



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109476758 B

(45) 授权公告日 2023. 05. 23

(21) 申请号 201780037421.3

(22) 申请日 2017.06.12

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109476758 A

(43) 申请公布日 2019.03.15

(30) 优先权数据
62/349888 2016.06.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.12.14

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/036940 2017.06.12

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/218371 EN 2017.12.21

(73) 专利权人 默沙东有限责任公司
地址 美国新泽西州
专利权人 阿迪马布有限责任公司

(72) 发明人 Z.陈 K.P.埃尔斯沃尔思
J.米利根 E.奥尔德姆

D.赛菲尔特 V.甘地

M.塔布里兹法 B.普林斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 任晓华 万雪松

(51) Int.Cl.
C07K 16/36 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2015322163 A1,2015.11.12
US 2011250207 A1,2011.10.13
CN 104684932 A,2015.06.03
Maurits L等.Two novel inhibitory
anti-human factor XI antibodies prevent
cessation of blood flow in a murine
venous thrombosis model.《Thromb Haemost》
.2013,第110卷(第5期),1065-1073.

审查员 张英朔

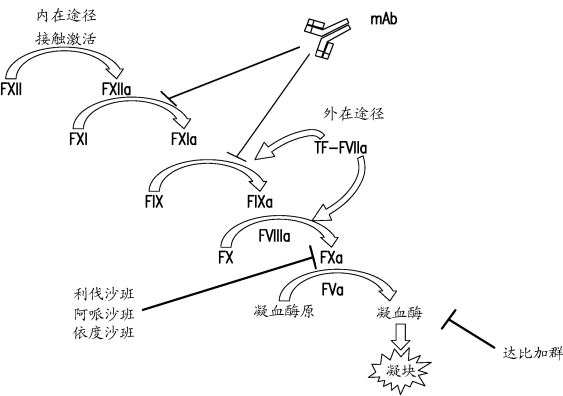
权利要求书3页 说明书73页
序列表97页 附图27页

(54) 发明名称

抗-凝血因子XI抗体

(57) 摘要

描述了结合人凝血因子XI的苹果3结构域并抑制凝血因子XIIa激活FXI以及FXIa激活FIX的抗体。



1. 一种结合凝血因子XI (FXI)的苹果3结构域的抗体或抗原结合片段,其包含(a) SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的HC-CDR 2和SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的HC-CDR 3;和(b) SEQ ID NO:11所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、SEQ ID NO:12所示氨基酸序列的LC-CDR 2和SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的LC-CDR 3。

2. 权利要求1的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含SEQ ID NO:28或29所示氨基酸序列的HC可变结构域以及SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的LC可变结构域。

3. 权利要求1的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体包含HC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列。

4. 权利要求1的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体包含LC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

5. 权利要求1的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗体片段包含:

(a) SEQ ID NO:28所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;或

(b) SEQ ID NO:29所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域。

6. 权利要求5的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体进一步包含HC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列。

7. 权利要求5的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体进一步包含LC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

8. 权利要求1、2、3、4、5、6或7的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段还抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

9. 权利要求1的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体包含:

(a) 具有恒定结构域和可变结构域的HC,其中所述可变结构域构成重链,所述重链包含SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的HC-CDR 2和SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的HC-CDR 3;和

(b) 具有恒定结构域和可变结构域的LC,其中所述可变结构域包含SEQ ID NO:11所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、SEQ ID NO:12所示氨基酸序列的LC-CDR 2和SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的LC-CDR 3。

10. 权利要求9的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体包含HC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列。

11. 权利要求9的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体包含LC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

12. 权利要求1的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体包含:

SEQ ID NO:41、43、53、55、65、67、77或79所示氨基酸序列的HC;和

SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的LC,其中所述抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

13. 编码权利要求1或2的任何一种抗体或抗原结合片段的轻链可变结构域和重链可变

结构域的分离的核酸分子,或者编码权利要求1或2的任何一种抗体或抗原结合片段的轻链可变结构域的分离的核酸分子和编码权利要求1或2的任何一种抗体或抗原结合片段的重链可变结构域的分离的核酸分子。

14. 用于治疗血栓栓塞病症或疾病的组合物,其包含权利要求1-12中任一项的抗体或抗原结合片段和药学上可接受的载体或稀释剂。

15. 权利要求1-12中任一项的抗体在制备用于治疗血栓栓塞病症或疾病的药物中的用途。

16. 一种生产结合凝血因子XI (FXI)的苹果3结构域的抗体或抗原结合片段的方法,所述抗体或抗原结合片段包含:

(i) 重链可变结构域,其包含SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的HC-CDR 2和SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的HC-CDR 3;和

(ii) 轻链可变结构域,其包含SEQ ID NO:11所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、SEQ ID NO:12所示氨基酸序列的LC-CDR 2和SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的LC-CDR 3,所述方法包括:

提供包含编码所述重链的核酸分子和编码所述轻链的核酸分子的宿主细胞;和在足以生产所述抗体或抗原结合片段的条件和时间培养所述宿主细胞。

17. 权利要求16的方法,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:28或29所示的氨基酸序列,且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:30所示的氨基酸序列。

18. 权利要求16的方法,其中所述抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域。

19. 权利要求16的方法,其中所述抗体包含IgG4同种型的重链恒定结构域。

20. 权利要求16的方法,其中所述抗体包含重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列。

21. 权利要求16的方法,其中所述轻链包含人κ轻链或人λ轻链。

22. 权利要求16的方法,其中所述抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

23. 权利要求16的方法,其中所述宿主细胞是中国仓鼠卵巢细胞或人胚肾293细胞。

24. 权利要求16的方法,其中所述宿主细胞是酵母或丝状真菌细胞。

25. 包含权利要求1-12的任一种抗体的组合物,其中所述抗体或抗原结合片段从包含编码所述重链的核酸分子和编码所述轻链的核酸分子的宿主细胞获得。

26. 权利要求25的组合物,其中所述抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域。

27. 权利要求25的组合物,其中所述抗体包含IgG4同种型的重链恒定结构域。

28. 权利要求25的组合物,其中所述抗体包含重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列。

29. 权利要求25的组合物,其中所述轻链包含人κ轻链或人λ轻链。

30. 权利要求25的组合物,其中所述抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

31. 权利要求25的组合物,其中所述宿主细胞是中国仓鼠卵巢细胞或人胚肾293细胞。

32. 权利要求25的组合物,其中所述宿主细胞是酵母或丝状真菌细胞。

33. 一种结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域的抗体或抗原结合片段,其包含:SEQ ID NO: 29中所示的氨基酸序列的重链可变结构域(V_H)和SEQ ID NO: 30中所示的氨基酸序列的轻链可变结构域(V_L)。

34. 权利要求33的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体进一步包含SEQ ID NO: 16或17中所示的氨基酸序列的重链恒定结构域和SEQ ID NO: 20中所示的氨基酸序列的轻链恒定结构域。

35. 权利要求33的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体进一步包含缺乏在位置297处的天冬酰胺的N-糖基化的IgG1同种型的重链恒定结构域。

36. 一种用于治疗血栓栓塞病症或疾病的组合物,其包含权利要求33的抗体或抗原结合片段和药学上可接受的载体或稀释剂。

37. 一种结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域的抗体,其包含SEQ ID NO: 43中所示的氨基酸序列的重链和SEQ ID NO: 31中所示的氨基酸序列的轻链。

38. 一种用于治疗血栓栓塞病症或疾病的组合物,其包含结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域的抗体和药学上可接受的载体或稀释剂,其中所述抗体包含SEQ ID NO: 43中所示的氨基酸序列的重链和SEQ ID NO: 31中所示的氨基酸序列的轻链。

39. 一种结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域的抗体,其包含SEQ ID NO: 67中所示的氨基酸序列的重链和SEQ ID NO: 31中所示的氨基酸序列的轻链。

40. 一种用于治疗血栓栓塞病症或疾病的组合物,其包含结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域的抗体和药学上可接受的载体或稀释剂,其中所述抗体包含SEQ ID NO: 67中所示的氨基酸序列的重链和SEQ ID NO: 31中所示的氨基酸序列的轻链。

抗-凝血因子XI抗体

[0001] 与相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年6月14日提交的美国临时申请No:62/349,888的利益,且该临时申请整体引入本文作为参考。

[0003] 发明背景

[0004] (1) 发明领域

[0005] 本发明涉及结合人凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制凝血因子XIIa激活FXI以及FXIa对因子IX (FIX) 的活性的抗体。

[0006] (2) 相关技术描述

[0007] 血栓栓塞性疾病,包括静脉和动脉血栓形成,仍然是西方社会发病率和死亡率的主要原因,尽管有许多类抗凝剂是可用的,如维生素K拮抗剂(VKAs)、肝素和直接凝血酶抑制剂(Weitz等人,Chest 2008, 133:234S-256S; Hawkins,Pharmacotherapy 2004, 24:62S-65S)。这些药物在降低血栓形成的风险中有效,但它们伴随着多种局限性。例如,VKAs(例如华法林)已经是口服抗凝的支柱,但VKA疗法的管理由于其显著的出血风险、起效缓慢和作用抵消、以及多种饮食和药物相互作用而复杂化(Hawkins,同前引; Ansell J等人,Chest 2008, 133:160S-198S)。与华法林相比,非维生素K拮抗剂口服抗凝剂(NOACs,包括利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依度沙班(edoxaban)和达比加群(dabigatran))已表现出至少不差的功效,其食物和药物相互作用较少且无需监控。然而,NOACs仍然增加出血的风险,如在其用于心房纤颤中的中风预防的登记试验中主要或非主要临床相关出血的接近15%年发病率所证实的(Connolly等人,N Engl J Med 2009, 361:1139-1151; Patel等人,N Engl J Med 2011, 365:883-891; Granger等人,N Engl J Med 2011, 365:981-992; Giugliano等人,N Engl J Med 2013, 369:2093-2104)。这很大程度上归因于NOACs靶向对于正常凝血(止血)必不可少的蛋白质(凝血因子Xa (FXa) 和凝血酶)。因此,在预防和治疗血栓形成性疾病或病症中具有更好的安全概况的新疗法是未满足的需要。

[0008] 在血液凝固级联的经典瀑布模型中(图1A),凝血由外在(组织因子(TF)激活的)途径或内在的(接触激活的)途径触发,两者都进入以凝血酶生成和血纤蛋白形成告终的共同途径(Furie & Furie,Cell 1988, 53:505-518; Gailani & Renne,J Thromb Haemost 2007, 5:1106-1112)。当存在于内皮下膜和动脉粥样硬化病变中的TF变得暴露于流动的血液并与凝血因子VIIa (FVIIa) 形成复合体时,外在级联开始。TF-FVIIa复合体(外在的tenase复合体)然后触发共同途径,即FX的活化以形成FXa,FXa转而将凝血酶原转化为凝血酶。TF-FVIIa复合体还可以激活凝血因子IX (FIX) 以形成FIXa。与凝血因子VIII (FVIIIa) 复合的FIXa(内在的tenase复合体)也可以切割FX底物。当FXIIa通过来自带负电荷的表面(例如胶原蛋白和糖胺聚糖)的接触激活形成并通过序贯激活FXI、FIX、FX和凝血酶原来增殖凝血酶生成时,内在级联开始。凝血酶作为凝固级联中的末端蛋白酶,可以通过在反馈机制中直接激活FXI来进一步促成FXIa的生成。全血中另一种重要的止血组分血小板可以通过凝血酶活化,且也可以随后支持FXIa形成。凝血酶生成的FXI-依赖性扩增可通过激活凝

血酶可激活的血纤维蛋白溶解作用抑制剂(TAFI)间接调节血纤维蛋白溶解作用。因此,FXI与止血系统中的几种组分相互作用,并在血液凝固和血栓形成中起关键作用(Gailani & Renne同前引; Emsley等人,Blood 2010, 115:2569-2577)。

[0009] 凝血因子XI (FXI)是由相同的80 KDa亚基组成的二聚体,并且每个亚基从N-末端开始由四个苹果结构域(A1、A2、A3和A4)和催化结构域组成(参见图1B)。FXI是在与高分子量激肽原(HK)的复合体中循环的酶原。HK与FXI中的A2结构域结合,且是FXIIa激活FXI至FXIa的生理辅因子。FXI中剩余的苹果结构域也介导重要的生理功能。例如,FXI-结合外部位(exosite)定位于A3中,而FXIIa-结合位点位于A4中。对FXI二聚化至关重要的残基也定位于A4中(Emsley等人,同前引)。

[0010] 近年来,多方努力已证明FXI在血栓形成的病理过程中起关键作用,对止血的贡献相对较小,并因此是血栓形成的有希望的靶。支持这一概念的关键数据总结如下:(1)在Ionis Pharmaceuticals Inc.的FXI反义寡核苷酸(ASO) II期试验(Buller等人,N Engl J Med 2015, 372:232-240)中,在接受全膝关节成形术的患者中,与依诺肝素相比,FXI ASO引起了静脉血栓栓塞(VTE)的显著减少,其具有较少出血的趋势;(2)人类遗传学和流行病学研究(Duga等人,Semin Thromb Hemost 2013; Chen等人,Drug Discov Today 2014; Key,Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2014, 2014:66-70)表明严重的FXI缺乏症(血友病C)赋予降低的缺血性中风和深部静脉血栓形成的风险;相反,增加的FXI水平与VTE和缺血性中风的更高风险有关;(3)许多临床前研究证明,FXI(a)抑制或功能丧失介导了深刻的血栓保护(thromboprotection)而不损害止血(Chen等人,同前引)。值得注意的是,单克隆抗体14E11和1A6在狒狒AV分流血栓形成模型中产生显著的血栓减少(美国专利号8,388,959;美国专利号US8,236,316;Tucker等人,Blood 2009, 113:936-944; Cheng等人,Blood 2010, 116:3981-3989)。此外,14E11(因为它与小鼠FXI交叉反应)在小鼠急性缺血性中风的实验模型中提供了保护(Leung等人,Transl Stroke Res 2012, 3:381-389)。在确认FXI为具有最小出血风险的抗血栓形成靶的临床前模型中还已经报道了额外的FXI-靶向mAbs(van Montfoort等人,Thromb Haemost 2013, 110;Takahashi等人,Thromb Res 2010, 125:464-470;van Montfoort,博士论文,阿姆斯特丹大学,阿姆斯特丹,荷兰,2014年11月14日)。因此,与目前的标准护理(standard-of-care)抗凝剂相比,FXI的抑制是新型抗凝血疗法的有希望的策略,其具有改善的利益-风险概况(benefit-risk profile)。

[0011] 目前,对于患有严重或末期肾病(ESRD)的患者,存在对抗凝血疗法的大量未满足的医疗需要。美国约有650,000名患者患有严重或ESRD,且这些患者的血栓形成和血栓栓塞并发症(MI、中风/ TIA、周围动脉疾病(PAD)、血管出入口衰竭(vascular access failure))的发生率极高。ESRD患者也比一般人群更可能具有出血事件。由于在ESRD患者中通常不会开任何类型的抗凝处方(由于ESRD中出血风险和缺乏非维生素K拮抗剂口服抗凝剂(NOACs)的数据),因此需要在这些患者中的具有可接受的利益-风险概况的抗凝血疗法。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明提供能够选择性结合凝血因子XI(抗-FXI抗体)并抑制血液凝固和相关血栓形成的人抗体,优选不损害止血。组合物包括能够结合凝血因子XI的苹果3(A3)结构域的确定表位的抗凝血因子XI抗体。这些抗体通过抑制酶原形式FXI在FXIIa的作用下向其活化

形式FXIa的转化,并抑制FXIa-介导的FIX活化而表现出中和活性。该抗体可用于FXI抑制,与抑制更下游的凝固因子如FXa和凝血酶相比,其可赋予临床相关的抗凝血作用,具有降低的出血并发症的风险以及因此扩大的治疗指数。因此,这些抗体提供了预防血栓栓塞并发症的治疗方法,例如心房纤颤中的中风预防 (SPAF)。

[0014] 一个可能受益于FXI抑制的有血管血栓形成危险的未满足其需要的 (unserved) 群组是严重和末期肾病 (ESRD) 人群,其中由于担心出血,一般不使用非维生素K拮抗剂口服抗凝剂 (NOACs),这导致缺乏临床试验经验。本文的抗体提供了用于预防ESRD患者中血栓形成性并发症的新型抗凝剂疗法。本文的抗体可提供临床相关的抗凝血功效,伴随着ESRD患者中可接受的出血风险。

[0015] 除了ESRD和SPAF之外,FXI抑制也可在有血栓形成高风险的额外的患者部分中指出。这些包括:1) 矫形外科手术中的静脉血栓栓塞 (VTE) 预防和/或VTE的二级预防;2) PAD中减少血管重建和/或减少主要不良肢体事件 (MALE);3) ACS中的辅助治疗。

[0016] 本发明提供了抗体或抗原结合片段,其包含 α FXI-18623p家族、 α FXI-18611p家族或 α FXI-18611家族的抗-FXI抗体的至少6个互补决定区 (CDRs) 或 α FXI-18623p家族、 α FXI-18611p家族或 α FXI-18611家族的抗-FXI抗体的至少6个互补决定区 (CDRs),其中所述6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,其中 α FXI-18623家族的抗体包含具有SEQ ID NO:28或29所示氨基酸序列的重链 (HC) 可变区和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的LC可变区; α FXI-18611p家族的抗体包含具有SEQ ID NO:21或22所示氨基酸序列的HC可变区和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链 (LC) 可变区;且 α FXI-18611家族的抗体包含具有SEQ ID NO:23或24所示氨基酸序列的HC可变区和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的LC可变区。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0017] 在本发明的进一步方面或实施方案中,六个CDRs包含 α FXI-18623p家族、 α FXI-18611p家族或 α FXI-18611家族的抗-FXI抗体的HC的CDR1、CDR2和CDR3和 α FXI-18623p家族、 α FXI-18611p家族或 α FXI-18611家族的LC的CDR1、CDR2和CDR3或由其组成,其中 α FXI-118623家族的抗体包含具有SEQ ID NO:28或29所示氨基酸序列的HC可变区和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的LC可变区; α FXI-18611p家族的抗体包含具有SEQ ID NO:21或22所示氨基酸序列的重链 (HC) 可变区和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链 (LC) 可变区;并且, α FXI-18611家族的抗体包含具有SEQ ID NO:23或24所示氨基酸序列的HC可变区和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的LC可变区。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0018] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体或抗原结合片段包含具有选自由SEQ ID NO:21、22、23和24组成的氨基酸序列组的氨基酸序列的HC可变区;和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的LC可变区;其中HC可变区框架可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且LC可变区框架可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0019] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体或抗原结合片段包含具有选自由SEQ ID NO:21、22、23和24组成的氨基酸序列组的氨基酸序列的HC可变区;和具有SEQ ID NO:25

所示氨基酸序列的LC可变区。

[0020] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体或抗原结合片段包含具有选自由SEQ ID NO:28和29组成的氨基酸序列组的氨基酸序列的HC可变区;和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的LC可变区;其中HC可变区框架可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且LC可变区框架可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0021] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体或抗原结合片段包含具有选自由SEQ ID NO:28和29组成的氨基酸序列组的氨基酸序列的HC可变区;和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的LC可变区。

[0022] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域。在进一步的方面,恒定结构域可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。在特定方面,恒定结构域可包含C-末端赖氨酸或可缺乏C-末端赖氨酸。

[0023] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人IgG1或IgG4同种型的重链恒定结构域。在进一步的方面,重链恒定结构域是IgG4同种型的,并且进一步包括在位置228 (EU编号)用脯氨酸取代丝氨酸残基,其对应于SEQ ID NO:16或17的位置108 (丝氨酸在位置108)。

[0024] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含HC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列。

[0025] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人 κ 或 λ 型的轻链恒定结构域。

[0026] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含LC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

[0027] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体或抗原结合片段包含具有选自由SEQ ID NO:33、35、37、39、45、47、49、51、57、59、61、63、69、71、73和75组成的氨基酸序列组的氨基酸序列的HC;和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的LC。

[0028] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体或抗原结合片段包含具有由选自SEQ ID NO:41、43、53、55、65、67、77和79组成的氨基酸序列组的氨基酸序列的HC;和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的LC。

[0029] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其包含(a)具有SEQ ID NO:28所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(b)具有SEQ ID NO:29所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(b)具有SEQ ID NO:21所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(c)具有SEQ ID NO:22所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(d)具有SEQ ID NO:23所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域,或(e)具有SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域。

[0030] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI)的苹果3结

构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0031] 在特定实施方案中,HC和LC可变区可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0032] 在特定实施方案中,HC和LC恒定结构域可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。在特定方面,恒定结构域可包含C-末端赖氨酸或可缺乏C-末端赖氨酸。

[0033] 在特定实施方案中,HC和LC可变区可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,且HC和LC恒定结构域可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。在特定方面,恒定结构域可包含C-末端赖氨酸或可缺乏C-末端赖氨酸。

[0034] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体进一步包含HC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0035] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体进一步包含LC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0036] 在本发明的另一方面或实施方案中,抗体或抗原结合片段包含(a)具有SEQ ID NO:28所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(b)具有SEQ ID NO:29所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(c)具有SEQ ID NO:21所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(d)具有SEQ ID NO:22所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(e)具有SEQ ID NO:23所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域,(f)具有SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(g) (a)、(b)、(c)、(d)、(e)或(f)的变体,其中HC可变区框架包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;或(h) (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)或(g)的变体,其中LC可变区框架包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0037] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含(a)具有恒定结构域和可变结构域的重链(HC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:3所示氨基酸序列的HC-CDR 3;(b)具有恒定结构域和可变结构域的重链(HC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:4所示氨基酸序列的HC-CDR 3;或(c)具有恒定结构域和可变结构域的重链(HC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的HC-CDR 3。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0038] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域。在进一步的方面,与人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的天然重链恒定结构域的氨基酸序列相比,恒定结构域可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。在特定方面,恒定结构域可包含C-末端赖氨酸或可缺乏C-末端赖氨酸。

[0039] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人IgG1或IgG4同种型的重链恒定结构域。在进一步的方面,重链恒定结构域是IgG4同种型的,并且进一步包括在位置228 (EU编号)用脯氨酸取代丝氨酸残基,其对应于SEQ ID NO:16或17的位置108 (丝氨酸在位置108)。

[0040] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16或17所示的氨基酸序列。在进一步的方面,恒定结构域可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0041] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1重链恒定域,其包含SEQ ID NO:18或19所示的氨基酸序列。在进一步的方面,恒定结构域可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0042] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其包含:

[0043] (a) 具有恒定结构域和可变结构域的轻链(LC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的LC-CDR 3;或

[0044] (b) 具有恒定结构域和可变结构域的轻链(LC),其中所述可变结构域构成轻链,所述轻链包含具有SEQ ID NO:11所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:12所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的LC-CDR 3。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0045] 在本发明的进一步方面或实施方案中,轻链(LC) 包含人 κ 轻链或人 λ 轻链,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

[0046] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16或17所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0047] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:18或19所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0048] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其包含:

[0049] (a) 具有恒定结构域和可变结构域的重链(HC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列

的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:3所示氨基酸序列的HC-CDR 3;和

[0050] (b) 具有恒定结构域和可变结构域的轻链(LC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的LC-CDR 3。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0051] 在本发明的进一步方面或实施方案中,轻链包含人κ轻链或人λ轻链,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

[0052] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域,或其与天然IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的氨基酸序列相比包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI的苹果3结构域 (FXI)并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在进一步的方面,恒定结构域可包含C-末端赖氨酸或可缺乏C-末端赖氨酸。

[0053] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人IgG1或IgG4同种型的重链恒定结构域,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在进一步的方面,重链恒定结构域是IgG4同种型的,并且进一步包括在位置228 (EU编号)用脯氨酸取代丝氨酸残基,其对应于SEQ ID NO:16或17的位置108 (丝氨酸在位置108)。

[0054] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16或17所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0055] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:18或19所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0056] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其包含:

[0057] (a) 具有恒定结构域和可变结构域的重链(HC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:4所示氨基酸序列的HC-CDR 3;和

[0058] (b) 具有恒定结构域和可变结构域的轻链(LC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的LC-CDR 3。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0059] 在本发明的进一步方面或实施方案中,轻链包含人 κ 轻链或人 λ 轻链,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO: 20所示的氨基酸序列。

[0060] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域,或其与天然IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的氨基酸序列相比包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI的苹果3结构域 (FXI) 并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在进一步的方面,恒定结构域可包含C-末端赖氨酸或可缺乏C-末端赖氨酸。

[0061] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人IgG1或IgG4同种型的重链恒定结构域,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在进一步的方面,重链恒定结构域是IgG4同种型的,并且进一步包括在位置228 (EU编号) 用脯氨酸取代丝氨酸残基,其对应于SEQ ID NO:16或17的位置108 (丝氨酸在位置108)。

[0062] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16或17所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0063] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:18或19所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0064] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其包含:

[0065] (a) 具有恒定结构域和可变结构域的重链(HC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的HC-CDR 3;和

[0066] (b) 具有恒定结构域和可变结构域的轻链(LC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:11所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:12所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的LC-CDR 3。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0067] 在本发明的进一步方面或实施方案中,轻链包含人 κ 轻链或人 λ 轻链,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO: 20所示的氨基酸序列。

[0068] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的

重链恒定结构域,或其与天然IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的氨基酸序列相比包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI的苹果3结构域 (FXI) 并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在进一步的方面,恒定结构域可包含C-末端赖氨酸或可缺乏C-末端赖氨酸。

[0069] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人IgG1或IgG4同种型的重链恒定结构域,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在进一步的方面,重链恒定结构域是IgG4同种型的,并且进一步包括在位置228 (EU编号) 用脯氨酸取代丝氨酸残基,其对应于SEQ ID NO:16或17的位置108 (丝氨酸在位置108)。

[0070] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16或17所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0071] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:18或19所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0072] 在本发明的进一步方面或实施方案中,本发明提供了一种抗体,其包含:(a) 具有恒定结构域和可变结构域的重链(HC),其中所述可变结构域包含(i) HC框架和具有SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的HC-CDR 3;(ii) HC框架和具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:3所示氨基酸序列的HC-CDR3;(iii) HC框架和具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:4所示氨基酸序列的HC-CDR3;(iv) (i)、(ii) 或(iii) 的变体,其中HC CDR 1、HC-CDR 2或CDR 3中的至少一个包含1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;或(v) (i)、(ii)、(iii) 或(iv) 的变体,其中HC框架包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;(b) 具有恒定结构域和可变结构域的轻链(LC),其中所述可变结构域包含(i) LC框架和轻链,其包含具有SEQ ID NO:11所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:12所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的LC-CDR 3;(ii) LC框架和具有SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的LC-CDR3;(iii) (i) 或(ii) 的变体,其中LC CDR 1、LC-CDR 2或LC-CDR 3中的至少一个包含1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;或(iv) (i)、(ii) 或(iii) 的变体,其中LC框架包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;或(c) (a) 的HC和(b) 的LC;其中抗体结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0073] 在本发明的进一步方面或实施方案中,权利要求18的抗体,其中HC恒定结构域包

含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列。

[0074] 在本发明的进一步方面或实施方案中,权利要求18或19的抗体,其中LC恒定结构域包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

[0075] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0076] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:35所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0077] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0078] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:47所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0079] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0080] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0081] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:59所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0082] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:61所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0083] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:63所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0084] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:69所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0085] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0086] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0087] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:73所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0088] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:75所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0089] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:39所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0090] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0091] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0092] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:53所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0093] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:55所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0094] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:57所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0095] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:65所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0096] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:67所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0097] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:69所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0098] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:77所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0099] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:79所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0100] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其交叉阻断或竞争下述抗体的结合:包含具有SEQ ID NO:33、35、37、45、47、49、51、59、61、63、69、71、73或75所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链的抗体;或包含具有SEQ ID NO:39、41、43、53、55、57、65、67、69、77或79所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链的抗体,附带条件是所述抗体或抗原结合片段不包含鼠或大鼠氨基酸序列。

[0101] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段不包含非人氨基酸序列。

[0102] 在进一步的实施方案中,抗体包含(i)人IgG1恒定结构域或其变体或修饰的衍生物,或(ii)人IgG4恒定结构域或其变体或修饰的衍生物。

[0103] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0104] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0105] 在进一步的实施方案中,IgG4恒定结构域是这样的变体,其包含至少在位置228(EU编号)或如本文所示的位置108用脯氨酸残基取代丝氨酸。

[0106] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是至少在C-末端缺乏赖氨酸的变体。

[0107] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段包含可变结构域序列,其包含人抗体的框架特征。

[0108] 本发明进一步提供了人抗体或抗原结合片段,其交叉阻断或竞争下述抗体的结合:包含具有SEQ ID NO:33、35、37、45、47、49、51、59、61、63、69、71、73或75所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链的抗体;或包含具有SEQ ID NO:39、41、43、53、55、57、65、67、69、77或79所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链的抗体。

[0109] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段不包含非人氨基酸序列。

[0110] 在进一步的实施方案中,抗体包含(i)人IgG1恒定结构域或其变体或修饰的衍生

物,或(ii)人IgG4恒定结构域或其变体或修饰的衍生物。

[0111] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0112] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0113] 在进一步的实施方案中,IgG4恒定结构域是这样的变体,其包含至少在位置228(EU编号)或如本文所示的位置108用脯氨酸残基取代丝氨酸。

[0114] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是至少在C-末端缺乏赖氨酸的变体。

[0115] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段包含可变结构域序列,其包含人抗体的框架特征。

[0116] 本发明进一步提供了结合凝血因子XI(FXI)上包含氨基酸序列YATRQFPSLEHRNICL(SEQ ID NO:82)和氨基酸序列HTQTGTPTRITKL(SEQ ID NO:83)的表位的抗体或抗原结合片段,附带条件是抗体或抗原结合片段不包含鼠或大鼠氨基酸序列。在特定的实施方案中,通过氢氘交换质谱分析法测定与表位的结合。

[0117] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段不包含非人氨基酸序列。

[0118] 在进一步的实施方案中,抗体包含(i)人IgG1恒定结构域或其变体或修饰的衍生物,或(ii)人IgG4恒定结构域或其变体或修饰的衍生物。

[0119] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0120] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3或4个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0121] 在进一步的实施方案中,IgG4恒定结构域是这样的变体,其包含至少在位置228(EU编号)或如本文所示的位置108用脯氨酸残基取代丝氨酸。

[0122] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是至少在C-末端缺乏赖氨酸的变体。

[0123] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段包含可变结构域序列,其包含人抗体的框架特征。

[0124] 本发明进一步提供了结合凝血因子XI(FXI)上包含氨基酸序列YATRQFPSLEHRNICL(SEQ ID NO:82)和氨基酸序列HTQTGTPTRITKL(SEQ ID NO:83)的表位的人抗体或抗原结合片段,附带条件是抗体包含(i)人IgG1恒定结构域或其变体或修饰的衍生物,或(ii)人IgG4恒定结构域或其变体或修饰的衍生物。在特定的实施方案中,通过氢氘交换质谱分析法测定与表位的结合。

[0125] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0126] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0127] 在进一步的实施方案中,IgG4恒定结构域是这样的变体,其包含至少在位置228(EU编号)或如本文所示的位置108用脯氨酸残基取代丝氨酸。

[0128] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是至少在C-末端缺乏赖氨酸的变体。

[0129] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段包含可变结构域序列,其包含人抗体的框架特征。

[0130] 本发明进一步提供了分离的核酸分子,其编码任何一种上述抗体或抗原结合片段的轻链可变结构域或重链可变结构域。

[0131] 本发明进一步提供了结合凝血因子XI (FXI) 上包含氨基酸序列YATRQFPSLEHRNICL (SEQ ID NO:82) 和氨基酸序列HTQTGTPTRITKL (SEQ ID NO:83) 的表位的人源化抗体或抗原结合片段,附带条件是抗体包含(i) 人IgG1恒定结构域或其变体或修饰的衍生物,或(ii) 人IgG4恒定结构域或其变体或修饰的衍生物。在特定的实施方案中,通过氢氘交换质谱分析法测定与表位的结合。

[0132] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0133] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0134] 在进一步的实施方案中,IgG4恒定结构域是这样的变体,其包含至少在位置228(EU编号) 或如本文所示的位置108用脯氨酸残基取代丝氨酸。

[0135] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是至少在C-末端缺乏赖氨酸的变体。

[0136] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段包含可变结构域序列,其包含人抗体的框架特征。

[0137] 本发明进一步提供了分离的核酸分子,其编码任何一种上述抗体或抗原结合片段的轻链可变结构域或重链可变结构域。

[0138] 本发明进一步提供了一种组合物,其包含任何一种上述抗体或抗原结合片段的抗体或抗原结合片段,和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0139] 本发明进一步提供了治疗受试者的血栓栓塞病症或疾病的方法,包括向受试者施用有效量的任何一种上述抗体或抗原结合片段的抗体或抗原结合片段。

[0140] 本发明进一步提供了治疗受试者的血栓栓塞病症或疾病的方法,包括向有此需要的受试者施用有效量的任何一种上述抗体或抗原结合片段的抗体或抗原结合片段。

[0141] 本发明进一步提供了任何一种上述抗体或抗原结合片段的抗体在制备用于治疗血栓栓塞病症或疾病的药物中的用途。

[0142] 本发明进一步提供了任何一种上述抗体或抗原结合片段的抗体,其用于治疗血栓栓塞病症或疾病。

[0143] 本发明进一步提供了生产抗体或抗原结合片段的方法,所述抗体或抗原结合片段包含(i) 具有恒定结构域和可变结构域的重链,其中所述可变结构域构成重链,所述重链包含具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:3或4所示氨基酸序列的HC-CDR 3;和(ii) 具有恒定结构域和可变结构域的轻链,其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ

ID NO:7所示氨基酸序列的LC-CDR 3,所述方法包括提供包含编码所述重链的核酸分子和编码所述轻链的核酸分子的宿主细胞;和在足以生产抗体或抗原结合片段的条件和时间培养所述宿主细胞。

[0144] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域。

[0145] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4同种型的重链恒定结构域。

[0146] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列。

[0147] 在本发明的进一步方面或实施方案中,轻链包含人κ轻链或人λ轻链。

[0148] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

[0149] 在本发明的进一步方面或实施方案中,宿主细胞是中国仓鼠卵巢细胞或人胚肾293细胞。

[0150] 在本发明的进一步方面或实施方案中,宿主细胞是酵母或丝状真菌细胞。

[0151] 本发明进一步提供了生产抗体或抗原结合片段的方法,所述抗体或抗原结合片段包含(i)具有恒定结构域和可变结构域的重链,其中所述可变结构域构成重链,所述重链包含具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:3或4所示氨基酸序列的HC-CDR 3;和(ii)具有恒定结构域和可变结构域的轻链,其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的LC-CDR 3,所述方法包括提供包含编码所述重链的核酸分子和编码所述轻链的核酸分子的宿主细胞;和在足以生产抗体或抗原结合片段的条件和时间培养所述宿主细胞。

[0152] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域。

[0153] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4同种型的重链恒定结构域。

[0154] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列。

[0155] 在本发明的进一步方面或实施方案中,轻链包含人κ轻链或人λ轻链。

[0156] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

[0157] 在本发明的进一步方面或实施方案中,宿主细胞是中国仓鼠卵巢细胞或人胚肾293细胞。

[0158] 在本发明的进一步方面或实施方案中,宿主细胞是酵母或丝状真菌细胞。

[0159] 一种生产抗体或抗原结合片段的方法,所述抗体或抗原结合片段包含(i)重链可变结构域,其包含具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:3或4所示氨基酸序列的HC-CDR 3,或具有SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的HC-CDR 1、具有SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的HC-CDR 3;和(ii)轻链可变结构域,其包

含具有SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的LC-CDR 3,或具有SEQ ID NO:11所示氨基酸序列的LC-CDR 1、具有SEQ ID NO:12所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的LC-CDR 3,所述方法包括提供包含编码所述重链的核酸分子和编码所述轻链的核酸分子的宿主细胞;和在足以生产抗体或抗原结合片段的条件和时间培养所述宿主细胞。

[0160] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域。

[0161] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4同种型的重链恒定结构域。

[0162] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列。

[0163] 在本发明的进一步方面或实施方案中,轻链包含人 κ 轻链或人 λ 轻链。

[0164] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

[0165] 在本发明的进一步方面或实施方案中,宿主细胞是中国仓鼠卵巢细胞或人胚肾293细胞。

[0166] 在本发明的进一步方面或实施方案中,宿主细胞是酵母或丝状真菌细胞。

[0167] 本发明进一步提供了包含任何一种上述抗体和药学上可接受的载体的组合物。在特定实施方案中,组合物包含下述抗体的混合物:包含具有C-末端赖氨酸的重链的抗体和包含缺乏C-末端赖氨酸的重链的抗体。在特定实施方案中,组合物包含本文公开的抗体,其中主要抗体形式包含具有C-末端赖氨酸的重链。在特定实施方案中,组合物包含本文公开的抗体,其中主要抗体形式包含缺乏C-末端赖氨酸的重链。在特定实施方案中,组合物包含本文公开的抗体,其中组合物中约100%的抗体包含缺乏C-末端赖氨酸的重链。

[0168] 定义

[0169] 如本文所用的,“抗体”指整个免疫球蛋白,包括重组产生的形式,并包括表现出所期望的生物学活性的任何形式的抗体。因此,它以最广泛的含义使用,并且具体包含但不限于单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)、人源化的、完全人抗体、双互补位抗体(biparatopic antibodies)和嵌合抗体。“亲本抗体”是在修饰抗体用于预期目的例如将抗体人源化以用作人治疗用抗体之前,通过将免疫系统暴露于抗原获得的抗体。

[0170] 在一个实施方案中,“抗体”是指包含通过二硫键相互连接的至少两条重(H)链和两条轻(L)链的糖蛋白,或其抗原结合部分。每条重链包含重链可变区(本文中缩写为 V_H)和重链恒定区。在某些天然存在的IgG、IgD和IgA抗体中,重链恒定区包含三个结构域CH1、CH2和CH3。在某些天然存在的抗体中,每条轻链包含轻链可变区(本文中缩写为 V_L)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域CL。 V_H 和 V_L 区可以进一步细分为高变区,称为互补性决定区(CDR),其间散布有更保守的区域,称为框架区(FR)。每个 V_H 和 V_L 由三个CDRs和四个FRs组成,按照以下顺序从氨基末端到羧基末端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,包括免疫系统的各种细胞(例如,效应细胞)和经典补系统的第一

组分(C1q)。

[0171] 通常,基本抗体结构单元包含四聚体。每个四聚体包括两个相同的多肽链对,每对具有一个“轻”链(约25 kDa)和一个“重”链(约50-70 kDa)。每条链的氨基末端部分包括主要负责抗原识别的约100至110个或更多个氨基酸的可变区。重链的羧基末端部分可以限定主要负责效应子功能的恒定区。一般,人轻链被分类为 κ 和 λ 轻链。此外,人重链一般分类为 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ,并且分别将抗体的同种型定义为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。在轻链和重链内,可变区和恒定区通过约12个或更多个氨基酸的“J”区连接,重链还包括约10个另外的氨基酸的“D”区。通常参见,Fundamental Immunology,第7章(Paul, W.编,第2版,Raven Press, N.Y. (1989))。

[0172] 抗体的重链可以含有或不含有末端赖氨酸(K),或末端甘氨酸和赖氨酸(GK)。因此,在本文中包含缺乏末端赖氨酸但终止于甘氨酸残基的本文所示的重链恒定区氨基酸序列的抗体的特定实施方案中,进一步包括其中也缺乏末端甘氨酸残基的实施方案。这是因为末端赖氨酸和有时甘氨酸和赖氨酸一起在抗体表达过程中被切割。

