



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I833742 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：108111549

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 01 日

(51)Int. Cl. : C07K16/18 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2018/04/03 美國

62/652,253

(71)申請人：美商恩格姆生物製藥公司(美國) NGM BIOPHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：杜伊 戴娜 妍 梅 DUEY, DANA YEN MEI (US)；劉中豪 LIU, ZHONGHAO (CN)；湯 捷 TANG, JIE (US)；王 雁 WANG, YAN (US)；尹軼苑 YIN, YIYUAN (CN)；翟 文武 ZHAI, WENWU (US)；希碧 雅瑞德 馬丁 HIGBEE, JARED MARTIN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2004031240A1

WO 2010136311A2

審查人員：吳卓翰

申請專利範圍項數：32 項 圖式數：6 共 359 頁

(54)名稱

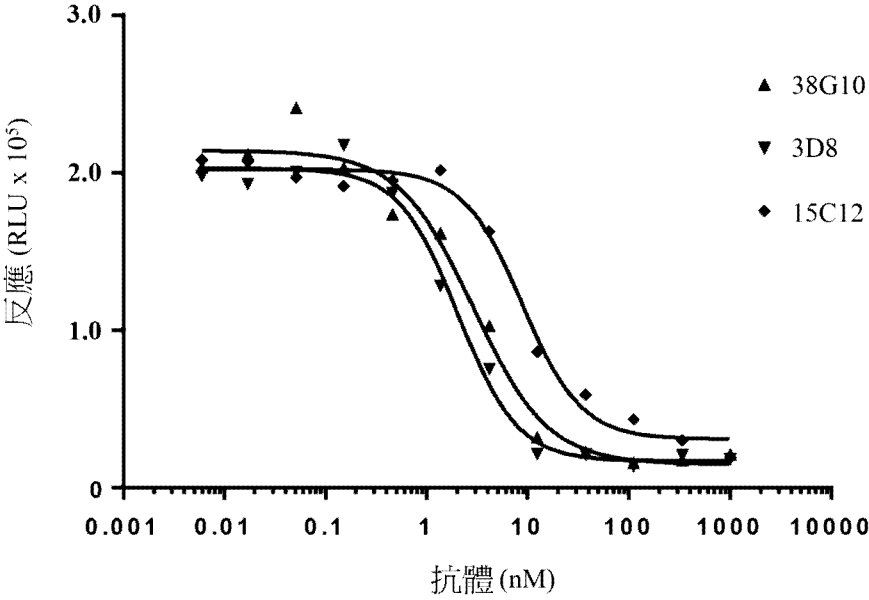
C 3 結合劑及其使用方法

(57)摘要

本發明提供特異性結合補體組分 C3 (包括人類 C3)之結合劑，例如抗體(包括單鏈可變片段)；包含該等結合劑之組合物以及該等結合劑及該等組合物之使用方法。本發明亦提供相關的編碼該等結合劑之多核苷酸及載體以及包含該等多核苷酸及載體之細胞。

The present disclosure provides binding agents, such as antibodies (including single chain variable fragments), that specifically bind complement component C3, including human C3, compositions comprising same, and methods of their use. The disclosure also provides related polynucleotides and vectors encoding the binding agents and cells comprising same.

指定代表圖：



【圖 1】



I833742

【發明摘要】

【中文發明名稱】 C3 結合劑及其使用方法

【英文發明名稱】 C3-BINDING AGENTS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明提供特異性結合補體組分 C3 (包括人類 C3)之結合劑，例如抗體(包括單鏈可變片段)；包含該等結合劑之組合物以及該等結合劑及該等組合物之使用方法。本發明亦提供相關的編碼該等結合劑之多核苷酸及載體以及包含該等多核苷酸及載體之細胞。

【英文】

The present disclosure provides binding agents, such as antibodies (including single chain variable fragments), that specifically bind complement component C3, including human C3, compositions comprising same, and methods of their use. The disclosure also provides related polynucleotides and vectors encoding the binding agents and cells comprising same.

【指定代表圖】 圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 C3 結合劑及其使用方法

【英文發明名稱】 C3-BINDING AGENTS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明概言之係關於結合補體組分 C3 (C3)之藥劑，特別係結合人類 C3 之抗體，以及使用該等藥劑之治療方法。

【先前技術】

【0002】 補體級聯主要涉及偵測及去除外來病原體，例如細菌。補體系統包括超過 30 種細胞相關蛋白及週期蛋白(例如，C1、C1q、C1r、C1s、C2、C3、C3a、C3b、C4、因子 B、因子 D、因子 H、因子 I)。有三種活化補體之主要途徑，經典途徑(CP)、凝集素途徑(MBL)及替代途徑(AP)。

