



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 108409863 B

(45) 授权公告日 2023. 09. 26

(21) 申请号 201710073984.X

(22) 申请日 2017.02.10

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108409863 A

(43) 申请公布日 2018.08.17

(73) 专利权人 上海仁会生物制药股份有限公司

地址 201321 上海市浦东新区周浦红桥村

水门3组紫萍路916号

(72) 发明人 王文义 于泉 刘小五 徐立忠

(74) 专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司

公司 11283

专利代理师 刘依云

(51) Int.Cl.

C07K 16/36 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

C12N 15/85 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2017022292 A1, 2017.01.26

US 2011250207 A1, 2011.10.13

US 2011020349 A1, 2011.01.27

WO 2009067660 A2, 2009.05.28

HK 1207091 A1, 2016.01.22

JP H03228690 A, 1991.10.09

US 2004120951 A1, 2004.06.24

US 2003215447 A1, 2003.11.20

WO 2017015619 A1, 2017.01.26

G Ling. Safety and efficacy of factor XI (FXI) concentrate use in patients with FXI deficiency: a single-centre experience of 19 years.《Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia》.2015, 第22卷(第3期), 第411-418页.

C Zhong. Coagulation factor XI vaccination: an alternative strategy to prevent thrombosis.《Journal of Thrombosis and Haemostasis》.2016, 第15卷(第1期), 第122-130页.

Rami A Al-Horani. Factor XIa inhibitors: A review of the patent literature.《Expert Opinion on Therapeutic Patents》.2016, 第26卷(第3期), 第323-345页.

审查员 吕丽珊

权利要求书1页 说明书26页

序列表25页 附图12页

(54) 发明名称

抗凝血因子XI抗体

(57) 摘要

本发明公开了结合凝血因子XI (FXI) 和/或其活化形式因子XIa (FXIa), 或FXI和/或FXIa的片段的抗体, 以及含有该抗体的组合物。本发明还公开了制备该抗体的方法, 以及将该抗体用于制备治疗和/或预防凝血相关病症(例如血栓和与血栓相关的并发症或病症) 药物方面的用途。

1. 一种分离的抗FXI或抗FXIa抗体,其特异性结合人FXI或FXIa,其中:
所述抗体的轻链可变结构域的序列为SEQ ID NO:197,所述抗体的重链可变结构域的序列为SEQ ID NO:198;或
所述抗体的轻链可变结构域的序列为SEQ ID NO:199,所述抗体的重链可变结构域的序列为SEQ ID NO:200;或
所述抗体的轻链可变结构域的序列为SEQ ID NO:201,所述抗体的重链可变结构域的序列为SEQ ID NO:202。
2. 如权利要求1所述的抗体,其中,所述的抗体特异性结合人FXI或FXIa的A3结构域。
3. 一种药物组合物,其包含如权利要求1-2之一所述的抗体。
4. 如权利要求1-2之一所述的抗体或权利要求3所述的药物组合物在制备用于治疗或预防与血栓相关的并发症或病症的药物方面的用途。
5. 如权利要求4所述的用途,其中所述与血栓相关的并发症或病症包括栓塞性中风、静脉血栓和动脉血栓。
6. 如权利要求5所述的用途,其中所述静脉血栓包括静脉血栓栓塞、深静脉血栓和肺栓塞,所述动脉血栓包括急性冠状动脉综合征、冠状动脉疾病和外周动脉疾病。
7. 如权利要求1-2之一所述的抗体或权利要求3所述的药物组合物在制备预防或减缓血凝块的形成的药物方面的用途。
8. 如权利要求1-2之一所述的抗体或权利要求3所述的药物组合物在制备治疗或预防败血症的药物方面的用途。
9. 一种制备如权利要求1-2之一所述抗体的方法,其包括将编码抗体的核酸克隆进表达载体,并在宿主细胞中表达。
10. 如权利要求9所述的方法,其进一步包括从宿主细胞中纯化表达抗体。
11. 如权利要求9所述的方法,其中,所述表达载体是pTT5载体或pcDNA3载体。
12. 如权利要求9所述的方法,其中,所述宿主细胞是CHO细胞或HEK193T细胞。
13. 一种由权利要求9-12之一所述方法产生的抗体。
14. 如权利要求13所述的抗体,其中,所述抗体已经被翻译后修饰。

抗凝血因子XI抗体

技术领域

[0001] 本发明涉及能够结合凝血因子XI (FXI) 和/或其活化因子XIa (FXIa) 以及结合FXI和/或FXIa片段的抗体及其用途,包括其作为制备可以治疗血栓却不影响止血功能的抗凝剂的用途。

背景技术

[0002] 血栓是一种血液在血管中凝结后,阻塞或阻碍受影响区域中的血流通过的病症。如果血凝块沿着循环系统行进到身体关键部位,可导致严重的并发症,例如进行到心脏、脑和肺,就可能引起心脏病发作、中风和肺栓塞等疾病。抗凝血剂,如肝素和华法林,可以治疗或者预防血栓。现行治疗手段最常见的不良反应是出血。由于患者治疗后需要受到密切监测,这些治疗方法受剂量和患者依从性的限制。

[0003] 因此,有必要提供一种副作用最小的有效的预防或治疗血栓形成的药物。本发明满足了本领域的这一需求。

发明内容

[0004] 本发明的某些实施方案提供了结合凝血因子XI (FXI) 和/或其活化形式因子XIa (FXIa),以及FXI和/或FXIa片段的抗体。在某些实施方案中,该抗体是单克隆抗体。在某些实施方案中,该抗体是重组抗体。在某些实施方案中,该抗体是人源化抗体。在某些实施方案中,该抗体是免疫球蛋白分子的免疫活性部分,例如Fab,Fvs或scFv。在某些实施方案中,该抗体结合FXI和/或FXIa的A3结构域。在一些实施方案中,该抗体包括一个或多个CDR序列,这些CDR序列的序号为SEQ ID NOs:11-16,27-32,43-48,59-64,75-80,91-96,107-112,123-128,139-144,155-160,171-176以及187-192。

[0005] 本发明提供了用于治疗 and/或预防血栓和/或与血栓形成相关的并发症或疾病的药物组合物。该药物组合物包含本发明公开的一种或多种抗FXI和/或抗FXIa抗体。在某些实施方案中,该药物组合物还包含一种或多种药学上可接受的佐剂、载体、赋形剂、防腐剂或其组合。

[0006] 本发明提供了编码本发明公开的抗FXI和/或抗FXIa抗体,或任一抗体功能片段的核酸,以及包含所述核酸的载体,和包含所述载体的宿主细胞。在某些实施方案中,该载体是在宿主细胞中能产生由该核酸编码的抗体或其功能片段的表达载体。

[0007] 本发明提供了一种试剂盒,其包含本说明书公开的一种或多种抗FXI和/或抗FXIa抗体,用于治疗 and/或预防血栓形成和/或与血栓形成相关的并发症或病症。可选择地,该试剂盒包含药物组合物,其包含本说明书公开的一种或多种抗FXI和/或抗FXIa抗体,用于治疗 and/或预防血栓和/或与血栓相关的并发症或病症。在某些实施方案中,试剂盒还包含使用说明书。

[0008] 本发明提供了治疗和/或预防血栓形成和/或与血栓形成相关的并发症或病症的方法。所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本发明公开的一种或多种抗FXI

和/或抗FXIa抗体。可选择地,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的含有抗FXI抗体,抗FXIa抗体或任一抗体的功能片段的药物组合物。

[0009] 本发明提供了如本说明书公开的抗FXI和/或抗FXIa抗体用于制备治疗和/或预防血栓和/或与血栓相关的并发症或病症的药物的用途。

[0010] 本发明提供了制备如本说明书公开的抗FXI和/或抗FXIa抗体的方法。该方法采取的步骤包括使用载体转化宿主细胞,该载体包含编码抗体的核酸,并在宿主细胞中表达抗体。该方法还可以包括从宿主细胞中纯化表达抗体。可选择地,可以对纯化的抗体进行修饰,修饰后的重组抗体保留相应的人抗体的活性。可选择地,本说明书公开的抗体可以从杂交瘤培养产生。

附图说明

[0011] 图1显示通过APTT检测测定的人血浆中的五种抗FXI抗体的效果。如实施例2所述,人血浆中添加浓度范围为0至400nM的5种不同抗体后,进行APTT检测。测试的五种抗体包括19F6(A)、34F8(B)、42A5(C)、1A6(D)和14E11(E)。在本实验中,抗体1A6和14E11用作阳性对照。

[0012] 图2显示抗体19F6(A)、34F8(B)和42A5(C)对猴血浆APTT测定的影响。如实施例3所述,人血浆中添加浓度范围为0至400nM的3种不同抗体后,进行APTT检测。

[0013] 图3显示FXI与固定的h-19F6(A)、h-34F8(B)和h-42A5(C)结合的SPR传感图,以及FXIa与固定的h-19F6、h-34F8(E)和h-42A5(F)结合的SPR传感图。数据和1:1结合模型拟合,并且表面等离子体共振传感图上在FXI(0.005-1ng/mL)的测试浓度下的曲线拟合显示叠加。每条曲线代表FXI或FXIa的不同测试浓度。

[0014] 图4显示抗体h-19F6(A)、h-34F8(B)和h-42A5(C)抑制人FXIa水解S-2366的浓度-响应曲线。

[0015] 图5显示抗体h-19F6(A)和h-42A5(B)对FXIa介导的FIX活化为FIXa反应的抑制作用。将人FIX(200nM)与FXIa(5nM)以及1μM对照IgG或h-19F6或h-42A5置于5mM CaCl₂的PBS中,室温下温育。在指定的时间间隔,收集样品,并使用山羊抗人FIX IgG(Affinity Biologicals)通过蛋白质印迹法对FIX以及FIXa进行测定。

[0016] 图6显示抗体h-34F8, h-19F6和h-42A5对食蟹猴APTT的影响。猴子静脉内施用指定剂量的h-34F8(A)、h-19F6(B)和h-42A5(C)。在给药前(时间0)和给药后0.5、1、3、6、12和24小时测定体外内凝血时间(Ex vivo clotting time)APTT。

[0017] 图7显示抗体h-34F8、h-19F6和h-42A5对食蟹猴PT的影响。猴子静脉内施用指定剂量的h-34F8(A)、h-19F6(B)和h-42A5(C)。在给药前(时间0)和给药后0.5、1、3、6、12和24小时测定体内外凝血时间(Ex vivo clotting time)PT。

[0018] 图8显示抗体h-34F8、h-19F6和h-42A5对食蟹猴动静脉(AV)分流血栓形成的影响。对猴子静脉内施用剂量升高的h-34F8(A)、h-19F6(B)或h-42A5(C)(对于h-34F8和h-19F6组, n=3; 对于h-42A5组, n=4), 对AV分流血栓猴模型测定凝块重量从给药前发生的变化。* P<0.05, **P<0.01和***P<0.001, vs. 载体。

[0019] 图9显示抗体h-34F8、h-19F6和h-42A5对食蟹猴出血时间的影响。对猴子静脉内施用剂量升高的h-34F8(A)、h-19F6(B)或h-42A5(C)(对于34F8和h-19F6组, n=3; 对于h-42A5

组, $n=4$), 在给药前和每次给药后30分钟计算出血时间。

[0020] 图10显示抗体h-34F8、h-19F6和h-42A5的抗血栓效应。四组猴 ($n=5$) 静脉内施用载体、0.3mg/kg的h-34F8、h-19F6或h-42A5, 持续2小时, 将 FeCl_3 施用于每只动物的左股动脉, 以诱导血栓形成。通过监测血流速度确定达到80%血栓闭塞(A) 和100%血栓闭塞(B) 的时间。 $*P<0.05$ 以及 $**P<0.01$ vs. 载体。

[0021] 图11说明使用抗体h-34F8, h-19F6或h-42A5治疗不会延长猴的出血时间。对四组猴 ($n=5$) 静脉内施用载体、0.3mg/kg的h-34F8、h-19F6或h-42A5, 并在给药前和给药后1小时测量标准出血时间。h-34F8、h-19F6和h-42A5治疗组各自出血时间分别见图(A)、(B) 和(C) 所示。载体、h-34F8, h-19F6或h-42A5治疗组出血时间变化见图(D) 所示。

[0022] 图12说明抗体h-34F8、h-19F6和h-42A5对猴血浆凝固时间的影响。四组猴 ($n=5$) 分别静脉内施用载体、0.3mg/kg的h-34F8、h-19F6和h-42A5, 并且在给药前和给药后约3小时收集血液, 用于血浆制备以及凝血时间APTT和PT的测定。APTT变化和PT变化见图(A) 和(B) 所示。 $**P<0.01$ 和 $***P<0.001$ vs. 载体。

[0023] 图13为人FXI (SEQ ID NO:203) 的氨基酸序列。

具体实施方式

[0024] 本说明书的以下描述仅意在说明本发明的各种实例。因此, 所讨论的特定变型不应被理解为对本发明范围的限制。对于本领域技术人员, 在不脱离本发明的范围的情况下可以对本发明的实体的进行的各种等同替换、改变和修饰, 这是显而易见的, 并且应当理解为, 本发明也包括了这样的等同实例。

[0025] 体内凝血级联机制包括内源性途径和外源性途径。内源性途径, 也称为接触激活途径, 通过血液与带负电荷的异物表面接触引发, 并导致FXII的激活。内源性途径涉及FXI、FIX和FVIII。外源性途径, 也称为组织因子(TF) 途径, 由血管损伤引发, 并导致TF-FVIIa活化复合物的形成。这两个途径满足并激活共同途径, 导致凝血酶原转化为凝血酶, 并最终形成交联的纤维蛋白凝块。本发明公开的抗体结合FXI和/或FXIa, 针对的是凝血的内源性途径。FXI的结构和FXI在凝血中的作用此前已经在各种出版物中被报道过。例如参见Emsley et al., Blood 115(13):2569-2577(2010), 其内容通过引用并入本说明书。

[0026] 抗FXI或抗FXIa抗体

[0027] 本说明书提供结合FXI、FXIa和/或FXI或FXIa的片段并抑制血块形成的抗体。这些抗体能够结合FXI、FXIa和/或FXI或FXIa的片段(例如, 包含A3结构域的片段), 并且在远低于最大安全剂量的浓度下显示抑制效果。例如, 在一些实施方案中, 剂量在0.1mg/kg i.v. 至3mg/kg i.v. 之间的抗体表现出对食蟹猴FXI向FXIa的转化的抑制效果。此外, 本说明书公开的抗体可以用作具有优异安全性的抗凝剂, 因为它们与常规抗凝剂(例如肝素) 相比导致出血的风险最小。

[0028] 本说明书中, 关于组合物或方法的术语“包含”是指该组合物或方法至少包括所述的元素。术语“基本上由.....组成”是指该组合物或方法包括所提及元素, 并可以进一步包括一种或多种不会实质上影响该组合物或方法的新颖性和基本特性的附加元素。例如, 基本上由所提及元素组成的组合物可包括所提及元素加上一种或多种来自分离和纯化方法的残留物、药学上可接受的载体如磷酸盐缓冲盐水、和防腐剂等。术语“由...组成”是指

组合物或方法仅包括所提及元素。由每个过渡术语定义的实例均在本发明的范围内。

[0029] 本文所用的术语“抗体”是指与特定抗原特异性结合或具有特定抗原免疫反应性的免疫球蛋白分子或其免疫学活性部分，例如FXI、FXIa以及FXI或FXIa的特定结构域或片段，例如A3结构域。某些实施方案中，本方法、组合物和试剂盒的抗体是全长免疫球蛋白分子，其包含两条重链和两条轻链，每条重链和轻链包含三个互补决定区(CDR)。除天然抗体外，术语“抗体”还包括基因工程或其他修饰形式的免疫球蛋白，例如合成抗体、胞内抗体、嵌合抗体、完全人源抗体、人源化抗体、肽体和异源缀合物抗体(例如双特异性抗体、多特异性抗体、双特异性抗体、抗独特型抗体、双抗体、三链抗体和四链抗体)本发明公开的抗体可以是单克隆抗体或多克隆抗体。在抗体是免疫球蛋白分子的免疫活性部分的实施方案中，抗体可以是Fab、Fab'、Fv、Fab'F(ab')₂、二硫键连接的Fv、单链Fv抗体(scFv)、单结构域抗体(dAb)或双抗体等。本说明书公开的抗体，包括作为免疫球蛋白分子的免疫活性部分，它们保留结合特异性抗原(例如FXI或FXIa)或结合FXI或FXIa的特定片段(例如A3结构域)的能力。

[0030] 在一些实施方案中，本文公开的抗FXI和/或抗FXIa抗体经过了与哺乳动物细胞系(包括人或非人宿主细胞)中表达相关的翻译后修饰，例如磷酸化、甲基化、乙酰化、泛素化、亚硝基化、糖基化或脂化。用于生产重组抗体和重组抗体体外和体内修饰的技术是本领域已知的。参考文献例如mAbs 6(5):1145-1154(2014)，其内容通过引用并入本说明书。

[0031] 说明书还公开了编码本文公开的抗FXI和/或抗FXIa抗体的多核苷酸或核酸。在一些实施方案中，该多核苷酸或核酸包括DNA、mRNA、cDNA以及质粒DNA。编码本文公开的抗体或其功能片段的核酸可以克隆到载体中，例如pTT5哺乳动物表达载体，其可以进一步包括启动子和/或其他转录或翻译控制元件，以使核酸可以被表达成抗体或其功能片段。

[0032] 本说明书公开一些抗体实例的核酸(DNA)和/或氨基酸(PRT)序列见表1，其包括了VH、VL和CDR序列。

[0033] 表1:抗体序列

[0034]

说明	SEQ ID NO	类型	序列
3G12-VL	1	DNA	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGC TGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGC AGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGCCATTAG TTTTATGAACTGGTTCCAACAGAAACCAGGACAGC CACCCAAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACCTA GGATCCGGGGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTG GGTCTGGGACAGACTTCAGCCTCAACATCCATCCT ATGGAGGAGGATGATACTGCAATGTATTTCTGTCA GCAAGATAAGGAGGTTCCGTGGACGTTCCGGTGA GGCACCGAGCTGGAAATCAAA
3G12-VH	2	DNA	CAGGTCACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATT GCAGCCCTCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTTCTT TCTCTGGGTTTTCACTGAACACTCCTGGTATGGGT GTGAGCTGGATTCGTGAGCCTTCAGGAAAGGGTC TGGAATGGCTGGCACACATTTACTGGGATGATGAC AAGCGCTTTAACCCATCCCTGAAGAGCCGACTCAC AATCTCCAAGGATACCTCCAGAGATCAGGTATTCC TCATGATCACCAGTGTGGACACTGCAGATTCTGCC ACATACTTCTGTGCTCGAAAAGGCCGCGGGCCCT TACTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTC TCTTCA
3G12-CDR-L1	3	DNA	AGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGCCATTAG TTTTATGAAC
3G12-CDR-L2	4	DNA	GCTGCATCCAACCTAGGATCC
3G12-CDR-L3	5	DNA	CAGCAAGATAAGGAGGTTCCGTGGACG
3G12-CDR-H1	6	DNA	ACTCCTGGTATGGGTGTGAGC
3G12-CDR-H2	7	DNA	CACATTTACTGGGATGATGACAAGCGCTTTAACCC ATCCCTGAAGAGC
3G12-CDR-H3	8	DNA	AAAGGCCGCGGGGCCCTTTACTTAC
3G12-VL	9	PRT	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYAISFM NWFQKPGQPPKLLIYAASNLGSGVPARFSGSGSG TDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQDKEVPWTFGGGTE LEIK

[0035]

