACAACGCCGAGAAGTCCGTGTACGTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGA GGACACCGCCGTGTACTACTGTGCTAGAGAGGGCTACTCCTCCATCAAGTACTACGGCATGGACGTG TGGGGCCAGGGCACAACCGTGACAGTCTCTTCCGCTTCCACCAAGGGACCCAGCGTTTTCCCTCTGG

		CTCCTTGCTCCAGATCCACCTCCGAGTCTACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCT GAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGC TGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAG ACCTACACCTGTAATGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGCGTGGAATCTAAGT ACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAGTTTCTCGGCGGACCCTCCGTGTTTCTGTTCCCT CCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC AGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTAGCTCCATCG AAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGAGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCC AAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATAT CGCCGTGGAATGGGAGTCTAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCAGTGCTGGA CTCCGACGGCTCATTCTTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAAGAGGGCAA CGTGTTCTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAAGAGTCCCTGTCTCTG TCCCCT
SEQ ID NO: 428	N1442H-IgG4-P K439E胺基酸序列	EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVSGFRFNSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINQDGSRKFYVASVKGRF TMSRDNAEKSVYVQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSIKYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP
SEQ ID NO: 429	編碼T0736H-IgG4-P E356K之核酸	CAGGTTCAGCTGATTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGC AAGGCCTCTCGGTACAAGTTCACCTCCTACTACATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGACAAGGAT TGGAGTGGATGGGCATCATCAACCCCAAGTCCGGCTCCACCTCTTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAG AGTGACCATGACCAGAGACACCTCTACCTCCACCGTGTACATGGAACTGTCCAGCCTGAGATCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGATGGCTACGGCAGCTTCTCCAGGCTGATCCAGTTGTGGG GACAGGGCACACTGGTCACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCTCTGGCTCC TTGCTCCAGATCCACCTCCGAGTCTACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAG CCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGC AGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGAC CTACACCTGTAATGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGCGTGGAATCTAAGTAC GGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAGTTTCTCGGCGGACCCTCCGTGTTTCTGTTCCCTCC AAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCC CAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTAGCTCCATCGAA AAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGAGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAG AAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCG CCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACT

		CCGATGGCTCATTCTTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAAGAGGGCAACGT GTTCTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCC CCT
SEQ ID NO: 430	T0736H-IgG4-P E356K胺基酸序列	QVQLIQSGAEVKKPGASVKVSCKASRYKFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSFSRLIQLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
SEQ ID NO: 431	編碼T0687H-IgG4-P E356K之核酸	CAGGTTCAGCTGATTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGC AAGGCCTCCAGATACTCCTTCACCTCCTACTACATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGACAAGGAT TGGAGTGGATGGGCATCATCAACCCCAAGTCCGGCTCCACCTCTTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAG AGTGACCATGACCAGAGACACCTCTACCTCCACCGTGTACATGGAACTGTCCAGCCTGAGATCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGATGGCTACGGCTCCTTCAGCAGAGTGATCCAGTTGTGGG GCCAGGGCACACTGGTCACAGTGTCCTCTGCTTCCACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCTCTGGCTCC TTGCTCCAGATCCACCTCCGAGTCTACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAG CCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGC AGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGAC CTACACCTGTAATGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGCGTGGAATCTAAGTAC GGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAGTTTCTCGGCGGACCCTCCGTGTTTCTGTTCCCTCC AAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCC CAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTAGCTCCATCGAA AAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGAGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAG AAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCG CCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACT CCGATGGCTCATTCTTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAAGAGGGCAACGT GTTCTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCC CCT
SEQ ID NO: 432	T0687H-IgG4-P E356K胺基酸序列	QVQLIQSGAEVKKPGASVKVSCKASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSFSRVIQLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP

人類生殖系基因區段

表S-12：抗體VH及VL域之對應生殖系v及j基因區段

抗FIX重鏈	V -- J
N128	IGHV3-7*01--IGHJ6*02
N183	IGHV3-48*02--IGHJ6*02

抗FX重鏈	V -- J
T0200	IGHV1-46*03--IGHJ1*01

共同輕鏈	V -- J
N0128L	IGLV3-21*d01--IGLJ2*01

共同輕鏈序列

表S-50A：N0128及N0325 VL域序列及CDR

Ab VL	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VL核苷酸序列	VL胺基酸序列
N128L	SEQ ID NO: 6 NIGRKS	SEQ ID NO: 7 YDS	SEQ ID NO: 8 QVWDGSSDH WV	SEQ ID NO: 9 TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCAGTGGCCCCA GGAGAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAGACAACATTGG AAGGAAAAGTGTGTACTGGTACCAGCAGAAGTCAGGCCAGG CCCCTGTGCTGGTCATCTATTATGATAGCGACCGGCCCTCAGG GATCCCTGAGCGATTCTCTGGGTCCAACTCTGGGAACACGGC GACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCG ACTATTACTGTCAGGTGTGGGATGGAAGTAGTGATCATTGGGT GTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTAG	SEQ ID NO: 10 SYVLTQPPSVSVAPGET ARITCGGDNIGRKSVY WYQQKSGQAPVLVIYY DSDRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISRVEAGDEA DYYCQVWDGSSDHWV FGGGTKLTVL
N325L	SEQ ID NO: 6	SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 8	SEQ ID NO: 415 TACGTGCTGACCCAGCCTCCTTCCGTGTCTGTTGCTCCTGGCG AGACAGCCAGAATCACCTGTGGCGGCGATAACATCGGCCGG AAGTCCGTGTACTGGTATCAGCAGAAGTCCGGCCAGGCTCCT GTGCTGGTCATCTACTACGACTCCGACCGGCCTTCTGGCATCC CTGAGAGATTCTCCGGCTCCAACTCCGGCAATACCGCCACAC TGACCATCTCCAGAGTGGAAGCTGGCGACGAGGCCGACTACT ACTGCCAAGTGTGGGACGGCTCCTCTGACCACTGGGTTTTCG GCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTG	SEQ ID NO: 416 YVLTQPPSVSVAPGETA RITCGGDNIGRKSVYW YQQKSGQAPVLVIYYD SDRPSGIPERFSGSNSG NTATLTISRVEAGDEAD YYCQVWDGSSDHWVF GGGTKLTVL

表S-50B：N0128及N0325 VL域架構序列

Ab VL	FR1	FR2	FR3	FR4
N128L	SEQ ID NO: 136 SYVLTQPPSVSVAPGETARITCGGD	SEQ ID NO: 137 VYWYQQKSGQAPVLVIY	SEQ ID NO: 138 DRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC	SEQ ID NO: 139 FGGGTKLTVL
N325L	SEQ ID NO: 417 YVLTQPPSVSVAPGETARITCGGD	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 139

表S-50C N0128及N0325輕鏈序列

SEQ ID NO: 404	N0128L-IgL編碼核酸	TCCTATGTGC TGACTCAGCC ACCCTCAGTG TCAGTGGCCC CAGGAGAGAC GGCCAGGATT ACCTGTGGGG GAGACAACAT TGGAAGGAAA AGTGTGTACT GGTACCAGCA GAAGTCAGGC CAGGCCCCTG TGCTGGTCAT CTATTATGAT AGCGACCGGC CCTCAGGGAT CCCTGAGCGA TTCTCTGGGT CCAACTCTGG GAACACGGCG ACCCTGACCA TCAGCAGGGT CGAAGCCGGG GATGAGGCCG ACTATTACTG TCAGGTGTGG GATGGAAGTA GTGATCATTG GGTGTTCGGC GGAGGGACCA AGTTGACCGT CCTAGGTCAG CCCAAGGCTG CCCCCTCGGT CACTCTGTTC CCACCCTCCT CTGAGGAGCT TCAAGCCAAC AAGGCCACAC TGGTGTGTCT CATAAGTGAC TTCTACCCGG GAGCCGTGAC AGTGGCCTGG AAGGCAGATA GCAGCCCCGT CAAGGCGGGA GTGGAGACCA CCACACCCTC CAAACAAAGC AACAACAAGT ACGCGGCCAG CAGCTACCTG AGCCTGACGC CTGAGCAGTG GAAGTCCCAC AAAAGCTACA GCTGCCAGGT CACGCATGAA GGGAGCACCG TGGAGAAGAC AGTGGCCCCT ACAGAATGTT CA
SEQ ID NO: 405	N0128L輕鏈胺基酸序列（成熟）	SYVLTQPPSVSVAPGETARITCGGDNIGRKSVYWYQQKSGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERFSGSNSG NTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDGSSDHWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO: 413	N0325L-IgL編碼核酸；N0325L編碼序列加底線	TACGTGCTGACCCAGCCTCCTTCCGTGTCTGTTGCTCCTGGCGAGACAGCCAGAATCACCTGTG GCGGCGATAACATCGGCCGGAAGTCCGTGTACTGGTATCAGCAGAAGTCCGGCCAGGCTCCTGT GCTGGTCATCTACTACGACTCCGACCGGCCTTCTGGCATCCCTGAGAGATTCTCCGGCTCCAACT CCGGCAATACCGCCACACTGACCATCTCCAGAGTGGAAGCTGGCGACGAGGCCGACTACTACT GCCAAGTGTGGGACGGCTCCTCTGACCACTGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGC TGGGACAACCTAAGGCCGCTCCTTCTGTGACCCTGTTTCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGC CAACAAGGCTACCCTCGTGTGCCTGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGG AAGGCTGATAGTTCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCACACCTTCCAAGCAGTCCAAC AACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGGAAGTCCCACAAGTCCT ACTCTTGCCAAGTGACCCACGAGGGCTCCACCGTGGAAAAGACAGTGGCTCCTACCGAGTGCT CC
SEQ ID NO: 414	N0325L輕鏈胺基酸序列（成熟）	YVLTQPPSVSVAPGETARITCGGDNIGRKSVYWYQQKSGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVWDGSSDHWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTECS

使用具有其天然人類Igλ前導序列（v3-21前導肽MAWTALLLGLLSHCTGSVT SEQ ID NO: 519）之共同輕鏈N0128L重組表現雙專一性抗體引起N端Ser之截割，以產生VL域與在本文中針對N0325 VL域顯示之序列一致的抗體。對於與成熟輕鏈多肽由在Ser之後裂解產生之替代前導序列一起使用，產生輕鏈0325以便獲得相同成熟產物。0325略去0128L之N端Ser殘基。

恆定區

表S-100：抗體恆定區序列

IgG4 PE人類重鏈恆定區	SEQ ID NO: 143 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
具有臼包杵突變及鉸鏈突變之IgG4人類重鏈恆定區。a型（IgG4ra）	SEQ ID NO: 144 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
具有臼包杵突變及鉸鏈突變之IgG4人類重鏈恆定區。b型（IgG4yb）	SEQ ID NO: 145 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQCEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
具有P（鉸鏈）突變及K439E之IgG4人類重鏈恆定區	SEQ ID NO: 409 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP
具有P（鉸鏈）突變及E356K之IgG4人類重鏈恆定區	SEQ ID NO: 410 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
IgG4-P K439E編碼核酸	SEQ ID NO: 411 GCTTCCACCAAGGGACCCAGCGTTTTCCCTCTGGCTCCTTGCTCCAGATCCACCTCCGAGTCTACAGCTGCTCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGT GCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACACCTGTAA TGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGCGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTC CAGAGTTTCTCGGCGGACCCTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTG ACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAATG CCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCT GAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTAGCTCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGG CCAGCCTCGAGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC

	GTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCTAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACCACACCTCC AGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAAGAGGGCAACGTGTTCT CCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAAGAGTCCCTGTCTCTGTCCCCT
IgG4-P E356K編碼核酸	SEQ ID NO: 412 GCTTCCACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTGCTCCAGATCCACCTCCGAGTCTACAGCTGCTCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTG TGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACACCTGTA ATGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGCGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCT CCAGAGTTTCTCGGCGGACCCTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGT GACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAAC GCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTAGCTCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGG GCCAGCCTCGAGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAGAAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCT CGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACCACACCT CCTGTGCTGGACTCCGATGGCTCATTCTTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAAGAGGGCAACGTGTT CTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCCT
編碼IgL人類λ輕鏈恆定區之核酸	SEQ ID NO: 633 GGACAACCTAAGGCCGCTCCTTCTGTGACCCTGTTTCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCTACCCTCGTGTG CCTGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAGGCTGATAGTTCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCA CCACACCTTCCAAGCAGTCCAACAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGGAAGTCCCACAAG TCCTACTCTTGCCAAGTGACCCACGAGGGCTCCACCGTGGAAAAGACAGTGGCTCCTACCGAGTGCTCC
人類λ輕鏈恆定區	SEQ ID NO: 146 GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
人類κ輕鏈恆定區	SEQ ID NO: 147 KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

N128H丙胺酸掃描突變體

CDR1 (GFTFNSYW)	G	F	T	F	N	S	Y	W						
	N400H	N401H	N402H	N403H	N404H	N405H	N406H	N407H						
CDR2 (INQDGSEK)	I	N	Q	D	G	S	E	K						
	N408H	N409H	N410H	N411H	N412H	N413H	N414H	N415H						
CDR3 (AREGYSSSSYYGMDV)	A	R	E	G	Y	S	S	S	S	Y	Y	G	M	D	V
		N416H	N417H	N418H	N419H	N420H	N421H	N422H	N423H	N424H	N425H	N426H	N427H	N428H	N429H

N128H CDR3突變體

CDR3	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
ARLGYSSSSYYGMDV	N420H	N467H	N468H	N469H	N470H	N471H	N472H	N473H	N474H	N475H	N476H	N477H	N478H	N479H	N480H	N128H	N481H	N482H	N483H	N484H
AREGYSSSSYYGMDV	N421H	N485H	N486H	N487H	N488H	N489H	N490H	N491H	N492H	N493H	N494H	N495H	N496H	N497H	N498H	N128H	N499H	N500H	N501H	N502H
AREGYSSSSYYGMDV	N422H	N503H	N431H	N432H	N433H	N434H	N435H	N436H	N437H	N438H	N439H	N440H	N441H	N442H	N443H	N128H	N444H	N445H	N446H	N447H
AREGYSSSSYYGMDV	N423H	N448H	N449H	N450H	N451H	N452H	N453H	N454H	N455H	N456H	N457H	N458H	N459H	N460H	N461H	N128H	N462H	N463H	N464H	N465H
AREGYSSSSYYGMDV	N424H	N542H	N543H	N544H	N545H	N546H	N547H	N548H	N549H	N550H	N551H	N552H	N553H	N554H	N555H	N559H	N556H	N557H	N558H	N128H
AREGYSSSSYYGMDV	N425H	N561H	N562H	N563H	N564H	N565H	N566H	N567H	N568H	N569H	N570H	N571H	N572H	N573H	N574H	N578H	N575H	N576H	N577H	N128H
AREGYSSSSYYGMDV	N426H	N579H	N580H	N581H	N582H	N128H	N583H	N584H	N585H	N586H	N587H	N588H	N589H	N590H	N591H	N592H	N593H	N594H	N595H	N596H
AREGYSSSSYYGMDV	N427H	N597H	N598H	N599H	N600H	N601H	N602H	N603H	N604H	N605H	N128H	N606H	N607H	N608H	N609H	N610H	N611H	N612H	N613H	N614H
AREGYSSSSYYGMDV	N428H	N615H	N128H	N616H	N617H	N618H	N619H	N620H	N621H	N622H	N623H	N624H	N625H	N626H	N627H	N628H	N629H	N630H	N631H	N632H
AREGYSSSSYYGMDV	N429H	N633H	N634H	N635H	N636H	N637H	N638H	N639H	N640H	N641H	N642H	N643H	N644H	N645H	N646H	N647H	N648H	N128H	N649H	N650H
AREGYSSSSYYGMDV	N128H	N651H	N652H	N653H	N654H	N655H	N656H	N657H	N658H	N659H	N660H	N661H	N662H	N663H	N664H	N665H	N666H	N667H	N668H	N669H
AREGYSSSSYYGMDV	N416H	N670H	N671H	N672H	N673H	N674H	N675H	N676H	N677H	N678H	N679H	N680H	N681H	N682H	N128H	N683H	N684H	N685H	N686H	N687H
AREGYSSSSYYGMDV	N417H	N688H	N689H	N128H	N690H	N691H	N692H	N693H	N694H	N695H	N696H	N697H	N698H	N699H	N700H	N701H	N702H	N703H	N704H	N705H
AREGYSSSSYYGMDV	N418H	N707H	N708H	N709H	N710H	N128H	N711H	N712H	N713H	N714H	N715H	N716H	N717H	N718H	N719H	N720H	N721H	N722H	N723H	N724H
AREGYSSSSYYGMDV	N419H	N725H	N726H	N727H	N728H	N729H	N730H	N731H	N732H	N733H	N734H	N735H	N736H	N737H	N738H	N739H	N740H	N741H	N742H	N128H

N436H CDR3突變體

CDR3	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
AREGYSSISYYGMDV	N503H	N504H	N505H	N506H	N507H	N508H	N509H	N510H	N511H	N512H	N513H	N514H	N515H	N516H	N517H	N436H	N518H	N519H	N520H	N521H
AREGYSSISYYGMDV	N522H	N523H	N524H	N525H	N526H	N527H	N528H	N529H	N530H	N531H	N532H	N533H	N534H	N535H	N530H	N436H	N537H	N538H	N539H	N540H

N436H CDR1突變體

CDR1	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
GFTFNSYW		N819H	N820H	N821H	N822H	N436H	N823H	N824H	N825H	N826H	N827H	N828H	N829H	N830H	N831H	N832H	N833H	N834H	N835H	N836H
GFTFNSYW		N837H	N838H	N839H	N436H	N840H	N841H	N842H	N843H	N844H	N845H	N846H	N847H	N848H	N849H	N850H	N851H	N852H	N853H	N854H
GFTFNSYW		N855H	N856H	N857H	N858H	N859H	N800H	N861H	N862H	N863H	N864H	N865H	N866H	N867H	N868H	N860H	N870H	N436H	N871H	N872H	N873H
GFTFNSYW		N874H	N875H	N876H	N436H	N877H	N878H	N879H	N880H	N881H	N882H	N883H	N884H	N885H	N886H	N887H	N888H	N889H	N890H	N891H
GFTFNSYW		N892H	N893H	N894H	N895H	N896H	N897H	N898H	N899H	N900H	N901H	N436H	N902H	N903H	N904H	N905H	N906H	N907H	N908H	N909H
GFTFNSYW		N910H	N911H	N912H	N913H	N914H	N915H	N916H	N917H	N918H	N919H	N920H	N921H	N922H	N923H	N436H	N924H	N925H	N926H	N927H
GFTFNSYW		N928H	N929H	N930H	N931H	N932H	N933H	N934H	N935H	N936H	N937H	N938H	N939H	N940H	N941H	N942H	N943H	N944H	N945H	N436H
GFTFNSYW		N946H	N947H	N948H	N949H	N950H	N951H	N952H	N953H	N954H	N955H	N956H	N957H	N958H	N959H	N960H	N961H	N962H	N436H	N963H

N436H CDR2突變體

CDR2	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
INQDGSEK	N964H	N965H	N966H	N967H	N968H	N969H	N970H	N436H	N971H	N972H	N973H	N974H	N975H	N976H	N977H	N978H	N979H	N980H	N981H	N982H
INQDGSEK	N983H	N984H	N985H	N986H	N987H	N988H	N989H	N990H	N991H	N992H	N993H	N436H	N994H	N995H	N996H	N997H	N998H	N999H	N1000H	N1001H
INQDGSEK	N1002H	N1003H	N1004H	N1005H	N1006H	N1007H	N1008H	N1009H	N1010H	N1011H	N1012H	N1013H	N1014H	N436H	N1015H	N1016H	N1017H	N1018H	N1019H	N1020H
INQDGSEK	N1021H	N1022H	N436H	N1023H	N1024H	N1025H	N1026H	N1027H	N1028H	N1029H	N1030H	N1031H	N1032H	N1033H	N1034H	N1035H	N1036H	N1037H	N1038H	N1039H
INQDGSEK	N1040H	N1041H	N1042H	N1043H	N1044H	N436H	N1045H	N1046H	N1047H	N1048H	N1049H	N1050H	N1051H	N1052H	N1053H	N1054H	N1055H	N1056H	N1057H	N1058H
INQDGSEK	N1059H	N1060H	N1061H	N1062H	N1063H	N1064H	N1065H	N1066H	N1067H	N1068H	N1069H	N1070H	N1071H	N1072H	N1073H	N436H	N1074H	N1075H	N1076H	N1077H
INQDGSEK	N1078H	N1079H	N1080H	N436H	N1081H	N1082H	N1083H	N1084H	N1085H	N1086H	N1087H	N1088H	N1089H	N1090H	N1091H	N1092H	N1093H	N1094H	N1095H	N1096H
INQDGSEK	N1097H	N1098H	N1099H	N1100H	N1101H	N1102H	N1103H	N1104H	N436H	N1105H	N1106H	N1107H	N1108H	N1109H	N1110H	N1111H	N1112H	N1113H	N1114H	N1115H

N511H CDR2突變體

CDR2	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
INQDGSEK		N1116H															N1117H	N1118H		
INQDGSEK																				
INQDGSEK									N1119H											
INQDGSEK	N1120H	N1121H	N511H	N1122H	N1123H	N1124H	N1125H	N1126H	N1127H	N1128H	N1129H	N1130H	N1131H	N1132H	N1133H	N1134H	N1135H	N1136H	N1137H	N1138H
INQDGSEK	N1139H																			
INQDGSEK	N1140H	N1141H	N1142H	N1143H	N1144H	N1145H	N1146H	N1147H	N1148H	N1149H	N1150H	N1151H	N1152H	N1153H	N1154H	N511H	N1155H	N1156H	N1157H	N1158H
INQDGSEK	N1159H	N1160H	N1161H	N511H	N1162H	N1163H	N1164H	N1165H	N1166H	N1167H	N1168H	N1169H	N1170H	N1171H	N1172H	N1173H	N1174H	N1175H	N1176H	N1177H
INQDGSEK																				

所選N436H CDR1突變體（批次1）

CDR1	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
GFTFNSYW									N825H							N832H	N833H			
GFTFNSYW															N849H					
GFTFNSYW									N863H			N866H								
GFTFNSYW			N875H				N878H											N889H		
GFTFNSYW																				
GFTFNSYW									N917H			N920H	N921H					N925H		
GFTFNSYW								N934H		N936H	N937H		N939H	N940H	N941H	N942H	N943H	N944H	N945H	
GFTFNSYW		N946H	N947H	N948H	N949H	N950H	N951H	N952H	N953H	N954H	N955H	N956H	N957H							N963H

表N

N511H CDR1突變體

CDR1	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
GFTFNSYW									N1178H							N1179H	N1180H			
GFTFNSYW															N1181H					
GFTFNSYW									N1182H			N1183H								
GFTFNSYW			N1211H				N1212H											N1213H		
GFTFNSYW																				
GFTFNSYW									N1184H			N1185H	N1186H					N1187H		
GFTFNSYW								N1188H			N1189H N1190H		N1191H	N1192H	N1193H	N1194H	N1195H	N1196H	N1197H	
GFTFNSYW		N1198H	N1199H	N1200H	N1201H	N1202H	N1203H	N1204H	N1205H	N1206H	N1207H	N1208H	N1209H							N1210H

N1172H CDR1突變體

CDR1	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
GFTFNSYW									N1214H							N1215H	N1216H			
GFTFNSYW															N1217H					
GFTFNSYW									N1218H			N1219H								
GFTFNSYW			N1247H				N1248H											N1249H		
GFTFNSYW																				
GFTFNSYW									N1220H			N1221H	N1222H					N1223H		
GFTFNSYW								N1224H			N1225H N1226H		N1227H	N1228H	N1229H	N1230H	N1231H	N1232H	N1233H	
GFTFNSYW		N1234H	N1235H	N1236H	N1237H	N1238H	N1239H	N1240H	N1241H	N1242H	N1243H	N1244H	N1245H							N1246H

所選N436H CDR1突變體（批次2）

CDR1	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
GFTFNSYW																				
GFTFNSYW																				
GFTFNSYW															N869H				N872H	N873H
GFTFNSYW						N877H									N886H		N888H	N889H		N891H
GFTFNSYW		N892H	N893H	N894H	N895H	N896H	N897H	N898H	N899H	N900H	N901H		N902H	N903H	N904H	N905H	N906H	N907H	N908H	N909H
GFTFNSYW							N915H								N923H				N926H	
GFTFNSYW											N937H									
GFTFNSYW																				

N511H CDR1突變體

	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
GFTFNSYW																				
GFTFNSYW																				
GFTFNSYW															N1250H				N1251H	N1252H
GFTFNSYW						N1253H									N1254H		N1255H	N1256H		N1257H
GFTFNSYW		N1258H	N1259H	N1260H	N1261H	N1262H	N1263H	N1264H	N1265H	N1266H	N1267H		N1268H	N1269H	N1270H	N1271H	N1272H	N1273H	N1274H	N1275H
GFTFNSYW							N1276H								N1277H				N1278H	
GFTFNSYW											N1279H									
GFTFNSYW																				

N1172H CDR1突變體

	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
GFTFNSYW																				
GFTFNSYW																				
GFTFNSYW															N1280H				N1281H	N1282H
GFTFNSYW						N1283H									N1284H		N1285H	N1286H		N1287H
GFTFNSYW		N1288H	N1289H	N1290H	N1291H	N1292H	N1293H	N1294H	N1295H	N1296H	N1297H		N1298H	N1299H	N1300H	N1301H	N1302H	N1303H	N1304H	N1305H
GFTFNSYW							N1306H								N1307H				N1308H	
GFTFNSYW											N1309H									
GFTFNSYW																				

N1280H CDR2突變體

CDR2	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
INQDGSRK	N1310H	N1311H	N1280H	N1312H	N1313H	N1314H	N1315H	N1316H	N1317H	N1318H	N1319H	N1320H	N1321H	N1322H	N1323H	N1324H	N1325H	N1326H	N1327H	N1328H
INQDGSRK	N1329H	N1330H	N1331H	N1332H	N1333H	N1334H	N1335H	N1336H	N1337H	N1338H	N1339H	N1340H	N1341H	N1342H	N1343H	N1280H	N1344H	N1345H	N1346H	N1347H

N1280H CDR1突變體

CDR1	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
GFRFNSYW	N1367H	N1368H	N1369H	N1370H	N1371H	N1372H	N1373H	N1374H	N1375H	N1376H	N1377H	N1378H	N1379H	N1380H	N1381H	N1382H	N1383H	N1384H	N1385H	N1280H

N1280H CDR1雙重突變體（均包括Arg29Lys，Tyr37如所顯示突變）

CDR1	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
GFKFNSYW	N1348H	N1349H	N1350H	N1351H	N1352H	N1353H	N1354H	N1355H	N1356H	N1357H	N1358H	N1359H	N1360H	N1361H	N1362H	N1363H	N1364H	N1365H	N1366H	

表N（續）

T0201H CDR3突變體																				
CDR3	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
ARDGYGSSSRCLQL		T400H	T401H	T402H	T403H	T404H	T405H	T406H	T407H	T408H	T409H	T410H	T411H	T412H	T413H	T414H	T415H	T416H	T417H	T418H
ARDGYGSSSRCLQL	T419H	T420H	T421H	T422H	T423H	T424H	T425H	T426H	T427H	T428H	T429H	T430H	T431H	T432H		T433H	T434H	T435H	T436H	T437H
ARDGYGSSSRCLQL	T438H	T439H		T440H	T441H	T442H	T443H	T444H	T445H	T446H	T447H	T448H	T449H	T450H	T451H	T452H	T453H	T454H	T455H	T456H
ARDGYGSSSRCLQL	T457H	T458H	T459H	T460H	T461H		T462H	T463H	T464H	T465H	T466H	T467H	T468H	T469H	T470H	T471H	T472H	T473H	T474H	T475H
ARDGYGSSSRCLQL	T476H	T477H	T478H	T479H	T480H	T481H	T482H	T483H	T484H	T485H	T486H	T487H	T488H	T489H	T490H	T491H	T492H	T493H	T494H	
ARDGYGSSSRCLQL	T495H	T496H	T497H	T498H	T499H		T500H	T501H	T502H	T503H	T504H	T505H	T506H	T507H	T508H	T509H	T510H	T511H	T512H	T513H
ARDGYGSSSRCLQL	T514H	T515H	T516H	T517H	T518H	T519H	T520H	T521H	T522H	T523H	T524H	T525H	T526H	T527H	T528H		T529H	T530H	T531H	T532H
ARDGYGSSSRCLQL	T533H	T534H	T535H	T536H	T537H	T538H	T539H	T540H	T541H	T542H	T543H	T544H	T545H	T546H	T547H		T548H	T549H	T550H	T551H
ARDGYGSSSRCLQL	T552H	T553H	T554H	T555H	T556H	T557H	T558H	T559H	T560H	T561H	T562H	T563H	T564H	T565H	T566H		T567H	T568H	T569H	T570H
ARDGYGSSSRCLQL	T571H	T572H	T573H	T574H	T575H	T576H	T577H	T578H	T579H	T580H	T581H	T582H	T583H	T584H		T585H	T586H	T587H	T588H	T589H
ARDGYGSSSRCLQL	T590H		T591H	T592H	T593H	T594H	T595H	T596H	T597H	T598H	T599H	T600H	T601H	T602H	T603H	T604H	T605H	T606H	T607H	T608H
ARDGYGSSSRCLQL	T609H	T610H	T611H	T612H	T613H	T614H	T615H	T616H	T617H		T618H	T619H	T620H	T621H	T622H	T623H	T624H	T625H	T626H	T627H
ARDGYGSSSRCLQL	T628H	T629H	T630H	T631H	T632H	T633H	T634H	T635H	T636H	T637H	T638H	T639H	T640H		T641H	T642H	T643H	T644H	T645H	T646H
ARDGYGSSSRCLQL	T647H	T648H	T649H	T650H	T651H	T652H	T653H	T654H	T655H		T656H	T657H	T658H	T659H	T660H	T661H	T662H	T663H	T664H	T665H

表T

VH域	CDR1	CDR2	CDR3
T0201H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRCLQL
CDR3複合突變			
T666H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRIIQL
T667H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRLIQL
T668H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRQIQL
T669H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRILML
T670H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRLLML
T671H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRQLML
T672H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRIIML
T673H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRLIML
T674H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRQIML
T675H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRVIQL
T676H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRVLML
T677H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRVIML
T678H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRIIQL
T679H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRILML
T680H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRIIML
T681H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRLIQL
T682H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRLLML
T683H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRLIML
T684H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRQIQL
T685H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRQLML
T686H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRQIML
T687H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRVIQL
T688H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRVLML
T689H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRVIML

表T（續）

T0681H CDR1突變體

CDR1	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
R**Y**SFTSYY	T690H	T691H	T692H	T693H	T694H	T695H	T696H	T697H	T698H	T699H	T700H	T701H	T702H	T703H		T704H	T705H	T706H	T707H	T708H
RY**Y**SFTSYY	T709H	T710H	T711H	T712H	T713H	T714H	T715H	T716H	T717H	T718H	T719H	T720H	T721H	T722H	T723H	T724H	T725H	T726H	T727H	
RY**S**FTSYY	T728H	T729H	T730H	T731H	T732H	T733H	T734H	T735H	T736H	T737H	T738H	T739H	T740H	T741H	T742H		T743H	T744H	T745H	T746H
RYS**F**TSYY	T747H	T748H	T749H	T750H		T751H	T752H	T753H	T754H	T755H	T756H	T757H	T758H	T759H	T760H	T761H	T762H	T763H	T764H	T765H
RYSF**T**SYY	T766H	T767H	T768H	T769H	T770H	T771H	T772H	T773H	T774H	T775H	T776H	T777H	T778H	T779H	T780H	T781H		T782H	T783H	T784H
RYSFT**S**YY	T785H	T786H	T787H	T788H	T789H	T790H	T791H	T792H	T793H	T794H	T795H	T796H	T797H	T798H	T799H		T800H	T801H	T802H	T803H
RYSFTS**Y**Y	T804H	T805H	T806H	T807H	T808H	T809H	T810H	T811H	T812H	T813H	T814H	T815H	T816H	T817H	T818H	T819H	T820H	T821H	T822H	
RYSFTSY**Y**	T823H	T824H	T825H	T826H	T827H	T828H	T829H	T830H	T831H	T832H	T833H	T834H	T835H	T836H	T837H	T838H	T839H	T840H	T841H	

T0681H CDR2突變體

CDR2	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
I**N**PKSGST	T842H	T843H	T844H	T845H	T846H	T847H	T848H		T849H	T850H	T851H	T852H	T853H	T854H	T855H	T856H	T857H	T858H	T859H	T860H
I**N**PKSGST	T861H	T862H	T863H	T864H	T865H	T866H	T867H	T868H	T869H	T870H	T871H		T872H	T873H	T874H	T875H	T876H	T877H	T878H	T879H
I**N**PKSGST	T880H	T881H	T882H	T883H	T884H	T885H	T886H	T887H	T888H	T889H	T890H	T891H		T892H	T893H	T894H	T895H	T896H	T897H	T898H
I**N**PKSGST	T899H	T900H	T901H	T902H	T903H	T904H	T905H	T906H		T907H	T908H	T909H	T910H	T911H	T912H	T913H	T914H	T915H	T916H	T917H
I**N**PKSGST	T918H	T919H	T920H	T921H	T922H	T923H	T924H	T925H	T926H	T927H	T928H	T929H	T930H	T931H	T932H		T933H	T934H	T935H	T936H
I**N**PKSGST	T937H	T938H	T939H	T940H	T941H		T942H	T943H	T944H	T945H	T946H	T947H	T948H	T949H	T950H	T951H	T952H	T953H	T954H	T955H
I**N**PKSGST	T956H	T957H	T958H	T959H	T960H	T961H	T962H	T963H	T964H	T965H	T966H	T967H	T968H	T969H	T970H		T971H	T972H	T973H	T974H
I**N**PKSGST	T975H	T976H	T977H	T978H	T979H	T980H	T981H	T982H	T983H	T984H	T985H	T986H	T987H	T988H	T989H	T990H		T991H	T992H	T993H