【0003】 三種補體途徑由不同因子引發，每種因子導致補體組分 C3 之裂解。當 C1 複合物結合特定的抗原-抗體複合物，通常係免疫球蛋白 M (IgM)、IgG3 或 IgG1 時，活化經典補體途徑。此誘導 C1 複合物之構形變化，使其裂解 C4 及 C2 以產生 C4bC2b 複合物。C4bC2b 充當經典途徑之 C3 轉化酶。當甘露糖結合凝集素(MBL)與微生物上之含甘露糖之多醣結合時，凝集素補體途徑被活化，啟動 MBL-MBL 相關絲胺酸蛋白酶複合物對 C4 及 C2 之裂解。如在經典途徑中，C4bC2b 複合物形成凝集素途徑之 C3 轉化酶。三者中最古老之進化信號傳導途徑替代補體途徑與經典途徑及凝集素途徑無關地起作用，並且充當該兩種途徑之放大環。替代補體途徑藉由 C3 之緩慢、自發水解而經歷低水準之自活化。一旦水解，C3 (H₂O)結合補體因子 B，其隨後被補體因子 D 裂解成 C3 (H₂O)Bb，形成替代補體途徑之 C3 轉化酶。此等不同之途徑會聚於將補體組分 C3 裂解成 C3a 及 C3b。在宿主細胞上，內源因子使補體級聯停止。在病原體上，補體級聯繼續補體組分 C5 之裂解，其經由吞噬作用、發炎及最終之膜攻擊複合物(MAC)

活化而引發細胞死亡(*Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 第 5 版; 章節: *The complement system and innate immunity*; New York: Garland Science; 2001)。

【0004】 雖然補體系統傳統上被認為係免疫系統之一部分，即對外來病原體之防護，補體活性亦在維持健康組織中起作用。例如，補體途徑促進凋亡細胞之清除。然而，不適當或過度之補體活化被認為係許多疾病及病症之原因或促成因素。

【0005】 認為涉及補體活化之疾病中之一者係年齡相關性黃斑變性(AMD)。AMD 係發達國家老年人視力喪失之主要原因且全球患病者約佔全球人口之 9%。有兩種類型之 AMD，乾性(約 85-90%之患者)及濕性(約 10-15%之患者)。當在視網膜及黃斑下生長異常血管(稱為脈絡膜新生血管形成或 CNV)時發生濕性 AMD。此等新血管可能會出血並使液體洩漏，導致黃斑自其正常平坦之位置凸起或抬起，從而扭曲或破壞中央視力。在此等情況下，視力喪失可能係迅速及嚴重的。乾性 AMD 之特徵在於在視網膜下形成玻璃疣。地圖狀萎縮(GA)係乾性 AMD 之晚期(後期)形式。GA 之特徵在於視網膜色素上皮(RPE)區域之逐漸喪失、光感受器(視桿細胞及視錐細胞)之喪失、神經視網膜之喪失及脈絡膜毛細管層之喪失。此等細胞及/或組織中之一者或多者之喪失導致永久性中央視力喪失。儘管在開發用於濕性 AMD 之新療法，特別係 VEGF 抑制劑之使用方面已經取得了一些進展，但是沒有用於乾性 AMD 及/或 GA 之經批准之治療方法。因此，需要新的治療劑及使用彼等藥劑治療 AMD 之方法。

【發明內容】

【0006】 本發明提供結合補體組分 C3 (例如，SEQ ID NO: 1)之藥劑。該等藥劑包括但不限於特異性結合 C3 之多肽，例如抗體。此等藥劑在本文中可稱為「C3 結合劑」。本發明提供了製備及使用 C3 結合劑之方法。在一些實施例中，C3

結合劑抑制 C3 活性。在一些實施例中，C3 結合劑抑制補體活化。在一些實施例中，C3 結合劑抑制經典補體途徑、替代補體途徑或經典補體途徑及替代補體途徑二者之活化。在一些實施例中，C3 結合劑用於組合療法中。在一些實施例中，C3 結合劑與至少一種另外之治療劑組合使用。

【0007】 本發明亦提供了包含本文所述之 C3 結合劑之組合物。在一些實施例中，本發明提供了包含本文所述之 C3 結合劑之醫藥組合物。亦提供了編碼 C3 結合劑之多核苷酸及/或載體以及製備該等藥劑之方法。提供了包含或產生本文所述之 C3 結合劑之細胞。亦提供了包含本文所述之多核苷酸及/或載體之細胞。

【0008】 在一態樣中，本發明提供結合 C3 (例如，SEQ ID NO: 1)之藥劑。在一些實施例中，藥劑結合人類 C3 (例如，SEQ ID NO: 1)。在一些實施例中，藥劑結合食蟹猴(*cynomolgus monkey*)(「食蟹猴(*cyno*)」)C3 (例如，SEQ ID NO: 32)。在一些實施例中，藥劑結合人類 C3 及食蟹猴 C3。在一些實施例中，藥劑係抗體。在一些實施例中，藥劑係結合人類 C3 之抗體。在一些實施例中，藥劑係結合食蟹猴 C3 之抗體。在一些實施例中，藥劑係結合人類 C3 及食蟹猴 C3 之抗體。在一些實施例中，藥劑係結合人類 C3 並且不結合小鼠 C3 之抗體。在一些實施例中，該藥劑不以可偵測水準結合小鼠 C3。在一些實施例中，藥劑係結合人類 C3 並且不結合大鼠 C3 之抗體。在一些實施例中，該藥劑不以可偵測水準結合大鼠 C3。在一些實施例中，藥劑係結合人類 C3 並且不結合人類 C3b 之抗體。在一些實施例中，該藥劑不以可偵測之水準結合人類 C3b。在一些實施例中，藥劑係結合人類 C3 之抗體，其親和力比該抗體對人類 C3b 之親和力大至少 50 倍。在一些實施例中，藥劑係結合人類 C3 之抗體，其親和力比該抗體對人類 C3b 之親和力大至少 100 倍。在一些實施例中，如本文所述或熟習此項技術者已知在 Biacore 系統中使用表面電漿子共振(SPR)技術量測親和力。