[0173] 如本文所用的,“抗原结合片段”是指抗体片段,即,保留与全长抗体结合的抗原特异性结合的能力的抗体片段,例如,保留一个或多个CDR区的片段。抗体结合片段的实例包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段;双抗体;单链抗体分子,例如sc-Fv;纳米抗体(nanobodies)和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0174] 如本文所用的,“Fab片段”包含一条轻链和一条重链的C_H1和可变区。Fab分子的重链不能与另一个重链分子形成二硫键。“Fab片段”可以是木瓜蛋白酶切割抗体的产物。

[0175] 如本文所用的,“Fab'片段”含有一条轻链和一条重链的含有V_H结构域和C_H1结构域且也含有C_H1和C_H2结构域之间的区域的部分或片段,从而使得可以在两个Fab'片段的两条重链之间形成链间二硫键以形成F(ab')₂分子。

[0176] 如本文所用的,“F(ab')₂片段”含有两条轻链和两条含有V_H结构域和C_H1和C_H2结构域之间的恒定区的一部分的重链,从而使得在两条重链之间形成链间二硫键。因此,F(ab')₂片段由两个Fab'片段组成,这两个Fab'片段通过两条重链之间的二硫键保持在一起。“F(ab')₂片段”可以是胃蛋白酶切割抗体的产物。

[0177] 如本文所用的,“Fv区”包含来自重链和轻链两者的可变区,但缺乏恒定区。

[0178] 这些和其他潜在的构建体描述于Chan & Carter(2010)Nat. Rev. Immunol. 10:301。使用本领域技术人员已知的常规技术获得这些抗体片段,并以与完整抗体相同的方式筛选片段的效用。抗原结合部分可以通过重组DNA技术生产,或通过完整免疫球蛋白的酶促或化学切割生产。

[0179] 如本文所用的,“Fc”区含有两个包含抗体的C_H1和C_H2结构域的重链片段。两个重链片段通过两个或更多个二硫键和C_H3结构域的疏水作用保持在一起。

[0180] 如本文所用的,“双抗体”是指具有两个抗原结合部位的小抗体片段,该片段包含与相同多肽链(V_H-V_L或V_L-V_H)中的轻链可变结构域(V_L)连接的重链可变结构域(V_H)。通过使用太短而不允许相同链上的两个结构域之间配对的接头,所述结构域被迫与另一条链的互补结构域配对并产生两个抗原结合部位。双抗体更全面地描述于例如EP 404,097;WO 93/11161和Holliger等人,(1993)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448。关于工程化抗体变体的综述,一般参见Holliger和Hudson(2005)Nat. Biotechnol. 23:1126-1136。

[0181] 如本文所用的,“双特异性抗体”是具有两个不同重/轻链对并因此具有两个不同结合部位的人工杂合抗体。例如,双特异性抗体可包含第一重/轻链对,其包含第一抗体的一条重链和一条轻链,其包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少6个CDRs或其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的实施方案,以及第二重/轻链对,其包含对除FXI之外的感兴趣的抗原具有特异性的第二抗体的一条重链和一条轻链。双特异性抗体可以通过多种方法生产,包括杂交瘤的融合或Fab'片段的连接。参见,例如,Songsivilai等人,(1990) Clin. Exp. Immunol. 79: 315-321, Kostelny等人,(1992) J Immunol. 148:1547-1553。此外,双特异性抗体可以作为“双抗体”(Holliger等人,(1993) PNAS USA 90:6444-6448)或“Janusins”(Traunecker等人,(1991) EMBO J. 10: 3655-3659和Traunecker等人,(1992) Int. J. Cancer Suppl. 7: 51-52)形成。

[0182] 如本文所用的,“分离的”抗体或其抗原结合片段至少部分地不含来自生产它们的细胞或细胞培养物的其他生物分子。这种生物分子包括核酸、蛋白质、脂质、碳水化合物或其他材料,例如细胞碎片和生长培养基。分离的抗体或抗原结合片段可以进一步至少部分地不含表达系统组分,例如来自宿主细胞或其生长培养基的生物分子。通常,术语“分离的”不意图指完全不存在这种生物分子,或不存在水、缓冲液或盐,或包含抗体或片段的药物制剂的组分。

[0183] 如本文所用的,“单克隆抗体”是指基本上均一的抗体群体,即,除了可能少量存在的可能天然存在的突变之外,构成群体的抗体分子的氨基酸序列是相同的。相对而言,常规(多克隆)抗体制剂一般包括在其经常对不同表位具有特异性的可变结构域中具有不同氨基酸序列的多种不同抗体。修饰语“单克隆”表示抗体是从基本上均一的抗体群体获得的特征,并且不应解释为需要通过任何特定方法生产抗体。例如,根据本发明使用的单克隆抗体可以通过Kohler等人,(1975) Nature 256: 495首次描述的杂交瘤方法制备,或可以通过重组DNA方法制备(参见,例如,美国专利号4,816,567)。例如,也可以使用Clackson等人,(1991) Nature 352: 624-628和Marks等人,(1991) J. Mol. Biol. 222: 581-597描述的技术从噬菌体抗体文库分离“单克隆抗体”。也参见Presta(2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731。

[0184] 如本文所用的,“嵌合抗体”是具有来自第一抗体的可变结构域和来自第二抗体的恒定结构域的抗体,其中(i)第一和第二抗体来自不同物种(美国专利号4,816,567和Morrison等人,(1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855)或(ii)第一和第二抗体来自不同的同种型,例如,来自IgG1抗体的可变结构域和来自IgG4抗体的恒定结构域,例如 α FXI-13465p-IgG4 (S228P)。在一个方面,可变结构域获自人抗体(“亲本抗体”),且恒定结构域序列获自非人抗体(例如,小鼠、大鼠、狗、猴、大猩猩、马)。在另一方面,可变结构域获自非人抗体(“亲本抗体”) (例如,小鼠、大鼠、狗、猴、大猩猩、马),且恒定结构域序列获自人抗体。在进一步的方面,可变结构域获自人IgG1抗体(“亲本抗体”),且恒定结构域序列获自人IgG4抗体。

[0185] 如本文所用的,“人源化抗体”是指含有来自人和非人(例如,鼠、大鼠)抗体的序列的抗体形式。通常,人源化抗体将包含所有的至少一个且一般两个可变结构域,其中高变环对应于非人免疫球蛋白的那些,并且所有或基本上所有框架(FR)区是人免疫球蛋白序列的

那些。人源化抗体可任选地包含人免疫球蛋白恒定区 (Fc) 的至少一部分。

[0186] 如本文所用的,“完全人抗体”是指包含人免疫球蛋白氨基酸序列或其变体序列的抗体,所述变体序列包含重组导入的突变,以提供与缺乏所述突变的抗体相比具有修饰的功能或功效的完全人抗体。完全人抗体不包含非人免疫球蛋白氨基酸序列,例如,除了由上述突变产生的序列外,恒定结构域和可变结构域,包括CDRs,包含人序列。完全人抗体可包括从完全人抗体文库获得的抗体或免疫球蛋白的氨基酸序列,其中文库中的多样性在计算机芯片上产生(参见,例如,美国专利号8,877,688或8,691,730)。完全人抗体包括在非人生物中生产的这种抗体,例如,如果在小鼠、小鼠细胞或源自小鼠细胞的杂交瘤中生产,则完全人抗体可含有鼠碳水化合物链。类似地,“小鼠或鼠抗体”是指仅包含小鼠或鼠免疫球蛋白序列的抗体。或者,如果在大鼠、大鼠细胞或源自大鼠细胞的杂交瘤中生产,则完全人抗体可含有大鼠碳水化合物链。类似地,“大鼠抗体”是指仅包含大鼠免疫球蛋白序列的抗体。

[0187] 如本文所用的,关于抗体或免疫球蛋白的“非人氨基酸序列”是指非人哺乳动物的氨基酸序列的特征性氨基酸序列。该术语不包括从完全人抗体文库获得的抗体或免疫球蛋白的氨基酸序列,其中文库中的多样性在计算机芯片上产生(参见,例如,美国专利号8,877,688或8,691,730)。

[0188] 如本文所用的,“效应子功能”是指可归因于抗体Fc区的那些生物学活性,其随抗体同种型而变化。抗体效应子功能的实例包括:C1q结合和依赖于补体的细胞毒性(CDC);Fc受体结合;依赖抗体的细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬;细胞表面受体(例如B细胞受体)的下调;和B细胞激活。

[0189] 每个轻/重链对的可变区形成抗体结合部位。因此,通常,完整抗体具有两个结合部位。除了双功能或双特异性抗体外,两个结合部位通常是相同的。

[0190] 一般,重链和轻链两者的可变结构域包含位于相对保守的框架区(FR)内的三个高变区,也称为互补性决定区(CDRs)。CDRs通常由框架区排整齐,从而使得能够结合特定表位。通常,从N-末端到C-末端,轻链和重链可变结构域两者均包含FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。通常,每个结构域的氨基酸分配依照*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Kabat等人;National Institutes of Health, Bethesda, Md.;第5版;NIH Publ. No. 91-3242 (1991);Kabat (1978) *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75;Kabat等人,(1977) *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616;Chothia等人,(1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917或Chothia等人,(1989) *Nature* 342:878-883的定义。

[0191] 如本文所用的,“高变区”是指抗体中负责抗原结合的氨基酸残基。高变区包含来自“互补性决定区”或“CDR”的氨基酸残基(即,轻链可变结构域中的CDRL1、CDRL2和CDRL3以及重链可变结构域中的CDRH1、CDRH2和CDRH3)。参见Kabat等人,(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.(通过序列定义抗体的CDR区);也参见Chothia和Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (通过结构定义抗体的CDR区)。

[0192] 如本文所用的,“框架”或“FR”残基是指除了本文定义为CDR残基的高变区残基之外的那些可变结构域残基。

[0193] 如本文所用的,“保守修饰的变体”或“保守取代”是指氨基酸被具有相似特征(例如,电荷、侧链大小、疏水性/亲水性、主链构象和刚性等)的其他氨基酸取代,从而可以经常

在不改变蛋白质的生物学活性的情况下进行所述改变。本领域技术人员认识到,通常,多肽的非必需区域中的单个氨基酸取代基本上不改变生物学活性(参见,例如,Watson等人,(1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co., 第224页(第4版))。此外,结构上或功能上相似的氨基酸的取代不太可能破坏生物学活性。示例性保守取代在下表中展示。

[0194]			
原始残基	保守取代	原始残基	保守取代
Ala (A)	Gly; Ser	Leu (L)	Ile; Val
Arg (R)	Lys; His	Lys (K)	Arg; His
Asn (N)	Gln; His	Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Asp (D)	Glu; Asn	Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Cys (C)	Ser; Ala	Pro (P)	Ala
Gln (Q)	Asn	Ser (S)	Thr
Glu (E)	Asp; Gln	Thr (T)	Ser
Gly (G)	Ala	Trp (W)	Tyr; Phe
His (H)	Asn; Gln	Tyr (Y)	Trp; Phe
Ile (I)	Leu; Val	Val (V)	Ile; Leu

[0195] 如本文所用的,术语“表位”或“抗原决定簇”是指免疫球蛋白或抗体特异性结合的抗原(例如,FXI)上的位点。蛋白质抗原内的表位可以由邻接的氨基酸(通常是线性表位)或由蛋白质的三级折叠并置的非邻接氨基酸(通常是构象表位)两者形成。由邻接氨基酸形成的表位在暴露于变性溶剂时一般(但不总是)保留,而通过三级折叠形成的表位一般在用变性溶剂处理时丧失。表位一般包含独特空间构象中的至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸。用于确定什么表位被给定抗体结合的方法(即,表位作图)是本领域众所周知的,且包括例如免疫印迹和免疫沉淀测定,其中测试重叠或邻接的肽(例如,来自FXI)与给定抗体(例如,抗-FXI抗体)的反应性。确定表位空间构象的方法包括本领域技术和本文所述的那些技术,例如,X射线晶体学、二维核磁共振和HDX-MS(参见,例如,Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996))。

[0196] 术语“表位作图”是指鉴定参与抗体-抗原识别的抗原上的分子决定簇的过程。

[0197] 关于两种或更多种抗体的术语“与相同表位结合”是指抗体与相同的氨基酸残基区段结合,如通过给定方法测定的。用于确定抗体是否与本文所述的抗体结合“FXI上的相同表位”的技术包括,例如,表位作图方法,例如抗原:抗体复合体晶体的X射线分析,其提供表位的原子分辨率,以及氢/氘交换质谱分析法(HDX-MS)。监控抗体与抗原片段(例如蛋白水解片段)或抗原突变变体的结合的其他方法,其中由于抗原序列内氨基酸残基的修饰而导致的结合丧失经常被认为是表位组分的指示(例如,丙氨酸扫描诱变-Cunningham & Wells (1985) *Science* 244:1081)。此外,还可以使用用于表位作图的计算组合方法。这些方法依赖于感兴趣的抗体从组合噬菌体展示肽文库中亲和分离特异性短肽的能力。

[0198] “与另一种抗体竞争结合靶例如FXI”的抗体是指抑制(部分或完全)另一种抗体与靶结合的抗体。两种抗体是否彼此竞争结合靶,即一种抗体是否以及在什么程度上抑制另一种抗体与靶的结合,可以使用已知的竞争实验来确定。在某些实施方案中,抗体竞争并抑

制另一种抗体与靶的结合至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。抑制或竞争的水平可以依赖于哪种抗体是“阻断抗体”(即,首先与靶温育的冷抗体(cold antibody))而不同。竞争测定可以如例如Ed Harlow和David Lane, Cold Spring Harb Protoc; 2006; doi:10.1101/pdb.prot4277或Ed Harlow和David Lane的“Using Antibodies”第11章, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA 1999中所述进行。竞争性抗体结合相同的表位、重叠的表位或邻近的表位(例如,如由空间位阻所证明的)。

[0199] 其他竞争结合测定包括:固相直接或间接放射免疫测定(RIA)、固相直接或间接酶免疫测定(EIA)、夹心竞争测定(参见,Stahli等人,Methods in Enzymology 9:242 (1983))、固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(参见,Kirkland等人,J. Immunol. 137:3614 (1986))、固相直接标记的测定、固相直接标记的夹心测定(参见,Harlow和Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (1988))、使用¹²⁵I标记的固相直接标记的RIA(参见,Morel等人,Mol. Immunol. 25(1):7 (1988))、固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(Cheung等人,Virology 176:546 (1990))和直接标记的RIA(Moldenhauer等人,Scand. J. Immunol. 32:77 (1990))。

[0200] 如本文所用的,关于抗原或分子如FXI,“特异性结合”是指抗体或其他配体全部或部分与FXI优先结合而不是与其他分子,特别是人血液或血清中发现的分子结合。抗体一般以通过 10^{-7} 至 10^{-11} M或更低的解离常数(K_D)反映的高亲和力特异性结合其相关抗原。通常认为任何大于约 10^{-6} M的 K_D 表示非特异性结合。如本文所用的,与抗原“特异性结合”的抗体是指这样的抗体,其以高亲和力结合抗原和基本相同的抗原,这意味着具有 10^{-7} M或更小的 K_D ,在特定实施方案中为 10^{-8} M或更小、或 5×10^{-9} M或更小或 10^{-8} M- 10^{-11} M或更小的 K_D ,但不以高亲和力结合至不相关的抗原。结合动力学可以通过表面等离子共振测定,如本文实施例1中所述的。

[0201] 如果抗原表现出与给定抗原高度的氨基酸序列同一性,例如,如果它表现出与给定抗原的氨基酸序列的至少80%、至少90%、至少95%、具有97%或至少99%或更高的氨基酸序列同一性,则所述抗原与给定抗原“基本上相同”。举例来说,与人FXI特异性结合的抗体也可以与来自某些非人灵长类物种(例如,食蟹猴)的FXI交叉反应,但可能不与来自其他物种的FXI或除了FXI之外抗原交叉反应。

[0202] 如本文所用的,“分离的核酸分子”是指基因组、mRNA、cDNA或合成来源或其一些组合的DNA或RNA,其不与在自然界中在其中发现所述分离的多核苷酸的多核苷酸的全部或部分缔合,或与其在自然界中不连接的多核苷酸连接。对本公开的目的来说,应理解“包含”特定核苷酸序列的“核酸分子”不包括完整染色体。除了详细描述的序列之外,“包含”详细描述的核酸序列的分离的核酸分子可以包括多达十个或甚至多达二十个或更多个其他蛋白质或其部分或片段的编码序列,或者可以包括可操作地连接的调节序列,其控制所述核酸序列的编码区的表达,和/或可包括载体序列。

[0203] 如本文所用的,“治疗”或“治疗”是指在患有的一种或多种疾病症状或怀疑患有疾病的受试者或患者内部或外部施用治疗剂,例如含有本发明的任何抗体或其抗原结合片段的组合物,所述试剂对所述疾病具有治疗活性或预防活性。一般,试剂以有效减轻治疗的受试者或群体中的一种或多种疾病症状的量施用,不管是任何临床可测量的程度的诱导这些症

状的消退还是抑制这些症状的进展。有效减轻任何特定疾病症状的治疗剂的量可根据诸如疾病状态、年龄和患者体重的因素以及药物在受试者中引起所期望的响应的能力而变化。疾病症状是否已经减轻可以通过医生或其他熟练的卫生保健提供者一般用于评估该症状的严重性或进展状态的任何临床测量来评估。该术语进一步包括推迟与病症相关的症状的发展和/或降低这种病症的症状的严重性。该术语进一步包括改善现有的不受控制或不希望有的症状、预防额外的症状以及改善或预防这种症状的根本原因。因此,该术语表示已经赋予患有病症、疾病或症状或者有可能发展这种病症、疾病或症状的人或动物受试者有益的结果。

[0204] 如本文所用的,“治疗”在应用于人或兽医受试者时是指治疗性治疗以及诊断应用。“治疗”在应用于人或兽医受试者时包括将本发明的抗体或抗原结合片段与人或动物受试者接触。

[0205] 如本文所用的,“治疗有效量”是指足以在被治疗的受试者中实现期望的效果的特定物质的量。例如,这可以是抑制FXI激活所必需的量或抑制凝血至少192至288小时所必需的量,如在aPTT测定中所确定的。当施用于受试者时,通常将使用将达到已显示实现期望的体外效果的靶组织浓度的剂量。

[0206] 如本文所用的,“血栓形成”是指在血管内形成或存在凝块(也称为“血栓”),从而妨碍血液通过循环系统流动。血栓形成通常由血液组成、血管壁质量和/或血流特性中的异常引起。凝块的形成经常是由血管壁的损伤(例如,来自创伤或感染)以及血流经过损伤点的放慢或停滞引起的。在一些情况下,凝血异常导致血栓形成。

[0207] 如本文所用的,“不损害止血”意指在向受试者或患者施用本文公开的抗体或抗体片段后,在受试者或患者中观察到很少或没有可检测的出血。在靶向因子XI的情况下,抑制因子XI转化为因子XIa或因子IX通过因子XIa的激活抑制凝血和相关的血栓形成而不出血。相反,抑制因子XI转化或活性抑制凝血,但也诱导出血或增加出血风险。

[0208] 附图简述

[0209] 图1A和图1B显示凝血级联、FXI、FXI mAb和四种新的口服抗凝剂(NOACs)。图1A是描绘凝血级联(其由内在和外途径组成)中的FXI的草图。靶向FXI的mAb可通过阻断FXI被XIIa和/或凝血酶激活或FXIa对FIX的活性来发挥功能性中和作用。本文中的抗体可以对FXIa-介导的FIX激活和至少FXIIa介导的FXI转化为FXIa发挥双重阻断。显示了靶向FXa或凝血酶的四种NOACs(利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班、达比加群)。图1B显示了FXI的结构域结构。FXI是由相同的80 kDa亚基组成的二聚体,并且每个亚基从N-末端开始由四个苹果结构域(1、2、3和4)和催化结构域(CAT)组成。本文公开的抗体结合苹果3结构域。

[0210] 图2显示了因子XI和苹果3结构域的结构,其中被 α FXI-18611和 α FXI-18623p家族抗-FXI抗体保护免于氧化的肽被鉴定出来。显示了FIX结合外部位(exosite)中的关键残基:精氨酸184残基。没有氧化差异的苹果3结构域中的肽是浅灰色的。没有可用数据的肽是深灰色的。未显示催化结构域。

[0211] 图3A和3B显示分别由抗-FXI抗体 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC κ 和 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC κ 结合的FXI氨基酸残基的氧标记差异热图。

[0212] 图4A、4B和4C显示 α FXI 18611p和 α FXI 18611家族抗体的HC和LC结构域的氨基酸序列。重链和轻链CDRs分别被鉴定为HC-CDR1、HC-CDR-2、HC-CDR3、LC-CDR1、LC-CDR2和LC-

CDR3。

[0213] 图5A和5B显示 α FXI-18623p家族抗体的HC和LC结构域的氨基酸序列。重链和轻链CDRs分别被鉴定为HC-CDR1、HC-CDR-2、HC-CDR3、LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3。

[0214] 图6显示 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) /LC κ (A) 和 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1) /LC κ (B) 在人血浆中的活化部分凝血激酶时间(aPTT)测定的结果,表示为超出基线的增加%。

[0215] 图7显示 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) /LC κ (A) 和 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1) /LC κ (B) 在食蟹猴血浆中的活化部分凝血激酶时间(aPTT)测定的结果,表示为超出基线的增加%。

[0216] 图8显示 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) /LC κ (A) 和 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1) /LC κ (B) 在猕猴血浆中的活化部分凝血激酶时间(aPTT)测定的结果,表示为超出基线的增加%。

[0217] 图9显示 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) /LC κ 在人血浆、食蟹猴和猕猴血浆中的aPTT结果的比较,表示为超出基线的增加%。

[0218] 图10显示 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1) /LC κ 在人血浆、食蟹猴和猕猴血浆中的aPTT结果的比较,表示为超出基线的增加%。

[0219] 图11显示BIAcore传感图(Sensorgrams),其显示 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ 与人、食蟹猴和猕猴FXI以及其他人和NHP凝血级联蛋白质结合的动力学。

[0220] 图12显示BIAcore传感图,其显示 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1) /LC κ 与人、食蟹猴和猕猴FXI以及其他人和NHP凝血级联蛋白质结合的动力学。

[0221] 图13显示了食蟹猴AV分流测试范例的示意图。通过静脉内团注(intravenous bolus)以0.01-1.0 mg/kg向先前装备了股动脉和静脉导管仪器的麻醉猴子施用媒介物或 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ (抗体)(测试物品施用)。如文中所述插入AV分流器(插入AV分流器)。血液流过AV分流器40分钟。血液和悬挂在管内的丝线之间的接触导致形成凝块。如文中所述称重凝块。获得血液样品以测量抗体的循环水平、aPTT和PT(星形)。

[0222] 图14A-14D显示 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ (抗体)对食蟹猴AV分流模型中AV分流凝块形成、aPTT和PT的影响。图14A,在相同动物中连续两次AV分流后测量的凝块重量。在第一次分流(分流#1)期间给动物施用媒介物,随后为在第二次分流(分流#2)期间施用如所示的抗体(0.01-1.0 mg/kg IV)。增加抗体的剂量导致形成较小的凝块。凝块重量的百分比抑制(图14B)和aPTT的百分比变化(图14C)随着抗体血浆浓度的增加而增加。相反,PT(图14D)在所有抗体浓度下保持相对不变。

[0223] 图15显示了食蟹猴标准化出血时间(template bleeding time)范例的示意图。在基线(治疗前)和施用治疗#1(媒介物)和治疗#2(媒介物或 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ , 10 mg/kg IV)后,在麻醉的食蟹猴中测定颊粘膜(内唇)、指垫和远端尾部的标准化出血时间。如所示的收集血液样品以测量 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ 的循环水平、aPTT和PT。

[0224] 图16A-16F显示 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ 对在食蟹猴中测量的标准化出血时间的影响。在颊粘膜(图16A、16D)、指垫(图16B、16E)和远端尾部(图16C、16F)中测量标准化出血时间。通过比较绝对出血时间(左图)和出血时间中的百分比变化(右

图),以媒介物-媒介物为研究期#1中的治疗#1和2,并以媒介物- α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 作为研究期#2中的治疗#1和#2,使用单侧配对斯氏t-检验,评估对出血时间的治疗效果(α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 对媒介物)。

[0225] 图17A显示了猕猴中 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ IV施用后的浓度-时间分布图。显示了猕猴中 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 的血浆浓度-时间分布图。每个剂量组中有4只动物。每条线代表特定组的平均值。

[0226] 图17B显示猕猴中的aPTT-时间分布图。显示了每个剂量组的 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 的aPTT-时间分布图。每个剂量组中有4只动物。每个符号代表每个时间点的个体动物的aPTT时间分布图。每条线代表特定组的平均值。

[0227] 发明详述

[0228] 本发明提供了结合凝血因子XI (FXI)的苹果3结构域的抗凝血因子XI抗体。这些抗-FXI抗体是由因子XIIa激活FXI的抑制剂,并且可用于抑制血液凝固和相关的血栓形成而不损害止血(抗凝血适应症)。例如,抗-FXI抗体可用于治疗和预防静脉血栓栓塞(VTE)、心房颤动中的中风预防(SPAF)或治疗和预防某些医疗设备相关的血栓栓塞性疾病(例如,支架、血管内支架移植物、导管(心脏或静脉)、连续流动心室辅助设备(CF-LVADS)、血液透析、心肺分流术和体外膜氧合(Extracorporeal Membrane Oxygenation) (ECMO)、心室辅助设备(VADS))。因此,本文公开的抗-FXI抗体可用于治疗需要这种治疗的患者或受试者中的血栓栓塞病症或疾病的疗法。

[0229] FXI是具有图1B所示结构域结构的同型二聚体丝氨酸蛋白酶和凝血级联的内在途径的基本组成部分。FXI酶原可被因子XIIa切割成其活化形式FXIa。然后,FXIa激活因子IX并最终触发凝血酶生成和凝块形成。本文公开的抗-FXI抗体抑制FXI向FXIa的转化(参见图1A)。

[0230] 抗-FXI抗体分子获自展示在工程化的酵母菌株表面的完全人合成IgG1/ κ 文库。用FXI或FXIa筛选文库,以鉴定能够以对人和非人灵长类动物(NHP) FXI的亚纳摩尔亲和力结合人FXI且不结合人和NHP血浆激肽释放酶(一种展示与FXI的56%氨基酸同一性的蛋白质)或其他人凝血级联蛋白质(FII//IIa、FVII/VIIa、FIX/IXa、FX/Xa和FXII/XIIa)的抗体。鉴定出了具有这些性质的两种抗体: α FXI-18611p和 α FXI-18623p。这些抗体是完全人抗体,其包含人 κ (κ)轻链和人IgG1(γ 1)同种型重链。抗体选择性结合FXI酶原的表位,该表位包含位于FXI的苹果3结构域中的SEQ ID NOs:82和83。这些抗体还以与对FXI酶原相当的亲和力结合FXIa。

[0231] α FXI-18611p家族的抗体包含重链(HC)互补决定区(CDRs) 1、2和3,其分别具有SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列,和轻链(LC) CDRs 1、2和3,其分别具有SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列。 α FXI-18611p家族包括包含重链(HC)可变结构域和轻链(LC)可变结构域的抗体,所述重链(HC)可变结构域包含SEQ ID NO:21或22所示的氨基酸序列,所述轻链(LC)可变结构域包含SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列。

[0232] α FXI-18611家族的抗体包含重链(HC)互补决定区(CDRs) 1、2和3,其分别具有SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列,和轻链(LC) CDRs 1、2和3,其分别具有SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列。 α FXI-18611家族包括包

含重链 (HC) 可变结构域和轻链 (LC) 可变结构域的抗体,所述重链 (HC) 可变结构域包含SEQ ID NO:23或24所示的氨基酸序列,所述轻链 (LC) 可变结构域包含SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列。

[0233] α FXI-18623p家族的抗体包含HC CDRs 1、2和3,其分别具有SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列,和LC CDRs 1、2和3,其分别具有SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列。 α FXI-13716p家族包括包含重链 (HC) 可变结构域和轻链 (LC) 可变结构域的抗体,所述重链 (HC) 可变结构域包含SEQ ID NO:28或29所示的氨基酸序列,所述轻链 (LC) 可变结构域包含SEQ ID NO:30所示的氨基酸序列。这个家族的抗体获自与前面的家族不同的种系。

[0234] 本发明进一步提供了抗-FXI抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,以及使用所述抗体治疗抗凝血适应症例如SPAF的方法。

[0235] 在特定方面,抗-FXI抗体至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC可变结构域或其变体,其中HC可变结构域包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0236] 在特定方面,抗-FXI抗体至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的LC可变结构域或其变体,其中LC可变结构域包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0237] 在特定方面,抗-FXI抗体至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC可变结构域或其变体,其中HC可变结构域包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,以及 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623家族的抗-FXI抗体的LC可变结构域或其变体,其中LC可变结构域包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0238] 在特定实施方案中,本文的抗体包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且进一步包含人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链 (HC),且轻链 (LC) 可以是 κ 类型或 λ 类型。在其他实施方案中,抗体包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且进一步可以是IgM、IgD、IgA或IgE类的。在特定实施方案中,人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型可包括1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0239] 在特定实施方案中,抗体可包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDR中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且进一步包含IgG4同种型的HC恒定结构域。IgG4框架提供具有很少或没有效应子功能的抗体。在本发明的进一步的方面,抗体可包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且进一步包含与IgG1同种型的HC可变结构域融合的IgG4同种型的HC恒定结构域。在本发明

的进一步的方面,抗体可至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC可变结构域和LC可变结构域或其变体,其中HC和LC可变结构域独立地包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且进一步包含IgG4同种型的HC恒定结构域。在本发明的进一步的方面,抗体可至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC可变结构域和LC或其变体,其中HC和LC独立地包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且进一步包含IgG4同种型的HC恒定结构域。

[0240] 本发明的抗体进一步包括但不限于单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)、双互补位抗体、完全人抗体和嵌合抗体。

[0241] 通常,抗体如IgG1或IgG4的重链的氨基酸序列在重链恒定结构域的C-末端具有赖氨酸。在一些情况下,为了改善抗体产物的均一性,可以生产缺乏C-末端赖氨酸的抗体。本发明的抗-FXI抗体包括其中存在C-末端赖氨酸的实施方案和其中不存在C-末端赖氨酸的实施方案。例如,IgG1 HC恒定结构域可具有SEQ ID NO:18或19所示的氨基酸序列,并且IgG4 HC恒定结构域可具有SEQ ID NO:16或17所示的氨基酸序列。

[0242] 在特定的实施方案中,HC的N-末端氨基酸可以是谷氨酰胺残基。在特定的实施方案中,HC的N-末端氨基酸可以是谷氨酸残基。在特定方面,N-末端氨基酸被修饰为谷氨酸残基。

[0243] 本发明进一步提供了抗-FXI抗原结合片段,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0244] 本发明进一步提供了抗-FXI Fab片段,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0245] 本发明进一步提供了抗-FXI抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,以及包含Fc区的其抗原结合片段及其使用方法。

[0246] 本发明进一步提供了抗-FXI Fab'片段,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0247] 本发明进一步提供了抗-FXI F(ab')₂,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0248] 本发明进一步提供了抗-FXI Fv片段,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0249] 本发明进一步提供了抗-FXI scFv片段,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0250] 本发明进一步提供了抗-FXI结构域抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少3个HC CDRs或3个LC CDRs,或其实施方案,其中所述HC或LC CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。在本发明的实施方案中,结构域抗体是单结构域抗体或纳米抗体(nanobody)。在本发明的实施方案中,结构域抗体是至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族CDRs的纳米抗体或其中一个或多个CDRs具有1、2或3氨基酸取代、添加、缺失或其组合的实施方案。

[0251] 本发明进一步提供了抗-FXI二价抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0252] 本发明进一步提供了对FXI和另一种感兴趣的抗原具有结合特异性的双特异性抗体和抗原结合片段及其使用方法。

[0253] 双互补位抗体是对相同抗原上的不同表位具有结合特异性的抗体。本发明进一步提供了双互补位抗体,其具有第一抗体的第一重/轻链对,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中一个或多个CDRs具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,以及第二抗体的第二重/轻链对,其具有对与第一个重/轻链对识别的表位不同的FXI表位的特异性。

[0254] 本发明进一步提供了抗-FXI抗体及其抗原结合片段,其包含抗体的第一重/轻链对,其包含 α FXI-18611p或 α FXI-18611家族的抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中一个或多个CDRs具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,以及抗体的第二重/轻链对,其包含抗体 α FXI-18623p家族的至少6个CDRs,或其实施方案,其中一个或多个CDRs具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0255] 本发明进一步提供了抗-FXI双抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0256] 可以以某种方式修饰一种抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中一个或多个CDRs具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,从而使得当FXI结合活性以摩尔基础表示时,其保留其FXI结合活性的至少10%(当与亲本抗体相比时,即,相应的 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗体)。优选地,本发明的抗体或抗原结合片段保留如同亲本抗体那样的FXI结合亲和力的至少20%、50%、70%、80%、90%、95%或100%或更多。还期望本发明的抗体或抗原结合片段可包括基本上不改变其生物学活性的保守或非保守氨基酸取代(称为抗体的“保守变体”或“功能保守变体”)。

[0257] 本发明进一步提供了分离的抗-FXI抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,及其抗原结合片段,及其使用方法,以及其分离的多肽免疫球蛋白链和编码这种多肽的分离的多核苷酸和包含这种多核苷酸的分离的载体。

[0258] 本发明进一步提供了单克隆抗-FXI抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家

族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,及其抗原结合片段以及包含多个分离的单克隆抗体的单克隆组合物。

[0259] 本发明进一步提供了抗-FXI嵌合抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0260] 本发明包括抗-FXI完全人抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,及其抗原结合片段和其使用方法。在本发明的实施方案中,完全人抗-FXI抗体或其抗原结合片段是从转基因动物(例如小鼠)(例如,HUMAB小鼠,参见,例如,美国专利号5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,661,016; 5,770,429; 5,789,650; 5,814,318; 5,874,299和5,877,397;和Harding等人,(1995) Ann. NY Acad. Sci. 764:536-546;或XENOMOUSE,参见,例如,Green等人,1999, J. Immunol. Methods 231:11-23)分离的产物,其已被基因修饰以具有完全人免疫球蛋白基因;或从表达抗-FXI完全人抗体或其抗原结合片段的免疫球蛋白链的噬菌体或病毒分离的产物。

[0261] 在一些实施方案中,不同的恒定结构域可以连接到衍生自本文提供的CDRs的 V_L 和 V_H 区。例如,如果本发明的抗体(或片段)的特定预期用途是需要改变的效应子功能,则可以使用除人IgG1之外的重链恒定结构域,或者可以使用杂合IgG1/IgG4。

[0262] 尽管人IgG1抗体提供长半衰期和效应子功能,例如补体激活和抗体依赖性细胞毒作用,但这种活性可能不是抗体的所有用途都期望的。在这种情况下,可以使用例如人IgG4恒定结构域。本发明包括抗-FXI抗体及其抗原结合片段,其包含IgG4恒定结构域,例如拮抗剂抗-FXI抗体和片段,及其使用方法。在一个实施方案中,IgG4恒定结构域可以与天然人IgG4恒定结构域(Swiss-Prot登录号P01861.1)在对应于EU系统中的位置228和KABAT系统中的位置241的位置不同,其中在HC恒定结构域的位置108的天然丝氨酸(Ser108)被脯氨酸(Pro)取代,以防止位置106的半胱氨酸(Cys106)与位置109的半胱氨酸(Cys109)之间潜在的链间二硫键,其对应于EU系统中的位置Cys226和Cys229以及KABAT系统中的位置Cys239和Cys242,其可能干扰正确的链内二硫键形成。参见Angal等人,Mol. Immunol. 30:105 (1993);也参见(Schuurman等人,Mol. Immunol. 38: 1-8, (2001);SEQ ID NOs:14和41)。在其他情况下,可以使用已经过修饰以降低效应子功能的修饰的IgG1恒定结构域,例如,IgG1同种型可包括位置233-236处的IgG2残基和位置327、330和331处的IgG4残基的取代,以大大减少ADCC和CDC (Armour等人, Eur J Immunol. 29(8):2613-24 (1999);Shields等人, J Biol Chem. 276(9):6591-604 (2001))。在另一个实施方案中,IgG HC被基因修饰以在位置297附近缺乏天冬酰胺(Asn)残基的N-糖基化。N-糖基化的共有序列是Asn-Xaa-Ser/Thr (其中Xaa是除Pro之外的任何氨基酸);在IgG1中,N-糖基化共有序列是Asn-Ser-Thr。可以通过用另一个氨基酸(例如Gln)的密码子置换编码HC的核酸分子中位置297的Asn的密码子来实现修饰。或者,Ser的密码子可以用Pro的密码子置换,或者Thr的密码子可以用除Ser的密码子之外的任何密码子置换。这种修饰的IgG1分子具有很少或没有可检测的效应子功能。或者,修饰所有三个密码子。

[0263] 在本发明的实施方案中,抗-FXI抗体包含具有两条轻链和两条重链的完整四聚体结构,包括恒定区,所述抗-FXI抗体包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。每个轻/重链对的可变区形成抗体结合部位。因此,通常,完整抗体具有两个结合部位。除双特异性抗体外,两个结合部位通常是相同的。

[0264] 在具体的实施方案中,本发明提供了表1中所示的抗-FXI抗体。

家族	抗体	表1	
		重链 (HC) SEQ ID NO:	轻链 (LC) SEQ ID NO:
α FXI-18611p	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P)(Q1)(M105)/LC kappa	33	26
	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P)(E1)(M105)/LC kappa	35	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (Q1)(M105)/LC kappa	45	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (E1)(M105)/LC kappa	47	26
	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P)(Q1)(M105)(K-)/LC kappa	57	26
	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P)(E1)(M105)(K-)/LC kappa	59	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (Q1)(M105)(K-)/LC kappa	69	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (E1)(M105)(K-)/LC kappa	71	26
α FXI-18611	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(Q1)(L105)/LC kappa	37	26
	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC kappa	39	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (Q1)(L105)/LC kappa	49	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (E1)(L105)/LC kappa	51	26
	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(Q1)(L105)(K-)/LC kappa	61	26
	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)(K-)/LC kappa	63	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (Q1)(L105)(K-)/LC kappa	73	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (E1)(L105)(K-)/LC kappa	75	26
α FXI-18623p	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa	41	31
	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa	43	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (Q1)/LC kappa	53	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (E1)/LC kappa	55	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (S228P)(Q1)(K-)/LC kappa	65	31
	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)(K-)/LC kappa	67	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (Q1)(K-)/LC kappa	77	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (E1)(K-)/LC kappa	79	31

[0266] 如实施例3中所述,通过氢-氘交换质谱分析法(HDX-MS)进行的表位作图显示,包含上述HC和LC CDRs的抗-FXI抗体与包含SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:83的苹果3结构域上的特定表位结合。

[0267] 因此,本文公开的抗体结合FXI的苹果3结构域并抑制由FXIIa激活FXI,并且还作为FIX被FXIIa激活的变构竞争性抑制剂。表位作图结果表明, α FXI-18623p家族在苹果3上的“足迹”与FXIIa中的FIX-结合外部位重叠。

[0268] 药物组合物和施用

[0269] 为了制备抗-FXI抗体或其结合片段的药物或无菌组合物,将抗体或其抗原结合片段与药学上可接受的载体或赋形剂混合。参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences和U.S. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984),并且在因特网上由U.S. Pharmacopeial Convention (USP) 12601

Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852-1790, USA持续更新。

[0270] 治疗剂和诊断剂的制剂可以通过与例如冻干粉末、浆液、水溶液或悬浮液形式的可接受的载体、赋形剂或稳定剂混合来制备(参见,例如,Hardman等人(2001) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, New York, NY;Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY;Avis等人(eds.) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Marcel Dekker, NY; Lieberman等人(eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, NY;Lieberman等人(eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Marcel Dekker, NY;Weiner和Kotkoskie (2000) *Excipient Toxicity and Safety*, Marcel Dekker, Inc., New York, NY)。

[0271] 在进一步的实施方案中,根据Physicians' Desk Reference 2017 (Thomson Healthcare; 第75版(2002年11月1日)),将包含本文公开的抗体或抗体片段的组合物施用于受试者。

[0272] 施用方式可以有所不同。合适的施用途径优选为肠胃外或皮下。其它施用途径可包括口服、跨粘膜、皮内、直接心室内、静脉内、鼻内、吸入、吹入或动脉内。

[0273] 在特定实施方案中,抗-FXI抗体或其抗原结合片段可以通过侵入性途径例如通过注射施用。在本发明进一步的实施方案中,抗-FXI抗体或其抗原结合片段或其药物组合物可以静脉内、皮下、动脉内或通过吸入、气溶胶递送施用。通过非侵入性途径(例如,口服;例如,在丸剂、胶囊或片剂中)施用也在本发明的范围内。

[0274] 组合物可以用本领域已知的医疗设备施用。例如,本发明的药物组合物可以通过用皮下针注射施用,包括,例如预装注射器或自动注射器。

[0275] 本文公开的药物组合物还可以用无针皮下注射设备施用;例如美国专利号6,620,135、6,096,002、5,399,163、5,383,851、5,312,335、5,064,413、4,941,880、4,790,824或4,596,556中公开的设备。

[0276] 本文公开的药物组合物还可以通过输注施用。施用药物组合物的众所周知的植入物和组件形式的实例包括:美国专利号4,487,603,其公开了一种用于以可控速率分配药物的可植入微量输注(micro-infusion)泵;美国专利号4,447,233;其公开了一种用于以精确输注速率递送药物的药物输注泵;美国专利号4,447,224,其公开了一种用于连续药物递送的可变流量可植入输注装置;美国专利号4,439,196,其公开了一种具有多室区室的渗透药物递送系统。许多其他这样的植入物、递送系统和组件是本领域技术人员众所周知的。

[0277] 施用方案依赖于若干因素,包括治疗用抗体的血清或组织周转率、症状水平、治疗用抗体的免疫原性以及生物基质中靶细胞的可接近性。优选地,施用方案递送足够的治疗用抗体以实现靶疾病状态的改善,同时使不希望的副作用最小化。因此,递送的生物制剂的量部分依赖于特定的治疗用抗体和所治疗的状况的严重性。选择合适剂量的治疗用抗体的指导是可以获得的(参见,例如,Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK;Kresina (ed.) (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, NY;Bach (ed.) (1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*,

Marcel Dekker, New York, NY; Baert等人(2003) *New Engl. J. Med.* 348:601-608; Milgrom等人(1999) *New Engl. J. Med.* 341:1966-1973; Slamon等人(2001) *New Engl. J. Med.* 344:783-792; Beniaminovitz等人(2000) *New Engl. J. Med.* 342:613-619; Ghosh et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 348:24-32; Lipsky等人(2000) *New Engl. J. Med.* 343:1594-1602)。

[0278] 调整剂量方案以提供最佳的所期望的反应(例如,治疗反应)。例如,可以施用快速团注剂、可以随着时间的过去施用几个分开的剂量或者可以如治疗情况的紧急情况所示按比例减少或增加剂量。为了容易施用和剂量统一,以剂量单位形式配制肠胃外组合物是尤其有利的。如本文所用的剂量单位形式是指适合作为待治疗的受试者的单位剂量的物理上离散的单位;每个单位含有与所需的药学载体结合的经计算以产生所期望的治疗效果的预定量的活性化合物。本文所述的剂量单位形式的规格由下述决定并直接依赖于下述:(a) 抗体或抗体结合片段的独特特征和要实现的特定治疗效果,和(b) 配合这种活性分子以用于治疗个体的敏感性领域中固有的局限性。(参见,例如,Yang等人(2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434; Herold等人(2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698; Liu等人(1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456; Portielji等人(2000) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:133-144)。

[0279] 试剂盒

[0280] 进一步提供了包含一种或多种组分的试剂盒,所述组分包括但不限于抗-FXI抗体或抗原结合片段,如本文所讨论的,其与一种或多种另外的组分结合,所述另外的组分包括但不限于另外的治疗剂,如本文所讨论的。抗体或片段和/或治疗剂可以作为纯组合物配制,或在药物组合物中与药学上可接受的载体组合配制。

[0281] 在一个实施方案中,所述试剂盒包括在一个容器中(例如,在无菌玻璃或塑料小瓶中)的抗-FXI抗体或其抗原结合片段或其药物组合物和在另一个容器中(例如,在无菌玻璃或塑料小瓶中)的进一步的治疗剂。

[0282] 在另一个实施方案中,所述试剂盒在单个共同的容器包含本发明的组合,包括与一种或多种治疗剂组合一起配制,任选地配制在药物组合物中的抗-FXI抗体或其抗原结合片段或其药物组合物。

[0283] 如果试剂盒包括用于肠胃外施用于受试者的药物组合物,则试剂盒可包括用于进行这种施用的设备。例如,试剂盒可包括一个或多个皮下针或如上文所讨论的其他注射设备。因此,本发明包括试剂盒,其包含注射设备和抗-FXI抗体或其抗原结合片段,例如,其中注射设备包括抗体或片段,或者其中抗体或片段在单独的容器中。

[0284] 试剂盒可包括包装插页,其包括关于试剂盒中的药物组合物和剂型的信息。通常,这种信息帮助患者和医生有效且安全地使用包装的药物组合物和剂型。例如,可以在插页中提供关于本发明组合的以下信息:药物代谢动力学、药物动力学、临床研究、功效参数、适应症和用法、禁忌症、警告、预防措施、不良反应、过量用药、正确剂量和施用、供应规格、正确贮藏条件、参考文献、制造商/经销商信息和专利信息。

[0285] 制备抗体及其抗原结合片段的方法

[0286] 本文公开的抗-FXI抗体及其片段也可以重组产生。在该实施方案中,可以将编码抗体分子的核酸插入载体(质粒或病毒)中并转染或转化到宿主细胞中,在宿主细胞其可以

表达和从宿主细胞中分泌。有几种本领域已知的用于产生重组抗体的方法。

[0287] 可用作表达本文公开的抗体或片段的宿主的哺乳动物细胞系是本领域众所周知的,且包括许多可从美国典型培养物保藏中心(ATCC)获得的永生化细胞系。这些除了别的以外包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、NS0、SP2细胞、HeLa细胞、幼仓鼠肾(BHK)细胞、猴肾细胞(COS)、人肝细胞癌细胞(例如Hep G2)、A549细胞、3T3细胞、人胚肾293 (HEK-293)细胞和许多其他细胞系。通过确定哪些细胞系具有高表达水平来选择特别优选的细胞系。可以使用的其他细胞系是昆虫细胞系,例如Sf9细胞,两栖动物细胞,细菌细胞,植物细胞,丝状真菌细胞(例如,里氏木霉(*Trichoderma reesei*))和酵母细胞(例如,啤酒糖酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)或巴斯德毕赤氏酵母(*Pichia pastoris*))。在特定方面,宿主细胞可以是原核生物宿主细胞,例如大肠杆菌(*E. coli*)。

[0288] 当包含编码重链或其抗原结合部分或其片段、轻链和/或其抗原结合片段的核酸分子的重组表达载体被引入宿主细胞时,通过在一定条件下并持续一段时间培养宿主细胞来产生抗体,所述条件和时间段足以允许抗体在宿主细胞中表达,或更优选地,抗体分泌到培养宿主细胞的培养基中。可以从培养基中回收抗体并进一步纯化或加工以生产本发明的抗体。

[0289] 在特定方面,用表达载体转染宿主细胞,所述表达载体包含编码HC和LC的核酸分子,所述HC和LC至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC和LC CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,和/或其中HC和/或LC可变区框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0290] 在特定方面,用第一表达载体和第二表达载体转染宿主细胞,所述第一表达载体包含编码HC的核酸分子,所述HC至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,和/或其中HC和/或LC可变区框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,所述第二表达载体包含编码LC的核酸分子,所述LC至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的LC CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,和/或其中HC和/或LC可变区框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0291] 在特定实施方案中,HC和LC作为融合蛋白表达,其中HC和LC的N-末端与前导序列融合,以促进抗体通过分泌途径的转运。可以使用的前导序列的实例包括MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO:14)或MEWSWVFLFVLTGTVHS (SEQ ID NO:15)。

[0292] 本文示例性抗体的HC可以由具有SEQ ID NOs:34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78或80所示的核苷酸序列的核酸分子编码。

[0293] 本文示例性抗体的LC可以由具有SEQ ID NO:27或32所示的核苷酸序列的核酸分子编码。

[0294] 本发明进一步提供了质粒或病毒载体,其包含具有SEQ ID NOs:34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78或80的氨基酸序列的核酸分子。本发明进一步提供了质粒或病毒载体,其包含编码 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族

或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC的核酸分子,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,和/或其中HC和/或LC可变区框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,以及编码 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的LC的核酸分子,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,和/或其中HC和/或LC可变区框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0295] 本发明进一步提供了包含编码 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC的核酸分子的质粒或病毒载体,以及包含编码 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的LC的核酸分子的质粒或病毒载体。

[0296] 本发明进一步提供了包含一种或多种质粒或病毒载体的宿主细胞,所述质粒或病毒载体包含编码 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC的核酸分子,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,和/或其中HC和/或LC可变区框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,以及编码 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的LC的核酸分子,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,和/或其中HC和/或LC可变区框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。在特定实施方案中,宿主细胞是CHO或HEK-293宿主细胞。

[0297] 可以使用标准蛋白质纯化方法从培养基中回收抗体。此外,可以使用许多已知技术增强来自生产细胞系的本发明抗体(或来自其的其它部分)的表达。例如,谷氨酰胺合成酶基因表达系统(GS系统)是在某些条件下增强表达的常见方法。

[0298] 通常,在特定细胞系或转基因动物中生产的糖蛋白将具有糖基化模式,该糖基化模式是所述细胞系或转基因动物中生产的糖蛋白特有的(参见例如,Croset等人,J. Biotechnol. 161: 336-348 (2012))。因此,抗体的特定糖基化模式将依赖于用于产生抗体的特定细胞系或转基因动物。然而,与抗体可能具有的糖基化模式无关,由本文提供的核酸分子编码的或包含本文提供的氨基酸序列的所有抗体构成本发明。

[0299] 以下实施例旨在促进对本发明的进一步理解。

[0300] 一般方法

[0301] 分子生物学中的标准方法描述于Sambrook, Fritsch和Maniatis (1982 & 1989 第2版, 2001 第3版) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook和Russell (2001) Molecular Cloning, 第3版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) Recombinant DNA, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA)。标准方法也发表于Ausbel等人(2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vols.1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY,其描述了细菌细胞中的克隆和DNA诱变(第1卷)、哺乳动物细胞和酵母中的克隆(第2卷)、糖缀合物和蛋白质表达(第3卷)以及生物信息学(第4卷)。

[0302] 描述了用于蛋白质纯化的方法,包括免疫沉淀、层析、电泳、离心和结晶(Coligan等人(2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and Sons,

Inc., New York)。描述了化学分析、化学修饰、翻译后修饰、融合蛋白的生产、蛋白质的糖基化(参见,例如, Coligan等人(2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel等人(2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) *Products for Life Science Research*, St. Louis, MO; pp. 45-89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) *BioDirectory*, Piscataway, N.J., pp. 384-391)。描述了多克隆和单克隆抗体的生产、纯化和片段化(Coligan等人(2001) *Current Protocols in Immunology*, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow和Lane (1999) *Using Antibodies*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Harlow和Lane, 见上)。用于表征配体/受体相互作用的标准技术是可用的(参见,例如, Coligan等人(2001) *Current Protocols in Immunology*, Vol. 4, John Wiley, Inc., New York)。

[0303] 可以制备单克隆抗体、多克隆抗体和人源化抗体(参见,例如, Sheperd和Dean (eds.) (2000) *Monoclonal Antibodies*, Oxford Univ. Press, New York, NY; Kontermann和Dubel (eds.) (2001) *Antibody Engineering*, Springer-Verlag, New York; Harlow和Lane (1988) *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243; Carpenter等人(2000) *J. Immunol.* 165:6205; He等人(1998) *J. Immunol.* 160:1029; Tang等人(1999) *J. Biol. Chem.* 274:27371-27378; Baca等人(1997) *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684; Chothia等人(1989) *Nature* 342:877-883; Foote和Winter (1992) *J. Mol. Biol.* 224:487-499; 美国专利号6,329,511)。

[0304] 人源化的另一种选择是使用在噬菌体上展示的人抗体文库或在转基因小鼠中的人抗体文库(Vaughan等人(1996) *Nature Biotechnol.* 14:309-314; Barbas (1995) *Nature Medicine* 1:837-839; Mendez等人(1997) *Nature Genetics* 15:146-156; Hoogenboom和Chames (2000) *Immunol. Today* 21:371-377; Barbas等人(2001) *Phage Display: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay等人(1996) *Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual*, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin等人(1999) *Nature Biotechnol.* 17:397-399)。

[0305] 抗体可以缀合至例如小药物分子、酶、脂质体、聚乙二醇(PEG)。抗体可用于治疗、诊断、试剂盒或其他目的,并且包括偶联于例如染料、放射性同位素、酶或金属(例如胶体金)的抗体(参见,例如, Le Doussal等人(1991) *J. Immunol.* 146:169-175; Gibellini等人(1998) *J. Immunol.* 160:3891-3898; Hsing和Bishop (1999) *J. Immunol.* 162:2804-2811; Everts等人(2002) *J. Immunol.* 168:883-889)。

[0306] 用于流式细胞术的方法是可得,包括荧光激活细胞分类术(FACS)(参见,例如, Owens等人(1994) *Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; Givan (2001) *Flow Cytometry*, 第2版; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) *Practical Flow Cytometry*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ)。适合于修饰核酸(包括核酸引物和探针)、多肽和抗体以用作例如诊

断试剂的荧光试剂是可得的 (Molecular Probes (2003) Catalogue, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) Catalogue, St. Louis, MO)。

[0307] 描述了免疫系统组织学的标准方法 (参见, 例如, Muller-Harmelink (ed.) (1986) Human Thymus: Histopathology and Pathology, Springer Verlag, New York, NY; Hiatt 等人 (2000) Color Atlas of Histology, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA; Louis 等人 (2002) Basic Histology: Text and Atlas, McGraw-Hill, New York, NY)。

[0308] 用于确定例如抗原片段、前导序列、蛋白质折叠、功能结构域、糖基化位点和序列比对的软件包和数据库是可用的 (参见, 例如, GenBank, Vector NTI® Suite (Informax, Inc, Bethesda, MD); GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); DeCypher® (TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada); Menne 等人 (2000) Bioinformatics 16: 741-742; Menne 等人 (2000) Bioinformatics Applications Note 16: 741-742; Wren 等人 (2002) Comput. Methods Programs Biomed. 68: 177-181; von Heijne (1983) Eur. J. Biochem. 133: 17-21; von Heijne (1986) Nucleic Acids Res. 14: 4683-4690)。

[0309] 人 FXI 和 FIX 酶原可以从 Haematologic Technologies, Inc. Essex Junction, VT 获得; 高分子量 (HMW) 激肽原可以从 Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN 获得; 并且, 鞣花酸可以从 Pacific Hemostasis, ThermoFisher, Waltham, MA. 获得。

[0310] 实施例 1

[0311] 在该实施例中, 使用以下测定测量抗-FXI 抗体 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) /LC κ 和 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1) /LC κ 与人 FXI 酶原或非人灵长类动物 (NHP) FXI 酶原的结合动力学。

[0312] 人 FXI/FXIa 结合动力学测定规程

[0313] 基本上如下使用基于 SPR 的 (表面等离子共振) 光学生物传感器 ProteOn XPR36 (Bio-Rad), 测定抗-FXI 抗体与人 FXI 酶原或 FXIa 之间的蛋白质-蛋白质相互作用的结合动力学和亲和力。

[0314] 用 0.5% 十二烷基硫酸钠, 50 mM 氢氧化钠和 100 mM 盐酸以 30 μ L/秒的流速穿过所有垂直和水平流动通道洗涤 GLC 低密度传感器芯片 60 秒。随后用 1 \times EDC/sNHS 以 30 μ L/秒的流速激活所有六个垂直流动通道 (L1-L6) 的藻酸盐芯片表面 150 秒。然后以 25 μ L/秒的流速穿过所有六个垂直流动通道注射在 10 mM 乙酸钠, pH 5.0 中稀释至 1.25 μ g/mL 的针对鼠 Fc 的抗人 IgG 多克隆抗体 (捕获抗体) 300 秒, 以通过与内源赖氨酸的胺偶联, 对每个流体通道, 将约 300 个反应单位 (RU) 的捕获抗体与活化的芯片表面结合。然后, 穿过所有六个垂直流动通道注射 1M 乙醇胺 HCl 以中和剩余的反应性表面胺。然后以 25 μ L/分钟注射抗-FXI 抗体 60 秒, 各自进入包被有捕获抗体的不同垂直流动通道 (L2、L3、L4、L5 或 L6), 浓度为在 10 mM 乙酸钠, pH 5.0 中 5 μ g/mL, 以达到约 80 RU 的饱和捕获水平; 向垂直流动通道 L1 注射 10 mM 乙酸钠, pH 5.0 (仅缓冲液), 作为参照对照。

[0315] 捕获抗-FXI 抗体后, 穿过所有水平流动通道 (A1-A6) 注射运行缓冲液 (1 \times HBS-N, 5mM CaCl_2 , 0.005% P20, pH 7.4) 5 分钟并允许其以 25 μ L/分钟解离 20 分钟以从芯片表面除去任何非特异性结合的抗-FXI 抗体。为了测量人 FXI 或 FXa 对捕获的抗-FXI 抗体的结合速率

(k_a), 随后穿过所有六个垂直流动通道水平地注射人FXI或FXIa的6-点滴定(在运行缓冲液中稀释的0、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0 nM) 8分钟;然后允许结合的酶原以25 μ L/分钟在运行缓冲液中解离60分钟以测量解离速率(k_d)。使用仪器特异性软件(Bio-Rad)测定结合动力学和亲和力(K_D),并显示在表2中。

[0316] 非人类灵长类动物FXI酶原/ FXIa结合动力学测定规程

[0317] 使用基于SPR的(表面等离子共振)光学生物传感器ProteOn XPR36 (Bio-Rad), 测定抗-FXI抗体与非人灵长类动物(NHP:食蟹猴和猕猴) FXI酶原或FXIa之间的蛋白质-蛋白质相互作用的结合动力学和亲和力。

[0318] 用0.5%十二烷基硫酸钠,50 mM氢氧化钠和100 mM盐酸以30 μ L/秒的流速穿过所有垂直和水平流动通道洗涤GLC低密度传感器芯片60秒。随后用1 \times EDC/sNHS以30 μ L/秒的流速激活所有六个垂直流动通道(L1-L6)的藻酸盐芯片表面150秒。然后以25 μ L/秒的流速穿过所有六个垂直流动通道注射在10 mM乙酸钠,pH 5.0中稀释至30 μ g/ mL的针对鼠Fc的抗人IgG多克隆抗体(捕获抗体) 150秒,以通过与内源赖氨酸的胺偶联,达到对每个流动通道约4500个反应单位(RU)的捕获抗体与活化的芯片表面的饱和结合。然后,穿过所有六个垂直流动通道注射1M乙醇胺HCl以中和任何剩余的反应性表面胺。然后以25 μ L/分钟注射抗-FXI抗体60秒,各自进入包被有捕获抗体的不同垂直流动通道(L2、L3、L4、L5或L6),浓度为在运行缓冲液(1 \times HBS-N,5mM CaCl_2 ,0.005%P20,pH7.4)中0.415 μ g/mL,以达到约40 RU的捕获水平;向垂直流动通道L1单独的注射运行缓冲液作为参照对照。捕获抗-FXI抗体后,穿过所有水平流动通道(A1-A6)注射运行缓冲液5分钟并允许其以25 μ L/分钟解离20分钟以从芯片表面除去非特异性结合的抗-FXI抗体。为了测量NHP FXI对捕获的抗-FXI抗体的结合速率(k_a),随后穿过所有六个垂直流动通道水平地注射NHP FXI或FXIa的6-点滴定(在运行缓冲液中稀释的0、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0 nM) 8分钟;然后允许结合的FXI酶原或FXIa以25 μ L/分钟在运行缓冲液中解离60分钟以测量解离速率(k_d)。使用仪器特异性软件(Bio-Rad)测定结合动力学和亲和力(K_D)。结果显示在表2中。

[0319]

表 2: α FXI-18623P 和 α FXI-18611 mAb 与 FXI/XIa 的结合					
靶	N	FXI 亲和力 平均值 K_D		FXIa 亲和力 平均值 K_D	
		\pm SD pM		\pm SD pM	
		α FXI-18611	α FXI-18623p	α FXI-18611	α FXI-18623P
人	3	100 \pm 38	22.6 \pm 2.2	55.4 \pm 12.2	37.4 \pm 10.4
食蟹猴	3	180 \pm 70	13.0 \pm 5.7	89.2 \pm 10.4	19.5 \pm 0.6
猕猴	3	52.9 \pm 9.6	72.2 \pm 31.7	175 \pm 62.6	149 \pm 3.8
α FXI-18611 = α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC κ					
α FXI-18623p = α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC κ					

[0320] 实施例2:在分子量(HMW)激肽原和鞣花酸的存在下,抗-FXI抗体对FXIIa将FXI

激活为FXIa的影响

[0321] 为了测量抗-FXI抗体 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC κ 和 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC κ 对FXI酶原激活的影响,可使用测量FXIa-介导的三肽荧光团(GPR-AFC)的蛋白水解的偶联酶测定以确定抗体本身是否抑制FXI激活。对于这些实验,将抗-FXI抗体与FXI酶原预温育1小时。通过在HMW激肽原和鞣花酸的存在下添加FXIIa诱导FXI激活为FXIa。随后,测量对三肽荧光团底物的FXIa催化活性,作为酶原激活的读数。也在没有HMW激肽原的情况下进行偶联测定,作为对照。以1 μ M浓度开始的具有3-倍稀释系列的抗-FXI抗体的11-点剂量滴定与人FXI (Haematologic Technologies, Inc., Cat # HCXI-0150, 终浓度30 nM)和HMW激肽原 (Enzyme Research Laboratories, Cat # HK, 终浓度280 nM)在50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0.1%PEG-8000, pH 7.4中于25℃在Corning 3575非结合表面微量培养板中预温育2小时。然后通过添加含鞣花酸的Pacific Hemostasis APTT-XL试剂 (ThermoFisher Scientific, Cat # 100403, 100 μ M储液浓度, 终浓度2 μ M)和新稀释的凝血因子XIIa (Enzyme Research Laboratories, Cat # HFXIIa, 终浓度50 pM)开始激活反应。当通过添加1 μ M玉米胰蛋白酶抑制剂 (Haematologic Technologies, Inc., Cat # CTI-01)猝灭时,反应在25℃进行了1小时。通过使用Tecan Infinite M200读板仪 (platereader)连续监控400/505 nm处的荧光10分钟,通过Z-GPR-AFC底物 (Sigma, Cat # C0980-10MG, 终浓度150 μ M)的切割速率检测新激活的FXIa酶活性。从RFU/分钟数据重新计算每个数据点的%抑制,并使用GraphPad Prism软件,使用log (抑制剂)对响应的四参数方程进行分析。结果示于表3。

[0322] 在没有HMW激肽原和鞣花酸的情况下由FXIIa将FXI激活为FXIa

[0323] 将以1 μ M浓度开始的具有3-倍稀释系列的本发明抗-FXI抗体的11-点剂量滴定与人FXI (Haematologic Technologies, Inc., Cat # HCXI-0150, 终浓度30 nM)在50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0.1%PEG-8000, pH 7.4中于25℃在Corning 3575非结合表面微量培养板中预温育2小时。然后通过添加新稀释的凝血因子XIIa (Enzyme Research Laboratories, Cat # HFXIIa, 终浓度15 nM)开始激活反应。当通过添加1 μ M玉米胰蛋白酶抑制剂 (Haematologic Technologies, Inc., Cat # CTI-01)猝灭时,反应在25℃进行了1小时。通过使用Tecan Infinite M200读板仪连续监控400/505 nm处的荧光10分钟,通过Z-GPR-AFC底物 (Sigma, Cat # C0980-10MG, 终浓度150 μ M)的切割速率检测新激活的FXIa酶活性。从RFU/分钟数据重新计算每个数据点的%抑制,并使用GraphPad Prism软件,使用log (抑制剂)对响应的四参数方程进行分析。结果示于表3。

[0324]

表 3			
α FXI-18623p 和 α FXI-18611 对由 FXIIa 激活 FXI 的影响			
抗体	N	FXIIa 激活 + HK 抑制 (IC_{50} , nM)	FXIIa 激活 无 HK 抑制 (IC_{50} , nM)
α FXI-18611	3	7.6 ± 3.5	34 ± 20
α FXI-18623p	3	6.0 ± 1.1	14 ± 9.5
α FXI-18611 = α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC κ α FXI-18623p = α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC κ IC_{50} 作为平均值 \pm SD 给出, n=3			

[0325] 总之,这些机制研究证实,这些抗-FXI抗体通过阻止由FXIIa激活FXI和抑制FXIa对天然底物的催化活性而在功能上中和FXI。

[0326] 实施例3:通过氢氘交换质谱分析法进行抗-FXI抗体的表位作图

[0327] 通过使用氢氘交换质谱分析法 (HDX-MS) 分析测定 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) /LC κ 和 α FXI-18623p-IgG4 (S228P) (Q1)/LC κ 与人FXI的接触区域。HDX-MS测量氘向蛋白质的酰胺主链中的掺入,并且这种掺入中的变化受氢的溶剂暴露的影响。进行单独抗原样品和抗体结合样品中的氘交换水平的比较,以鉴定可能与抗体接触的抗原区域。人因子XI具有SEQ ID NO:81所示的氨基酸序列。在氘缓冲液中温育之前,将二聚体因子XI与抗体预温育。通过质谱分析法测量氘向因子XI中的掺入。

[0328] 由抗体保护免于氘化的人因子XI区域是表位-A DIFPNTVF (因子XI的残基185-192;SEQ ID NO:82)和表位-B PSTRIKSKALSG (因子XI的残基247-259;SEQ ID NO:83)。图3A和3B显示了分别由抗体 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) / LC κ 和 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1) / LC κ 结合的因子XI氨基酸残基的氘标记差异热图。这些氨基酸序列位于因子XI的苹果3结构域上(图2)。在苹果1、2、4或催化结构域中未观察到显著的氘化变化,从而表明它们不参与 α FXI-18623结合。因此, α FXI-18623p-IgG4 (S228P) / κ 识别的表位包含表位A和表位B。

[0329] 实施例4

[0330] FIX是FXI酶原的活性蛋白酶FXIa的内源蛋白质底物。FXIa将FIX激活为FIXa,从而使凝血级联继续。抑制FXIa-介导的FIX激活是FXI mAbs的一种潜在作用机制(MOA)。为了研究这种MOA,开发了使用全长FIX酶原的FXIa酶测定。

[0331] 对小三肽底物的FXIa蛋白酶活性

[0332] 将抗-FXI抗体与人FXIa (Sekisui Diagnostics, Exton, PA, Cat # 4011A, 终浓度100 pM) 在50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 5 mM $CaCl_2$, 0.1% PEG-8000, pH 7.4中于25℃在Corning 3575非结合表面微量培养板中预温育2小时。通过使用Tecan Infinite M200读板仪连续监控400/505 nm处的荧光10分钟,通过Z-GPR-AFC底物 (Sigma, Cat # C0980-10MG, 终浓度100 μ M) 的切割速率测定FXIa酶活性。抗体的11-点剂量滴定的终浓度以1 μ M开始,具

有3-倍稀释系列。从RFU/分钟数据重新计算每个数据点的%抑制,并使用GraphPad Prism软件,使用log(抑制剂)对响应的四参数方程进行分析。结果示于表4。

[0333] 由FXIa将FIX激活为FIXa

[0334] FIX是FXI酶原的活性蛋白酶FXIa的内源蛋白质底物。FXIa将FIX激活为FIXa,从而使凝血级联继续。抑制FXIa-介导的FIX激活是FXI mAbs的一种潜在MOA。为了研究这种MOA,开发了使用FIX全长的FXIa酶测定。

[0335] 将以1 μ M浓度开始的具有3-倍稀释系列的抗-FXI抗体的11-点剂量滴定与人FXIa (Sekisui Diagnostics, Cat # 4011A,终浓度100 pM)在50 mM HEPES,150 mM NaCl,5 mM CaCl_2 ,0.1%PEG-8000,pH 7.4中于25°C在Corning 3575非结合表面微量培养板中预温育2小时。然后通过添加FIX (Haematologic Technologies, Inc., Cat # HCIX-0040-C,终浓度300 nM)开始激活反应,且当通过添加100 nM针对FXI轻链上的催化位点的抗-FXI抗体(WO2013167669中公开的抗-FXI抗体076D-M007-H04)猝灭所述反应时,反应在25°C进行了1小时。通过使用Tecan Infinite M200读板仪连续监控400/505 nm处的荧光10分钟,通过环己基-GGR-AFC底物(CPC Scientific, Cat # 839493,终浓度300 μ M)的切割速率检测新激活的FIXa酶活性。从RFU/分钟数据重新计算每个数据点的%抑制,并使用GraphPad Prism软件,使用log(抑制剂)对响应的四参数方程进行分析。结果示于表4。

[0336]

表 4			
α FXI-18623p 和 α FXI-18611 对 FXIa 催化活性的影响			
抗体	N	FXIa IC ₅₀ nM (三肽底物)	FXIa IC ₅₀ nM (天然, 全长底物)
α FXI-18611	3	>1000	1.0 \pm 0.3
α FXI-18623p	3	>1000	0.4 \pm 0.2
α FXI-18611 = α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC κ			
α FXI-18623p = α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC κ			
IC ₅₀ 作为平均值 \pm SD 给出, n=3			

[0337] 如表4中所示,抗体在利用合成的三肽荧光团底物的酶测定中不抑制FXIa催化活性,但两种抗体都是利用天然全长底物的测定的有效抑制剂。这个数据与抗体作为由FXIa激活FIX的变构、竞争性抑制剂以及实施例3的表明抗体在苹果3上的“足迹”与FXIa中的FIX结合外部位重叠的表位作图结果一致。

[0338] 实施例5:硫酸葡聚糖上FXI至FXIa的自动激活

[0339] 将以1 μ M浓度开始的具有3-倍稀释系列的本发明抗-FXI抗体的11-点剂量滴定与人FXI (Haematologic Technologies, Inc., Cat # HCXI-0150,终浓度30 nM)在50 mM HEPES,150 mM NaCl,5 mM CaCl_2 ,0.1%PEG-8000,pH 7.4中于25°C在Corning 3575非结合表面微量培养板中预温育2小时。然后通过添加硫酸葡聚糖(ACROS, Cat # 433240250, 约MW 800 kDa,终浓度1 nM)开始自动激活反应。当通过使用Tecan Infinite M200读板仪连续监控400/505 nm处的荧光10分钟,通过Z-GPR-AFC底物(Sigma,Cat # C0980-10MG,终浓度

150 μM) 的切割速率检测新激活的FXIa酶活性时,反应在25 $^{\circ}\text{C}$ 进行了1小时。从RFU/分钟数据重新计算每个数据点的%抑制,并使用GraphPad Prism软件,使用log(抑制剂)对响应的四参数方程进行分析。结果示于表5。

[0340]

表 5		
$\alpha\text{FXI-18623p}$ 和 $\alpha\text{FXI-18611}$ 对 FXI 自动激活的影响		
抗体	N	FXI 自动激活 IC_{50} nM
$\alpha\text{FXI-18611}$	2	3.3 ± 0.4
$\alpha\text{FXI-18623p}$	2	5.5 ± 4.0
$\alpha\text{FXI-18611} = \alpha\text{FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC } \kappa$ $\alpha\text{FXI-18623p} = \alpha\text{FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC } \kappa$ IC_{50} 作为平均值 \pm SD 给出, n=3		

[0341] 实施例6

[0342] 使用活化部分凝血激酶时间(aPTT)测定评估抗-FXI抗体阻断体外凝血的能力。活化部分凝血激酶时间(aPTT)是凝血测试,其测量凝血的内在和共同途径的活性。

[0343] 活化部分凝血激酶时间(aPTT)测定

[0344] 该测试在含柠檬酸钠的血浆中进行。通过将来自两种性别的健康供体的血液收集到柠檬酸钠管(Sarstedt coagulation 9NC/10 mL)中获得人血浆。将血液以 $1500 \times g$ 离心并收集血浆。在每个单独的供体上检查aPTT,并将正常范围(28-40秒)内的那些合并、等分试样并于-80 $^{\circ}\text{C}$ 贮存。来自其他物种的血浆商购获得(Innovative Research, Novi, MI)。通过将抑制剂或媒介物掺入血浆中来制备测试样品。将这些掺料的样品温育(60分钟,室温),然后在凝固分析仪(STA-R Evolution, Stago Diagnostica, Parsippany, NJ)上运行。通常,分析仪执行以下步骤:通过添加鞣花酸(Pacific Hemostasis, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)激活FXII,且然后在重新钙化(re-calcification)样品后测量凝固时间。抑制FXI将导致aPTT凝固时间延长。结果示于表6。数据表示为超出媒介物对照凝固时间的百分比增加,并且报告了导致凝固时间100%(2x)或50%(1.5x)的百分比增加的浓度。aPTT结果显示在图6、7、8、9和10中。

[0345]

表 6						
抗体	人		食蟹猴		猕猴	
	2x (nM)	1.5 (nM)	2x (nM)	1.5 (nM)	2x (nM)	1.5 (nM)
α FXI-18623p	24	19	21	15	22	15
α FXI-18611	37	23	218	42	79	22
α FXI-18611 = α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC κ						
α FXI-18623p = α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC κ						

[0346] 实施例7:用于评估抗-FXI单克隆抗体与人和NHP凝血级联蛋白质的脱靶 (Off-Target) 结合的表面等离子共振测定

[0347] 基于表面等离子共振 (SPR) 的测定 (Biacore T200) 用于确定抗因子FXI mAbs: α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) /LC κ 和 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1) /LC κ 与其他人和NHP凝血级联蛋白质的潜在非特异性相互作用 (表7)。在CM5传感器芯片上捕获抗-FXI mAbs,所述CMS传感器芯片用抗人IgG (Fc) 捕获试剂盒 (GE Healthcare) 以约500RU固定化以最小化来自血浆衍生的蛋白质中的共纯化IgS的潜在背景。阴性对照抗体,抗呼吸道合胞病毒 (RSV) 单克隆抗体 (mAb), 用作参考并帮助减少血浆衍生的蛋白质的背景结合。使用5nM的FXI分析物浓度测量结合动力学;所有其他凝血级联蛋白质都以500 nM的分析物浓度使用。单次浓度注射 (n = 2) 于30 μ L/分钟,25 $^{\circ}$ C,HBS-EP +,pH 7.4下运行。

[0348]

表 7 重组和血浆衍生的人和NHP凝血级联蛋白质。			
批号/目录号	供应商	普通名称	来源
00AJF	Merck, Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ USA	猕猴血浆激肽释放酶	重组蛋白质 C-末端 His 标记的。NCBI 参考序列: EHH26351
65AJE	Merck, Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ USA	食蟹猴血浆激肽释放酶	重组蛋白质 C-末端 His 标记的 NCBI 参考序列: XP_005556538.1
97AJY / HPK 1302	Enzyme Research Laboratories	人血浆前激肽释放酶	从人血浆分离的
98AJY / HPKa 1303	Enzyme Research Laboratories	人血浆激肽释放酶	从人血浆分离的
42AHG / HCP-0010	Haematologic Technologies Inc.	人因子 II (α -凝血酶)	从人血浆分离的

[0349]

50AHK / HC VII-0030	Haematologic Technologies Inc.	人因子 VII	从人血浆分离的
51AHK HC VIIA-0031	Haematologic Technologies Inc.	人因子 VIIa 蛋白酶	从人血浆分离的
38AHG / HC IX-0040	Haematologic Technologies Inc.	人因子 IX	从人血浆分离的
14AJZ / HFIXa 1080	Enzyme Research Laboratories	人因子 IXa 蛋白酶	从人血浆分离的
15AJZ / HFX1010	Enzyme Research Laboratories	人因子 X	从人血浆分离的
18AJZ / HFXa 1011	Enzyme Research Laboratories	人因子 Xa 蛋白酶	从人血浆分离的
19AJZ / HFXII 1212	Enzyme Research Laboratories	人因子 XII	从人血浆分离的
20AJZ / HFXII 1212a	Enzyme Research Laboratories	人因子 XIIa 蛋白酶	从人血浆分离的
23AIR / HCXI-0150-C	Haematologic Technologies Inc.	人 FXI	从人血浆分离的
41AHG HCP-0010	Haematologic Technologies Inc.	人因子 II (凝血酶原)	从人血浆分离的
82AJK / 2460-SE	R&D	人 FXI-His 标记的	重组蛋白质 C-末端 His 标记的。小鼠骨髓 瘤细胞系, NSO 衍生 的。NCBI 参考 PO3951.
23AFE	Merck, Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ USA	抗-RSV mAb IgG4	SEQ ID NO:84 (LC)和 SEQ ID NO:85 (HC)

[0350] 抗因子FXI mAbs, α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) /LC κ 和 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1) /LC κ 与人、食蟹猴和猕猴FXI,以及其他人和NHP凝血级联蛋白质结合的动力学如上所述进行测量,并显示在图11和图12中)。使用Biacore T200评估软件将数据拟合至1:1结合模型以确定结合速率常数 k_a ($M^{-1}s^{-1}$,其中“M”等于摩尔,“s”等于秒)和解离速率常数 k_d (s^{-1})。这些速率常数用于计算平衡解离常数KD (M)。

[0351] 在芯片上捕获的 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) /LC κ 和 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1) /LC κ 显示对非-FXI凝血级联蛋白质没有交叉反应性(图11和图12)。这些单克隆抗体显示出与人和食蟹猴(和猕猴) FXI蛋白质的强结合的预期水平。

[0352] 实施例8:食蟹猴股动静脉(AV)分流血栓形成模型

[0353] α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ 抗体的抗凝血功效在Merck, Sharp & Dohme Corp. Research Laboratories, Kenilworth, NJ USA和Palo Alto, CA USA开发的食蟹猴股动静脉(AV)分流模型中体内表征。

[0354] 研究设计:这些研究使用重复设计,其中每只动物在2个连续测试时间段期间接受2次分流(参见图13研究示意图)。在第一和第二测试时间段期间分别给猴施用不含抗体的

媒介物 (20mM 乙酸钠, 9% 蔗糖, pH 5.5) 或 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 抗体 (剂量范围 0.01 至 1.0 mg/kg)。在第一次 (媒介物) 和第二次 (抗体) 测试期期间测量的凝块重量之间的差异确定了抗凝血功效。也就是说, 在 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 抗体与媒介物相比暴露期间凝块重量的更大降低将表明更大的抗凝血作用。上述重复配对设计的使用允许进行抗凝血功效的动物内治疗前对治疗后的评估。

[0355] AV 分流器放置程序详情: 为了执行该模型, 将麻醉的食蟹猴装备股动脉和静脉导管。这些导管使得 AV 分流器能够插入和移除。AV 分流器由 TYGON 管组成, 其中一根丝缝线穿过并悬挂在管中的开口。为了放置 AV 分流器, 关闭动脉和静脉导管以阻止血液流动。然后将 AV 分流器置于两个导管之间。导管放置和移除的时间选择在图 13 中示出。一旦分流器就位, 就打开导管, 且血液流过分流器回路, 从而接触丝缝线。血液接触缝线的作用促进了凝块的形成。AV 分流器在原位保持 40 分钟。为了移除 AV 分流器, 关闭动脉和静脉导管以阻止血液流过 AV 分流器。然后, 移除分流器并切开以接近丝缝线和血凝块。将血凝块称重。数据报告为净凝块重量, 其定义为总凝块重量减去丝缝线重量。

[0356] 如图 13 所示, 从贯穿整个实验收集的血液样品中测量凝血生物标记物活化部分凝血激酶时间 (aPTT) 和凝血酶原时间 (PT) 以及 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 抗体的循环血浆水平。使用 Sta Compact Max 凝血分析仪 (Stago Diagnostic, Inc), 从自食蟹猴收集的解冻的冷冻 (-80°C) 含柠檬酸血浆测量 aPTT 和 PT。Stago 分析仪使用电磁机械凝块检测系统测量凝块形成的时间。对于 aPTT 测定, 将 50 微升血浆与 50 μ L 鞣花酸混合物 (APTT-XL, Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics cat #10-0402) 于 37°C 混合 3 分钟。向混合物添加 50 微升 0.025M 氯化钙 (Sta-CaCl₂ 0.025M, Stago Diagnostic, Inc., cat #00367), 并测量凝块形成的时间。对于 PT 测定, 将 50 微升血浆于 37°C 温育 4 分钟。通过添加 100 μ L 凝血激酶试剂 (Neoplastine Cl Plus 10, Stago Diagnostic, Inc., cat #00667) 开始凝块形成的计时。如下测量血浆。基于电化学发光的通用 hIgG4 免疫测定用于定量食蟹猴血浆中的抗体。使用来自 Bethyl (cat #A80-319B) 的生物素化山羊抗人 IgG (H+L) 作为捕获试剂和用作检测试剂的来自 Southern Biotech (cat #9190-01) 的 sulfoTAG 标记的小鼠抗人 IgG (Fc 特异性) 确立测定。该测定是合格的, 且测定的定量下限确定为 40 ng/mL, 且最小所需稀度为 100。

[0357] 图 14A-14D 总结了施用 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 抗体对血栓形成 (图 14A, 图 14B)、aPTT (图 14C) 和 PT (图 14D) 的影响。表 8 总结了 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 抗体对 Cyno AV 分流模型中凝块重量的影响。表 9 总结了 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 抗体对 Cyno AV 分流模型中 aPTT 和 PT 的影响。

表 8
 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC κ 抗体
对Cyno AV分流模型中凝块重量的影响

抗体剂量 (mg/kg)	分流#1 (媒介物)	分流#2 (抗体)	凝块重量 %抑制	抗体浓度 (μ g/mL)
1	772.0	1.0	100%	29.13
0.1	957.0	1.0	100%	2.42
0.01	974.0	1007.0	-3%	0.17
0.03	927.0	935.0	-1%	0.54
0.04	909.0	887.0	2%	0.79
0.05	607.0	472.0	22%	0.91
0.05	710.0	147.0	79%	1.03
0.05	688	66	90%	0.83

表 9
 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC κ 抗体
对 Cyno AV 分流模型中 aPTT 和 PT 的影响

抗体剂量 (mg/kg)	aPTT %变化	PT%变化	抗体浓度 (μ g/mL)
1	143%	1%	29.13
0.1	93%	1%	2.42
0.01	4%	3%	0.17
0.03	10%	1%	0.54
0.04	5%	-2%	0.79
0.05	17%	2%	0.91
0.05	21%	0%	1.03
0.05	42%	3%	0.83

[0360] 如图14A、14B和表8中所示, α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 抗体显示出剂量和血浆浓度依赖性的凝块重量减少,且在大于1 μ g/mL (约10 nM)的血浆[抗体]观察到完全功效(90-100%凝块减少)。如图14C和表9中所示的,抗体显示出剂量和血浆浓度依赖性的aPTT增加。2.4 μ g/mL (~17 nM)的 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 抗体的血浆浓度导致aPTT的93%增加,而29 μ g/mL (~200 nM)的 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 抗体(在测试的最高剂量)导致aPTT的143%增加。与aPTT不同,如图14D和表9中所示的,在遍及所评价的抗体浓度PT变化小于10%,这与FXI抑制对内在凝血途径的选择性影响一致。

[0361] 实施例9:食蟹猴标准化出血时间模型。

[0362] 在Merck, Sharp & Dohme Corp. Research Laboratories, Kenilworth, NJ USA和Palo Alto, CA USA开发的食蟹猴标准化出血时间模型中体内表征抗-FXI mAb α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 的出血倾向。这个模型之前已用于证明在三联抗血小板治疗的多个解剖部位的标准化出血时间显著增加(Cai等人,Eur. J. Pharmacol.