表T（續）

T678H			CDR2突變							
			T678H	T850H	T925H	T926H	T951H	T958H	T989H	T990H
			INPKSGST	LNPKSGST	INPKIGST	INPKKGST	INPKSSST	INPKSGDT	INPKSGSR	INPKSGSS
CDR1突變	T678H	RYSFTSYY	T678H	T1015H	T1022H	T1029H	T1036H	T1043H	T1050H	T1057H
	T713H	RFSFTSYY	T1009H	T1016H	T1023H	T1030H	T1037H	T1044H	T1051H	T1058H
	T734H	RYHFTSYY	T1010H	T1017H	T1024H	T1031H	T1038H	T1045H	T1052H	T1059H
	T736H	RYKFTSYY	T1011H	T1018H	T1025H	T1032H	T1039H	T1046H	T1053H	T1060H
	T742H	RYRFTSYY	T1012H	T1019H	T1026H	T1033H	T1040H	T1047H	T1054H	T1061H
	T774H	RYSFKSYY	T1013H	T1020H	T1027H	T1034H	T1041H	T1048H	T1055H	T1062H
	T785H	RYSFTAYY	T1014H	T1021H	T1028H	T1035H	T1042H	T1049H	T1056H	T1063H

T681H			CDR2突變							
			T681H	T850H	T925H	T926H	T951H	T958H	T989H	T990H
			INPKSGST	LNPKSGST	INPKIGST	INPKKGST	INPKSSST	INPKSGDT	INPKSGSR	INPKSGSS
CDR1突變	T681H	RYSFTSYY	T681H	T850H	T925H	T926H	T951H	T958H	T989H	T990H
	T713H	RFSFTSYY	T713H	T1064H	T1070H	T1076H	T1082H	T1088H	T1094H	T1100H
	T734H	RYHFTSYY	T734H	T1065H	T1071H	T1077H	T1083H	T1089H	T1095H	T1101H
	T736H	RYKFTSYY	T736H	T1066H	T1072H	T1078H	T1084H	T1090H	T1096H	T1102H
	T742H	RYRFTSYY	T742H	T1067H	T1073H	T1079H	T1085H	T1091H	T1097H	T1103H
	T774H	RYSFKSYY	T774H	T1068H	T1074H	T1080H	T1086H	T1092H	T1098H	T1104H
	T785H	RYSFTAYY	T785H	T1069H	T1075H	T1081H	T1087H	T1093H	T1099H	T1105H

T687H			CDR2突變							
			T687H	T850H	T925H	T926H	T951H	T958H	T989H	T990H
			INPKSGST	LNPKSGST	INPKIGST	INPKKGST	INPKSSST	INPKSGDT	INPKSGSR	INPKSGSS
CDR1突變	T687H	RYSFTSYY	T687H	T1113H	T1120H	T1127H	T1134H	T1141H	T1148H	T1155H
	T713H	RFSFTSYY	T1107H	T1114H	T1121H	T1128H	T1135H	T1142H	T1149H	T1156H
	T734H	RYHFTSYY	T1108H	T1115H	T1122H	T1129H	T1136H	T1143H	T1150H	T1157H
	T736H	RYKFTSYY	T1109H	T1116H	T1123H	T1130H	T1137H	T1144H	T1151H	T1158H
	T742H	RYRFTSYY	T1110H	T1117H	T1124H	T1131H	T1138H	T1145H	T1152H	T1159H
	T774H	RYSFKSYY	T1111H	T1118H	T1125H	T1132H	T1139H	T1146H	T1153H	T1160H
	T785H	RYSFTAYY	T1112H	T1119H	T1126H	T1133H	T1140H	T1147H	T1154H	T1161H

表T（續）

【符號說明】

9a: 因子IXa

10: 因子X

【序列表】

<110> 英商克馬伯有限公司（Kymab Limited）

<120> 具有共同輕鏈的FIXaxFX雙專一性抗體

<150> GB1820977.5
<151> 2018-12-21

<150> GB1906816.2
<151> 2019-05-15

<150> GB1908190.0
<151> 2019-06-07

<160> 639

<170> PatentIn 版本3.5

<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Trp
1 5

<210> 2
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 3
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 4
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 4
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 5
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Asn Ile Gly Arg Lys Ser
1 5

<210> 7
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

Tyr Asp Ser
1

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Gln Val Trp Asp Gly Ser Ser Asp His Trp Val
1 5 10

<210> 9
<211> 325
<212> DNA
<213> 智人

<400> 9
tcctatgtgc tgactcagcc accctcagtg tcagtggccc caggagagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gagacaacat tggaaggaaa agtgtgtact ggtaccagca gaagtcaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctattatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctgggt ccaactctgg gaacacggcg accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatggaagta gtgatcattg ggtgttcggc 300

ggagggacca agttgaccgt cctag 325

<210> 10
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Ser Ser Asp His
85 90 95

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

<210> 11
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5

<210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 13
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 14
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 14
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagcagtt actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 15
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 16
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 16
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 17
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Gly Phe Ile Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5

<210> 19
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 19
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt catctttagt agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaat ataaatcaag atggaagtga gaaatactat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagcagtt cgtcctatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 20
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 21
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcagtgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 22
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 23
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Trp
1 5

<210> 24
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

Ala Arg Glu Gly Tyr Thr Asp Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 25
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 25
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat aactattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcatcatc tccagagaca acgccaaaaa ttcagtgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tataccgatt cgtcctatta tggaatggac gtctggggcc aagggaccac ggtctccgtc 360

tcctca 366

<210> 26
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Thr Asp Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Ser Val Ser Ser
115 120

<210> 27
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 27
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagcagtt cgtcctacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 28
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 28

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 29
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcagtgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 30
<211> 122
<212> PRT

<213> 智人

<400> 30

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 31
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 31
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa ctcagtgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 32
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 33
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 33
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 34
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 35
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 36
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 36

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 37
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 37
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 38
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 39
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 39
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa ctcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 40
<211> 122
<212> PRT

<213> 智人

<400> 40

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 41
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 42
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 43
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 44
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 44

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 45
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 45
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa ctcagtgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 46
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 46

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 47
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 48
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 48

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 49
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 49
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 50
<211> 122
<212> PRT

<213> 智人

<400> 50

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 51
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 51
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 52
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 53
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 53
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa ctcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 54
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 54

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 55
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 55
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 56
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 56

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 57
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 57

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ala
1 5

<210> 58
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 58

Ile Asn Ala Gly Asn Gly Phe Thr
1 5

<210> 59
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 59

Ala Arg Asp Trp Ala Ala Ala Ile Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 60

<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 60
caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaggc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcact aactatgcta tacattgggt gcgccaggcc 120

cccggacaga ggcttgagtg gatgggatgg atcaacgctg gcaatggttt cacaaaatct 180

tcacagaagt tccggggcag agtcaccatt accagggaca tccgcgaa cacagcctac 240

atggaactga gcagcctcag atctgaagac acggctattt attactgtgc gagagattgg 300

gctgctgcta tctcttacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 61
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 61

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Trp Ala Ala Ala Ile Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 62
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
1 5

<210> 63
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 63

Arg Asn Thr
1

<210> 64
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64

Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Tyr Val
1 5 10

<210> 65
<211> 331
<212> DNA
<213> 智人

<400> 65
cagtctgtcc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatactggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaatactc agcggccctc agaggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcgcc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg agactgatta ttactgtgca acatgggatg acagcctgag tgcttatgtc 300

ttcggaactg ggaccaaagt caccgtccta g 331

<210> 66
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 66

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

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

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

Ile Tyr Arg Asn Thr Gln Arg Pro Ser Glu Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 67
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 68
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 68

Ile Trp Tyr Asp Gly Thr Asn Lys
1 5

<210> 69
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 69

Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Gly Ala Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 70
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 70
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcgagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaactaa taaatactat 180

gcagactcct tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctctat 240

ctgcaaatga acaggctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggtccggg 300

tatagcagca gctggtacgg cgctatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 71
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 71

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

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Gly Ala Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 72

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Tyr Tyr
1 5

<210> 73
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 73

Glu Val Asn
1

<210> 74
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 74

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Thr Trp Val
1 5 10

<210> 75
<211> 331
<212> DNA
<213> 智人

<400> 75
cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttattact atgtctcctg gtaccaacag 120

cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca ataagcggcc ctcaggggtc 180

cctgatcgct tctctggctc caagtctggc atcacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240

cagtctgagg atgaggctga ttattactgc agctcatatg caggcagcaa cacttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta g 331

<210> 76
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 76

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

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

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

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

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

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

Asn Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 77
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 77

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Ala
1 5

<210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 78

Ile Asn Ala Gly Asn Gly Ile Thr
1 5

<210> 79
<211> 15

<212> PRT
<213> 智人

<400> 79

Ala Arg Asp Trp Ala Ala Ala Ile Thr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 80
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 80
caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaggc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcaca agctacgcca tacattgggt gcgccaggcc 120

cccggacaga ggcttgagtg gatgggatgg atcaacgctg gcaatggtat cacaaaatct 180

tcacagaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaca tccgcgaa cacagtttac 240

ctggaactga gcagcctcag atctgaagac acggctgttt attattgtgc gagagattgg 300

gctgctgcta tcacctacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 81
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 81

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

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

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

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

50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Trp Ala Ala Ala Ile Thr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 82
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 82

Arg Asn Asn
1

<210> 83
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 83

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
1 5 10

<210> 84
<211> 331
<212> DNA
<213> 智人

<400> 84
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagtg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatactggta ccagcagttc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc agaggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcgcc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg agactgatta ttactgtgca acatgggatg acagcctgag tgcttatgtc 300

ttcggagctg ggaccaaagt caccgtccta g 331

<210> 85
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 85

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

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

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Glu Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 86
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 86

Glu Phe Thr Phe Ser Thr Ala Gly
1 5

<210> 87
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 87

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 88
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 88

Ala Lys Asp Phe Thr Met Val Arg Gly Val Ile Ile Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 89
<211> 361
<212> DNA
<213> 智人

<400> 89
caggtgcagc tggtggagtc tgggggggggc gtactccagc ctgggaagtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctgaatt caccttcagt accgctggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtgactttt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaaggt gtatctgcaa 240

atgaacagcc tgagaactga ggacacggct gtgtattact gtgcgaaaga tttcactatg 300

gttcggggag ttattataat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

g 361

<210> 90

<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 90

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30

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

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Asp Phe Thr Met Val Arg Gly Val Ile Ile Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 91
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 91

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 92

<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 92

Asp Ala Ser
1

<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 93

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 94
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人

<400> 94
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgtat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca tcatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc tcccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagatcaa ac 322

<210> 95
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 95

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Ile
85 90 95

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

<210> 96
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 96

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 97
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 97

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 98
<211> 8
<212> PRT

<213> 智人

<400> 98

Ala Lys Gly Ala Ala Gly Asp Tyr
1 5

<210> 99
<211> 343
<212> DNA
<213> 智人

<400> 99
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttattact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caactataac 180

ccctccctca agagtcgagt caacatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aggctgagtt ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt attgtgcgaa aggggcagct 300

ggggactact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct cag 343

<210> 100
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人

<400> 100

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

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

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Asn Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

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

Lys Gly Ala Ala Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 101
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 101

Gln Ser Val Asn Ser Tyr
1 5

<210> 102
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 102

Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 103
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人

<400> 103
gaaattgtgt tggcacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacg 60

ttctcctgca gggccagtca gagtgttaac agctacttag cctggcacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtaacaact ggcctatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagatcaa ac 322

<210> 104
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 104

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

Glu Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Ile
85 90 95

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

<210> 105
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 105

Gly Gly Ser Ile Ser Lys Tyr Tyr

1 5

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 106

Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 107
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 107

Ala Arg Gly Leu Gly Asp Tyr
1 5

<210> 108
<211> 340
<212> DNA
<213> 智人

<400> 108
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt aaatactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattggatat atctattaca gtgggaacac ctaccagaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca atagacacgt ccaagaacca gatctccctg 240

aaggtgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtctatt actgtgcgag agggctgggg 300

gactactggg gccagggaac cctggtcacc gtctcctcag 340

<210> 109
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 109

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Gln Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Ile Ser Leu
65 70 75 80

Lys Val Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Leu Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 110
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 110

Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 111

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 112
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人

<400> 112
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggcacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 113
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 113

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 114
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 114

Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr Tyr
1 5

<210> 115
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 115

Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr
1 5

<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 116

Ala Arg Gly Leu Gly Asp Phe
1 5

<210> 117
<211> 340
<212> DNA
<213> 智人

<400> 117
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcagtg tctctggtgg ctccattagt agatattact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattggatat atctattaca gtgggaccac ctactataac 180

ccctccctca agagtcgagt caccttttca gtagacacgt ccaagaccca gttctccctg 240

aaacttaact ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtatatt actgtgcgag aggactgggg 300

gacttctggg gccggggaac cctggtcacc gtctcctcag 340

<210> 118
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 118

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Phe Ser Val Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Leu Gly Asp Phe Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 119
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 119

Gln Ser Val Ser Gly Tyr
1 5

<210> 120
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人

<400> 120
gaaattgtgt tgactcagtc tccagccacc ctgtcattgt ctccagggga aagggccacc 60

ctctcctgcc gggccagtca gagtgttagc ggctacttag cctggcacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

agattcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 121
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 121

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 122
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 122

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Ile Tyr Tyr
1 5 10

<210> 123
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 123

Ile Asn Asn Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 124
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 124

Ala Arg Gly Gly Ser Gly Asp Tyr
1 5

<210> 125
<211> 349

<212> DNA
<213> 智人

<400> 125
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcagagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggtatat actactggag ttggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatca ataacagtgg gaacacctac 180

tacaacccgt ccctcaaggg tcgagttaac atatcagtag acacgtctaa gaaacagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgacgcg gacacggccg tctattactg tgcgaggggg 300

ggatcgggcg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcag 349

<210> 126
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 126

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Ile Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Asn Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Gly Arg Val Asn Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Asp Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 127
<211> 28
<212> PRT
<213> 智人

<400> 127

Met Gln Arg Val Asn Met Ile Met Ala Glu Ser Pro Gly Leu Ile Thr
1 5 10 15

Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Ala Glu Cys
20 25

<210> 128
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 128

Gln Ser Ile Asn Asn Tyr
1 5

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 129

Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 130
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人

<400> 130
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca ggaccagtca gagtattaac aactacttag cctggttcca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggcccctgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctggagcct 240

gaagattttg tagtttattt ctgtcagcag cgtaacaact ggcctccgac attcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 131
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 131

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Val Val Tyr Phe Cys Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 132
<211> 25
<212> PRT

<213> 智人

<400> 132

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser
20 25

<210> 133
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 133

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

Asn

<210> 134
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<400> 134

Phe Tyr Val Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Lys Ser Val Tyr Val Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 135
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 135

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 136
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<400> 136

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp
20 25

<210> 137
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 137

Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 138
<211> 36
<212> PRT
<213> 智人

<400> 138

Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly
1 5 10 15

Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala
20 25 30

Asp Tyr Tyr Cys
35

<210> 139
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 139

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10

<210> 140
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Thr或Ile

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = Ser或Asn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = Ser或Asn

<400> 140

Gly Phe Xaa Phe Xaa Xaa Tyr Met
1 5

<210> 141
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = Asn或Lys

<400> 141

Ile Xaa Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 142
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = Ser或Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Ser或Asp

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Ser或Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Ser或Tyr

<400> 142

Ala Arg Glu Gly Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 143
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 143

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                  10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205
```

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 144
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4ra

<400> 144

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

```
Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                325
```

<210> 145
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4yb

<400> 145

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                   10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
```

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Cys Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255
```

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 146
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 146

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 147
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 147

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
1 5 10 15

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
20 25 30

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
35 40 45

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
50 55 60

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
65 70 75 80

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
85 90 95

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 148
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<400> 148

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 149
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<400> 149

Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 150
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<400> 150

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser
20 25

<210> 151
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<400> 151

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser
20 25

<210> 152
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<400> 152

Phe Tyr Val Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 153
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<400> 153

Phe Tyr Val Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 154
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 154

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ser Val Ser Ser
1 5 10

<210> 155
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<400> 155

Phe Tyr Val Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 156
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<400> 156

Phe Tyr Val Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Lys Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 157
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<400> 157

Phe Tyr Val Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Asn Ser Val Tyr Val Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 158
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<400> 158

Phe Tyr Val Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Lys Ser Val Tyr Val Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 159
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<400> 159

Phe Tyr Val Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Asn Ser Val Tyr Val Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 160
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<400> 160

Phe Tyr Val Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Lys Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 161
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 161

Ala Arg Glu Gly Tyr Ala Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 162
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 162

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ala Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 163
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 163

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ala Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 164
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 164

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ala Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 165
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 165

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Cys Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 166
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 166

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Asp Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 167
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 167

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Glu Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 168
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 168

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Phe Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 169
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 169

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 170
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 170

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser His Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 171
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 171

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 172
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 172

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Lys Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 173
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 173

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Leu Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 174
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 174

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Met Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 175
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 175

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Asn Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 176
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 176

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Pro Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 177
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 177

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Gln Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 178
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 178

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Arg Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 179
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 179

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Thr Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 180
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 180

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Val Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 181
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 181

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 182
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 182

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 183
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 183

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Cys Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 184
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 184

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 185
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 185

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 186
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 186

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 187
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 187

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 188
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 188

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser His Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 189
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 189

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ile Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 190
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 190

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 191

<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 191

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Leu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 192
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 192

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Met Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 193
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 193

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 194
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 194

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Pro Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 195
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 195

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Gln Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 196
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 196

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Arg Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 197
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 197

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 198
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 198

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 199
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 199

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 200
<211> 15

<212> PRT
<213> 智人

<400> 200

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 201
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 201

Ala Arg Glu Gly Tyr Cys Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 202
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 202

Ala Arg Glu Gly Tyr Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 203
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 203

Ala Arg Glu Gly Tyr Glu Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 204
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 204

Ala Arg Glu Gly Tyr Phe Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 205
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 205

Ala Arg Glu Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 206
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 206

Ala Arg Glu Gly Tyr His Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 207
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 207

Ala Arg Glu Gly Tyr Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 208
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 208

Ala Arg Glu Gly Tyr Lys Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 209
<211> 15
<212> PRT

<213> 智人

<400> 209

Ala Arg Glu Gly Tyr Leu Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 210
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 210

Ala Arg Glu Gly Tyr Met Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 211
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 211

Ala Arg Glu Gly Tyr Asn Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 212
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 212

Ala Arg Glu Gly Tyr Pro Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 213
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 213

Ala Arg Glu Gly Tyr Gln Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 214
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 214

Ala Arg Glu Gly Tyr Arg Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 215
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 215

Ala Arg Glu Gly Tyr Thr Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 216
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 216

Ala Arg Glu Gly Tyr Val Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 217
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 217

Ala Arg Glu Gly Tyr Trp Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 218
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 218

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 219
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 219

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Cys Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 220
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 220

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Asp Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 221
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 221

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Glu Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 222
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 222

Thr Val Phe Leu Asp His Glu Asn Ala Asn Lys Ile Leu Asn Arg Pro
1 5 10 15

Lys Arg

<210> 223
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 223

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Phe Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 224
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 224

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Gly Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 225
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 225

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser His Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 226
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 226

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 227

<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 227

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Lys Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 228
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 228

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Leu Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 229
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 229

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Met Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 230
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 230

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Asn Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 231
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 231

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Pro Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 232
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 232

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Gln Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 233
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 233

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Arg Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 234
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 234

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 235
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 235

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Val Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 236
<211> 15

<212> PRT
<213> 智人

<400> 236

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Trp Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 237
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 237

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 238
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 238
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatgccagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 239
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 239
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtgcct cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 240
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 240
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtg cctcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 241
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 241
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cggcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 242
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 242
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt gctcctatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 243
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 243
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtg actcctatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 244
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 244
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtg agtcctatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 245
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 245
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt tctcctatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 246
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 246
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtg gctcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 247
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 247
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtc actcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 248
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 248
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagta tctcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 249
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 249
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagta agtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 250
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 250
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtc tgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 251
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 251
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagta tgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 252
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 252
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagta actcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 253
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 253
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtc cctcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 254
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 254
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtc agtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 255
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 255
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagta gatcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 256
<211> 367

<212> DNA
<213> 智人

<400> 256
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagta cctcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 257
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 257
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtg tgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 258
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 258
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt ggtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 259
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 259
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt actcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 260
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 260
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtgctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 261
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 261
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cggactatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 262
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 262
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cggagtatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 263
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 263
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgttctatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 264
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 264
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgggctatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 265
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 265
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgcactatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 266
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 266
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgatctatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 267
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 267
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgaagtatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 268
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 268
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgctgtatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 269
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 269
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgatgtatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 270
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 270
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgaactatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 271
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 271
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgccctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 272
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 272
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgcagtatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 273
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 273
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgagatatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 274
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 274
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgacctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 275
<211> 367
<212> DNA

<213> 智人

<400> 275
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cggtgtatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 276
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 276
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtggtatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 277
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 277
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagtt cgtactatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 278
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 278
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tattgcagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 279
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 279
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatgacagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 280
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 280
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatgagagtt cgtcctatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 281
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 281
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatttcagtt cgtcctatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 282
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 282

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatggcagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 283
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 283
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatcacagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 284
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 284
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatatcagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 285
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 285
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tataagagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 286
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 286
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatctgagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 287

<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 287
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatatgagtt cgtcctatta tggtatggac gtctgggGcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 288
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 288
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tataacagtt cgtcctatta tggtatggac gtctgggGcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 289
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 289
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatcccagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 290
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 290
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatcagagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 291
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 291
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagaagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 292
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 292
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tataccagtt cgtcctatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 293
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 293
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatgtgagtt cgtcctatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 294
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 294
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tattggagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 295
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 295
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tattacagtt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 296
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 296
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagttgct cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 297
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 297
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtgact cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 298
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 298
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtgagt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 299
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 299
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtttct cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 300
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 300
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtggct cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 301
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 301
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtcact cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 302
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 302
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtatct cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 303
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 303
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtaagt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 304
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 304
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtctgt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 305
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 305
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtatgt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 306
<211> 367

<212> DNA
<213> 智人

<400> 306
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtaact cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 307
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 307
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtccct cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 308
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 308
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtcagt cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 309
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 309
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagat cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 310
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 310
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtacct cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 311
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 311
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtgtgt cgtcctatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 312
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 312
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagttggt cgtcctatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 313
<211> 367
<212> DNA
<213> 智人

<400> 313
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagttact cgtcctatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 314
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 314

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ala Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 315
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 315

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ala Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 316
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 316

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ala Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 317
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 317

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ala Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 318
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 318

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Cys Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 319
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 319

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Asp Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 320
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 320

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Glu Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 321
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 321

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Phe Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 322
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 322

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 323
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 323

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser His Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 324
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 324

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 325
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 325

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Lys Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 326
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 326

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

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

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Leu Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 327
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 327

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Met Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 328
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 328

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Asn Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 329
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 329

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Pro Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 330
<211> 145
<212> PRT
<213> 智人

<400> 330

Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15

Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30

Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45

Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60

Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80

Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95

Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110

Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125

Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140

Arg
145

<210> 331
<211> 270
<212> PRT
<213> 智人

<400> 331

Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu Ala
1 5 10 15

Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp
20 25 30

```
Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro
        35                  40                  45

Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly Ser
    50                  55                  60

Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr
65                  70                  75                  80

Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr
                85                  90                  95

Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His
            100                 105                 110

Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu
        115                 120                 125

Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys
    130                 135                 140

Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly
145                 150                 155                 160

Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala Leu
                165                 170                 175

Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu
            180                 185                 190

Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe
        195                 200                 205

His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His
    210                 215                 220
```

Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp
225 230 235 240

Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val
245 250 255

Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
260 265 270

<210> 332
<211> 235
<212> PRT
<213> 智人

<400> 332

Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile Val Asn
20 25 30

Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr Gly Val Lys
35 40 45

Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr Glu His Thr
50 55 60

Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn Tyr Asn
65 70 75 80

Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Asp
85 90 95

Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile Ala Asp
100 105 110

Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr Val Ser
115 120 125

Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala Leu Val Leu Gln
130 135 140

Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg Ser Thr
145 150 155 160

Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His Glu Gly
165 170 175

Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Glu
180 185 190

Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly Glu Glu
195 200 205

Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser Arg Tyr
210 215 220

Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
225 230 235

<210> 333
<211> 35
<212> PRT
<213> 智人

<400> 333

Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu Ala
1 5 10 15

Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp
20 25 30

Phe Thr Arg
35

<210> 334
<211> 461

<212> PRT
<213> 智人

<400> 334

```
Met Gln Arg Val Asn Met Ile Met Ala Glu Ser Pro Gly Leu Ile Thr
1               5                  10                  15

Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Ala Glu Cys Thr Val Phe Leu
            20                  25                  30

Asp His Glu Asn Ala Asn Lys Ile Leu Asn Arg Pro Lys Arg Tyr Asn
        35                  40                  45

Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys
    50                  55                  60

Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn
65                  70                  75                  80

Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln
                85                  90                  95

Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp Asp Ile
            100                 105                 110

Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys
        115                 120                 125

Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu Gln Phe
    130                 135                 140

Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Glu Gly
145                 150                 155                 160

Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val Pro Phe
                165                 170                 175

Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr Arg Ala
```

180 185 190

Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu Ala Glu
195 200 205

Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe
210 215 220

Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp
225 230 235 240

Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile
245 250 255

Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr Gly
260 265 270

Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr Glu
275 280 285

His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn
290 295 300

Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu
305 310 315 320

Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile
325 330 335

Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr
340 345 350

Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala Leu Val
355 360 365

Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg
370 375 380

Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His
385 390 395 400

Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val
405 410 415

Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly
420 425 430

Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser
435 440 445

Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
450 455 460

<210> 335
<211> 488
<212> PRT
<213> 智人

<400> 335

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Thr Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln
130 135 140

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

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly
180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln
210 215 220

Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val
275 280 285

```
Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu
    290                 295                 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp
305                 310                 315                 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met
                325                 330                 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr
            340                 345                 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His
        355                 360                 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr
    370                 375                 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln
385                 390                 395                 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln
                405                 410                 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe
            420                 425                 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys
        435                 440                 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg
    450                 455                 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu
465                 470                 475                 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys
                485
```

<210> 336
<211> 31
<212> PRT
<213> 智人

<400> 336

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala
20 25 30

<210> 337
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 337

Asn Asn Ile Leu Ala Arg Val Thr Arg
1 5

<210> 338
<211> 139
<212> PRT
<213> 智人

<400> 338

Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu
1 5 10 15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu
20 25 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp
35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly
50 55 60

Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn
65 70 75 80

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg
130 135

<210> 339
<211> 254
<212> PRT
<213> 智人

<400> 339

Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala
1 5 10 15

Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu
20 25 30

Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys
35 40 45

Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly
50 55 60

Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe
65 70 75 80

Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr
85 90 95

Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg
100 105 110

Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser
115 120 125

Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys
130 135 140

Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser
145 150 155 160

Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys
165 170 175

Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg
180 185 190

Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly
195 200 205

Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe
210 215 220

Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala
225 230 235 240

Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys
245 250

<210> 340
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 340

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Gln Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 341
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 341

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Arg Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 342
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 342

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Thr Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 343
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 343

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Val Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 344
<211> 122

<212> PRT
<213> 智人

<400> 344

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 345
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 345

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 346
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 346

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Val Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Cys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 347
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 347

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 348
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 348

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 349
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 349

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 350
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 350

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 351
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 351

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 352
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 352

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Ile Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 353

<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 353

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 354
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 354

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Leu Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 355
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 355

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Met Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 356
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 356

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 357
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 357

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Pro Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 358
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 358

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Gln Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 359
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 359

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Arg Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 360
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 360

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 361
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 361

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 362
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 362

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 363
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 363

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 364
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 364

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Cys Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 365
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 365

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 366
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 366

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Glu Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 367
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 367

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Phe Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 368
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 368

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

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

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 369
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 369

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr His Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 370
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 370

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 371
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 371

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Lys Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 372
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 372

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Leu Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 373
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 373

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Met Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 374
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 374

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Asn Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 375
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 375

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Pro Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 376
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 376

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Gln Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 377
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 377

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Arg Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 378
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 378

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Thr Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 379
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 379

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Val Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 380
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 380

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Trp Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 381
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 381

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 382
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 382

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val

50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Cys Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 383
<211> 105
<212> PRT
<213> 智人

<400> 383

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Asp Ser Ser
100 105

<210> 384
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 384

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Glu Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 385
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 385

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Phe Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 386
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 386

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Gly Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 387
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 387

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser His Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 388
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 388

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 389

<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 389

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Lys Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 390
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 390

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Leu Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 391
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 391

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Met Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 392
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 392

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Asn Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 393
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 393

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Pro Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 394
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 394

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Gln Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 395
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 395

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Arg Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 396
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 396

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 397
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 397

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Val Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 398
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 398

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Trp Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 399
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 399

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 400
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa爲Ile、Leu、Val、Arg、Trp、Gln、Lys、His、Glu、Asn、Met或Ser

<400> 400

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Xaa Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 401
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa爲Ile、Leu、Val、Arg、Trp、Gln、Lys、His、Glu、Asn或Met

<400> 401

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Xaa Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 402
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa爲Ile、Leu、Val、Arg、Trp、Gln或Lys

<400> 402

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Xaa Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 403
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa爲Ile、Leu或Val

<400> 403

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Xaa Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 404
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 404
tcctatgtgc tgactcagcc accctcagtg tcagtggccc caggagagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gagacaacat tggaaggaaa agtgtgtact ggtaccagca gaagtcaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctattatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctgggt ccaactctgg gaacacggcg accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatggaagta gtgatcattg ggtgttcggc 300

ggagggacca agttgaccgt cctaggtcag cccaaggctg ccccctcggt cactctgttc 360

ccaccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac 420

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctacctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac aaaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggccccct acagaatgtt ca 642

<210> 405
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 405

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Ser Ser Asp His
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 406
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Arg或Thr

<400> 406

Gly Phe Xaa Phe Asn Ser Tyr Trp
1 5

<210> 407
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Asp、Gly或Trp

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲Ser或Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Glu或Arg

<400> 407

Ile Asn Gln Xaa Gly Xaa Xaa Lys
1 5

<210> 408
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa爲Ser或Ile

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲Ser或Lys

<400> 408

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Xaa Xaa Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 409
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有P（鉸鏈）突變及K439E之IgG4人類重鏈恆定區

<400> 409

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 410
<211> 325

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有P（鉸鏈）突變及E356K之IgG4人類重鏈恆定區

<400> 410

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                  10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
                165                 170                 175
```

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 411
<211> 975
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼IgG4-P E356K之核酸

<400> 411
gcttccacca agggacccag cgttttccct ctggctcctt gctccagatc cacctccgag 60

tctacagctg ctctgggctg cctggtcaag gactactttc ctgagcctgt gaccgtgtcc 120

tggaactctg gcgctctgac atctggcgtg cacacctttc cagctgtgct gcagtcctcc 180

ggcctgtact ctctgtcctc tgtcgtgacc gtgccttcca gctctctggg aacccagacc 240

tacacctgta atgtggacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagcg cgtggaatct 300

aagtacggcc ctccttgtcc tccatgtcct gctccagagt ttctcggcgg accctccgtg 360

tttctgttcc ctccaaagcc taaggacacc ctgatgatct ctcggacccc tgaagtgacc 420

tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaagaggat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 480

ggcgtggaag tgcacaatgc caagaccaag cctagagagg aacagtacaa ctccacctac 540

agagtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggattggc tgaacggcaa agagtacaag 600

tgcaaggtgt ccaacaaggg cctgcctagc tccatcgaaa agaccatctc caaggccaag 660

ggccagcctc gagaacccca ggtttacacc ctgcctccaa gccaagagga aatgaccaag 720

aaccaggtgt ccctgacctg tctcgtgaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 780

tgggagtcta atggccagcc agagaacaac tacaagacca cacctccagt gctggactcc 840

gacggctcat tctttctgta ctccaagctg acagtggaca agtcccggtg gcaagagggc 900

aacgtgttct cctgctctgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccaagagtcc 960

ctgtctctgt ccccc 975

<210> 412
<211> 975
<212> DNA
<213> 智人

<400> 412
gcttccacca agggacccag cgtgttccct ctggctcctt gctccagatc cacctccgag 60

tctacagctg ctctgggctg cctggtcaag gactactttc ctgagcctgt gaccgtgtct 120

tggaactctg gcgctctgac atctggcgtg cacacctttc cagctgtgct gcagtcctcc 180

ggcctgtact ctctgtcctc tgtcgtgacc gtgccttcca gctctctggg aacccagacc 240

tacacctgta atgtggacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagcg cgtggaatct 300

aagtacggcc ctccttgtcc tccatgtcct gctccagagt ttctcggcgg accctccgtg 360

tttctgttcc ctccaaagcc taaggacacc ctgatgatct ctcggacccc tgaagtgacc 420

tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaagaggat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 480

ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cctagagagg aacagtacaa ctccacctac 540

agagtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggattggc tgaacggcaa agagtacaag 600

tgcaaggtgt ccaacaaggg cctgcctagc tccatcgaaa agaccatctc caaggccaag 660

ggccagcctc gagaacccca ggtttacacc ctgcctccaa gccagaaaga gatgaccaag 720

aaccaggtgt ccctgacctg cctcgtgaag ggcttctacc cttccgatat cgccgtggaa 780

tgggagagca atggccagcc agagaacaac tacaagacca cacctcctgt gctggactcc 840

gatggctcat tctttctgta ctccaagctg acagtggaca agtcccggtg gcaagagggc 900

aacgtgttct cctgctctgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 960

ctgtctctgt ccccc 975

<210> 413
<211> 639
<212> DNA
<213> 智人

<400> 413
tacgtgctga cccagcctcc ttccgtgtct gttgctcctg gcgagacagc cagaatcacc 60

tgtggcggcg ataacatcgg ccggaagtcc gtgtactggt atcagcagaa gtccggccag 120

gctcctgtgc tggtcatcta ctacgactcc gaccggcctt ctggcatccc tgagagattc 180

tccggctcca actccggcaa taccgccaca ctgaccatct ccagagtgga agctggcgac 240

gaggccgact actactgcca agtgtgggac ggctcctctg accactgggt tttcggcgga 300

ggcaccaagc tgacagtgct gggacaacct aaggccgctc cttctgtgac cctgtttcct 360

ccatcctccg aggaactgca ggccaacaag gctaccctcg tgtgcctgat ctccgacttt 420

taccctggcg ctgtgaccgt ggcctggaag gctgatagtt ctcctgtgaa ggccggcgtg 480

gaaaccacca caccttccaa gcagtccaac aacaaatacg ccgcctcctc ctacctgtct 540

ctgacccctg aacagtggaa gtcccacaag tcctactctt gccaagtgac ccacgagggc 600

tccaccgtgg aaaagacagt ggctcctacc gagtgctcc 639

<210> 414
<211> 213
<212> PRT
<213> 智人

<400> 414

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

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

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

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

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

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Ser Ser Asp His Trp
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val

145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 415
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 415
tacgtgctga cccagcctcc ttccgtgtct gttgctcctg gcgagacagc cagaatcacc 60

tgtggcggcg ataacatcgg ccggaagtcc gtgtactggt atcagcagaa gtccggccag 120

gctcctgtgc tggtcatcta ctacgactcc gaccggcctt ctggcatccc tgagagattc 180

tccggctcca actccggcaa taccgccaca ctgaccatct ccagagtgga agctggcgac 240

gaggccgact actactgcca agtgtgggac ggctcctctg accactgggt tttcggcgga 300

ggcaccaagc tgacagtgct g 321

<210> 416
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 416

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

Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Arg Lys Ser Val Tyr

20 25 30

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

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

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

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Ser Ser Asp His Trp
85 90 95

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

<210> 417
<211> 24
<212> PRT
<213> 智人

<400> 417

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

Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp
20

<210> 418
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼N1280H-IgG4-P K439E之核酸

<400> 418
gaagtgcagc tggttgaatc tggcggcgga tttgttcagc ctggcggctc tctgagactg 60

tcctgtgctg tgtccggctt ccggttcaac tcctactgga tgtcctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gactggaatg ggtcgccaac atcaaccagg acggctcccg gaagttctac 180

gtggcctctg tgaagggcag attcaccatg tctcgggaca acgccaagaa atccgtgtac 240

gtgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc tagagagggc 300

tactcctcca tcaagtacta cggcatggac gtgtggggcc agggcacaac cgtgacagtc 360

tcttccgctt ccaccaaggg acccagcgtt ttccctctgg ctccttgctc cagatccacc 420

tccgagtcta cagctgctct gggctgcctg gtcaaggact actttcctga gcctgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacatct ggcgtgcaca cctttccagc tgtgctgcag 540

tcctccggcc tgtactctct gtcctctgtc gtgaccgtgc cttccagctc tctgggaacc 600

cagacctaca cctgtaatgt ggaccacaag ccttccaaca ccaaggtgga caagcgcgtg 660

gaatctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagagtttct cggcggaccc 720

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 780

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 840

gtggacggcg tggaagtgca caatgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg cctagctcca tcgaaaagac catctccaag 1020

gccaagggcc agcctcgaga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaagggct tctacccctc cgatatcgcc 1140

gtggaatggg agtctaatgg ccagccagag aacaactaca agaccacacc tccagtgctg 1200

gactccgacg gctcattctt tctgtactcc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcaa 1260

gagggcaacg tgttctcctg ctctgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccaa 1320

gagtccctgt ctctgtcccc t 1341

<210> 419
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> N1280H-IgG4-P K439E胺基酸序列

<400> 419

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
    130                 135                 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190
```

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 420
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼T0999H-IgG4-P E356K之核酸

<400> 420
caggttcagc tgattcagtc cggcgccaaa gtgaagaaac ctggcgcctc tgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctctcggta caagttcacc tcctactaca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggacaag gattggagtg gatgggcatc atcaacccca agtccggctc cacctcttac 180

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg accagagaca cctctacctc caccgtgtac 240

atggaactgt ccagcctgag atccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagagatggc 300

tacggcagct tctccagact gatccagttg tggggccagg gcacactggt cacagtgtcc 360

tctgcttcca ccaagggacc cagcgtgttc cctctggctc cttgctccag atccacctcc 420

gagtctacag ctgctctggg ctgcctggtc aaggactact tcctgagcc tgtgaccgtg 480

tcttggaact ctggcgctct gacatctggc gtgcacacct ttccagctgt gctgcagtcc 540

tccggcctgt actctctgtc ctctgtcgtg accgtgcctt ccagctctct gggaacccag 600

acctacacct gtaatgtgga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa gcgcgtggaa 660

tctaagtacg gccctccttg tcctccatgt cctgctccag agtttctcgg cggaccctcc 720

gtgtttctgt tccctccaaa gcctaaggac accctgatga tctctcggac ccctgaagtg 780

acctgcgtgg tggtggatgt gtcccaagag gatcccgagg tgcagttcaa ttggtacgtg 840

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcctagag aggaacagta caactccacc 900

tacagagtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac 960

aagtgcaagg tgtccaacaa gggcctgcct agctccatcg aaaagaccat ctccaaggcc 1020

aagggccagc ctcgagaacc ccaggtttac accctgcctc caagccagaa agagatgacc 1080

aagaaccagg tgtccctgac ctgcctcgtg aagggcttct acccttccga tatcgccgtg 1140

gaatgggaga gcaatggcca gccagagaac aactacaaga ccacacctcc tgtgctggac 1200

tccgatggct cattctttct gtactccaag ctgacagtgg acaagtcccg gtggcaagag 1260

ggcaacgtgt tctcctgctc tgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1320

tccctgtctc tgtccgct 1338

<210> 421
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> T0999H-IgG4-P E356K胺基酸序列

<400> 421

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 422
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 422

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Trp
1 5

<210> 423
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼N1454H-IgG4-P K439E之核酸

<400> 423
gaagtgcagc tggttgaatc tggcggcgga tttgttcagc ctggcggctc tctgagactg 60

tcctgtgctg tgtccggctt ccggttcaac tcctactgga tgtcctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gactggaatg ggtcgccaac atcaaccagg acggctcccg gaagttctac 180

gtggcctctg tgaagggcag attcaccatg tctcgggaca acgccaagaa agaggtgtac 240

gtgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc tagagagggc 300

tactcctcca tcaagtacta cggcatggac gtgtggggcc agggcacaac cgtgacagtc 360

tcttccgctt ccaccaaggg acccagcgtt ttccctctgg ctccttgctc cagatccacc 420

tccgagtcta cagctgctct gggctgcctg gtcaaggact actttcctga gcctgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacatct ggcgtgcaca cctttccagc tgtgctgcag 540

tcctccggcc tgtactctct gtcctctgtc gtgaccgtgc cttccagctc tctgggaacc 600

cagacctaca cctgtaatgt ggaccacaag ccttccaaca ccaaggtgga caagcgcgtg 660

gaatctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagagtttct cggcggaccc 720

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 780

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 840

gtggacggcg tggaagtgca caatgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg cctagctcca tcgaaaagac catctccaag 1020

gccaagggcc agcctcgaga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaagggct tctacccctc cgatatcgcc 1140

gtggaatggg agtctaatgg ccagccagag aacaactaca agaccacacc tccagtgctg 1200

gactccgacg gctcattctt tctgtactcc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcaa 1260

gagggcaacg tgttctcctg ctctgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccaa 1320

gagtccctgt ctctgtcccc t 1341

<210> 424
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> N1454H-IgG4-P K439E胺基酸序列

<400> 424

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Glu Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 425
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼N1441H-IgG4-P K439E之核酸

<400> 425
gaagtgcagc tggttgaatc tggcggcgga tttgttcagc ctggcggctc tctgagactg 60

tcctgtgctg tgtccggctt ccggttcaac tcctactgga tgtcctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gactggaatg ggtcgccaac atcaaccagg acggctcccg gaagttctac 180

gtggcctctg tgaagggcag attcaccatg tctcgggaca acgccgacaa gtccgtgtac 240

gtgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc tagagagggc 300

tactcctcca tcaagtacta cggcatggac gtgtggggcc agggcacaac cgtgacagtc 360

tcttccgctt ccaccaaggg acccagcgtt ttccctctgg ctccttgctc cagatccacc 420

tccgagtcta cagctgctct gggctgcctg gtcaaggact actttcctga gcctgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacatct ggcgtgcaca cctttccagc tgtgctgcag 540

tcctccggcc tgtactctct gtcctctgtc gtgaccgtgc cttccagctc tctgggaacc 600

cagacctaca cctgtaatgt ggaccacaag ccttccaaca ccaaggtgga caagcgcgtg 660

gaatctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagagtttct cggcggaccc 720

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 780

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 840

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg cctagctcca tcgaaaagac catctccaag 1020

gccaagggcc agcctcgaga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaagggct tctacccctc cgatatcgcc 1140

gtggaatggg agtctaatgg ccagccagag aacaactaca agaccacacc tccagtgctg 1200

gactccgacg gctcattctt tctgtactcc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcaa 1260

gagggcaacg tgttctcctg ctctgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccaa 1320

gagtccctgt ctctgtcccc t 1341

<210> 426
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> N1441H-IgG4-P K439E胺基酸序列

<400> 426

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 427
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼N1442H-IgG4-P K439E之核酸

<400> 427
gaagtgcagc tggttgaatc tggcggcgga tttgttcagc ctggcggctc tctgagactg 60

tcctgtgctg tgtccggctt ccggttcaac tcctactgga tgtcctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gactggaatg ggtcgccaac atcaaccagg acggctcccg gaagttctac 180

gtggcctctg tgaagggcag attcaccatg tctcgggaca acgccgagaa gtccgtgtac 240

gtgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc tagagagggc 300

tactcctcca tcaagtacta cggcatggac gtgtggggcc agggcacaac cgtgacagtc 360

tcttccgctt ccaccaaggg acccagcgtt ttccctctgg ctccttgctc cagatccacc 420

tccgagtcta cagctgctct gggctgcctg gtcaaggact actttcctga gcctgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacatct ggcgtgcaca cctttccagc tgtgctgcag 540

tcctccggcc tgtactctct gtcctctgtc gtgaccgtgc cttccagctc tctgggaacc 600

cagacctaca cctgtaatgt ggaccacaag ccttccaaca ccaaggtgga caagcgcgtg 660

gaatctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagagtttct cggcggaccc 720

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 780

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 840

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg cctagctcca tcgaaaagac catctccaag 1020

gccaagggcc agcctcgaga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaagggct tctacccctc cgatatcgcc 1140

gtggaatggg agtctaatgg ccagccagag aacaactaca agaccacacc tccagtgctg 1200

gactccgacg gctcattctt tctgtactcc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcaa 1260

gagggcaacg tgttctcctg ctctgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccaa 1320

gagtccctgt ctctgtcccc t 1341

<210> 428
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> N1442H-IgG4-P K439E胺基酸序列

<400> 428

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn Ala Glu Lys Ser Val Tyr
65 70 75 80

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

```
Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
    130                 135                 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
    210                 215                 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
```

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 429
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼T0736H-IgG4-P E356K之核酸

<400> 429
caggttcagc tgattcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc tgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctctcggta caagttcacc tcctactaca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggacaag gattggagtg gatgggcatc atcaacccca agtccggctc cacctcttac 180

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg accagagaca cctctacctc caccgtgtac 240

atggaactgt ccagcctgag atccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagagatggc 300

tacggcagct tctccaggct gatccagttg tggggacagg gcacactggt caccgtgtcc 360

tctgcttcta ccaagggacc cagcgtgttc cctctggctc cttgctccag atccacctcc 420

gagtctacag ctgctctggg ctgcctggtc aaggactact ttcctgagcc tgtgaccgtg 480

tcttggaact ctggcgctct gacatctggc gtgcacacct ttccagctgt gctgcagtcc 540

tccggcctgt actctctgtc ctctgtcgtg accgtgcctt ccagctctct gggaacccag 600

acctacacct gtaatgtgga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa gcgcgtggaa 660

tctaagtacg gccctccttg tcctccatgt cctgctccag agtttctcgg cggaccctcc 720

gtgtttctgt tccctccaaa gcctaaggac accctgatga tctctcggac ccctgaagtg 780

acctgcgtgg tggtggatgt gtcccaagag gatcccgagg tgcagttcaa ttggtacgtg 840

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcctagag aggaacagta caactccacc 900

tacagagtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac 960

aagtgcaagg tgtccaacaa gggcctgcct agctccatcg aaaagaccat ctccaaggcc 1020

aagggccagc ctcgagaacc ccaggtttac accctgcctc caagccagaa agagatgacc 1080

aagaaccagg tgtccctgac ctgcctcgtg aagggcttct acccttccga tatcgccgtg 1140

gaatgggaga gcaatggcca gccagagaac aactacaaga ccacacctcc tgtgctggac 1200

tccgatggct cattctttct gtactccaag ctgacagtgg acaagtcccg gtggcaagag 1260

ggcaacgtgt tctcctgctc tgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1320

tccctgtctc tgtccccct 1338

<210> 430
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> T0736H-IgG4-P E356K胺基酸序列

<400> 430

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
```

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 431
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼T0687H-IgG4-P E356K之核酸

<400> 431
caggttcagc tgattcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc tgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctccagata ctccttcacc tcctactaca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggacaag gattggagtg gatgggcatc atcaacccca agtccggctc cacctcttac 180

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg accagagaca cctctacctc caccgtgtac 240

atggaactgt ccagcctgag atccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagagatggc 300

tacggctcct tcagcagagt gatccagttg tggggccagg gcacactggt cacagtgtcc 360

tctgcttcca ccaagggacc cagcgtgttc cctctggctc cttgctccag atccacctcc 420

gagtctacag ctgctctggg ctgcctggtc aaggactact tcctgagcc tgtgaccgtg 480

tcttggaact ctggcgctct gacatctggc gtgcacacct ttccagctgt gctgcagtcc 540

tccggcctgt actctctgtc ctctgtcgtg accgtgcctt ccagctctct gggaacccag 600

acctacacct gtaatgtgga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa gcgcgtggaa 660

tctaagtacg gccctccttg tcctccatgt cctgctccag agtttctcgg cggaccctcc 720

gtgtttctgt tccctccaaa gcctaaggac accctgatga tctctcggac ccctgaagtg 780

acctgcgtgg tggtggatgt gtcccaagag gatcccgagg tgcagttcaa ttggtacgtg 840

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcctagag aggaacagta caactccacc 900

tacagagtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac 960

aagtgcaagg tgtccaacaa gggcctgcct agctccatcg aaaagaccat ctccaaggcc 1020

aagggccagc ctcgagaacc ccaggtttac accctgcctc caagccagaa agagatgacc 1080

aagaaccagg tgtccctgac ctgcctcgtg aagggcttct acccttccga tatcgccgtg 1140

gaatgggaga gcaatggcca gccagagaac aactacaaga ccacacctcc tgtgctggac 1200

tccgatggct cattctttct gtactccaag ctgacagtgg acaagtcccg gtggcaagag 1260

ggcaacgtgt tctcctgctc tgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1320

tccctgtctc tgtccgct 1338

<210> 432
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> T0687H-IgG4-P E356K胺基酸序列

<400> 432

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

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

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

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

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

65 70 75 80

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 433
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 433

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 434
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 434
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagta tcaagtatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 435
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 435

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

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 436
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 436

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Arg Lys
1 5

<210> 437
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 437
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtag aaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagta tctcctatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 438
<211> 122

<212> PRT
<213> 智人

<400> 438

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 439
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 439
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtag aaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagta tcaagtatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 440
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 440

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 441
<211> 8
<212> PRT

<213> 智人

<400> 441

Gly Phe Arg Phe Asn Ser Tyr Trp
1 5

<210> 442
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 442
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cagatttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtag aaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagta tcaagtatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 443
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 443

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 444
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 444

Ile Asn Gln Gly Gly Ser Arg Lys
1 5

<210> 445
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 445
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cagatttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag gcggaagtag aaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagta tcaagtatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 446
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 446

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

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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Gly Gly Ser Arg Lys Phe Tyr Val Ala Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 447
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 447

Ile Asn Gln Trp Gly Ser Arg Lys
1 5

<210> 448
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 448
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cagatttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaat ggggaagtag aaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagta tcaagtatta tggtatggac gtctgggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 449
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 449

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 450
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 450

Ile Asn Gln Asp Gly Phe Arg Lys
1 5

<210> 451
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 451
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cagatttaat agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggattcag aaaattctat 180

gtggcctctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa atcagtgtat 240

gtacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tatagtagta tcaagtatta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 452
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 452

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 453
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 453
gaggtgcagc tggttgaatc tggcggcgga tttgttcagc ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg tgtccggctt ccggttcaac agctactgga tgtcctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgagtg ggtcgccaac atcaaccagg acggcagccg gaagttttac 180

gtggcctctg tgaagggcag attcaccatg agccgggaca acgccaagaa agaggtgtac 240

gtgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagagagggc 300

tacagcagca tcaagtacta cggcatggac gtgtggggcc agggcacaac agtgacagtc 360

tcttct 366

<210> 454
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 454

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Glu Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 455
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 455
gaggtgcagc tggttgaatc tggcggcgga tttgttcagc ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg tgtccggctt ccggttcaac agctactgga tgtcctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgagtg ggtcgccaac atcaaccagg acggcagccg gaagttttac 180

gtggcctctg tgaagggcag attcaccatg agccgggaca acgccgacaa aagcgtgtac 240

gtgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagagagggc 300

tacagcagca tcaagtacta cggcatggac gtgtggggcc agggcacaac agtgacagtc 360

tcttct 366

<210> 456
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 456

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 457
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 457
gaggtgcagc tggttgaatc tggcggcgga tttgttcagc ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg tgtccggctt ccggttcaac agctactgga tgtcctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgagtg ggtcgccaac atcaaccagg acggcagccg gaagttttac 180

gtggcctctg tgaagggcag attcaccatg agccgggaca acgccgagaa aagcgtgtac 240

gtgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagagagggc 300

tacagcagca tcaagtacta cggcatggac gtgtggggcc agggcacaac agtgacagtc 360

tcttct 366

<210> 458
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 458

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn Ala Glu Lys Ser Val Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 459
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<400> 459

Phe Tyr Val Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Asp Lys Ser Val Tyr Val Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 460
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<400> 460

Phe Tyr Val Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Glu Lys Ser Val Tyr Val Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 461

<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<400> 461

Phe Tyr Val Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Lys Glu Val Tyr Val Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 462
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 462

Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 463
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 463

Ile Asn Pro Lys Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 464
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 464

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ala Arg Cys Leu Gln Leu
1 5 10

<210> 465
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 465
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaaaaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactatc tgcattgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaactggtga cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgac cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cggcccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 466
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 466

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

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

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

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

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

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ala Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 467
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 467

Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 468
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 468

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Leu Gln Leu
1 5 10

<210> 469
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 469
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 470
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 470

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 471
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 471
caggtgcagc tgatacagtc tggggctgag gtgcagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 472
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 472

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 473
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 473
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga tcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 474
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 474

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 475
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 475
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgcagaaga ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 476
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 476

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

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

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

35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 477
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 477

Ile Asn Pro Lys Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 478
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 478
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtga cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga acagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cggcccggtg cctccagctc tggggccagg gcgccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 479
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 479

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ala Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 480
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 480

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtga cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggacctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cggcccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 481
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 481

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ala Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 482
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 482
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaaga ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 483
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 483

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 484
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 484
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gaacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 485
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 485

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 486
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 486
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgcaaaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactatc tgcattgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaactggtga cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgac cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cggccccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 487
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 487

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ala Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 488
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 488
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga acagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 489
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 489

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Trp
1 5

<210> 490
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 490

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Trp
1 5

<210> 491
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 491

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Trp
1 5

<210> 492
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 492

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Trp
1 5

<210> 493

<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 493

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Trp
1 5

<210> 494
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 494

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Trp
1 5

<210> 495
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 495

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Trp
1 5

<210> 496
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 496

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Trp
1 5

<210> 497
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 497

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Trp
1 5

<210> 498
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 498

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Trp
1 5

<210> 499
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 499

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 500
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 500
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggacctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 501
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 501

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 502
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 502

Gly Phe Ser Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 503
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 503

Ile Asn Pro Arg Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 504
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 504

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Phe Gln Tyr
1 5 10

<210> 505
<211> 363
<212> DNA

<213> 智人

<400> 505
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggatt ctccttcacc agctactata tacactgggt gcgccaggcc 120

cctggacaag gacttgagtg gatgggaata atcaacccta gaagtggtag cacaagctac 180

gctcagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgaa cacagtctac 240

atggacctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtat attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccgatg cttccagtac tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 506
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 506

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Phe Gln Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 507
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 507

Ile Asn Pro Lys Ser Gly Thr Thr
1 5

<210> 508
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 508
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaaga ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtac tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggaactga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 509
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 509

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 510
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 510
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaaga ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgccagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 511

<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 511

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 512
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 512
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

ccgggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 513
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 513

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 514
<211> 363

<212> DNA
<213> 智人

<400> 514
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactatt tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 515
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 515

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 516
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 516
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgacgaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggtg cctccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 517
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 517

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Cys Leu Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 518
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 518

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Tyr Ser Ser Gly Ala Glu Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 519
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 519

Met Ala Trp Thr Ala Leu Leu Leu Gly Leu Leu Ser His Cys Thr Gly
1 5 10 15

Ser Val Thr

<210> 520
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 520

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ile Ile Gln Leu
1 5 10

<210> 521
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 521
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggat catccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 522
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 522

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 523
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 523

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Leu Ile Gln Leu
1 5 10

<210> 524
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 524
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggct gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 525
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 525

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

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

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

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 526
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 526

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Gln Ile Gln Leu
1 5 10

<210> 527
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 527
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggca gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 528
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 528

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Gln Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 529
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 529

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ile Leu Met Leu
1 5 10

<210> 530
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 530
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggat cctcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 531
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 531

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ile Leu Met Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 532
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 532

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Leu Leu Met Leu
1 5 10

<210> 533
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 533
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggct gctcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 534
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 534

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Leu Leu Met Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 535
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 535

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Gln Leu Met Leu
1 5 10

<210> 536
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 536
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggca gctcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 537
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 537

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Gln Leu Met Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 538
<211> 14

<212> PRT
<213> 智人

<400> 538

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ile Ile Met Leu
1 5 10

<210> 539
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 539
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggat catcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 540
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 540

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ile Ile Met Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 541
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 541

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Leu Ile Met Leu
1 5 10

<210> 542
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 542
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggct gatcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 543
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 543

```
Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15


Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30


Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60


Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80


Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Leu Ile Met Leu Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 544
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 544