3G12-VH	10	PRT	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLNTPGMGV SWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRFNPSLKSRLTIS KDTSRDQVFLMITSVDTADSATYFCARKGRGPFTYW GQGT LVT VSS
3G12-CDR-L1	11	PRT	RASESVDNYAISFMN
3G12-CDR-L2	12	PRT	AASN LGS
3G12-CDR-L3	13	PRT	QQDKEVPWT
3G12-CDR-H1	14	PRT	TPGMGVS
3G12-CDR-H2	15	PRT	HIYWDDDKRFNPSLKS
3G12-CDR-H3	16	PRT	KGRGPFTY
5B2-VL	17	DNA	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCCTCTTTGGC TGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGC AGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGGCATTAG TTTTCTGAACTGGTTCCAACAGAAACCAGGACAGC CACCCAAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAATCTA GGATCCGGGGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTG GGTCTGGGACAGACTTCAGCCTCAACATCCATCCT ATGGAGGAGGATGATACTGCAATGTATTTCTGTCA GCAAGATAAGGGGGTTCGGTGGACGTTCCGGTGA GGCACCAAGCTGGAAATGAAA
5B2-VH	18	DNA	CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATT GCAGCCCTCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTTCTT TCTCTGGGTTTTCACTGAACACTTCTGGTATGGGT GTGAGCTGGATTCGTCAGCCTTCAGGAAAGGGTC TGGAGTGGCTGGCACACATTTACTGGGATGATGA CAAGCGCTATAAACCATCCCTGAAGAGCCGGCTC ACAATCTCCAAGGATACCTCCAGAAACCAGGTATT CCTCATGATCACCAGTGTGGACACTGCAGATACTG CCACATACTACTGTGTTTCGAAAAGGCCGCGGGCC CTTTGCTAACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACT GTCTCTGCA
5B2-CDR-L1	19	DNA	AGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGGCATTAG TTTTCTGAAC
5B2-CDR-L2	20	DNA	GCTGCATCCAATCTAGGATCC
5B2-CDR-L3	21	DNA	CAGCAAGATAAGGGGGTTCGGTGGACG

[0036]

5B2-CDR-H1	22	DNA	ACTTCTGGTATGGGTGTGAGC
5B2-CDR-H2	23	DNA	CACATTTACTGGGATGATGACAAGCGCTATAAACC ATCCCTGAAGAGC
5B2-CDR-H3	24	DNA	AAAGGCCGCGGGCCCTTTGCTAAC
5B2-VL	25	PRT	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFLN WFQQKPGQPPKLLIYAASNLGSGVPARFSGSGSGT DFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQDKGVPWTFGGGTKL EMK
5B2-VH	26	PRT	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLNTSGMGV SWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYKPSLKSRLTIS KDTSRNQVFLMITSVDTADTATYYCVRKGRGPFANW GQGT LVT VSA
5B2-CDR-L1	27	PRT	RASESVDNYGISFLN
5B2-CDR-L2	28	PRT	AASNLGS
5B2-CDR-L3	29	PRT	QQDKGVPWT
5B2-CDR-H1	30	PRT	TSGMGVS
5B2-CDR-H2	31	PRT	HIYWDDDKRYKPSLKS
5B2-CDR-H3	32	PRT	KGRGPFAN
7C9-VL	33	DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATC TGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTC GGGCAAGTCAGGACATTGATATTCGCTTAAACTGG CTTCGACAGGAACCAGATGGAAC TATTAACGCCT GATCTACGCCACATCCAGTTTAGATTCTGGTGTCC CCAAAAGGTT CAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGA TTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAG ATTTTGTTGACTATTACTGTCTACAATATGCTAGTT CTCCATT CACGTT CGGCTCGGGGACAAAGTTGGA AATAAAA

[0037]

7C9-VH	34	DNA	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAACTGA AGAAGCCTGGAGAGACCGTCAAGATCTCCTGCAA GGCTTCTGGGTATATTTTCACAGACTATGGAATGA ACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAA GTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAG CCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTTGT CTTCTCTTTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTATT TACAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCT ACATTTTCTGTGCAAGAAGGAGGATGGGTTATGC TGTGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACC GTCTCCTCA
7C9-CDR-L1	35	DNA	CGGGCAAGTCAGGACATTGATATTCGCTTAAAC
7C9-CDR-L2	36	DNA	GCCACATCCAGTTTAGATTCT
7C9-CDR-L3	37	DNA	CTACAATATGCTAGTTCTCCATTACG
7C9-CDR-H1	38	DNA	GACTATGGAATGAAC
7C9-CDR-H2	39	DNA	TGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
7C9-CDR-H3	40	DNA	AGGAGGATGGGTTATGCTGTGGACTAC
7C9-VL	41	PRT	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIDIRLNWLR QEPDGTIKRLIYATSSLDSGVPKRFSGSRSGSDYSLT ISSLESEDFVDYYCLQYASSPFTFGSGTKLEIK
7C9-VH	42	PRT	QIQLVQSGPELKKPGETVKISKASGYIFTDYGMNW VKQAPGKGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFVFS LETSASTAYLQINNLIKNETATFFCARRRMGYAVDY WGQGTSVTVSS
7C9-CDR-L1	43	PRT	RASQDIDIRLN
7C9-CDR-L2	44	PRT	ATSSLDS
7C9-CDR-L3	45	PRT	LQYASSPFT
7C9-CDR-H1	46	PRT	DYGMN
7C9-CDR-H2	47	PRT	WINTYTGEPTYADDFKG
7C9-CDR-H3	48	PRT	RRMGYAVDY

[0038]

7F1-VL	49	DNA	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGC TGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGC AGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGCCATTAG TTTTATGAATTGGTTCCAACAGAAACCAGGACAGC CACCCAAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACCTA GGATCCGGGGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTG GGTCTGGGACAGACTTCAGCCTCAACATCCATCCT ATGGAGGAGGATGATACTGCAATGTATTTCTGTCA GCAAGATAAGGAGGTTCCGTGGACGTTTCGGTGGA GGCACCAAGCTGGAGCTGAAA
7F1-VH	50	DNA	CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATAG TGCAGCCCTCCCAGACCCTCAATCTGACTTGTTCT TTCTCTGGATTTTCACTGAGCACTTCTGGTATGGG TGTGAGCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGGAAAGGGT CTGGATTGGCTGGCACACATTTACTGGGATGATGA CAAGCGCTATAACCCATCCCTGATGAGCCGGCTC ACAATCTCCAAGGATACCTCCAGAAACCAGGTATT CCTCATGATCACCAGTGTGGACACTGCAGATACTG CCACATACTACTGTGCTCGAAAAGGCCGCGGGCC CTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACT GTCTCTTCA
7F1-CDR-L1	51	DNA	AGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGCCATTAG TTTTATGAAT
7F1-CDR-L2	52	DNA	GCTGCATCCAACCTAGGATCC
7F1-CDR-L3	53	DNA	CAGCAAGATAAGGAGGTTCCGTGGACG
7F1-CDR-H1	54	DNA	ACTTCTGGTATGGGTGTGAGC
7F1-CDR-H2	55	DNA	CACATTTACTGGGATGATGACAAGCGCTATAACCC ATCCCTGATGAGC
7F1-CDR-H3	56	DNA	AAAGGCCGCGGGCCCTTTGCTTAC
7F1-VL	57	PRT	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDNYAISFM NWFQQKPGQPPKLLIYAASNLGSGVPARFSGSGSG TDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQDKEVPWTFGGGTK LELK
7F1-VH	58	PRT	QVTLKESGPGIVQPSQTLNLTCSFSGFSLSTSGMGV SWIRQPSGKGLDWLAHIYWDDDKRYNPSLMSRLTIS KDTSRNQVFLMITSVDTADTATYYCARKGRGPFAYW GQGTLVTVSS
7F1-CDR-L1	59	PRT	RASESDNYAISFMN

[0039]

7F1-CDR-L2	60	PRT	AASNLGS
7F1-CDR-L3	61	PRT	QQDKEVPWT
7F1-CDR-H1	62	PRT	TSGMGVS
7F1-CDR-H2	63	PRT	HIYWDDDKRYNPSLMS
7F1-CDR-H3	64	PRT	KGRGPFAY
13F4-VL	65	DNA	CAGTTCACGCTGACTCAACCAAAGTCCGTGTCAG GATCTTTAAGAAGCACTATCACCATTCCCTGTGAG CGCAGCAGTGGTGACATTGGAGATAGCTATGTGA GCTGGTACCAACAACACTTGGGAAGACCCCCCAT CAATGTGATCTATGCTGATGATCAAAGACCATCTG AAGTGTCTGCTCGGTTCTCGGGCTCCATCGACAG CTCCTCTAACTCAGCCTCACTGACCATCACTAATC TACAGATGGATGATGAGGCCGACTACTTCTGTCAG TCTTACGATACTTATATGGATGTTGTGTTCTGGTGG TGGAACCAAGCTCAATGTCCTA
13F4-VH	66	DNA	GAGGTGCAGCTGAAGGAATCAGGACCTGGTCTGG TGCAGCCCTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCTCTGGATTCTCATTACGGACTACAGTGTAC ACTGGGTTTCGCCAGCCTCCAGGAAAAGGTCTGGA GTGGATGGGAGTAATGTGGAGTGGTGGGAAGCACA GCATATAATCCAGCTCTCACATCCCGACTGACCAT TAGCAGGGACACCTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAA AAATGAACAGTCTGCAAACCTGAAGATACAGCCATT TACTACTGTACCAGAGCACCTTTTAACAACCTGGGG CAATTGGCTTCCTTACTGGGGCCAAGGCACTCTG GTCACTGTCTCTTCA
13F4-CDR-L1	67	DNA	GAGCGCAGCAGTGGTGACATTGGAGATAGCTATG TGAGC
13F4-CDR-L2	68	DNA	GCTGATGATCAAAGACCATCT
13F4-CDR-L3	69	DNA	CAGTCTTACGATACTTATATGGATGTTGTG
13F4-CDR-H1	70	DNA	GACTACAGTGTACAC
13F4-CDR-H2	71	DNA	GTAATGTGGAGTGGTGGGAAGCACAGCATATAATCC AGCTCTCACATCC

[0040]

13F4-CDR-H3	72	DNA	GCACCTTTTAACAACACTGGGGCAATTGGCTTCCTTA C
13F4-VL	73	PRT	QFTLTQPKSVSGSLRSTITIPCERSSGDIGDSYVSWY QQHLGRPPINVIYADDQRPSEVSARFSGSIDSSNSA SLTITNLQMDDEADYFCQSYDTYMDVVFGGGTKLNV L
13F4-VH	74	PRT	EVQLKESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTDYSVHW VRQPPGKGLEWMGVMWWSGGSTAYNPALTSRLTISR DTSKSQVFLKMNSLQTEDTAIYYCTRAPFNNWGNW LPYWGQGTLVTVSS
13F4-CDR-L1	75	PRT	ERSSGDIGDSYVS
13F4-CDR-L2	76	PRT	ADDQRPS
13F4-CDR-L3	77	PRT	QSYDTYMDVV
13F4-CDR-H1	78	PRT	DYSVH
13F4-CDR-H2	79	PRT	VMWSGGSTAYNPALTS
13F4-CDR-H3	80	PRT	APFNNWGNWLPY
19F6-VL	81	DNA	CAATTCACGCTGACTCAACCAAAGTCCGTGTCAGG CTCTTTAAGAAGCACTATCACCATTCCCTGTGAGC GCAGCAGTGGTGACATTGGAGATAGCTATGTGAG CTGGTACCAGCAACACTTGGGAAGACCCCCCATC AATGTGATCTATGCTGATGATCAAAGACCATCTGA AGTGTCTGATCGGTTCTCGGGCTCCATCGACACCT CCTCTAACTCAGCCTCACTGACCATCACTAATCTG CAGATGGATGATGCGGCCGACTACTTCTGTCAGT CTTACGATAGTAATATTGATTTTAACCCTGTTTTCG GTGGTGGAACCAAGCTCACTGTCCTA
19F6-VH	82	DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCTTAG TGCAGCCTGGAAGGTCTCTGAGACTCTCCTGTACA GCCTCAGGATTCACTTTCAGTAAATATGTCATGGC CTGGGTCCGCCAGGCTCCAACGAAGGGGCTGGA GTGGGTTCGCATCCATTAATTATGATGGTAGTACCA CTTACTATCGAGACTCCGTGCAGGGCCGGTTCAC TCTCTCCAGAGATAATGCAAAAACCACCCTATACC TGCAAATGGACAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGC CACTTATTACTGTGCAAGGCACCCTTTTAACAACCT CGGGATTTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGCACT CTGGTCACTGTCTCTTCA

[0041]

19F6-CDR-L1	83	DNA	GAGCGCAGCAGTGGTGACATTGGAGATAGCTATG TGAGC
19F6-CDR-L2	84	DNA	GCTGATGATCAAAGACCATCT
19F6-CDR-L3	85	DNA	CAGTCTTACGATAGTAATATTGATTTTAACCCTGTT
19F6-CDR-H1	86	DNA	AAATATGTCATGGCC
19F6-CDR-H2	87	DNA	TCCATTAATTATGATGGTAGTACCACTTACTATCGA GACTCCGTGCAGGGC
19F6-CDR-H3	88	DNA	CACCCTTTTAACAACCTTCGGGATTTGGTTTGCTTAC
19F6-VL	89	PRT	QFTLTQPKSVSGSLRSTITIPCERSSGDIGDSYVSWY QQHLGRPPINVIYADDQRPSEVSDRFSGSIDTSSNSA SLTITNLQMDDAADYFCQSYDSNIDFNPVFGGGTKLT VL
19F6-VH	90	PRT	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFSKYVMA WVRQAPTKGLEWVASINYDGSTTYRDSVQGRFTL SRDNAKTTLYLQMDSLRSEDATYYCARHPFNNGFI WFAYWGQGTLLTVSS
19F6-CDR-L1	91	PRT	ERSSGDIGDSYVS
19F6-CDR-L2	92	PRT	ADDQRPS
19F6-CDR-L3	93	PRT	QSYDSNIDFNPV
19F6-CDR-H1	94	PRT	KYVMA
19F6-CDR-H2	95	PRT	SINYDGSTTYRDSVQG
19F6-CDR-H3	96	PRT	HPFNNGFIWFAY
21F12-VL	97	DNA	GATGTCCGGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGTC TGCATCTCTGGGAGAACTGTCAACATCGAATGTC TAGCAAGTGAGGACATTTACAGTGATTTAGCATGG TATCAGCAGAAGCCAGGGAAATCTCCTCAGCTCCT GATCTATAATGCAAATAGTCTACAAAATGGGGTCC CTTCACGGTTTAGTGGCAGTGTTCTGGCACGCA GTATTCTCTAAAAATATCCACCCTGCAATCTGAAGA TGTCGCGACTTATTTCTGTCAACAATATAGCAATTA TCGTCGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAA ATCAAT

[0042]

21F12-VH	98	DNA	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTA GTGCAGCCTGGAAGGTCTCTGAACTATCCTGTGT AGCCTCTGGATTACATTCAACAACCACTGGATGA CCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGG AGTGGGTTGCATCCATTACTGATAATGGTGGTAGC ACTTACTATCCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACAC TATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCACCTATACC TGCACATGAACAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGC CACTTATTACTGTACAAGAGATCGGTATGACTCTG ATGGTTATTATTACGTGAGGTACTATGTTGTGGAC GCCTGGGGTCAAGGAGCTTCAGTCACTGTCTCCT CA
21F12-CDR-L1	99	DNA	CTAGCAAGTGAGGACATTTACAGTGATTTAGCA
21F12-CDR-L2	100	DNA	AATGCAAATAGTCTACAAAAT
21F12-CDR-L3	101	DNA	CAACAATATAGCAATTATCGTCGGACG
21F12-CDR-H1	102	DNA	AACCACTGGATGACC
21F12-CDR-H2	103	DNA	TCCATTACTGATAATGGTGGTAGCACTTACTATCC AGACTCTGTGAAGGGC
21F12-CDR-H3	104	DNA	GATCGGTATGACTCTGATGGTTATTATTACGTGAG GTACTATGTTGTGGACGCC
21F12-VL	105	PRT	DVRMTQSPASLSASLGETVNI ECLASEDIYSDLA WY QQKPGKSPQLLIYNANSLQNGVPSRFSGSGSGTQY SLKISTLQSEDVATYFCQQYSNYRRTFGGGTKLEIN
21F12-VH	106	PRT	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFNNHWM T WIRQAPGKGLEWVASITDNGGSTYYPDSVKGRFTIS RDNAKSTLYLHMNSLRSEDATYYCTRDYDSDGY YYVRYVVDAGWGQGASVTVSS
21F12-CDR-L1	107	PRT	LASEDIYSDLA
21F12-CDR-L2	108	PRT	NANSLQN
21F12-CDR-L3	109	PRT	QQYSNYRRT
21F12-CDR-H1	110	PRT	NHWM T
21F12-CDR-H2	111	PRT	SITDNGGSTYYPDSVKG

[0043]

21F12-CDR-H3	112	PRT	DRYDSDGYYYVRYVDA
34F8-VL	113	DNA	GATGTTGTGTTGACACAGACTCCAGGTTCCCTGTC TGTCACACTTGGACAGCAAGTTTCTATATCCTGTA GGTCTAGTCAGAGCCTGGAAAGTCGTGATGGGAA CACTTATTTGGAATGGTACCTACAGAAGCCAGGCC AGTCTCCACAGGTCCTCCTCTATGGAGTTTCCAAC CGATTGTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCTTGGA GAGGGTCAGGGGCAGATTTACCCCTCAAGATCAG CAGAGTAGAGCCTGAGGACTTGGGAGTTTATTACT GCTTCCAAGCTACACATGGTCCATTACGTTTCGGC TCAGGGACGAAGTTGGAAATGAAA
34F8-VH	114	DNA	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGG TGCAGCCCTCACAGACCCTGTCTCTCACCTGCACT GTCTCTGGGTTCTCATTAAACCACCTATCATGTGCA CTGGGTTTCGACAGCCTCCAGGAAAAGGTCTGGAG TGGATGGGAATAATGTGGAGAGATGGAGACACAT CATATAATTCAGTTCTCAAATCTCGACTGAGCATCA GCAGGGACATCTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAA ATGAGCAGTCTGCAAACCTGAAGACACAGCCACTTA CTTCTGTGCCAGAGGGGGGACTCTTACAACTCCC TTTACTTACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTGT CTCTTCA
34F8-CDR-L1	115	DNA	AGGTCTAGTCAGAGCCTGGAAAGTCGTGATGGGA ACACTTATTTGGAA
34F8-CDR-L2	116	DNA	GGAGTTTCCAACCGATTGTCT
34F8-CDR-L3	117	DNA	TTCCAAGCTACACATGGTCCATTACG
34F8-CDR-H1	118	DNA	ACCTATCATGTGCAC
34F8-CDR-H2	119	DNA	ATAATGTGGAGAGATGGAGACACATCATATAATTC AGTTCTCAAATCT
34F8-CDR-H3	120	DNA	GGGGGGACTCTTACAACTCCCTTTACTTAC
34F8-VL	121	PRT	DVVLQTTPGSLSVTLGQQVSISCRSSQSLESRDGNT YLEWYLQKPGQSPQVLLYGVSINRLSGVPDRFLGRG SGADFTLKISRVEPEDLGVYYCFQATHGPFTFGSGT KLEMK
34F8-VH	122	PRT	QVQLKESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTTYHVVHW VRQPPGKGLEWMGIMWRDGDTSYNSVLKSRLSISR DISKSQVFLKMSSLQTEDTATYFCARGGTLTPFTY WGQGTLLTVSS

[0044]