【0009】 在一態樣中，本發明提供特異性結合人類 C3 (例如，SEQ ID NO: 1) 並且具有以下性質中之至少一者或更多者(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12)之藥劑(例如，抗體)：(a)結合至食蟹猴 C3 (例如，SEQ ID NO: 32)，(b)抑制 C3 裂解，(c)抑制 C3 裂解及 C3a 釋放，(d)抑制替代補體途徑之活化(例如，如藉由溶血檢定所評估)，(e)抑制經典補體途徑之活化(例如，如藉由溶血檢定所評估)，(f)抑制替代補體途徑及經典補體途徑之活化(例如，如藉由溶血檢定所評估)，(g)不能可偵測地結合至因子 Bb，(h)不能可偵測地結合至 C3d，(i)不能可偵測地結合至 C3a，(j)不能可偵測地結合至 C3b，(k)不能可偵測地結合至 iC3b，(l)不能可偵測地結合至因子 Bb 及 C3d，(m)不能可偵測地結合至因子 Bb、C3d 及 C3a，(n)不能可偵測地結合至因子 Bb、C3d、C3a、C3b 及 iC3b，(o)以比坎普他汀(compstatin)更大之親和力結合至人類 C3 (例如，SEQ ID NO: 1)，及(p)在人類玻璃狀液中具有約 4-5 天之半衰期。在某些實施例中，C3 結合劑抑制經典補體途徑之活化(例如，如藉由溶血檢定所評估)。在一些實施例中，C3 結合劑抑制替代補體途徑及經典補體途徑之活化(例如，如藉由溶血檢定所評估)。在某些實施例中，C3 結合劑包含：(a)包含 SEQ ID NO: 7 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 8 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；(b)包含 SEQ ID NO: 7 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 13 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；(c)包含 SEQ ID NO: 7 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 14 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；(d)包含 SEQ ID NO: 7 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 15 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID

NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；(e) 包含 SEQ ID NO: 7 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 16 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；或(f) 包含 SEQ ID NO: 7 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 17 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 7 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 14 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3。在某些實施例中，C3 結合劑包含：(a) 包含 SEQ ID NO: 20 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區；(b) 包含 SEQ ID NO: 21 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區；(c) 包含 SEQ ID NO: 22 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區；(d) 包含 SEQ ID NO: 23 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區；或(e) 包含 SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 21 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。

【0010】 在另一態樣中，本發明提供特異性結合人類 C3 並且具有以下性質中之至少一者或更多者(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12)之藥劑(例如，抗體)：(a)結合至食蟹猴 C3 (例如，SEQ ID NO: 32)，(b)抑制 C3 裂解，(c)抑制 C3 裂解及 C3a 釋放，(d)抑制替代補體途徑之活化(例如，如藉由溶血檢定所評估)，(e)抑制經典補體途徑之活化(例如，如藉由溶血檢定所評估)，(f)抑制替代補體途徑及經典補體途徑之活化(例如，如藉由溶血檢定所評估)，(g)不能可偵測地結合至因子 Bb，(h)不能可偵測地結合至 C3d，(i)不能可偵測地結合至 C3a，

(j)不能可偵測地結合至 C3b，(k)不能可偵測地結合至 iC3b，(l)不能可偵測地結合至因子 Bb 及 C3d，(m)不能可偵測地結合至因子 Bb、C3d 及 C3a，(n)不能可偵測地結合至因子 Bb、C3d、C3a、C3b 及 iC3b，(o)以比坎普他汀更大之親和力結合至人類 C3 (例如，SEQ ID NO: 1)，及(p)在人類玻璃狀液中具有約 4-5 天之半衰期，其中該抗體或抗原結合片段用於預防或治療選自 AMD、黃斑變性、糖尿病性視網膜病變、早產兒視網膜病變、黃斑營養不良、視網膜營養不良、眼色素層炎、角膜炎、鞏膜炎、色素性視網膜炎、脈絡膜新生血管形成、視網膜新生血管形成及眼部發炎之疾病。在某些實施例中，該疾病係 AMD。在某些實施例中，該藥劑(例如，抗體或其抗原結合片段)抑制替代補體途徑及經典補體途徑之活化(例如，如藉由溶血檢定所評估)。

【0011】 在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含：(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1；包含 YIYPHNGGTTYNQNF TG (SEQ ID NO: 8)、YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 13)、YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 14)、YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 15)、YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 16)或 YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 17)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3；及/或(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含：包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1；包含 YIYPHNGGTTYNQNF TG (SEQ ID NO: 8)、YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 13)、YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 14)、YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 15)、YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 16)或 YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 17)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3。

在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含：包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含：(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1；包含 YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO: 8)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3；及(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含：(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1；包含 YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 13)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3；及(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含：(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1；包含 YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 14)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3；及(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含：(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1；包含 YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 15)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3；及(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含：(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1；

包含 YIYPHEGGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 16) 之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9) 之重鏈 CDR3；及(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10) 之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11) 之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12) 之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含：(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1；包含 YIYPHQGGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 17) 之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9) 之重鏈 CDR3；及(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10) 之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11) 之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12) 之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，藥劑係抗體。

【0012】 在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含：包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNGGGTTYNNQNFTG (SEQ ID NO: 8)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含：包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNGGGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 13)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含：包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNAGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 14)，