```
Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Gln Ile Met Leu
1               5                   10
```

<210> 545
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 545
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccggca gatcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 546
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 546

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Gln Ile Met Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 547
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 547

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Val Ile Gln Leu
1 5 10

<210> 548
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 548
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccgggt gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 549
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 549

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Val Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 550
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 550

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Val Leu Met Leu
1 5 10

<210> 551
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 551
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccgggt gctcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 552
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 552

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Val Leu Met Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 553
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 553

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Val Ile Met Leu
1 5 10

<210> 554
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 554
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct cgtcccgggt gatcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 555
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 555

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Val Ile Met Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 556
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 556

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Ile Ile Gln Leu
1 5 10

<210> 557
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 557
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggat catccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 558
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 558

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Ile Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 559
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 559

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Ile Leu Met Leu
1 5 10

<210> 560
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 560
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggat cctcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 561
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 561

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Ile Leu Met Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 562
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 562

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Ile Ile Met Leu
1 5 10

<210> 563
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 563
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggat catcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 564
<211> 121

<212> PRT
<213> 智人

<400> 564

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Ile Ile Met Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 565
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 565

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu
1 5 10

<210> 566
<211> 363

<212> DNA
<213> 智人

<400> 566
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 567
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 567

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 568
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 568

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Leu Met Leu
1 5 10

<210> 569
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 569
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gctcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 570
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 570

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Leu Met Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 571
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 571

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Met Leu
1 5 10

<210> 572
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 572
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gatcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 573
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 573

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Met Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 574
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 574

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Gln Ile Gln Leu
1 5 10

<210> 575
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 575
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggca gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 576
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 576

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Gln Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 577
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 577

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Gln Leu Met Leu
1 5 10

<210> 578
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 578
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggca gctcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 579
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 579

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Gln Leu Met Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 580
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 580

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Gln Ile Met Leu

1 5 10

<210> 581
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 581
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggca gatcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 582
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 582

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Gln Ile Met Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 583
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 583

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Val Ile Gln Leu
1 5 10

<210> 584
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 584
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccgggt gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 585
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 585

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Val Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 586
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 586

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Val Leu Met Leu
1 5 10

<210> 587
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 587
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccgggt gctcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 588
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 588

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Val Leu Met Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 589
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 589

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Val Ile Met Leu
1 5 10

<210> 590
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 590
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccgggt gatcatgctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 591
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 591

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Val Ile Met Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 592
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 592

Arg Phe Ser Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 593
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 593
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagatt cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 594
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 594

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Phe Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 595
<211> 8
<212> PRT

<213> 智人

<400> 595

Arg Tyr His Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 596
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 596
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata ccacttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 597
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 597

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr His Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 598
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 598

Arg Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 599
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 599
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata caagttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 600
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 600

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 601
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 601

Arg Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 602
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 602
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagattcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 603
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 603

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 604
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 604

Arg Tyr Ser Phe Lys Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 605
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 605
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcaag agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 606
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 606

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Lys Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 607
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 607

Arg Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr Tyr
1 5

<210> 608
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 608
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc gcctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 609
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 609

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 610
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 610

Leu Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 611
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 611
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata ctgaacccta aaagtggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 612
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 612

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Leu Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 613
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 613

Ile Asn Pro Lys Ile Gly Ser Thr
1 5

<210> 614
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 614
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaatcggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 615
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 615

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ile Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 616
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 616

Ile Asn Pro Lys Lys Gly Ser Thr
1 5

<210> 617
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 617
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaaagggtag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 618
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 618

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Lys Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 619
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 619

Ile Asn Pro Lys Ser Ser Ser Thr
1 5

<210> 620
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 620
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtagcag tacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 621
<211> 121
<212> PRT

<213> 智人

<400> 621

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Ser Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 622
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 622

Ile Asn Pro Lys Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 623
<211> 363
<212> DNA

<213> 智人

<400> 623
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtga cacaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 624
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 624

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 625
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 625

Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Arg
1 5

<210> 626
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 626
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tagaagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 627
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 627

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Arg Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 628
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 628

Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Ser
1 5

<210> 629
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 629
caggtgcagt tgatacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctagata cagcttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta aaagtggtag tagcagttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatggcagct tctcccggct gatccagctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 630
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 630

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Ser Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 631

<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 631
caggttcagc tgattcagtc cggcgccaaa gtgaagaaac ctggcgcctc tgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctctcggta caagttcacc tcctactaca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggacaag gattggagtg gatgggcatc atcaacccca agtccggctc cacctcttac 180

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg accagagaca cctctacctc caccgtgtac 240

atggaactgt ccagcctgag atccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagagatggc 300

tacggcagct tctccagact gatccagttg tggggccagg gcacactggt cacagtgtcc 360

tct 363

<210> 632
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 632

Gln Val Gln Leu Ile Gln Ser Gly Ala Lys Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Leu Ile Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 633
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 633
ggacaaccta aggccgctcc ttctgtgacc ctgtttcctc catcctccga ggaactgcag 60

gccaacaagg ctaccctcgt gtgcctgatc tccgactttt accctggcgc tgtgaccgtg 120

gcctggaagg ctgatagttc tcctgtgaag gccggcgtgg aaaccaccac accttccaag 180

cagtccaaca acaaatacgc cgcctcctcc tacctgtctc tgaccctga acagtggaag 240

tcccacaagt cctactcttg ccaagtgacc cacgagggct ccaccgtgga aaagacagtg 300

gctcctaccg agtgctcc 318

<210> 634
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Arg或Glu

<400> 634

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Xaa Lys
1 5

<210> 635
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲Lys或Ser

<400> 635

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ile Xaa Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 636
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Lys或Ser

<400> 636

Arg Tyr Xaa Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 637
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa爲Phe或Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa爲任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa爲Ile或Leu

<400> 637

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Xaa Ser Arg Xaa Xaa Gln Leu
1 5 10

<210> 638
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa爲Phe或Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa爲Leu或Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa爲Ile或Leu

<400> 638

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Xaa Ser Arg Xaa Xaa Gln Leu
1 5 10

<210> 639
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa爲Leu或Val

<400> 639

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Phe Ser Arg Xaa Ile Gln Leu
1 5 10

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種雙專一性抗體，其結合FIXa及FX且催化FIXa介導之FX活化，其中該抗體包含兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對，其中

第一重鏈-輕鏈對包含結合FIXa的Fv區，該Fv區包含與第一VL域成對之第一VH域，且

第二重鏈-輕鏈對包含結合FX的Fv區，該Fv區包含與第二VL域成對之第二VH域，其中

該第一VH域包含一組HCDR，該組HCDR包含具有所定義之胺基酸序列的HCDR1、HCDR2及HCDR3，其中HCDR1係SEQ ID NO: 441，HCDR2係SEQ ID NO: 436且HCDR3係SEQ ID NO: 433；

該第二VH域包含一組HCDR，該組HCDR包含具有所定義之胺基酸序列的HCDR1、HCDR2及HCDR3，其中HCDR1係SEQ ID NO: 598，HCDR2係SEQ ID NO: 467且HCDR3係SEQ ID NO: 565，且

該第一VL域及該第二VL域各自包含一組LCDR，該組LCDR包含具有所定義之胺基酸序列的LCDR1、LCDR2及LCDR3，其中LCDR1係SEQ ID NO: 6，LCDR2係SEQ ID NO: 7且LCDR3係SEQ ID NO: 8。

【請求項2】如請求項1之雙專一性抗體，其中

該第一VH域與N1280H VH域SEQ ID NO: 443具有至少95%的胺基酸序列一致性，

該第二VH域與T0999H VH域SEQ ID NO: 632具有至少95%的胺基酸序列一致性，且

該第一VL域及該第二VL域各自與0128L VL域SEQ ID NO: 10具有至少95%的胺基酸序列一致性。

【請求項3】如請求項1至2中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VH域與

N1280H VH域SEQ ID NO: 443具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的胺基酸序列一致性。

【請求項4】如請求項3之雙專一性抗體，其中該第一VH域係N1280H VH域SEQ ID NO: 443。

【請求項5】如請求項3之雙專一性抗體，其中該第一VH域係N1441H VH域SEQ ID NO: 456。

【請求項6】如請求項1至2中任一項之雙專一性抗體，其中該第二VH域包含SEQ ID NO: 632。

【請求項7】如請求項1至2中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VL域及該第二VL域各自與0128L SEQ ID NO: 10具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的胺基酸序列一致性。

【請求項8】如請求項1至2中任一項之雙專一性抗體，其中該第一VL域與該第二VL域的胺基酸序列一致。

【請求項9】如請求項8之雙專一性抗體，其中該第一VL域及該第二VL域包含0325L的胺基酸序列SEQ ID NO: 416。

【請求項10】如請求項1至2中任一項之雙專一性抗體，其中各重鏈-輕鏈對進一步包含與CH1域成對之CL恆定域。

【請求項11】如請求項1至2中任一項之雙專一性抗體，其中該等重鏈-輕鏈對包含共同輕鏈。

【請求項12】如請求項11之雙專一性抗體，其中該共同輕鏈包含0128L輕鏈之CL胺基酸序列SEQ ID NO: 146。

【請求項13】如請求項12之雙專一性抗體，其中該共同輕鏈係0325L輕鏈SEQ ID NO: 414。

【請求項14】如請求項1至2中任一項之雙專一性抗體，其中各重鏈-輕鏈之

重鏈包含重鏈恆定區，且其中該第一及第二重鏈-輕鏈對經由該等重鏈恆定區之二聚化而締合形成四聚免疫球蛋白。

【請求項15】如請求項14之雙專一性抗體，其中該第一重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區包含與該第二重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區不同的胺基酸序列，其中該等不同的胺基酸序列經工程改造以促進該等重鏈恆定區之異二聚化。

【請求項16】如請求項14之雙專一性抗體，其中一個或兩個重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區係包含取代S228P之人類IgG4恆定區，其中恆定區編號係根據EU編號系統。

【請求項17】如請求項14之雙專一性抗體，其中一個重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 409，且另一重鏈-輕鏈對之重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 410。

【請求項18】如請求項14之雙專一性抗體，其包含

第一重鏈，其包含第一VH域胺基酸序列SEQ ID NO: 443或SEQ ID NO: 456，

第二重鏈，其包含第二VH域胺基酸序列SEQ ID NO: 632，及

共同輕鏈，其包含VL域胺基酸序列SEQ ID NO: 416。

【請求項19】如請求項14之雙專一性抗體，其包含

第一重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 419，

第二重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 421，及

共同輕鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

【請求項20】如請求項14之雙專一性抗體，其包含

第一重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 426，

第二重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 421，及

共同輕鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

【請求項21】如請求項1至2中任一項之雙專一性抗體，其中該抗體係人類

IgG4。

【請求項22】如請求項1之雙專一性抗體，其中

第一重鏈-輕鏈對包含結合FIXa的Fv區，該Fv區包含與第一VL域成對之第一VH域，其中該第一VH域的胺基酸序列與N1280H VH域SEQ ID NO: 443至少98%一致，且

第二重鏈-輕鏈對包含結合FX的Fv區，該Fv區包含與第二VL域成對之第二VH域，其中該第二VH域的胺基酸序列與T0999H VH域SEQ ID NO: 632至少98%一致，且其中

該第一及第二重鏈-輕鏈對各自包含共同輕鏈，該共同輕鏈包含0325L輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

【請求項23】如請求項1之雙專一性抗體，其中

第一重鏈-輕鏈對包含結合FIXa的Fv區，該Fv區包含與第一VL域成對之第一VH域，其中該第一VH域的胺基酸序列與N1441H VH域SEQ ID NO: 456至少98%一致，且

第二重鏈-輕鏈對包含結合FX的Fv區，該Fv區包含與第二VL域成對之第二VH域，其中該第二VH域的胺基酸序列與T0999H VH域SEQ ID NO: 632至少98%一致，且其中

該第一及第二重鏈-輕鏈對各自包含共同輕鏈，該共同輕鏈包含0325L輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

【請求項24】一種經分離核酸，其編碼如請求項1至23中任一項之雙專一性抗體。

【請求項25】一種試管內宿主細胞，其包含編碼以下者之重組DNA：

抗體重鏈，其包含如請求項1至23中任一項中所界定之第一VH域，

抗體重鏈，其包含如請求項1至23中任一項中所界定之第二VH域，及/或

抗體輕鏈，其包含如請求項1至23中任一項中所界定之第一或第二VL域。

【請求項26】如請求項25之試管內宿主細胞，其包含編碼以下者之重組DNA：

第一重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 419或SEQ ID NO: 426，

第二重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 421，及

共同輕鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 414。

【請求項27】一種如請求項1至23中任一項之雙專一性抗體的用途，其用於製造供控制A型血友病患者出血的醫藥品。

【發明圖式】

構成經典血液凝結途徑之三種途徑

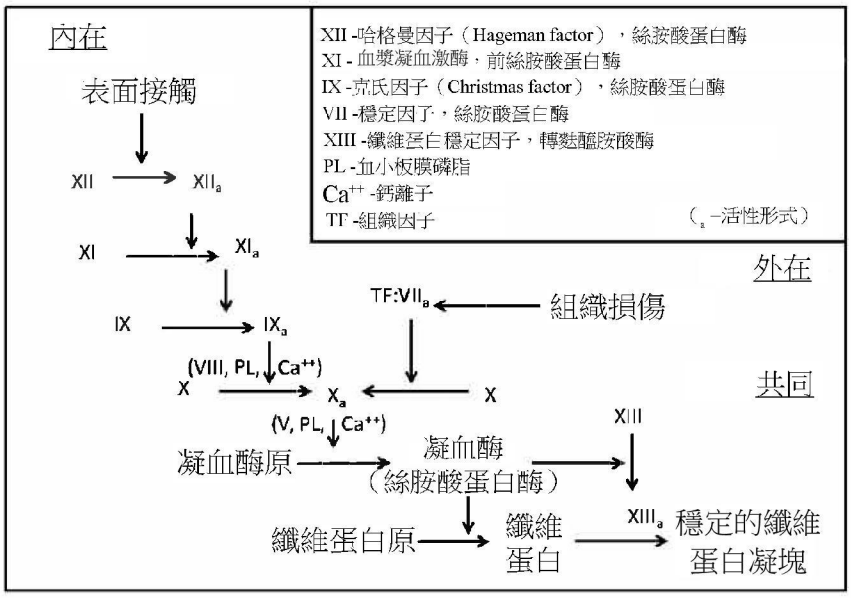


圖1

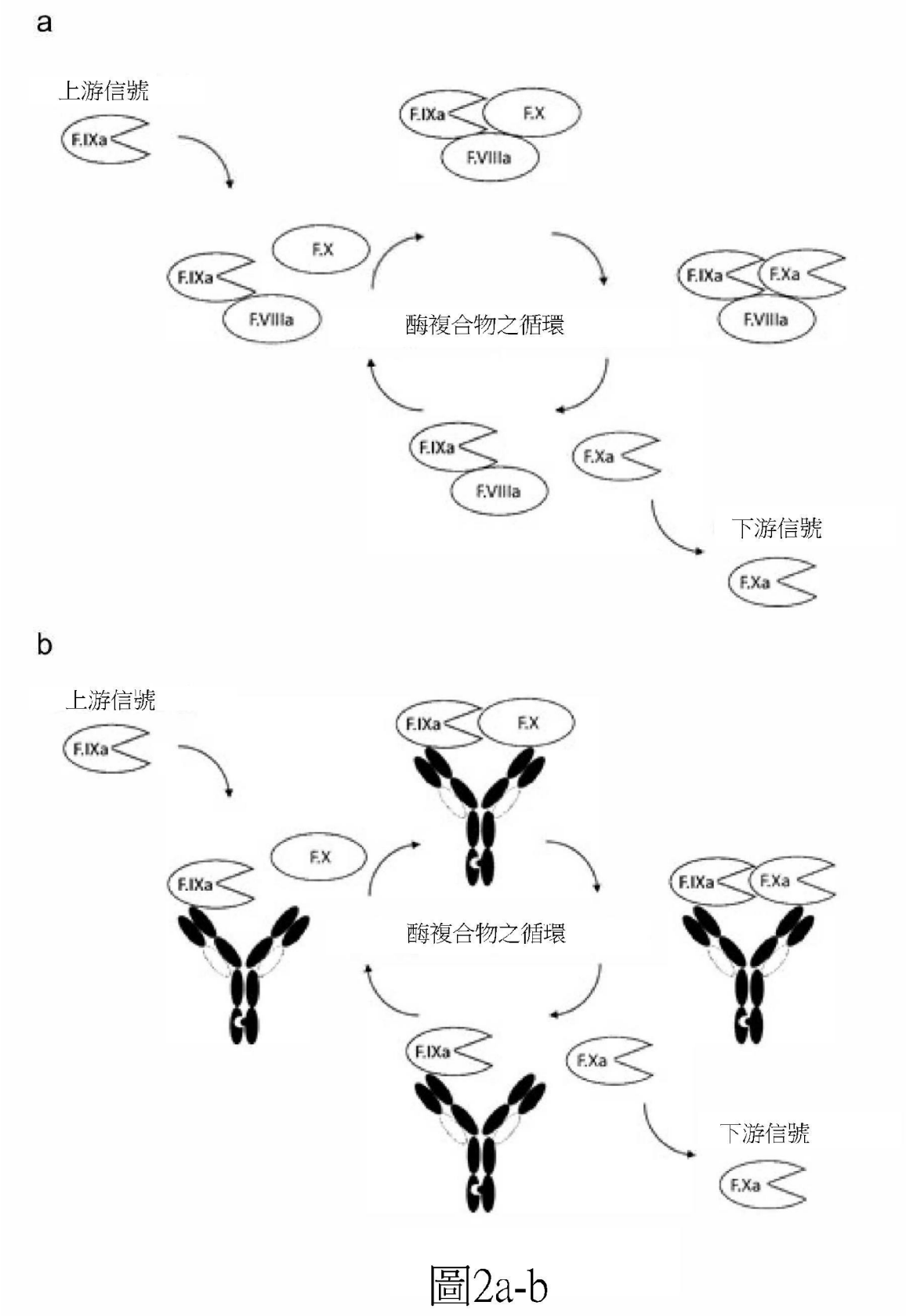

a
上游信號
F.IXa
F.IXa
F.X
F.VIIIa
F.X
F.IXa
F.VIIIa
酶複合物之循環
F.IXa
F.Xa
F.VIIIa
F.IXa
F.VIIIa
F.Xa
下游信號
F.Xa
b
上游信號
F.IXa
F.IXa
F.X
F.X
F.IXa
酶複合物之循環
F.IXa
F.Xa
F.IXa
F.Xa
下游信號
F.Xa

圖2a-b

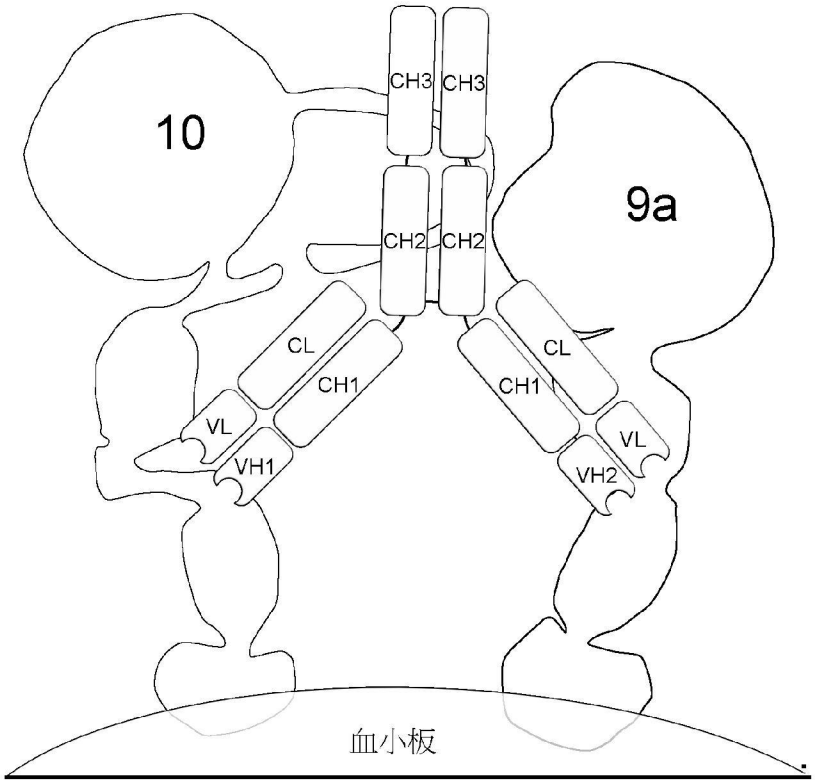


圖2c

MQRVNMIMAESPGLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKR

YNSGKLEEFV QGNLERECME EKCSFEEARE VFENTERTTE 40

FWKQYVDGDQ CESNPCLNGG SCKDDINSYE CWCPFGFEGK 80

NCELDVTCNI KNGRCEQFCK NSADNKVVCS CTEGYRLAEN 120

QKSCEPAVPF PCGRVSVSQT SKLTR AETVF PDVDYVNSTE 160

AETILDNITQ STQSFNDFTR **VVGGEDAKPG QFPWQVVLNG** 200

KVDAFCGGSI VNEKWIVTAA HCVETGVKIT VVAGEHNIEE 240

TEHTEQKRNV IRIIPHHNYN AAINKYNHDI ALLELDEPLV 280

LNSYVTPICI ADKEYTNIFL KFGSGYVSGW GRVFHKGRSA 320

LVLQYLRVPL VDRATCLRST KFTIYNNMFC AGFHEGGRDS 360

CQGDSGGPHV TEVEGTSFLT GIISWGEECA MKGKYGIYTK 400

VSRYVNWIKE KTKLT 415

圖3

```
        10         20         30         40         50
MGRPLHLVLL SASLAGLLLL GESLFIRREQ ANNILARVTR ANSFLEEMKK
        60         70         80         90        100
GHLERECMEE TCSYEEAREV FEDSDKTNEF WNKYKDGDQC ETSPCQNQGK
       110        120        130        140        150
CKDGLGEYTC TCLEGFEGKN CELFTRKLCS LDNGDCDQFC HEEQNSVVCS
       160        170        180        190        200
CARGYTLADN GKACIPTGPY PCGKQTLERR KRSVAQATSS SGEAPDSITW
       210        220        230        240        250
KPYDAADLDP TENPFDLLDF NQTQPERGDN NLTRIVGGQE CKDGECPWQA
       260        270        280        290        300
LLINEENEGF CGGTILSEFY ILTAAHCLYQ AKRFKVRVGD RNTEQEEGGE
       310        320        330        340        350
AVHEVEVVIK HNRFTKETYD FDIAVLRLKT PITFRMNVAP ACLPERDWAE
       360        370        380        390        400
STLMTQKTGI VSGFGRTHEK GRQSTRLKML EVPYVDRNSC KLSSSFIITQ
       410        420        430        440        450
NMFCAGYDTK QEDACQGDSG GPHVTRFKDT YFVTGIVSWG EGCARKGKYG
       460        470        480
IYTKVTAFLK WIDRSMKTRG LPKAKSHAPE VITSSPLK
```

圖4

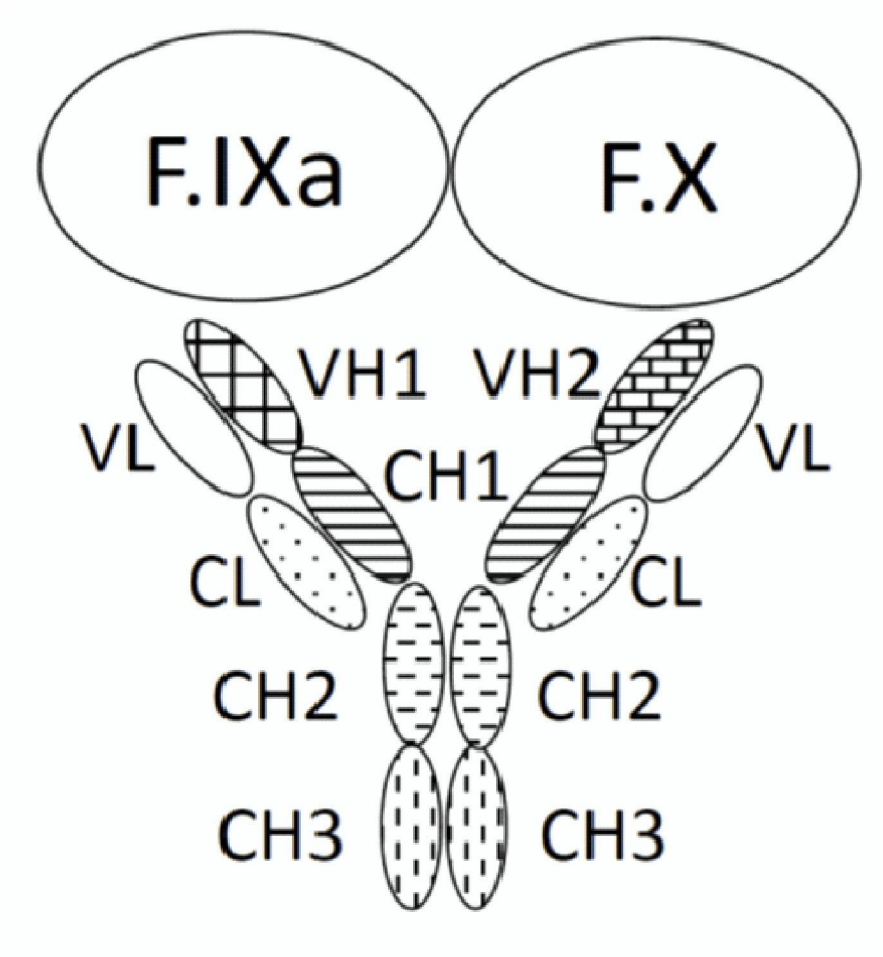


圖5

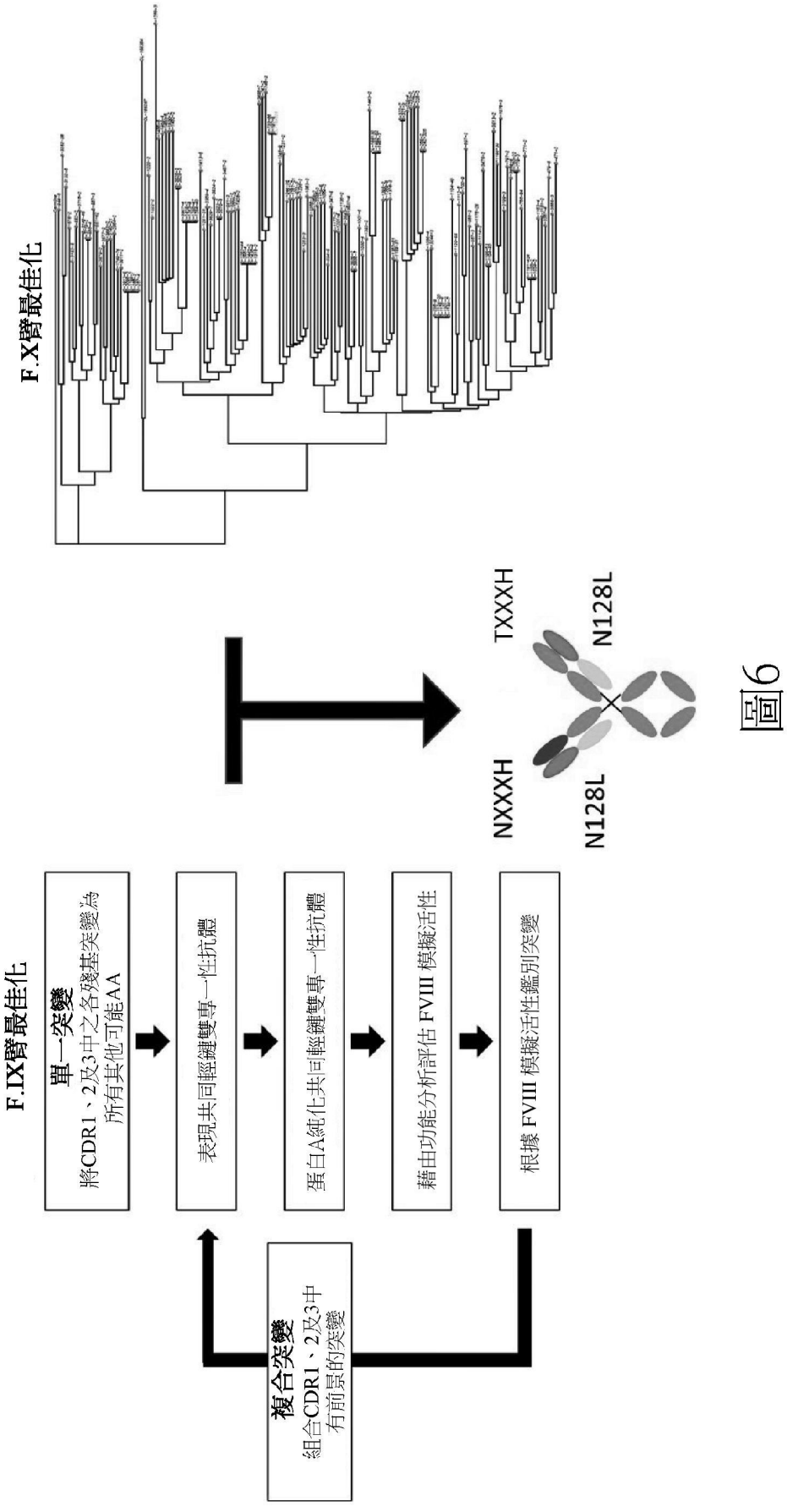

F.X臂最佳化
F.IX臂最佳化
單一突變
將CDR1、2及3中之各殘基突變為所有其他可能AA
表現共同輕鏈雙專一性抗體
蛋白A純化共同輕鏈雙專一性抗體
藉由功能分析評估 FVIII 模擬活性
根據 FVIII 模擬活性鑑別突變
複合突變
組合CDR1、2及3中有前景的突變
TXXXH
N128L
NXXXH
N128L

圖6

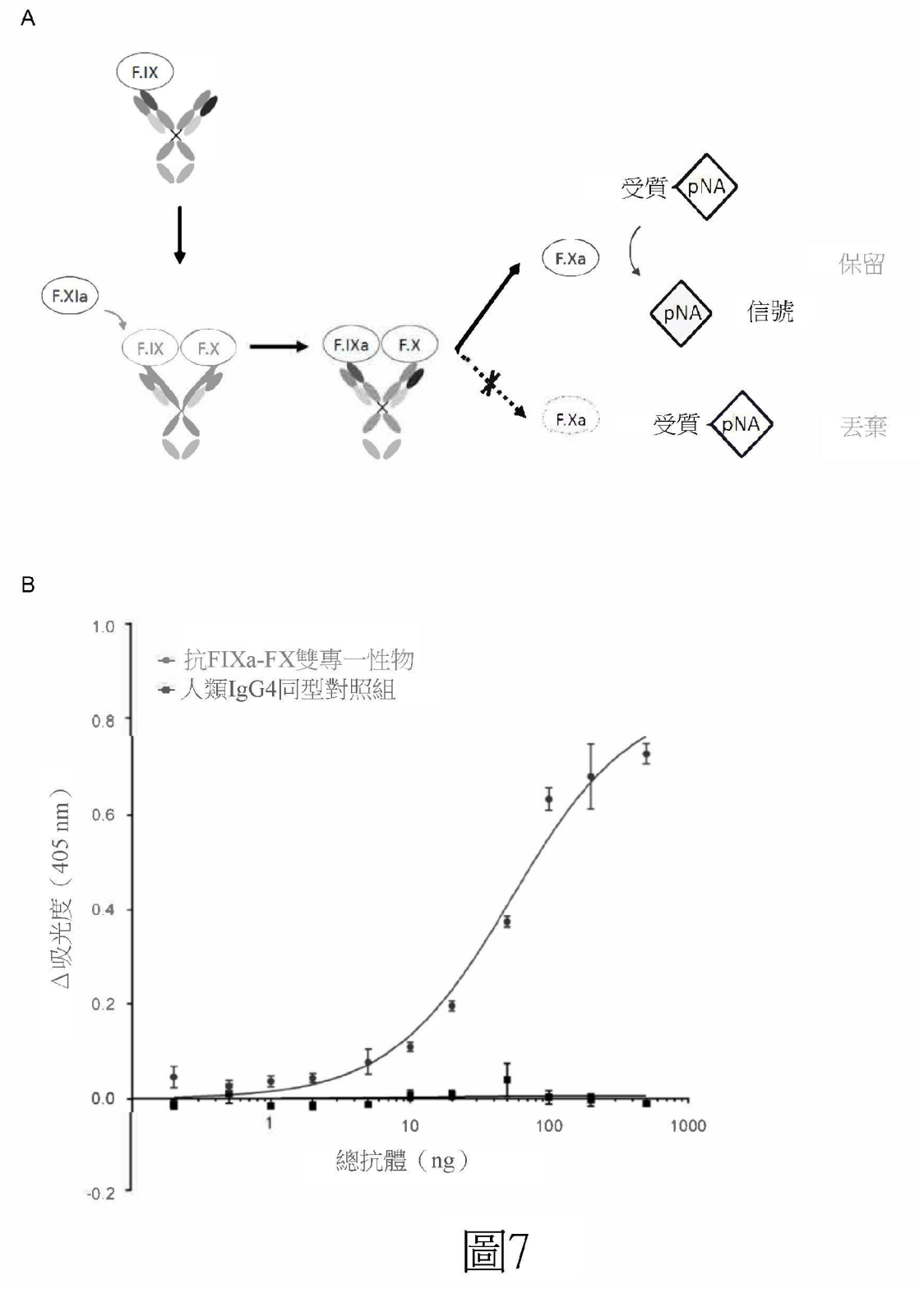

A
F.IX
F.XIa
F.IX
F.X
F.IXa
F.X
F.Xa
受質
pNA
pNA
信號
保留
F.Xa
受質
pNA
丟棄
B
抗FIXa-FX雙專一性物
人類IgG4同型對照組
△吸光度（405 nm）
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
1
10
100
1000
總抗體（ng）

圖7

圖8

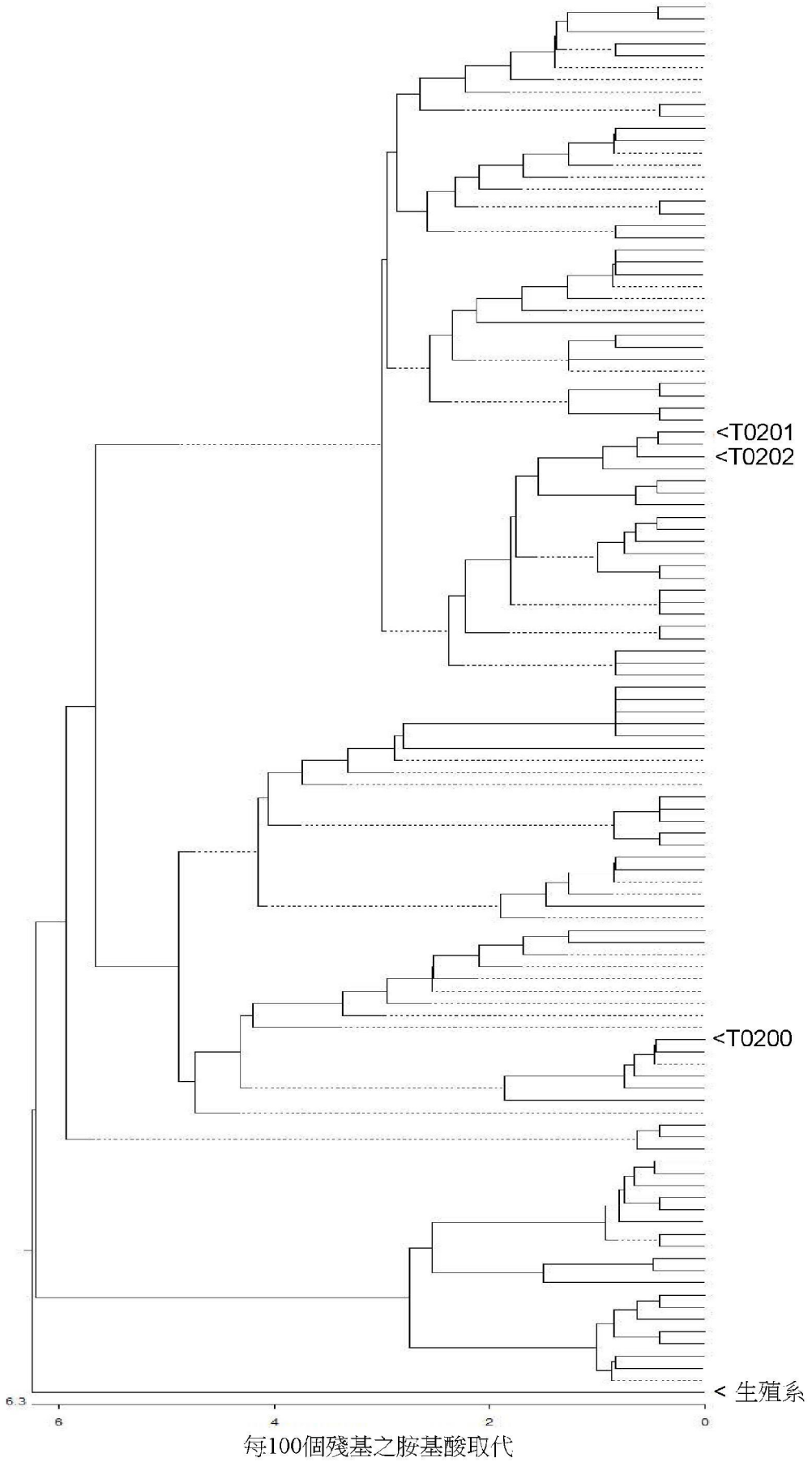


圖9

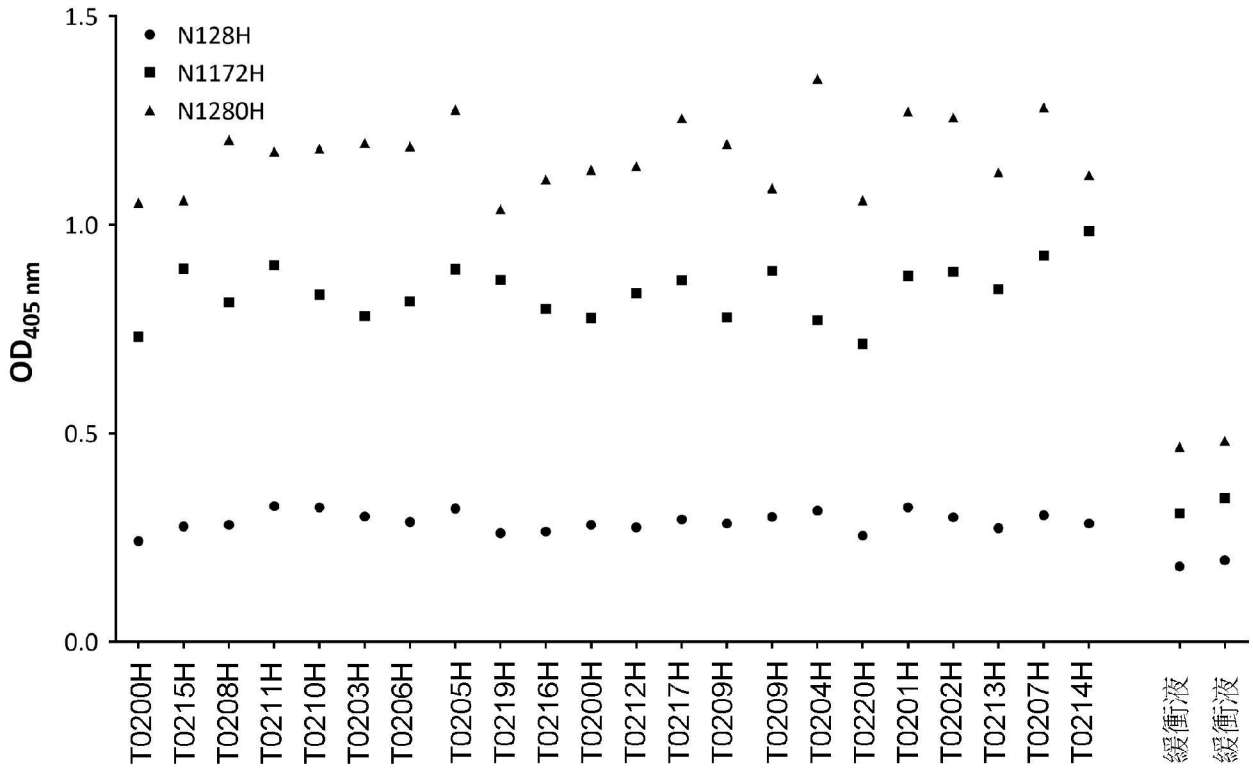

1.5
1.0
0.5
0.0
OD405 nm
N128H
N1172H
N1280H
T0200H
T0215H
T0208H
T0211H
T0210H
T0203H
T0206H
T0205H
T0219H
T0216H
T0200H
T0212H
T0217H
T0209H
T0209H
T0204H
T0220H
T0201H
T0202H
T0213H
T0207H
T0214H
緩衝液
緩衝液

圖10a

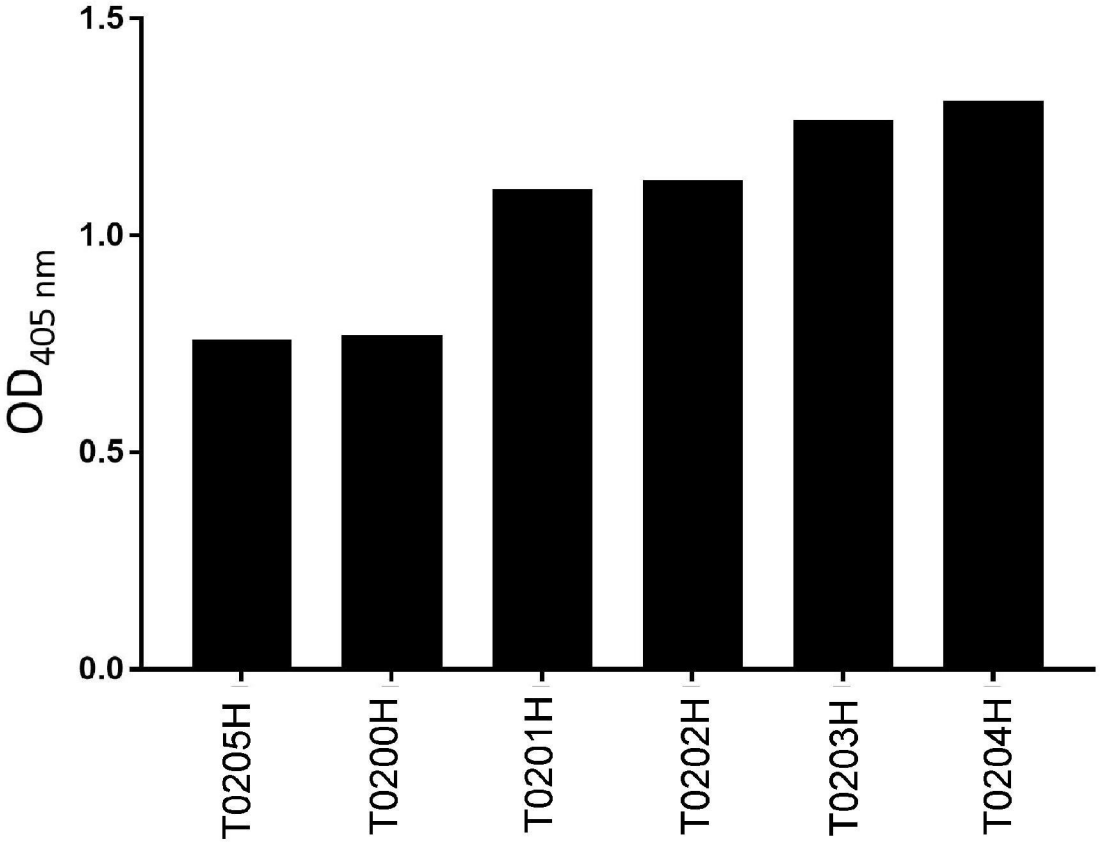

1.5
1.0
0.5
0.0
OD405 nm
T0205H
T0200H
T0201H
T0202H
T0203H
T0204H

圖10b

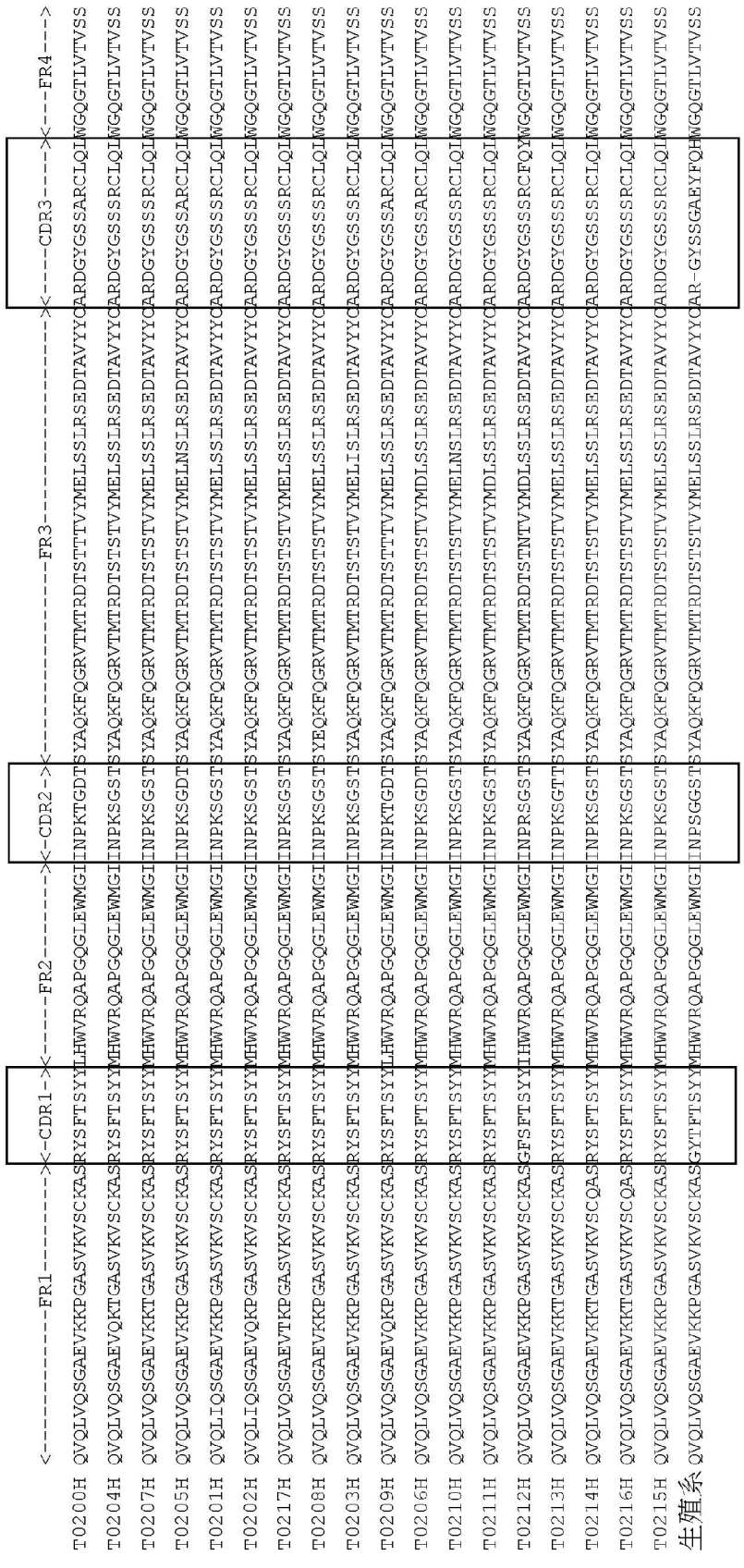

<----FR1----><-CDR1-><----FR2-----><-CDR2-><----------FR3----------><---CDR3----><---FR4--->
T0200H QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASRYSFTSYYLHWVRQAPGQGLEWMGIINPKTGDTSYAQKFQGRVTMTRDTSTTTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSARCLQLWGQGTLVTVSS
T0204H QVQLVQSGAEVQKTGASVKVSCKASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSSRCLQLWGQGTLVTVSS
T0207H QVQLVQSGAEVKKTGASVKVSCKASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSSRCLQLWGQGTLVTVSS
T0205H QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGDTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELNSLRSEDTAVYYCARDGYGSSARCLQLWGQGTLVTVSS
T0201H QVQLIQSGAEVKKPGASVKVSCKASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSSRCLQLWGQGTLVTVSS
T0202H QVQLIQSGAEVQKPGASVKVSCKASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSSRCLQLWGQGTLVTVSS
T0217H QVQLVQSGAEVTKPGASVKVSCKASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSSRCLQLWGQGTLVTVSS
T0208H QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGSTSYEQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSSRCLQLWGQGTLVTVSS
T0203H QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELISLRSEDTAVYYCARDGYGSSSRCLQLWGQGTLVTVSS
T0209H QVQLVQSGAEVQKPGASVKVSCKASRYSFTSYYLHWVRQAPGQGLEWMGIINPKTGDTSYAQKFQGRVTMTRDTSTTTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSARCLQLWGQGTLVTVSS
T0206H QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGDTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSARCLQLWGQGTLVTVSS
T0210H QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELNSLRSEDTAVYYCARDGYGSSSRCLQLWGQGTLVTVSS
T0211H QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSSRCLQLWGQGTLVTVSS
T0212H QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSFTSYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPRSGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTNTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSSRCFQYWGQGTLVTVSS
T0213H QVQLVQSGAEVKKTGASVKVSCKASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGTTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSSRCLQLWGQGTLVTVSS
T0214H QVQLVQSGAEVKKTGASVKVSCQASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSSRCLQLWGQGTLVTVSS
T0216H QVQLVQSGAEVKKTGASVKVSCQASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSSRCLQLWGQGTLVTVSS
T0215H QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSSRCLQLWGQGTLVTVSS
生殖系 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR-GYSSGAEYFQHWGQGTLVTVSS

圖11

CDR3	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
ARDGYGSSSRCLQL	T590H		T591H	T592H	T593H	T594H	T595H	T596H	T597H	T598H	T599H	T600H	T601H	T602H	T603H	T604H	T605H	T606H	T607H	T608H
ARDGYGSSSRCLQL	T609H	T610H	T611H	T612H	T613H	T614H	T615H	T616H	T617H		T618H	T619H	T620H	T621H	T622H	T623H	T624H	T625H	T626H	T627H
ARDGYGSSSRCLQL	T628H	T629H	T630H	T631H	T632H	T633H	T634H	T635H	T636H	T637H	T638H	T639H	T640H		T641H	T642H	T643H	T644H	T645H	T646H
ARDGYGSSSRCLQL	T647H	T648H	T649H	T650H	T651H	T652H	T653H	T654H	T655H		T656H	T657H	T658H	T659H	T660H	T661H	T662H	T663H	T664H	T665H

圖12

A

<----------FR1--------><-CDR1-><-----FR2-------><CDR2-->
QVQLIQSGAEVKKPGASVKVSCKASRYSFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPKSGST

<-----------------FR3----------------><----CDR3----><---FR4--->
SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYGSSSRCLQLWGQGTLVTVSS

B

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Q	V	Q	L	I	Q	S	G	A	-	E	V	K	K	P	G	A	S	V	K

21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
V	S	C	K	A	S	R	Y	S	F	-	-	-	-	T	S	Y	Y	M	H

41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
W	V	R	Q	A	P	G	Q	G	L	E	W	M	G	I	I	N	P	K	-

61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
-	S	G	S	T	S	Y	A	Q	K	F	Q	-	G	R	V	T	M	T	R

81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
D	T	S	T	S	T	V	Y	M	E	L	S	S	L	R	S	E	D	T	A

101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	111A	112	113	114
V	Y	Y	C	A	R	D	G	Y	G	S	S	S	R	C

115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128
L	Q	L	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S

圖13

A