34F8-CDR-L1	123	PRT	RSSQSLESRDGNTYLE
34F8-CDR-L2	124	PRT	GVSNRLS
34F8-CDR-L3	125	PRT	FQATHGPFT
34F8-CDR-H1	126	PRT	TYHVVH
34F8-CDR-H2	127	PRT	IMWRDGDTSYNSVLKS
34F8-CDR-H3	128	PRT	GGTLTPFTY
38E4-VL	129	DNA	GATATCCGGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGTC TGCATCTCTGGGAGAACTGTCAACATCGAATGTC TAGCAAGTGAGGACATTTACAGTGATTTAGCATGG TATCAGCAGAAGCCAGGGAAATCTCCACAACCTCT GATCTATAATGCAAATAGCGTGCAAAATGGGGTCC CTTCACGGTTTAGTGGCAGTGGATCTGGCACACA GTATTCTCTAAAAATAAACAGCCTGCAATCTGAAG ATGTCGCGACTTATTTCTGTCAACAGTTTAACAGTT ATCCGAACACGTTTGGAGCTGGGACCAAGCTGGA AATCAAA
38E4-VH	130	DNA	GAGGTGCAACTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTG TGAAACCCTCACAGTCACTCTCCCTCACCTGTTCT GTCTCTGGTTTCTCCATCACTAATAATTACTGGGG CTGGATCCGGAAGTTCCCAAGAAATAAAATGGAGT GGATTGGACACATAAGCTACAGTGGTAGCACTAAC TACAACCCATCTCTCAAAAGTCGCATCTCCATTACT AGAGACTCATCGAAGAGTCAGTTCTTCCTGCAGTT GAACTCTTTAACTACTGAGGACACAGCCACATATT ACTGTGCAAGAGGATCTTATTACTATAGCGCATCG GGCTACTTTGATTATTGGGGCCAAGGAATCACGGT CACAGTCTCCTCA
38E4-CDR-L1	131	DNA	CTAGCAAGTGAGGACATTTACAGTGATTTAGCA
38E4-CDR-L2	132	DNA	AATGCAAATAGCGTGCAAAAT
38E4-CDR-L3	133	DNA	CAACAGTTTAACAGTTATCCGAACACG
38E4-CDR-H1	134	DNA	AATAATTACTGGGGC
38E4-CDR-H2	135	DNA	CACATAAGCTACAGTGGTAGCACTAACTACAACCC ATCTCTCAAAAGT

[0045]

38E4-CDR-H3	136	DNA	GGATCTTATTACTATAGCGCATCGGGCTACTTTGATTAT
38E4-VL	137	PRT	DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIYSDLA WYQ QKPGKSPQLLIYNANSVQNGVPSRFSGSGSGTQYSL KINSLQSEDVATYFCQQFNSYPNTFGAGTKLEIK
38E4-VH	138	PRT	EVQLQESGPGGLVKPSQSLSLTCSVSGFSITNNYWG WIRKFPRNKMEWIGHISYSGSTNYPNPSLKSRI SITRDSKSKQFFLQLNSLTTEDTATYYCARGSY YYYSASGYFDYWGQGITVTVSS
38E4-CDR-L1	139	PRT	LASEDIYSDLA
38E4-CDR-L2	140	PRT	NANSVQN
38E4-CDR-L3	141	PRT	QQFNSYPNT
38E4-CDR-H1	142	PRT	NNYWG
38E4-CDR-H2	143	PRT	HISYSGSTNYPNPSLKS
38E4-CDR-H3	144	PRT	GSYYYSASGYFDY
42A5-VL	145	DNA	GACGTGGTCTTGACCCAAACCCCTGGATCACTTAG CGTGACACTGGGCGATCCAGCATCAATGTCCTGC AGAAGCTCCCAGTCCTTGGAGAGTAGCGACGGCA ACACATACCTCGAGTGGTATCTGCAGAAATCCGG GCAGTCCCCACAGCTGCTGATCTACGGCGTGAGT AACAGGTTTCAGCGGGGTGCCTGATAGGTTTCGCCG GCAGCGGGTCCGGGACAGATTTTACTCTCAAGATT AGCCGCGTCGAACCCGAGGACCTGGGCGTGTACT ACTGTTTTTCAGGCCACTCGGGACCCCTTTACTTTC GGGAGCGGGACAAAGCTGGAGATTAAT
42A5-VH	146	DNA	CAGGTCCAGCTTAAAGAGTCCGGACCTGGACTTG TGCAGCCATCCCAGACCTTGTCCTTGACCTGCACC GTGTCAGGGTTCTCTCTCACCAGTTACCACCTGCA TTGGATCAGGCAGCCTCCCGGCAAGGGGCTGGAA TGGATGGGGCTGATGTGGAGAGATGGGGATACAT CTTACAACAGCAGGCTGAAGAGCCGGCTGAGCAT TACACGGGACACCAGCAAGTCCCAGGTGTTCTC AAGATGAGCGGGCTCCAACTGAGGACACAGCTA CATACTACTGTGCACGCGGCATGACACTCGCCAC TCCCTTTCTGTATTGGGGCCAGGGCACTCTGGTCA CTGTGTCCTCA

[0046]

42A5-CDR-L1	147	DNA	AGAAGCTCCCAGTCCTTGGAGAGTAGCGACGGCA ACACATACCTCGAG
42A5-CDR-L2	148	DNA	GGCGTGAGTAACAGGTTTCAGC
42A5-CDR-L3	149	DNA	TTTCAGGCCACTCGGGACCCCTTTACT
42A5-CDR-H1	150	DNA	AGTTACCACCTGCAT
42A5-CDR-H2	151	DNA	CTGATGTGGAGAGATGGGGATACATCTTACAACAG CAGGCTGAAGAGC
42A5-CDR-H3	152	DNA	GGCATGACACTCGCCACTCCCTTTCTGTAT
42A5-VL	153	PRT	DVVLTPGSLSVTLGDPASMSCRSSQSLESSDGNT YLEWYLQKSGQSPQLLIYGVSNRFSGVPDRFAGSG SGTDFTLKISRVEPEDLGVYYCFQATRDPTFGSGT KLEIN
42A5-VH	154	PRT	QVQLKESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTSYHLHW IRQPPGKGLEWMGLMWRDGDTSYNSRLKSRLSITR DTSKSQVFLKMSGQLQTEDTATYYCARGMTLATPFLY WGQGTLLTVSS
42A5-CDR-L1	155	PRT	RSSQSLESSDGNTYLE
42A5-CDR-L2	156	PRT	GVSNRFS
42A5-CDR-L3	157	PRT	FQATRDPT
42A5-CDR-H1	158	PRT	SYHLH
42A5-CDR-H2	159	PRT	LMWRDGDTSYNSRLKS
42A5-CDR-H3	160	PRT	GMTLATPFLY
42F4-VL	161	DNA	GATATCCGGATGACACAGTCGCCAGCTTCCCTGT CTGCATCTCTGGGAGAACTGTCAACATCGAATGT CTAGCAAGTGAGGACATTCACAGTGATTTAGCATG GTATCAGCAGAAGCCAGGGAAATCTCCTCAGCTC CTGATCTATAATGCAAATAGCTTGCAAATGGGGT CCCTTCACGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGCACA CAGTATTCTCTAAAAATAACCAGCCTGCAATCTGA AGATGTCGCGACTTATTTCTGTCAACAATATACCAA CTATCCGAACACGTTTGGAGCGGGGACCAAGCTG GAAATCAAT

[0047]

42F4-VH	162	DNA	GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTG TGAAACCCTCACAGTCACTCTCCCTCACCTGTTCT GTCAGTGGTTACTCCATCACTAATCATTACTGGGG CTGGATCCGGAAATCCCAGGAAATAAAATGGAGT GGATTGGACACATAAGCAACAGTGGTGGCACTAA CTACAACCCATCACTCAAAAGTCGAATCTCCATTA CTAGAGACACATCGAAGAATCAGTTCTTCCTGCAG TTGAAGTCTGTAACTACTGAGGACACAGCCACATA TACTGTACAAGAGGATCTTATTACTATAGCGCATC GGGCTACTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCCTG GTCACAGTCTCCTCC
42F4-CDR-L1	163	DNA	CTAGCAAGTGAGGACATTCACAGTGATTTAGCA
42F4-CDR-L2	164	DNA	AATGCAAATAGCTTGCAAAAT
42F4-CDR-L3	165	DNA	CAACAATATACCAACTATCCGAACACG
42F4-CDR-H1	166	DNA	AATCATTACTGGGGC
42F4-CDR-H2	167	DNA	CACATAAGCAACAGTGGTGGCACTAACTACAACCC ATCACTCAAAAGT
42F4-CDR-H3	168	DNA	GGATCTTATTACTATAGCGCATCGGGCTACTTTGA TTAC
42F4-VL	169	PRT	DIRMTQSPASLSASLGETVNI ECLASEDIHSDLA WYQKPKGKSPQLLIYNANSLQNGVPSRFSGSGSGTQYSL KITSLQSEDEVATYFCQQYTNYPNTFGAGTKLEIN
42F4-VH	170	PRT	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITNHYWG WIRKFPNGKMEWIGHISNSGGTNYNPSLKSRSITRD TSKNQFFLQLKSVTTEDTATYYCTRGSYYYASAGYF DYWGQGVLVTVSS
42F4-CDR-L1	171	PRT	LASEDIHSDLA
42F4-CDR-L2	172	PRT	NANSLQN
42F4-CDR-L3	173	PRT	QQYTNYPNT
42F4-CDR-H1	174	PRT	NHYWG
42F4-CDR-H2	175	PRT	HISNSGGTNYNPSLKS
42F4-CDR-H3	176	PRT	GSYYYSASGYFDY

[0048]

45H1-VL	177	DNA	GATATCCGGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGTC TGCATCTCTGGGAGAACTGTCAACATCGGATGTC TAGCAAGTGAGGACATTTACAGTGATTTAGCATGG TATCAGCAGAAGCCAGGGAAGTCTCCTCAGCTCC TGATCTATAATGCAAATAACTTGCAAAATGGGGTC CCTTCACGGTTTAGTGGCAGTGGATCTGGCACAC AATATTCTCTAAAAATAAACAGCCTGCAATCTGAAG ATGTCGCGACTTATTTCTGTCAACAATATAACAGTT ATCCGAACACGTTTGGAGCTGGGACCAAGCTGGA AATAAAA
45H1-VH	178	DNA	GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTG TGAAACCCTCACAGTCACTCTCCCTCATTTGTTCT GTCACTGGTTACTCCATCACTACAACTTACTGGGG CTGGATCCGGAAGTTCCAGGAAATAAAATGGAGT GGATTGGACACATAAGTAACAGTGGTAGTACTAAT TACAACCCATCTCTCAAAGTCAATCTCCGTTAC TAGAGACACATCGACGAATCAGTTCTTCTGCAGT TGAACCTCTGTAACACTACTGAGGACACAGCCACATAT TACTGTGCAAGAGGATCTTATTACTATAGCGCGTC GGGCTACTTTGATTACTGGGGCCACGGAGTCATG GTCACAGTCTCCTCA
45H1-CDR-L1	179	DNA	CTAGCAAGTGAGGACATTTACAGTGATTTAGCA
45H1-CDR-L2	180	DNA	AATGCAAATAACTTGCAAAAT
45H1-CDR-L3	181	DNA	CAACAATATAACAGTTATCCGAACACG
45H1-CDR-H1	182	DNA	ACAACTTACTGGGGC
45H1-CDR-H2	183	DNA	CACATAAGTAACAGTGGTAGTACTAATTACAACCC ATCTCTCAAAAGT
45H1-CDR-H3	184	DNA	GGATCTTATTACTATAGCGCGTCGGGCTACTTTGA TTAC
45H1-VL	185	PRT	DIRMTQSPASLSASLGETVNIGCLASEDIYSDLA WYQ QKPGKSPQLLIYNANNLQNGVPSRFSGSGSGTQYSL KINSLQSEDVATYFCQQYNSYPNTFGAGTKLEIK
45H1-VH	186	PRT	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLICSVTGYSITTTYWGWI RKFPNGNMEWIGHISNSGSTNYPNPSLKSRI SVTRDT STNQFFLQLNSVTTEDTATYYCARGSY YYASAGYFD YWGHGVMVTVSS
45H1-CDR-L1	187	PRT	LASEDIYSDLA
45H1-CDR-L2	188	PRT	NANNLQN

[0049]

45H1-CDR-L3	189	PRT	QQYNSYPNT
45H1-CDR-H1	190	PRT	TTYWG
45H1-CDR-H2	191	PRT	HISNSGSTNYNPSLKS
45H1-CDR-H3	192	PRT	GSYYYSASGYFDY
14E11-VL (对照)	193	PRT	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWY QQKPGQSPKLLIYLTSYRNTGVPDRFTGSGSGTDFT FTISSVQAEDLAVYYCQQHYKTPYSFSGGGTKLERLR
14E11-VH (对照)	194	PRT	QVQLEESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTGYGIYW VRQPPGKGLEWLGMIWGDGRDYN SALKSRLSISK DNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYC ARDYYSKDYW GQGTTLTVS
1A6-VL (对照)	195	PRT	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYL NWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGT DFTLNHPVEEEDAATYYCQQSNGDPWTFGGGTKLE IK
1A6-VH (对照)	196	PRT	QVTLKESGPGILKPSQTL SLTCSFSGFSLSTSGMGV GWIRQPSGKGLEWLAHIWWDDDKYYNPSLKSQLTIS KDTSRNQVFLKITSVDAADTATYYCARKRSSVVAHY YAMDYWGQGSTSVTVS

[0050] 本发明某些实施方案中提供了人源化抗FXI和/或抗FXIa抗体。本领域已知有多种对于非人源抗体进行人源化以使其接近人体天然存在抗体的技术。天然抗体的每个抗原结合结构域中存在6个CDR。这些CDR是短的、非连续的氨基酸序列，当抗体呈现其三维构型时，其被特异性定位以形成抗原结合结构域。抗原结合结构域其余部分称为“框架”区域，这些区域的分子间可变性较小并形成支架使CDR得以正确定位。

[0051] 例如，本文公开的抗体人源化可以通过移植免疫小鼠或大鼠产生的单克隆抗体CDR来完成。小鼠单克隆抗体的CDR可以移植到人框架中，随后将其连接到人恒定区以获得人源化抗体。简言之，可以搜索人种系抗体序列数据库、蛋白质数据库(PDB)、INN(International Nonproprietary Names))数据库和其他合适的数据库，并且通过搜索找到和所需抗体最近似的框架。此外，一些对供体氨基酸残基所进行的回复突变在人受体框架上进行。在一些实施方案中，可变区与人IgG恒定区连接。例如，可以使用人IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的Fc结构域。基于现有技术，将由非人物种产生的单克隆抗体人源化是本领域普通技术人员的基本能力。

[0052] 表2为几个人源化抗体的可变区序列的示例。

[0053] 表2：人源化抗体的序列

[0054]

说明	SEQ ID NO	类型	序列 (突变处标出)
h-19F6-VL	197	PRT	QFQLTQPSSVSASVGDRTITCERSSGDIGDSYVSWY QQKPGQPPK ^N VIYADDQRPSGVPDRFSGSIDGSGNS ASLTIS ^S LQAEDAADYFCQSYDSNIDFNPVFGGGTKLE VK
h-19F6-VH	198	PRT	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFSKYAMSW VRQAPGKGLEWVSAINYDGSTTY ^A DSVKGRFTLSRD NSKNTLYLQMN ^S SLRAEDTAVYYCARHPFNFGIWFAY WGQGT ^L TVTS
h-34F8-VL	199	PRT	DVLTQTPLSLPVTPEPASISCRSSQSLESRDGNTYL EWYLQKPGQSPQVLLYGVS ^N RLSGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCFQATHGPF ^T FGQGTKLEIK RT
h-34F8-VH	200	PRT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTTYH ^V H ^W V RQPPGKGLEWIGIMWRDGD ^T Y ^N SS ^S LKSRVTISRDT ^S KNQVSLK ^L SSVTAADTAVYFCARGGT ^L TPFTYWGQ TLTVSS
h-42A5-VL	201	PRT	DVLTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLES ^S DGNTYL EWYLQKPGQSPQLLIYGVS ^N RFGV ^P DRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDLG ^V YYCFQATRD ^P FTFGQGTKLEIK ^R T
h-42A5-VH	202	PRT	QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLTSYHLHWIR QPPGKALEWMGLMWRDGD ^T SYNSRLKSRLTISRDT ^S KSQVVL ^T MTNMDPVD ^T ATYYCARGMTLATPFLYWGQ GTLTVSS

[0055] 本发明提供的抗体包括了本说明书公开序列的变体,其氨基酸序列中含有一个或多个突变,同时保留对FXI、FXIa和/或其片段(例如包含A3结构域的片段)的结合亲和力。在一些实施方案中,抗体的可变区包括具有与以下序列至少85%,至少90%,至少95%,至少98%或至少99%相同的氨基酸序列或保留对FXI、FXIa和/或其片段结合亲和力的氨基酸片段,该序列选自SEQ ID NO:9、10、25、26、41、42、57、58、73、74、89、90、105、106、121、122、137、138、153、154、169、170、160、170、185、186和197-202。

[0056] 本说明书还公开了包括编码结合FXI、FXIa和/或其片段(例如,包含A3结构域片段)的抗体的核酸变体。在一些实施方案中,编码抗体可变区的核酸包括具有与以下序列至少85%,至少90%,至少95%,至少98%或至少99%相同的核酸序列或编码对FXI,FXIa和/或其片段具有结合亲和力多肽的核酸片段,该序列选自SEQ ID NO:1、2、17、18、33、34、49、50、65、66、81、82、97、98、113、114、129、130、145、146、147、148、161、162、177和178。

[0057] 药物组合物

[0058] 本说明书公开的抗体可以配制成药物组合物。该药物组合物还可包含一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂、防腐剂或其组合。该药物组合物可以是各种剂型,例如可以是注射制剂、冻干制剂、液体制剂等。根据剂型和给药途径,可以选择合适的佐剂、载体、赋形剂、防腐剂等作为添加剂。参见例如Wang et al., J. Pharm. Sciences 96(1):1-26(2007), 其内容通过引用并入本说明书。

[0059] 该药物组合物可以包括在具有该组合物用法说明的试剂盒中。

[0060] 治疗方法

[0061] 本发明对于患有血栓和/或血栓发生风险升高的受试者,提供了治疗和/或预防血

栓的方法。还提供了抑制受试者血块形成的方法。这些方法需要施用治疗有效量的本发明提供的抗FXI和/或FXIa抗体,以干预内源性途径。在一些实施方案中,这些方法包括向受试者施用包含本发明提供的抗FXI和/或抗FXIa抗体的药物组合物。

[0062] 本说明书公开了对于有需要的受试者,预防和/或治疗血栓相关的并发症或病症的方法。血栓会导致许多并发症或病症,例如栓塞性中风、静脉血栓(例如静脉血栓栓塞(VTE)、深静脉血栓(DVT)和肺栓塞(PE))动脉血栓(例如急性冠状动脉综合征(ACS)、冠状动脉疾病(CAD)和外周动脉疾病(PAD))。与血栓形成相关的其它病症包括:例如以下患者具有高VTE风险,他们是外科手术患者、卧床患者、癌症患者、心力衰竭患者、怀孕患者或患有可能引起血栓的其它医学病症患者。本说明书公开的方法涉及预防性抗凝血疗法,即血栓预防。这些方法需要向上文公开的患有血栓相关并发症的受试者施用治疗有效量的本发明公开的抗FXI和/或FXIa抗体或治疗有效量的包含抗FXI和/或FXIa抗体的药物组合物。该抗体或药物组合物可以单独施用或与用于治疗或预防血栓相关并发症或病症的任何其它疗法组合施用。

[0063] 对于有需要的受试者,本发明还提供了治疗和/或预防败血症的方法。之前已经有向败血症患者施用抗凝剂以改善死亡率或发病率的尝试。然而,由于抗凝剂引起了预期外的出血,该尝试并不成功。本发明公开的抗体可以用作败血症的其它治疗剂(例如抗生素)辅助疗法。

[0064] 本文所用的术语“受试者”是指哺乳动物受试者,优选人。“有需要的受试者”是指已经诊断出患有血栓或血栓相关的并发症或病症,或发生血栓或与血栓相关的并发症或病症风险增高的受试者。“受试者”和“患者”在本说明书中可互换使用。

[0065] 本说明书关于病症的术语“治疗”是指部分或完全缓解病症,预防病症,降低病症发生或复发的可能性,减缓所述病症的恶化或发生,或消除、减少或减缓与所述病症相关的一种或多种症状的发生。就血栓和/或血栓相关的并发症或病症而言,“治疗”可以指预防或减缓现有血凝块增大,和/或预防或减缓血块的形成。在一些实施方案中,术语“治疗”是指与未施用抗体或其功能片段的受试者相比,受试者的血块数量或尺寸减少。在一些实施方案中,术语“治疗”是指,与未接受治疗的受试者相比,在接受如本说明书公开的抗体或药物组合物治疗后,受试者血栓和/或血栓形成相关的病症或并发症的一种或多种症状减轻。