重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9), 輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10), 輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11), 並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。在某些實施例中, 特異性結合 C3 之藥劑(例如, 抗體)包含: 包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區, 及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區, 其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7), 重鏈 CDR2 包含 YIYPHNTGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 15), 重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9), 輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10), 輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11), 並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。在某些實施例中, 特異性結合 C3 之藥劑(例如, 抗體)包含: 包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區, 及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區, 其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7), 重鏈 CDR2 包含 YIYPHEGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 16), 重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9), 輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10), 輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11), 並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。在某些實施例中, 特異性結合 C3 之藥劑(例如, 抗體)包含: 包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區, 及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區, 其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7), 重鏈 CDR2 包含 YIYPHQGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 17), 重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9), 輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10), 輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11), 並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。

【0013】 在一些實施例中, 特異性結合 C3 之藥劑(例如, 抗體)亦包含(a)重鏈框架區(FR)1、重鏈 FR2、重鏈 FR3 及重鏈 FR4; 及/或(b)輕鏈 FR1、輕鏈 FR2、輕鏈 FR3 及輕鏈 FR4。在一些實施例中, 特異性結合 C3 之藥劑(例如, 抗體)包

含重鏈 FR1、重鏈 FR2、重鏈 FR3 及重鏈 FR4。在一些實施例中，藥劑包含輕鏈 FR1、輕鏈 FR2、輕鏈 FR3 及輕鏈 FR4。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含(a)重鏈 FR1、重鏈 FR2、重鏈 FR3 及重鏈 FR4；及(b)輕鏈 FR1、輕鏈 FR2、輕鏈 FR3 及輕鏈 FR4

【0014】 在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含：(a) 與 SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 具有至少 90%序列一致性之重鏈可變區；及/或(b) 與 SEQ ID NO: 19 或 SEQ ID NO: 25 具有至少 90%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 18 具有至少 95%序列一致性之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 19 具有至少 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 20 具有至少 95%序列一致性之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 25 具有至少 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 21 具有至少 95%序列一致性之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 25 具有至少 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 22 具有至少 95%序列一致性之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 25 具有至少 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 23 具有至少 95%序列一致性之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 25 具有至少 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 24 具有至少 95%序列一致性之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 25 具有至少 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 18 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 19 之輕鏈可變區。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 20

之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 21 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 22 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 23 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，藥劑係抗體。

【0015】 在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含來自以下各者之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3，及/或輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3：(a) 稱為 38G10 之抗體，其包含有包含 SEQ ID NO: 18 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 19 之輕鏈可變區；(b) 稱為 Hz38G10 之抗體，其包含有包含 SEQ ID NO: 20 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區；(c) 稱為 Hz38G10(G56A)之抗體，其包含有包含 SEQ ID NO: 21 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區；(d) 稱為 Hz38G10(G56T)之抗體，其包含有包含 SEQ ID NO: 22 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區；(e) 稱為 Hz38G10(N55E)之抗體，其包含有包含 SEQ ID NO: 23 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區，或(f) 稱為 Hz38G10(N55Q)之抗體，其包含有包含 SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。

【0016】 在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含來自重鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及來自輕鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中每個 CDR 根據示例性定義、Chothia 定義、AbM 定義、Kabat 定義或 contact 定義來定義。因此，在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含來自包含 SEQ ID NO: 18 之重鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3 及來自包含 SEQ

ID NO: 19 之輕鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含來自包含 SEQ ID NO: 20 之重鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3 及來自包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含來自包含 SEQ ID NO: 21 之重鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3 及來自包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含來自包含 SEQ ID NO: 22 之重鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3 及來自包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含來自包含 SEQ ID NO: 23 之重鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3 及來自包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含來自包含 SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3 及來自包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3。

【0017】 在一些實施例中，C3 結合劑係抗體，其包含 SEQ ID NO: 27 之重鏈及/或 SEQ ID NO: 31 之輕鏈。在一些實施例中，C3 結合劑係抗體，其包含 SEQ ID NO: 27 之重鏈及 SEQ ID NO: 31 之輕鏈。在一些實施例中，C3 結合劑係抗體，其包含 SEQ ID NO: 29 之重鏈及/或 SEQ ID NO: 31 之輕鏈。在一些實施例中，C3 結合劑係抗體，其包含 SEQ ID NO: 29 之重鏈及 SEQ ID NO: 31 之輕鏈。

【0018】 在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 91 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 92 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 91 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 92 所示之胺基酸序列之輕鏈可變

區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)，重鏈 CDR2 包含 NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 39)，並且重鏈 CDR3 包含 GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO: 40)。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中輕鏈 CDR1 包含 RASENIYSYLA (SEQ ID NO: 41)，輕鏈 CDR2 包含 NAKTLAE (SEQ ID NO: 42)，並且輕鏈 CDR3 包含 QHYYGTPYT (SEQ ID NO: 43)。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)，重鏈 CDR2 包含 NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 39)，重鏈 CDR3 包含 GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO: 40)，輕鏈 CDR1 包含 RASENIYSYLA (SEQ ID NO: 41)，輕鏈 CDR2 包含 NAKTLAE (SEQ ID NO: 42)，並且輕鏈 CDR3 包含 QHYYGTPYT (SEQ ID NO: 43)。

【0019】 在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 93 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 94 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 93 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 94 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)，重鏈 CDR2 包含 NINPYYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 44)，並且重鏈 CDR3 包含 ENYDFVGFAY (SEQ ID NO: 45)。在一