```
                  <-----------FR1---------><-CDR1-><-------FR2-----><-CDR2->
N192H（生殖系）   EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEK
N0128H            EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINQDGSEK
N1280H            EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVSGFRFNSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINQDGSRK

                  <-------------------FR3---------------><----CDR3-----><---FR4--->
N192H（生殖系）   YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
N0128H            FYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSSYYGMDVWGQGTTVTVSS
N1280H            FYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSIKYYGMDVWGQGTTVTVSS
```

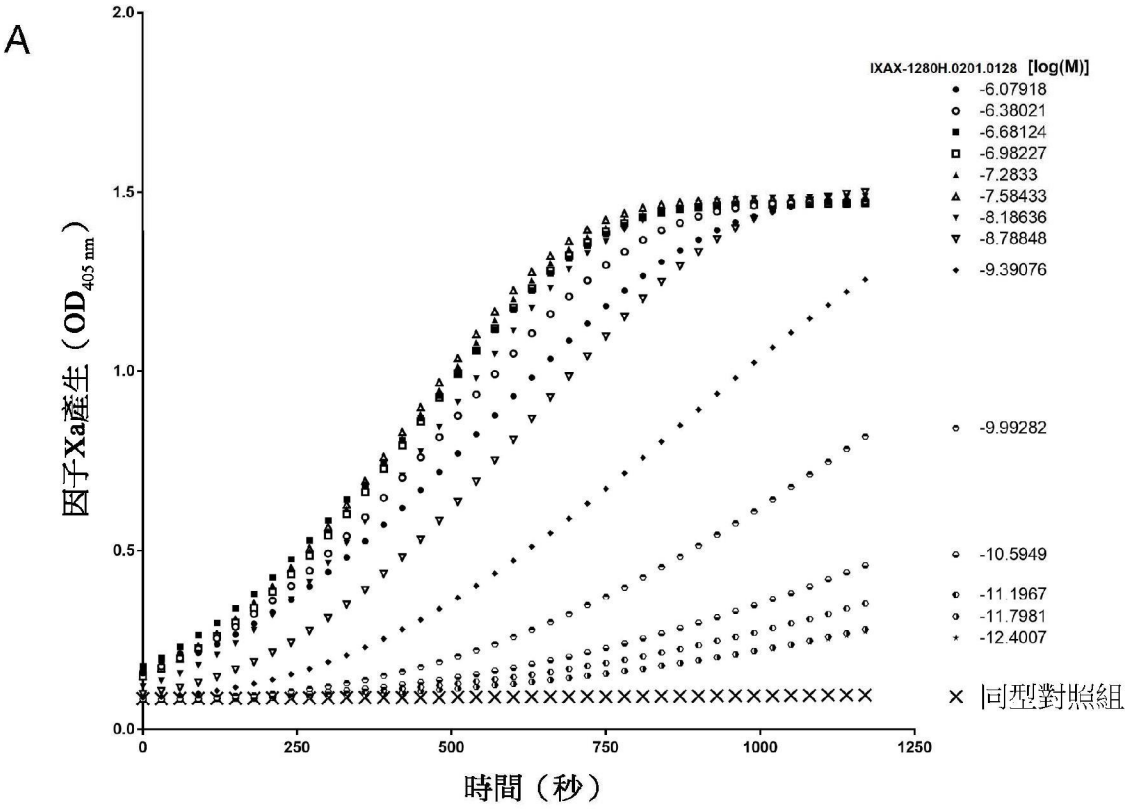
B

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	-	G	F	V	Q	P	G	G	S	L	R
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
L	S	C	A	V	S	G	F	T	F	-	-	-	-	N	S	Y	W	M	S
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	N	I	N	Q	D	-
61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
-	G	S	E	K	F	Y	V	A	S	V	K	-	G	R	F	T	M	S	R
81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
D	N	A	K	K	S	V	Y	V	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A

101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	111	112	112	113	114
V	Y	Y	C	A	R	E	G	Y	S	S	A	S	A	Y	G

115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128
M	D	V	W	G	Q	G	T	T	V	T	V	S	S

圖14


A
IXAX-1280H.0201.0128 [log(M)]
-6.07918
-6.38021
-6.68124
-6.98227
-7.2833
-7.58433
-8.18636
-8.78848
-9.39076
-9.99282
-10.5949
-11.1967
-11.7981
-12.4007
同型對照組
因子Xa產生（OD405 nm）
時間（秒）
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
0
250
500
750
1000
1250

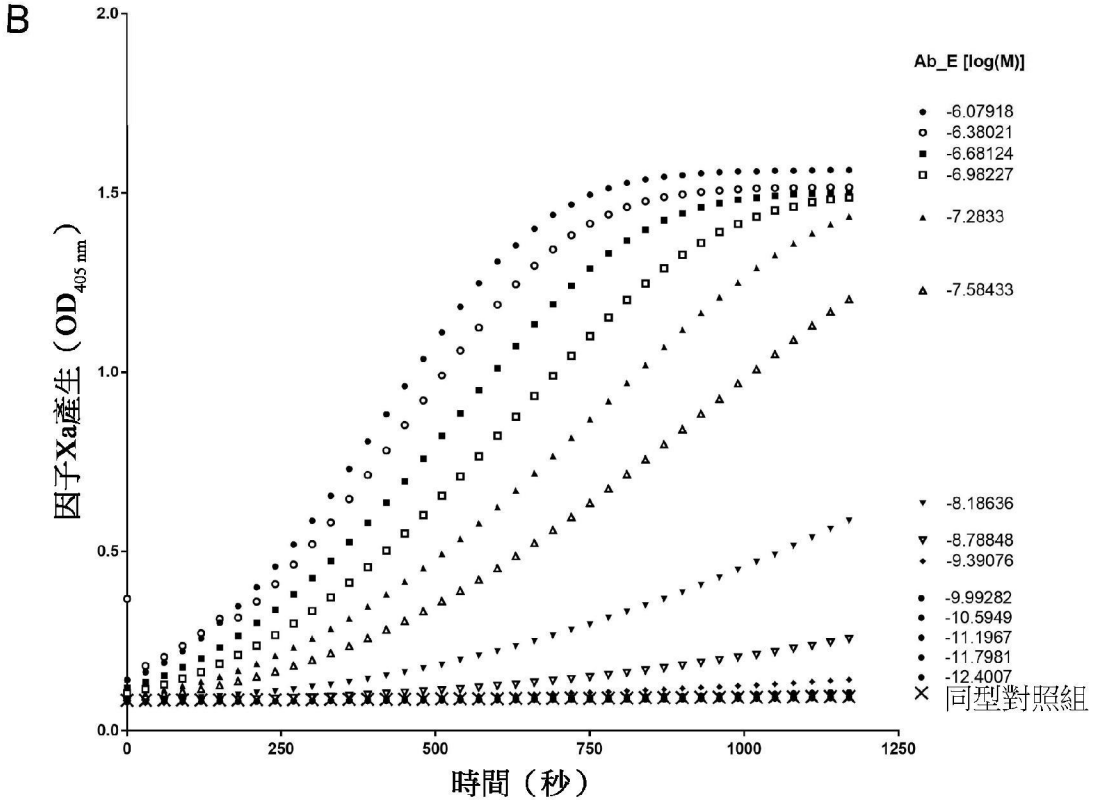

B
Ab_E [log(M)]
-6.07918
-6.38021
-6.68124
-6.98227
-7.2833
-7.58433
-8.18636
-8.78848
-9.39076
-9.99282
-10.5949
-11.1967
-11.7981
-12.4007
同型對照組
因子Xa產生（OD405 nm）
時間（秒）
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
0
250
500
750
1000
1250

圖15

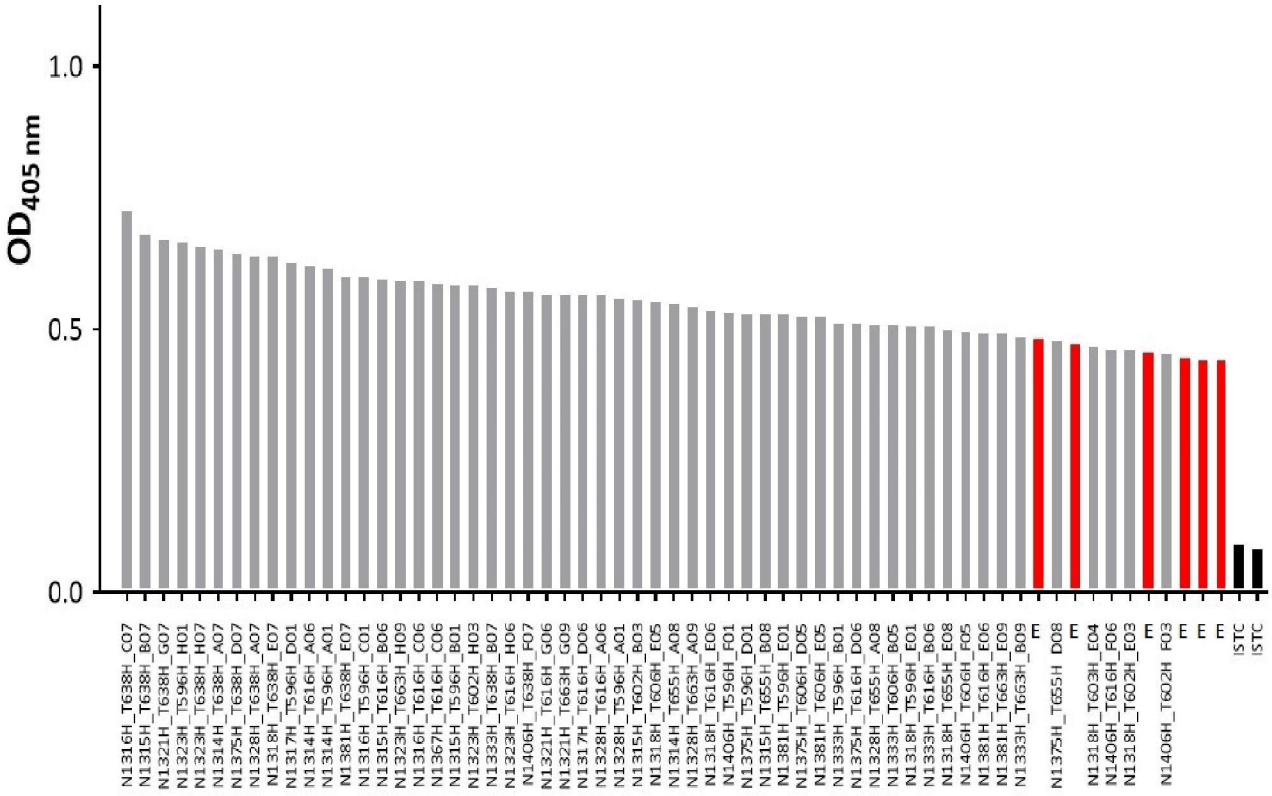

1.0
0.5
0.0
OD405 nm
N1316H_T638H_C07
N1315H_T638H_B07
N1321H_T638H_G07
N1323H_T596H_H01
N1323H_T638H_H07
N1314H_T638H_A07
N1375H_T638H_D07
N1328H_T638H_A07
N1318H_T638H_E07
N1317H_T596H_D01
N1314H_T616H_A06
N1314H_T596H_A01
N1381H_T638H_E07
N1316H_T596H_C01
N1315H_T616H_B06
N1323H_T663H_H09
N1316H_T616H_C06
N1367H_T616H_C06
N1315H_T596H_B01
N1323H_T602H_H03
N1333H_T638H_B07
N1323H_T616H_H06
N1406H_T638H_F07
N1321H_T616H_G06
N1321H_T663H_G09
N1317H_T616H_D06
N1328H_T616H_A06
N1328H_T596H_A01
N1315H_T602H_B03
N1318H_T606H_E05
N1314H_T655H_A08
N1328H_T663H_A09
N1318H_T616H_E06
N1406H_T596H_F01
N1375H_T596H_D01
N1315H_T655H_B08
N1381H_T596H_E01
N1375H_T606H_D05
N1381H_T606H_E05
N1333H_T596H_B01
N1375H_T616H_D06
N1328H_T655H_A08
N1333H_T606H_B05
N1318H_T596H_E01
N1333H_T616H_B06
N1318H_T655H_E08
N1406H_T606H_F05
N1381H_T616H_E06
N1381H_T663H_E09
N1333H_T663H_B09
E
N1375H_T655H_D08
E
N1318H_T603H_E04
N1406H_T616H_F06
N1318H_T602H_E03
E
N1406H_T602H_F03
E E E
ISTC
ISTC

圖16

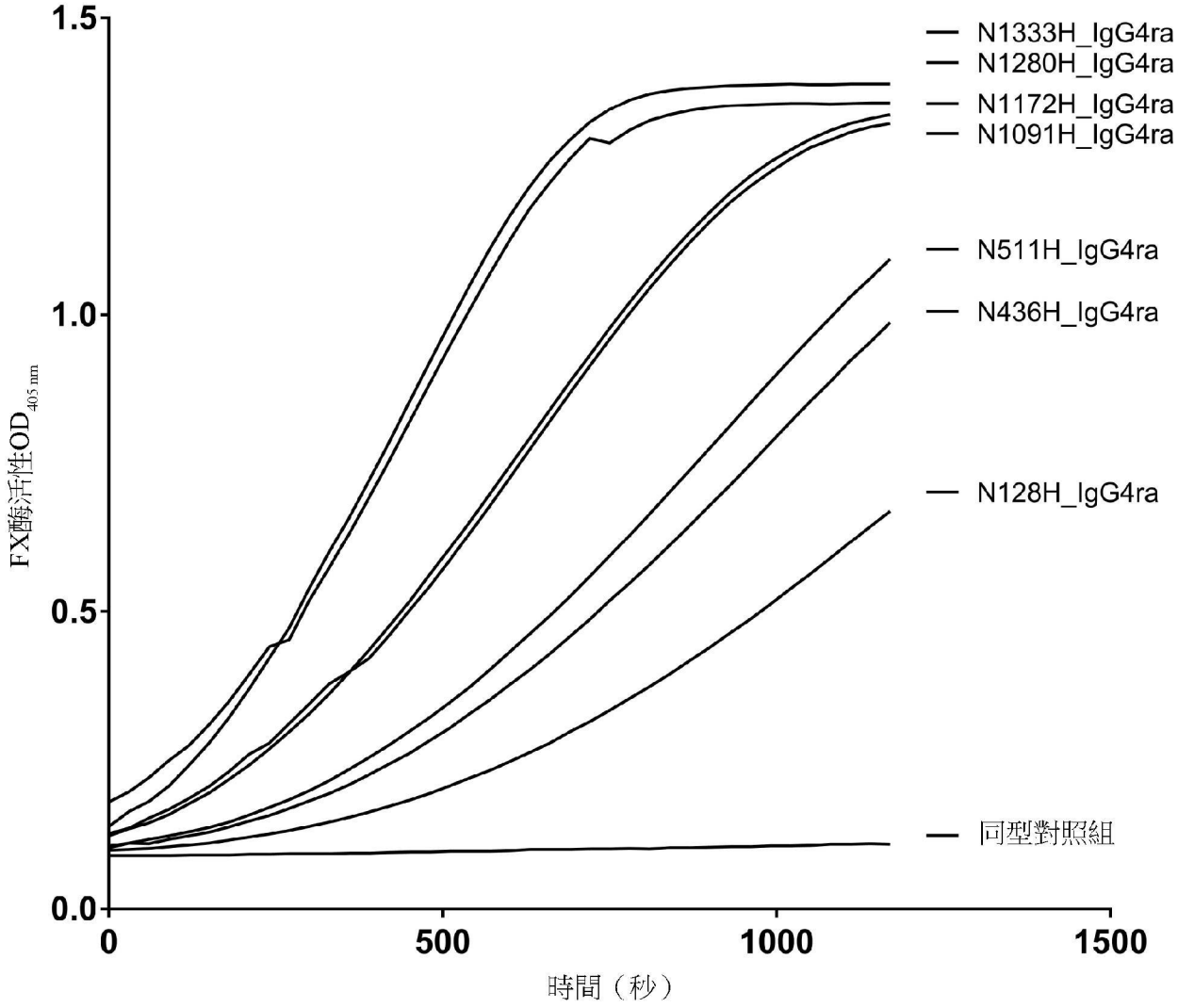

1.5
1.0
0.5
0.0
FX酶活性OD405 nm
0
500
1000
1500
時間（秒）
N1333H_IgG4ra
N1280H_IgG4ra
N1172H_IgG4ra
N1091H_IgG4ra
N511H_IgG4ra
N436H_IgG4ra
N128H_IgG4ra
同型對照組

圖17

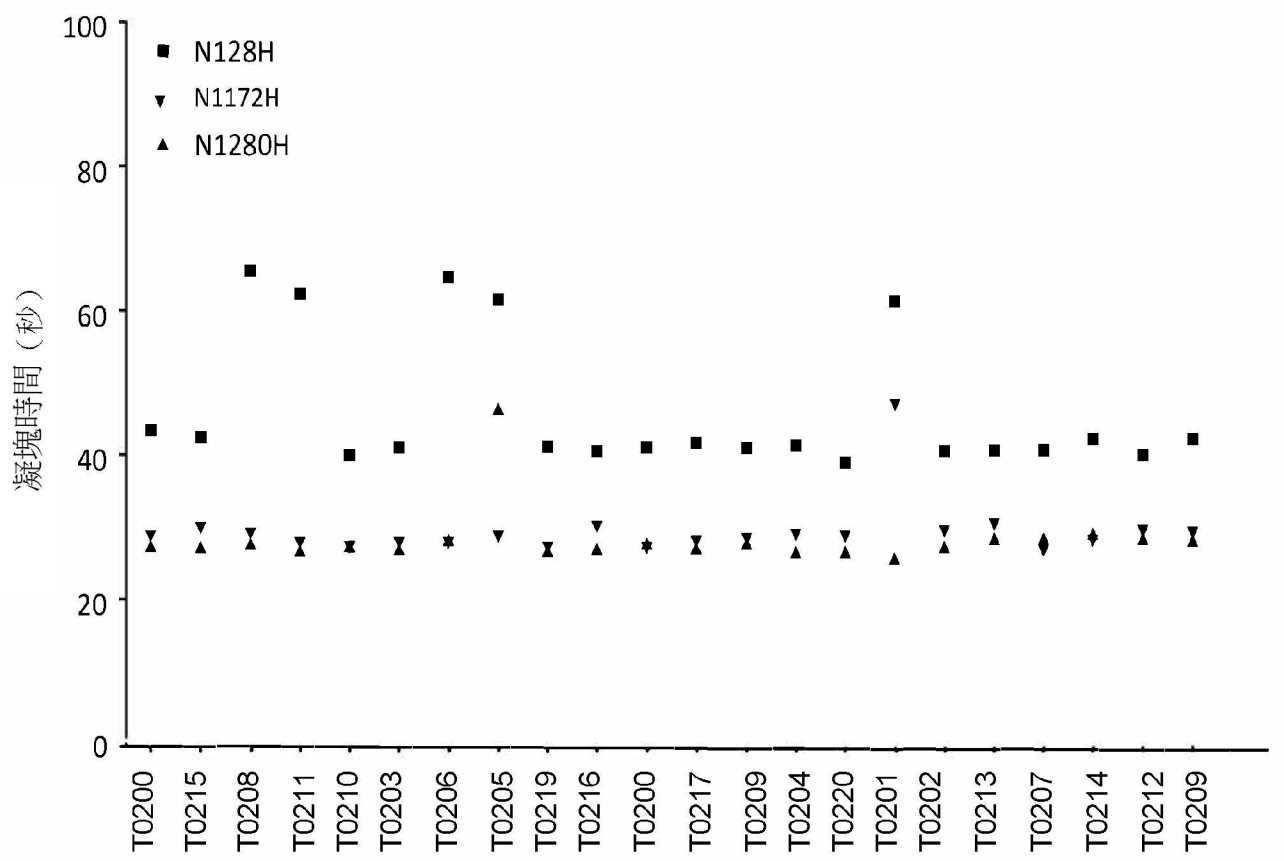

100
80
60
40
20
0
凝塊時間（秒）
N128H
N1172H
N1280H
T0200
T0215
T0208
T0211
T0210
T0203
T0206
T0205
T0219
T0216
T0200
T0217
T0209
T0204
T0220
T0201
T0202
T0213
T0207
T0214
T0212
T0209

圖18

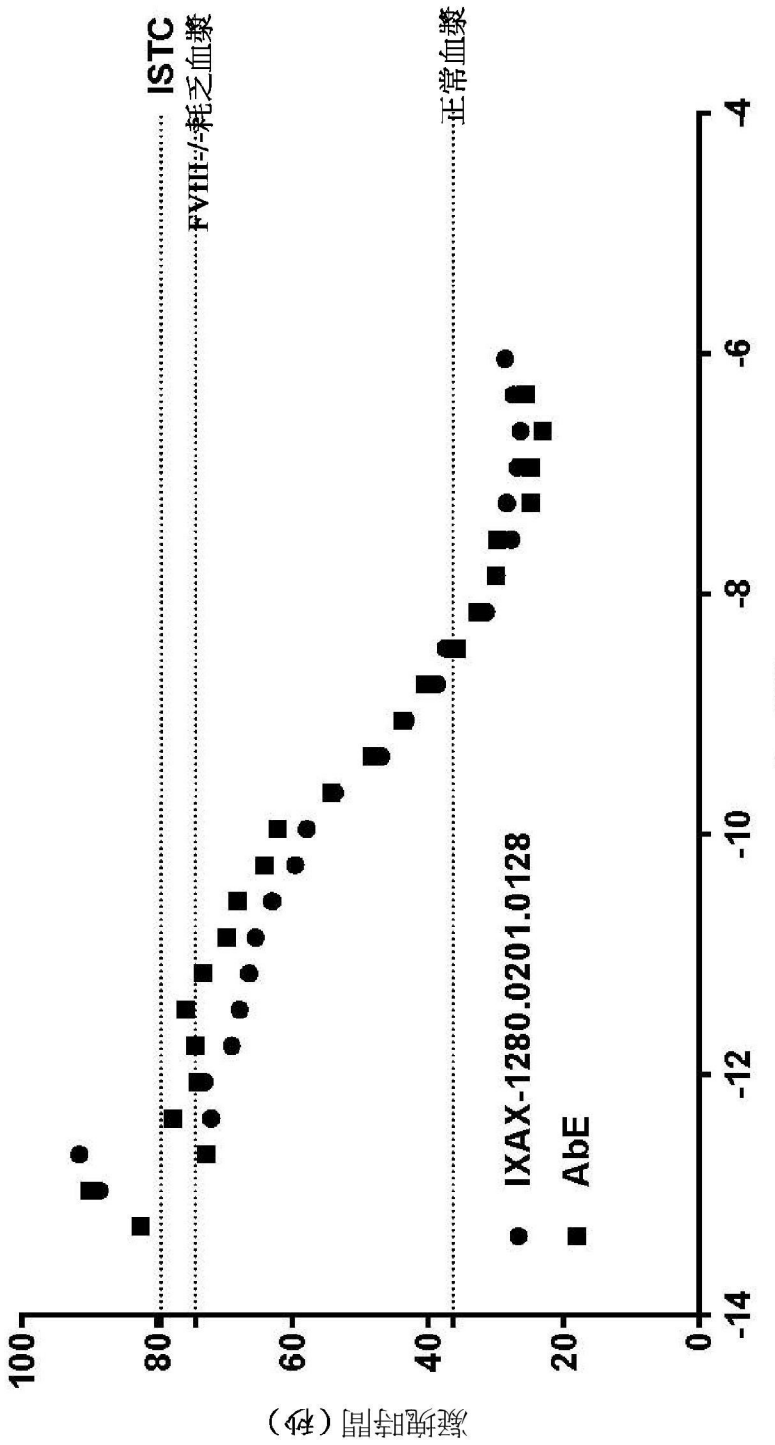

凝塊時間（秒）
100
80
60
40
20
0
-14
-12
-10
-8
-6
-4
log[M]
ISTC
FVIII-/-耗乏血漿
正常血漿
IXAX-1280.0201.0128
AbE

圖19

突變體ID	FR1	CDR1	FR2	CDR2
N0128H	EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVS	GFTFNSYW	MSWVRQAPGKGLEWVAN	INQDGSEK
N0436H	EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVS	GFTFNSYW	MSWVRQAPGKGLEWVAN	IKQDGSEK