[0066] 本文所用的抗体或药物组合物的“治疗有效量”是指在受试者中产生期望的治疗效果(例如治疗和/或预防血栓)的抗体或药物组合物的量。在某些实施方案中,治疗有效量是产生最大治疗效果的抗体或药物组合物的量。在其它实施方案中,治疗有效量的治疗效果小于最大治疗效果。例如,治疗有效量可以是,既有疗效,又避免最大疗效剂量相关的一种或多种副作用的量。特定组合物的治疗有效量将基于多种因素而变化,所述因素包括但不限于治疗组合物的特征(例如活性、药代动力学、药效学和生物利用度),受试者的生理状况(例如年龄、体重、性别、疾病类型和阶段、病史、一般身体状况、对给定剂量的反应和其他使用的现有药物),组合物中任何药学上可接受的载体,赋形剂和防腐剂的性质以及给药方式。临床和药理学领域的技术人员可通过常规实验,即通过监测受试者对施用抗体或药物组合物的反应并相应地调整剂量,来确定治疗有效量。对于附加指导原则,参见例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第22版, Pharmaceutical Press, London, 2012, 和 Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第12

版, McGraw-Hill, New York, 2011, 其全部公开内容通过引用并入本文。

[0067] 在一些实施方案中, 本说明书公开的抗体的治疗有效量在约0.01mg/kg至约30mg/kg, 约0.1mg/kg至约10mg/kg, 约1mg/kg至约5mg/kg。

[0068] 选择合适的施用途径, 例如皮下施用、静脉内施用、肌肉施用、皮内施用、鞘内施用或腹膜内施用, 在本领域普通技术人员的能力范围内。为了向有需要的受试者提供治疗, 可以连续或间歇地施用速释、控释或缓释的抗体或药物组合物。A另外, 该抗体或药物组合物可以一天三次、一天两次、或一天一次给药, 持续3天、5天、7天、10天、2周、3周或4周的时间。抗体或药物组合物可以在预定的时间段内施用。可选择地, 可施用抗体或药物组合物直至达到特定的治疗基准。在某些实施方案中, 本发明提供的方法包括评估一种或多种治疗基准以确定是否继续施用抗体或药物组合物的步骤。

[0069] 抗体的制备方法

[0070] 本说明书还提供了生产本文公开的抗FXI和/或抗FXIa抗体的方法。在某些实施方案中, 这些方法需要将编码抗FXI和/或抗FXIa抗体的核酸克隆到载体中, 用载体转化宿主细胞, 并培养宿主细胞以表达抗体。该表达的抗体可以使用任何已知的技术从宿主细胞中纯化。可以使用各种表达载体如pTT5载体和pcDNA3载体, 以及各种宿主细胞系, 例如CHO细胞(例如CHO-K1和ExpiCHO)和HEK193T细胞。

[0071] 本公开还涵盖通过上文公开的方法产生的抗体。该抗体可能已经发生一处或多处翻译后修饰。

[0072] 提供以下实施例是为了更好地说明该技术方案, 并不应理解为其限制了任何所要求的实施方案的涵盖范围。对于所提及的具体物质, 其仅仅是为了说明目的, 并不意在限制本发明。在本发明的范围内, 无需创造性劳动, 本领域技术人员可能开发出等同的手段或反应物。应当理解为, 本说明书描述的步骤可以发生许多变化, 这仍在本发明的范围内。发明人的意图是这些变化包括在本发明的范围内。

[0073] 实施例

[0074] 实施例1: 抗FXI抗体的生成和测序

[0075] 以人凝血因子XI (FXI) 分别免疫BALB/c小鼠、Wister大鼠, 取免疫反应较好动物的脾细胞用于杂交瘤细胞制备; 杂交瘤细胞有限稀释后进一步亚克隆, 并通过ELISA捕获法和功能学筛选, 成功获得12个单克隆杂交瘤细胞系, 其表达的抗FXI抗体分别为: 3G12、5B2、7C9、7F1、13F4、19F6、21F12、34F8、38E4、42A5、42F4和45H1。

[0076] 为确定上述抗体轻、重链可变区 (V_L 、 V_H) 的氨基酸和核苷酸序列, 根据标准PT-PCR操作规程, 从相应杂交瘤细胞中克隆编码 V_L 和 V_H 的cDNA。相应抗体 V_L 、 V_H 序列(包括CDR序列)详见表1。

[0077] 实施例2: 使用活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和凝血酶原时间 (PT) 检测指标评价本发明抗体在人血浆中的抗凝活性

[0078] APTT检测方法测量内源性和共同途径凝血的活性; 而PT检测方法测量外源性和共同途径凝血的活性。在该实验中测试的抗体是19F6、34F8、42A5、1A6和14E11。在本实验中, 抗体1A6和14E11用作阳性对照。对照抗体可变区的序列出自美国专利US 8,388,959和美国专利申请2013/0171144, 并重新格式化为IgG4。然后使用ExpiCHO细胞系统表达这些抗体。取标准人血浆(购于Symens Inc.) 和不同浓度的待测抗体 (0-400nM) 等体积混合, 孵育

5min,随后采用CA600分析仪检测。APTT测定中,取50 μ L上述血浆和抗体的混合物,加入25 μ L APTT试剂(SMN 10445709,Symens Inc.)混匀,在37 $^{\circ}$ C孵育4min。加入25 μ L CaCl₂溶液(25mM,SMN 10446232,Symens Inc.),记录凝固时间。PT测定中,取50 μ L上述血浆和抗体的混合物,加入等体积的PT试剂(SMN 10446442,Symens Inc.)混匀,在37 $^{\circ}$ C下测定凝固时间。

[0079] 如图1所示,所有待测抗体均可增加活化部分凝血活酶时间(APTT),并在相对低的浓度范围内呈现一定的浓度依赖性,例如随浓度增长至100nM(14E11增长至200nM);但所有抗体对凝血酶原时间(PT)均无明显影响(未提供数据)。这些结果表明,测试的所有抗体均可抑制凝血的内源性途径,但并不抑制外源性途径。

[0080] 实施例3:利用APTT检测指标评价本发明抗体在非人血浆中的抗凝活性。

[0081] 按例2的方法检测抗体(包括19F6,34F8和42A5)在小鼠、大鼠、猴的血浆中的抗凝血活性。结果显示在小鼠、大鼠血浆中所有待测抗体对APTT均无影响,但在猴血浆中其APTT值显著增加,且在相对低浓度的范围内呈浓度依赖性(详见图2)。试验表明本发明抗体仅对猴FXI/FXIa有交叉反应,对小鼠和大鼠FXI/FXIa没有交叉反应。

[0082] 实施例4:抗FXI抗体的人源化

[0083] 由于鼠源抗体半衰期短且在人体内可诱发抗鼠抗体的生成而无法直接用于治疗,因此需要对抗体进行人源化。本发明的一些抗体通过CDR移植人源化(即选择一个合适的人抗体受体框架区作为每一种鼠抗体V_L和V_H的框架,并对其进行部分回突变以确保相关抗体的结构和功能不受太大的影响)。如果这些人源化抗体的亲和力和功能基本上不逊于相应的未修饰的抗体,则认为该修饰后的抗体人源化成功。19F6、34F8、42A5人源化后表示为h-19F6、h-34F8、h-42A5,其V_L和V_H序列详见表2。

[0084] 实施例5:抗FXI抗体对人FXI的亲和力

[0085] 采用表面等离子体共振(SPR)技术的Biacore T200系统测定抗FXI抗体与FXI/FXIa的亲和力。方法如下:人源化抗体通过待测抗体可变区与人IgG4 Fc片段的连接而构建,在CHO细胞中进行重组表达;将这些抗体结合到一个已偶联抗人IgG捕获抗体的Biacore CM5传感芯片上。

[0086] 随后不同浓度(0.005~1 μ g/ml)的纯化抗原FXI或者FXIa流过CM5传感芯片,抗FXI/FXIa抗体结合时间为180s,解离时间为1800s。收集的结合数据采用Biacore Evaluation Software(提供自GE Healthcare)进行分析以确定FXI/FXIa和检测抗体的亲和力。被固定的h-9F6、h-34F8、h-42A5抗体与FXI/FXIa结合的SPR图谱详见图3。如图3所示,随着FXI或FXIa浓度的逐渐升高,每种抗体的反应(RU)也随之增强。计算h-19F6、h-34F8和h-42A5对FXI和FXIa的解离常数(KD),结果见表3。由于差异小于10倍,每种抗体对FXI和FXIa的亲和力被认为是相同的。

[0087] 表3:针对FXI和FXIa的抗体的KD值

抗体	K _D (pM)	
	FXI	FXIa
[0088] h-19F6	22.2	25.8
h-34F8	19.5	3.85
h-42A5	35.7	8.14

[0089] 实施例5:确定抗FXI抗体在FXI上的结合位点

[0090] 采用SPR技术确定19F6、42A5在FXI上的结合位点。方法如下:将人IgG捕获抗体偶

联在Biacore CM5传感芯片表面,重组样品h-19F6或h-42A5流过芯片表面而被捕获,通过调整流动时间使h-19F6或h-42A5捕获数量均达到15个相对单位。一定浓度的野生型FXI或嵌合型FXI(即FXI的单个Apple(A)功能域被人前激肽释放酶相应功能域取代的FXI/PK嵌合体)流过芯片表面,h19F6或h42A5结合时间为180s,随后的解离时间为1800s;数据采用一种高效动力学模型进行分析,仅有一种浓度的野生型FXI或嵌合型FXI在SPR测试中被检测。结果显示除了A3功能域被前激肽释放酶相应域取代的FXI/PK嵌合体,h-19F6和h-42A5均可结合FXI及FXI/PK嵌合体,提示h-19F6和h-42A5的部分或完整的抗原表位在A3功能域上。

[0091] 实施例7:抗体功能性中和FXIa

[0092] 人FXIa的活性主要通过测量对具有特异性且荧光标记的底物(S-2366,Diapharma Inc.)的水解来确定。为测试抑制活性,将溶于PBS(Phosphate buffer saline)缓冲液中终浓度为5nM的FXIa在室温下预孵育待测抗体h-19F6、h-34F8和h-42A5 5min,孵育后加入等体积的1mM S-2366开始FXIa裂解反应,并用M5[°]酶标仪(Molecular Devices Inc.)在405nm下测量吸光度的变化;所得数据采用GraphPad Prism软件进行分析,详见图4。人源抗体h-19F6、h-34F8及h-42A5的表观K_i值为0.67、2.08、1.43nM。因此,测试的所有三种抗体在相对低的浓度下表现出对FXIa的令人满意的抑制作用。

[0093] 实施例8:抗体对FXIa介导的FIX活化的抑制作用

[0094] 将人FIX(200nM)、FXIa(5nM)以及1μM对照IgG或h-19F6或h-42A5溶于含有5mM CaCl₂的PBS中在室温下温育。在0、15、30、45和60分钟后,将50μL样品收集到十二烷基硫酸盐样品缓冲液中。将样品置于10%非还原性凝胶上进行大小电泳并转移到聚偏二氟乙烯膜上。使用山羊抗人FIX IgG(Affinity Biologicals)进行Western印迹以测定FIX以及FIXa水平。如图5所示,与对照相比,h-19F6和h-42A5均抑制由FXI诱导的FIXa形成。

[0095] 实施例9:评估抗FXI抗体对食蟹猴凝血时间的影响

[0096] 对食蟹猴静脉注射一定剂量的不同待测抗体,于给药前及给药后0.5、1、3、6、12、24小时收集上肢浅静脉血,并制备柠檬酸抗凝的血浆用于测定APTT、PT。1)APTT试验:取50μl稀释后的血浆样品,加入25μl APTT试剂(SMN 10445709,Symens Inc.),混匀,37℃孵育4min,加入CaCl₂溶液(25mM,SMN 10446232,Symens Inc.)25μL混匀,记录凝固时间。2)PT试验:取50μl稀释后的血浆样品,加入等体积的PT试剂(SMN 10446442,Symens Inc.),混匀,37℃下测凝固时间。结果显示,3个待测抗体均可剂量依赖性延长APTT(详见图6),却不影响PT(详见图7)。

[0097] 实施例10:抗FXI抗体对食蟹猴动静脉分流血栓形成及尾静脉出血模型的影响

[0098] 在同一动物体内给予不同剂量的待测抗体评估血栓形成及出血时间。该实验中检测的抗体是h-34F8、h-19F6和h42A5。简言之,在每次施用抗体之前和给药后30分钟,依次评价出血时间和血栓形成。针对给药前和给药后三个递增剂量(0.1、0.3和1mg/kg),对于出血/血栓形成进行4次评估。

[0099] AV分流血栓测定:在管内放入一根已称重的长为10cm的丝线,插管连接股动脉和股静脉,放开血流10min后中断血流,迅速取出丝线称湿重,计算血栓重量。血栓重量由血流前后的丝线称重差值决定。

[0100] 出血时间测定:取2ml注射器插入动物的尾静脉,开始计时。当注射器内血不再增加时停止计时。该段时间即为出血时间。

[0101] 结果表明本发明所有抗体可剂量依赖地抑制血栓形成(见图8)),且不延长尾部出血时间(见图9)。

[0102] 实施例11:抗FXI抗体对FeCl₃诱导的食蟹猴股动脉血栓形成的影响和对标准出血时间的影响

[0103] 将食蟹猴用1.5mg/kg Zoletil麻醉,气管插管,通呼吸机,全程监测血压、心率和体温。实验中,使用异氟烷维持麻醉效果。在施用FeCl₃前2小时肢静脉给予待测抗体h-34F8、h-19F6、h-42A5或空白载体(对照)。使用钝性分离方法暴露并分离左股动脉。用多普勒超声仪持续探测并记录血流情况。在施用FeCl₃前,至少已经检测血流5分钟。随后取2片用FeCl₃浸润的滤纸包裹位于多普勒超声仪探针上方的动脉管表面,10min后移除滤纸,用生理盐水冲洗创面,将残留FeCl₃溶液冲洗干净。血流会全程监测直到数值降为0,记录阻塞80%(血流量减少到基线血流20%)时间及100%(血流量为0)的时间。对于同一动物,出血时间于给药前及给药后1小时用标准出血时间测定法测定。

[0104] 以FeCl₃引起的动脉血栓模型评价h-34F8、h-19F6、h-42A5抗体,即4组食蟹猴分别给予空白载体、h-34F8、h-19F6、h-42A5,2小时后在左股动脉处敷FeCl₃,引起血栓,监测其下方的血流速度。结果显示:空白对照组80%、100%阻塞的时间分别为14.66±1.30min和18.5±1.76min;0.3mg/kg h-34F8、h-42A5预防治疗组80%阻塞时间分别为59.53±16.95min和40.80±7.94min,100%阻塞时间分别为70.40±20.76min和50.61±9.48min,与空白对照组比较有显著性差异(见图10);h-19F6组虽与空白组比较无显著性差异,但其亦适当延长了80%阻塞(26.43±5.72min)及100%阻塞时间(32.78±5.09min)(见图10)。

[0105] 以标准出血时间法,评估h-34F8、h-19F6、h-42A5抗体对于止血的影响,结果显示各组给药前及给药后1小时出血状况无明显差异(见图11A、11B、11C),各治疗组出血时间与空白对照组比较亦无显著差异(见图11D)。

[0106] 同时测定了3个抗体对猴血浆的体内至体外凝血时间的影响,结果显示,与空白对照组相比较,给予0.3mg/kg h-34F8、h-19F6和h-42A5抗体可显著延长活化部分凝血活酶时间(APTT)至给药前的3.29±0.20、1.67±0.09以及2.87±0.10倍(图12A),但不影响凝血酶原时间(PT)(图12B)。

[0107] 因此,本发明公开的抗体在能有效抑制凝血的内源性途径的同时,又出乎意料地不会延长出血时间。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 上海仁会生物制药股份有限公司
- [0003] <120> 抗凝血因子XI抗体
- [0004] <212> DNA
- [0005] <400> 1
- [0006] GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGC
AGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGCCATTAGTTTTATGAACTGGTTCCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAA
ACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACCTAGGATCCGGGGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACT
TCAGCCTCAACATCCATCCTATGGAGGAGGATGATACTGCAATGTATTTCTGTCAGCAAGATAAGGAGGTTCCGTGG
ACGTTCCGTGGAGGCACCGAGCTGGAAATCAAA
- [0007] <210> 2
- [0008] <212> DNA
- [0009] <400> 2
- [0010] CAGGTCACCTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTTCT
TTCTCTGGGTTTTCTACTGAACACTCCTGGTATGGGTGTGAGCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGGAAAGGGTCTGGAATG
GCTGGCACACATTTACTGGGATGATGACAAGCGCTTTAACCCATCCCTGAAGAGCCGACTCACAATCTCCAAGGATA
CCTCCAGAGATCAGGTATTCTCATGATCACCAGTGTGGACACTGCAGATTCTGCCACATACTTCTGTGCTCGAAAA
GGCCGCGGGCCCTTTACTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTTCA
- [0011] <210> 3
- [0012] <212> DNA
- [0013] <400> 3
- [0014] AGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGCCATTAGTTTTATGAAC
- [0015] <210> 4
- [0016] <212> DNA
- [0017] <400> 4
- [0018] GCTGCATCCAACCTAGGATCC
- [0019] <210> 5
- [0020] <212> DNA
- [0021] <400> 5
- [0022] CAGCAAGATAAGGAGGTTCCGTGGACG
- [0023] <210> 6
- [0024] <212> DNA
- [0025] <400> 6
- [0026] ACTCCTGGTATGGGTGTGAGC
- [0027] <210> 7
- [0028] <212> DNA
- [0029] <400> 7
- [0030] CACATTTACTGGGATGATGACAAGCGCTTTAACCCATCCCTGAAGAGC

[0031] <210> 8
[0032] <212> DNA
[0033] <400> 8
[0034] AAAGGCCGCGGGCCCTTTACTTAC
[0035] <210> 9
[0036] <212> PRT
[0037] <400> 9
[0038] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYAISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNLGSGVPARFSGS
GSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQDKEVPWTFGGGTELEIK
[0039] <210> 10
[0040] <212> PRT
[0041] <400> 10
[0042] QVTLKESGPILQPSQTLSTCSFSGFSLNTPGMGVSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRFNPSLKSRL
TISKDTSRDQVFLMITSVDTADSATYFCARKGRGPFTYWGQGTLLTVSS
[0043] <210> 11
[0044] <212> PRT
[0045] <400> 11
[0046] RASESVDNYAISFMN
[0047] <210> 12
[0048] <212> PRT
[0049] <400> 12
[0050] AASNLS
[0051] <210> 13
[0052] <212> PRT
[0053] <400> 13
[0054] QQDKEVPWT
[0055] <210> 14
[0056] <212> PRT
[0057] <400> 14
[0058] TPGMGVS
[0059] <210> 15
[0060] <212> PRT
[0061] <400> 15
[0062] HIYWDDDKRFNPSLKS
[0063] <210> 16
[0064] <212> PRT
[0065] <400> 16
[0066] KGRGPFTY
[0067] <210> 17

- [0068] <212> DNA
- [0069] <400> 17
- [0070] GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCCTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGC
AGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGGCATTAGTTTTCTGAACTGGTTCCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAA
ACTCCTCATCTATGCTGCATCCAATCTAGGATCCGGGGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACT
TCAGCCTCAACATCCATCCTATGGAGGAGGATGATACTGCAATGTATTTCTGTCAGCAAGATAAGGGGGTTCCGTGG
ACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATGAAA
- [0071] <210> 18
- [0072] <212> DNA
- [0073] <400> 18
- [0074] CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTTCT
TTCTCTGGGTTTTCACTGAACACTTCTGGTATGGGTGTGAGCTGGATTCGTCAGCCTTCAGGAAAGGGTCTGGAGTG
GCTGGCACACATTTACTGGGATGATGACAAGCGCTATAAACCATCCCTGAAGAGCCGGCTCACAATCTCCAAGGATA
CCTCCAGAAACCAGGTATTCCTCATGATCACCAGTGTGGACACTGCAGATACTGCCACATACTACTGTGTTTCGAAAA
GGCCGCGGGCCCTTTGCTAACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
- [0075] <210> 19
- [0076] <212> DNA
- [0077] <213> Exendin类似物17
- [0078] <400> 19
- [0079] AGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGGCATTAGTTTTCTGAAC
- [0080] <210> 20
- [0081] <212> DNA
- [0082] <400> 20
- [0083] GCTGCATCCAATCTAGGATCC
- [0084] <210> 21
- [0085] <212> DNA
- [0086] <400> 21
- [0087] CAGCAAGATAAGGGGGTTCCGTGGACG
- [0088] <210> 22
- [0089] <212> DNA
- [0090] <400> 22
- [0091] ACTTCTGGTATGGGTGTGAGC
- [0092] <210> 23
- [0093] <212> DNA
- [0094] <400> 23
- [0095] CACATTTACTGGGATGATGACAAGCGCTATAAACCATCCCTGAAGAGC
- [0096] <210> 24
- [0097] <212> DNA
- [0098] <400> 24