些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中輕鏈 CDR1 包含 RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 46)，輕鏈 CDR2 包含 VTSNLAS (SEQ ID NO: 47)，並且輕鏈 CDR3 包含 QQWSTNPLT (SEQ ID NO: 48)。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)，重鏈 CDR2 包含 NINPYYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 44)，重鏈 CDR3 包含 ENYDFVGFAY (SEQ ID NO: 45)，輕鏈 CDR1 包含 RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 46)，輕鏈 CDR2 包含 VTSNLAS (SEQ ID NO: 47)，並且輕鏈 CDR3 包含 QQWSTNPLT (SEQ ID NO: 48)。

【0020】 在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 95 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 96 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 95 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 96 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYSFTGYNMH (SEQ ID NO: 49)，重鏈 CDR2 包含 NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO: 50)，並且重鏈 CDR3 包含 GIYYYGTYGYPYFDF (SEQ ID NO: 51)。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中輕鏈 CDR1 包含 RASQDINNYLN (SEQ ID NO: 52)，輕鏈 CDR2 包含 YTSRLHS (SEQ ID NO: 53)，並且輕鏈 CDR3 包含 QQGITLPWT (SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有

包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYSFTGYNMH (SEQ ID NO: 49)，重鏈 CDR2 包含 NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO: 50)，重鏈 CDR3 包含 GIYYYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO: 51)，輕鏈 CDR1 包含 RASQDINNYLN (SEQ ID NO: 52)，輕鏈 CDR2 包含 YTSRLHS (SEQ ID NO: 53)，並且輕鏈 CDR3 包含 QQGITLPWT (SEQ ID NO: 54)。

【0021】 在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 97 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 98 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 97 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 98 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDYWIN (SEQ ID NO: 55)，重鏈 CDR2 包含 NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO: 56)，並且重鏈 CDR3 包含 YGYDSWFAY (SEQ ID NO: 57)。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中輕鏈 CDR1 包含 KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID NO: 58)，輕鏈 CDR2 包含 LVSNRFS (SEQ ID NO: 59)，並且輕鏈 CDR3 包含 FQSNYLPLT (SEQ ID NO: 60)。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDYWIN (SEQ ID NO: 55)，重鏈 CDR2 包含 NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO: 56)，重鏈 CDR3 包含 YGYDSWFAY (SEQ ID NO: 57)，輕鏈 CDR1 包含 KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID NO: 58)，輕鏈

CDR2 包含 LVSNRFS (SEQ ID NO: 59), 並且輕鏈 CDR3 包含 FQSNYLPLT (SEQ ID NO: 60)。

【0022】 在某些實施例中, 特異性結合 C3 之藥劑(例如, 抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 99 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中, 特異性結合 C3 之藥劑(例如, 抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 100 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中, 特異性結合 C3 之藥劑(例如, 抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 99 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3, 及包含 SEQ ID NO: 100 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在一些實施例中, 特異性結合 C3 之藥劑(例如, 抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區, 其中重鏈 CDR1 包含 GYAFNSCWMN (SEQ ID NO: 61), 重鏈 CDR2 包含 RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO: 62), 並且重鏈 CDR3 包含 EGRNYGYEDY (SEQ ID NO: 63)。在一些實施例中, 特異性結合 C3 之藥劑(例如, 抗體)包含有包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區, 其中輕鏈 CDR1 包含 KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO: 64), 輕鏈 CDR2 包含 AASDLES (SEQ ID NO: 65), 並且輕鏈 CDR3 包含 QQANEDPRT (SEQ ID NO: 66)。在一些實施例中, 特異性結合 C3 之藥劑(例如, 抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區, 及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區, 其中重鏈 CDR1 包含 GYAFNSCWMN (SEQ ID NO: 61), 重鏈 CDR2 包含 RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO: 62), 重鏈 CDR3 包含 EGRNYGYEDY (SEQ ID NO: 63), 輕鏈 CDR1 包含 KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO: 64), 輕鏈 CDR2 包含 AASDLES (SEQ ID NO: 65), 並且輕鏈 CDR3 包含 QQANEDPRT (SEQ ID NO: 66)。

【0023】 在某些實施例中, 特異性結合 C3 之藥劑(例如, 抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 101 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施

例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 102 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 101 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 102 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GFTFSNYAMS (SEQ ID NO: 67)，重鏈 CDR2 包含 QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO: 68)，並且重鏈 CDR3 包含 RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO: 69)。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中輕鏈 CDR1 包含 KSSQSLLNSGNQKHLYT (SEQ ID NO: 70)，輕鏈 CDR2 包含 GASTRGS (SEQ ID NO: 71)，並且輕鏈 CDR3 包含 QNDHSYPYT (SEQ ID NO: 72)。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GFTFSNYAMS (SEQ ID NO: 67)，重鏈 CDR2 包含 QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO: 68)，重鏈 CDR3 包含 RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO: 69)，輕鏈 CDR1 包含 KSSQSLLNSGNQKHLYT (SEQ ID NO: 70)，輕鏈 CDR2 包含 GASTRGS (SEQ ID NO: 71)，並且輕鏈 CDR3 包含 QNDHSYPYT (SEQ ID NO: 72)。

【0024】 在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 103 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 104 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 103 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 104 所示之胺基酸序列之輕鏈可