N0511H	EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVS	GFTFNSYW	MSWVRQAPGKGLEWVAN	IKQDGSEK
N1091H	EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVS	GFTFNSYW	MSWVRQAPGKGLEWVAN	INQDGSRK
N1172H	EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVS	GFTFNSYW	MSWVRQAPGKGLEWVAN	INQDGSRK
N1280H	EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVS	GFRFNSYW	MSWVRQAPGKGLEWVAN	INQDGSRK
N1314H	EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVS	GFRFNSYW	MSWVRQAPGKGLEWVAN	INQGGSRK
N1327H	EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVS	GFRFNSYW	MSWVRQAPGKGLEWVAN	INQWGSRK
N1333H	EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVS	GFRFNSYW	MSWVRQAPGKGLEWVAN	INQDGFRK

圖20

突變體ID	FR3	CDR3	FR4
N0128H	FYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYC	AREGYSSSSYYGMDV	WGQGTTVTVSS
N0436H	FYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYC	AREGYSSISYYGMDV	WGQGTTVTVSS
N0511H	FYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYC	AREGYSSIKYYGMDV	WGQGTTVTVSS
N1091H	FYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYC	AREGYSSISYYGMDV	WGQGTTVTVSS
N1172H	FYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYC	AREGYSSIKYYGMDV	WGQGTTVTVSS
N1280H	FYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYC	AREGYSSIKYYGMDV	WGQGTTVTVSS
N1314H	FYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYC	AREGYSSIKYYGMDV	WGQGTTVTVSS
N1327H	FYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYC	AREGYSSIKYYGMDV	WGQGTTVTVSS
N1333H	FYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYC	AREGYSSIKYYGMDV	WGQGTTVTVSS

圖20（續）

VH胺基酸序列

EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINQDGSEKFYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSSYYGMDVWGQGTTVTVSS	N0128H
EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKFYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSISSYYGMDVWGQGTTVTVSS	N0436H
EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKFYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSIKYYGMDVWGQGTTVTVSS	N0511H
EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINQDGSRKFYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSISSYYGMDVWGQGTTVTVSS	N1091H
EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINQDGSRKFYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSIKYYGMDVWGQGTTVTVSS	N1172H
EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVSGFRFNSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINQDGSRKFYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSIKYYGMDVWGQGTTVTVSS	N1280H
EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVSGFRFNSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINQGGSRKFYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSIKYYGMDVWGQGTTVTVSS	N1314H
EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVSGFRFNSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINQWGSRKFYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSIKYYGMDVWGQGTTVTVSS	N1327H
EVQLVESGGGFVQPGGSLRLSCAVSGFRFNSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINQDGFRKFYVASVKGRFTMSRDNAKKSVYVQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSIKYYGMDVWGQGTTVTVSS	N1333H

圖20（續）

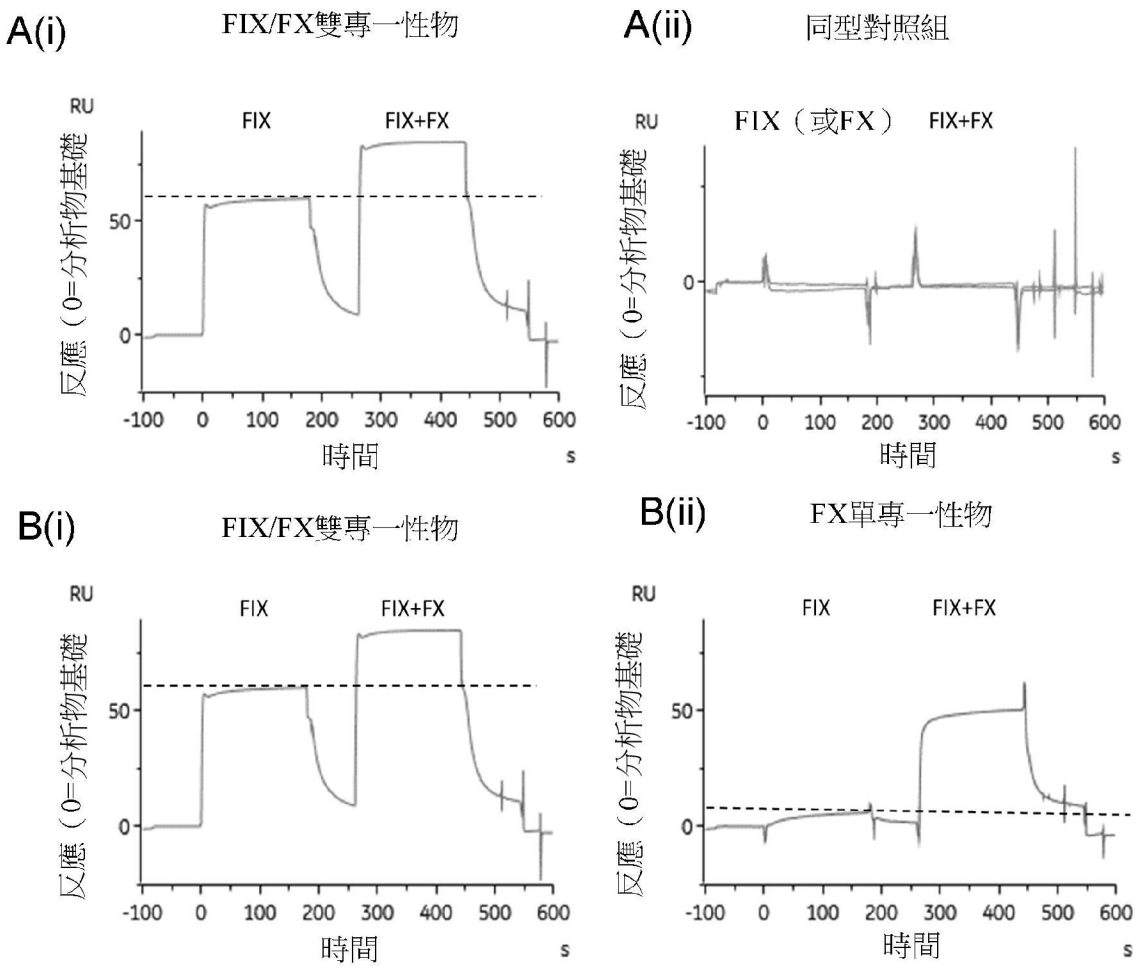

A(i)
FIX/FX雙專一性物
RU
FIX
FIX+FX
反應（0=分析物基礎
50
0
-100 0 100 200 300 400 500 600
時間
s
A(ii)
同型對照組
RU
FIX（或FX）
FIX+FX
反應（0=分析物基礎
0
-100 0 100 200 300 400 500 600
時間
s
B(i)
FIX/FX雙專一性物
RU
FIX
FIX+FX
反應（0=分析物基礎
50
0
-100 0 100 200 300 400 500 600
時間
s
B(ii)
FX單專一性物
RU
FIX
FIX+FX
反應（0=分析物基礎
50
0
-100 0 100 200 300 400 500 600
時間
s

圖21

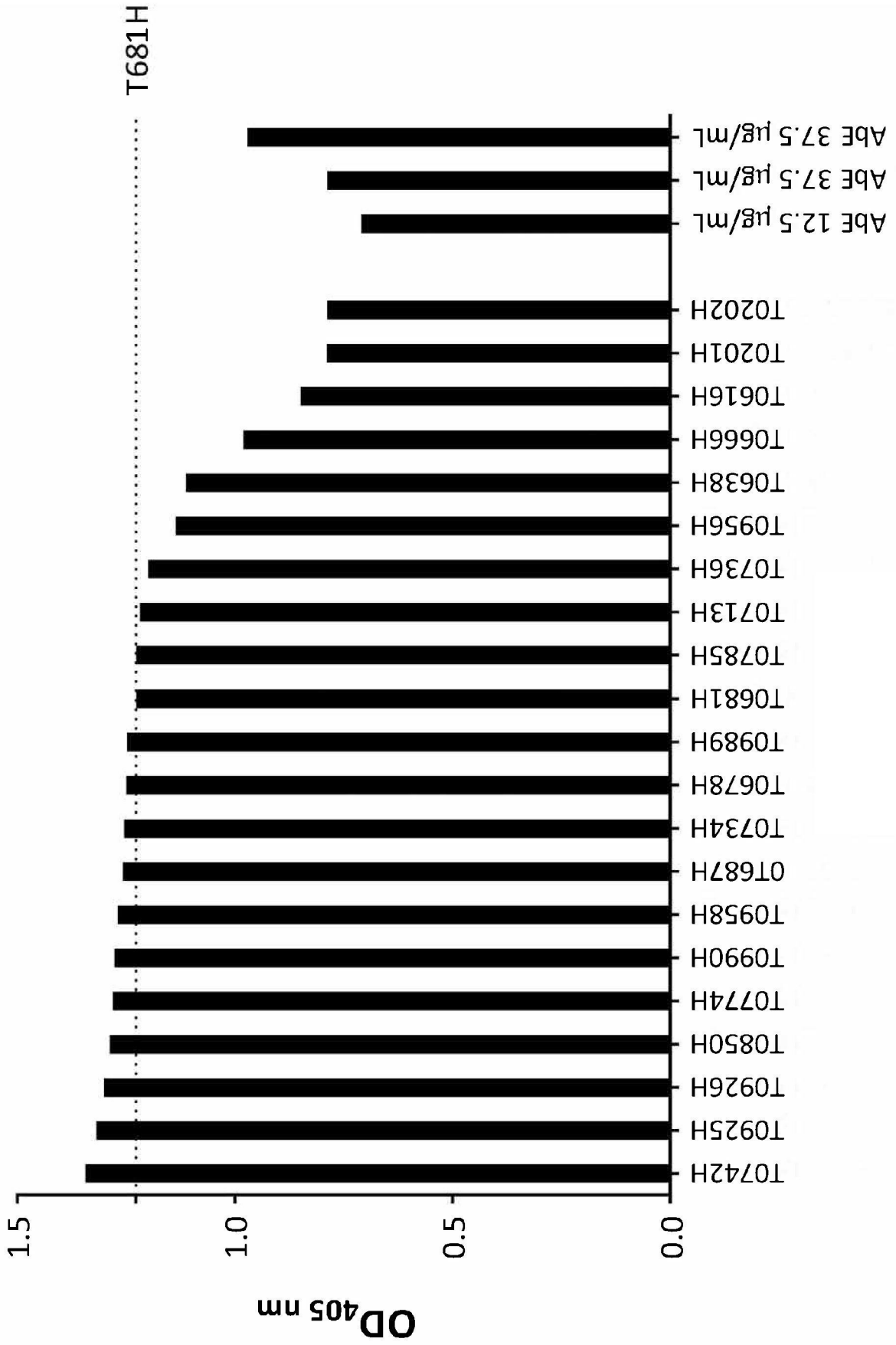

T681H
Abe 37.5 μg/mL
Abe 37.5 μg/mL
Abe 12.5 μg/mL
T0202H
T0201H
T0616H
T0666H
T0638H
T0956H
T0736H
T0713H
T0785H
T0681H
T0989H
T0678H
T0734H
0T687H
T0958H
T0990H
T0774H
T0850H
T0926H
T0925H
T0742H
1.5
1.0
0.5
0.0
OD405 nm

圖22

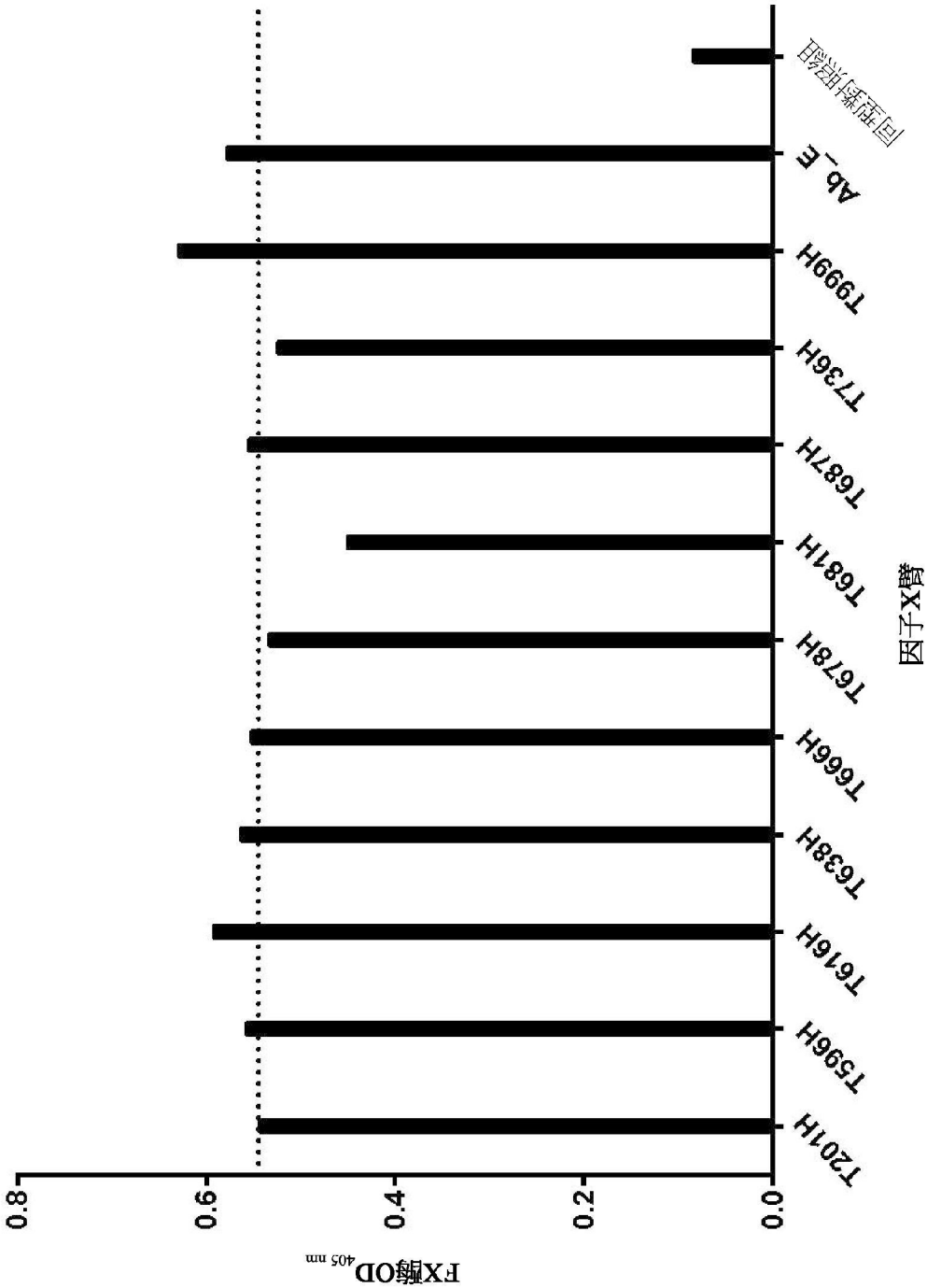