758:107-114(2015))。

[0363] 为了执行该模型,在不同时间点使用在颊粘膜(内唇)、指垫和远端尾部上弹簧加载的刺血针以诱导出血,来测定标准化出血时间。

[0364] 出血时间测试:如下在麻醉的食蟹猴中进行出血时间测试。

[0365] ● 检查每个测试区域(颊粘膜、指垫或远端尾部)以鉴定用于出血诱导的合适切割部位。

[0366] ● 为了诱导出血,将弹簧加载的刺血针牢固地紧靠选择的测试部位放置并激活以引起均匀的线性切割。刺血针规格确定了切割尺寸。

[0367] ● 允许来自切割部位的血液自由流动并进行监控直至出血停止连续30秒。这定义了出血时间(BT)。记录每个BT点的BT。在BT测定期间,用温暖的无菌乳酸林格液浇盖(superfuse)远端尾部切割部位,并将指垫部位浸入温暖的无菌乳酸林格液中。应用乳酸林格液提高这些部位看到血流的能力。

[0368] 研究设计:每个研究由三个测试区域的三次30分钟标准化出血时间测试(BT)组成(参见图15研究示意图)。第一次BT确定了基线出血。第二次BT在3分钟静脉内输注(4.17 ml/kg)不含化合物的媒介物(20mM乙酸钠,9%蔗糖,pH 5.5)(治疗#1)后70分钟发生。第三次BT在3分钟静脉内输注(4.17 ml/kg)不含化合物的媒介物或 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ (10 mg/kg)(治疗#2)后70分钟发生。如上所述监控出血并记录出血时间。记录每个部位出血停止的时间。收集定期血液样品以确定 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ 抗体的循环血浆水平、aPTT和PT。

[0369] 每只测试动物有两个研究期。在研究期#1中,继之以媒介物的媒介物分别构成治疗#1和治疗#2。在研究期#2中,继之以10 mg/kg IV α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ 的媒介物分别构成治疗#1和治疗#2。

[0370] 在测试物品输注结束和开始出血时间评估之间的70分钟时间段反映了AV分流模型中用于血栓质量测定的特定时间(治疗后分流器放置30分钟+通过分流器的40分钟血液流动)。基于前面描述的PK/PD灵长类动物建模研究,估计10 mg/kg IV测试剂量的 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ 达到 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ 的预计人C_{max}的10倍。

[0371] 如图15所示,从贯穿整个实验收集的血液样品中测量凝血生物标记物活化部分凝血激酶时间(aPTT)和凝血酶原时间(PT)以及 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ 的循环血浆水平。使用Sta-R Evolution凝血分析仪(Stago Diagnostic, Inc),从自动物收集的解冻的冷冻(-80°C)含柠檬酸血浆测量aPTT和PT。凝血分析仪使用电磁机械凝块检测系统测量凝块形成的时间。对于aPTT测定,分析仪将50 μ L血浆与50 μ L鞣花酸(APTT-XL, Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics cat#10-0402)在杯中混合,然后将其于37°C温育3分钟。然后向混合物添加50 μ L 0.025M氯化钙(Sta-CaCl₂ 0.025M, Stago Diagnostic, Inc., cat#00367)以开始凝固,并测量凝块形成的时间。对于PT测定,将50 μ L血浆在杯中于37°C温育4分钟;通过添加100 μ L溶解的凝血激酶试剂(Triniclot PT Excel, TCoag, Inc., cat# T1106)开始凝固。

[0372] 基于电化学发光的通用hIgG4免疫测定用于定量猕猴血浆中的 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ 。使用来自Bethyl (cat#A80-319B)的生物素化山羊抗-huIgG

(H+L) 作为捕获试剂和用于检测试剂的来自Southern Biotech (cat #9190-01) 的 sulfoTAG 标记的小鼠抗-huIgG (Fc 特异性) 确立测定。该测定是合格的, 且测定的定量下限确定为 41 ng/mL, 且最小所需稀度为 100。

[0373] 图16A-16F总结了6只食蟹猴中媒介物和10 mg/kg IV α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 施用对颊粘膜(图16A、16D)、指垫(图16B、16E)和远端尾部(图16C、16F)标准化出血时间的影响。通过比较绝对出血时间(左图)和出血时间中的百分比变化(右图)来评估对出血时间的影响, 其中以媒介物-媒介物作为研究期#1中的治疗#1和2, 并以媒介物- α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 作为研究期#2中的治疗#1和#2。媒介物对 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 绝对出血时间以及媒介物-媒介物对媒介物- α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 出血时间中的百分比变化的比较, 没有检测到在这个测试剂量下, 在 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 施用的任何测试部位的出血时间的统计学上显著的变化。

[0374] 在食蟹猴出血时间研究中, 用10 mg/kg IV测试剂量达到的 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 的血浆浓度为 290.7 ± 17.2 (平均值 \pm SEM) μ g/mL (~ 1938.2 mM)。血浆aPTT值在基线时为 31.0 ± 0.5 秒, 相比在10 mg/kg IV α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 后为 71.3 ± 1.6 秒(2.3-倍增加)。血浆PT值在基线时为 12.7 ± 0.1 秒, 相比在10 mg/kg IV α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 后为 12.6 ± 0.1 秒(无明显增加)。

[0375] 实施例10: 在猕猴中多次静脉内施用后 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 的药物代谢动力学(PK)和药物动力学(PD)评价。

[0376] 在猕猴体内表征 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 的PKPD性质。目的是评价PK性质并在总共两次每周一次剂量后确立PK/PD关系。

[0377] 研究设计。以0.1、0.3、1、3和6 mg/kg的五个剂量水平给猕猴(每剂量组4只动物)施用(IV)无化合物媒介物(10 mM乙酸钠, pH 5.5, 7%蔗糖, 0.02%PS-80)或 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 。研究持续时间为22天, 且收集1.5 mL血液用于测定药物水平和活化部分凝血激酶时间(aPTT)。

[0378] 如表10中所示的, 从贯穿整个实验收集的血液样品测量凝血生物标记物(aPTT)和 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC的循环血浆水平。

表 10: 样品收集时间表

收集类型	时间
PK	第-3 天: 第 0 天: 给药前(-1 小时)和 30 分钟, 3 小时, 6 小时, 24(第 1 天), 48(第 2 天), 96(第 4 天)
	第 7 天: 给药前和 1 小时, 6 小时, 24 小时(第 8 天), 48 小时(第 9 天), 96 小时(第 11 天), 168 小时(第 14 天), 264 小时(第 18 天)和 528 小时(第 22 天)第二次给药后
PD (aPTT 的评价)	第-3 天: 第 0 天: 给药前(-1 小时)和 30 分钟, 3 小时, 6 小时, 24(第 1 天), 48(第 2 天), 96(第 4 天)
	第 7 天: 给药前和 1 小时, 6 小时, 24 小时(第 8 天), 48 小时(第 9 天), 96 小时(第 11 天), 168 小时(第 14 天), 264 小时(第 18 天)和 528 小时(第 22 天)第二次给药后

[0379] 使用Sta-R Evolution凝血分析仪(Stago Diagnostic, Inc),从自动物收集的解冻的冷冻(-80℃)含柠檬酸血浆测量aPTT。凝血分析仪使用电磁机械凝块检测系统测量凝块形成的时间。对于aPTT测定,分析仪将50 μL血浆与50 μL鞣花酸(APTT-XL,Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics cat #10-0402)在杯中混合,然后将其于37℃温育3分钟。然后向混合物添加50 μL 0.025M氯化钙(Sta-CaCl₂ 0.025M,Stago Diagnostic, Inc.,cat #00367)以开始凝固,并测量凝块形成的时间。

[0381] 基于电化学发光的通用hIgG4免疫测定用于定量猕猴血浆中的αFXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ。使用来自Bethyl (cat #A80-319B)的生物素化山羊抗-huIgG (H+L)作为捕获试剂和用作检测试剂的来自Southern Biotech (cat #9190-01)的sulfoTAG标记的小鼠抗-huIgG (Fc特异性)确立测定。该测定是合格的,且测定的定量下限确定为41 ng/mL,且最小所需稀度为100。

[0382] 使用非房室(NCA)方法(Gabrielsson和Weiner,2000)分析αFXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ的个体动物血浆浓度-时间数据。使用Phoenix 32 WinNonlin 6.3(版本6.3.0.395,Certara L.P. St. Louis, MO,2012)估计或计算所有PK参数。非房室分析使用Model 201 (IV)。所有浓度数据和PK参数均四舍五入为3位有效数字。浓度值低于定量下限(<LLOQ)的样品被排除在PK分析和平均值数据计算之外。对于绘图目的,将<LLOQ的值设定为个体动物浓度-时间图的最小可报告浓度的1/2。

[0383] 使用GraphPad Prism版本7.00 (GraphPad Software Inc),使用S形 E_{\max} 响应(PK/PD)模型表征暴露与aPTT之间的关系。在该模型中, E_{\max} 值对应于从基线获得的aPTT的最大增加,并且 EC_{50} 值对应于半最大有效浓度。变异性报告为软件提供的EC50值的95%置信区间(CI)。

[0384] 结果。αFXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ的个体浓度-时间分布图描绘于图17A中。观察到所有PK参数的非线性。平均清除率值从对于最低测试剂量(0.1 mg/kg)的约8 mL/kg·天降低至对于最高测试剂量(6 mg/kg)的约4 mL/kg·天。aPTT浓度-时间分布

图描绘于图17B中。观察到aPTT的剂量依赖性增加。通过S形E_{max}模型最佳描述的αFXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ的血浆浓度和aPTT之间的关系充分描述了这种关系。估计的αFXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ的EC₅₀值为约3.6 μg/ mL。

[0385]

序列表		
SEQ ID NO:	描述	序列
1	αFXI-18611p 和 αFXI - 18611 HC-CDR1	YSISSGYFWG
2	αFXI-18611p 和 αFXI - 18611 HC-CDR2	SILHSGVTYYNPSLKS
3	αFXI-18611p HC-CDR3	ARDRTTVSMIEYFQH
4	αFXI - 18611 HC-CDR3	ARDRTTVSLIEYFQH

[0386]

5	α FXI-18611p 和 α FXI-18611 LC-CDR1	QASQDISNYLN
6	α FXI-18611p 和 α FXI-18611 LC-CDR2	DASNLET
7	α FXI-18611p 和 α FXI-18611 LC-CDR3	QQFHLLPIT
8	α FXI-18623p HC-CDR1	GSIIYSGAYYWS
9	α FXI-18623p HC-CDR2	SIHYSGLTYYNPSLKS
10	α FXI-18623p HC-CDR3	ARDVDDSSGDEHYGMDV
11	α FXI-18623p LC-CDR1	RASQGIDSWLA
12	α FXI-18623p LC-CDR2	AASSLQS
13	α FXI-18623p LC-CDR3	QQYHIVPIT
14	LC 前导序列 A	MSVPTQVLGLLLLWLT DARC
15	HC 前导序列 B	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS
16	人 IgG4 HC 恒定结构域: (S228P) 位置 108 的 S 被 P 置换	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSLTLVHQLDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLGLK
17	人 IgG4 HC 恒定结构域: (S228P)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSLTLVHQLDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLGLK

[0387]

	位置 108 的 S 被 P 置换; C-末端缺少 K	<i>VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPG</i>
18	人 IgG1 HC 恒定结构域	<i>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
19	人 IgG1 HC 恒定结构域 C-末端缺少 K	<i>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPG</i>
20	人 κ LC 恒定结构 域	<i>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
21	α FXI-18611p HC- 可变 区 : (Q1) (M105)	<i>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYFWGWIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC</i> <u>ARDRTTVSMIEYFQHWGQGT</u> <u>LVTVSS</u>
22	α FXI-18611p HC- 可变 区 : (E1) (M105)	<i>EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYFWGWIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC</i> <u>ARDRTTVSMIEYFQHWGQGT</u> <u>LVTVSS</u>
23	α FXI -18611 HC- 可变区: (Q1) (L105)	<i>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYFWGWIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC</i> <u>AR</u> <u>DRTTVSLIEYFQHWGQGT</u> <u>LVTVSS</u>
24	α FXI -18611 HC- 可变区 : (E1) (L105)	<i>EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYFWGWIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC</i> <u>AR</u> <u>DRTTVSLIEYFQHWGQGT</u> <u>LVTVSS</u>
25	α FXI-18611p 和 α FXI	<i>DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGTDFTFTIS</i> <u>SLQPED</u> <u>IATYYC</u>

[0388]

	-18611 LC- 可变区	<u>QQFHLLPITFGGGTKVEIK</u>
26	α FXI-18611p 和 α FXI -18611 κ LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYC <u>QQFHLLPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC</u> LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITL LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
27	编 码 α FXI-18611p 和 α FXI -18611 κ LC 的 DNA	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAG CGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAAGCCTCCCAGG ACATCTCCAACACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGC AAGGCTCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCTCCAACCTGGA GACCGGCGTGCCTAGCAGATTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCA CAGACTTCACCTTCACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGAC ATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGTTTCACCTGCTGCCTATC ACCTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAAAGGACCG TCGCCGCCCTAGCGTGTTTCATCTTCCCCCTAGCGACGAGC AGCTCAAGTCCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTCAAC AACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGG ACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGAC AGAACAGGACAGCAAGGATTCCACATACAGCCTGAGCTCC ACCCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGG TGTACGCCTGTGAGGTGACACACCAGGGCCTCAGCTCCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGCGAATGCTGA
28	α FXI-18623p HC- 可 变 区; (Q1)	<u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP</u> GKGLEWIGSIHYSGLTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTTVTVSS
29	α FXI-18623p HC- 可 变 区; (E1)	<u>EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP</u> GKGLEWIGSIHYSGLTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTTVTVSS
30	α FXI-18623p LC-可变区	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGIDSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY <u>CQQYHIVPITFGGGTKVEIK</u>
31	α FXI-18623p κ LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGIDSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY <u>CQQYHIVPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV</u> CLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITL LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
32	编 码 α FXI-18623p κ LC 的 DNA	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCGTGAGCGCCA GCGTGGGCGATAGGGTGACCATCACCTGCAGAGCCTCCCAG GGCATCGACAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGG CAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTAGCAGCCTGC AGAGCGGCGTGCCTAGCAGGTTACGCGGAAGCGGCAGCGG

[0389]

		<p>CACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAACCTGAGG ACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTATCACATCGTGCCC ATCACCTTCGGCGGCGGAACCAAGGTGGAGATTAAGAGGA CCGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTATCTTTCCCCCAGCGATG AGCAGCTGAAGAGCGGAACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGG TGGACAACGCCCTGCAGTCCGGAAACAGCCAGGAGAGCGT GACCGAGCAGGATTCCAAGGATAGCACCTACAGCCTGAGC AGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGGAGAAGCACA AGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCATCAGGCGCTGAGCAGC CCTGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGCTGA</p>
33	αFXI- 18611p IgG4 HC (S228P) (Q1) (M105)	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK</p>
34	编 码 αFXI-18611p IgG4 HC (S228P)(Q1) (M105) 的 DNA；xxx= CAG 或 CAA (Q)	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGACATACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTCCGCCT CCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTTCCTCTGGCCCCCTGCTCCA GATCCACAAGCGAGAGCACCCTGCGCCTGGGCTGTCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTTGAACAG CGGCGCCCTGACAAGCGGCGTCCATACATCCCCGCCGTGC TGCAGTCCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACC GTGCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATATACTGCAA CGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAAGAGG GTGGAGAGCAAGTACGGACCCCCCTGTCCCCCTGTCTGCTGC TCCCGAGTTCTCGGCGGACCTAGCGTGTTCTGTTCCTCC CAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGAGG TCACCTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCAGGAGGACCCTGAG GTCCAGTTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGAGGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTCAATTCCACCT ACAGGGTGGTGAGCGTCTGACCGTGTCTGCACCAGGACTGG CTGAATGGAAAGGAGTACAAATGCAAGGTCTCCAACAAGG GCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCTCCTAG CCAGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGC CTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGCCAGCCCAGAACTACAAGACCACC</p>

		CCCCCTGTGCTCGATAGCGACGGCAGCTTCTTTCTGTACAGC AGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAAGAGGGCAACG TGTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGAGGCCCTGCATAACCACT ACACCCAAAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGGCAAGTGA
35	α FXI- 18611p IgG4 HC (S228P) (E1) (M105)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLIHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLGLK
36	编 码 α FXI-18611p IgG4 HC S228P); (E1) (M105) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGACATACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATACCAAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCGGATACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTCTCCGCT CCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTTCTCTGGCCCCCTGCTCCA GATCCACAAGCGAGAGCACCCTGCGCTGGGCTGTCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTTGGAACAG CGGCGCCCTGACAAGCGGCGTCCATACATTCCCCGCGGTGC TGCAGTCCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACC GTGCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATATACCTGCAA CGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAAGAGG GTGGAGAGCAAGTACGGACCCCCCTGTCCCCCTGTCTCTGC TCCCGAGTTCTCGGCGGACCTAGCGTGTTCTGTTCCTCC CAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGAGG TCACCTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCAGGAGGACCCCTGAG GTCCAGTTTAAGTACGTGGACGGAGTGGAGGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTCAATTCCACCT ACAGGGTGGTGAGCGTCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAATGGAAAGGAGTACAAATGCAAGGTCTCCAACAAGG GCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCTCCTAG CCAGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGC CTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGCCAGCCCAGAGAATAACTACAAGACCACC CCCCCTGTGCTCGATAGCGACGGCAGCTTCTTTCTGTACAGC AGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAAGAGGGCAACG TGTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGAGGCCCTGCATAACCACT ACACCCAAAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGGCAAGTGA
37	α FXI-18611 IgG4 HC S228P) (Q1)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSLIEYFQHWGQGLTVTVSSASTKGPSV

[0390]

[0391]

	(L105)	<p>FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE</p> <p>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK</p>
38	编码 αFXI-18611 IgG4 HC S228P); (Q1) (L105) 的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q)	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACAGCATCAGCAGCGGATACCTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAGCGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTGCGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCCAGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTCTTCCCTCTGGCCCCCTTGACAGAGAAGCACCTCCGAGTCCACAGCCGCCCTGGGATGCCTCGTGAAGGATTACTTCCCCGAGCCCGTCACAGTCTCCTGGAACCTCCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTCACCGTGCCTTCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACATGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAGCAAGTACGGCCCCCCTGCCCCCTTGTCTCTGCCCCGAGTTTCTGGGAGGACCCTCCGTGTTCTCTTTCTCCTCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAA</p> <p>GTGACCTGCGTGGTCGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCTGAGGTGCAGTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCAGCAACAAAGGCCTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGATTTTACCCAGCGACATCGCTGTGGAA</p> <p>TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCAACCCCTCCCGTGCTCGATTCCGACGGCAGCTTTTCTCTGTACAGCAGGTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCTCTGTGTTCCGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTGTCCCTGTCCCTGGGCAAGTGA</p>
39	αFXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)	<p>EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPGKGLEWIGSILHSGVITYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRTTVSLIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE</p> <p>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK</p>

[0392]

40	编 码 αFXI-18611 IgG4 HC (S228P) (Q1) (L105) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCC AGCACCAAGGGCCCTTCCGTCTTCCCTCTGGCCCTTGCAGC AGAAGCACCTCCGAGTCCACAGCCGCCCTGGGATGCCTCGT GAAGGATTACTTCCCCGAGCCCGTCACAGTCTCCTGGAACCT CCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCCGCCGTG CTGCAAAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTCAC CGTGCCCTTCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACATGCA ACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGGAAAGCAAGTACGGCCCCCCTGCCCCCTTGTCTGT CCCCCGAGTTTCTGGGAGGACCCTCCGTGTTCTCTTTCCTC CCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAA GTGACCTGCGTGGTCTGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCTGA GGTGCAGTTTAAGTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGCAC CTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCAGCAACAA GGGCCTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCTAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCC AGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GCCTGGTCAAGGGATTTTACCCAGCGACATCGCTGTGGAA TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCA CCCCCTCCCGTGCTCGATTCCGACGGCAGCTTTTTCTGTACA GCAGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAA CGTGTCTCCTGTTCCGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCA CTACACACAGAAGAGCCTGTCCCTGTCCCTGGGCAAGTGA
41	αFXI- 18623p HC- IgG4 (S228P) (Q1)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIIYSGAYYWSWIRQHP GKLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSL SLGK
42	编 码 αFXI-18623 pHC-IgG4 (S228P) (Q1) 的 DNA	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCTCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA

[0393]

	xxx= CAG 或 CAA (Q)	AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTG AGCAGCGCCAGCACCAAAGGACCCTCCGTCTTCCCTCTGGC CCCTTGCTCCAGGAGCACAAGCGAAAGCACAGCCGCCCTGG GCTGCCTGGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTG AGCTGGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATT TCCCGCCGTCTGTCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGAGCT CCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACC TACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAATACCAAGGT GGACAAGAGGGTGAATCCAAGTACGGCCCCCCTTGCCCTC CTTGTCCTGCCCCGAATTTCTGGGCGGCCCTTCCGTGTTC TGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGCAGG ACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGACGTGAGCCAGGA GGACCCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGG AAGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAGTT CAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTCACAGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGT GTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAAGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAAGTGTATAC CCTCCCCCTAGCCAGGAGGAAATGACCAAAAACCAGGTCT CCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCTGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCGAGAACAAC ATAAGACCACACCCCCGTCCTGGACTCCGATGGCTCCTTCT TCCTGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAG GAAGGAAACGTGTTCTCCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCTGG GCAAGTGA
43	αFXI- 18623p HC- IgG4 (S228P((E1)	EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISYSGAYYWSWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTITTCNVDPKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLT DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL SLGK
44	编 码 αFXI-18623p HC-IgG4 (S228P((E1) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGC ACCCCGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTG AGCAGCGCCAGCACCAAAGGACCCTCCGTCTTCCCTCTGGC CCCTTGCTCCAGGAGCACAAGCGAAAGCACAGCCGCCCTGG

[0394]

		<p>GCTGCCTGGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTG AGCTGGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATT TCCCGCCGTCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGAGCT CCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACC TACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAATACCAAGGT GGACAAGAGGGTGGAATCCAAGTACGGCCCCCCTTGCCCTC CTTGTCTTGCCCCGAATTTCTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCC TGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGCAGG ACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGA GGACCCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGG AAGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAGTT CAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTCACAGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGT GTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAAGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAAGTGTATAC CCTCCCCCCTAGCCAGGAGGAAATGACCAAAAACCAGGTCT CCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCTGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCGAGAACAACT ATAAGACCACACCCCCCGTCTGGACTCCGATGGCTCCTTCT TCCTGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAG GAAGGAAACGTGTTCTCCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCTGG GCAAGTGA</p>
45	αFXI- 18611p HC IgG1 (Q1) (M105)	<p><u>QVQLQESGPGLVKPS</u>ETLSLTCAVSGY<u>SISSGYFWGWIRQPPG</u> KGLEWIG<u>SILHSGVTY</u>YN<u>PSLKS</u>RVTVISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYC<u>ARDRTTVSMIEYFQHW</u>GQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAA<u>LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF</u> PAVLQSSGLYSLSSVTVPS<u>SSLGTQ</u>TYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK</p>
46	编 码 αFXI-18611p HC IgG1 (Q1) (M105) 的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q)	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGACATACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCCGCTA GCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACCTAGCAGC AAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACCT CCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGACACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGAC AGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCA ACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAAA</p>

[0395]

		GGTGGAAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCCAC CTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCCTTC TGTTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCGG ACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGA AGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAGAAGAACAGTA CAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCC ACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGT GAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATTA GCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATAC CCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACAGGTC GCCTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATT GCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATT ACAAAACCAACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTT TTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCA ACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC TCCACAACCACTATACAAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCA GGAAAGTGA
47	α FXI- 18611p HC IgG1 (E1) (M105)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
48	编 码 α FXI-18611p HC IgG1 (Q1) (M105) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGACATACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCTGGTCACCGTGTCTCCGCTA GCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACCTAGCAGC AAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAAC CCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGAC AGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCA ACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAAA GGTGGAAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCCAC CTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCCTTC TGTTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCGG ACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGA AGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG

[0396]

		AAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGTA CAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTGACAGTGCTCC ACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGT GAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAAACAATTA GCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATAC CCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAAGGTCA GCCTGACATGCCTGGTGAAGGGTTTTACCCAAGCGATATT GCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAAACAATT ACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTT TTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCA ACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC TCCACAACCCTATACAAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCA GGAAAGTGA
49	αFXI-18611 HC IgG1 (Q1)(L105)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSLIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
50	编 码 αFXI-18611 HC IgG1 (Q1)(L105) 的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCT AGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACCTAGCAG CAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCCCTGGAAC TCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGACACCTTCCCCGCTGT GCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGTCCGTCGTGA CAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGC AACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAA AGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCCA CCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTT CTGTTTCCTCCAAAACCAAAAAGACACACTCATGATCAGCCG GACCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACG AAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGT ACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTGACAGTGCTC CACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGG TGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATA

[0397]

		CCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTC AGCCTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATAT TGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAAT TACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTT TTTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGC AACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCC AGGAAAGTGA
51	α FXI-18611 HC IgG1 (E1)(L105)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSLIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
52	编 码 α FXI-18611 HC IgG1 (E1)(L105)的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCT AGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACCTAGCAG CAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTCTGGAAC TCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGACACCTTCCCCGCTGT GCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGA CAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGC AACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAA AGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCCCA CCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTT CTGTTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCG GACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACG AAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAGAAGAACAGT ACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTC CACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGG TGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCCAGGTGTATA CCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTC AGCCTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATAT TGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAAT TACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTT TTTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGC

		AACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCC AGGAAAGTGA
53	α FXI- 18623p HC IgG1 (1Q)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
54	编 码 α FXI-18623p HC IgG1 (1Q)的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTG AGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGC ACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGCGGAACAGCAGCCCTC GGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGT GTCCTGGAACCTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGACACCT TCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGC TCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGAC TTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGG TGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCAT ACATGCCCACCTTGTCCTCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACC TTCCGTCTTTCTGTTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCAT GATCAGCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACG TCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTG GATGGAGTGGAAGTCCACAACGCAAAAACCAAAACCTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTG ACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAA GTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGA AAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCCA GGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAA ACCAGGTCAGCCTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCA AGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAG AAAACAATTACAAAACCAACCCACCTGTGCTGGACTCCGAT GGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTC CAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGTCCGTGATGC ACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCC CTCAGCCCAGGAAAGTGA
55	α FXI- 18623p HC	EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV

[0398]

[0399]

	IgG1 (1E)	TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTP PVLDSGDSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSPGK
56	编码 αFXI-18623p HC IgG1 (1E)的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTG AGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTACTGGC ACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTC GGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGT GTCCTGGAACCTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCT TCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGC TCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGAC TTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGG TGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCAT ACATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACC TTCCGTCTTTCTGTTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCAT GATCAGCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACG TCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTG GATGGAGTGGAAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTCTG ACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAA GTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGA AAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCCA GGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAA ACCAGGTCAGCCTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCA AGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAG AAAACAATTACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGAT GGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTC CAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCC CTCAGCCCAGGAAAGTGA
57	αFXI-18611p IgG4 HC (S228P) (Q1) (M105) (C- 末端缺少 K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVNHHKPSNTKVDKRVES KYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ

[0400]

		<i>DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVSMHEALHNHYTQKSLSLSLG</i>
58	编 码 αFXI-18611p IgG4 HC (S228P)(Q1) (M105) 的 DNA; xxx= CAG 或 CAA (Q) (C-末端 缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGACATACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTCACCGTGTCTCTCCGCT CCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTGCTCCA GATCCACAAGCGAGAGCACCCTGCGCCTGGGCTGTCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTTGAACAG CGGCGCCCTGACAAGCGGCGTCCATACATTCCCCGCCGTGC TGCAGTCCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACC GTGCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATATACCTGCAA CGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAAGAGG GTGGAGAGCAAGTACGGACCCCTTGTCCCCCTTGTCTCTGC TCCCGAGTTCCTCGGCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTTCCTCC CAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGAGG TCACCTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCAGGAGGACCCTGAG GTCCAGTTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAGGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTCAATTCCACCT ACAGGGTGGTGAGCGTCTGACCGTGTCTGCACCAGGACTGG CTGAATGGAAAGGAGTACAAATGCAAGGTCTCCAACAAGG GCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCTCCTAG CCAGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGC CTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGCCAGCCCAGAGAATACTACAAGACCACC CCCCCTGTGCTCGATAGCGACGGCAGCTTCTTTCTGTACAGC AGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAAGAGGGCAACG TGTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGAGGCCCTGCATAACCACT ACACCCAAAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGGC
59	αFXI-18611p IgG4 HC (S228P) (E1) (M105) (C- 末端缺少 K)	<i>EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVSMHEALHNHYTQKSLSLSLG</i>
60	编 码 αFXI-18611p IgG4 HC	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC

[0401]

	S228P) ; (E1) (M105) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E) (C- 末端缺少 K)	GGCGTGACATACTATAACCCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGGCCAAGGCACCCCTGGTCACCGTGTCTCCGCCT CCACCAAGGGGCCCTAGCGTGTTTCTCTGGCCCCCTGCTCCA GATCCACAAGCGAGAGCACCCTGCCCTGGGCTGTCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTTGGAAACAG CGGCGCCCTGACAAGCGGCGTCCATACATTCCCCGCCGTGC TGCAGTCCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACC GTGCCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATATACCTGCAA CGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAAGAGG GTGGAGAGCAAGTACGGACCCCTTGTCCCCCTTGTCTCTGC TCCCGAGTTCCTCGGCGGACCTAGCGTGTTCTGTTCCTCC CAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGAGG TCACCTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCAGGAGGACCCCTGAG GTCCAGTTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAGGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTCAATTCCACCT ACAGGGTGGTGAGCGTCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAATGGAAAGGAGTACAAATGCAAGGTCTCCAACAAGG GCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCTCCTAG CCAGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGC CTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAATACTACAAGACCACC CCCCCTGTGCTCGATAGCGACGGCAGCTTCTTTCTGTACAGC AGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAAGAGGGCAACG TGTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGAGGCCCTGCATAACCACT ACACCCAAAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGGC
61	α FXI-18611 IgG4 HC S228P) (Q1) (L105) (C-末 端缺少 K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYC <u>ARDRTTVSLIEYFOH</u> WGQGLTVTVSSASTKGPSV <i>FPLAPCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP</i> <i>AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK</i> <i>YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS</i> <i>QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVHLQ</i> <i>DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEE</i> <i>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDG</i> <i>SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG</i>
62	编 码 α FXI-18611 IgG4 HC S228P) ; (Q1) (L105) 的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q) (C- 末端缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGGCAAAGGCCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCC AGCACCAAGGGCCCTTCCGTCTTCCCTCTGGCCCCCTTGCAGC AGAAGCACCTCCGAGTCCACAGCCGCCCTGGGATGCCTCGT

[0402]

		GAAGGATTACTTCCCCGAGCCCGTCACAGTCTCCTGGAAC CCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCCGCCGTG CTGCAAAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTCAC CGTGCCCTTCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACATGCA ACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGGAAAGCAAGTACGGCCCCCCTGCCCCCTTGTCTG CCCCGAGTTTCTGGGAGGACCCTCCGTGTTCTCTTTCCTC CCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAA GTGACCTGCGTGGTCTGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCTGA GGTGCAGTTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGCAC CTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCAGCAACAA GGGCCTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCTAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCC AGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GCCTGGTCAAGGGATTTTACCCAGCGACATCGCTGTGGAA TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCA CCCCTCCCGTGCTCGATTCCGACGGCAGCTTTTTCTGTACA GCAGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAA CGTGTCTCTCTGTTCCGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCA CTACACACAGAAGAGCCTGTCCCTGTCCCTGGGC
63	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) (C-末端 缺少 K)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSLIEYFQHWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGL
64	编 码 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (Q1) (L105) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E) (C- 末端缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGGCAAAGGCCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCC AGCACCAAGGGCCCTTCCGTCTTCCCTCTGGCCCCCTTGCAGC AGAAGCACCTCCGAGTCCACAGCCGCCCTGGGATGCCTCGT GAAGGATTACTTCCCCGAGCCCGTCACAGTCTCCTGGAAC CCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCCGCCGTG CTGCAAAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTCAC CGTGCCCTTCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACATGCA ACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGGAAAGCAAGTACGGCCCCCCTGCCCCCTTGTCTG CCCCGAGTTTCTGGGAGGACCCTCCGTGTTCTCTTTCCTC

[0403]

		CCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAA GTGACCTGCGTGGTTCGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCTGA GGTGCAGTTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGCAC CTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCAGCAACAA GGGCCTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCTAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCC AGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GCCTGGTCAAGGGATTTTACCCAGCGACATCGCTGTGGAA TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCA CCCCTCCCGTGTCTCGATTCCGACGGCAGCTTTTTCTGTACA GCAGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAA CGTGTCTCTCTGTTCCTGTATGATGAGGCCCTGCACAACCA CTACACACAGAAGAGCCTGTCCCTGTCCCTGGGC
65	αFXI-18623p HC-IgG4 (S228P(Q1) (C-末端缺少 K)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSIYSYSGAYYWSWIRQHP KGLEWIGSIHYSLTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKITYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSL SLG
66	编 码 αFXI-18623p HC-IgG4 (S228P(Q1) 的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q) (C- 末端缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTG AGCAGCGCCAGCACCAAGGACCCTCCGTCCTCCCTCTGGC CCTTGCTCCAGGAGCACAAAGCGAAAGCACAGCCGCCCTGG GCTGCCTGGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTG AGCTGGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATT TCCCGCCGTCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGAGCT CCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACC TACACCTGCAACGTGGACCAAGCCTAGCAATACCAAGGT GGACAAGAGGGTGGAATCCAAGTACGGCCCCCCTTGCCCTC CTTGTCCTGCCCCGAATTTCTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCC TGTTCCTCCCAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGCAGG ACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGA GGACCCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGG AAGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAGTT CAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTCACAGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGT

[0404]

		GTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAAGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAAGTGTATAC CCTCCCCCTAGCCAGGAGGAAATGACCAAAAACCAGGTCT CCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCTGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCGAGAACAACT ATAAGACCACACCCCCCGTCCTGGACTCCGATGGCTCCTTCT TCCTGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAG GAAGGAAACGTGTTCTCCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTATAACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCTGG GC
67	α FXI-18623p HC-IgG4 (S228P(E1) (C-末端缺少 K)	EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVPFSCSVMEALHNHYTQKSLSL SLG
68	编 码 α FXI-18623p HC-IgG4 (S228P(E1) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E) (C- 末端缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTG AGCAGCGCCAGCACAAAGGACCCTCCGTCTTCCCTCTGGC CCCTTGCTCCAGGAGCACAAAGCGAAAGCACAGCCGCCCTGG GCTGCCTGGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTG AGCTGGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATT TCCCGCCGTCTGTCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGAGCT CCGTGGTGACCGTGCCCTTCCTCCAGCCTGGGACCAAGACC TACACCTGCAACGTGGACCAAGCCTAGCAATACCAAGGT GGACAAGAGGGTGGAATCCAAGTACGGCCCCCCTTGCCCTC CTTGTCCTGCCCCGAATTTCTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCC TGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGCAGG ACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGA GGACCCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGG AAGTGACAAATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAGTT CAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTCACAGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGT GTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAAGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAAGTGTATAC CCTCCCCCTAGCCAGGAGGAAATGACCAAAAACCAGGTCT CCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCAGCGACATC GCTGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCGAGAACAACT

[0405]

		ATAAGACCACACCCCCCGTCCTGGACTCCGATGGCTCCTTCT TCCTGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAG GAAGGAAACGTGTTCTCCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCTGG GC
69	α FXI-18611p HC IgG1 (Q1) (M105) (C-末端缺少 K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTTYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
70	编 码 α FXI-18611p HC IgG1 (Q1) (M105) 的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q) (C- 末端缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCCTCC GGCGTGACATACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTCACCGTGTCTCCGCTA GCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTTCCACTGGCACCTAGCAGC AAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACCT CCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGAC AGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCA ACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAAA GGTGGAAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCAC CTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTC TGTTTCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCGG ACCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGA AGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAGAAGAACAGTA CAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCC ACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGT GAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATTA GCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATAC CCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTCA GCCTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATT GCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATT ACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTT TTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCA ACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC TCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCA GGA

[0406]

71	αFXI-18611p HC IgG1 (E1) (M105) (C-末端缺少 K)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGT LV TVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYITLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV F SCSVMEALHNHYTQKSLSLSP G
72	编 码 αFXI-18611p HC IgG1 (Q1) (M105) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E) (C- 末端缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGACATACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTCTCCGCTA GCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACCTAGCAGC AAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTTGAACT CCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGAC AGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCA ACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAAA GGTGGAAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCAC CTTGTCCTCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTCCGCTCTTC TGTTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCGG ACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGA AGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAGAAGAACAGTA CAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCC ACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGT GAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAAACAATTA GCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATAC CCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTCA GCCTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCAAGCGATATT GCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATT ACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTT TTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCA ACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCC TCCACAACCACTATACAAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCA GGA
73	αFXI-18611 HC IgG1 (Q1)(L105) (C-末端缺少 K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSLIEYFQHWGQGT LV TVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK

[0407]

	K)	SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
74	编 码 αFXI-18611 HC IgG1 (Q1)(L105) 的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q) (C- 末端缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCT AGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTACTGGCACCTAGCAG CAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTTGGAAC TCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGT GCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGA CAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGC AACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAA AGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCCA CCTTGTCCTGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTT CTGTTTCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCG GACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACG AAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACAACGCAAAAACCAAAACCTAGAGAAGAACAGT ACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTGACAGTGCTC CACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGG TGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATA CCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACAGGTC AGCCTGACATGCCTGGTGAAGGGTTTTACCAAGCGATAT TGCCGTGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAAT TACAAAACCAACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTT TTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGC AACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCC AGGA
75	αFXI-18611 HC IgG1 (E1)(L105) (C-末端缺少 K)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYISISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSLIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP

[0408]

		<i>G</i>
76	编 码 αFXI-18611 HC IgG1 (E1)(L105)的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E) (C- 末端缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCT AGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTGCGCACCTAGCAG CAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAAC TCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGT GCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGA CAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGC AACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAA AGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCCA CCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTT CTGTTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCG GACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACG AAGATCCAGAGGTCAAGTTCATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGT ACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTGACAGTGCTC CACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGG TGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCCAGGTGTATA CCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTC AGCCTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATAT TGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAAT TACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTT TTTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGC AACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCC AGGA
77	αFXI-18623p HC IgG1 (1Q) (C-末端 缺少 K)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG
78	编 码 αFXI-18623p HC IgG1	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCTCTGGATTAGGCAGC ACCCCGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC

[0409]

	(IQ)的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q) (C- 末端缺少 K)	AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAAACAGTGACAGTG AGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGC ACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTC GGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGT GTCCTGGAACCTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGACACCT TCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGC TCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGAC TTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGG TGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCAT ACATGCCCACCTTGTCCTCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACC TTCCGTCCTTCTGTTTCTCCAAAACCAAAAGACACACTCAT GATCAGCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACG TCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTG GATGGAGTGGAAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTG ACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAA GTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGA AAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCCA GGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAA ACCAGGTCAGCCTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCA AGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAG AAAACAATTACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGAT GGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTC CAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCC CTCAGCCCAGGA
79	α FXI-18623p HC IgG1 (IE) (C-末端 缺少 K)	EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP GKLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAIGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV KVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKS LSLSPG
80	编 码 α FXI-18623p HC IgG1 (IE)的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E) (C- 末端缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAAACAGTGACAGTG

[0410]

		AGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGC ACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTC GGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGT GTCCTGGAACCTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGACACCT TCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGC TCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGAC TTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGG TGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCAT ACATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGTGGGGGGACC TTCCGTCTTTCTGTTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCAT GATCAGCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACG TCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTG GATGGAGTGGAAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTG ACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAA GTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGA AAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCCA GGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAAGTACCAAAA ACCAGGTCAGCCTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCA AGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAG AAAACAATTACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGAT GGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTC CAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGTCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCC CTCAGCCCAGGA
81	人 FXI	ECVTQLLKDTCEFGDITTVFTPSAKYCQVVCTYHPRCLLFTFT AESPSDPTRWFTCVLKDSVTETLPRVNRATAISGYSFKQCSH QISACNKDIYVDLDMKGINYNSSVAKSAQECQERCTDDVHCH FFTYATRQFPSLEHRNICLLKHTQTGTPTRIKLDKVVSGFSLK SCALSNLACIRDIFPNTVFADSNIDSVMAPDAFVCGRICTHHPG CLFFTFFSQEWPKESQRNLCLLKTSESGLPSTRIKSKALSGLSL QSCRHSIPVFCHSSFYHDTDFLGEELDIVAAKSHEACQKLCTNA VRCQFFTYTPAQASCNEGKGKCYLKLSSNGSPTKILHGRGGIS GYTLRLCKMDNECTTKIKPRIVGGTASVRGEWPWQVTLHTTS PTQRHLCGGSIIQNWILTAHCFYGVESPKILRVYSGILNQSEI KEDTSFFGVQEIIHDQYKMAESGYDIALLKLETTVNYTDSQRP ICLPSKGDNRNVIYTDWVTGWGYRKLRLDKIQNTLQAKIPLVT NEECQKRYRGHKITHKMICAGYREGGKDAKGDGSGGPLSCKH NEVWHLVGITSWGEGCAQRERPGVYTNVVEYVDWILEKTQA V
82	表位 A	DIFPNTVF
83	表位 B	PSTRIKSKALSG
84	抗-RSV κ 轻链	MAPVQLLGLLVFLPAMRCDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKCQLS VGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDEFATYYCFQGSQYPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL <u>KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSL</u> <u>SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC</u>
85	抗-RSV IgG4 HC S228P	MAVVQLLGLLVFLPAMRCQVTLRESGPALVKPTQTTLTCTFSGFS LSTSGMSVGWIRQPPGKALEWLADIWDDKKDYNPSLKSRLTISKD TSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARSMITNWFYFDVWGAGTTVT

[0411]

		<i>SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG</i> <i>VHTFPAVLOSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVES</i> <i>KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSOED</i> <i>PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLIHODWLNKKE</i> <i>YKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGPREPOVYTLPPSQEEMIKNOVSLTCLV</i> <i>KGFYPSDIAVEWESENGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE</i> <i>GNVFSCSVMHEALHNHYTOKSLSLSLGK</i>
恒定区以斜体显示。 加下划线的氨基酸序列是 CDRs。		

[0412] 尽管这里参考举例说明的实施方案描述了本发明,但应该理解,本发明不限于此。具有本领域普通技术且获取了本文教导的人员将认识到其范围内另外的修改和实施方案。因此,本发明仅受本文所附权利要求的限制。

序列表

<110> Merck Sharp & Dohme Corp.
Chen, Zhu
Ellsworth, Kenneth P
Milligan, James
Oldham, Elizabeth
Seiffert, Dietmar

<120> 抗-凝血因子XI抗体

<130> 24339

<150> 62/349,888

<151> 2016-06-14

<160> 85

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 1

Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Phe Trp Gly
1 5 10

[0001]

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 2

Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 3

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His
1 5 10 15

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 4

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His
1 5 10 15

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 5

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

[0002] <400> 6

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 7

Gln Gln Phe His Leu Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 8

Gly Ser Ile Tyr Ser Gly Ala Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 9
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 蛋白质

<400> 9

Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 蛋白质

<400> 10

Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

[0003]

<210> 11
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 蛋白质

<400> 11

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 蛋白质

<400> 12

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 13

Gln Gln Tyr His Ile Val Pro Ile Thr
1 5

<210> 14

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 14

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys
20

<210> 15

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

[0004]

<220>

<223> 蛋白质

<400> 15

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 16

<211> 327

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 16

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	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	Phe	
					165					170					175		
[0005]	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> 17
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 蛋白质

<400> 17

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

[0006] 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 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 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
 325

[0007]

<210> 18
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 蛋白质
 <400> 18
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

[0008]

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 19

<211> 329

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 19

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

Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

[0009]

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 20
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 蛋白质

[0010]

<400> 20

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 21
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 21

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
100 105 110

[0011]

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 22

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 22

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 23
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 蛋白质

<400> 23

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

[0012] Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 24
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 蛋白质

<400> 24

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

[0013]

<210> 25
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 蛋白质

<400> 25

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala 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 Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe His Leu Leu Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 26
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 蛋白质

<400> 26

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala 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

[0014]

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe His Leu Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 27
<211> 645
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 蛋白质

<400> 27

Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys
1 5 10 15

Ala Gly Ala Gly Cys Cys Cys Thr Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr
20 25 30

Gly Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Gly Cys
35 40 45

Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala
50 55 60

[0015] Cys Cys Thr Gly Thr Cys Ala Ala Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala
65 70 75 80

Gly Gly Ala Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys
85 90 95

Cys Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala Gly Cys
100 105 110

Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys
115 120 125

Thr Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Thr Cys
130 135 140

Thr Ala Cys Gly Ala Cys Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Ala Cys Cys
145 150 155 160

Thr Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys Gly Gly Cys Gly Thr Gly Cys Cys
165 170 175

Thr Ala Gly Cys Ala Gly Ala Thr Thr Thr Ala Gly Cys Gly Gly Cys
180 185 190

Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Gly Cys Ala Cys Ala Gly
195 200 205

	Ala	Cys	Thr	Thr	Cys	Ala	Cys	Cys	Thr	Thr	Cys	Ala	Cys	Cys	Ala	Thr	
	210						215					220					
	Cys	Ala	Gly	Cys	Thr	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Ala	Gly	Cys	Cys	Cys	
	225					230					235					240	
	Gly	Ala	Gly	Gly	Ala	Cys	Ala	Thr	Thr	Gly	Cys	Cys	Ala	Cys	Cys	Thr	
					245					250					255		
	Ala	Cys	Thr	Ala	Cys	Thr	Gly	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Thr	Thr	
				260					265					270			
	Thr	Cys	Ala	Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Thr	Gly	Cys	Cys	Thr	Ala	Thr	Cys	
		275						280					285				
	Ala	Cys	Cys	Thr	Thr	Cys	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys	Ala	
	290						295					300					
	Cys	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Thr	Cys	Ala	Ala	
	305					310					315					320	
	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Cys	Cys	Gly	Thr	Cys	Gly	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys	
					325					330					335		
[0016]	Cys	Cys	Thr	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Gly	Thr	Thr	Cys	Ala	Thr	Cys	Thr	
				340					345					350			
	Thr	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	Thr	Ala	Gly	Cys	Gly	Ala	Cys	Gly	Ala	
		355						360					365				
	Gly	Cys	Ala	Gly	Cys	Thr	Cys	Ala	Ala	Gly	Thr	Cys	Cys	Gly	Gly	Cys	
	370						375					380					
	Ala	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Gly	Gly	Thr	Gly	Thr	
	385					390					395					400	
	Gly	Thr	Cys	Thr	Gly	Cys	Thr	Cys	Ala	Ala	Cys	Ala	Ala	Cys	Thr	Thr	
					405					410					415		
	Cys	Thr	Ala	Cys	Cys	Cys	Cys	Ala	Gly	Gly	Gly	Ala	Gly	Gly	Cys	Cys	
				420					425					430			
	Ala	Ala	Gly	Gly	Thr	Gly	Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Ala	Gly	Gly	
			435					440					445				
	Thr	Gly	Gly	Ala	Cys	Ala	Ala	Cys	Gly	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Ala	
	450					455						460					
	Gly	Ala	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys	Ala	Ala	Cys	Ala	Gly	Cys	Cys	Ala	Gly	
	465					470					475					480	

Gly Ala Gly Ala Gly Cys Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Ala Ala Cys
485 490 495

Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Cys
500 505 510

Cys Ala Cys Ala Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys
515 520 525

Thr Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala
530 535 540

Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Ala
545 550 555 560

Gly Ala Ala Gly Cys Ala Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys
565 570 575

Gly Cys Cys Thr Gly Thr Gly Ala Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Cys
580 585 590

Ala Cys Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Cys
595 600 605

[0017]

Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys
610 615 620

Thr Thr Cys Ala Ala Cys Ala Gly Ala Gly Gly Cys Gly Ala Ala Thr
625 630 635 640

Gly Cys Thr Gly Ala
645

<210> 28

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 28

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

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

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 29

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 29

[0018]

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

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

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 30

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 30

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ile Val Pro Ile
85 90 95

[0019]

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 31

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 31

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ile Val Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

[0020]

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 32

<211> 645

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 32

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc gtgagcgcca gcgtgggcga tagggtgacc 60

atcacctgca gagcctccca gggcatcgac agctggctgg cctggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctacgcc gctagcagcc tgcagagcgg cgtgcctagc 180

aggttcagcg gaagcggcag cggcacccgac ttcacactga ccatcagcag cctgcaacct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tatcacatcg tgcccatcac cttcggcggc 300

ggaaccaagg tggagattaa gaggaccgtg gccgcccceca gcgtgtttat ctttcccccc 360

agcgatgagc agctgaagag cggaaccgcc agcgtgggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cccagagagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgccc tgcagtccgg aacagccag 480

gagagcgtga ccgagcagga ttccaaggat agcacctaca gcctgagcag caccctgaca 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccatcagggc 600

ctgagcagcc ctgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gctga 645

<210> 33
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 蛋白质

<400> 33

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

[0021]

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys 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 Phe 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

[0022]

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 Arg 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 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

Lys

<210> 34
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>	
<223> DNA	
<220>	
<221> CDS	
<222> (1)..(3)	
<223> nnn= CAG或CAA	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (1)..(3)	
<223> n是a、c、g或t	
<400> 34	
nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaagccta gcgagacact	53
Xaa	
1	
gtccctgacc tgcgccgtga gcggctacag catctccagc ggctatttct ggggatggat	113
cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtgac	173
atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca	233
gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag	293
agacaggacc accgtctcca tgatcgagta ctccagcac tggggccaag gcaccctggt	353
caccgtgtcc tccgcctcca ccaagggccc tagcgtgttt cctctggccc cctgtctccag	413
atccacaagc gagagcaccg ctgccctggg ctgtctggtc aaggactact tccccgagcc	473
cgtgacagtg tcctggaaca gcggcgccct gacaagcggc gtccatacat tccccgccgt	533
gctgcagtec agcggactgt atagcctgag ctccgtgggt accgtgcctt ccagcagcct	593
gggaaccaag acatatacct gcaacgtgga ccataagccc agcaacacaa aagtcgacaa	653
gagggtggag agcaagtacg gacccccctg tcccccttgt cctgtctccg agttcctcgg	713
cggacctagc gtgttctgt ttcctcccaa gccaaggat accctgatga tcagcaggac	773
ccctgaggtc acctgcgtgg tggctgacgt gtcccaggag gaccctgagg tccagtttaa	833
ctggtacgtg gacggagtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagtt	893
caattccacc tacagggtgg tgagcgtcct gaccgtgctg caccaggact ggctgaatgg	953
aaaggagtac aaatgcaagg tctccaacaa gggcctccct agcagcatcg agaagaccat	1013
ctccaaggcc aagggccagc ctagggagcc ccagggtgtac accctgcctc ctagccagga	1073
ggaaatgacc aagaaccagg tgtccctgac atgcctgggt aagggtctct atcctagcga	1133
catcgccgtg gagtgggaga gcaatggcca gcccgagaat aactacaaga ccaccccccc	1193
tgtgtctgat agcgacggca gcttctttct gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagcag	1253
gtggcaagag ggcaacgtgt ttagctgctc cgtcatgcac gaggccctgc ataaccacta	1313
cacccaaaaa tccctgtccc tgtccctggg caagtga	1350
<210> 35	

<211> 449
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 蛋白质

<400> 35

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

[0024]

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys 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 Phe 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
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
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg 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 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly	435	440	445
Lys			
<210>	36		
<211>	1350		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	DNA		

	<220>		
	<221>	CDS	
	<222>	(1)..(3)	
	<223>	nnn=GAA或GAG	
	<220>		
	<221>	misc_feature	
	<222>	(1)..(3)	
	<223>	n是a、c、g或t	
	<400>	36	
	nnn	gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaagccta gcgagacact	53
	Xaa		
	1		
	gtccctgacc	tgcgccgtga gcggtacag catctccage ggctatttct ggggatggat	113
	cagacagccc	cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtgac	173
	atactataac	cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca	233
	gttcagcctg	aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag	293
	agacaggacc	accgtctcca tgatcgagta cttccagcac tggggccaag gcaccctggt	353
	caccgtgtcc	tccgcctcca ccaagggccc tagcgtgttt cctctggccc cctgctccag	413
	atccacaagc	gagagcaccg ctgccctggg ctgtctggtc aaggactact tccccgagcc	473
	cgtgacagtg	tcctggaaca gcggcgccct gacaagcggc gtccatacat tccccgccgt	533
[0026]	gctgcagtcc	agcggactgt atagcctgag ctccgtgggtg accgtgcctt ccagcagcct	593
	gggaaccaag	acatatacct gcaacgtgga ccataagccc agcaacacaa aagtcgacaa	653
	gagggtggag	agcaagtacg gacccccctg tcccccttgt cctgctcccc agttcctcgg	713
	cggacctagc	gtgttcctgt ttcctcccaa gcccgaaggat accctgatga tcagcaggac	773
	ccctgaggtc	acctgcgtgg tggctgacgt gtcccaggag gaccctgagg tccagttaa	833
	ctggtacgtg	gacggagtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagtt	893
	caattccacc	tacagggtgg tgagcgtcct gaccgtgctg caccaggact ggctgaatgg	953
	aaaggagtac	aaatgcaagg tctccaacaa gggcctccct agcagcatcg agaagaccat	1013
	ctccaaggcc	aagggccagc ctagggagcc ccagggtgtac accctgcctc ctagccagga	1073
	ggaaatgacc	agaaccagg tgtccctgac atgcctgggtg aagggttct atcctagcga	1133
	catgccctg	gagtgggaga gcaatggcca gcccagaaat aactacaaga ccaccccccc	1193
	tgtgctcgat	agcgacggca gcttctttct gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagcag	1253
	gtggcaagag	ggcaacgtgt ttagctgctc cgtcatgcac gaggccctgc ataaccacta	1313
	cacccaaaaa	tccctgtccc tgtccctggg caagtga	1350
	<210>	37	
	<211>	449	
	<212>	PRT	
	<213>	人工序列	

<220>

<223> 蛋白质

<400> 37

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
100 105 110

[0027]

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys 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	Phe	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				
[0028]	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	Arg	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	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	
			435					440					445				
	Lys																
	<210>	38															
	<211>	1350															
	<212>	DNA															
	<213>	人工序列															
	<220>																
	<223>	DNA															
	<220>																

<221>	CDS	
<222>	(1)..(3)	
<223>	nnn= CAG或CAA	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(3)	
<223>	n是a、c、g或t	
<400>	38	
nnn	gtccagctgc aggagagcgg ccttggaetc gtgaagccct ccgaaaccct	53
Xaa		
1		
	gagcctcaca tgcgccgtct ccggatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat	113
	cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtgac	173
	atactacaac ccttccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca	233
	gttttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag	293
	ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactggt	353
	gaccgtcagc agcgccagca ccaagggccc ttccgtcttc cctctggccc cttgcagcag	413
	aagcacctcc gagtccacag ccgccctggg atgcctcgtg aaggattact tccccgagcc	473
	cgtcacagtc tcctggaact ccggcgctct gaccagcgga gtgcacacct tccccgccgt	533
	gctgcaaagc agcggcctgt acagcctgtc cagcgtggtc accgtgcctt cctccagcct	593
[0029]	gggcaccaag acctacacat gcaacgtgga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa	653
	gagagtggaa agcaagtacg gccccccctg ccccccttgt cctgcccccg agtttctggg	713
	aggaccctcc gtgttctctt ttcttcccaa gcctaaggac accctgatga tctccaggac	773
	ccccgaagtg acctgcgtgg tcgtggacgt gtcccaggag gaccctgagg tgcagtttaa	833
	ctggtagctg gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccaggg aggagcagtt	893
	caatagcacc tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg	953
	caaagagtac aagtgcaaag tcagcaacaa gggcctgccc tcctccatcg agaagacat	1013
	tagcaaggcc aagggccagc ctagggagcc tcaggtgtac accctgcccc ccagccagga	1073
	ggagatgacc aagaaccagg tgtccctgac ctgcctggtc aagggtttt accccagcga	1133
	catcgtctgt gaatgggaga gcaatggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccctcc	1193
	cgtgctcgat tccgacggca gcttttctt gtacagcagg ctgaccgtgg ataagagcag	1253
	gtggcaggaa ggcaacgtgt tctcctgttc cgtgatgcat gaggccctgc acaaccacta	1313
	cacacagaag agcctgtccc tgtccctggg caagtga	1350
<210>	39	
<211>	449	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	蛋白质	

<400> 39

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

[0030]

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 Lys 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	Phe	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					
[0031]	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	Arg	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	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	
		435						440					445				
	Lys																
	<210>	40															
	<211>	1350															
	<212>	DNA															
	<213>	人工序列															
	<220>																
	<223>	DNA															
	<220>																
	<221>	CDS															
	<222>	(1)..(3)															
	<223>	nnn=GAA或GAG															

<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(3)	
<223>	n是a、c、g或t	
<400>	40	
	nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct	53
	Xaa	
	1	
	gagcctcaca tgcgccgtct ccgatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat	113
	cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtgac	173
	atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca	233
	gttttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag	293
	ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta ctccagcat tggggccagg gcacactggt	353
	gaccgtcagc agcgcagca ccaagggcc ttccgtcttc cctctggccc ctgacagcag	413
	aagcacctcc gattccacag ccgccctggg atgcctcgtg aaggattact tccccagacc	473
	cgtcacagtc tcctggaact ccggcgctct gaccagcga gtgcacacct tccccgcgt	533
	gctgcaaagc agcggcctgt acagcctgtc cagcgtggtc accgtgcctt cctccagcct	593
	gggcaccaag acctacacat gcaacgtgga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa	653
	gagagtggaa agcaagtacg gccccccctg ccccccttgt cctgcccccg agtttctggg	713
[0032]	aggaccctcc gtgttctct ttcctcccaa gcctaaggac accctgatga tctccaggac	773
	ccccgaagtg acctgcgtgg tcgtggacgt gtcccaggag gaccctgagg tgcagtttaa	833
	ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccaggg aggagcagtt	893
	caatagcacc tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg	953
	caaagagtac aagtgcaaag tcagcaacaa gggcctgccc tcctccatcg agaagaccat	1013
	tagcaaggcc aagggccagc ctagggagcc tcaggtgtac accctgcccc ccagccagga	1073
	ggagatgacc aagaaccagg tgtccctgac ctgcctggtc aagggaattt accccagcga	1133
	catcgtctgt gaatgggaga gcaatggcca gcccagaaac aactacaaga ccaccctcc	1193
	cgtgctcgat tccgacggca gctttttcct gtacagcagg ctgaccgtgg ataagagcag	1253
	gtggcaggaa ggcaacgtgt tctcctgttc cgtgatgcat gaggccctgc acaaccacta	1313
	cacacagaag agcctgtccc tgtccctggg caagtga	1350
<210>	41	
<211>	452	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	蛋白质	
<400>	41	

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln	
1				5					10					15		
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Tyr	Ser	Gly	
			20					25					30			
Ala	Tyr	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	
		35					40					45				
Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	His	Tyr	Ser	Gly	Leu	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	
	50					55					60					
Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	
65					70					75					80	
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	
				85					90					95		
Cys	Ala	Arg	Asp	Val	Asp	Asp	Ser	Ser	Gly	Asp	Glu	His	Tyr	Gly	Met	
			100					105					110			
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	
		115					120					125				
[0033]	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser
	130						135					140				
Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	
145					150					155					160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	
				165					170					175		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	
			180					185					190			
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	
			195				200					205				
Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	
	210					215					220					
Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	
225					230					235					240	
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
				245					250					255		
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
			260					265					270			

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

[0034]

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 42
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> DNA

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(3)
<223> nnn= CAG或CAA

<220>
<221> misc_feature

<222>	(1)..(3)	
<223>	n是a、c、g或t	
<400>	42	
nnn	gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct	53
Xaa		
1		
	gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggcgccctact actggctctg	113
	gattaggcag caccgccgca agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct	173
	gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa	233
	ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgctc	293
	cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg	353
	cacaacagtg acagtgagca gcgccagcac caaaggaccc tccgtcttcc ctctggcccc	413
	ttgctccagg agcacaagcg aaagcacagc cgccctgggc tgccctggta aggactactt	473
	tcccgagccc gtgaccgtga gctggaatag cggagccctc acctccggag tccacacatt	533
	tcccgccgtc ctgcagagca gcggcctgta ctccctgagc tccgtggta ccgtgccttc	593
	ctccagcctg ggcaaccaaga cctacacctg caacgtggac cacaagccta gcaataccaa	653
	ggtggacaag aggggtggaat ccaagtacgg ccccccttgc cctccttgct ctgccccga	713
	atttctgggc ggcccttccg tgttcctgtt ccctcccaag cccaaggata ccctgatgat	773
[0035]	cagcaggacc cctgaggtga cctgtgtggt ggtggacgtg agccaggagg accccgaggt	833
	gcagttcaac tggtagctgg atggcgtgga agtgacacat gccaaagaaa agcccaggga	893
	ggagcagttc aatagcacct acagggtggt cagcgtgctc acagtgtgc accaggactg	953
	gctgaacgga aaggagtaca agtgcaaagt gtccaacaag ggccctgccct cctccatcga	1013
	aaagaccatc tccaaggcca aaggccagcc caggagagccc caagtgtata ccctcccccc	1073
	tagccaggag gaaatgacca aaaaccaggt ctccctgacc tgtctggta agggcttcta	1133
	tccagcgac atcgctgtgg agtgggagag caacggccaa cccgagaaca actataagac	1193
	cacaccccc gtcctggact ccgatggctc cttcttctg tacagcaggc tgaccgtcga	1253
	caagtccagg tggcaggaag gaaacgtgtt ctctgtagc gtcatgcacg aggcctgca	1313
	caaccactat acccagaagt cctgtccct gagectgggc aagtga	1359
<210>	43	
<211>	452	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	蛋白质	
<400>	43	
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln		
1	5	10
		15

	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Tyr	Ser	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Tyr	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	
			35					40					45				
	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	His	Tyr	Ser	Gly	Leu	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	
		50					55					60					
	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	
	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	
					85					90					95		
	Cys	Ala	Arg	Asp	Val	Asp	Asp	Ser	Ser	Gly	Asp	Glu	His	Tyr	Gly	Met	
				100					105					110			
	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	
			115					120						125			
	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	
		130					135					140					
[0036]	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	
	145					150					155					160	
	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	
					165					170					175		
	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	
				180					185					190			
	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	
			195					200					205				
	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	
		210					215					220					
	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	
	225					230					235				240		
	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
					245					250					255		
	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
				260					265					270			
	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	

	275	280	285
	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr 290 295 300		
	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn 305 310 315 320		
	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser 325 330 335		
	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln 340 345 350		
	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val 355 360 365		
	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val 370 375 380		
	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro 385 390 395 400		
[0037]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr 405 410 415		
	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val 420 425 430		
	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu 435 440 445		
	Ser Leu Gly Lys 450		
	<210> 44		
	<211> 1359		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> DNA		
	<220>		
	<221> CDS		
	<222> (1)..(3)		
	<223> nnn=GAA或GAG		
	<220>		
	<221> misc_feature		
	<222> (1)..(3)		
	<223> n是a、c、g或t		

[0038]	<400> 44	
	nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct	53
	Xaa	
	1	
	gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggcgctact actggtcctg	113
	gattaggcag caccgccgca agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct	173
	gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa	233
	ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgcgc	293
	cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg	353
	cacaacagtg acagtgagca gcgccagcac caaaggaccc tccgtcttcc ctctggcccc	413
	ttgctccagg agcacaagcg aaagcacagc cgccctgggc tgccctgggtga aggactactt	473
	tcccgagccc gtgaccgtga gctggaatag cggagccctc acctccggag tccacacatt	533
	tcccgccgtc ctgcagagca gcggcctgta ctccctgagc tccgtgggtga ccgtgccttc	593
	ctccagcctg ggcaccaaga cctacacctg caacgtggac cacaagccta gcaataccaa	653
	ggtggacaag aggggtggaat ccaagtacgg cccccctgc cctccttgtc ctgccccga	713
	atttctgggc ggcccttccg tgttctgtt ccctccaag cccaaggata ccctgatgat	773
	cagcaggacc cctgagggtga cctgtgtggt ggtggacgtg agccaggagg accccgaggt	833
	gcagttcaac tgggtacgtg atggcgtgga agtgcacaat gccaagacaa agcccaggga	893
	ggagcagttc aatagcacct acagggtggt cagcgtgctc acagtgtctg accaggactg	953
	gctgaacgga aaggagtaca agtgcaaagt gtccaacaag ggcctgccct cctccatcga	1013
	aaagaccatc tccaaggcca aaggccagcc caggagccc caagtgtata ccctcccccc	1073
	tagccaggag gaaatgacca aaaaccaggt ctccctgacc tgtctgggtga agggcttcta	1133
	tccagcgac atcgctgtgg agtgggagag caacggccaa cccgagaaca actataagac	1193
	cacaccccc gtcctggact ccgatggctc cttcttctg tacagcaggc tgaccgtcga	1253
	caagtccagg tggcaggaag gaaacgtgtt ctctgtagc gtcatgcacg aggccttgca	1313
	caaccactat acccagaagt cctgtccct gagcctgggc aagtga	1359
<210> 45		
<211> 452		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 蛋白质		
<400> 45		
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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly		
20 25 30		

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285

[0039]

	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
	290						295					300					
	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
	305					310					315					320	
	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
					325					330					335		
	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
				340					345					350			
	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
			355					360					365				
	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
	370						375					380					
	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
	385					390					395					400	
	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	
					405					410					415		
[0040]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
				420					425					430			
	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	
		435						440					445				
	Ser	Pro	Gly	Lys													
	450																
	<210>	46															
	<211>	1359															
	<212>	DNA															
	<213>	人工序列															
	<220>																
	<223>	DNA															
	<220>																
	<221>	CDS															
	<222>	(1)..(3)															
	<223>	nnn= CAG或CAA															
	<220>																
	<221>	misc_feature															
	<222>	(1)..(3)															
	<223>	n是a、c、g或t															
	<400>	46															
	nnn	gtccagctgc	aggagagcgg	ccctggcctg	gtgaagccta	gcgagacact											
	Xaa																

	gtccctgacc tgcgccgtga gcggtacag catctccagc ggctatttct ggggatggat	113
	cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcaact ccggcgtgac	173
	atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca	233
	gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag	293
	agacaggacc accgtctcca tgatcgagta cttccagcac tggggccaag gcaccctggg	353
	caccgtgtcc tccgctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccaactggcac ctagcagcaa	413
	atccaccagc ggcggaacag cagccctcgg gtgcctgggtg aaggattact tccctgagcc	473
	agtcacagtg tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgtgt	533
	gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct	593
	gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa	653
	aaaggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccaccttgct ccgctcctga	713
	gctgctgggg ggaccttccg tctttctgtt tcttccaaaa ccaaaagaca cactcatgat	773
	cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt	833
	caagttcaat tggtagctgg atggagtgga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga	893
	agaacagtac aatagcacat acagggtggt gtccgtcctg acagtgtctc accaggactg	953
	gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga	1013
[0041]	gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc	1073
	aagccgggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgccctggtga aagggtttta	1133
	cccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac	1193
	cacccacact gtgctggact ccgatgggag ctttttcttg tacagcaagc tcacagtgga	1253
	caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttctgtctc gtgatgcacg aggccctcca	1313
	caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagcccagga aagtga	1359

<210> 47
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 蛋白质

<400> 47

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

119

	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn 305 310 315 320	
	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro 325 330 335	
	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln 340 345 350	
	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val 355 360 365	
	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val 370 375 380	
	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro 385 390 395 400	
	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr 405 410 415	
	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val 420 425 430	
[0043]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu 435 440 445	
	Ser Pro Gly Lys 450	
	<210> 48 <211> 1359 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> DNA	
	<220> <221> CDS <222> (1)..(3) <223> nnn=GAA或GAG	
	<220> <221> misc_feature <222> (1)..(3) <223> n是a、c、g或t	
	<400> 48 nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaagccta gcgagacact Xaa 53 1	
	gtccctgacc tgcgccgtga gcggtacag catctccagc ggctatttct ggggatgat 113	

	cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtgac	173
	atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca	233
	gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag	293
	agacaggacc accgtctcca tgategagta cttccagcac tggggccaag gcaccctggt	353
	caccgtgtcc tccgctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccactggcac ctagcagcaa	413
	atccaccagc ggcggaacag cagccctcgg gtgcctggtg aaggattact tccctgagcc	473
	agtcacagtg tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgtgt	533
	gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct	593
	gggcacacag acttacatit gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa	653
	aaaggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccacctgtc ccgctcctga	713
	gctgctgggg ggaccttccg tctttctgtt tcctccaaaa ccaaagaca cactcatgat	773
	cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt	833
	caagttcaat tggtagctgg atggagtgga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga	893
	agaacagtac aatagcacat acaggggtgt gtccgtcctg acagtgtcc accaggactg	953
	gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga	1013
	gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccttgcccc	1073
[0044]	aagccgggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgcctggtga aagggtttta	1133
	cccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac	1193
	cacccacact gtgctggact ccgatgggag ctttttctg tacagcaagc tcacagtgga	1253
	caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttctgtctcc gtgatgcacg aggcctcca	1313
	caaccactat acacaaaagt ccctctcct cageccagga aagtga	1359

<210> 49

<211> 452

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 49

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

	Ile	Gly	Ser	Ile	Leu	His	Ser	Gly	Val	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	
	50						55					60					
	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	
	65					70					75					80	
	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85						90					95		
	Ala	Arg	Asp	Arg	Thr	Thr	Val	Ser	Leu	Ile	Glu	Tyr	Phe	Gln	His	Trp	
				100					105					110			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
			115					120					125				
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	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		
[0045]	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	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	
		195						200					205				
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	
		210					215					220					
	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	
	225					230					235					240	
	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
					245					250					255		
	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
				260					265						270		
	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
			275					280					285				
	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
		290					295					300					
	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
	305					310					315					320	

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

[0046]

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 50
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> DNA

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(3)
<223> nnn= CAG或CAA

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> n是a、c、g或t

<400> 50
nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct 53
Xaa
1

gagcctcaca tgcgccgtct ccggatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat 113

cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtgac 173

	atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca	233
	gttttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag	293
	ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactgg	353
	gaccgtcagc agcgctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccaactggcac ctagcagcaa	413
	atccaccagc ggcggaacag cagccctcgg gtgcctgggt aaggattact tccctgagcc	473
	agtcacagtg tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgctgt	533
	gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct	593
	gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa	653
	aaaggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccacctgtgc ccgctcctga	713
	gctgctgggg ggaccttccg tctttctgtt tcctccaaaa ccaaagaca cactcatgat	773
	cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt	833
	caagttcaat tggtagctgg atggagtga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga	893
	agaacagtac aatagcacat acagggtggt gtccgtcctg acagtgtctc accaggactg	953
	gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga	1013
	gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc	1073
	aagccgggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgcctggtga aagggtttta	1133
[0047]	cccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac	1193
	cacccacact gtgtggact ccgatggag ctttttccctg tacagcaagc tcacagtgga	1253
	caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttctgtctcc gtgatgcacg aggcctcca	1313
	caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagccagga aagtga	1359

<210> 51
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 蛋白质

<400> 51

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	
	65					70					75					80	
	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85						90					95		
	Ala	Arg	Asp	Arg	Thr	Thr	Val	Ser	Leu	Ile	Glu	Tyr	Phe	Gln	His	Trp	
				100					105					110			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
			115					120					125				
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	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			
[0048]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	
			195					200					205				
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	
		210					215					220					
	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	
	225					230					235				240		
	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
				245						250					255		
	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
				260					265					270			
	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
			275					280					285				
	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
		290					295					300					
	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
	305					310					315				320		
	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	

	325	330	335
	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln 340 345 350		
	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val 355 360 365		
	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val 370 375 380		
	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro 385 390 395 400		
	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr 405 410 415		
	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val 420 425 430		
	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu 435 440 445		
	Ser Pro Gly Lys 450		
[0049]			
	<210> 52		
	<211> 1359		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> DNA		
	<220>		
	<221> CDS		
	<222> (1)..(3)		
	<223> nnn=GAA或GAG		
	<220>		
	<221> misc_feature		
	<222> (1)..(3)		
	<223> n是a、c、g或t		
	<400> 52		
	nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct Xaa 1		53
	gagcctcaca tgcgccgtct ccgatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat		113
	cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtgac		173
	atactacaac ccttcctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca		233
	gttttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag		293

	ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactggg	353
	gaccgtcagc agcgctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccactggcac ctagcagcaa	413
	atccaccagc ggcggaacag cagccctcgg gtgcctgggtg aaggattact tccctgagcc	473
	agtcacagtg tcctggaact cgggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgctgt	533
	gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct	593
	gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa	653
	aaaggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccacctgtgc ccgtcctga	713
	gctgctgggg ggaccttccg tctttctgtt tcttccaaaa ccaaagaca cactcatgat	773
	cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt	833
	caagttcaat tggtagctgg atggagtgga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga	893
	agaacagtac aatagcacat acagggtggt gtccgtcctg acagtgtctc accaggactg	953
	gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga	1013
	gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc	1073
	aagccgggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgcctggtga aagggtttta	1133
	cccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac	1193
	cacccacact gtgctggact ccgatgggag ctttttctg tacagcaagc tcacagtgga	1253
[0050]	caagtccaga tggaacagg gcaacgtgtt ttcctgtctc gtgatgcag aggccctcca	1313
	caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagcccagga aagtga	1359