變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GFTFSSYTMS (SEQ ID NO: 73)，重鏈 CDR2 包含 YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO: 74)，並且重鏈 CDR3 包含 RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO: 75)。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中輕鏈 CDR1 包含 KSSQSLFNSSGSQKNFLT (SEQ ID NO: 76)，輕鏈 CDR2 包含 WASTRES (SEQ ID NO: 77)，並且輕鏈 CDR3 包含 QNDYSYPLT (SEQ ID NO: 78)。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GFTFSSYTMS (SEQ ID NO: 73)，重鏈 CDR2 包含 YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO: 74)，重鏈 CDR3 包含 RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO: 75)，輕鏈 CDR1 包含 KSSQSLFNSSGSQKNFLT (SEQ ID NO: 76)，輕鏈 CDR2 包含 WASTRES (SEQ ID NO: 77)，並且輕鏈 CDR3 包含 QNDYSYPLT (SEQ ID NO: 78)。

【0025】 在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 105 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 106 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 105 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 106 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYSITSGYSLH (SEQ ID NO: 79)，重鏈 CDR2 包含 YIHYSGSTNYPNPSLKS (SEQ ID NO: 80)，並且重鏈 CDR3 包含 AWDYLDY (SEQ ID NO: 81)。在一些實施例

中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中輕鏈 CDR1 包含 RASENIYSQLA (SEQ ID NO: 82)，輕鏈 CDR2 包含 DAKTLAE (SEQ ID NO: 83)，並且輕鏈 CDR3 包含 HHHFGILYT (SEQ ID NO:84)。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYSITSGYSLH (SEQ ID NO: 79)，重鏈 CDR2 包含 YIHYSGSTNYPNPSLKS (SEQ ID NO: 80)，重鏈 CDR3 包含 AWDYLDY (SEQ ID NO: 81)，輕鏈 CDR1 包含 RASENIYSQLA (SEQ ID NO: 82)，輕鏈 CDR2 包含 DAKTLAE (SEQ ID NO: 83)，並且輕鏈 CDR3 包含 HHHFGILYT (SEQ ID NO:84)。

【0026】 在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 107 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 108 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 107 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 108 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYSITSGYYWN (SEQ ID NO: 85)，重鏈 CDR2 包含 YIRYDGSNNYPNPSLKN (SEQ ID NO: 86)，並且重鏈 CDR3 包含 HYG YDGGAFDF (SEQ ID NO: 87)。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中輕鏈 CDR1 包含 RTSENIYNYLV (SEQ ID NO: 88)，輕鏈 CDR2 包含 NAKTLEE (SEQ ID NO: 89)，並且輕鏈 CDR3 包含 QHHYGTPFT (SEQ ID NO: 90)。在一些實施例中，特異性結合 C3 之藥劑(例如，抗體)包含有

包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYSITSGYYWN (SEQ ID NO: 85)，重鏈 CDR2 包含 YIRYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID NO: 86)，重鏈 CDR3 包含 HYG YDGGAFDF (SEQ ID NO: 87)，輕鏈 CDR1 包含 RTSENIYNYLV (SEQ ID NO: 88)，輕鏈 CDR2 包含 NAKTLEE (SEQ ID NO: 89)，並且輕鏈 CDR3 包含 QHHYGTPFT (SEQ ID NO: 90)。

【0027】 在本發明之另一個態樣中，本文提供了與任何本文所述 C3 結合劑競爭結合至 C3 之抗體。在一些實施例中，本文中提供與參照抗體競爭結合至 C3 之抗體，其中參照抗體包含：(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1；包含 YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO: 8)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3；及(b) 包含 KASENVDTYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，本文中提供與參照抗體競爭結合至 C3 之抗體，其中參照抗體包含：(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1；包含 YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 13)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3；及(b) 包含 KASENVDTYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，本文中提供與參照抗體競爭結合至 C3 之抗體，其中參照抗體包含：(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1；包含 YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 14)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3；及(b) 包含 KASENVDTYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，本文中提供與參照抗體競爭結

合至 C3 之抗體，其中參照抗體包含：(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1；包含 YIYPHNTGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 15) 之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9) 之重鏈 CDR3；及(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10) 之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11) 之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12) 之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，本文中提供與參照抗體競爭結合至 C3 之抗體，其中參照抗體包含：(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1；包含 YIYPHEGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 16) 之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9) 之重鏈 CDR3；及/或(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10) 之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11) 之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12) 之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，本文中提供與參照抗體競爭結合至 C3 之抗體，其中參照抗體包含：(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1；包含 YIYPHQGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 17) 之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9) 之重鏈 CDR3；及/或(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10) 之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11) 之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12) 之輕鏈 CDR3。

【0028】 在一些實施例中，本文中提供與參照抗體競爭結合至 C3 之抗體，其中參照抗體包含有包含 SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區；及包含 SEQ ID NO: 19 或 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，參照抗體包含有包含 SEQ ID NO: 18 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 19 之輕鏈可變區。在一些實施例中，參照抗體包含有包含 SEQ ID NO: 20 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，參照抗體包含有包含 SEQ ID NO: 21 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，參照抗體包含有包含 SEQ

ID NO: 22 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，參照抗體包含有包含 SEQ ID NO: 23 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，參照抗體包含有包含 SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。