[0099] AAAGGCCGCGGGCCCTTTGCTAAC
[0100] <210> 25
[0101] <212> PRT
[0102] <400> 25
[0103] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFLNWFQQKPGQPPKLLIYAASNLGSGVPARFSGS
GSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQDKGVPWTFGGGTKLEMK
[0104] <210> 26
[0105] <212> PRT
[0106] <400> 26
[0107] QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLNTSGMGVSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYKPSLKSRL
TISKDTSRNQVFLMITSVDTADTATYYCVRKGRGPFANWGQGTLVTVSA
[0108] <210> 27
[0109] <212> PRT
[0110] <400> 27
[0111] RASESVDNYGISFLN
[0112] <210> 28
[0113] <212> PRT
[0114] <400> 28
[0115] AASNLS
[0116] <210> 29
[0117] <212> PRT
[0118] <400> 29
[0119] QQDKGVPWT
[0120] <210> 30
[0121] <212> PRT
[0122] <400> 30
[0123] TSGMGVS
[0124] <210> 31
[0125] <212> PRT
[0126] <400> 31
[0127] HIYWDDDKRYKPSLKS
[0128] <210> 32
[0129] <212> PRT
[0130] <400> 32
[0131] KGRGPFAN
[0132] <210> 33
[0133] <212> DNA
[0134] <400> 33
[0135] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGT

CGGGCAAGTCAGGACATTGATATTCGCTTAAACTGGCTTCGACAGGAACCAGATGGAACATTAAACGCCTGATCTA
CGCCACATCCAGTTTAGATTCTGGTGTCCCCAAAAGGTTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCA
TCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGTGACTATTACTGTCTACAATATGCTAGTTCTCCATTCACGTTTCGGCTCG
GGGACAAAGTTGGAAATAAAA

[0136] <210> 34

[0137] <212> DNA

[0138] <400> 34

[0139] CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAACTGAAGAAGCCTGGAGAGACCGTCAAGATCTCCTGCAAG
GCTTCTGGGTATATTTTCACAGACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTAAAGTGGATGGG
CTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTTGTCTTCTCTTTGGAAACCT
CTGCCAGCACTGCCTATTTACAGATCAACAACCTCAAAAAATGAGGACACGGCTACATTTTTCTGTGCAAGAAGGAGG
ATGGGTTATGCTGTGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

[0140] <210> 35

[0141] <212> DNA

[0142] <400> 35

[0143] CGGGCAAGTCAGGACATTGATATTCGCTTAAAC

[0144] <210> 36

[0145] <212> DNA

[0146] <400> 36

[0147] GCCACATCCAGTTTAGATTCT

[0148] <210> 37

[0149] <212> DNA

[0150] <400> 37

[0151] CTACAATATGCTAGTTCTCCATTCACG

[0152] <210> 38

[0153] <212> DNA

[0154] <400> 38

[0155] GACTATGGAATGAAC

[0156] <210> 39

[0157] <212> DNA

[0158] <400> 39

[0159] TGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA

[0160] <210> 40

[0161] <212> DNA

[0162] <400> 40

[0163] AGGAGGATGGGTTATGCTGTGGACTAC

[0164] <210> 41

[0165] <212> PRT

[0166] <400> 41

[0167] DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIDIRLNWLRQEPDGTIKRLIYATSSLDSGVPKRFSGSRSGS
DYSLTISSESEDFVDYYCLQYASSPFTFGSGTKLEIK

[0168] <210> 42

[0169] <212> PRT

[0170] <400> 42

[0171] QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYIFTDYGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFV
FSLETSASTAYLQINNLIKNETATFFCARRRMGYAVDYWGQGTSTVTVSS

[0172] <210> 43

[0173] <212> PRT

[0174] <400> 43

[0175] RASQDIDIRLN

[0176] <210> 44

[0177] <212> PRT

[0178] <400> 44

[0179] ATSSLDS

[0180] <210> 45

[0181] <212> PRT

[0182] <400> 45

[0183] LQYASSPFT

[0184] <210> 46

[0185] <212> PRT

[0186] <400> 46

[0187] DYGMN

[0188] <210> 47

[0189] <212> PRT

[0190] <400> 47

[0191] WINTYTGEPTYADDFKG

[0192] <210> 48

[0193] <212> PRT

[0194] <400> 48

[0195] RRMGYAVDY

[0196] <210> 49

[0197] <212> DNA

[0198] <400> 49

[0199] GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGC
AGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGCCATTAGTTTATGAATTGGTTCCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAA
ACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACCTAGGATCCGGGGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACT
TCAGCCTCAACATCCATCCTATGGAGGAGGATGATACTGCAATGTATTTCTGTCAGCAAGATAAGGAGGTTCCGTGG
ACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAGCTGAAA

- [0200] <210> 50
[0201] <212> DNA
[0202] <400> 50
[0203] CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATAGTGCAGCCCTCCCAGACCCTCAATCTGACTTGTTCT
TTCTCTGGATTTTCACTGAGCACTTCTGGTATGGGTGTGAGCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGGAAAGGGTCTGGATTG
GCTGGCACACATTTACTGGGATGATGACAAGCGCTATAACCCATCCCTGATGAGCCGGCTCACAATCTCCAAGGATA
CCTCCAGAAACCAGGTATTCCTCATGATCACCAGTGTGGACACTGCAGATACTGCCACATACTACTGTGCTCGAAAA
GGCCGCGGGCCCTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTTCA
[0204] <210> 51
[0205] <212> DNA
[0206] <400> 51
[0207] AGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGCCATTAGTTTTATGAAT
[0208] <210> 52
[0209] <212> DNA
[0210] <400> 52
[0211] GCTGCATCCAACCTAGGATCC
[0212] <210> 53
[0213] <212> DNA
[0214] <400> 53
[0215] CAGCAAGATAAGGAGGTTCCGTGGACG
[0216] <210> 54
[0217] <212> DNA
[0218] <400> 54
[0219] ACTTCTGGTATGGGTGTGAGC
[0220] <210> 55
[0221] <212> DNA
[0222] <400> 55
[0223] CACATTTACTGGGATGATGACAAGCGCTATAACCCATCCCTGATGAGC
[0224] <210> 56
[0225] <212> DNA
[0226] <400> 56
[0227] AAAGGCCGCGGGCCCTTTGCTTAC
[0228] <210> 57
[0229] <212> PRT
[0230] <400> 57
[0231] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYAISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNLGSGVPARFSGS
GSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQDKEVPWTFGGGKLELK
[0232] <210> 58
[0233] <212> PRT

- [0234] <400> 58
[0235] QVTLKESGPGIVQPSQTLNLTCSFSGFSLSTSGMGVSWIRQPSGKGLDWLAHIYWDDDKRYNPSLMSRL
TISKDTSRNQVFLMITSVDTADTATYYCARKGRGPFAYWGQGT LVT VSS
[0236] <210> 59
[0237] <211> 33
[0238] <212> PRT
[0239] <213> Exendin类似物57
[0240] <400> 59
[0241] RASESVDNYAISFMN
[0242] <210> 60
[0243] <212> PRT
[0244] <400> 60
[0245] AASN LGS
[0246] <210> 61
[0247] <212> PRT
[0248] <400> 61
[0249] QQDKEVPWT
[0250] <210> 62
[0251] <212> PRT
[0252] <400> 62
[0253] TSGMGVS
[0254] <210> 63
[0255] <212> PRT
[0256] <400> 63
[0257] HIYWDDDKRYNPSLMS
[0258] <210> 64
[0259] <212> PRT
[0260] <400> 64
[0261] KGRGPFAY
[0262] <210> 65
[0263] <212> DNA
[0264] <400> 65
[0265] CAGTTCACGCTGACTCAACCAAAGTCCGTGTCAGGATCTTTAAGAAGCACTATCACCATTCCCTGTGAG
CGCAGCAGTGGTGACATTGGAGATAGCTATGTGAGCTGGTACCAACAACACTTGGGAAGACCCCCCATCAATGTGAT
CTATGCTGATGATCAAAGACCATCTGAAGTGTCTGCTCGGTTCTCGGGCTCCATCGACAGCTCCTCTAACTCAGCCT
CACTGACCATCACTAATCTACAGATGGATGATGAGGCCGACTACTTCTGTCTAGTCTTACGATACTTATATGGATGTT
GTGTTCTGGTGGTGAACCAAGCTCAATGTCCTA
[0266] <210> 66
[0267] <212> DNA

- [0268] <400> 66
- [0269] GAGGTGCAGCTGAAGGAATCAGGACCTGGTCTGGTGCAGCCCTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACT
GTCTCTGGATTCTCATTAAACGGACTACAGTGTAACCTGGGTTCCGCCAGCCTCCAGGAAAAGGTCTGGAGTGGATGGG
AGTAATGTGGAGTGGTGAAGCACAGCATATAATCCAGCTCTCACATCCCGACTGACCATTAGCAGGGACACCTCCA
AGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGAAGATACAGCCATTTACTACTGTACCAGAGCACCTTTT
AACAACCTGGGGCAATTGGCTTCCTTACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTGTCTCTTCA
- [0270] <210> 67
- [0271] <212> DNA
- [0272] <400> 67
- [0273] GAGCGCAGCAGTGGTGACATTGGAGATAGCTATGTGAGC
- [0274] <210> 68
- [0275] <212> DNA
- [0276] <400> 68
- [0277] GCTGATGATCAAAGACCATCT
- [0278] <210> 69
- [0279] <212> DNA
- [0280] <400> 69
- [0281] CAGTCTTACGATACTTATATGGATGTTGTG
- [0282] <210> 70
- [0283] <212> DNA
- [0284] <400> 70
- [0285] GACTACAGTGTACAC
- [0286] <210> 71
- [0287] <212> DNA
- [0288] <400> 71
- [0289] GTAATGTGGAGTGGTGAAGCACAGCATATAATCCAGCTCTCACATCC
- [0290] <210> 72
- [0291] <212> DNA
- [0292] <400> 72
- [0293] GCACCTTTTAAACAACTGGGGCAATTGGCTTCCTTAC
- [0294] <210> 73
- [0295] <212> PRT
- [0296] <400> 73
- [0297] QFTLTQPKSVSGSLRSTITIPCERSSGDIGDSYVSWYQQHLGRPPINVIYADDQRPSEVSARFSGSIDS
SSNSASLTITNLQMDDEADYFCQSYDTYMDVVFGGGTKLNL
- [0298] <210> 74
- [0299] <212> PRT
- [0300] <400> 74
- [0301] EVQLKESGPLVQPSQTLSTCTVSGFSLTDYSVHWVRQPPGKGLEWMGMWSGGSTAYNPALTSRLTI

SRDTSKSQVFLKMNSLQTEDTAIYYCTRAPFNNWGNWLPYWGQGLTVTVSS

[0302] <210> 75

[0303] <212> PRT

[0304] <400> 75

[0305] ERSSGDIGDSYVS

[0306] <210> 76

[0307] <212> PRT

[0308] <400> 76

[0309] ADDQRPS

[0310] <210> 77

[0311] <212> PRT

[0312] <400> 77

[0313] QSYDTYMDVV

[0314] <210> 78

[0315] <212> PRT

[0316] <400> 78

[0317] DYSVH

[0318] <210> 79

[0319] <212> PRT

[0320] <400> 79

[0321] VMWSGGSTAYNPALTS

[0322] <210> 80

[0323] <212> PRT

[0324] <400> 80

[0325] APFNNWGNWLPY

[0326] <210> 81

[0327] <212> DNA

[0328] <400> 81

[0329] CAATTCACGCTGACTCAACCAAAGTCCGTGTCAGGCTCTTTAAGAAGCACTATCACCATTCCCTGTGAG
CGCAGCAGTGGTGACATTGGAGATAGCTATGTGAGCTGGTACCAGCAACACTTGGAAGACCCCCCATCAATGTGAT
CTATGCTGATGATCAAAGACCATCTGAAGTGTCTGATCGGTTCTCGGGCTCCATCGACACCTCCTCTAACTCAGCCT
CACTGACCATCACTAATCTGCAGATGGATGATGCGGCCGACTACTTCTGTCAGTCTTACGATAGTAATATTGATTTT
AACCTGTTTTTCGGTGGTGAACCAAGCTCACTGTCCTA

[0330] <210> 82

[0331] <212> DNA

[0332] <400> 82

[0333] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAAGGTCTCTGAGACTCTCCTGTACA
GCCTCAGGATTCACCTTTCAGTAAATATGTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAACGAAGGGGCTGGAGTGGGTGCG
ATCCATTAATTATGATGGTAGTACCACTTACTATCGAGACTCCGTGCAGGGCCGGTTCCTCTCTCCAGAGATAATG

CAAAAACCACCCTATACCTGCAAATGGACAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGCCACTTATTACTGTGCAAGGCACCCT
TTTAACAACCTTCGGGATTTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTGTCTCTTCA

[0334] <210> 83

[0335] <212> DNA

[0336] <400> 83

[0337] GAGCGCAGCAGTGGTGACATTGGAGATAGCTATGTGAGC

[0338] <210> 84

[0339] <212> DNA

[0340] <400> 84

[0341] GCTGATGATCAAAGACCATCT

[0342] <210> 85

[0343] <212> DNA

[0344] <400> 85

[0345] CAGTCTTACGATAGTAATATTGATTTTAACCCTGTT

[0346] <210> 86

[0347] <212> DNA

[0348] <400> 86

[0349] AAATATGTCATGGCC

[0350] <210> 87

[0351] <212> DNA

[0352] <400> 87

[0353] TCCATTAATTATGATGGTAGTACCACTTACTATCGAGACTCCGTGCAGGGC

[0354] <210> 88

[0355] <212> DNA

[0356] <400> 88

[0357] CACCCTTTTAACAACCTTCGGGATTTGGTTTGCTTAC

[0358] <210> 89

[0359] <212> PRT

[0360] <400> 89

[0361] QFTLTQPKSVSGSLRSTITIPCERSSGDIGDSYVSWYQQHLGRPPINVIYADDQRPSEVSDRFSGSIDT
SSNSASLTITNLQMDDAADYFCQSYDSNIDFNPVFGGGTKLTVL

[0362] <210> 90

[0363] <212> PRT

[0364] <400> 90

[0365] EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFSKYVMAWVRQAPTKGLEWVASINYDGSTTYRDSVQGRFT
LSRDNAKTTLYLQMSLRSEDATYYCARHPFNFGIWFAYWGQGLTVTVSS

[0366] <210> 91

[0367] <212> PRT

[0368] <400> 91

- [0369] ERSSGDIGDSYVS
[0370] <210> 92
[0371] <212> PRT
[0372] <400> 92
[0373] ADDQRPS
[0374] <210> 93
[0375] <212> PRT
[0376] <400> 93
[0377] QSYDSNIDFNPV
[0378] <210> 94
[0379] <212> PRT
[0380] <400> 94
[0381] KYVMA
[0382] <210> 95
[0383] <212> PRT
[0384] <400> 95
[0385] SINYDGSTTYRDSVQG
[0386] <210> 96
[0387] <212> PRT
[0388] <400> 96
[0389] HPFNNFGIWFAY
[0390] <210> 97
[0391] <212> DNA
[0392] <400> 97
[0393] GATGTCCGGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGTCTGCATCTCTGGGAGAACTGTCAACATCGAATGT
CTAGCAAGTGAGGACATTTACAGTGATTTAGCATGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAATCTCCTCAGCTCCTGATCTA
TAATGCAAATAGTCTACAAAATGGGGTCCCTTCACGGTTTAGTGGCAGTGTTCTGGCACGCAGTATTCTCTAAAAA
TATCCACCCTGCAATCTGAAGATGTCGCGACTTATTTCTGTCAACAATATAGCAATTATCGTCGGACGTTCCGGTGA
GGCACCAAGCTGGAAATCAAT
[0394] <210> 98
[0395] <212> DNA
[0396] <400> 98
[0397] GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTAGTGCAGCCTGGAAGGTCTCTGAACTATCCTGTGTA
GCCTCTGGATTACATTCAACAACCACTGGATGACCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGC
ATCCATTACTGATAATGGTGGTAGCACTTACTATCCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACTATCTCCAGAGATAATG
CAAAAAGCACCTATACCTGCACATGAACAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGCCACTTATTACTGTACAAGAGATCGG
TATGACTCTGATGGTTATTATTACGTGAGGTACTATGTTGTGGACGCCTGGGGTCAAGGAGCTTCAGTCACTGTCTC
CTCA
[0398] <210> 99

[0399] <212> DNA
[0400] <400> 99
[0401] CTAGCAAGTGAGGACATTTACAGTGATTTAGCA
[0402] <210> 100
[0403] <212> DNA
[0404] <400> 100
[0405] AATGCAAATAGTCTACAAAAT
[0406] <210> 101
[0407] <212> DNA
[0408] <400> 101
[0409] CAACAATATAGCAATTATCGTCGGACG
[0410] <210> 102
[0411] <212> DNA
[0412] <400> 102
[0413] AACCACTGGATGACC
[0414] <210> 103
[0415] <212> DNA
[0416] <400> 103
[0417] TCCATTACTGATAATGGTGGTAGCACTTACTATCCAGACTCTGTGAAGGGC
[0418] <210> 104
[0419] <212> DNA
[0420] <400> 104
[0421] GATCGGTATGACTCTGATGGTTATTATTACGTGAGGTACTATGTTGTGGACGCC
[0422] <210> 105
[0423] <212> PRT
[0424] <400> 105
[0425] DVRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIYSDLAWYQQKPGKSPQLLIYNANSLQNGVPSRFSGSGSGT
QYSLKISTLQSEDVATYFCQQYSNYRRTFGGGTKLEIN
[0426] <210> 106
[0427] <212> PRT
[0428] <400> 106
[0429] EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFNNHWMTWIRQAPGKGLEWVASITDNGGSTYYPD SVKGRFT
ISRDNASTLYLHMNSLRSEDTATYYCTRDYDSDGYYYVRYVVD AWGQGASVTVSS
[0430] <210> 107
[0431] <212> PRT
[0432] <400> 107
[0433] LASEDIYSDLA
[0434] <210> 108
[0435] <212> PRT

- [0436] <400> 108
[0437] NANSLQN
[0438] <210> 109
[0439] <212> PRT
[0440] <400> 109
[0441] QQYSNYRRT
[0442] <210> 110
[0443] <212> PRT
[0444] <400> 110
[0445] NHWMT
[0446] <210> 111
[0447] <212> PRT
[0448] <400> 111
[0449] SITDNGGSTYYPDVKG
[0450] <210> 112
[0451] <212> PRT
[0452] <400> 112
[0453] DRYDSGGYVVRYVVDA
[0454] <210> 113
[0455] <212> DNA
[0456] <400> 113
[0457] GATGTTGTGTTGACACAGACTCCAGGTTCCCTGTCTGTCACACTTGGACAGCAAGTTTCTATATCCTGT
AGGTCTAGTCAGAGCCTGGAAAGTCGTGATGGGAACACTTATTTGGAATGGTACCTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCC
ACAGGTCCTCCTCTATGGAGTTTCCAACCGATTGTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCCCTTGGCAGAGGGTCAGGGGCAG
ATTTACCCCTCAAGATCAGCAGAGTAGAGCCTGAGGACTTGGGAGTTTATTACTGCTTCCAAGCTACACATGGTCCA
TTCACGTTTCGGCTCAGGGACGAAGTTGGAAATGAAA
[0458] <210> 114
[0459] <212> DNA
[0460] <400> 114
[0461] CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGCAGCCCTCACAGACCCTGTCTCTCACCTGCACT
GTCTCTGGGTTCTCATTAACCACCTATCATGTGCACTGGGTTTCGACAGCCTCCAGGAAAAGGTCTGGAGTGGATGGG
AATAATGTGGAGAGATGGAGACACATCATATAATTCAAGTTCTCAAATCTCGACTGAGCATCAGCAGGGACATCTCCA
AGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAGCAGTCTGCAAACTGAAGACACAGCCACTTACTTCTGTGCCAGAGGGGGGACT
CTTACAACCTCCCTTTACTTACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTGTCTCTTCA
[0462] <210> 115
[0463] <212> DNA
[0464] <400> 115
[0465] AGGTCTAGTCAGAGCCTGGAAAGTCGTGATGGGAACACTTATTTGGAA
[0466] <210> 116