<210> 53
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 蛋白质

<400> 53

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

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

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 [0051]
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

[0052]

<210> 54
 <211> 1368
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> DNA

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn= CAG或CAA

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> n是a、c、g或t

<400> 54
 nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct 53
 Xaa
 1

gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggcgcctact actggtcctg 113

gattaggcag caccgccgca agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct 173

gacctattac aaccctccc tgaagtcag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa 233

ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgcgc 293

cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg 353

	cacaacagtg acagtgagca gcgctagcac aaaaggacca agcgtgtttc cactggcacc	413
	tagcagcaaaa tccaccagcg gcggaacagc agccctcggg tgcttggtga aggattactt	473
	ccctgagcca gtcacagtgt cctggaactc cggagccctg acatccggcg tgcacacctt	533
	ccccgctgtg ctgcaatcca gcggactgta tagcctcagc tccgtcgtga cagtccttc	593
	cagcagcctg ggcacacaga cttacatttg caacgtgaac cacaacacctt ccaacactaa	653
	ggtggacaaa aaggtggaac ccaaatcctg tgataagacc catacatgcc caccttgtcc	713
	cgctcctgag ctgctggggg gaccttccgt ctttctgttt cctccaaaac caaaagacac	773
	actcatgatc agccggaccc ccgaagtcac ctgtgtggtg gtggacgtca gccacgaaga	833
	tccagaggtc aagttcaatt ggtacgtgga tggagtggaa gtccacaacg caaaaaccaa	893
	acctagagaa gaacagtaca atagcacata cagggtggtg tccgtcctga cagtgcctca	953
	ccaggactgg ctcaatggca aagagtataa gtgcaagggtg agcaacaagg ccctgcctgc	1013
	accaattgag aaaacaatta gcaaggcaaa ggggcagcca cgggaacccc aggtgtatac	1073
	cctgccccca agccgggatg aactgaccaa aaaccaggtc agcctgacat gcctggtgaa	1133
	agggttttac ccaagcgata ttgccgtcga gtgggagagc aacggacagc cagaaaacaa	1193
	ttacaaaacc accccacctg tgctggactc cgatgggagc ttttctctgt acagcaagct	1253
	cacagtggac aagtccagat ggcaacaggg caacgtgttt tctgtctccg tgatgcacga	1313
[0053]	ggccctccac aaccactata caaaaagtc cctctccctc agcccaggaa agtga	1368

<210> 55
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 蛋白质

<400> 55

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

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

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

	85					90					95				
	Cys	Ala	Arg	Asp	Val	Asp	Asp	Ser	Ser	Gly	Asp	Glu	His	Tyr	Gly Met
				100					105					110	
	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser Thr
			115					120					125		
	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr Ser
		130					135					140			
	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro Glu
	145					150					155				160
	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val His
					165					170					175
	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser Ser
				180					185					190	
	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile Cys
			195					200					205		
[0054]	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val Glu
		210					215					220			
	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala Pro
	225					230					235				240
	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro Lys
				245						250					255
	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val Val
				260					265					270	
	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val Asp
			275					280					285		
	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln Tyr
		290					295					300			
	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln Asp
	305					310					315				320
	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala Leu
				325						330					335
	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro Arg
				340					345					350	

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

[0055]

<210> 56
 <211> 1368
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> DNA

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn=GAA或GAG

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> n是a、c、g或t

<400> 56
 nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct 53
 Xaa
 1
 gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggcgctact actggtcctg 113
 gattaggcag caccgccgca agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct 173
 gacctattac aaccctccc tgaagtcag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa 233
 ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgcgc 293
 cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg 353
 cacaacagtg acagtgagca gcgctagcac aaaaggacca agcgtgtttc cactggcacc 413
 tagcagcaaa tccaccagcg gcggaacagc agccctcggg tgccctggtga aggattactt 473

ccctgagcca gtcacagtgt cctggaactc cggagccctg acatccggcg tgcacacctt	533
ccccgctgtg ctgcaatcca gcggactgta tagcctcagc tccgtcgtga cagtccttc	593
cagcagcctg ggcacacaga cttacatttg caacgtgaac cacaaacctt ccaacactaa	653
ggtggacaaa aaggtggaac ccaaactcctg tgataagacc catacatgcc caccttgtcc	713
cgctcctgag ctgctggggg gaccttcctg ctttctgttt cctccaaaac caaaagacac	773
actcatgatc agccggaccc ccgaagtcac ctgtgtggtg gtggacgtca gccacgaaga	833
tccagaggtc aagttcaatt ggtacgtgga tggagtggaa gtccacaacg caaaaaccaa	893
acctagagaa gaacagtaca atagcacata cagggtggtg tccgtcctga cagtgtctca	953
ccaggactgg ctcaatggca aagagtataa gtgcaagggt agcaacaagg ccctgcctgc	1013
accaattgag aaaacaatta gcaaggcaaa ggggcagcca cggaacccc aggtgtatac	1073
cctgccccca agccgggatg aactgaccaa aaaccaggtc agcctgacat gcctggtgaa	1133
agggttttac ccaagcgata ttcccgtcga gtgggagagc aacggacagc cagaaaacaa	1193
ttacaaaacc accccacctg tgctggactc cgatgggagc ttttctctgt acagcaagct	1253
cacagtggac aagtccagat ggcaacaggc caacgtgttt tctgtctccg tgatgcacga	1313
ggccctccac aaccactata cacaaaagtc cctctcctc agcccaggaa agtga	1368

[0056]

<210> 57
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 蛋白质

<400> 57

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

	Ala	Arg	Asp	Arg	Thr	Thr	Val	Ser	Met	Ile	Glu	Tyr	Phe	Gln	His	Trp
				100					105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	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	Lys	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				
[0057]	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	Phe	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 Arg 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 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly 435 440 445	
	<210> 58 <211> 1344 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> DNA	
[0058]	<220> <221> CDS <222> (1).. (3) <223> nnn= CAG或CAA	
	<220> <221> misc_feature <222> (1).. (3) <223> n是a、c、g或t	
	<400> 58 nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaagccta gcgagacact Xaa 1	53
	gtccctgacc tgcgccgtga gcggctacag catctccagc ggctatttct ggggatggat	113
	cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtgac	173
	atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca	233
	gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag	293
	agacaggacc accgtctcca tgatcgagta ctccagcac tggggccaag gcaccctggt	353
	caccgtgtcc tccgcctcca ccaagggcc tagcgtgttt cctctggccc cctgtctccag	413
	atccacaagc gagagcaccg ctgccctggg ctgtctggtc aaggactact tccccgagcc	473
	cgtgacagtg tcctggaaca gcggcgccct gacaagcggc gtccatacat tccccgccg	533
	gctgcagtcc agcggactgt atagcctgag ctccgtgggt accgtgcctt ccagcagcct	593
	gggaaccaag acatatacct gcaacgtgga ccataagccc agcaacacaa aagtcgacaa	653

```

gagggtggag agcaagtacg gaccccccttg tcccccttgt cctgctcccg agttcctcgg 713
cggacctagc gtgttcctgt ttcctcccaa gcccaaggat accctgatga tcagcaggac 773
ccctgaggtc accctgcgtgg tggtcgacgt gtcccaggag gaccctgagg tccagtttaa 833
ctggtacgtg gacggagtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagtt 893
caattccacc tacagggtgg tgagcgctct gaccgtgctg caccaggact ggctgaatgg 953
aaaggagtac aaatgcaagg tctccaacaa gggcctccct agcagcatcg agaagaccat 1013
ctccaaggcc aagggccagc ctagggagcc ccagggtgtac accctgcctc ctagccagga 1073
ggaaatgacc aagaaccagg tgtccctgac atgcctgggtg aagggtttct atcctagcga 1133
catcgccgtg gagtgggaga gcaatggcca gcccagagaat aactacaaga ccaccccccc 1193
tgtgtctgat agcgacggca gcttctttct gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagcag 1253
gtggcaagag ggcaacgtgt ttagctgctc cgctcatgcac gaggccctgc ataaccacta 1313
cacccaaaaa tccctgtccc tgtccctggg c 1344

```

<210> 59
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 蛋白质

[0059]

<400> 59

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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	Lys	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		
[0060]	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	Phe	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 Arg 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 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly			
	435	440	445

<210> 60
 <211> 1344
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> DNA

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn=GAA或GAG

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> n是a、c、g或t

[0061]

<400> 60
 nnn gtccagctgc aggagagcgg cctggcctg gtgaagccta gcgagacact 53
 Xaa
 1
 gtccctgacc tgcgccgtga gcggctacag catctccagc ggctatttct ggggatggat 113
 cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtgac 173
 atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca 233
 gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag 293
 agacaggacc accgtctcca tgaatcagta cttccagcac tggggccaag gcaccctggt 353
 caccgtgtcc tccgctcca ccaagggcc tagcgtgttt cctctggccc cctgtctccag 413
 atccacaagc gagagcaccg ctgccctggg ctgtctggtc aaggactact tccccgagcc 473
 cgtgacagtg tcctggaaca gcggcgccct gacaagcggc gtccatacat tccccgccgt 533
 gctgcagtcc agcggactgt atagcctgag ctccgtggtg accgtgcctt ccagcagcct 593
 gggaaccaag acatatacct gcaacgtgga ccataagccc agcaacacaa aagtcgacaa 653
 gagggtggag agcaagtacg gacccccctg tcccccttgt cctgctcccg agttcctcgg 713
 cggacctagc gtgttcctgt ttcttcccaa gcccaaggat accctgatga tcagcaggac 773
 cctgagggtc acctgcgtgg tggtcagcgt gtcccaggag gacctgagg tccagtttaa 833
 ctggtacgtg gacggagtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagtt 893

```

caattccacc tacagggtgg tgagcgtcct gaccgtgctg caccaggact ggctgaatgg      953
aaaggagtac aaatgcaagg tctccaacaa gggcctccct agcagcatcg agaagaccat      1013
ctccaaggcc aagggccagc ctagggagcc ccagggtgtac accctgcctc ctagccagga      1073
ggaaatgacc aagaaccagg tgtccctgac atgcctgggtg aagggtttct atcctagcga      1133
catcgccgtg gagtgggaga gcaatggcca gcccgagaat aactacaaga ccaccccccc      1193
tgtgtctgat agcgacggca gcttctttct gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagcag      1253
gtggcaagag ggcaacgtgt ttagctgctc cgtcatgcac gaggccctgc ataaccacta      1313
cacccaaaaa tccctgtccc tgtccttggg c                                     1344

```

<210> 61
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 蛋白质

<400> 61

```

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

```

[0062]

```

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

```

```

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
              35              40              45

```

```

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50              55              60

```

```

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65              70              75              80

```

```

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
              85              90              95

```

```

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
              100              105              110

```

```

Gly Gln Gly Thr Leu 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	Lys	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	Phe	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	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
				405					410					415	

[0063]

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 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 62
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> DNA

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(3)
<223> nnn= CAG或CAA

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> n是a、c、g或t

<400> 62
nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct 53
Xaa
1

[0064] gaggctcaca tgcgccgtct ccggatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat 113
cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtagc 173
atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca 233
gttttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag 293
ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta ctccagcat tggggccagg gcacactggt 353
gaccgtcagc agcgccagca ccaagggcc ttccgtcttc cctctggccc ctgcagcag 413
aagcacctcc gaggccacag ccgccctggg atgcctcgtg aaggattact tccccagacc 473
cgtcacagtc tcctggaact ccggcgctct gaccagcgga gtgcacacct tccccgccgt 533
gctgcaaagc agcgccctgt acagcctgtc cagcgtggtc accgtgcctt cctccagcct 593
gggcaccaag acctacacat gcaacgtgga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa 653
gagagtggaa agcaagtacg gccccccctg ccccccttgt cctgcccccg agtttctggg 713
aggaccctcc gtgttcctct ttcttcccaa gcctaaggac accctgatga tctccaggac 773
ccccgaagtg acctgcgtgg tcgtggacgt gtcccaggag gaccctgagg tgcagtttaa 833
ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccaggg aggagcagtt 893
caatagcacc tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg 953
caaagagtac aagtgcaaag tcagcaacaa gggcctgccc tcctccatcg agaagaccat 1013
tagcaaggcc aagggccagc ctagggagcc tcaggtgtac accctgcccc ccagccagga 1073