【0029】 在一些實施例中，本文提供 C3 結合劑，其與本文所述之抗體結合 C3 上之相同抗原決定基。在一些實施例中，本文提供 C3 結合劑，其結合 C3 上與由本文所述抗體結合之 C3 上之抗原決定基重疊之抗原決定基。在一些實施例中，本文提供 C3 結合劑，其與包含選自由以下組成之群之抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 之抗體結合相同之抗原決定基：38G10、Hz38G10、Hz38G10 (N55E)、Hz38G10 (N55Q)、Hz38G10 (G56A) 或 Hz38G10 (G56T)。在一些實施例中，本文提供 C3 結合劑，其結合與包含選自由以下組成之群之抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 之抗體結合之抗原決定基重疊之抗原決定基：38G10、Hz38G10、Hz38G10 (N55E)、Hz38G10 (N55Q)、Hz38G10 (G56A) 或 Hz38G10 (G56T)。在一些實施例中，本文提供 C3 結合劑，其與包含選自由以下組成之群之抗體之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗體結合相同抗原決定基：38G10、Hz38G10、Hz38G10 (N55E)、Hz38G10 (N55Q)、Hz38G10 (G56A) 或 Hz38G10 (G56T)。在一些實施例中，本文提供 C3 結合劑，其結合與包含選自由以下組成之群之抗體之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗體結合之抗原決定基重疊的抗原決定基：38G10、Hz38G10、Hz38G10 (N55E)、Hz38G10 (N55Q)、Hz38G10 (G56A) 或 Hz38G10 (G56T)。

【0030】 在一些實施例中，本文提供與包含具有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列之重鏈及具有 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列之輕鏈的抗體競爭結合至人類 C3 之 C3 結合劑。在一些實施例中，本文提供與包含具有 SEQ ID NO: 29 之胺基酸

序列之重鏈及具有 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列之輕鏈的抗體競爭結合至人類 C3 之 C3 結合劑。

【0031】 在每個前述態樣及實施例之一些實施例中，以及本文所述之其他態樣及實施例中，C3 結合劑係抗體。在一些實施例中，抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗體係人源化抗體。在一些實施例中，抗體係人類抗體。在一些實施例中，抗體係嵌合抗體。在一些實施例中，抗體係全部或完整之抗體。在一些實施例中，抗體係 IgG 抗體。在一些實施例中，抗體係 IgG1 抗體、IgG2 抗體、IgG3 抗體或 IgG4 抗體。在一些實施例中，抗體係雙特異性抗體或多特異性抗體。在一些實施例中，抗體係抗體片段(例如，C3 結合片段)。在一些實施例中，抗體或抗體片段係 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv、(scFv)₂、單鏈抗體、雙可變區抗體、單可變區抗體、線性抗體、奈米抗體或 V 區抗體。在一些實施例中，抗體係 scFv-CH3、scFv-Fc 融合體、scFv-HSA 融合體、scFv-PEG 融合體或 scFv-XTEN 融合體。

【0032】 在一些實施例中，抗體係 scFv 抗體，其包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體係包含重鏈可變區及輕鏈可變區之二硫鍵連接之 scFv (dsscFv)。在 dsscFv 之一些實施例中，重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列。在 dsscFv 之一些實施例中，dsscFv 之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列。在 dsscFv 之一些實施例中，輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列。在 dsscFv 之一些實施例中，重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列。在 dsscFv 之一些實施例中，重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列。在 dsscFv 之一些實施例中，dsscFv 包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列。在 dsscFv 之一些實施例中，dsscFv 包含 SEQ ID NO: 114

之胺基酸序列。在 dsscFv 之一些實施例中，dsscFv 包含 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列。在 dsscFv 之一些實施例中，dsscFv 包含 SEQ ID NO: 229 之胺基酸序列。

【0033】 在每個前述態樣及實施例之一些實施例中，以及本文所述之其他態樣及實施例中，本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)係 C3 之拮抗劑。在一些實施例中，C3 結合劑係拮抗性抗體。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)抑制 C3 活性。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)抑制補體系統之活化。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)抑制經典補體途徑之活化。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)抑制替代補體途徑之活化。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)抑制經典補體途徑及替代補體途徑之活化。

【0034】 在另一態樣中，本發明提供了包含本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)之組合物。

【0035】 在另一個態樣中，本發明提供了醫藥組合物，其包含本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)及藥學上可接受之載劑。

【0036】 在每個前述態樣之一些實施例中，以及本文其他地方描述之其他態樣及/或實施例中，分離 C3 結合劑(例如，抗體)。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)基本上係純的。

【0037】 在另一態樣中，本發明提供了包含編碼本文所述 C3 結合劑之多核苷酸的多核苷酸。在一些實施例中，分離多核苷酸。在一些實施例中，載體包含編碼本文所述之 C3 結合劑之多核苷酸。在一些實施例中，分離之細胞包含編碼本文所述之 C3 結合劑之多核苷酸。在一些實施例中，分離之細胞包含載體，該載體包含編碼本文所述之 C3 結合劑之多核苷酸。在一些實施例中，本發明提供了包含本文所述之 C3 結合劑之細胞。在一些實施例中，本發明提供了產生本文所述之 C3 結合劑之細胞。在一些實施例中，細胞產生本文所述之抗 C3 抗體。在一些實施例中，細胞係單株細胞株。在一些實施例中，細胞係融合瘤。