[0467] <212> DNA
[0468] <400> 116
[0469] GGAGTTTCCAACCGATTGTCT
[0470] <210> 117
[0471] <212> DNA
[0472] <400> 117
[0473] TTCCAAGCTACACATGGTCCATTACG
[0474] <210> 118
[0475] <212> DNA
[0476] <400> 118
[0477] ACCTATCATGTGCAC
[0478] <210> 119
[0479] <212> DNA
[0480] <400> 119
[0481] ATAATGTGGAGAGATGGAGACACATCATATAATTCAGTTCTCAAATCT
[0482] <210> 120
[0483] <212> DNA
[0484] <400> 120
[0485] GGGGGGACTCTTACAACCTCCCTTTACTTAC
[0486] <210> 121
[0487] <212> PRT
[0488] <400> 121
[0489] DVVLTQTGPSLSVTLGQQVSISCRSSQSLESRDGNTYLEWYLQKPGQSPQVLLYGVS NRLSGVPDRFLG
RSGADFTLKISRVEPEDLGVIYCFQATHGPFTFGSGTKLEMK
[0490] <210> 122
[0491] <212> PRT
[0492] <400> 122
[0493] QVQLKESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTTYHVVWRQPPGKGLEWMGIMWRDGDTSYNSVLKSRLSI
SRDISKSQVFLKMSSLQTEDTATYFCARGGTLTPFTYWQGQGLVTVSS
[0494] <210> 123
[0495] <212> PRT
[0496] <400> 123
[0497] RSSQSLESRDGNTYLE
[0498] <210> 124
[0499] <212> PRT
[0500] <400> 124
[0501] GVS NRLS
[0502] <210> 125
[0503] <212> PRT

- [0504] <400> 125
[0505] FQATHGPFT
[0506] <210> 126
[0507] <212> PRT
[0508] <400> 126
[0509] TYHVVH
[0510] <210> 127
[0511] <212> PRT
[0512] <400> 127
[0513] IMWRDGDTSYNSVLKS
[0514] <210> 128
[0515] <212> PRT
[0516] <400> 128
[0517] GGTLTTPFTY
[0518] <210> 129
[0519] <212> DNA
[0520] <400> 129
[0521] GATATCCGGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGTCTGCATCTCTGGGAGAACTGTCAACATCGAATGT
CTAGCAAGTGAGGACATTTACAGTGATTTAGCATGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAATCTCCACAACCTCCTGATCTA
TAATGCAAATAGCGTGCAAAATGGGGTCCCTTCACGGTTTAGTGGCAGTGGATCTGGCACACAGTATTCTCTAAAAA
TAAACAGCCTGCAATCTGAAGATGTCGCGACTTATTTCTGTCAACAGTTTAACAGTTATCCGAACACGTTTGGAGCT
GGGACCAAGCTGGAAATCAAA
[0522] <210> 130
[0523] <212> DNA
[0524] <400> 130
[0525] GAGGTGCAACTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTGTGAAACCCTCACAGTCACTCTCCCTCACCTGTTCT
GTCTCTGGTTTCTCCATCACTAATAATTACTGGGGCTGGATCCGGAAGTTCCTCAAGAAATAAAATGGAGTGGATTGG
ACACATAAGCTACAGTGGTAGCACTAACTACAACCCATCTCTCAAAAGTCGCATCTCCATTACTAGAGACTCATCGA
AGAGTCAGTTCTTCTGCAGTTGAACTCTTTAACTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGCAAGAGGATCTTAT
TACTATAGCGCATCGGGCTACTTTGATTATTGGGGCCAAGGAATCACGGTCACAGTCTCCTCA
[0526] <210> 131
[0527] <212> DNA
[0528] <400> 131
[0529] CTAGCAAGTGAGGACATTTACAGTGATTTAGCA
[0530] <210> 132
[0531] <212> DNA
[0532] <400> 132
[0533] AATGCAAATAGCGTGCAAAAT
[0534] <210> 133

[0535]	<212> DNA
[0536]	<400> 133
[0537]	CAACAGTTTAAACAGTTATCCGAACACG
[0538]	<210> 134
[0539]	<212> DNA
[0540]	<400> 134
[0541]	AATAATTACTGGGGC
[0542]	<210> 135
[0543]	<212> DNA
[0544]	<400> 135
[0545]	CACATAAGCTACAGTGGTAGCACTAACTACAACCCATCTCTCAAAAGT
[0546]	<210> 136
[0547]	<212> DNA
[0548]	<400> 136
[0549]	GGATCTTATTACTATAGCGCATCGGGCTACTTTGATTAT
[0550]	<210> 137
[0551]	<212> PRT
[0552]	<400> 137
[0553]	DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIYSDLAWYQQKPGKSPQLLIYNANSVQNGVPSRFSGSGSGT QYSLKINSLQSEDVATYFCQQFNSYPNTFGAGTKLEIK
[0554]	<210> 138
[0555]	<212> PRT
[0556]	<400> 138
[0557]	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVSGFSITNNYWGWIRKFPRNKMEWIGHISYSGSTNYPNPSLKSRISI TRDSSKSQFFLQLNSLTTEDTATYYCARGSYYYASGYFDYWGQGITVTVSS
[0558]	<210> 139
[0559]	<212> PRT
[0560]	<400> 139
[0561]	LASEDIYSDLA
[0562]	<210> 140
[0563]	<212> PRT
[0564]	<400> 140
[0565]	NANSVQN
[0566]	<210> 141
[0567]	<212> PRT
[0568]	<400> 141
[0569]	QQFNSYPNT
[0570]	<210> 142
[0571]	<212> PRT

- [0572] <400> 142
[0573] NNYWG
[0574] <210> 143
[0575] <212> PRT
[0576] <400> 143
[0577] HISYSGSTNYNPSLKS
[0578] <210> 144
[0579] <212> PRT
[0580] <400> 144
[0581] GSYYYASAGYFDY
[0582] <210> 145
[0583] <212> DNA
[0584] <400> 145
[0585] GACGTGGTCTTGACCCAAACCCCTGGATCACTTAGCGTGACACTGGGCGATCCAGCATCAATGTCCTGC
AGAAGCTCCCAGTCCTTGAGAGTAGCGACGGCAACACATACCTCGAGTGGTATCTGCAGAAATCCGGGCAGTCCCC
ACAGCTGCTGATCTACGGCGTGAGTAACAGGTTTCAGCGGGGTGCCTGATAGGTTCCGCCGCAGCGGGTCCGGGACAG
ATTTTACTCTCAAGATTAGCCGCGTCGAACCCGAGGACCTGGGCGTGTACTACTGTTTTTCAGGCCACTCGGGACCCC
TTTACTTTTCGGGAGCGGGACAAAGCTGGAGATTAAT
[0586] <210> 146
[0587] <212> DNA
[0588] <400> 146
[0589] CAGGTCCAGCTTAAAGAGTCCGGACCTGGACTTGTGCAGCCATCCCAGACCTTGTCTTGACCTGCACC
GTGTCAGGGTTCTCTCTCACCAGTTACCACCTGCATTGGATCAGGCAGCCTCCCGGCAAGGGGCTGGAATGGATGGG
GCTGATGTGGAGAGATGGGGATACATCTTACAACAGCAGGCTGAAGAGCCGGCTGAGCATTACACGGGACACCAGCA
AGTCCCAGGTGTTCTCAAGATGAGCGGGCTCCAACTGAGGACACAGCTACATACTACTGTGCACGCGGCATGACA
CTCGCCACTCCCTTTCTGTATTGGGGCCAGGGCACTCTGGTCACTGTGTCCTCA
[0590] <210> 147
[0591] <212> DNA
[0592] <400> 147
[0593] AGAAGCTCCCAGTCCTTGAGAGTAGCGACGGCAACACATACCTCGAG
[0594] <210> 148
[0595] <212> DNA
[0596] <400> 148
[0597] GGCGTGAGTAACAGGTTTCAGC
[0598] <210> 149
[0599] <212> DNA
[0600] <400> 149
[0601] TTTCAGGCCACTCGGGACCCCTTTACT
[0602] <210> 150

[0603]	<212> DNA
[0604]	<400> 150
[0605]	AGTTACCACCTGCAT
[0606]	<210> 151
[0607]	<212> DNA
[0608]	<400> 151
[0609]	CTGATGTGGAGAGATGGGGATACATCTTACAACAGCAGGCTGAAGAGC
[0610]	<210> 152
[0611]	<212> DNA
[0612]	<400> 152
[0613]	GGCATGACACTCGCCACTCCCTTTCTGTAT
[0614]	<210> 153
[0615]	<212> PRT
[0616]	<400> 153
[0617]	DVVLTTQTPGSLSVTLGDPASMSCRSSQSLESSDGNTYLEWYLQKSGQSPQLLIYGVSNRFSGVPDRFAG SGSGTDFTLKISRVEPEDLGVIYCFQATRDPTFTGSGTKLEIN
[0618]	<210> 154
[0619]	<212> PRT
[0620]	<400> 154
[0621]	QVQLKESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTSYHLHWIRQPPGKGLEWMGLMWRDGDTSYNSRLKSRLSI TRDTSKQVFLKMSGLQTEDTATYYCARGMTLATPFLYWGGQTLVTVSS
[0622]	<210> 155
[0623]	<212> PRT
[0624]	<400> 155
[0625]	RSSQSLESSDGNTYLE
[0626]	<210> 156
[0627]	<212> PRT
[0628]	<400> 156
[0629]	GVSNRFS
[0630]	<210> 157
[0631]	<212> PRT
[0632]	<400> 157
[0633]	FQATRDPTFT
[0634]	<210> 158
[0635]	<212> PRT
[0636]	<400> 158
[0637]	SYHLH
[0638]	<210> 159
[0639]	<212> PRT

- [0640] <400> 159
[0641] LMWRDGDTSYNSRLKS
[0642] <210> 160
[0643] <212> PRT
[0644] <400> 160
[0645] GMTLATPFLY
[0646] <210> 161
[0647] <212> DNA
[0648] <400> 161
[0649] GATATCCGGATGACACAGTCGCCAGCTTCCCTGTCTGCATCTCTGGGAGAACTGTCAACATCGAATGT
CTAGCAAGTGAGGACATTCACAGTGATTTAGCATGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAATCTCCTCAGCTCCTGATCTA
TAATGCAAATAGCTTGCAAAATGGGGTCCCTTCACGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGCACACAGTATTCTCTAAAAA
TAACCAGCCTGCAATCTGAAGATGTCGCGACTTATTTCTGTCAACAATATACCAACTATCCGAACACGTTTGGAGCG
GGGACCAAGCTGGAAATCAAT
[0650] <210> 162
[0651] <212> DNA
[0652] <400> 162
[0653] GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTGTGAAACCCTCACAGTCACTCTCCCTCACCTGTTCT
GTCAGTGGTTACTCCATCACTAATCATTACTGGGGCTGGATCCGAAATTTCCAGGAAATAAAATGGAGTGGATTGG
ACACATAAGCAACAGTGGTGGCACTAACTACAACCCATCACTCAAAAGTCGAATCTCCATTACTAGAGACACATCGA
AGAATCAGTTCTTCTGCAGTTGAAGTCTGTAAGTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTACAAGAGGATCTTAT
TACTATAGCGCATCGGGCTACTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCCTGGTCACAGTCTCCTCC
[0654] <210> 163
[0655] <212> DNA
[0656] <400> 163
[0657] CTAGCAAGTGAGGACATTCACAGTGATTTAGCA
[0658] <210> 164
[0659] <212> DNA
[0660] <400> 164
[0661] AATGCAAATAGCTTGCAAAAT
[0662] <210> 165
[0663] <212> DNA
[0664] <400> 165
[0665] CAACAATATACCAACTATCCGAACACG
[0666] <210> 166
[0667] <212> DNA
[0668] <400> 166
[0669] AATCATTACTGGGGC
[0670] <210> 167

[0671] <212> DNA
[0672] <400> 167
[0673] CACATAAGCAACAGTGGTGGCACTAACTACAACCCATCACTCAAAAGT
[0674] <210> 168
[0675] <212> DNA
[0676] <400> 168
[0677] GGATCTTATTACTATAGCGCATCGGGCTACTTTGATTAC
[0678] <210> 169
[0679] <212> PRT
[0680] <400> 169
[0681] DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIHSDLA~~WYQQKPGKSPQLLIYNANSLQNGVPSRFS~~SGSGGT
QYSLKITS~~LQ~~SEDVATYFC~~QQ~~YTNYPNTFGAGTKLEIN
[0682] <210> 170
[0683] <212> PRT
[0684] <400> 170
[0685] EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITNHYWGWIRKFPGNKMEWIGHISNSGGTNYNPSLKSRI~~SI~~
TRDTSKN~~Q~~FFLQLKSVTTEDTATYYCTRGSYYYSASGYFDYWG~~QG~~VLTVSS
[0686] <210> 171
[0687] <212> PRT
[0688] <400> 171
[0689] LASEDIHSDLA
[0690] <210> 172
[0691] <212> PRT
[0692] <400> 172
[0693] NANSLQN
[0694] <210> 173
[0695] <212> PRT
[0696] <400> 173
[0697] ~~QQ~~YTNYPNT
[0698] <210> 174
[0699] <212> PRT
[0700] <400> 174
[0701] NHYWG
[0702] <210> 175
[0703] <212> PRT
[0704] <400> 175
[0705] HISNSGGTNYNPSLKS
[0706] <210> 176
[0707] <212> PRT

- [0708] <400> 176
[0709] GSYYYSASGYFDY
[0710] <210> 177
[0711] <212> DNA
[0712] <400> 177
[0713] GATATCCGGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGTCTGCATCTCTGGGAGAACTGTCAACATCGGATGT
CTAGCAAGTGAGGACATTTACAGTGATTTAGCATGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAGTCTCCTCAGCTCCTGATCTA
TAATGCAAATAACTTGCAAAATGGGGTCCCTTCACGGTTTAGTGGCAGTGGATCTGGCACACAATATTCTCTAAAAA
TAAACAGCCTGCAATCTGAAGATGTCGCGACTTATTTCTGTCAACAATATAACAGTTATCCGAACACGTTTGGAGCT
GGGACCAAGCTGGAAATAAAA
[0714] <210> 178
[0715] <212> DNA
[0716] <400> 178
[0717] GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTGTGAAACCCTCACAGTCACTCTCCCTCATTTGTTCT
GTCAGTGGTTACTCCATCACTACAACCTTACTGGGGCTGGATCCGGAAGTCCCAGGAAATAAAATGGAGTGGATTGG
ACACATAAGTAACAGTGGTAGTACTAATTACAACCCATCTCTCAAAAGTCGAATCTCCGTTACTAGAGACACATCGA
CGAATCAGTTCTTCTGCAGTTGAACTCTGTAAGTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGCAAGAGGATCTTAT
TACTATAGCGCGTCGGGCTACTTTGATTACTGGGGCCACGGAGTCATGGTCACAGTCTCCTCA
[0718] <210> 179
[0719] <212> DNA
[0720] <400> 179
[0721] CTAGCAAGTGAGGACATTTACAGTGATTTAGCA
[0722] <210> 180
[0723] <212> DNA
[0724] <400> 180
[0725] AATGCAAATAACTTGCAAAAT
[0726] <210> 181
[0727] <212> DNA
[0728] <400> 181
[0729] CAACAATATAACAGTTATCCGAACACG
[0730] <210> 182
[0731] <212> DNA
[0732] <400> 182
[0733] ACAACTTACTGGGGC
[0734] <210> 183
[0735] <212> DNA
[0736] <400> 183
[0737] CACATAAGTAACAGTGGTAGTACTAATTACAACCCATCTCTCAAAAGT
[0738] <210> 184

[0739] <212> DNA
[0740] <400> 184
[0741] GGATCTTATTACTATAGCGGTCGGGCTACTTTGATTAC
[0742] <210> 185
[0743] <212> PRT
[0744] <400> 185
[0745] DIRMTQSPASLSASLGGETVNIGCLASEDIYSDLA~~WYQQKPGKSPQLLIYNANNLQNGVPSRFS~~SGSGGT
QYSLKINSLQSEDVATYFC~~QQYNSYPNTFGAGTKLEIK~~
[0746] <210> 186
[0747] <212> PRT
[0748] <400> 186
[0749] EVQLQESGPGLVKPSQSLSLICSVTGYSITTTYWGWIRKFPGNKMEWIGHISNSGSTNYPNPSLKSRI~~SV~~
TRDTSTNQFFLQLNSVTTEDTATYYCARGSYYY~~SASGYFDYWG~~HGVMVTVSS
[0750] <210> 187
[0751] <212> PRT
[0752] <400> 187
[0753] LASEDIYSDLA
[0754] <210> 188
[0755] <212> PRT
[0756] <400> 188
[0757] NANNLQN
[0758] <210> 189
[0759] <212> PRT
[0760] <400> 189
[0761] QQYNSYPNT
[0762] <210> 190
[0763] <212> PRT
[0764] <400> 190
[0765] TTYWG
[0766] <210> 191
[0767] <212> PRT
[0768] <400> 191
[0769] HISNSGSTNYPNPSLKS
[0770] <210> 192
[0771] <212> PRT
[0772] <400> 192
[0773] GSYYY~~SASGYFDY~~
[0774] <210> 193
[0775] <212> PRT

[0776] <400> 193
[0777] DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGQSPKLLIYLTSYRNTGVPDRFTGSGSGT
DFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYKTPYSFGGGTKLERLR
[0778] <210> 194
[0779] <212> PRT
[0780] <400> 194
[0781] QVQLEESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTGYGIYWVRQPPGKGLEWLGMIWGDGRDYN SALKSRLSI
SKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARYYGS KDYWGQGTTLTVS
[0782] <210> 195
[0783] <212> PRT
[0784] <400> 195
[0785] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSV DYGDSYLNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGS
GSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNGDPWTFGGG TKLEIK
[0786] <210> 196
[0787] <212> PRT
[0788] <400> 196
[0789] QVTLKESGPGILKPSQTL SLTCSFSGFSLSTSGMGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWDDDKYYNPSLKS QL
TISKDTSRNQVFLKITSVDAADTATYYCARKRSSVVAHY YAMDYWGQGTSVTVS
[0790] <210> 197
[0791] <212> PRT
[0792] <400> 197
[0793] QFQLTQPSSVSASVGDRVTITCERSSG DIGDSYVSWYQQKPGQPPKNVIYADDQRPSGVPDRFSGSIDG
SGNSASLTISSLQAEDAADYFCQSYDSNIDFNPVF GGGTKLEVK
[0794] <210> 197
[0795] <212> PRT
[0796] <400> 198
[0797] EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFSKYAMS WVRQAPGKGLEWVSAINYDGSTTYADSVKGRFT
LSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHPFN NFGIWFAYWGQGT LTVS
[0798] <210> 199
[0799] <212> PRT
[0800] <400> 199
[0801] DVVLTQTPLSLPVTGPGEPA SISRSSQSLESRDGNTYLEWYLQKPGQSPQVLLYGVSNRLSGVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEADVGVYYCFQATHGPFTFG QGQTKLEIKRT
[0802] <210> 200
[0803] <212> PRT
[0804] <400> 200
[0805] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLT TYHVVHVRQPPGKGLEWIGIMWRDGD TYYNSSLKSRVTI
SRDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYFCARGGTL TTPFTYWGGQGT LTVTVSS
[0806] <210> 201