FX酶OD405 nm
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
T201H
T596H
T616H
T638H
T666H
T678H
T681H
T687H
T736H
T999H
Ab_E
同型對照組
因子X臂

圖23

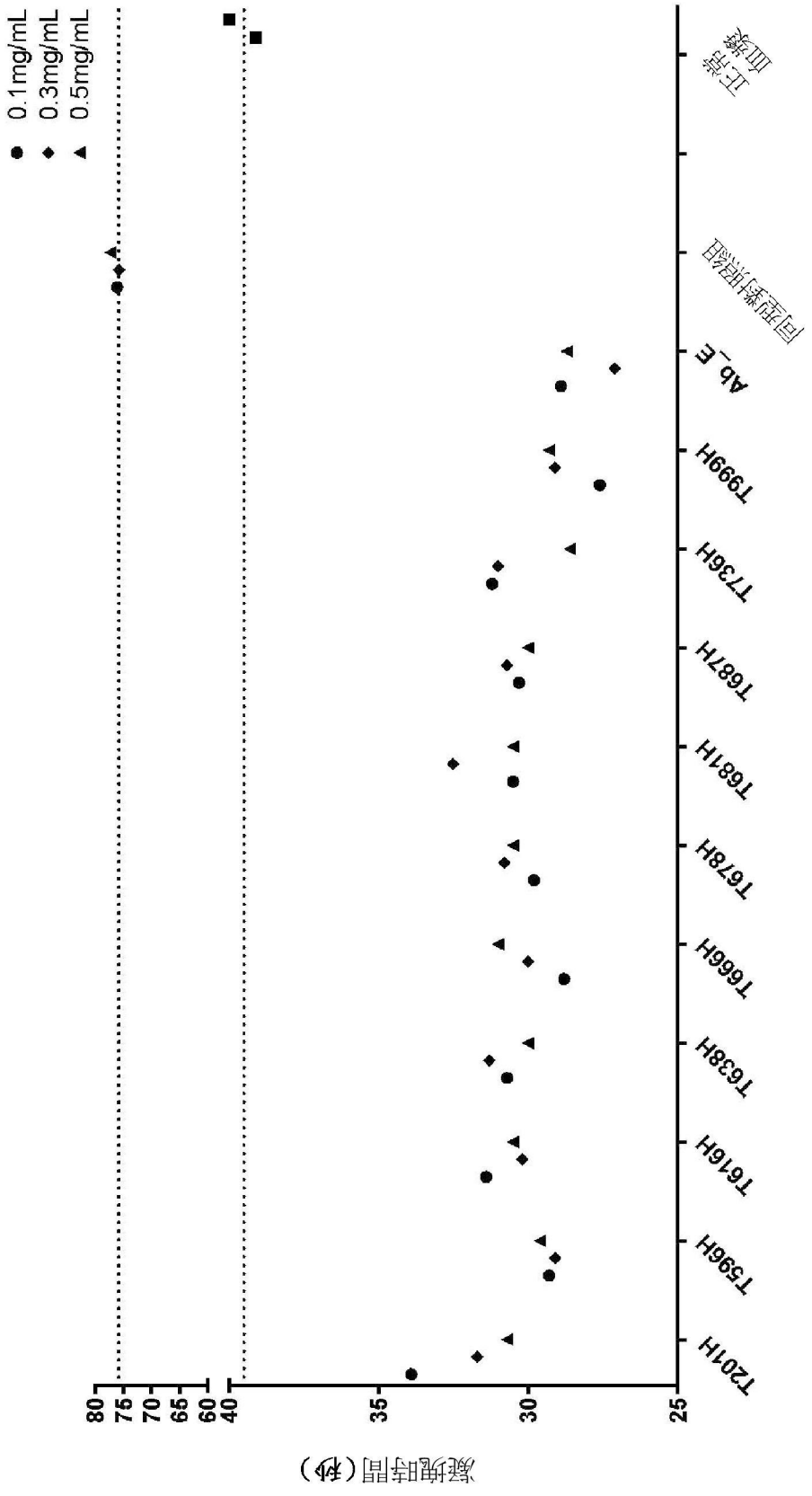

0.1mg/mL
0.3mg/mL
0.5mg/mL
凝塊時間（秒）
80
75
70
65
60
40
35
30
25
T201H
T596H
T616H
T638H
T666H
T678H
T684H
T687H
T736H
T999H
Ab_E
同型對照組
正常血漿
FX臂之VH域

圖24

T0201H			
ID	CDR1	CDR2	CDR3
CL165509VH	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRCLQL

CDR3單一突變			
T537H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRCLQL
T616H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRCIQL
T638H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRCLML
T596H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRILQL
T598H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRLLQL
T602H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRQLQL
T606H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRVLQL

CDR3複合突變			
T666H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRIIQL
T667H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRLIQL
T668H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRQIQL
T669H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRILML
T670H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRLLML
T671H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRQLML
T672H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRIIML
T673H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRLIML
T674H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRQIML
T675H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRVIQL
T676H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRVLML
T677H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSSSRVIML
T678H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRIIQL
T679H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRILML
T680H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRIIML
T681H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRLIQL
T682H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRLLML
T683H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRLIML
T684H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRQIQL
T685H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRQLML
T686H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRQIML
T687H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRVIQL
T688H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRVLML
T689H	RYSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRVIML

CDR1 + CDR3複合突變			
T713H	RFSFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRLIQL
T734H	RYHFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRLIQL
T736H	RYKFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRLIQL
T742H	RYRFTSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRLIQL
T774H	RYSFKSYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRLIQL
T785H	RYSFTAYY	INPKSGST	ARDGYGSFSRLIQL

CDR2 + CDR3複合突變			
T850H	RYSFTSYY	LNPKSGST	ARDGYGSFSRLIQL
T925H	RYSFTSYY	INPKIGST	ARDGYGSFSRLIQL
T926H	RYSFTSYY	INPKKGST	ARDGYGSFSRLIQL
T951H	RYSFTSYY	INPKSSST	ARDGYGSFSRLIQL
T958H	RYSFTSYY	INPKSGDT	ARDGYGSFSRLIQL
T989H	RYSFTSYY	INPKSGSR	ARDGYGSFSRLIQL
T990H	RYSFTSYY	INPKSGSS	ARDGYGSFSRLIQL

圖25

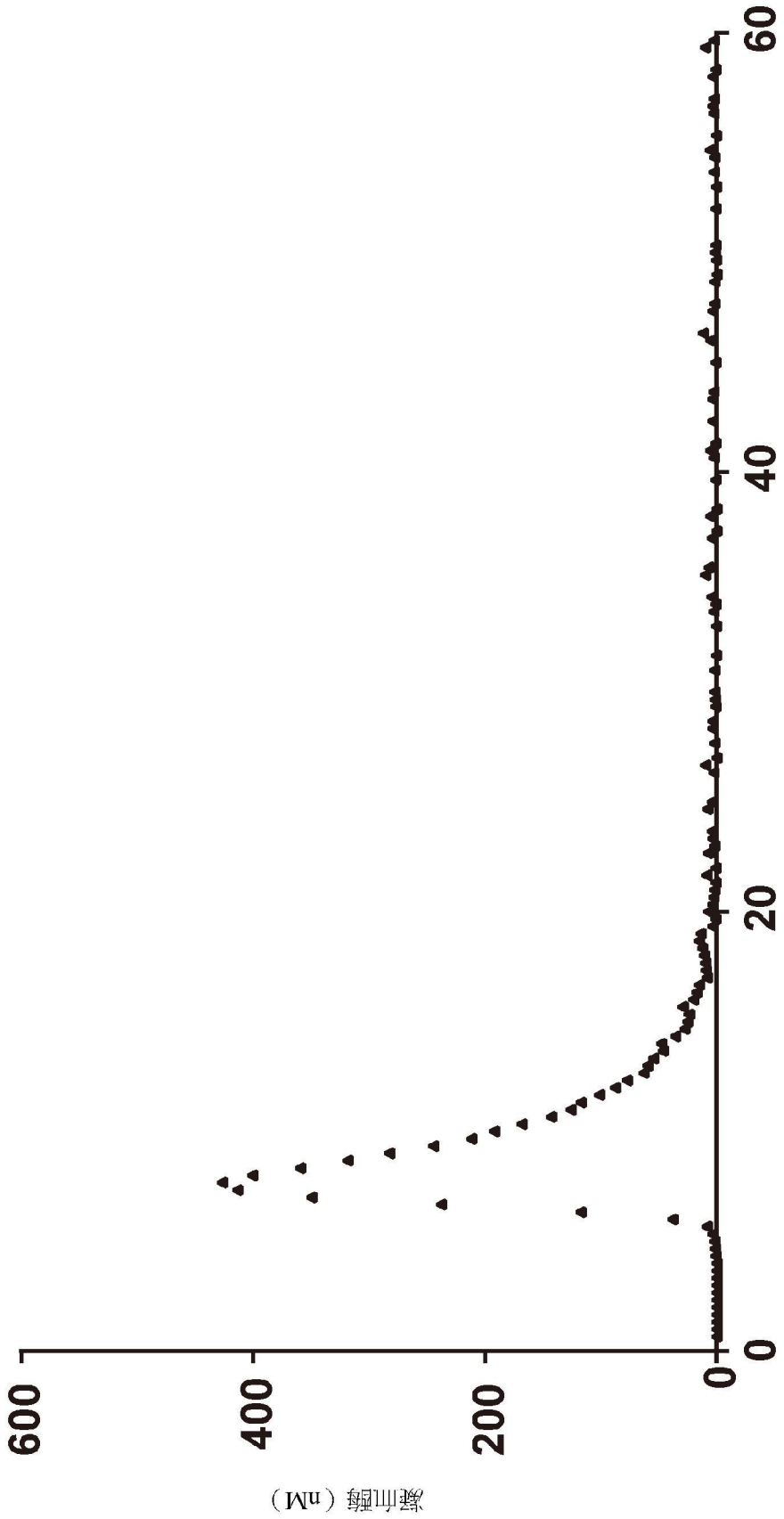


圖26

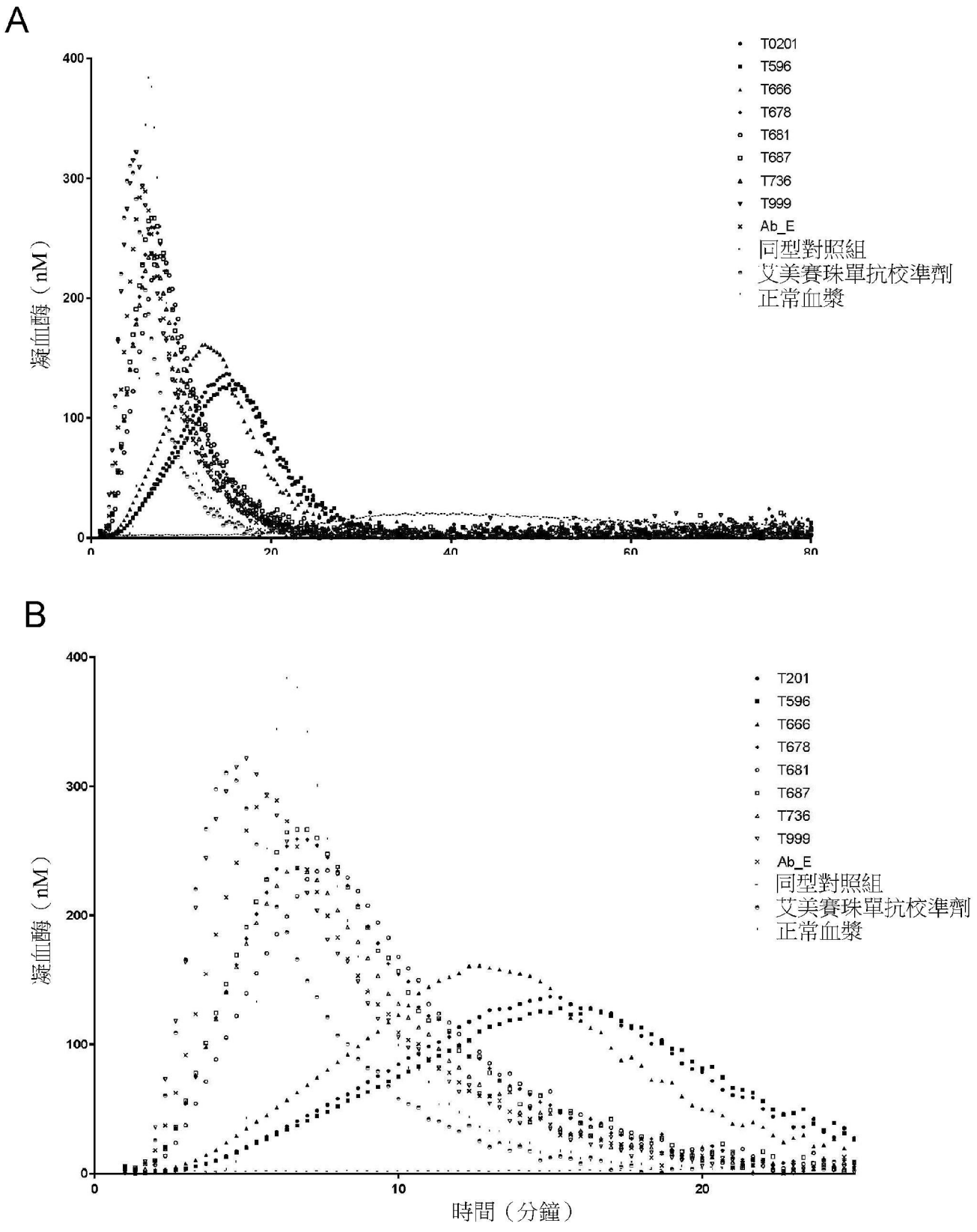
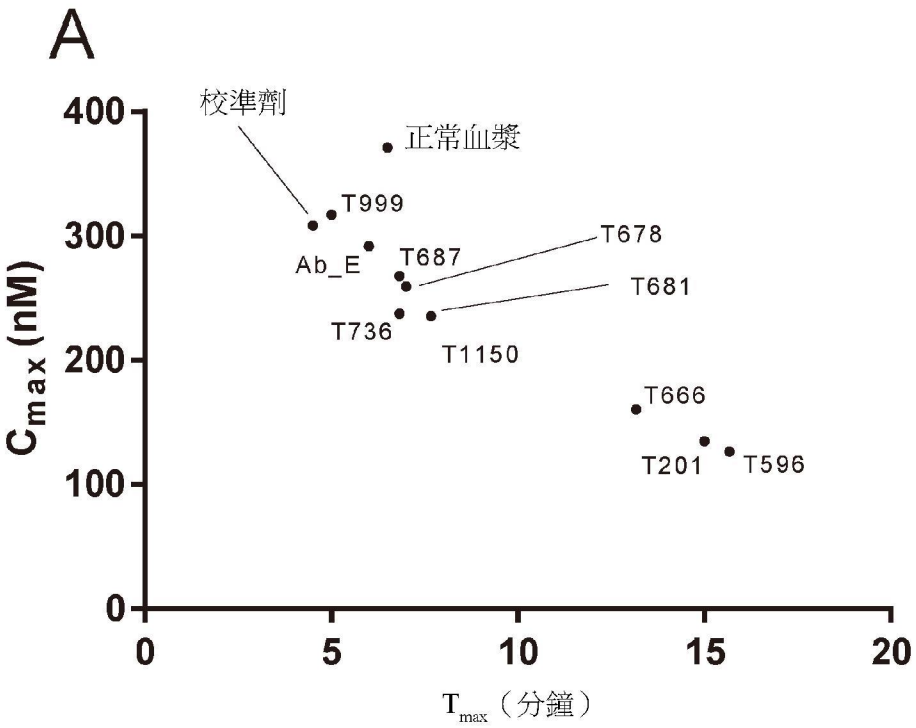

A
凝血酶（nM）
400
300
200
100
0
0
20
40
60
80
T0201
T596
T666
T678
T681
T687
T736
T999
Ab_E
同型對照組
艾美賽珠單抗校準劑
正常血漿
B
凝血酶（nM）
400
300
200
100
0
0
10
20
時間（分鐘）
T201
T596
T666
T678
T681
T687
T736
T999
Ab_E
同型對照組
艾美賽珠單抗校準劑
正常血漿

圖27


A
校準劑
正常血漿
T999
T678
Ab_E
T687
T681
T736
T1150
T666
T201
T596
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
Cmax (nM)
Tmax（分鐘）

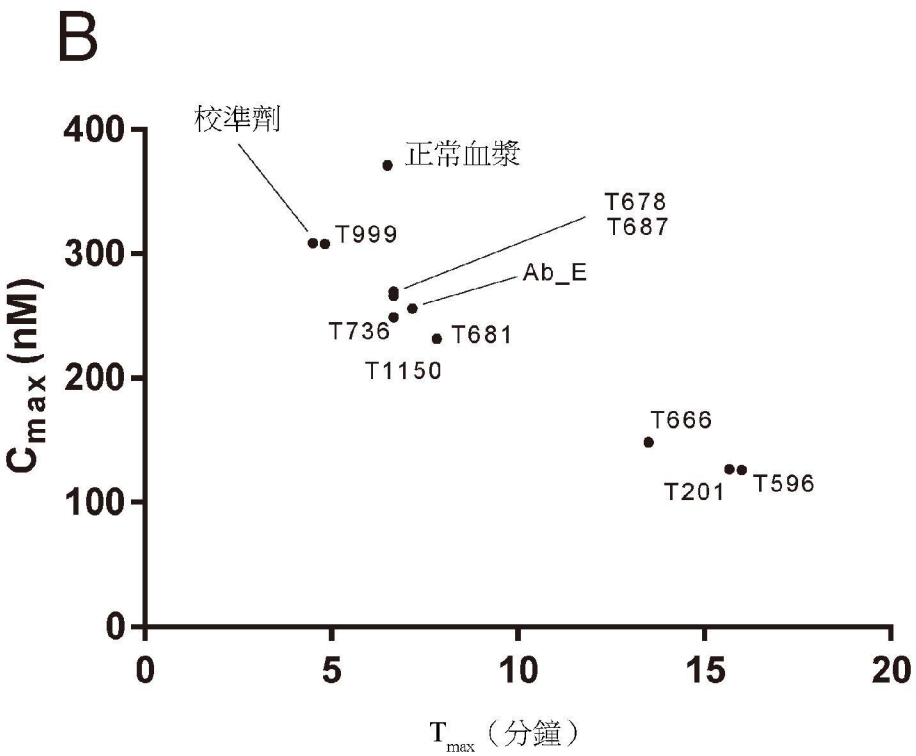

B
校準劑
正常血漿
T678
T687
T999
Ab_E
T736
T681
T1150
T666
T201
T596
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