```

ggagatgacc aagaaccagg tgtccctgac ctgcctggtc aagggatit accccagcga      1133
catcgctgtg gaatgggaga gcaatggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccctcc      1193
cgtgctcgat tccgacggca gctttttcct gtacagcagg ctgaccgtgg ataagagcag      1253
gtggcaggaa ggcaacgtgt tctcctgttc cgtgatgcat gaggccctgc acaaccacta      1313
cacacagaag agcctgtccc tgtccctggg c                                     1344

```

<210> 63
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 蛋白质

<400> 63

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

[0065]

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys 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 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val 290 295 300			
[0066]	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 Arg 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 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly 435 440 445			

	<210> 64	
	<211> 1344	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> DNA	
	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (1)..(3)	
	<223> nnn=GAA或GAG	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (1)..(3)	
	<223> n是a、c、g或t	
	<400> 64	
	nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct	53
	Xaa	
	1	
	gagcctcaca tgcgccgtct ccggatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat	113
	cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtgac	173
	atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca	233
	gttttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag	293
[0067]	ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactggt	353
	gaccgtcagc agcgccagca ccaagggccc ttccgtcttc cctctggccc ctgcagcag	413
	aagcacctcc gagtccacag ccgccctggg atgcctcgtg aaggattact tccccgagcc	473
	cgtcacagtc tcctggaact ccggcgtctt gaccagcgga gtgcacacct tccccgccgt	533
	gctgcaaagc agcggcctgt acagcctgtc cagcgtggtc accgtgcctt cctccagcct	593
	gggcaccaag acctacacat gcaacgtgga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa	653
	gagagtggaa agcaagtacg gccccccctg ccccccttgt cctgcccccg agtttctggg	713
	aggaccctcc gtgttctctt ttcttcccaa gcctaaggac accctgatga tctccaggac	773
	ccccgaagtg acctgcgtgg tcgtggacgt gtcccaggag gacctgagg tgcagtttaa	833
	ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccaggg aggagcagtt	893
	caatagcacc tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg	953
	caaagagtac aagtgcaaag tcagcaacaa gggcctgccc tcctccatcg agaagaccat	1013
	tagcaaggcc aagggccagc ctagggagcc tcagggtgtac accctgcccc ccagccagga	1073
	ggagatgacc aagaaccagg tgtccctgac ctgcctggtc aagggtatit accccagcga	1133
	catcgtgtg gaatgggaga gcaatggcca gcccagaaac aactacaaga ccaccctcc	1193
	cgtgctcgat tccgacggca gtttttctt gtacagcagg ctgaccgtgg ataagagcag	1253
	gtggcaggaa ggcaacgtgt tctcctgttc cgtgatgcat gaggccctgc acaaccacta	1313

cacacagaag agcctgtccc tgtccctggg c

1344

<210> 65

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白质

<400> 65

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

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

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

[0068]

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	
	210						215					220					
	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	
	225					230					235					240	
	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
					245					250					255		
	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
				260					265					270			
	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
			275						280				285				
	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	
		290					295					300					
	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
	305					310					315					320	
	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	
					325					330					335		
[0069]	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
				340					345					350			
	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
			355					360					365				
	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
		370					375					380					
	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
	385					390					395					400	
	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	
					405					410					415		
	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
				420					425					430			
	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	
		435					440						445				
	Ser	Leu	Gly														
		450															
	<210>	66															
	<211>	1353															

	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> DNA	
	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (1)..(3)	
	<223> nnn= CAG或CAA	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (1)..(3)	
	<223> n是a、c、g或t	
	<400> 66	
	nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct	53
	Xaa	
	1	
	gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggcgctact actggctcctg	113
	gattaggcag caccgccgca agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct	173
	gacctattac aaccctccc tgaagtcag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa	233
	ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgcgc	293
	cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg	353
[0070]	cacaacagtg acagtgagca gcgccagcac caaaggaccc tccgtcttcc ctctggcccc	413
	ttgctccagg agcacaagcg aaagcacagc cgccctgggc tgccctggga aggactactt	473
	tcccgagccc gtgaccgtga gctggaatag cggagccctc acctccggag tccacacatt	533
	tcccgccgtc ctgcagagca gcggcctgta ctccctgagc tccgtggga cctgtccctc	593
	ctccagcctg ggcaccaaga cctacacctg caacgtggac cacaagccta gcaataccaa	653
	ggtggacaag aggggtggaat ccaagtacgg ccccccttgc cctccttgtc ctgccccga	713
	atttctgggc ggcccttccg tgttctgtt ccctcccaag cccaaggata cctgatgat	773
	cagcaggacc cctgaggtga cctgtgtggt ggtggacgtg agccaggagg accccgaggt	833
	gcagttcaac tggtagctgg atggcgtgga agtgacacat gccaaagaaa agcccaggga	893
	ggagcagttc aatagcacct acagggtggt cagcgtgctc acagtgtctg accaggactg	953
	gctgaacgga aaggagtaca agtgcaaagt gtccaacaag ggctgcccct cctccatcga	1013
	aaagaccatc tccaaggcca aaggccagcc caggagagccc caagtgtata cctcccccc	1073
	tagccaggag gaaatgacca aaaaccaggt ctccctgacc tgtctggga agggcttcta	1133
	tcccagcgac atcgctgtgg agtgggagag caacggccaa cccgagaaca actataagac	1193
	cacaccccc gtcttgact ccgatggctc ctctctcctg tacagcaggc tgaccgtcga	1253
	caagtccagg tggcaggaag gaaacgtgtt ctctgtagc gtcatgcacg aggccttgca	1313
	caaccactat acccagaagt cctgtccct gagectgggc	1353

<210> 67
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 蛋白质

<400> 67

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

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

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

[0071]

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

[0072]

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly
450

<210> 68
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

	<220>		
	<223>	DNA	
	<220>		
	<221>	CDS	
	<222>	(1)..(3)	
	<223>	nnn=GAA或GAG	
	<220>		
	<221>	misc_feature	
	<222>	(1)..(3)	
	<223>	n是a、c、g或t	
	<400>	68	
	nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct		53
	Xaa		
	1		
	gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggcgcctact actggctctg		113
	gattaggcag caccgccgca agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcgcct		173
	gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa		233
	ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgcgc		293
	cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg		353
	cacaacagtg acagtgagca gcgccagcac caaaggaccc tccgtcttcc ctctggcccc		413
	ttgctccagg agcacaagcg aaagcacagc cgccctgggc tgcctgggtga aggactactt		473
[0073]	tcccagagccc gtgaccgtga gctggaatag cggagccctc acctccggag tccacacatt		533
	tcccgcgctc ctgcagagca gcggcctgta ctccctgagc tccgtgggtga ccgtgccttc		593
	ctccagcctg ggcaccaaga cctacacctg caacgtggac cacaagccta gcaataccaa		653
	ggtggacaag aggggtggaat ccaagtacgg ccccccttgc cctccttgct ctgccccga		713
	atttctgggc ggcccttccg tgttctgtt ccttcccaag cccaaggata cctgatgat		773
	cagcaggacc cctgagggtga cctgtgtggt ggtggacgtg agccaggagg accccgaggt		833
	gcagttcaac tgggtacgtgg atggcgtgga agtgcacaat gccaaagaca agcccaggga		893
	ggagcagttc aatagcacct acagggtggt cagcgtgctc acagtgtctg accaggactg		953
	gctgaacgga aaggagtaca agtgcaaagt gtccaacaag ggcctgccct cctccatcga		1013
	aaagaccatc tccaaggcca aaggccagcc caggagagccc caagtgtata cctcccccc		1073
	tagccaggag gaaatgacca aaaaccaggt ctccctgacc tgtctgggtga agggttcta		1133
	tcccagcgac atcgctgtgg agtgggagag caacggccaa cccgagaaca actataagac		1193
	cacaccccc gtcctggact ccgatggctc cttcttctg tacagcaggc tgaccgtcga		1253
	caagtccagg tggcaggaag gaaacgtgtt ctctgtagc gtcatgcacg aggccttgca		1313
	caaccactat acccagaagt cctgtccct gagcctgggc		1353
	<210>	69	
	<211>	451	

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 蛋白质

<400> 69

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0074] Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

[0075]

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 70
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> DNA

	<220>		
	<221>	CDS	
	<222>	(1).. (3)	
	<223>	nnn= CAG或CAA	
	<220>		
	<221>	misc_feature	
	<222>	(1).. (3)	
	<223>	n是a、c、g或t	
	<400>	70	
	nnn	gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaagccta gcgagacact	53
	Xaa		
	1		
	gtccctgacc	tgcgccgtga gcggctacag catctccage ggctatttct ggggatggat	113
	cagacagccc	cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtgac	173
	atactataac	cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca	233
	gttcagcctg	aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag	293
	agacaggacc	accgtctcca tgatcgagta cttccagcac tggggccaag gcaccctggt	353
	caccgtgtcc	tccgctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccactggcac ctagcagcaa	413
	atccaccagc	ggcggaacag cagccctcgg gtgcctgggtg aaggattact tccctgagcc	473
	agtcacagt	gtcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgtgt	533
[0076]	gctgcaatcc	agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct	593
	gggcacacag	acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa	653
	aaaggtggaa	cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccaccttgte ccgctcctga	713
	gctgctgggg	ggaccttccg tctttctggt tcctccaaaa ccaaaagaca cactcatgat	773
	cagccggacc	cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt	833
	caagttcaat	tggtacgtgg atggagtgga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga	893
	agaacagtac	aatagcacat acagggtggt gtccgtcctg acagtgtctc accaggactg	953
	gctcaatggc	aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga	1013
	gaaaacaatt	agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc	1073
	aagccgggat	gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgcctggtga aagggttita	1133
	cccaagcgat	attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac	1193
	cacccacact	gtgctggact ccgatgggag ctttttcctg tacagcaagc tcacagtgga	1253
	caagtccaga	tggcaacagg gcaacgtgtt ttctgtctcc gtgatgcacg aggccctcca	1313
	caaccactat	acacaaaagt ccctctccct cagcccagga	1353
	<210>	71	
	<211>	451	
	<212>	PRT	
	<213>	人工序列	

<220>

<223> 蛋白质

<400> 71

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
100 105 110

[0077]

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

	245	250	255
	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser 260	265	270
	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu 275	280	285
	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr 290	295	300
	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn 305	310	315
	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro 325	330	335
	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln 340	345	350
	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val 355	360	365
[0078]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val 370	375	380
	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro 385	390	395
	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr 405	410	415
	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val 420	425	430
	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu 435	440	445
	Ser Pro Gly 450		
	<210> 72 <211> 1353 <212> DNA <213> 人工序列		
	<220> <223> DNA		
	<220> <221> CDS		

<222>	(1)..(3)	
<223>	nnn=GAA或GAG	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(3)	
<223>	n是a、c、g或t	
<400>	72	
nnn	gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaagccta gcgagacact	53
Xaa		
1		
	gtccctgacc tgcgccgtga gcggctacag catctccagc ggctatttct ggggatggat	113
	cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtagc	173
	atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca	233
	gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag	293
	agacaggacc accgtctcca tgatcgagta ctccagcac tggggccaag gcaccctggt	353
	caccgtgtcc tccgctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccaactggcac ctagcagcaa	413
	atccaccagc ggcggaacag cagccctcgg gtgcctgggt aaggattact tccctgagcc	473
	agtcacagtg tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgtgt	533
	gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct	593
[0079]	gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa	653
	aaaggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccaccttgtc ccgtcctga	713
	gctgctgggg ggaccttccg tctttctgtt tcctccaaaa ccaaaagaca cactcatgat	773
	cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt	833
	caagttcaat tgggtacgtg atggagtgga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga	893
	agaacagtac aatagcacat acagggtggt gtccgtcctg acagtgtctc accaggactg	953
	gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga	1013
	gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc	1073
	aagccgggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgcttgggtga aagggtttta	1133
	cccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac	1193
	cacccacct gtgtggact ccgatgggag ctttttctg tacagcaagc tcacagtgga	1253
	caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttctgtctcc gtgatgcacg aggcctcca	1313
	caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagcccagga	1353
<210>	73	
<211>	451	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	蛋白质	

<400> 73

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
100 105 110

[0080]

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
				260					265					270			
	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
			275					280					285				
	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
		290					295					300					
	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
	305					310					315					320	
	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
					325					330					335		
	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
				340					345					350			
	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
			355					360					365				
	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
		370					375					380					
[0081]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
	385					390					395					400	
	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	
					405					410					415		
	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
				420					425					430			
	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	
			435					440					445				
	Ser	Pro	Gly														
			450														
	<210>	74															
	<211>	1353															
	<212>	DNA															
	<213>	人工序列															
	<220>																
	<223>	DNA															
	<220>																
	<221>	CDS															
	<222>	(1)..(3)															
	<223>	nnn= CAG或CAA															

<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(3)	
<223>	n是a、c、g或t	
<400>	74	
	nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct	53
	Xaa	
	1	
	gagcctcaca tgcgccgtct ccggatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat	113
	cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtgac	173
	atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca	233
	gttttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag	293
	ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactggt	353
	gaccgtcagc agcgctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccactggcac ctagcagcaa	413
	atccaccagc ggcggaacag cagccctcgg gtgcctgggt aaggattact tccctgagcc	473
	agtcacagtg tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgtgt	533
	gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct	593
	gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa	653
	aaagtgga cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccaccttgtc ccgctcctga	713
[0082]	gctgctgggg ggaccttccg tctttctgtt tcctccaaaa ccaaagaca cactcatgat	773
	cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt	833
	caagttcaat tggtagctgg atggagtga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga	893
	agaacagtac aatagcacat acagggtggt gtccgtcctg acagtgtctc accaggactg	953
	gctcaatggc aaagagtata agtgaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga	1013
	gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc	1073
	aagccgggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgcctggtga aagggtttta	1133
	cccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac	1193
	cacccacact gtgtggact ccgatgggag ctttttctg tacagcaagc tcacagtga	1253
	caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttctgtctc gtgatgcacg aggcctcca	1313
	caaccactat acacaaaagt cctctcctc cagcccagga	1353
<210>	75	
<211>	451	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	蛋白质	
<400>	75	
	Glu 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 Ala Val	Ser Gly Tyr Ser Ile	Ser Ser Gly
20	25	30	
Tyr Phe Trp	Gly Trp Ile Arg Gln Pro	Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp	
35	40	45	
Ile Gly Ser	Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr	Asn Pro Ser Leu	
50	55	60	
Lys Ser Arg Val Thr	Ile Ser Val Asp Thr	Ser Lys Asn Gln Phe Ser	
65	70	75	80
Leu Lys Leu Ser	Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90	95
Ala Arg Asp	Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp		
	100	105	110
Gly Gln Gly	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
	115	120	125
[0083] Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro	Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ile Cys Asn Val Asn		
	195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser		
	210	215	220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu		
225	230	235	240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
	245	250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
	260	265	270

	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