[0807] <212> PRT
[0808] <400> 201
[0809] DVVLTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLESSDGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYGVSNRFSGVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEADLGVIYCFQATRDPTFGQGKLEIKRT
[0810] <210> 202
[0811] <212> PRT
[0812] <400> 202
[0813] QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLTSYHLHWIRQPPGKALEWMGLMWRDGDTSYNSRLKSRLTI
SRDTSKSQVVLMTNMDPVDATYYCARGMTLATPFLYWGGTLVTVSS
[0814] <210> 203
[0815] <212> PRT
[0816] <400> 203
[0817] MIFLYQVVHFILFTSVSGECVTQLLKDTCFEGGDITTVFTPSAKYCQVVCTYHPRCLLFT
[0818] FTAESPEDPTRWFTCVLKDSVTETLPRVNRATAISGYSFKQCSHQISACNKDIYVDLDM
[0819] KGINYNSSVAKSAQECQERCTDDVHCHFFTYATRQFPSLEHRNICLLKHTQTGTPTRITK
[0820] LDKVVSFGSLKSCALSNLACIRDIFPNTVFADSNIDSVMAPDAFVCGRICTHHPGCLFFT
[0821] FFSQEWPKESQRNLCLLKTSSEGLPSTRIKSKALSGFSLQSCRHSIPVFCHSSFYHDTD
[0822] FLGEELDIVAAKSHEACQKLCTNAVRCQFFTYTPAQASCNEGKGKCYLKLSSNGSPTKIL
[0823] HGRGGISGYTLRLCKMDNECTTKIKPRIVGGTASVRGEWPWQVTLHTTSPTQRHLCGGSI
[0824] IGNQWILTAHCFYGVESPKILRVYSGILNQSEIKEDTSFFGVQEIIHDQYKMAESGYD
[0825] IALLKLETTVNYTDSQRPICLPSKGDRNVIYTDWVTGWGYRKLDRDKIQNTLQKAKIPLV
[0826] TNEECQKRYRGHKITHKMICAGYREGGKDACKGDSGGPLSCKHNEVWHLVGITSWGEGCA
[0827] QRERPGVYTNVVEYVDWILEKTQAV