Cmax (nM)
Tmax（分鐘）

圖28

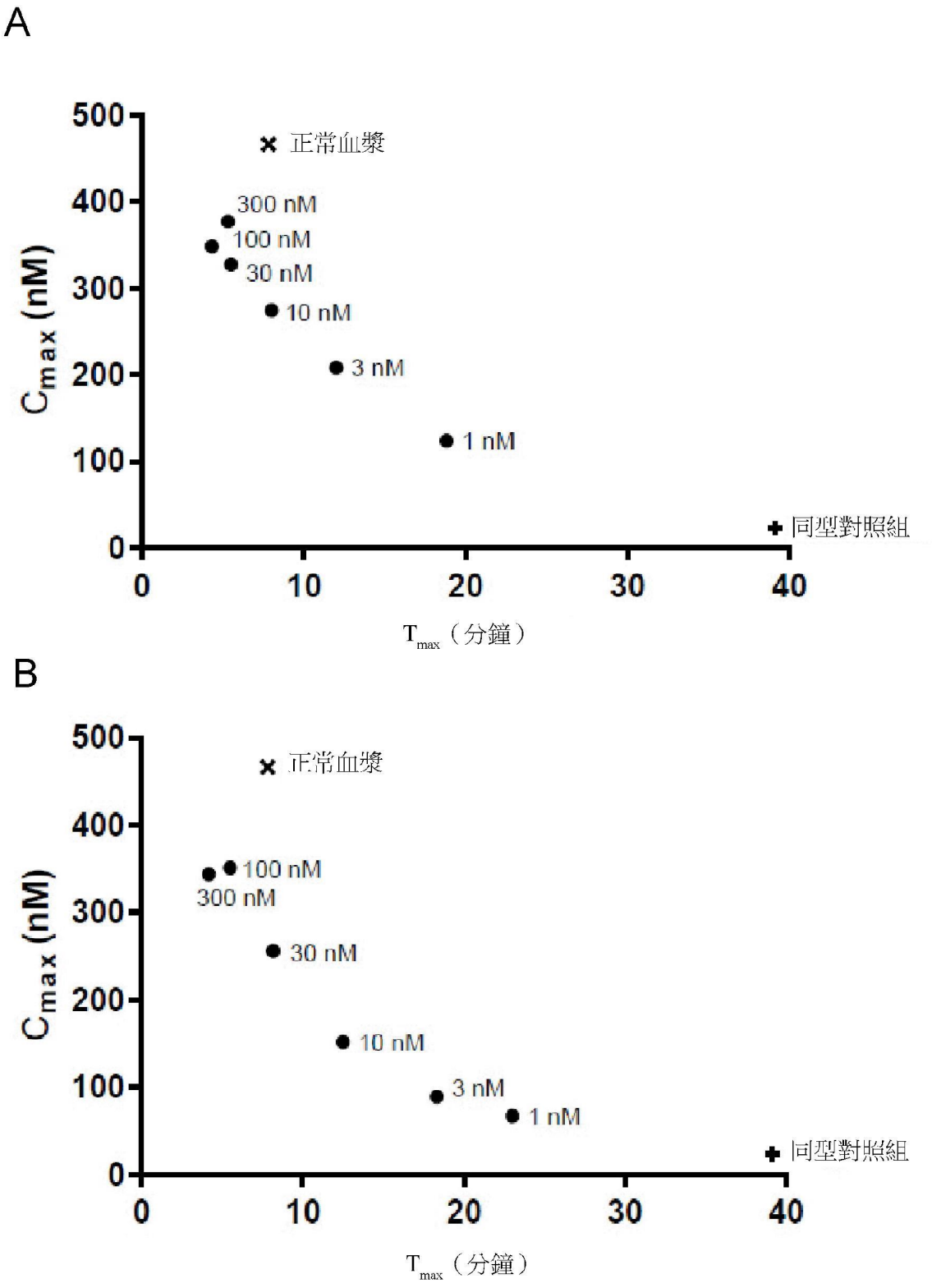

A
500
400
300
200
100
0
C_{max} (nM)
正常血漿
300 nM
100 nM
30 nM
10 nM
3 nM
1 nM
同型對照組
0
10
20
30
40
T_{max}（分鐘）
B
500
400
300
200
100
0
C_{max} (nM)
正常血漿
100 nM
300 nM
30 nM
10 nM
3 nM
1 nM
同型對照組
0
10
20
30
40
T_{max}（分鐘）

圖29

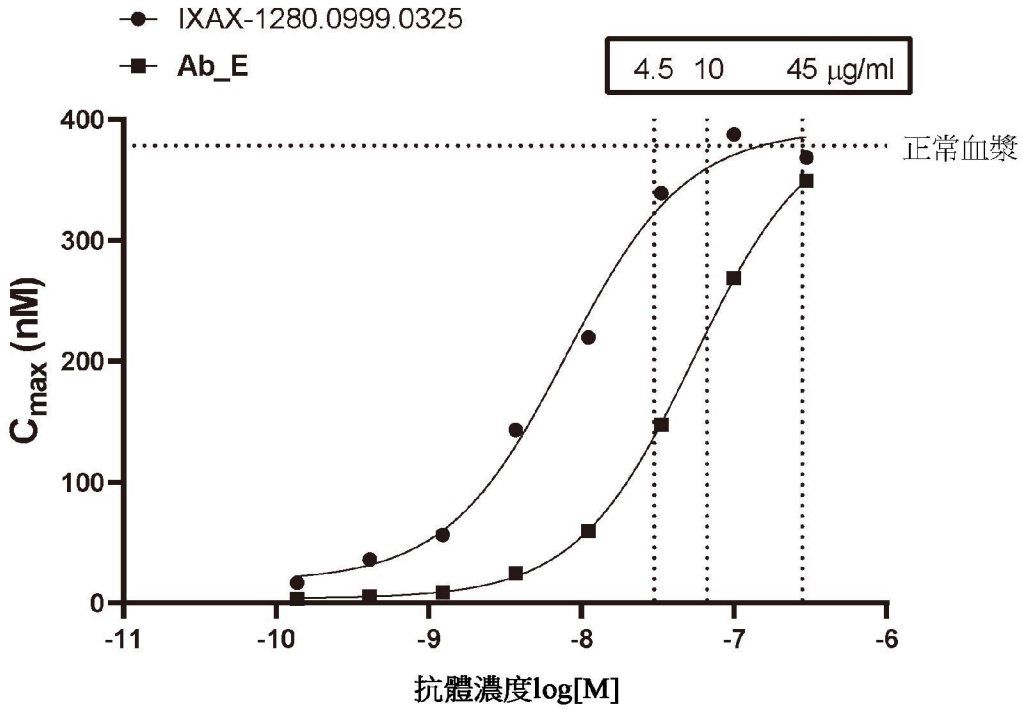

IXAX-1280.0999.0325
Ab_E
4.5 10 45 μg/ml
正常血漿
400
300
200
100
0
Cmax (nM)
-11
-10
-9
-8
-7
-6
抗體濃度log[M]

圖30

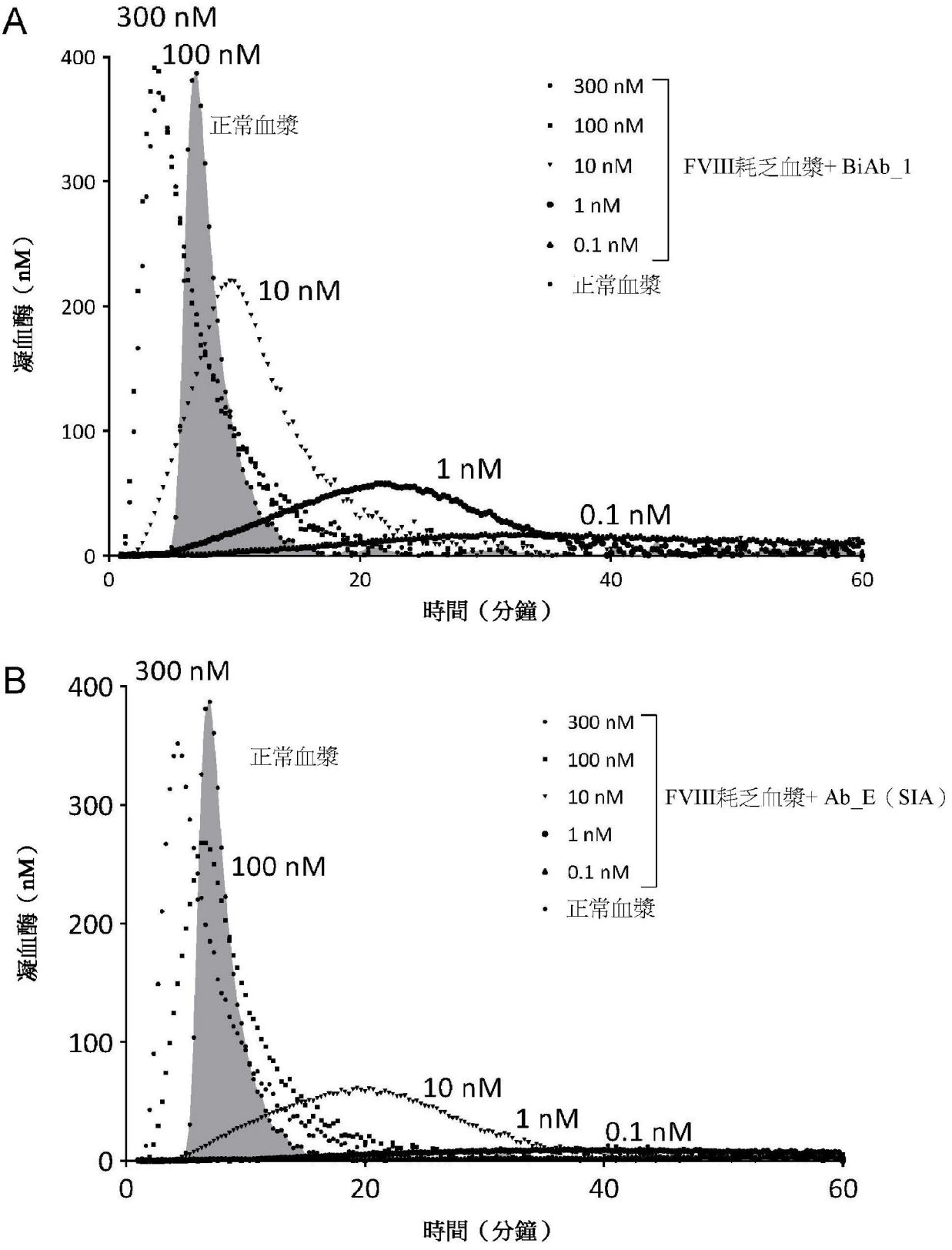

A
300 nM
100 nM
正常血漿
10 nM
1 nM
0.1 nM
凝血酶（nM）
時間（分鐘）
300 nM
100 nM
10 nM
1 nM
0.1 nM
正常血漿
FVIII耗乏血漿+ BiAb_1
B
300 nM
正常血漿
100 nM
10 nM
1 nM
0.1 nM
凝血酶（nM）
時間（分鐘）
300 nM
100 nM
10 nM
1 nM
0.1 nM
正常血漿
FVIII耗乏血漿+ Ab_E（SIA）

圖31

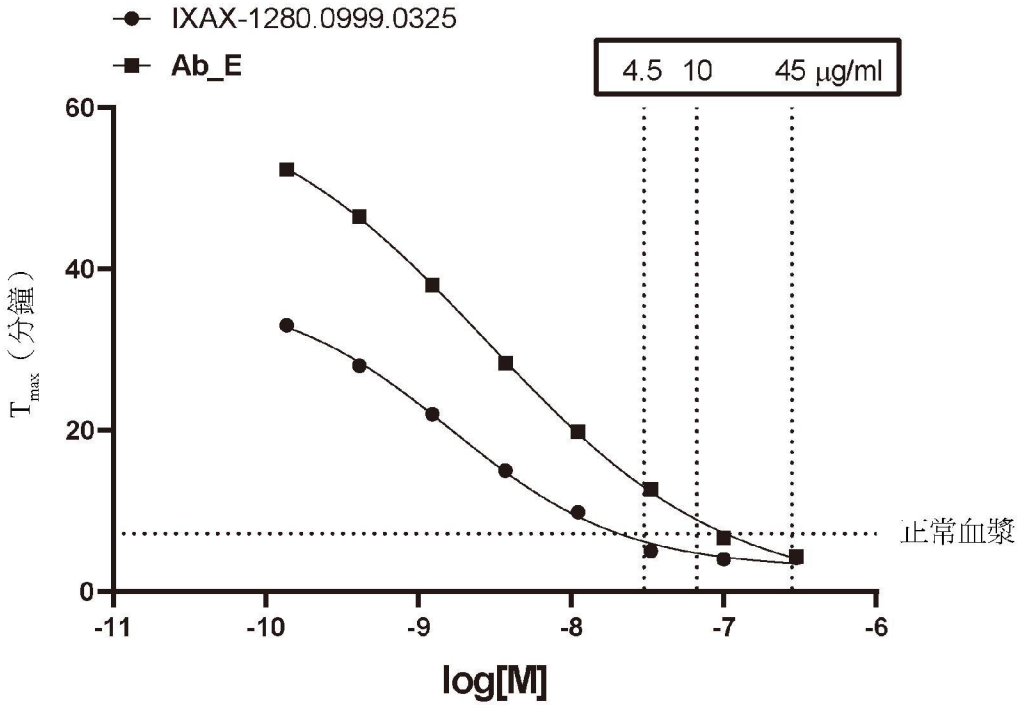

IXAX-1280.0999.0325
Ab_E
4.5 10 45 µg/ml
60
40
20
0
T_{max}（分鐘）
-11
-10
-9
-8
-7
-6
log[M]
正常血漿

圖32

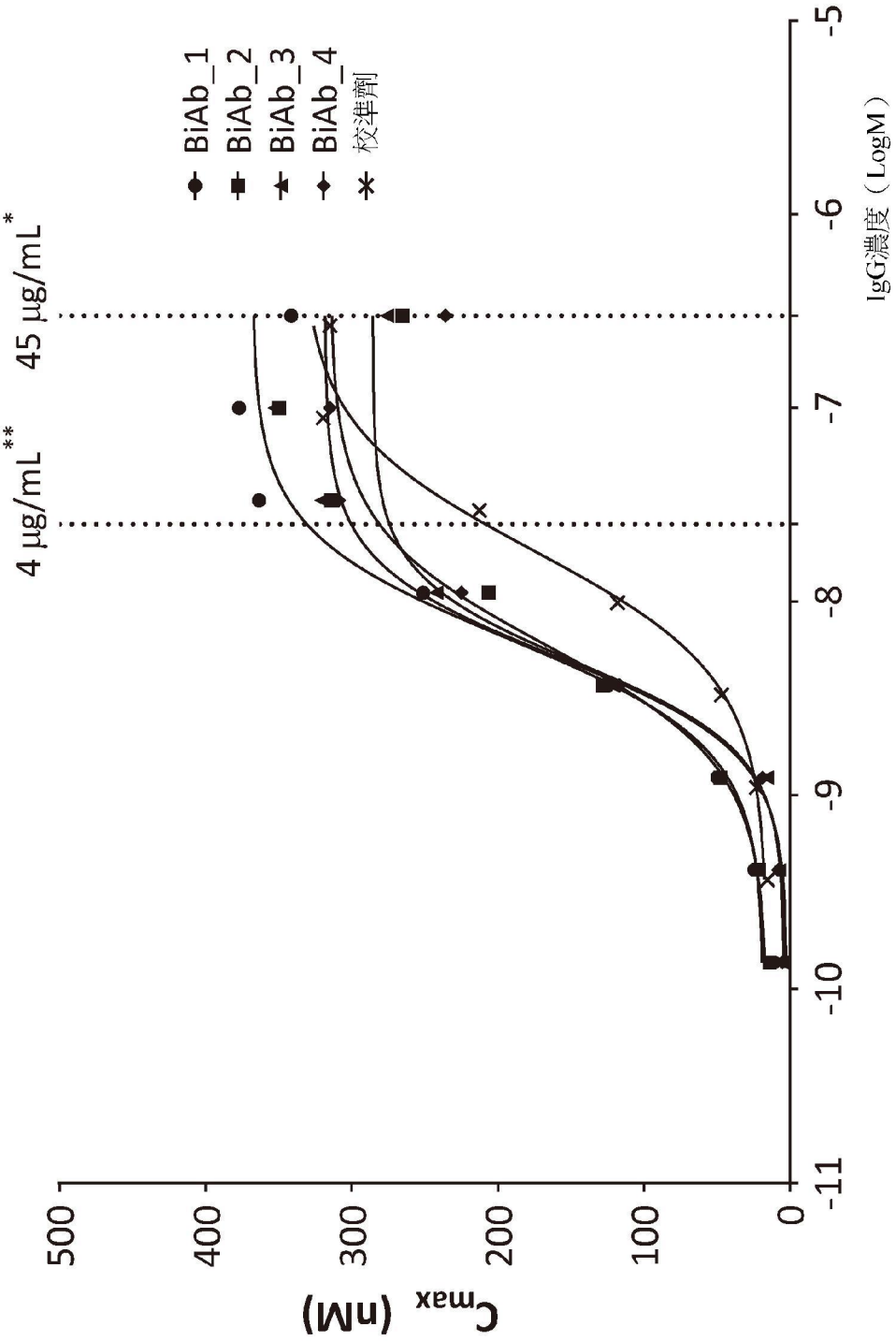

BiAb_1
BiAb_2
BiAb_3
BiAb_4
校準劑
4 μg/mL**
45 μg/mL*
Cmax (nM)
500
400
300
200
100
0
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
IgG濃度（LogM）

圖33A

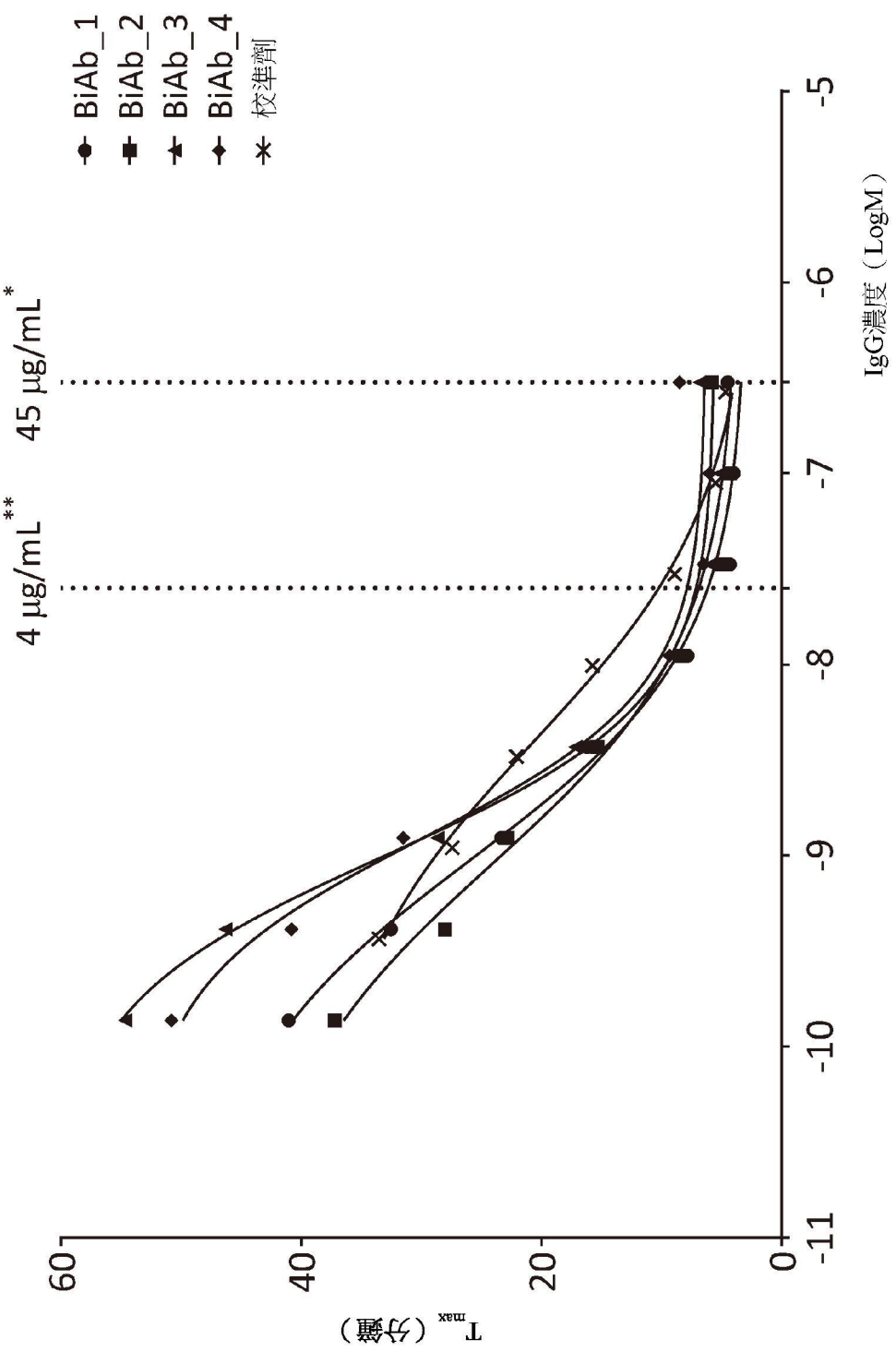

BiAb_1
BiAb_2
BiAb_3
BiAb_4
校準劑
4 μg/mL**
45 μg/mL*
Tmax（分鐘）
0
20
40
60
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
IgG濃度（LogM）

圖33B

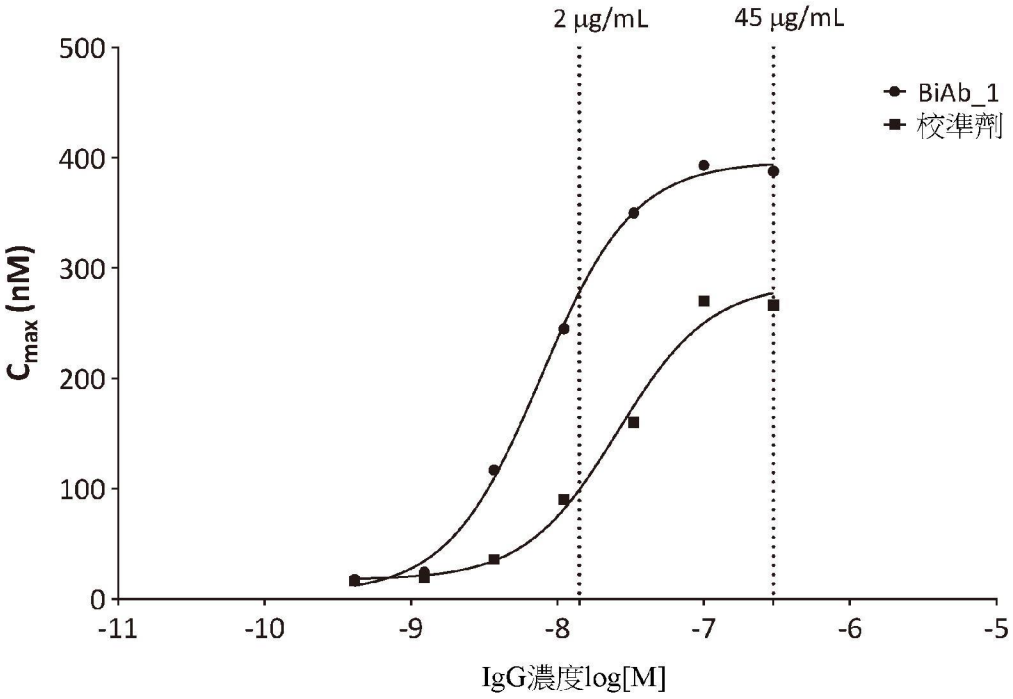

2 μg/mL
45 μg/mL
BiAb_1
校準劑
500
400
300
200
100
0
C_{max} (nM)
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
IgG濃度log[M]

圖34A

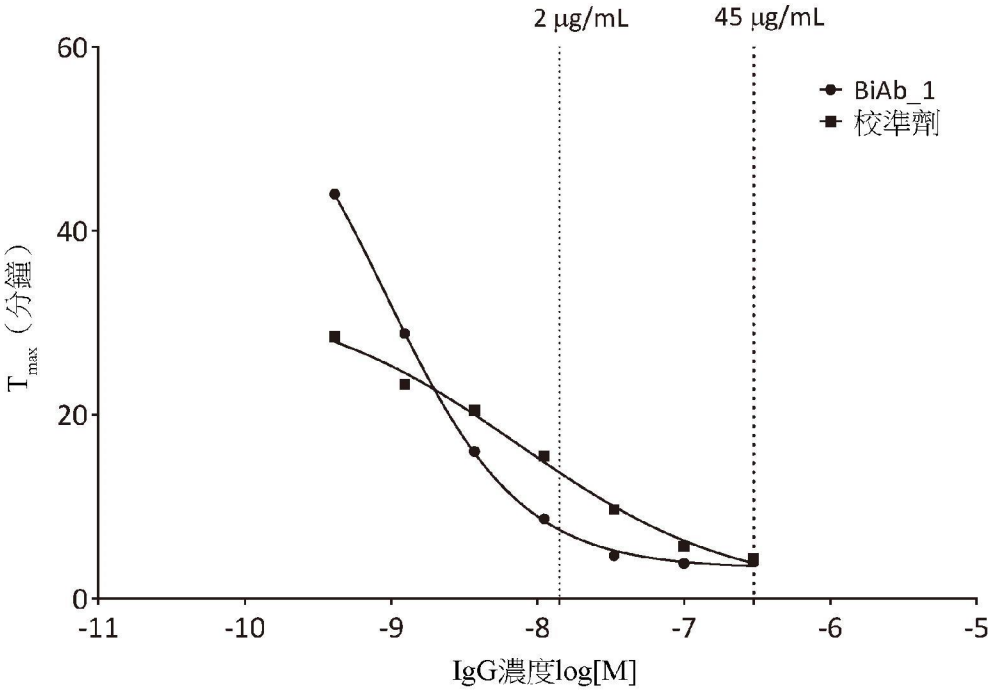

2 μg/mL
45 μg/mL
BiAb_1
校準劑
60
40
20
0
T_{max}（分鐘）
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
IgG濃度log[M]

圖34B

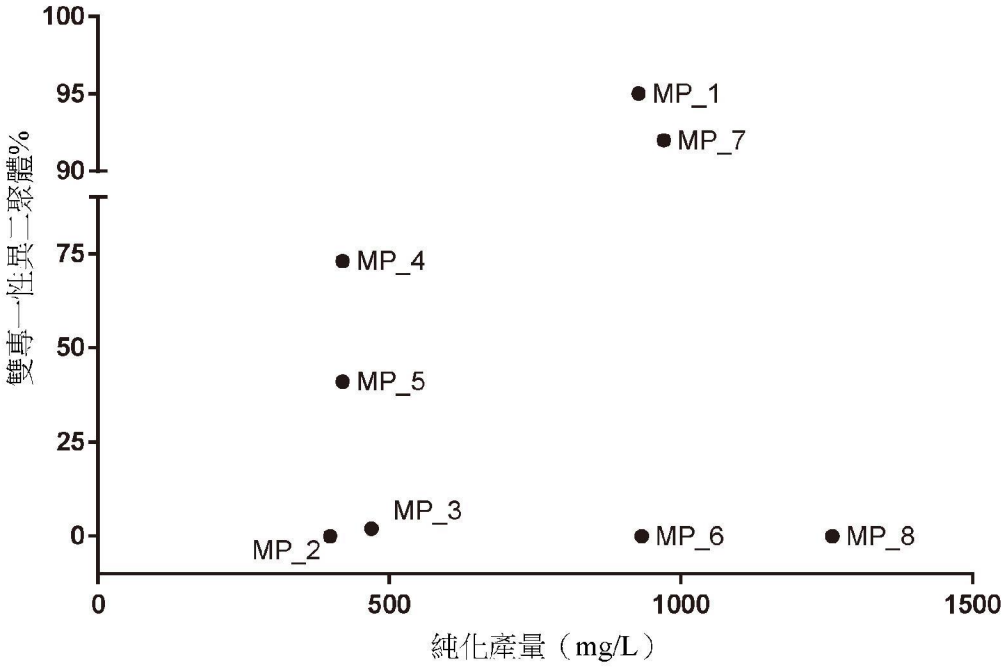

100
95
90
75
50
25
0
雙專一性異二聚體%
MP_1
MP_7
MP_4
MP_5
MP_3
MP_2
MP_6
MP_8
0
500
1000
1500
純化產量（mg/L）

圖35

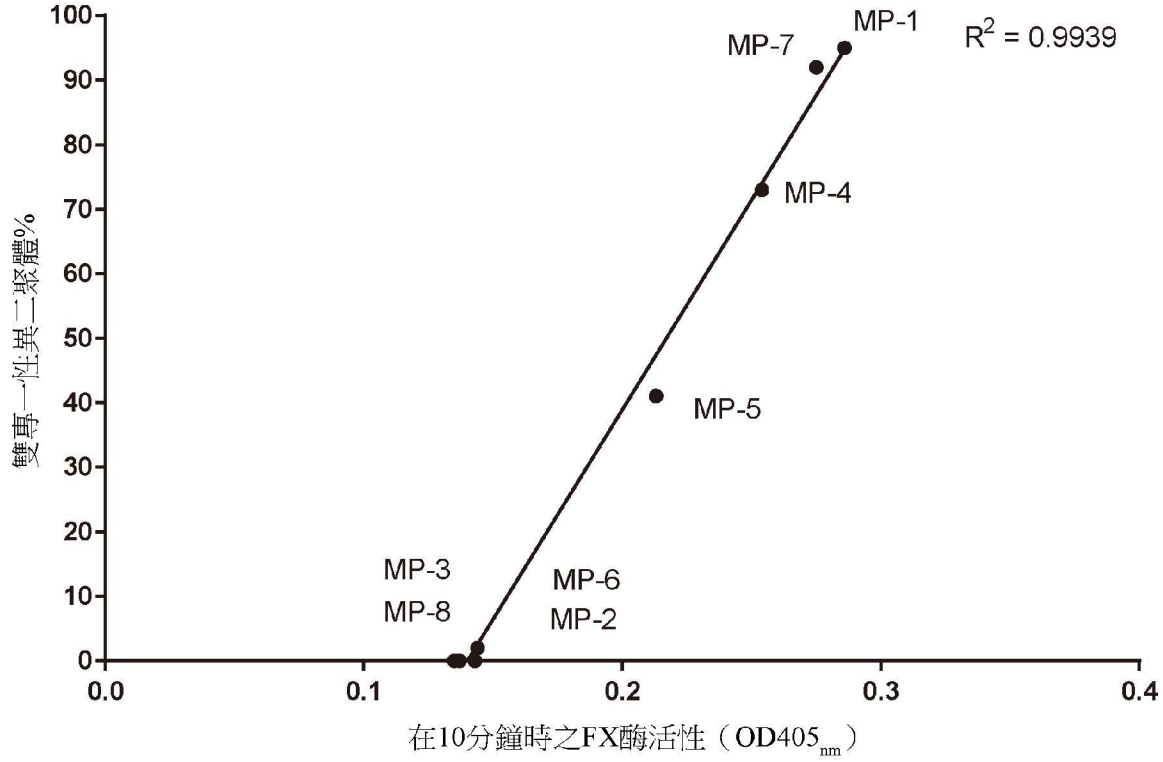

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
雙專一性異二聚體%
在10分鐘時之FX酶活性（OD405nm）
MP-1
MP-7
MP-4
MP-5
MP-3
MP-8
MP-6
MP-2
R2 = 0.9939

圖36

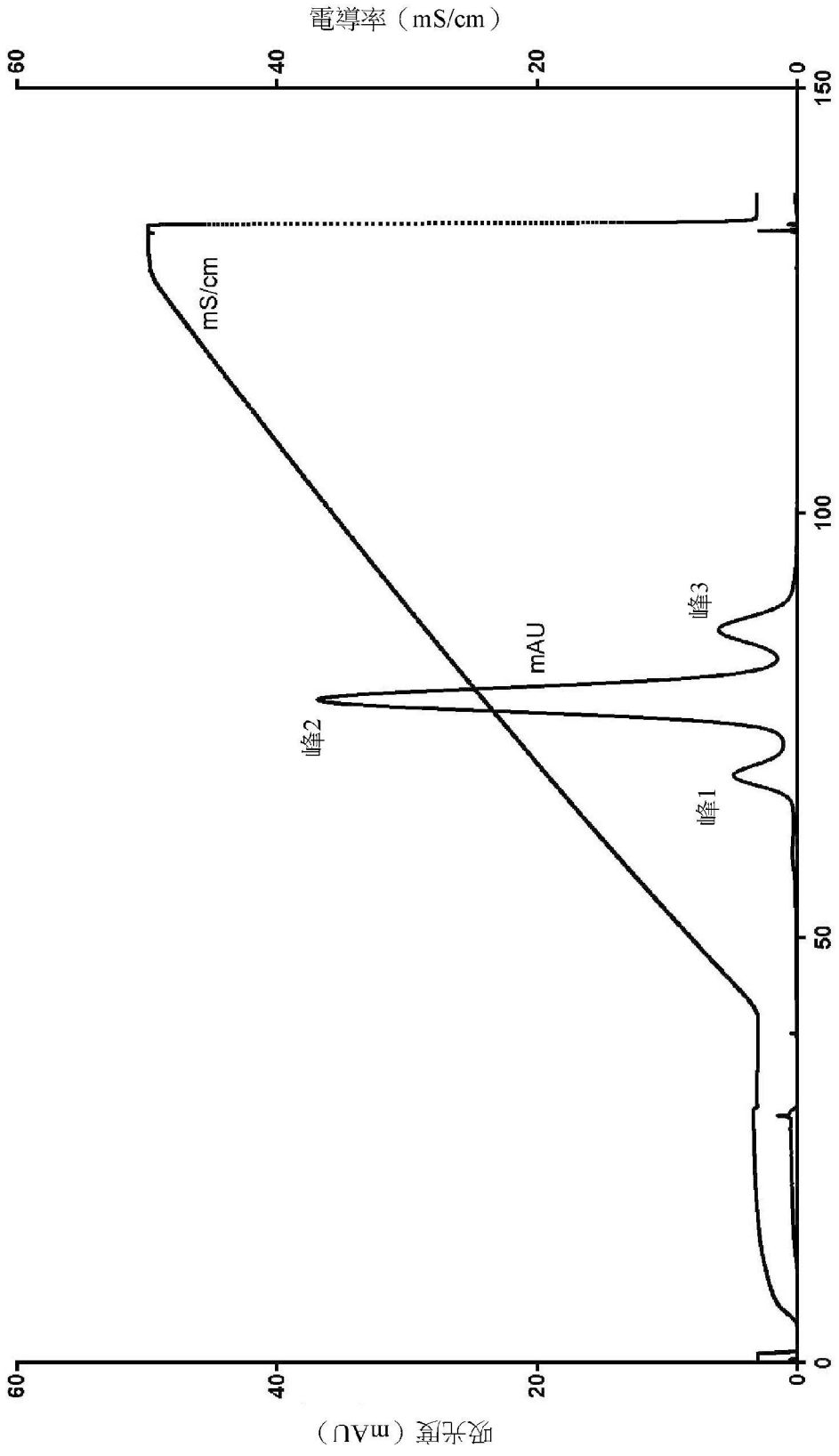


圖37A

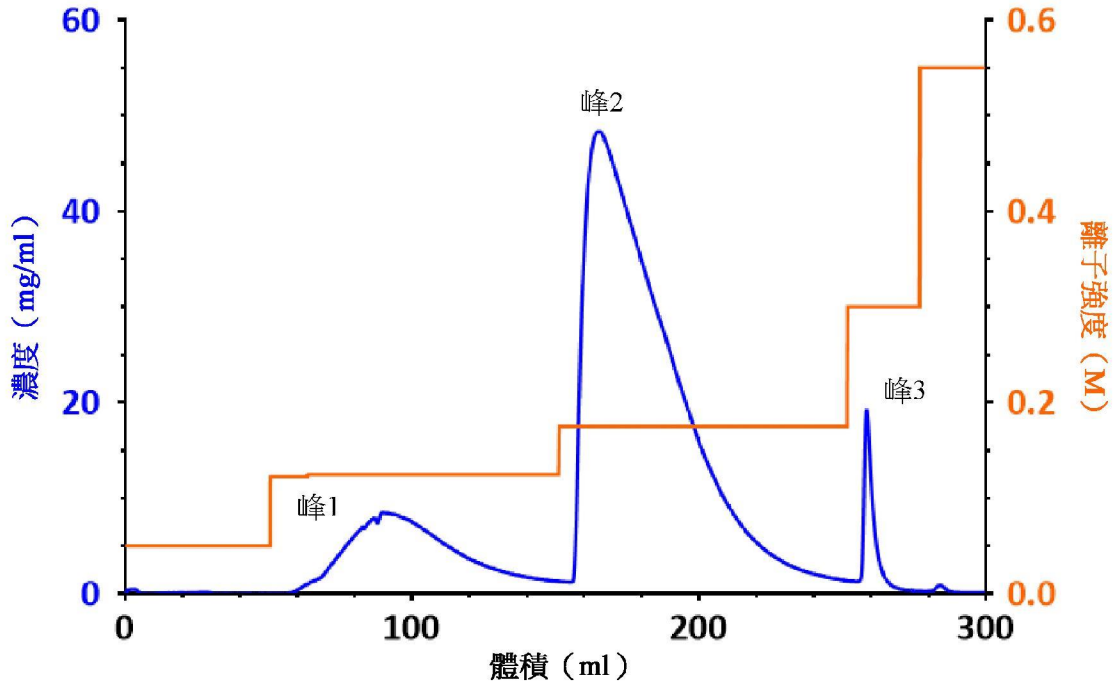

60
40
20
0
0.6
0.4
0.2
0.0
濃度（mg/ml）
離子強度（M）
峰1
峰2
峰3
0
100
200
300
體積（ml）

圖37B

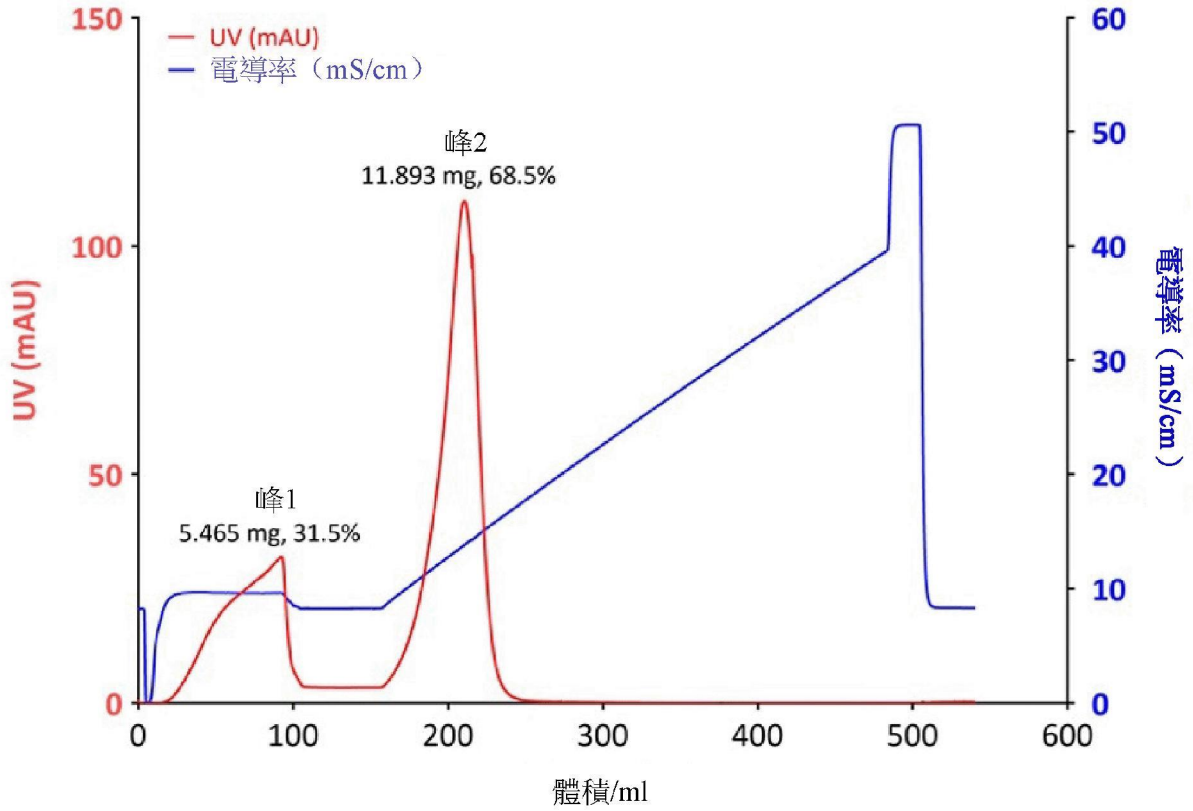
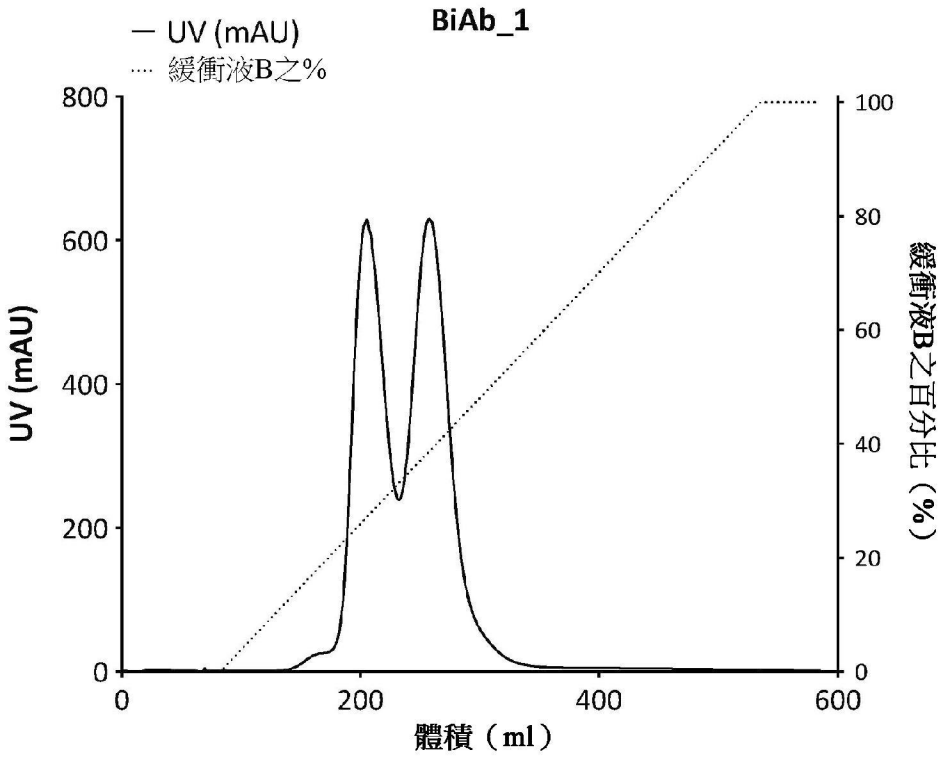

UV (mAU)
電導率（mS/cm）
峰2
11.893 mg, 68.5%
峰1
5.465 mg, 31.5%
150
100
50
0
60
50
40
30
20
10
0
UV (mAU)
電導率（mS/cm）
0
100
200
300
400
500
600
體積/ml

圖37C

(A)


BiAb_1
UV (mAU)
緩衝液B之%
UV (mAU)
緩衝液B之百分比（%）
體積（ml）
0
200
400
600
800
0
20
40
60
80
100

(B)

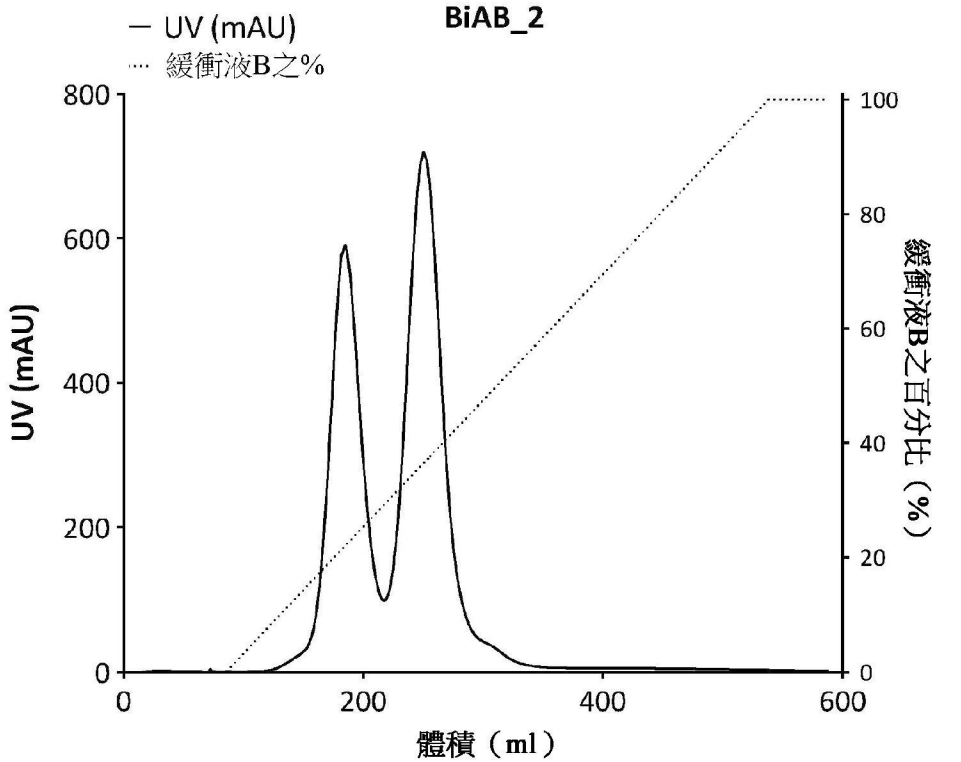
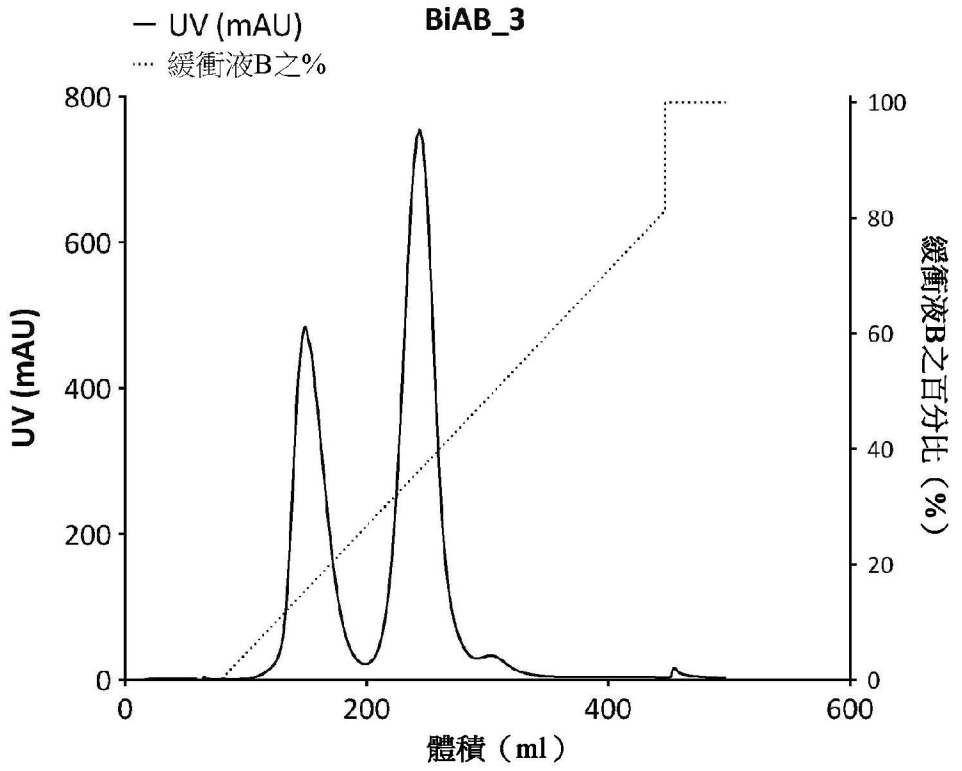

BiAB_2
UV (mAU)
緩衝液B之%
UV (mAU)
緩衝液B之百分比（%）
體積（ml）
0
200
400
600
800
0
20
40
60
80
100

圖38A-B

(C)


— UV (mAU)
···· 緩衝液B之%
BiAB_3
UV (mAU)
緩衝液B之百分比（%）
體積（ml）
0
200
400
600
800
0
20
40
60
80
100

(D)

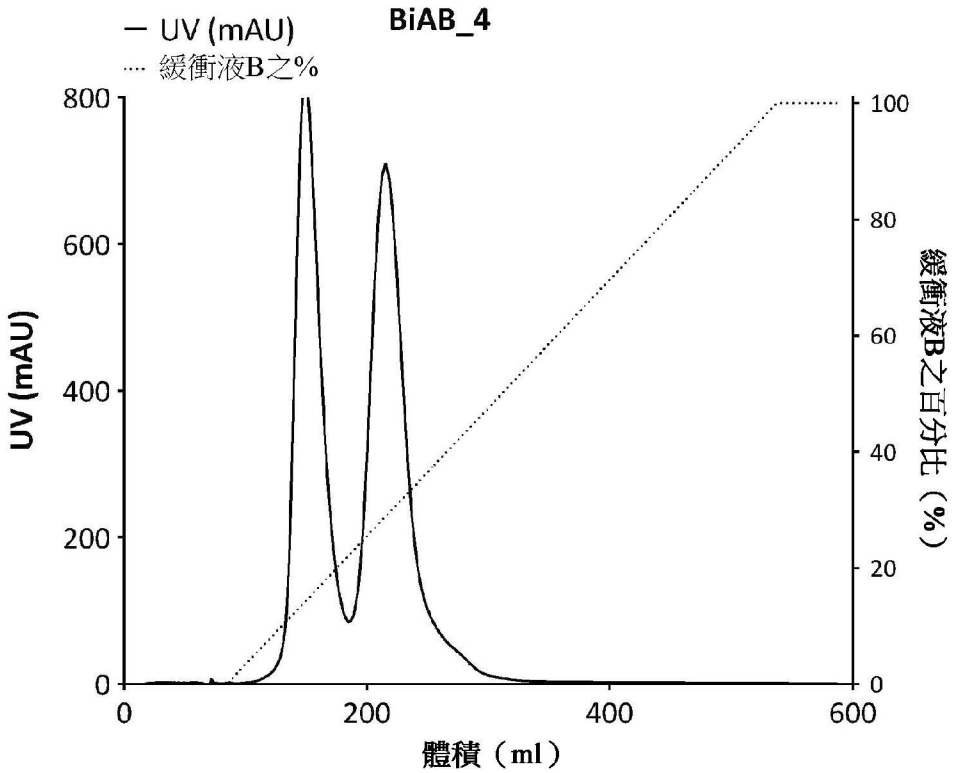

— UV (mAU)
···· 緩衝液B之%
BiAB_4
UV (mAU)
緩衝液B之百分比（%）
體積（ml）
0
200
400
600
800
0
20
40
60
80
100

圖38C-D

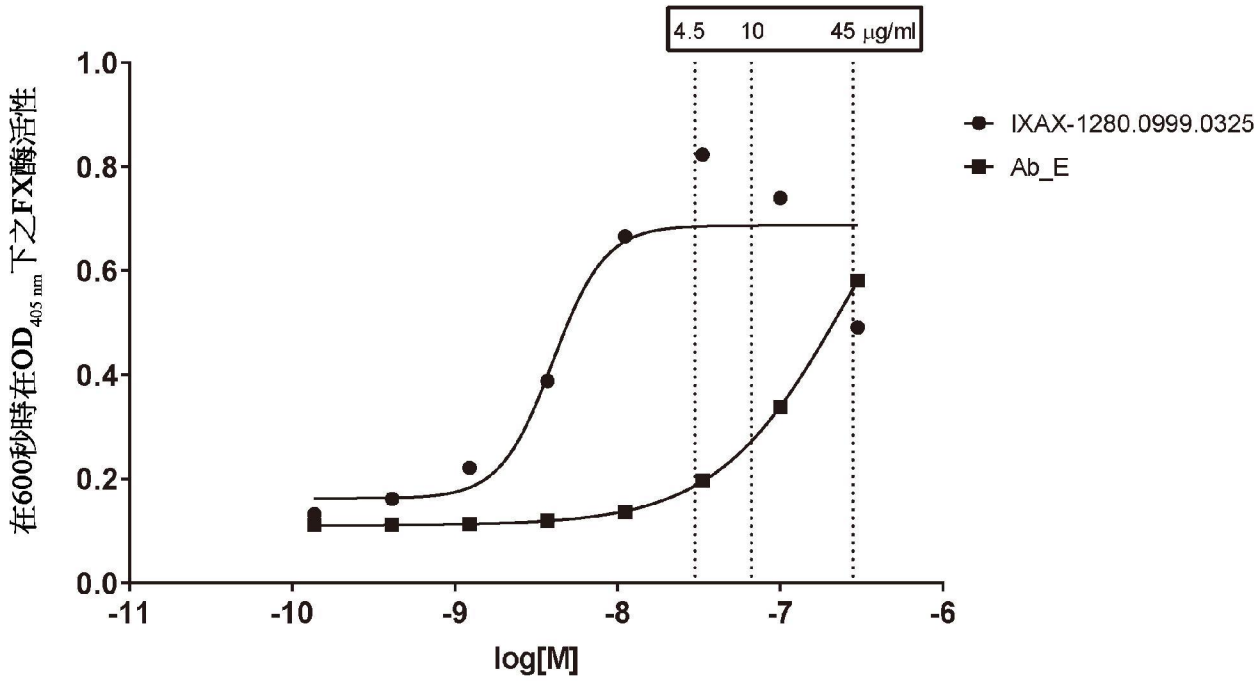

4.5
10
45 μg/ml
IXAX-1280.0999.0325
Ab_E
在600秒時在OD405 nm下之FX酶活性
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-11
-10
-9
-8
-7
-6
log[M]

圖39

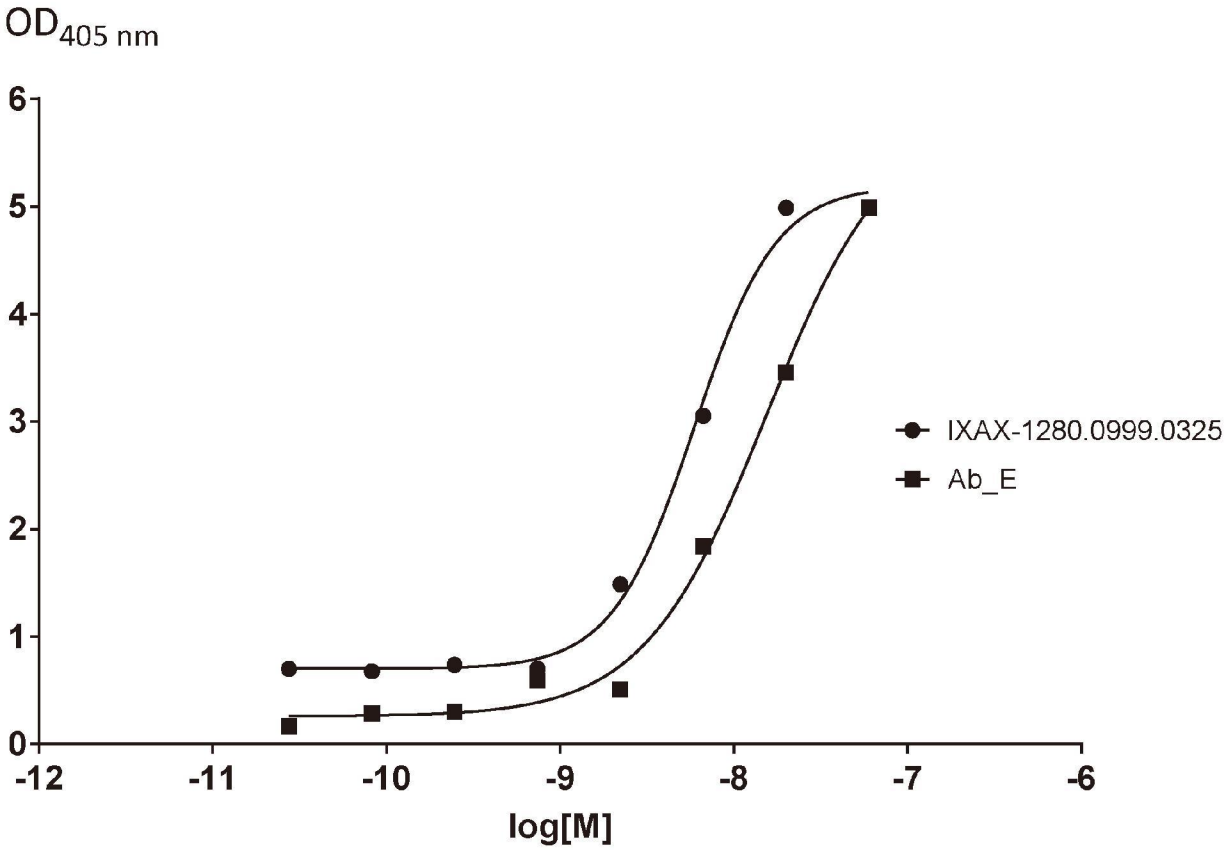


圖40

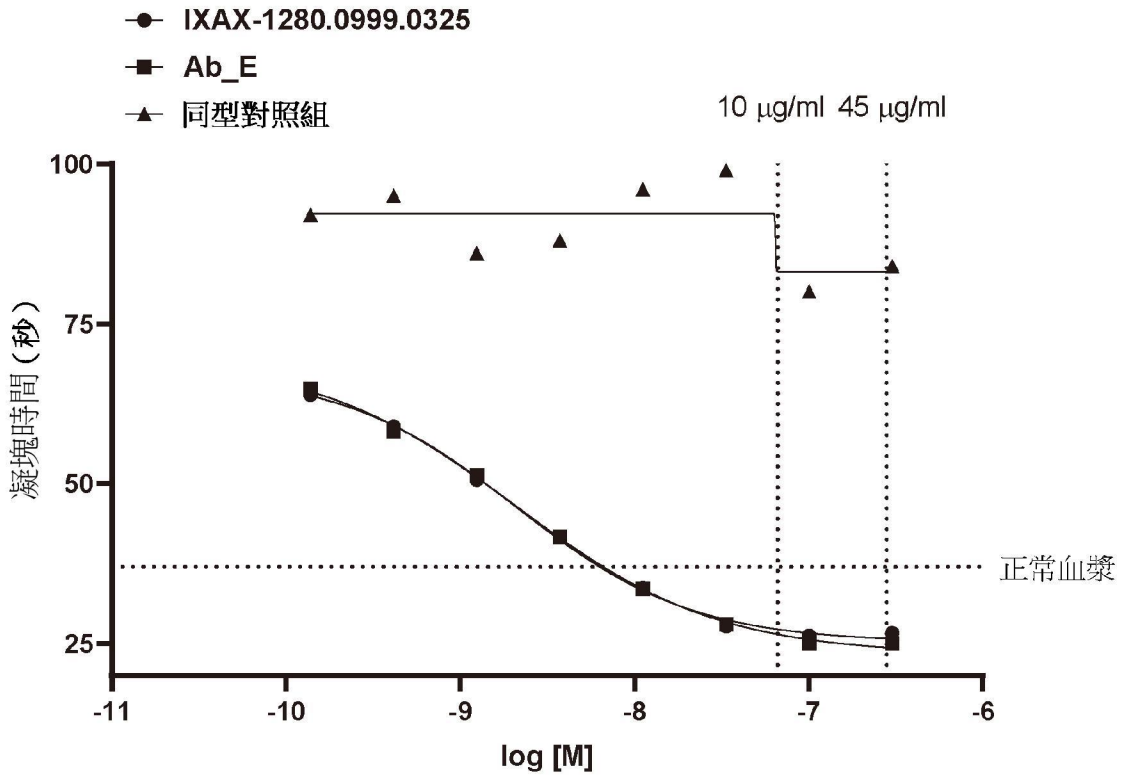

IXAX-1280.0999.0325
Ab_E
同型對照組
10 μg/ml 45 μg/ml
100
75
50
25
凝塊時間（秒）
正常血漿
-11
-10
-9
-8
-7
-6
log [M]

圖41

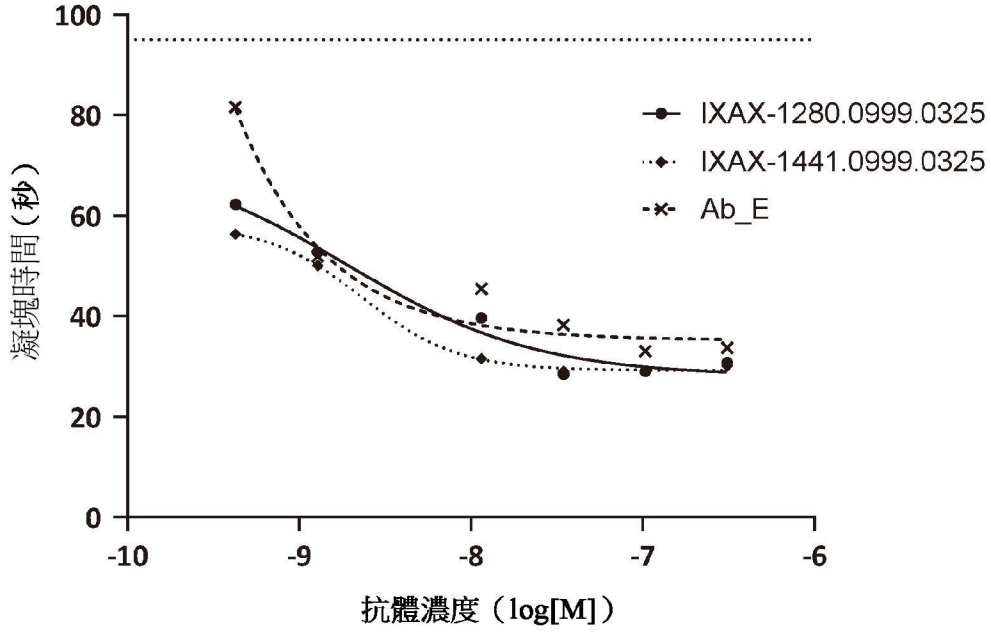

100
80
60
40
20
0
-10
-9
-8
-7
-6
凝塊時間（秒）
抗體濃度（log[M]）
IXAX-1280.0999.0325
IXAX-1441.0999.0325
Ab_E

圖42

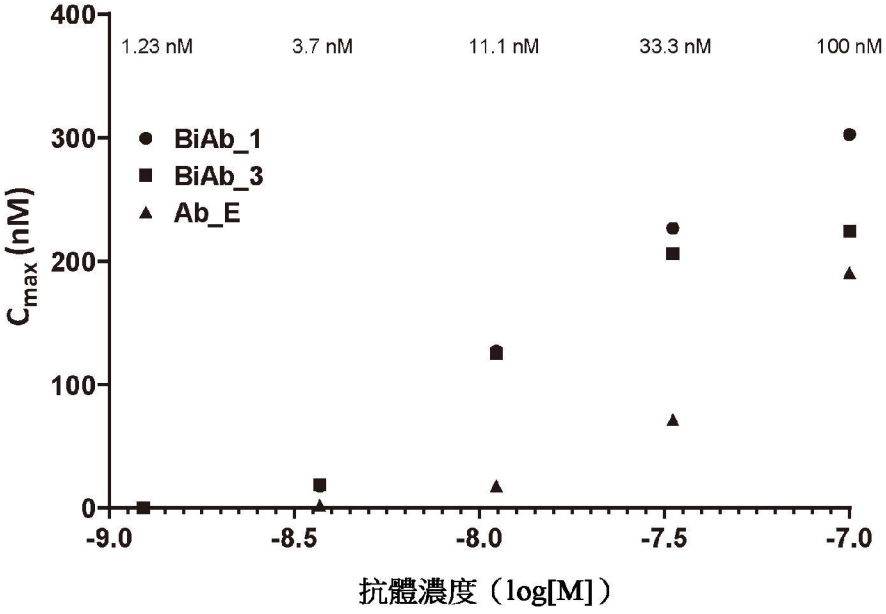

400
300
200
100
0
1.23 nM
3.7 nM
11.1 nM
33.3 nM
100 nM
BiAb_1
BiAb_3
Ab_E
C_{max} (nM)
-9.0
-8.5
-8.0
-7.5
-7.0
抗體濃度（log[M]）

圖43

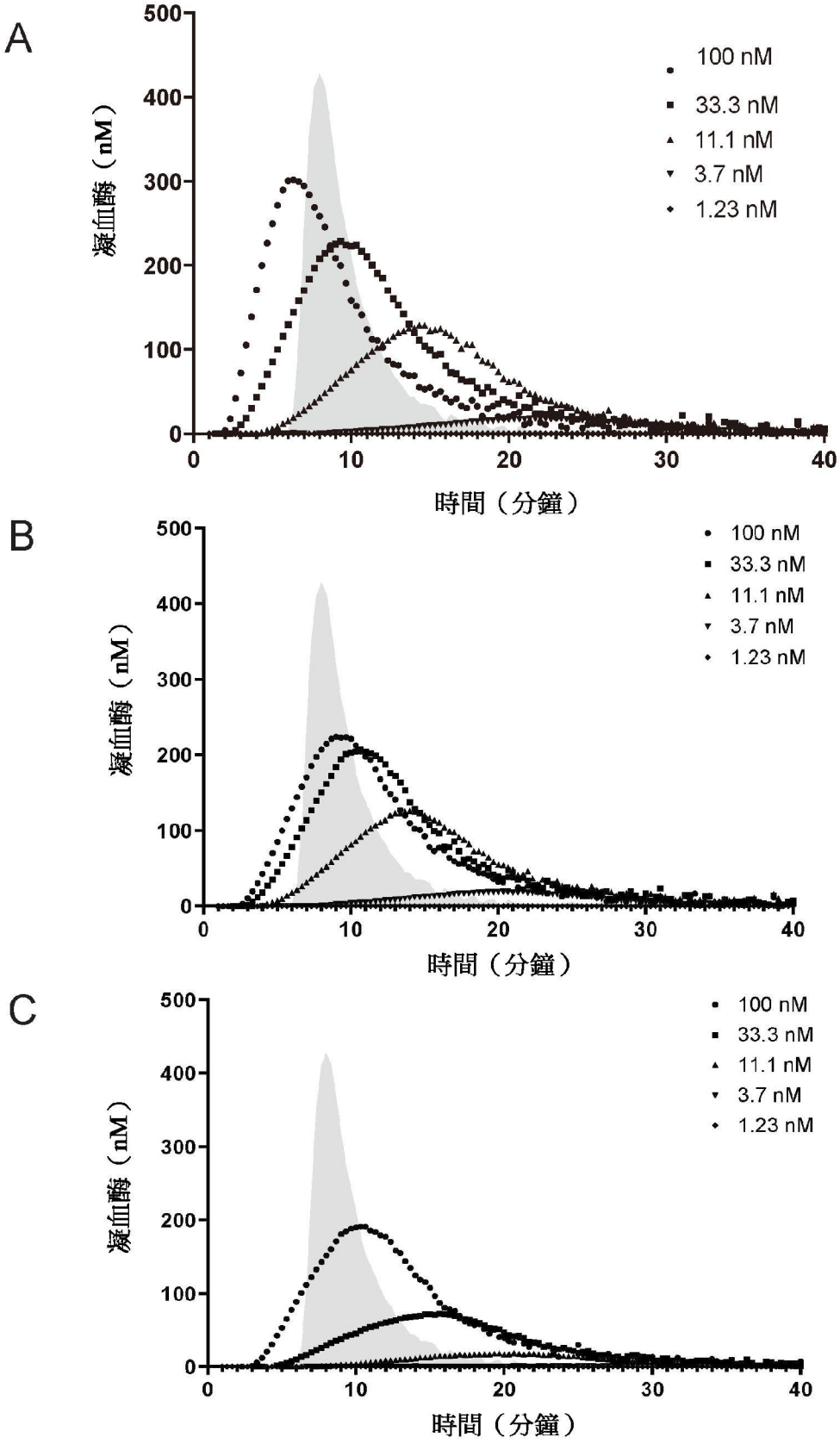

A
凝血酶（nM）
500
400
300
200
100
0
0
10
20
30
40
時間（分鐘）
100 nM
33.3 nM
11.1 nM
3.7 nM
1.23 nM
B
凝血酶（nM）
時間（分鐘）
100 nM
33.3 nM
11.1 nM
3.7 nM
1.23 nM
C
凝血酶（nM）
時間（分鐘）
100 nM
33.3 nM
11.1 nM
3.7 nM
1.23 nM

圖44