			275					280					285				
	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
		290					295					300					
	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
	305					310					315					320	
	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
					325					330						335	
	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
				340					345					350			
	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
			355					360					365				
	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
		370					375					380					
	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
	385					390					395					400	
[0084]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	
					405					410					415		
	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
				420					425					430			
	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	
			435					440					445				
	Ser	Pro	Gly														
			450														
	<210>	76															
	<211>	1353															
	<212>	DNA															
	<213>	人工序列															
	<220>																
	<223>	DNA															
	<220>																
	<221>	CDS															
	<222>	(1)..(3)															
	<223>	nnn=GAA或GAG															
	<220>																
	<221>	misc_feature															
	<222>	(1)..(3)															

	<223> n是a、c、g或t	
	<400> 76	
	nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccc	53
	Xaa	
	1	
	gagcctcaca tgcgccgtct ccgatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat	113
	cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtgac	173
	atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca	233
	gttttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag	293
	ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta ctccagcat tggggccagg gcacactggt	353
	gaccgtcagc agcgctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccactggcac ctagcagcaa	413
	atccaccagc ggcggaacag cagccctcgg gtgcctgggtg aaggattact tccctgagcc	473
	agtcacagtg tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgtgt	533
	gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtcctt ccagcagcct	593
	gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa	653
	aaaggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccacctgtgc ccgctcctga	713
	gctgctgggg ggaccttccg tctttctgtt tcctccaaaa ccaaaagaca cactcatgat	773
[0085]	cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt	833
	caagttcaat tggtagctgg atggagtgga agtcacacac gcaaaaacca aacctagaga	893
	agaacagtac aatagcacat acagggtggt gtccgtcctg acagtgtctc accaggactg	953
	gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga	1013
	gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc	1073
	aagccgggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgccctggtga aagggtttta	1133
	cccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac	1193
	cacccacct gtgtggact ccgatgggag ctttttcttg tacagcaagc tcacagtgga	1253
	caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttctgtctc gtgatgcacg aggcctcca	1313
	caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagcccagga	1353
	<210> 77	
	<211> 454	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 蛋白质	
	<400> 77	
	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
	1 5 10 15	

	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Tyr	Ser	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Tyr	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	
			35					40					45				
	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	His	Tyr	Ser	Gly	Leu	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	
		50					55					60					
	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	
	65					70				75						80	
	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	
					85					90					95		
	Cys	Ala	Arg	Asp	Val	Asp	Asp	Ser	Ser	Gly	Asp	Glu	His	Tyr	Gly	Met	
				100					105					110			
	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	
			115					120					125				
	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	
		130					135					140					
[0086]	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	
	145					150					155					160	
	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	
					165					170					175		
	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	
				180					185					190			
	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	
			195					200					205				
	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	
		210					215					220					
	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
	225					230					235					240	
	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
					245					250					255		
	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
				260					265					270			
	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
			275					280					285				

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

[0087]

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 78
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> DNA

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(3)
<223> nnn= CAG或CAA

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> n是a、c、g或t

<400> 78

	nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct	53
	Xaa	
	1	
	gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggcgctact actggtcctg	113
	gattaggcag caccgccgca agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct	173
	gacctattac aaccctccc tgaagtcag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa	233
	ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgcgc	293
	cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg	353
	cacaacagtg acagtgagca gcgctagcac aaaaggacca agcgtgtttc cactggcacc	413
	tagcagcaaa tccaccagcg gcggaacagc agccctcggg tgcctggtga aggattactt	473
	ccctgagcca gtcacagtgt cctggaaactc cggagccctg acatccggcg tgcacacctt	533
	ccccgtgtg ctgcaatcca gcggactgta tagcctcagc tccgtcgtga cagtccttc	593
	cagcagcctg ggcacacaga cttacatttg caacgtgaac cacaacacctt ccaacactaa	653
	ggtggacaaa aaggtggaac ccaaactctg tgataagacc catacatgcc caccttgtcc	713
	cgctcctgag ctgctggggg gaccttcgt cttctgttt cctccaaaac caaaagacac	773
	actcatgac agccggaccc ccgaagtcac ctgtgtggtg gtggacgtca gccacgaaga	833
	tccagaggtc aagttcaatt ggtacgtgga tggagtggaa gtccacaacg caaaaaccaa	893
[0088]	acctagagaa gaacagtaca atagcacata cagggtggtg tccgtcctga cagtgtcca	953
	ccaggactgg ctcaatggca aagagtataa gtgcaagggt agcaacaagg ccctgcctgc	1013
	accaattgag aaaacaatta gcaaggcaaa ggggcagcca cggaacccc aggtgtatac	1073
	cctgccccca agccgggatg aactgaccaa aaaccaggtc agcctgacat gcctggtgaa	1133
	agggttttac ccaagcgata ttgccgtcga gtgggagagc aacggacagc cagaaaacaa	1193
	ttacaaaacc accccacctg tgctggactc cgatgggagc ttttcctgt acagcaagct	1253
	cacagtggac aagtcagat ggcaacaggg caacgtgttt tctgtctcg tgatgcacga	1313
	ggccctccac aaccactata cacaaaagtc cctctccctc agcccagga	1362
	<210> 79	
	<211> 454	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 蛋白质	
	<400> 79	
	Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
	1 5 10 15	
	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly	
	20 25 30	

	Ala	Tyr	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
			35					40					45			
	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	His	Tyr	Ser	Gly	Leu	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
	50						55					60				
	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
	65					70					75					80
	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
					85					90					95	
	Cys	Ala	Arg	Asp	Val	Asp	Asp	Ser	Ser	Gly	Asp	Glu	His	Tyr	Gly	Met
				100					105					110		
	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
			115					120					125			
	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
		130					135					140				
	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
	145					150					155					160
[0089]	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
					165					170					175	
	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
				180					185					190		
	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
			195					200					205			
	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu
		210					215					220				
	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
	225					230					235					240
	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
					245					250					255	
	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
				260					265					270		
	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
			275					280					285			
	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr

[0090]

<400> 80
nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct
Xaa
1

	gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggccgcctact actggtcctg	113
	gattaggcag caccgccgca agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct	173
	gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa	233
	ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgcgc	293
	cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg	353
	cacaacagtg acagtgagca gcgctagcac aaaaggacca agcgtgtttc cactggcacc	413
	tagcagcaaa tccaccagcg gcggaacagc agccctcggg tgcctgggtga aggattactt	473
	ccctgagcca gtcacagtgt cctggaactc cggagccctg acatccggcg tgcacacctt	533
	ccccgtgtg ctgcaatcca gcggactgta tagcctcagc tccgtcgtga cagtcccttc	593
	cagcagcctg ggcacacaga cttacatttg caacgtgaac cacaacctt ccaacactaa	653
	ggtggacaaa aaggtggaac ccaaactctg tgataagacc catacatgcc caccttgtcc	713
	cgctcctgag ctgctggggg gaccttccgt ctttctgttt cctccaaaac caaaagacac	773
	actcatgac agccggaccc ccgaagtcac ctgtgtggtg gtggacgtca gccacgaaga	833
	tccagaggtc aagttcaatt ggtacgtgga tggagtggaa gtccacaacg caaaaaccaa	893
	acctagagaa gaacagtaca atagcacata cagggtggtg tccgtcctga cagtgtcca	953
	ccaggactgg ctcaatggca aagagtataa gtgcaagggt agcaacaagg ccctgcctgc	1013
[0091]	accaattgag aaaacaatta gcaaggcaaa ggggcagcca cggaacccc aggtgtatac	1073
	cctgccccca agccgggatg aactgaccaa aaaccaggtc agcctgacat gcctggtgaa	1133
	agggttttac ccaagcgata ttgccgtcga gtgggagagc aacggacagc cagaaaacaa	1193
	ttacaaaacc accccacctg tgctggactc cgatgggagc ttttctctgt acagcaagct	1253
	cacagtggac aagtccagat ggcaacaggg caacgtgttt tctgtctcgg tgatgcacga	1313
	ggccctccac aaccactata cacaaaagtc cctctccctc agcccagga	1362

<210> 81
 <211> 607
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 81

Glu Cys Val Thr Gln Leu Leu Lys Asp Thr Cys Phe Glu Gly Gly Asp
 1 5 10 15

Ile Thr Thr Val Phe Thr Pro Ser Ala Lys Tyr Cys Gln Val Val Cys
 20 25 30

Thr Tyr His Pro Arg Cys Leu Leu Phe Thr Phe Thr Ala Glu Ser Pro
 35 40 45

Ser Glu Asp Pro Thr Arg Trp Phe Thr Cys Val Leu Lys Asp Ser Val

169

	Cys	Asn	Glu	Gly	Lys	Gly	Lys	Cys	Tyr	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Asn	Gly	
					325					330					335		
	Ser	Pro	Thr	Lys	Ile	Leu	His	Gly	Arg	Gly	Gly	Ile	Ser	Gly	Tyr	Thr	
				340					345					350			
	Leu	Arg	Leu	Cys	Lys	Met	Asp	Asn	Glu	Cys	Thr	Thr	Lys	Ile	Lys	Pro	
			355					360					365				
	Arg	Ile	Val	Gly	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Arg	Gly	Glu	Trp	Pro	Trp	Gln	
		370					375					380					
	Val	Thr	Leu	His	Thr	Thr	Ser	Pro	Thr	Gln	Arg	His	Leu	Cys	Gly	Gly	
	385					390					395					400	
	Ser	Ile	Ile	Gly	Asn	Gln	Trp	Ile	Leu	Thr	Ala	Ala	His	Cys	Phe	Tyr	
					405					410					415		
	Gly	Val	Glu	Ser	Pro	Lys	Ile	Leu	Arg	Val	Tyr	Ser	Gly	Ile	Leu	Asn	
				420					425					430			
	Gln	Ser	Glu	Ile	Lys	Glu	Asp	Thr	Ser	Phe	Phe	Gly	Val	Gln	Glu	Ile	
			435					440					445				
[0093]	Ile	Ile	His	Asp	Gln	Tyr	Lys	Met	Ala	Glu	Ser	Gly	Tyr	Asp	Ile	Ala	
		450					455					460					
	Leu	Leu	Lys	Leu	Glu	Thr	Thr	Val	Asn	Tyr	Thr	Asp	Ser	Gln	Arg	Pro	
	465					470					475					480	
	Ile	Cys	Leu	Pro	Ser	Lys	Gly	Asp	Arg	Asn	Val	Ile	Tyr	Thr	Asp	Cys	
					485					490					495		
	Trp	Val	Thr	Gly	Trp	Gly	Tyr	Arg	Lys	Leu	Arg	Asp	Lys	Ile	Gln	Asn	
				500					505					510			
	Thr	Leu	Gln	Lys	Ala	Lys	Ile	Pro	Leu	Val	Thr	Asn	Glu	Glu	Cys	Gln	
			515					520					525				
	Lys	Arg	Tyr	Arg	Gly	His	Lys	Ile	Thr	His	Lys	Met	Ile	Cys	Ala	Gly	
		530					535					540					
	Tyr	Arg	Glu	Gly	Gly	Lys	Asp	Ala	Cys	Lys	Gly	Asp	Ser	Gly	Gly	Pro	
	545					550					555					560	
	Leu	Ser	Cys	Lys	His	Asn	Glu	Val	Trp	His	Leu	Val	Gly	Ile	Thr	Ser	
					565					570					575		
	Trp	Gly	Glu	Gly	Cys	Ala	Gln	Arg	Glu	Arg	Pro	Gly	Val	Tyr	Thr	Asn	

580

585

590

Val Val Glu Tyr Val Asp Trp Ile Leu Glu Lys Thr Gln Ala Val
 595 600 605

<210> 82
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 蛋白质

<400> 82

Asp Ile Phe Pro Asn Thr Val Phe
 1 5

<210> 83
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 蛋白质

<400> 83

[0094]

Pro Ser Thr Arg Ile Lys Lys Ser Lys Ala Leu Ser Gly
 1 5 10

<210> 84
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗-RSV κ 轻链

<400> 84

Met Ala Pro Val Gln Leu Leu Gly Leu Leu Val Leu Phe Leu Pro Ala
 1 5 10 15

Met Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
 20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Cys Gln Leu Ser Val
 35 40 45

Gly Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 50 55 60

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

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

	85	90	95
	Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr 100 105 110		
	Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val 115 120 125		
	Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys 130 135 140		
	Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg 145 150 155 160		
	Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn 165 170 175		
	Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser 180 185 190		
	Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys 195 200 205		
[0095]	Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr 210 215 220		
	Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 225 230		
	<210> 85 <211> 466 <212> PRT <213> 人工序列		
	<220> <223> 抗-RSV IgG4 HC S228P		
	<400> 85		
	Met Ala Val Val Gln Leu Leu Gly Leu Leu Val Leu Phe Leu Pro Ala 1 5 10 15		
	Met Arg Cys Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys 20 25 30		
	Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu 35 40 45		
	Ser Thr Ser Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys 50 55 60		
	Ala Leu Glu Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr		

65	70	75	80
Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys	85	90	95
Asn Gln Val Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala	100	105	110
Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val	115	120	125
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly	130	135	140
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser	145	150	155
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val	165	170	175
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe	180	185	190
[0096] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val	195	200	205
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val	210	215	220
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys	225	230	235
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly	245	250	255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	260	265	270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu	275	280	285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	290	295	300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg	305	310	315
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	325	330	335

	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	
				340					345					350			
	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	
			355					360					365				
	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	
		370					375					380					
	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	
	385					390					395					400	
[0097]	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	
				405						410					415		
	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	
				420					425					430			
	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	
			435					440					445				
	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	
		450					455					460					
	Gly	Lys															
	465																

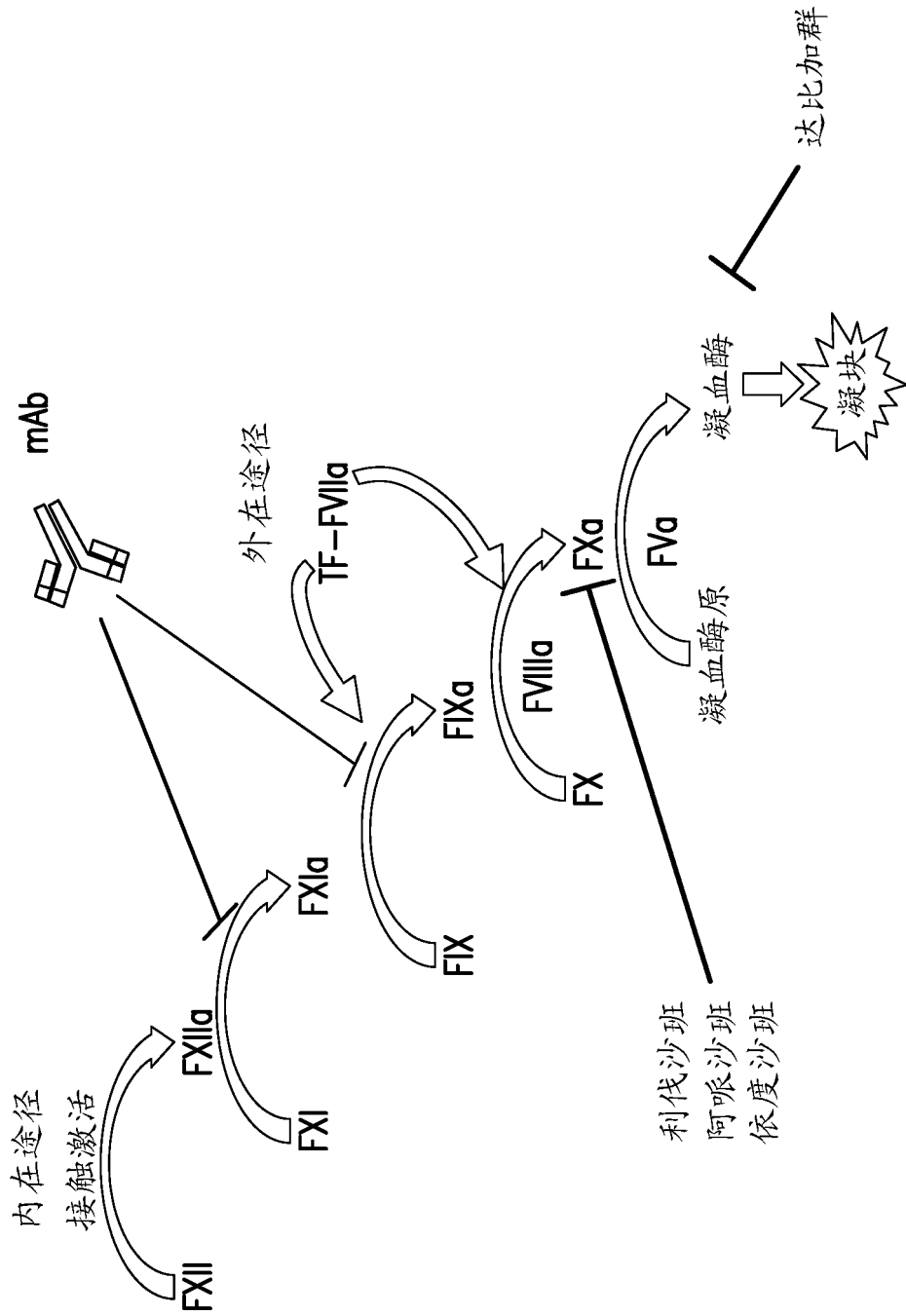


图 1A

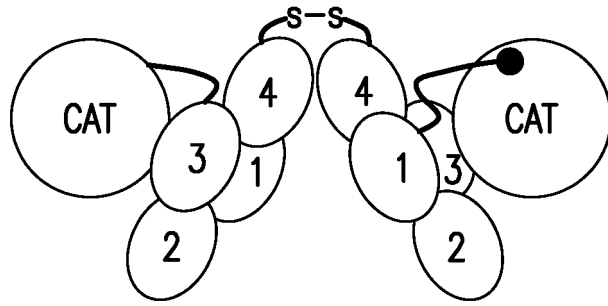


图 1B

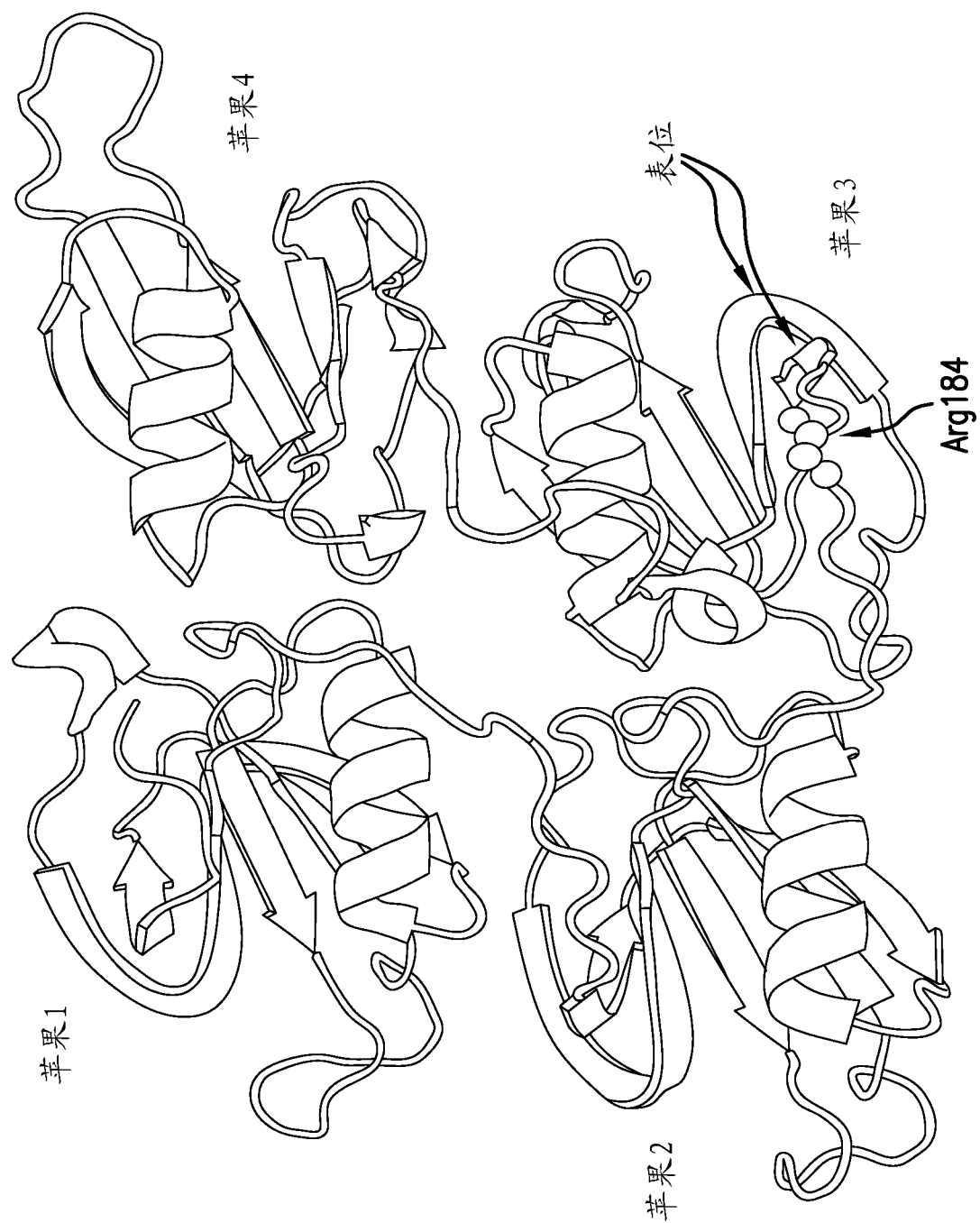


图 2

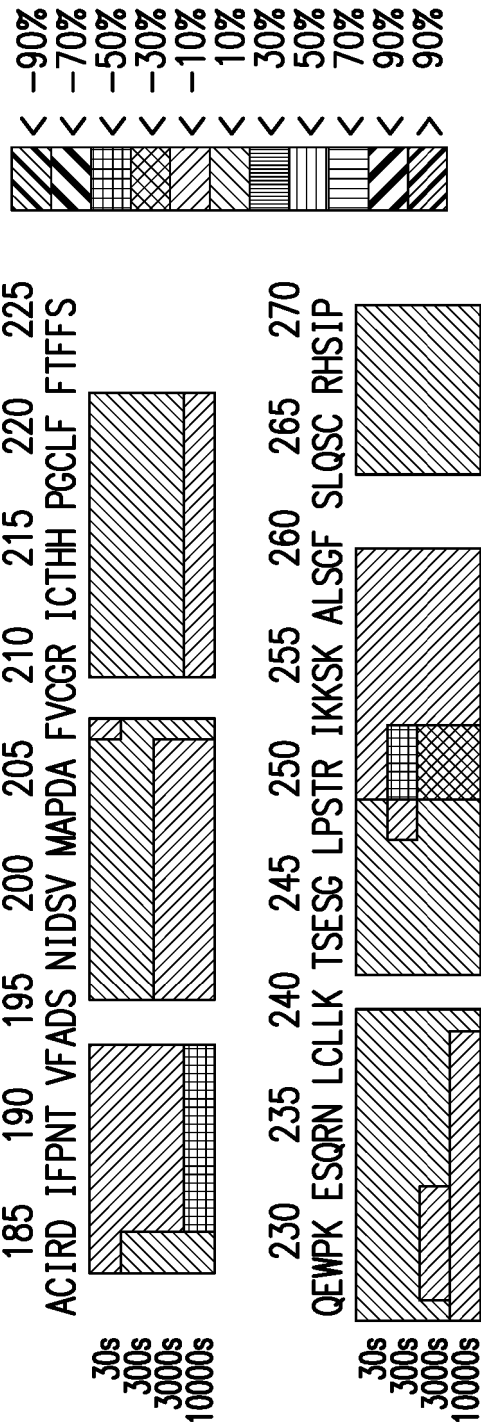


图 3A

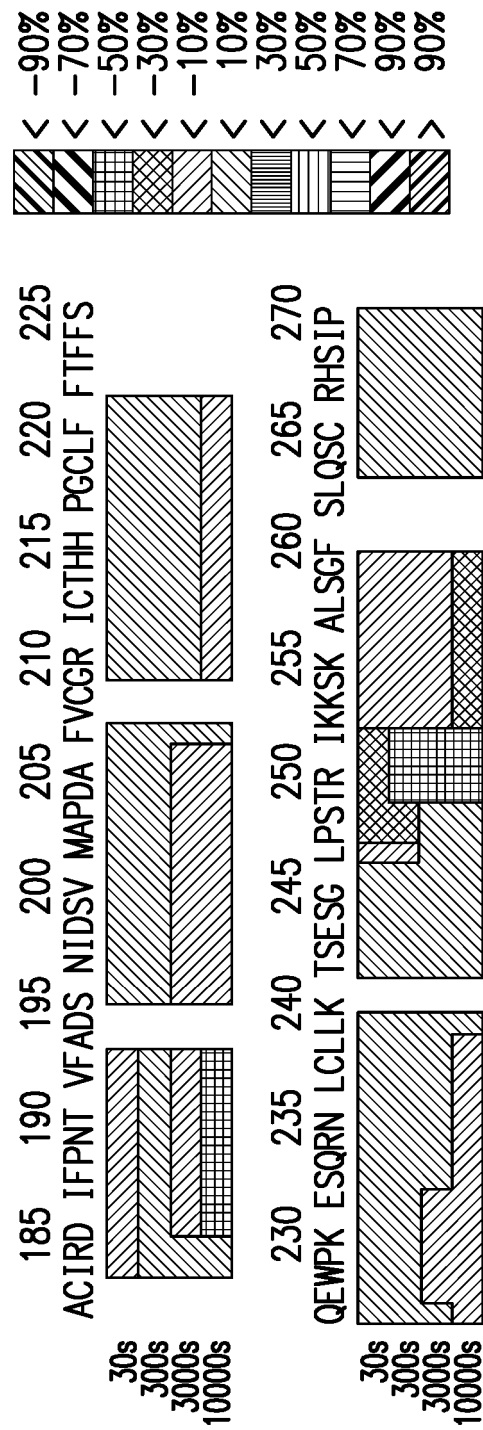


图 3B

α FXI-18611p (Q1) (M105) 的重链可变结构域 (SEQ ID NO: 21)

1 2 3 4 5 6 7 8 9

1234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYF^WGWIQQPPGKGLEWIGSIILHSGVTYYNP^SLKSRVTISVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCAR

HC-CDR1 HC-CDR2

1 1
0 1
567890abcde1234567890123
DRTTVSMIEYFQHWGQGLTVVSS
HC-CDR3

α FXI-18611 (Q1) (L105)的重链可变结构域 (SEQ ID NO: 23)

[illegible]

1 1
0 1
567890abcde1234567890123
DRTTVSLIEYFQHWGQGLTVVSS
HC-CDR3

图 4B

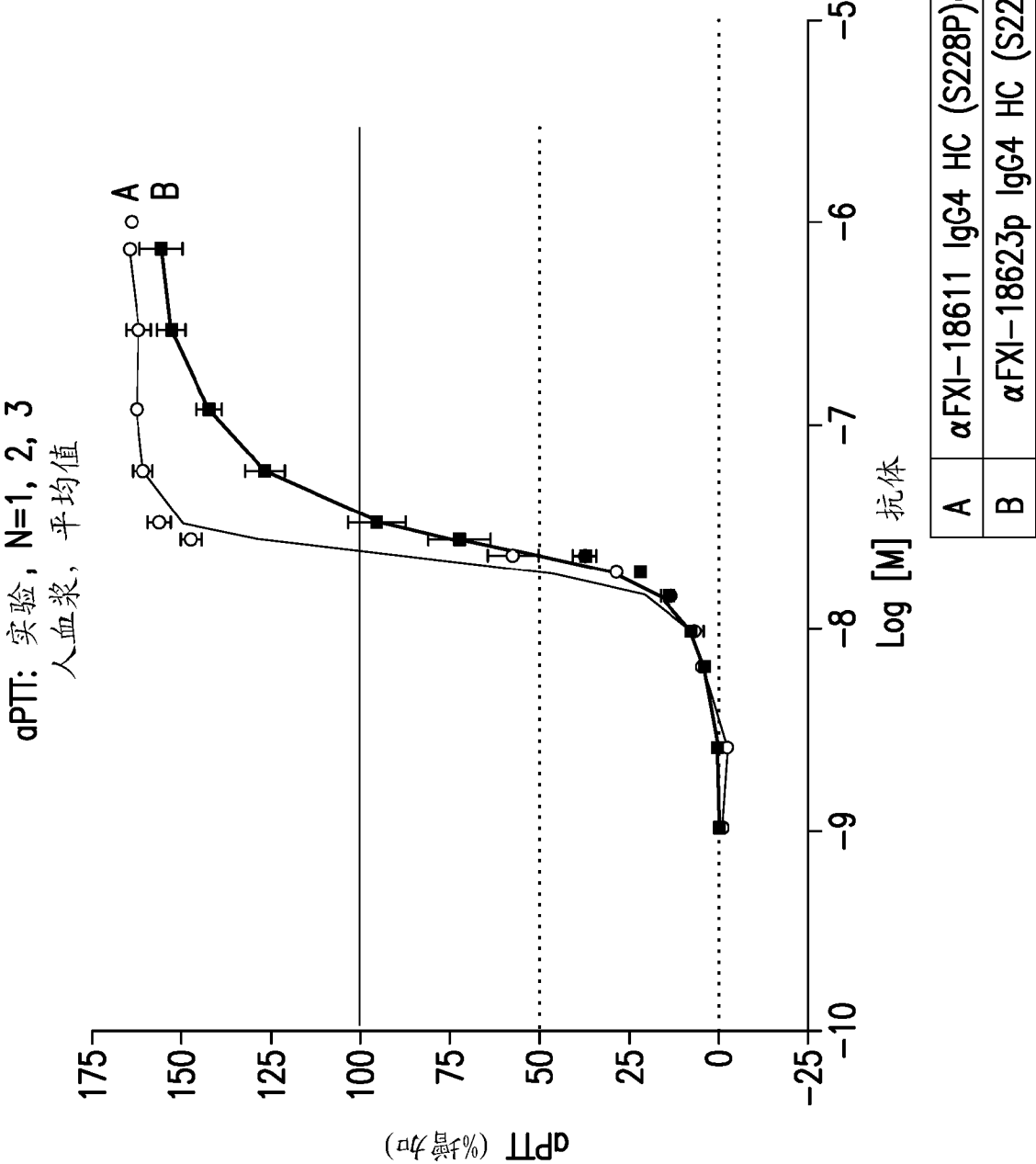
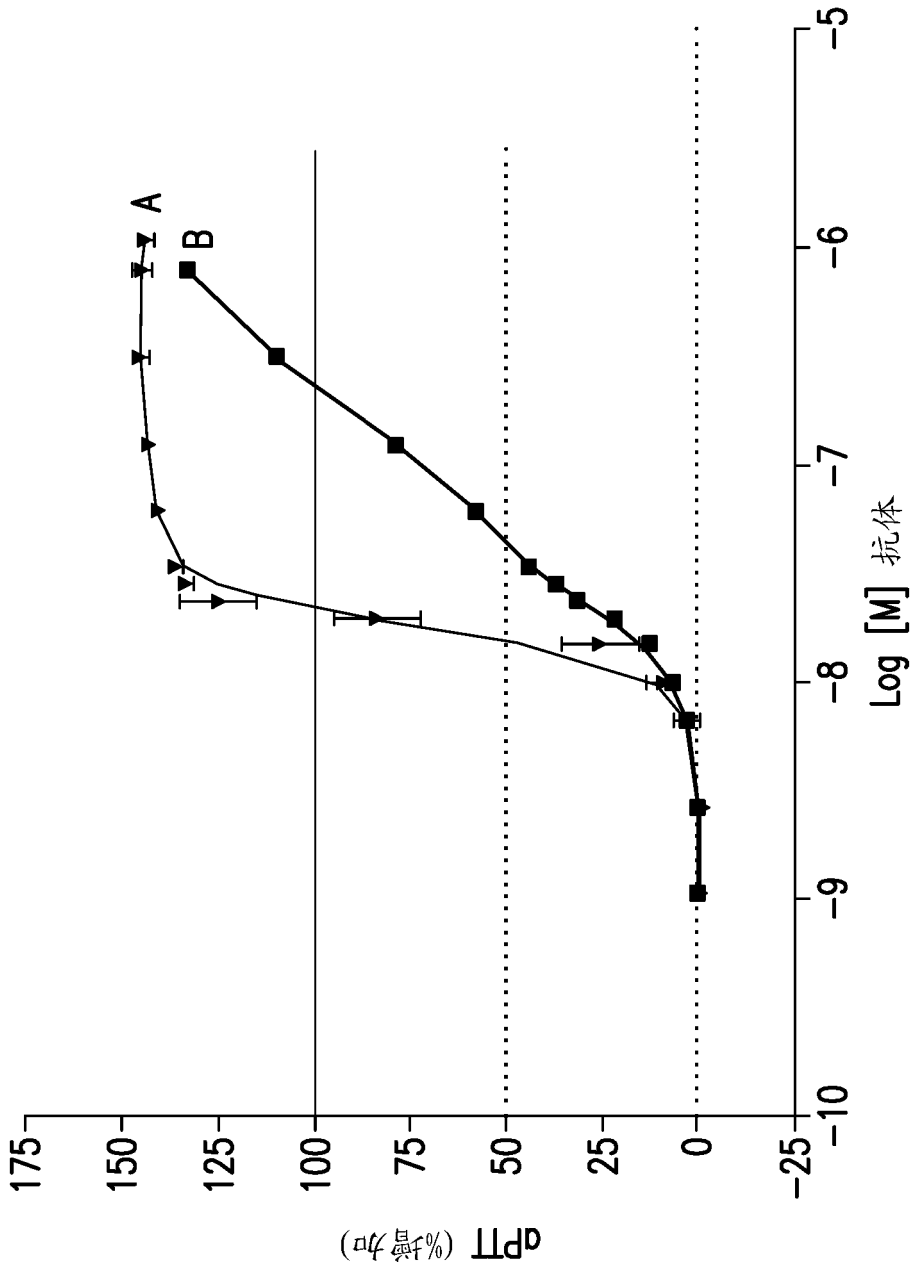


图 6

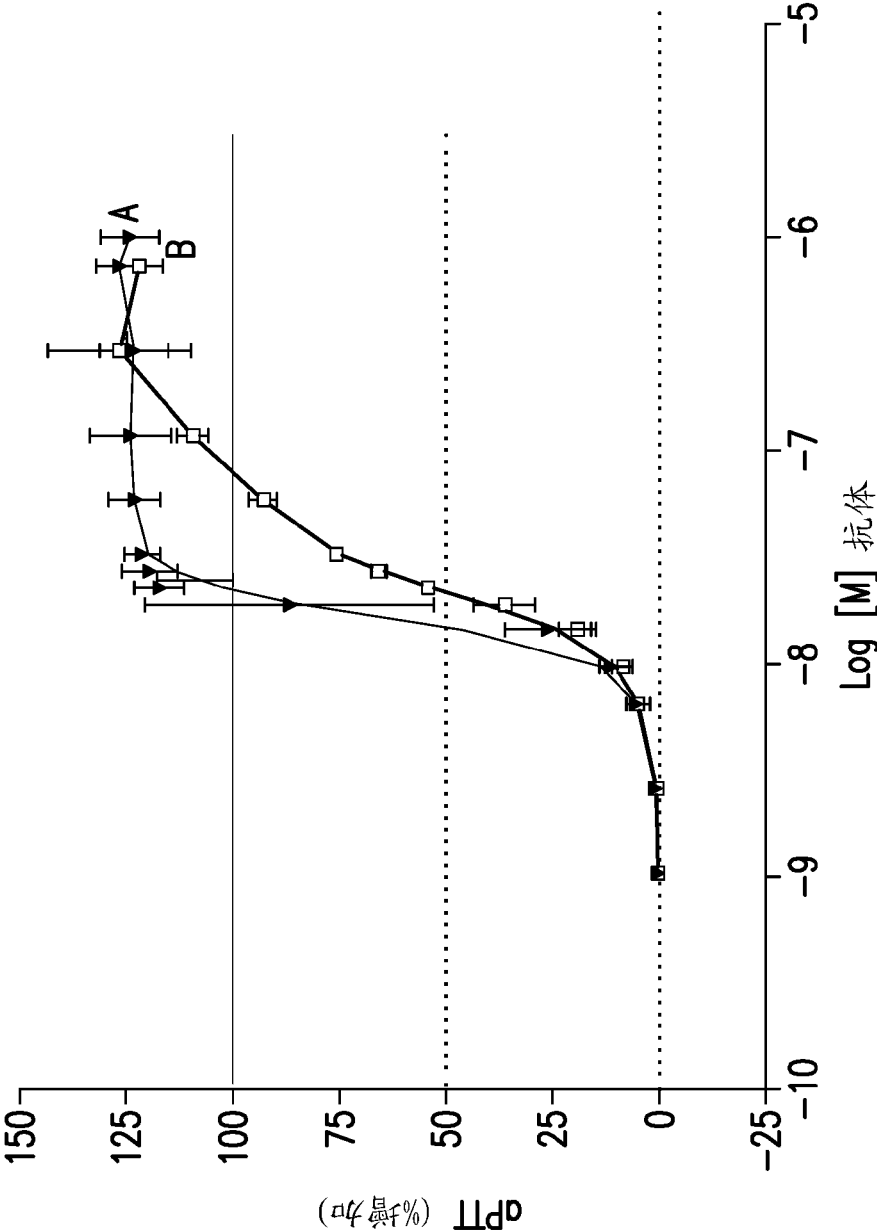
α PTT: 实验, N=1, 2, 3
100%食蟹猴血浆, 平均值



A	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC κ
B	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC κ

图 7

αPTT: 实验, N=1, 2, 3
100%猕猴血浆, 平均值



A	αFXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC κ
B	αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC κ

图 8

α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC κ

α PTT: 实验, N=1, 2, 3
100%血浆, 平均值

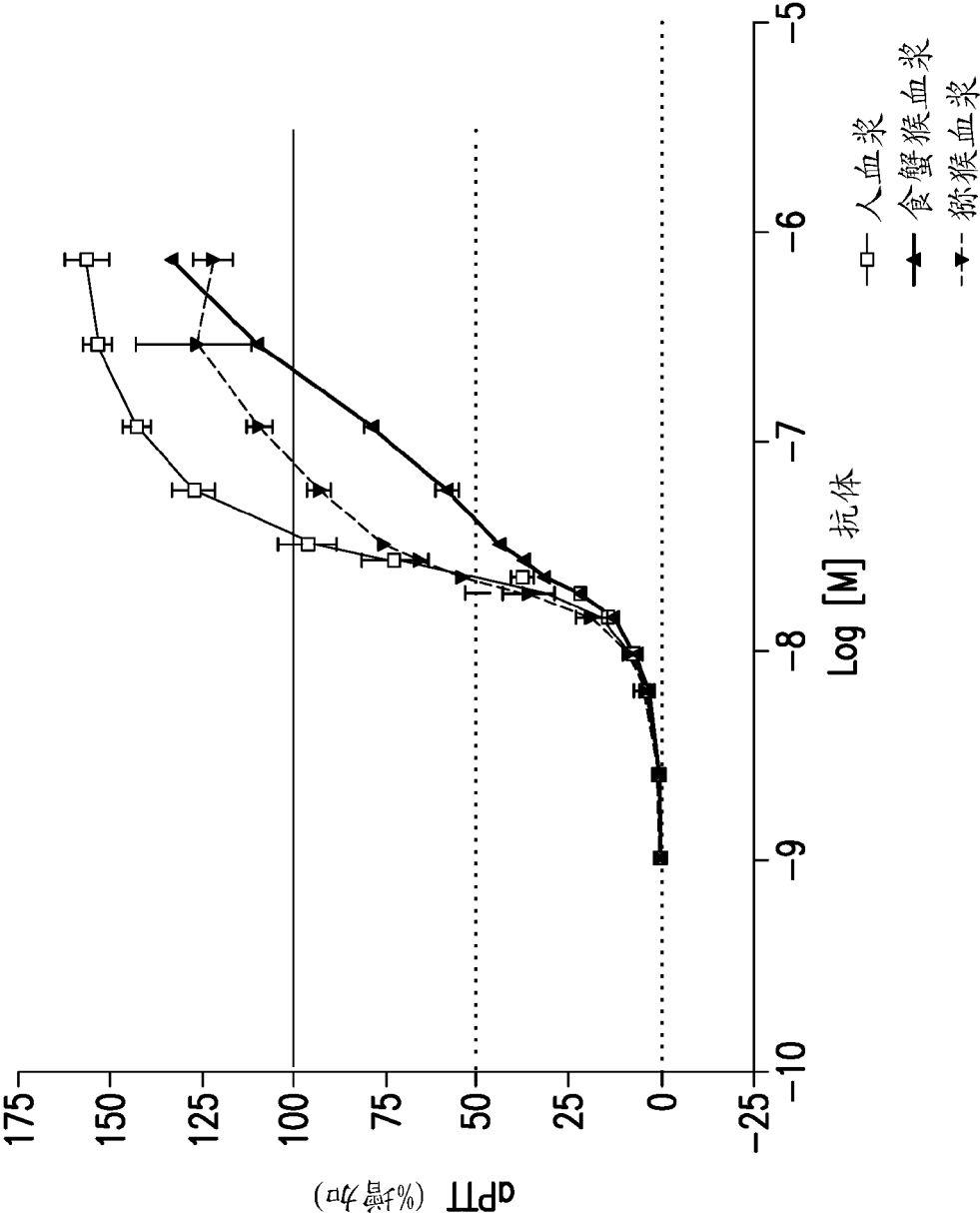


图 9

α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC κ

α PTT: 实验, N=1, 2, 3
100%血浆, 平均值

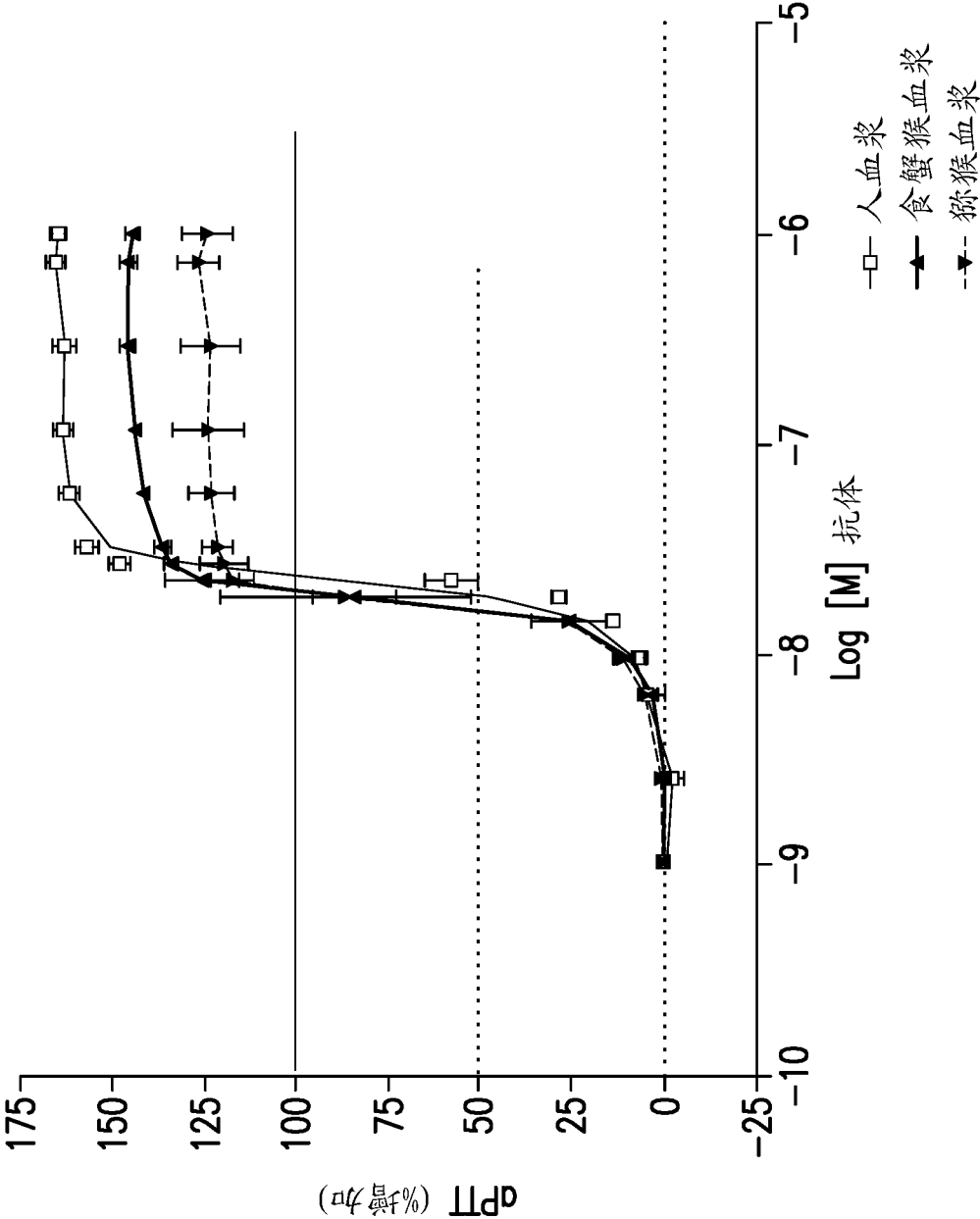
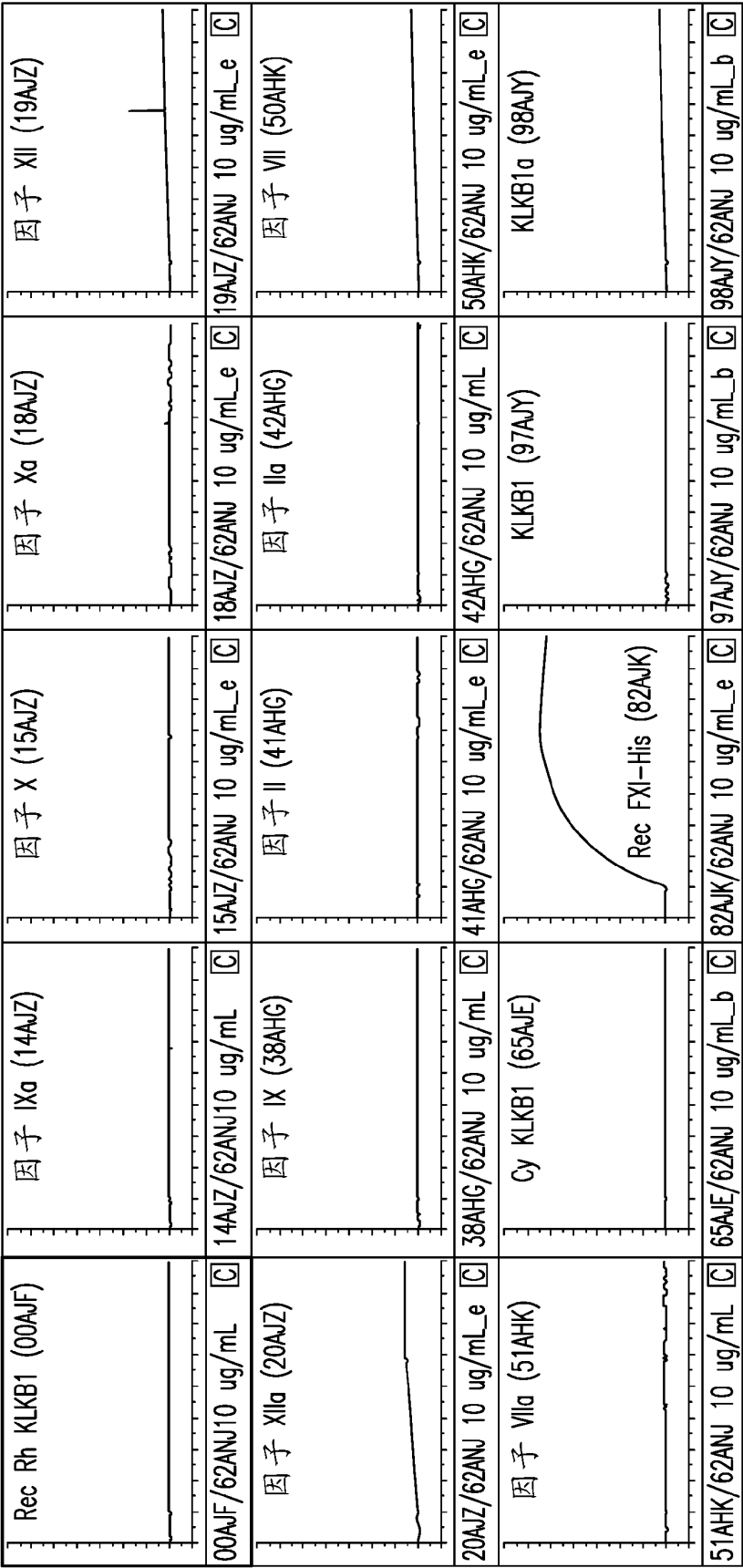


图 10



范围:-10-140 RU

除非指明全部是人的:

Cy- 食蟹猴

Rh - 猕猴

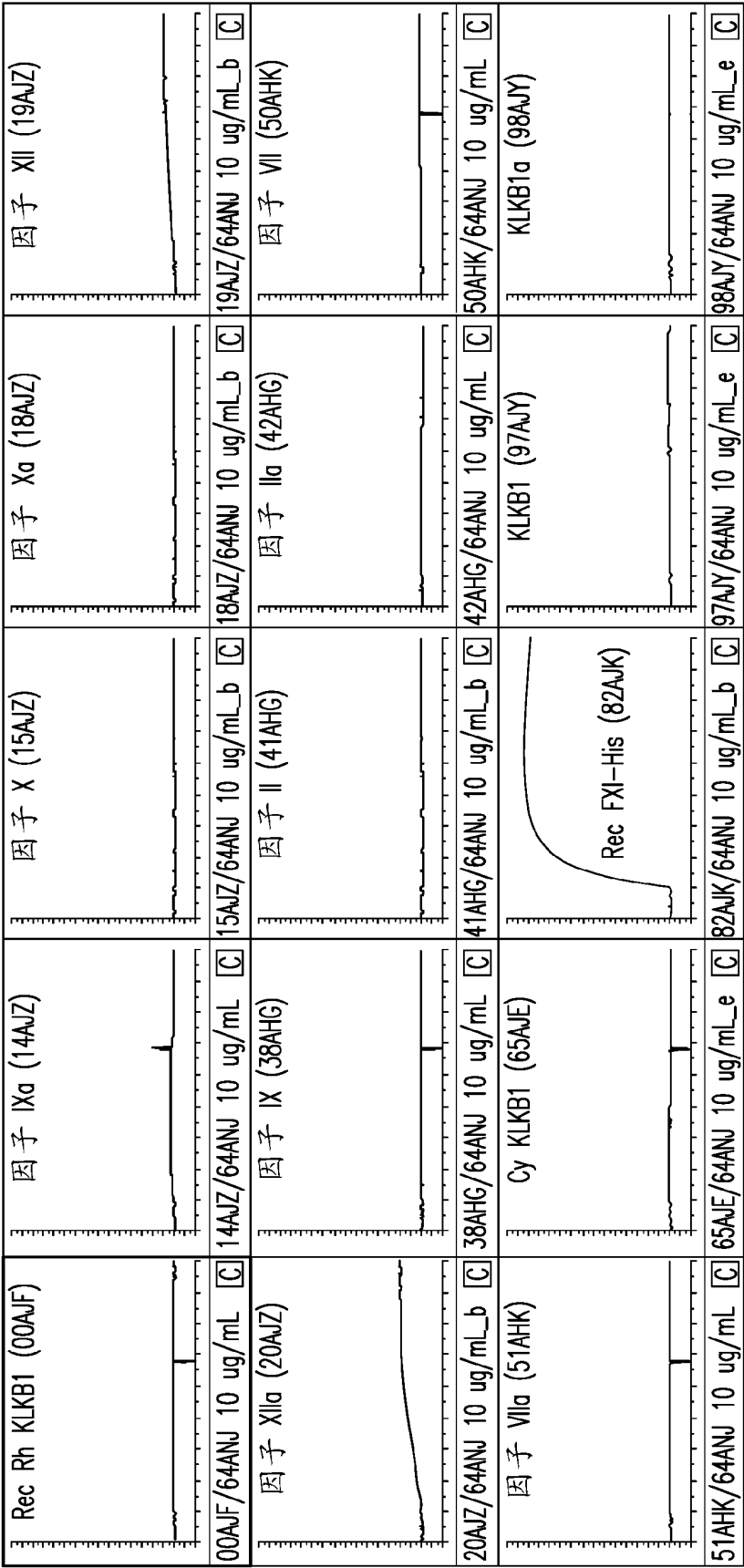
全部血浆来源的,除了:

Rec - 重组的

His - 聚组氨酸标签

图 11

190



范围:-10-140 RU

除非指明全部是人的:

Cy - 食蟹猴

Rh - 猕猴

全部血浆来源的,除了:

Rec - 重组的

His 聚氨基酸标签

图 12

191

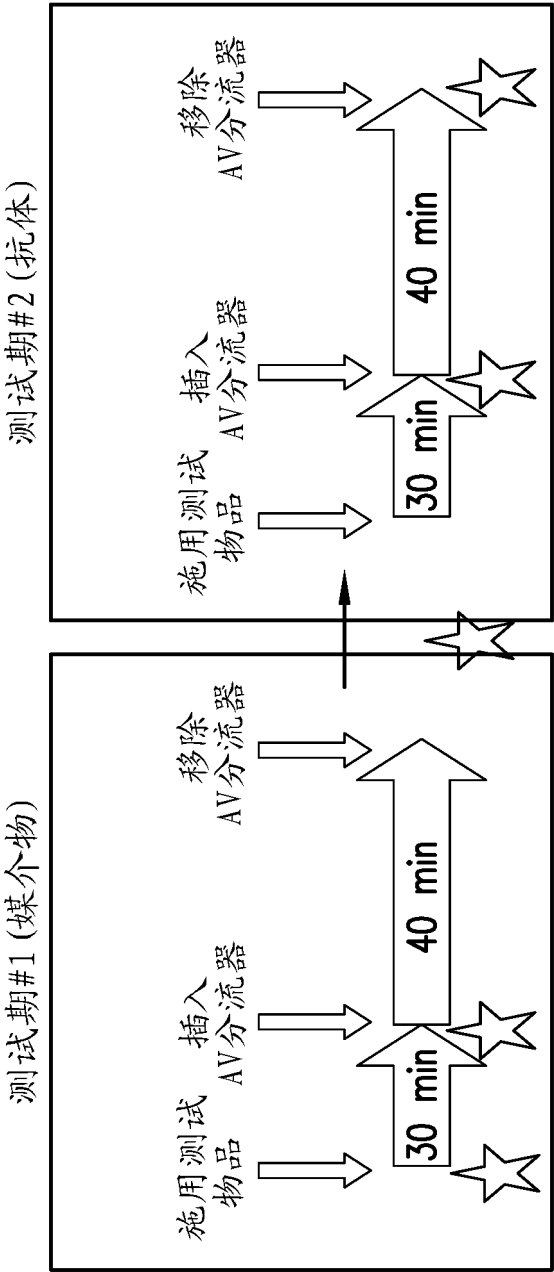


图 13

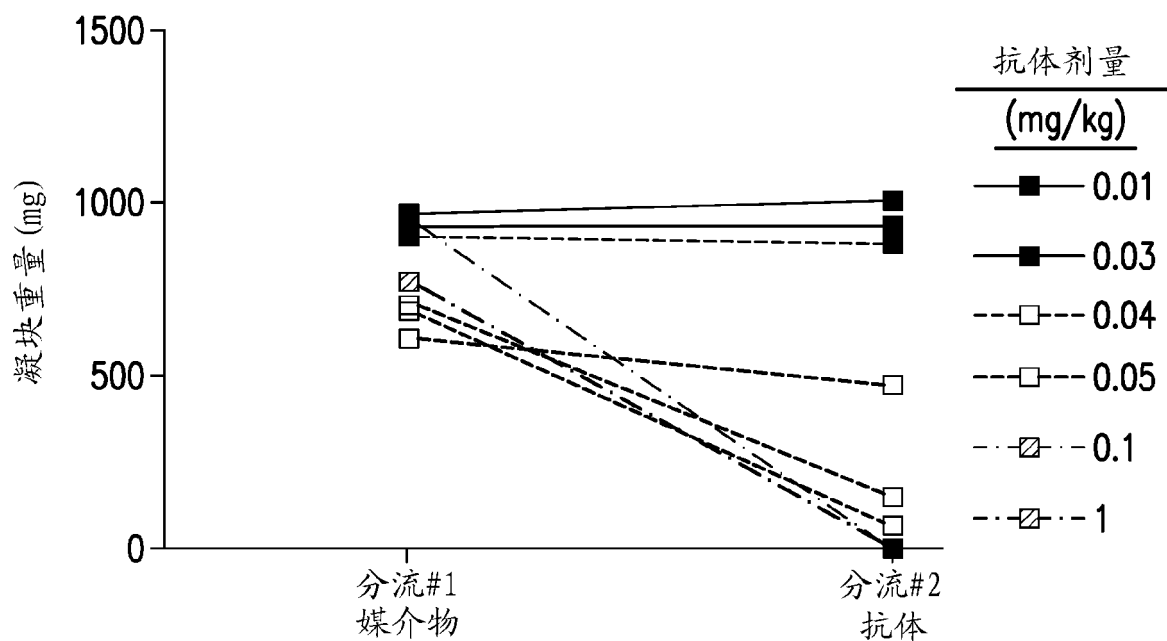


图 14A

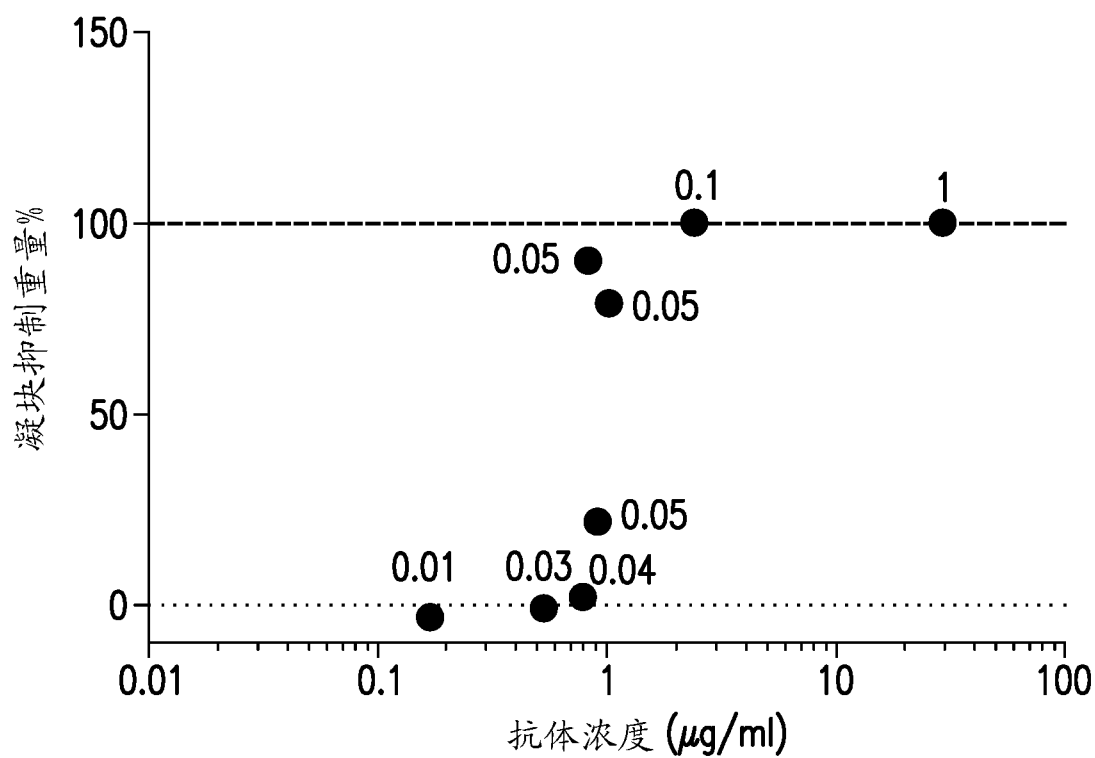


图 14B

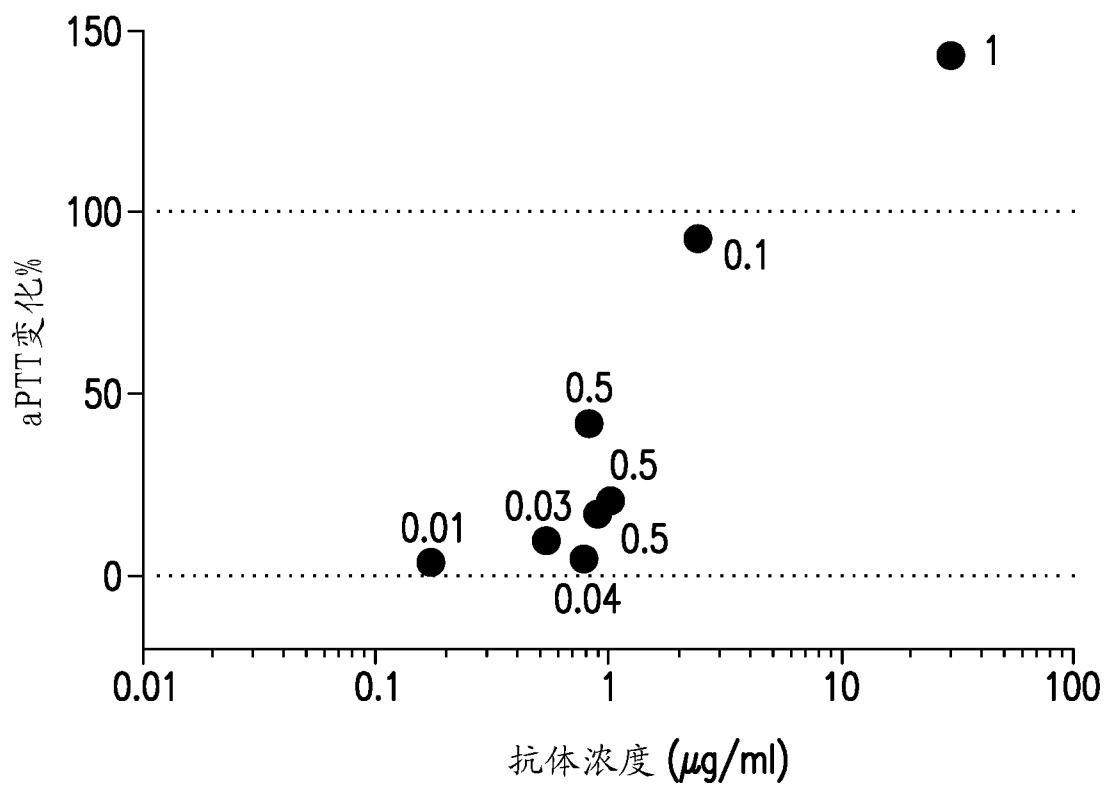


图 14C

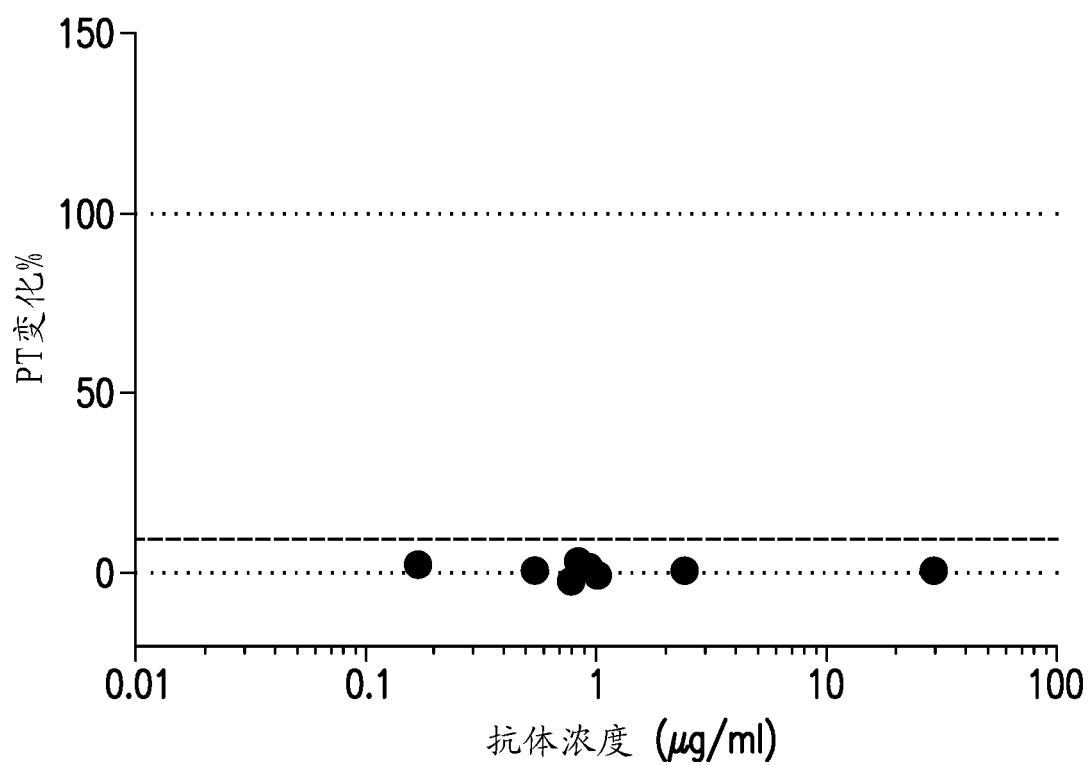


图 14D

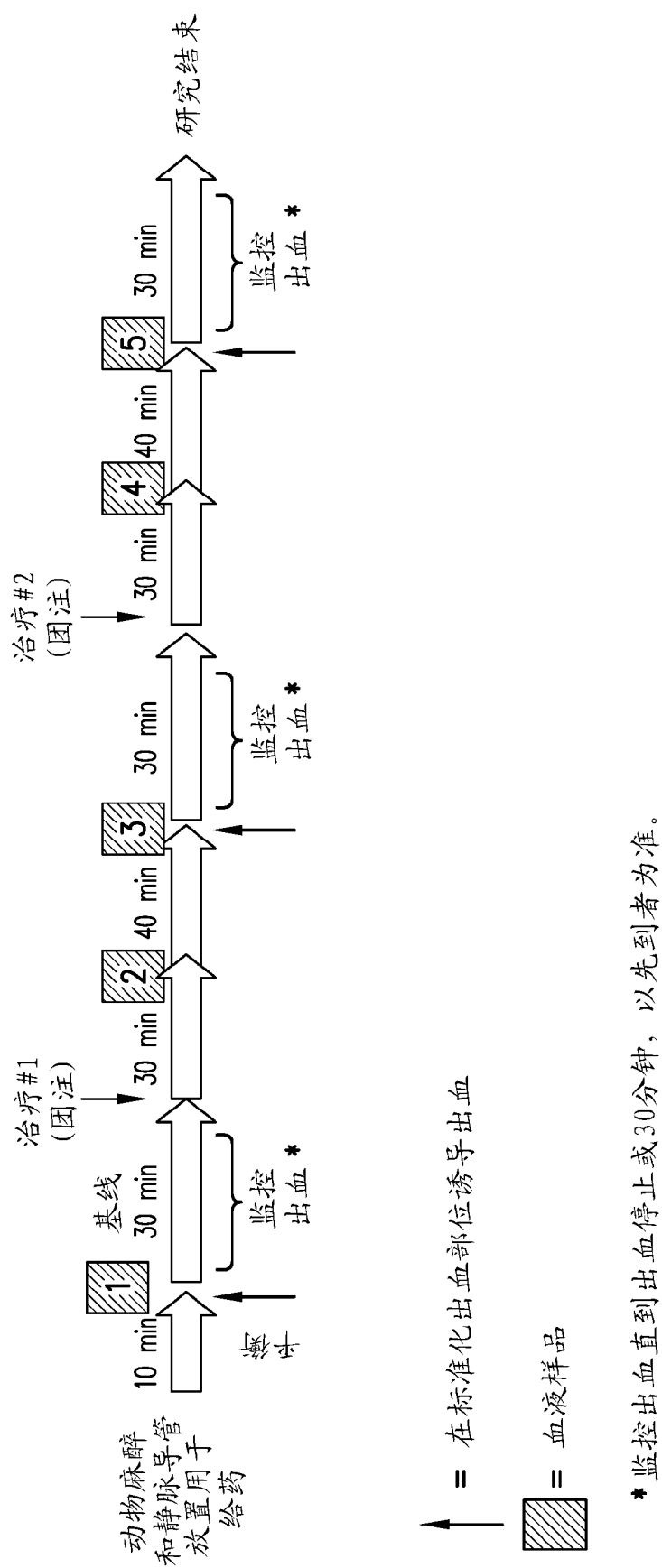


图 15

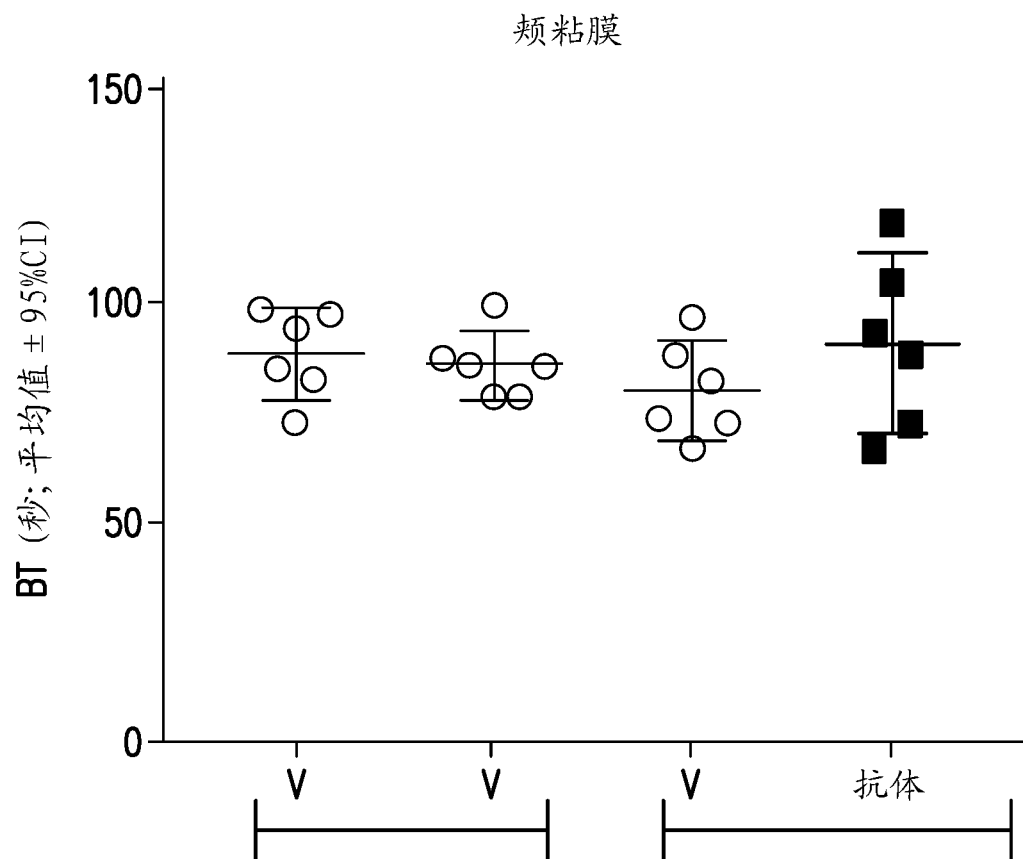


图 16A

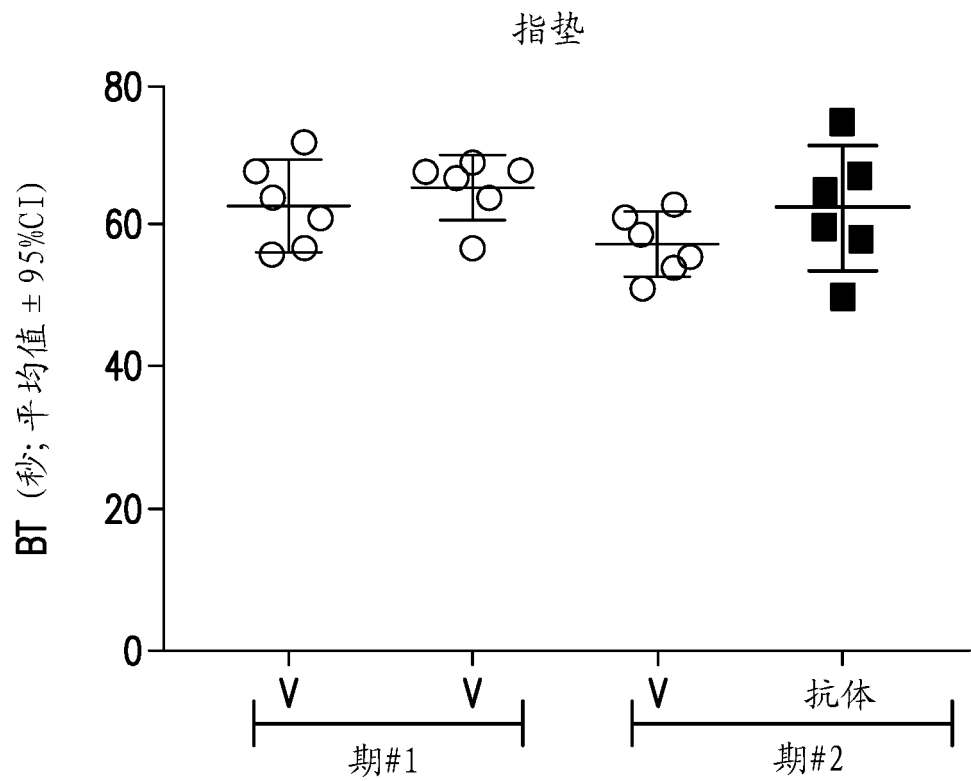


图 16B

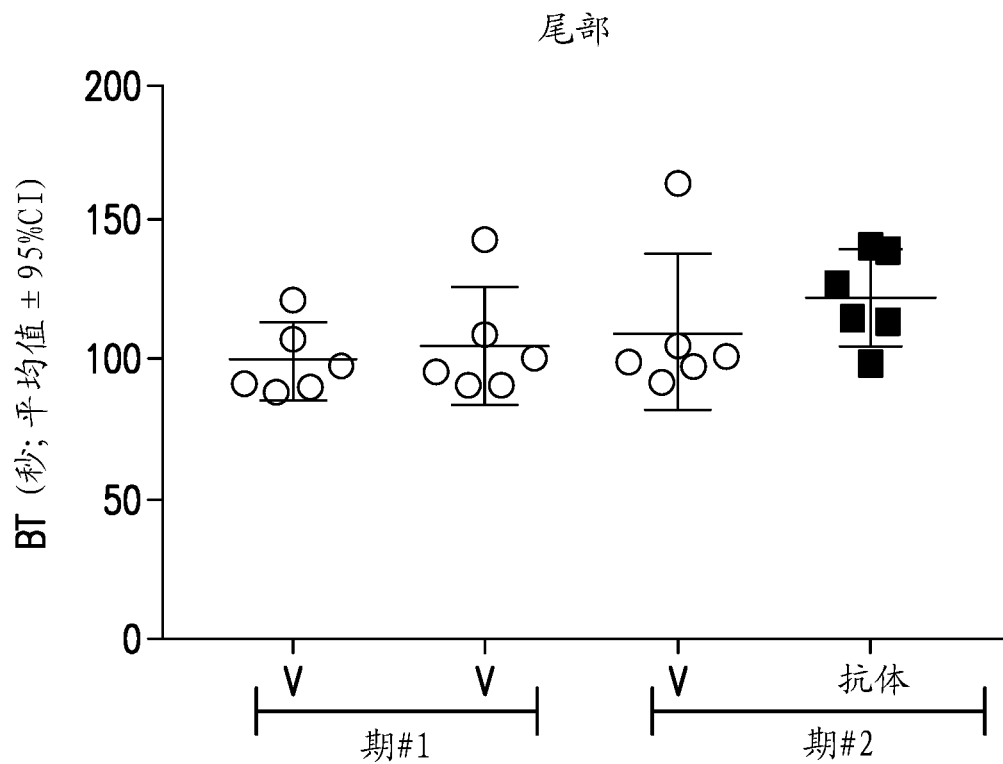


图 16C

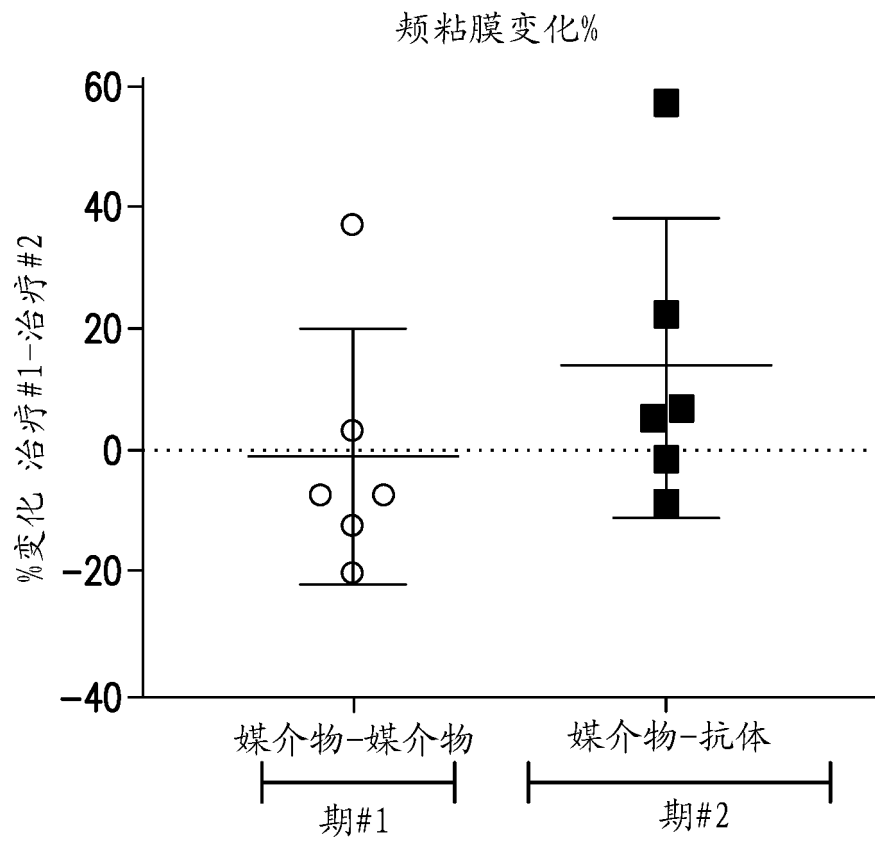


图 16D

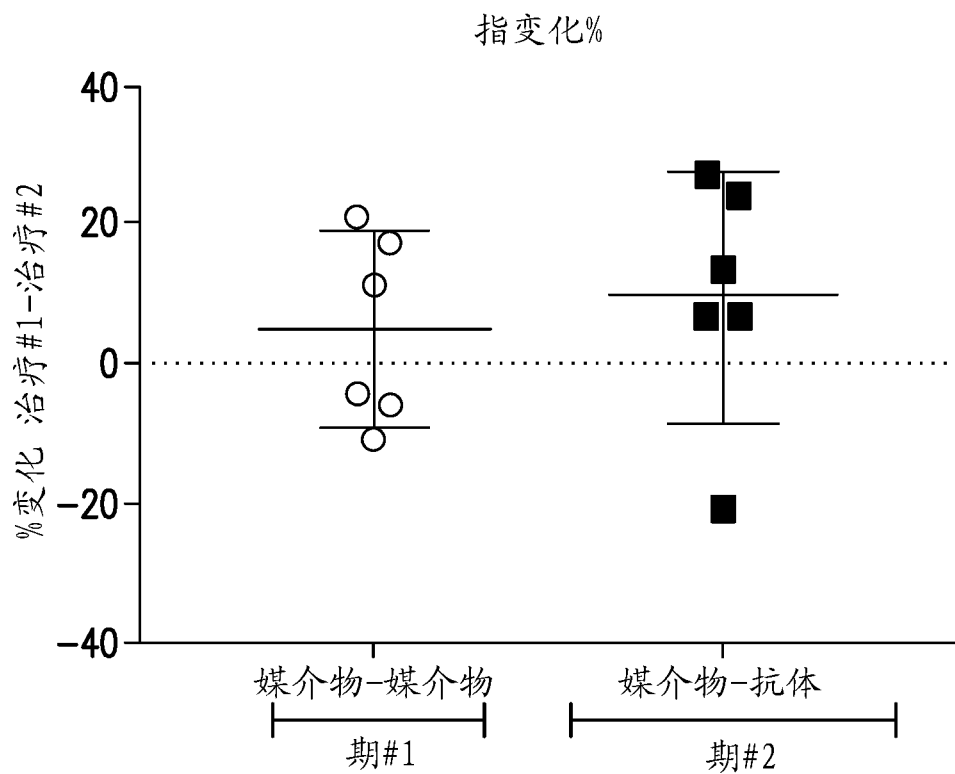


图 16E

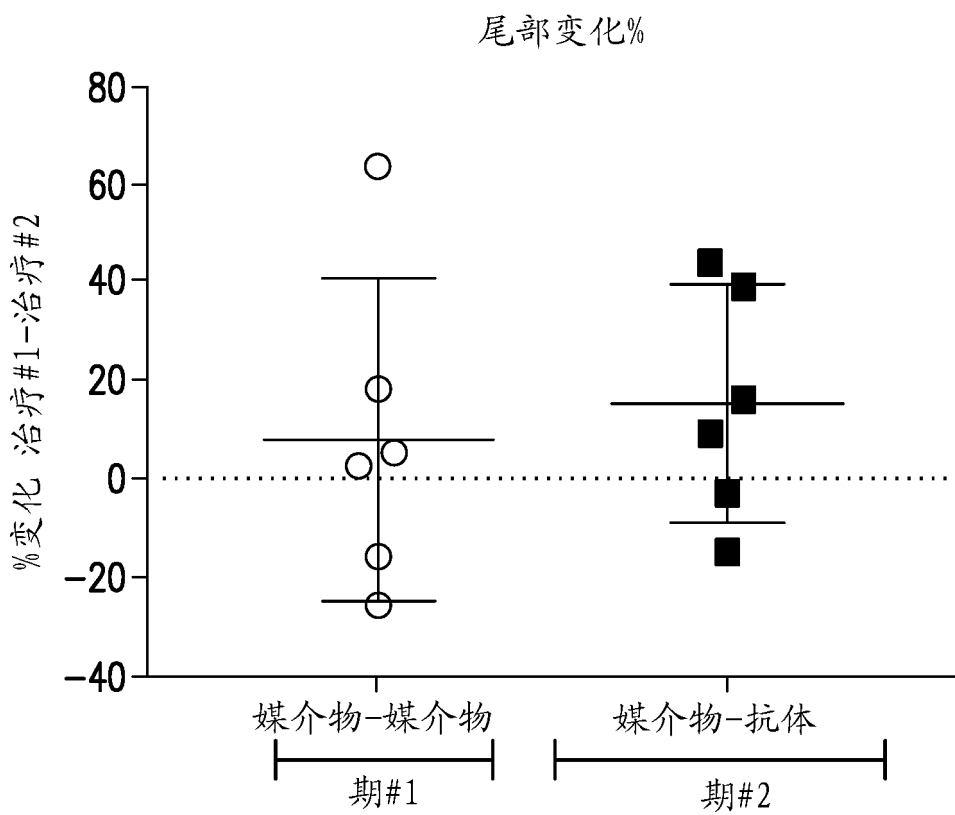


图 16F

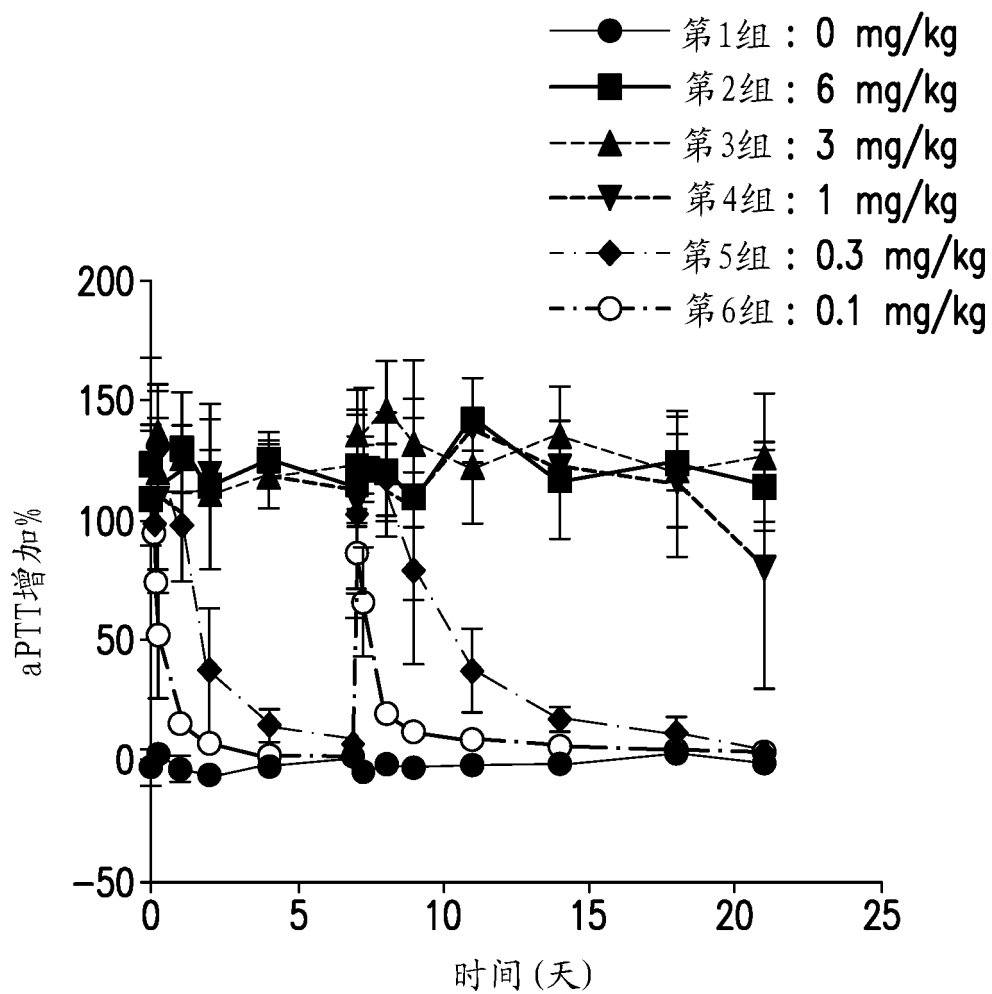


图 17A

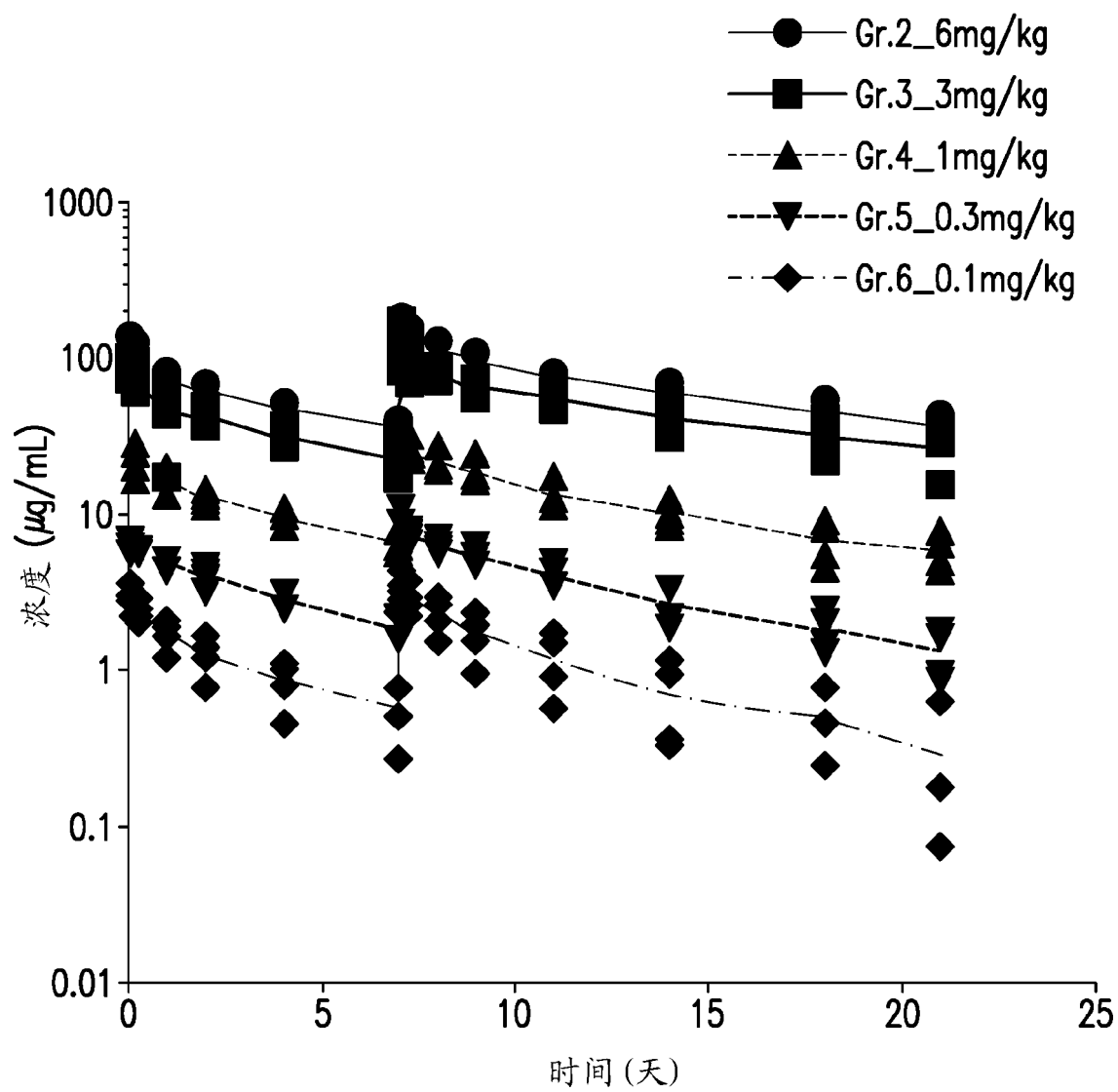


图 17B