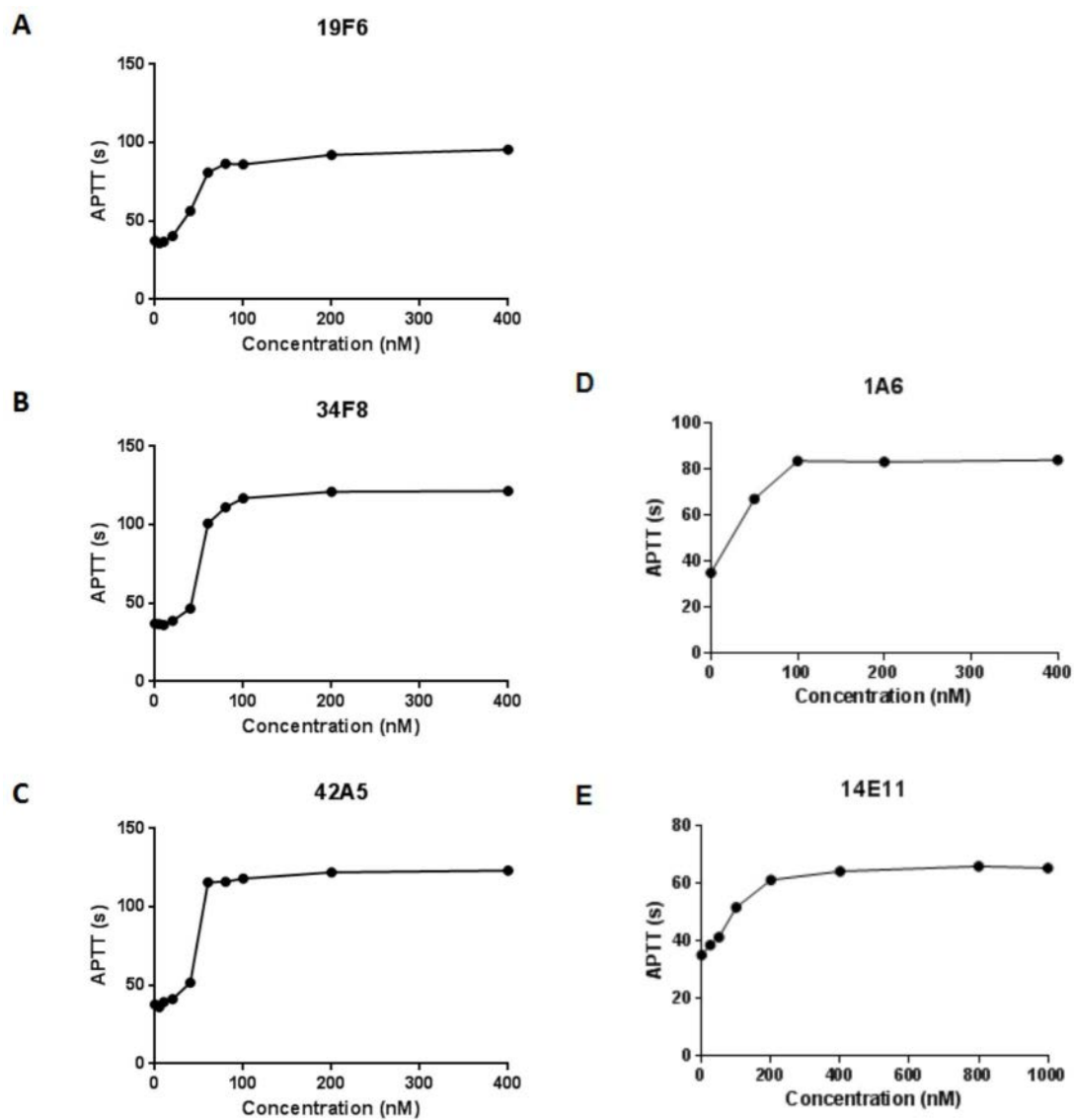


图1

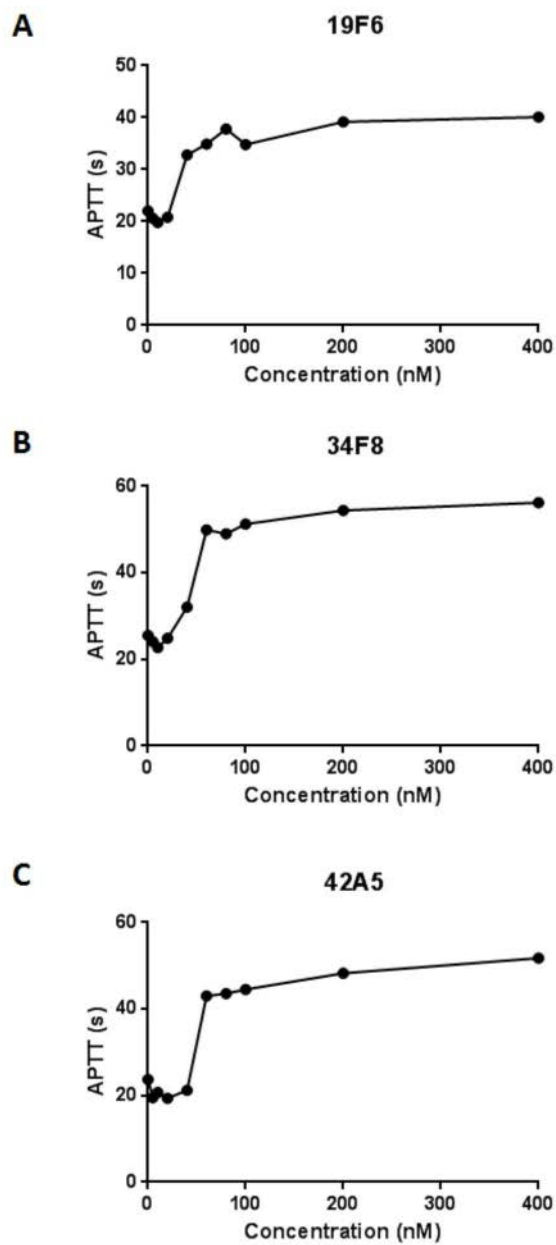


图2

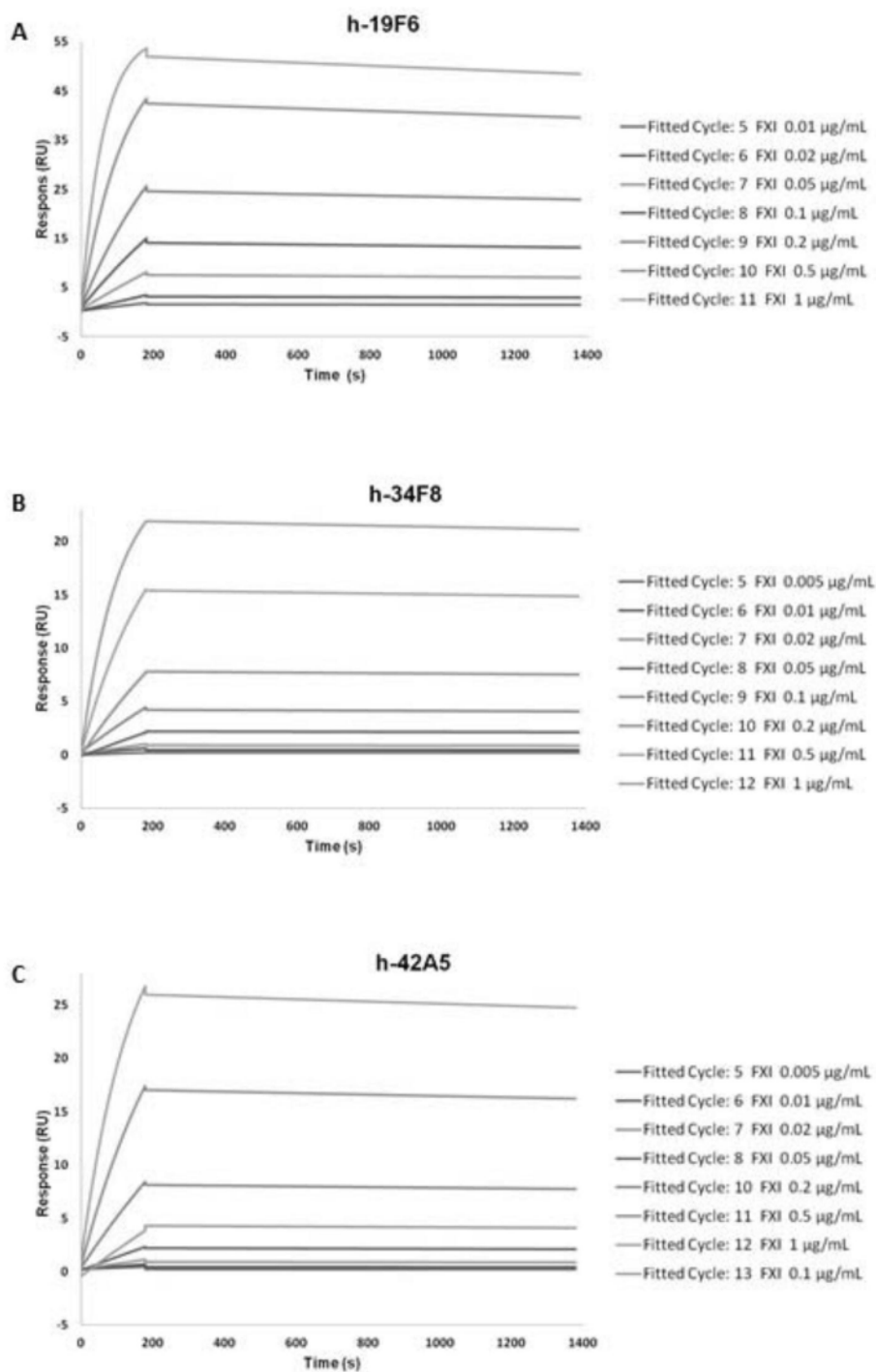


图3A-3C

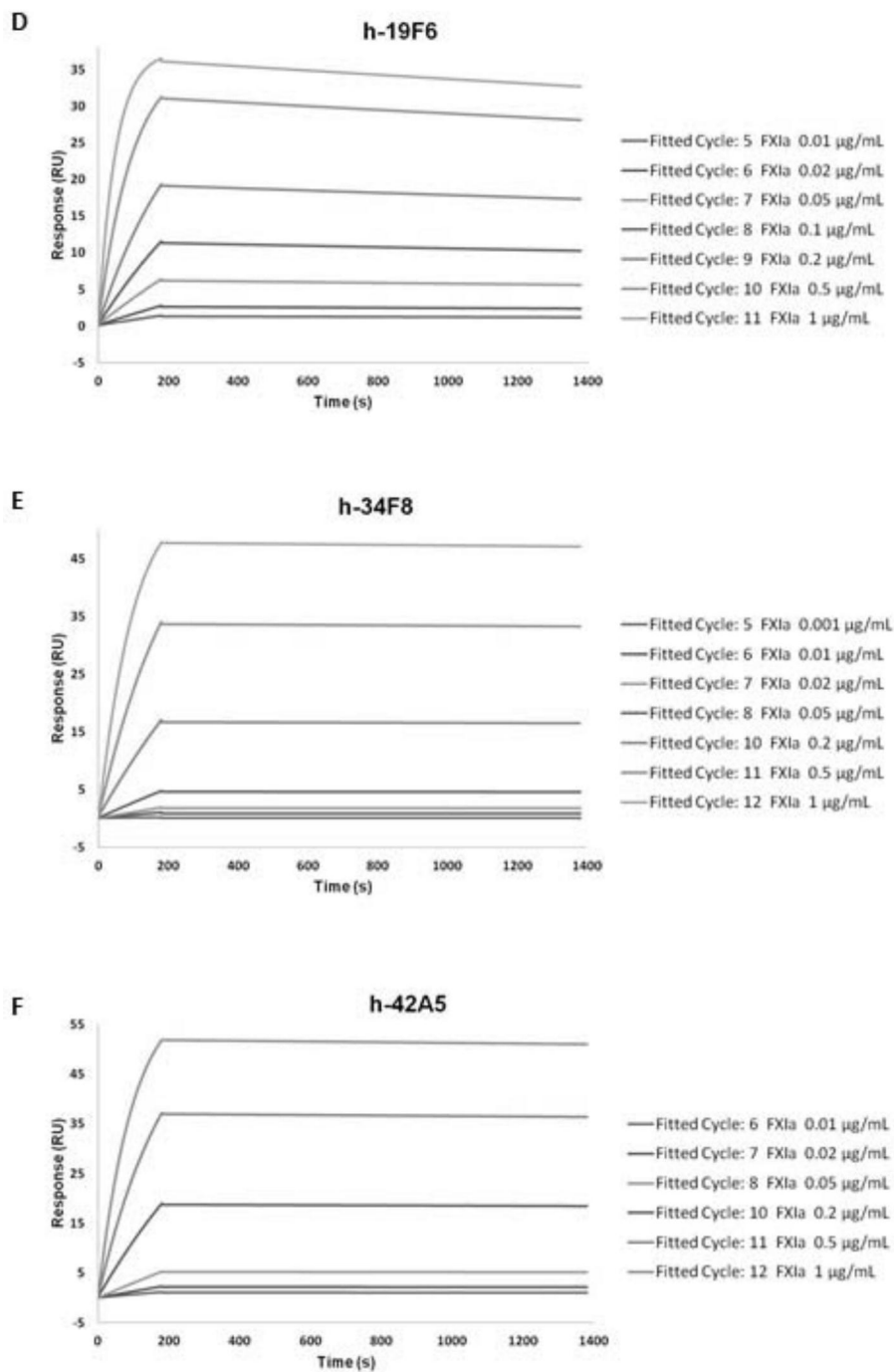


图3D-3F

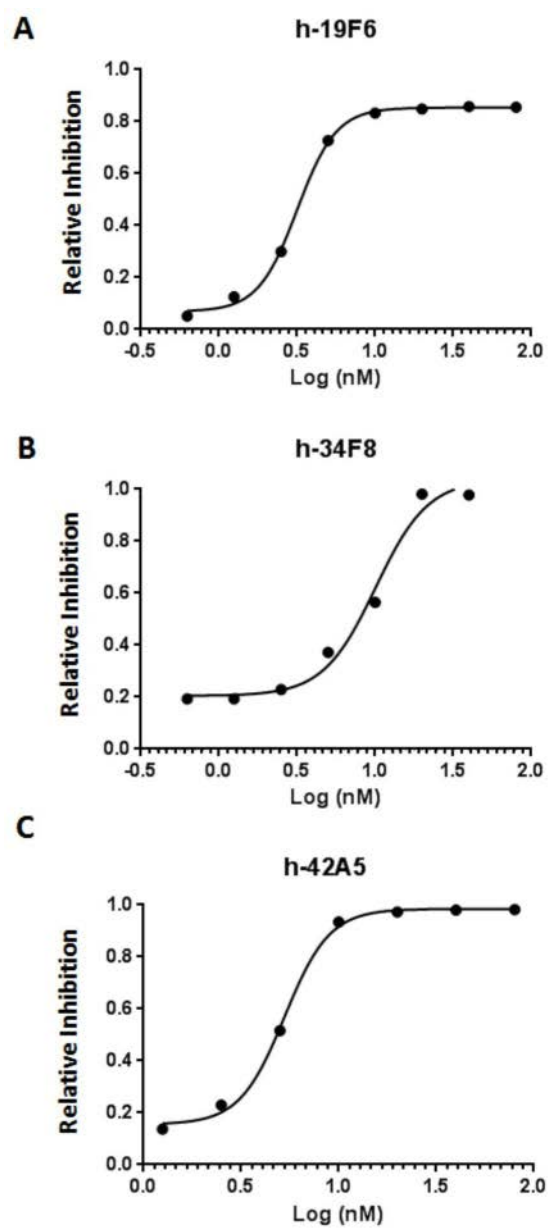


图4

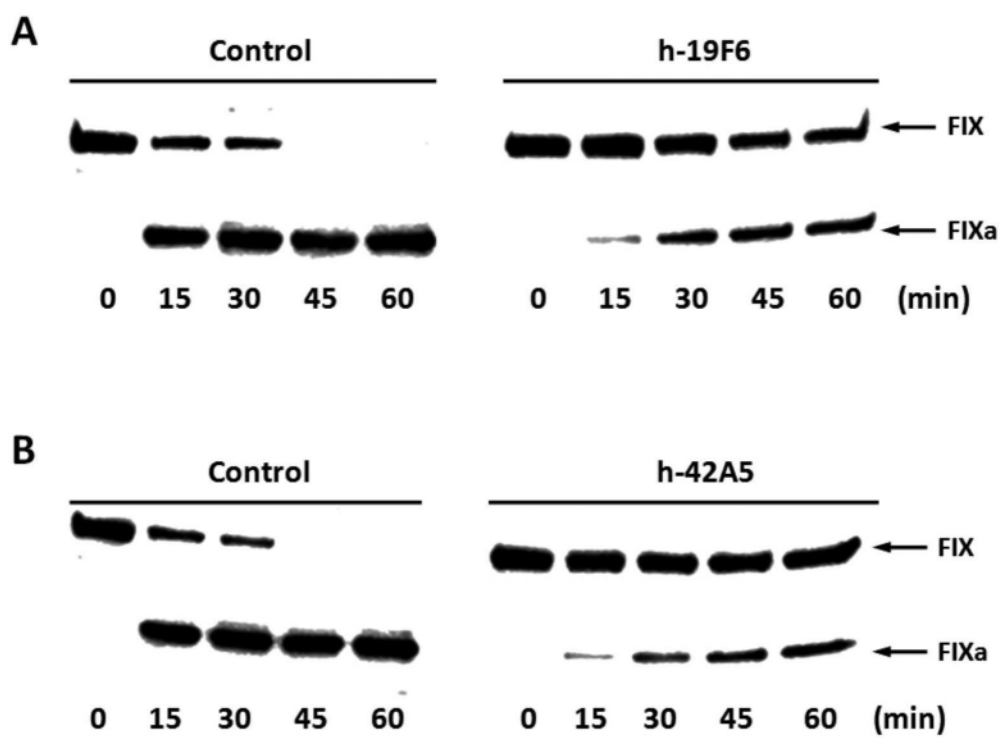


图5

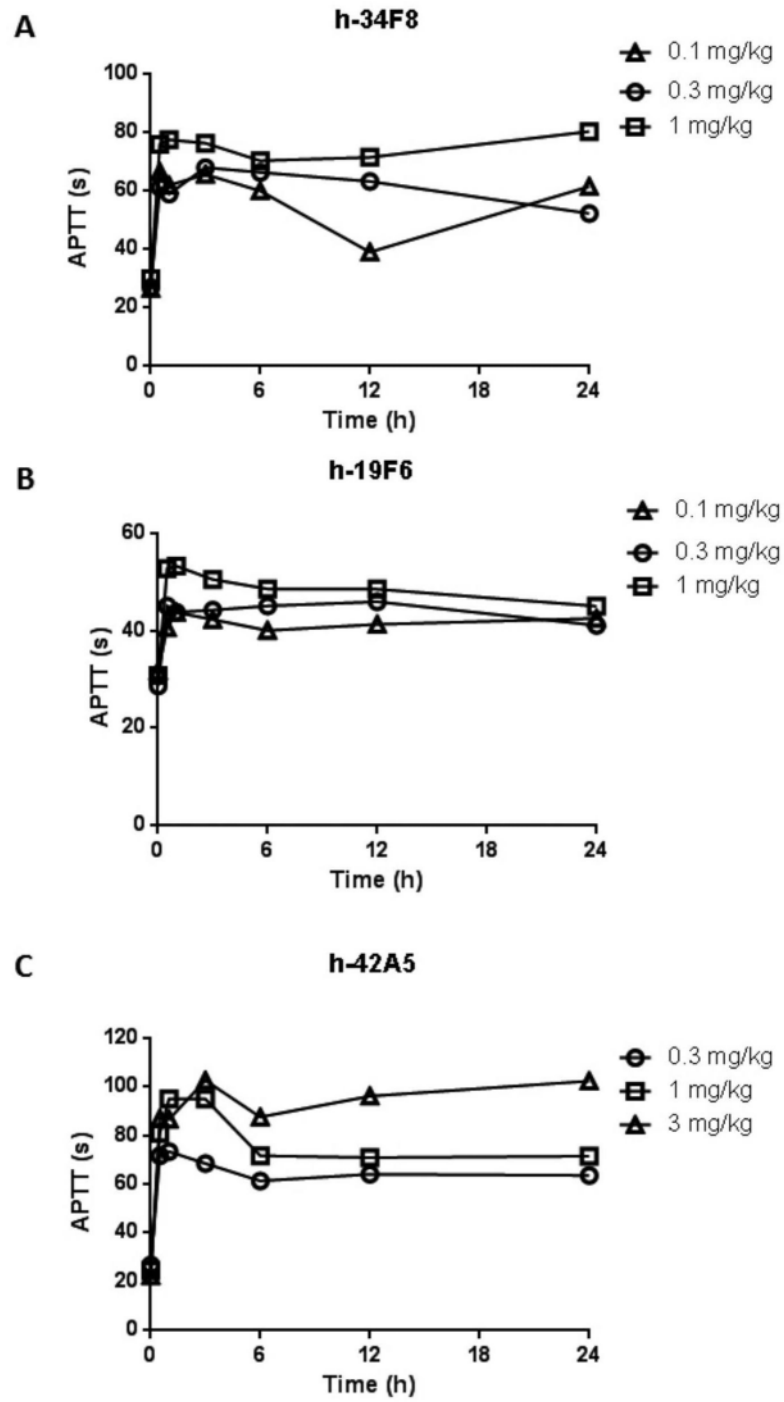


图6

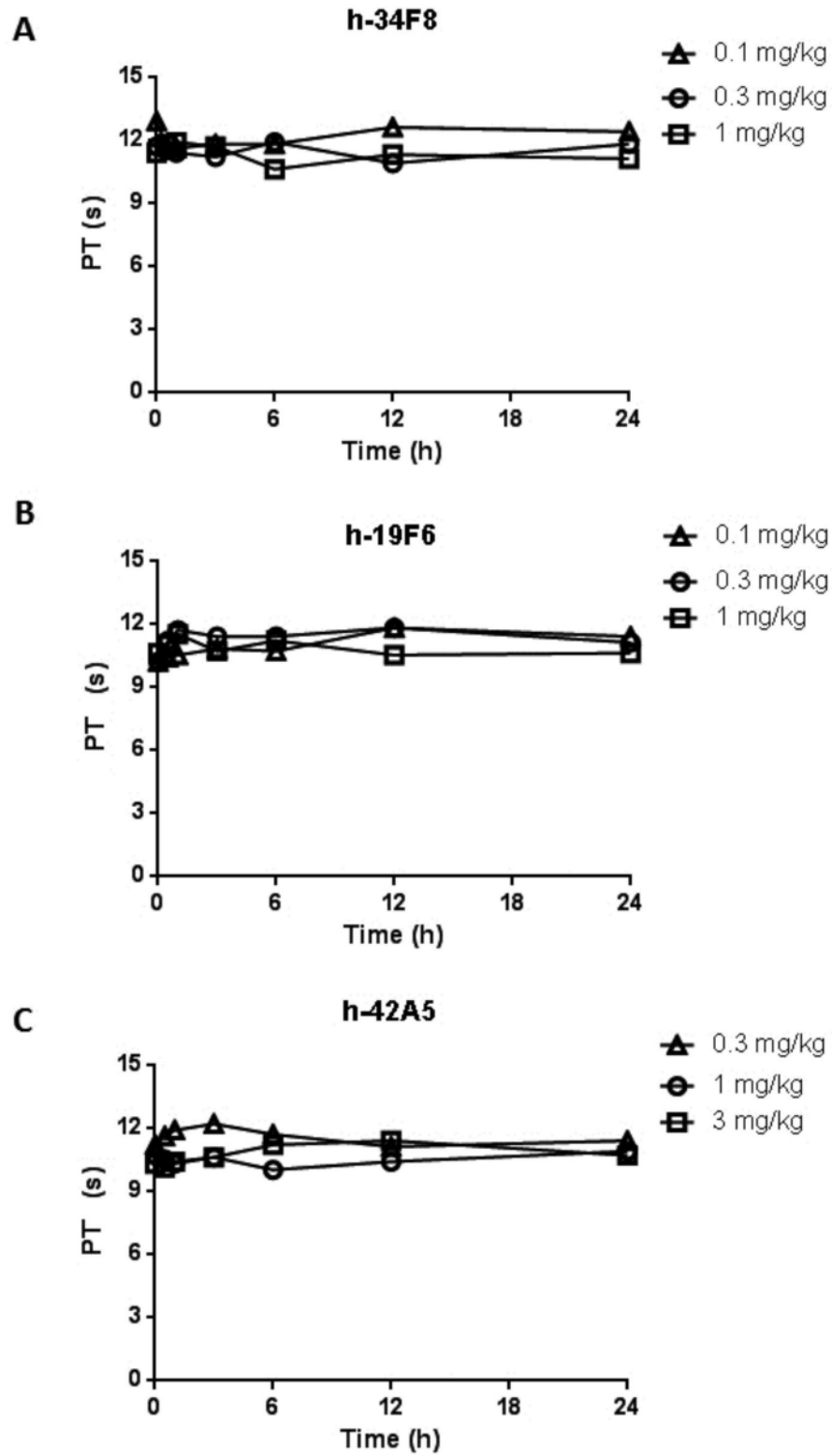


图7

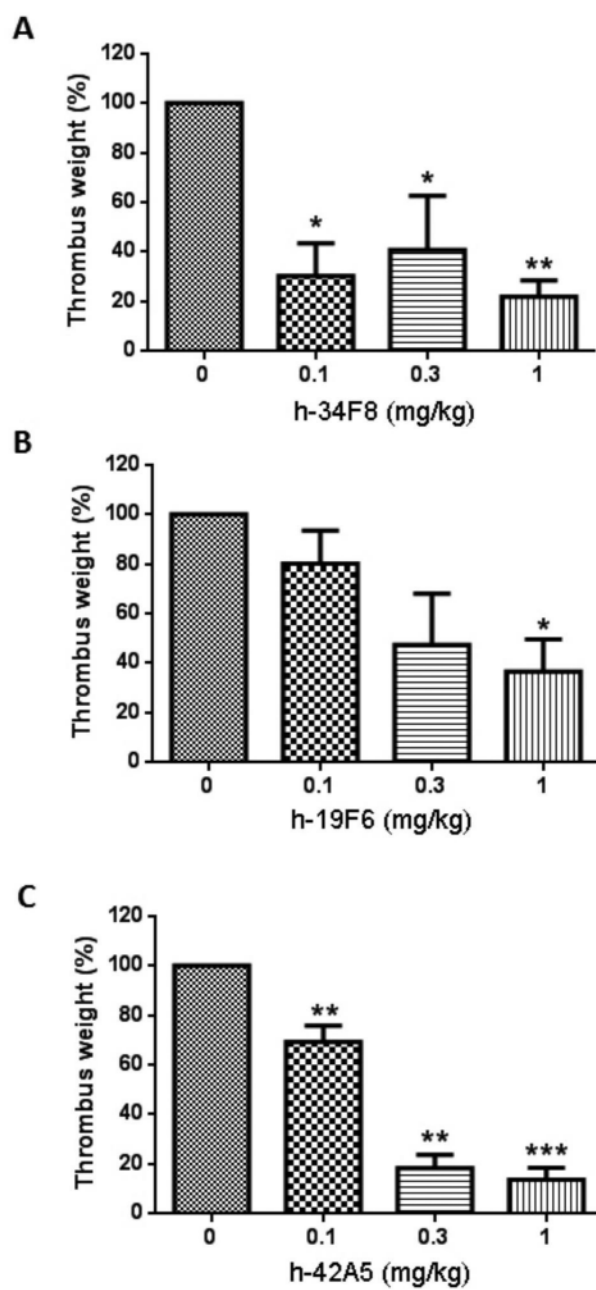


图8

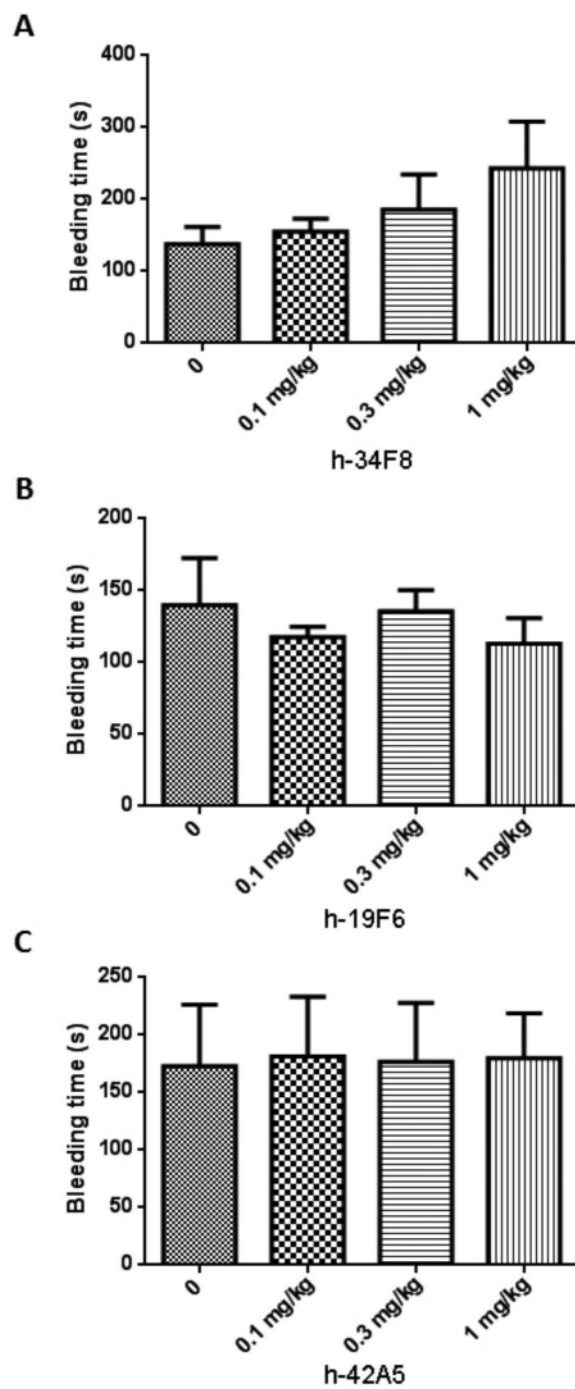


图9

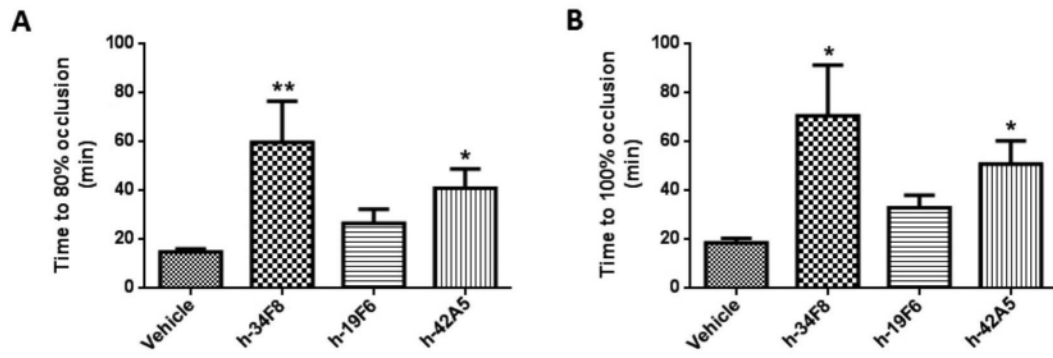


图10

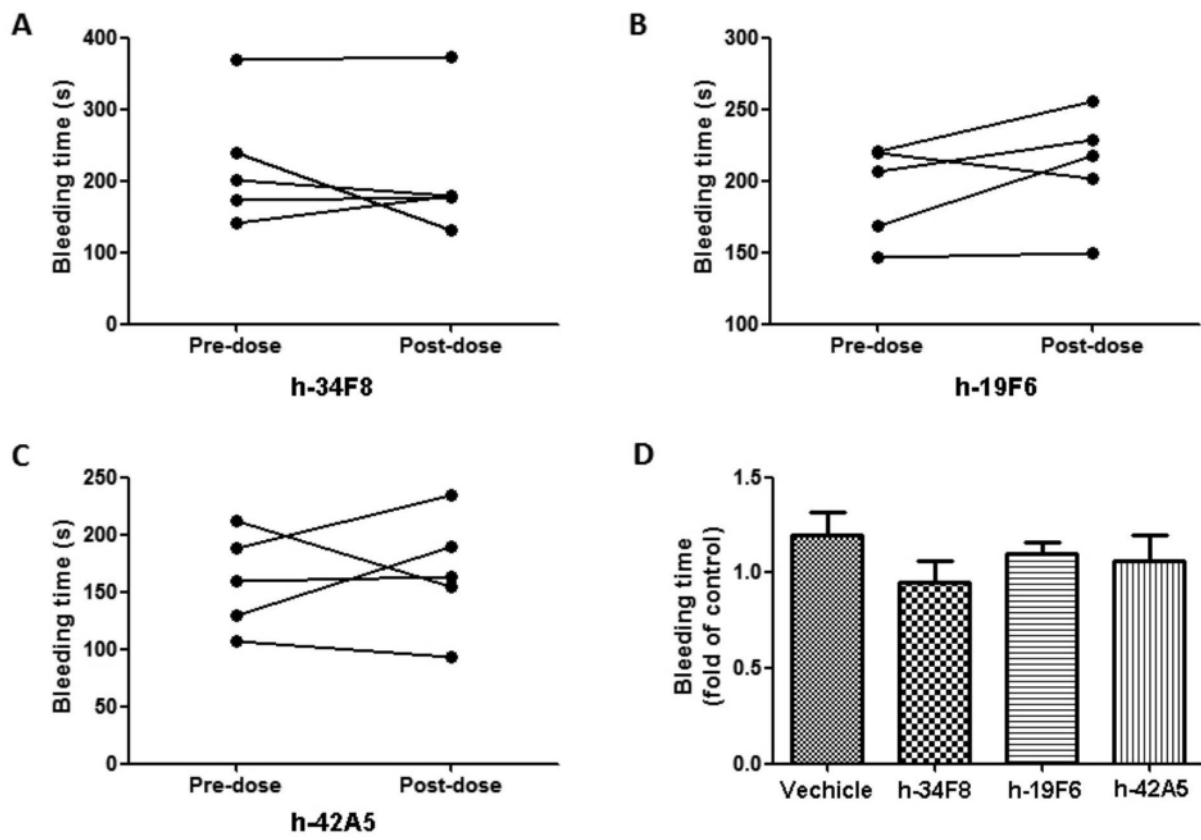


图11

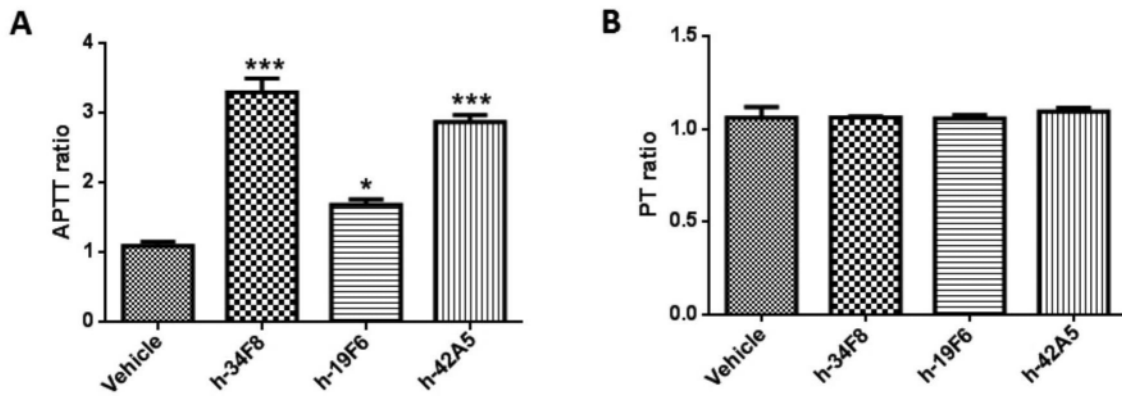


图12

MIFLYQVVHFILFTSVSGECVTQLLKDTCFEGGDITTVFTPSAKYCQVVCTYHPRCLLFT
 FTAESPSEDPTRWFTCVLKDSVTETLPRVNRATAISGYSFKQCSHQISACNKDIYVDLDM
 KGINYNSSVAKSAQECQERCTDDVHCHFFTYATRQFPSLEHRNICLLKHTQTGTPTRITK
 LDKVVSGFSLKSCALSNLACIRDIFPNTVFADSNIDSVMAPDAFVCGRICTHHPGCLFFT
 FFSQEWPKESQRNLCLLKTSSEGLPSTRIKKSALSGFSLQSCRHSIPVFCHSSFYHDTD
 FLGEELDIVAAKSHEACQKLCTNAVRCQFFTYTPAQASCNEGKGKCYLKLSSNGSPTKIL
 HGRGGISGYTLRLCKMDNECTTKIKPRIVGGTASVRGEWPQVTLHTTSPTQRHLCGGSI
 IGNQWILTAAHCFYGVESPKILRVYSGILNQSEIKEDTSFFGVQEIIHDQYKMAESGYD
 IALLKLETTVNYTDSQRPICLPSKGDRNVIYTDWVTGWGYRKLRLDKIQNTLQAKIPLV
 TNEECQKRYRGHKITHKMICAGYREGGKDACKGDSGGPLSCKHNEVWHLVGITSWGEGCA
 QRERPGVYTNVVEYVDWILEKTQAV

图13