【0038】 在另一態樣中，本發明提供了使用本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)之方法。在一些實施例中，方法包括使用包含本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)之組合物。在一些實施例中，方法包括使用包含本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)之醫藥組合物。

【0039】 在一些實施例中，治療受試者(例如，人)之眼睛病症或眼疾病之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)。在一些實施例中，眼睛病症係選自由以下組成之群：黃斑變性(黃斑病變)、糖尿病性視網膜病變、早產兒視網膜病變、黃斑營養不良、視網膜營養不良、眼色素層炎、角膜炎、鞏膜炎、色素性視網膜炎、脈絡膜新生血管形成、視網膜新生血管形成及眼部發炎。在一些實施例中，眼睛病症係黃斑變性。在一些實施例中，眼睛病症係年齡相關性黃斑變性(AMD)。在一些實施例中，治療受試者(例如，人)之 AMD 之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)。在一些實施例中，AMD 係乾性 AMD。在一些實施例中，AMD 係地圖狀萎縮。在一些實施例中，治療受試者(例如，人)之地圖狀萎縮之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)。

【0040】 在一些實施例中，抑制或遏止受試者(例如，人)眼內玻璃疣形成之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)。

【0041】 在一些實施例中，抑制或遏止受試者(例如，人)眼中之視網膜色素上皮萎縮之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)。

【0042】 在一些實施例中，抑制受試者(例如，人)眼中補體活化之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)。

【0043】 在本文所述方法之一些實施例中，藉由眼部注射、眼內注射或玻璃體內注射將 C3 結合劑(例如，抗體)投與於受試者(例如，人)之眼睛。在一些實

施例中，藉由玻璃體內注射將 C3 結合劑(例如，抗體)投與於受試者之眼睛。在本文所述方法之一些實施例中，藉由局部遞送將 C3 結合劑(例如，抗體)投與於受試者之眼睛。在一些實施例中，藉由滴眼劑將 C3 結合劑投與於受試者之眼睛。

【0044】 在本文所述方法之一些實施例中，將 C3 結合劑作為組合療法之一部分投與於受試者(例如，人)。在一些實施例中，組合療法包括光動力療法。在一些實施例中，組合療法包括用維替泊芬(verteporfin)進行光動力療法。在一些實施例中，將 C3 結合劑投與於受試者(例如，人)，其中向受試者投與一種或多種另外之治療劑。在一些實施例中，另外之治療劑係坎普他汀或坎普他汀之類似物或衍生物(例如，POT-4；APL-2)。在一些實施例中，另一治療劑為 C5 抑制劑。在一些實施例中，C5 抑制劑選自包括但不限於依庫珠單抗(eculizumab)、LFG316 或 Zimura (抗 C5 適體)之組。在一些實施例中，另外之治療劑係備解素抑制劑(例如，抗-備解素抗體)。在一些實施例中，另外之治療劑係因子 D 抑制劑。在一些實施例中，因子 D 抑制劑係抗因子 D 抗體(例如，蘭帕珠單抗(lampalizumab))。在一些實施例中，另外之治療劑係 VEGF 抑制劑。在一些實施例中，VEGF 抑制劑選自包括但不限於哌加他尼(pegaptanib)(MACUGEN)、雷珠單抗(ranibizumab)(LUCENTIS)、貝伐單抗(bevacizumab)(AVASTIN)、阿柏西普(aflibercept)(EYLEA)、布魯珠單抗(brolucizumab)及 OPT-302 之組。在一些實施例中，另外之治療劑係 PDGF 抑制劑。在一些實施例中，另外之治療劑係皮質類固醇。在一些實施例中，另外之治療劑係神經保護劑。在一些實施例中，神經保護劑選自包括但不限於睫狀神經營養因子(CNTF)、坦度螺酮(tandospirone)及溴莫尼定(brimonidine)之組。

【0045】 亦揭示了本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)在製造用於治療眼睛病症之藥物中之用途。亦揭示了本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)在製造用於治療與補體活化相關之 C3 相關疾病或病症之藥物中之用途。

【0046】 在每個前述態樣及實施例之一些實施例中，以及本文描述之其他態樣及實施例中，受試者係人。

【0047】 在根據馬庫什群組(Markush group)或其他替代方案分組來描述本發明之態樣或實施例之情況下，本發明不僅涵蓋作為整體列出之整個群組，而且亦包括各自的每個群組成員以及主群組之所有可能之子群組，以及不存在一個或多個群組成員之主群組。本發明亦設想在要求保護之揭示內容中明確排除群組成員中之任何一個或多個。

【圖式簡單說明】

【0048】 圖 1. C3a 釋放檢定。

【0049】 圖 2. 替代途徑及經典途徑溶血檢定。測試抗體 38G10、3D8 及 15C12 抑制補體活化之能力。

【0050】 圖 3. 替代途徑及經典途徑溶血檢定。測試抗體 Hz38G10 及坎普他汀衍生物(COMP)抑制補體活化之能力。

【0051】 圖 4. 替代途徑及經典途徑溶血檢定。測試抗體 Hz38G10 及聚乙二醇化形式之坎普他汀衍生物(COMP-PEG)抑制補體活化之能力。

【0052】 圖 5. 結合位點分析。在競爭性結合檢定中測試 Hz38G10 及坎普他汀衍生物以評估分子是否結合至相同或不同之抗原決定基。

【0053】 圖 6. 補體活化抑制。測試抗體 Hz38G10 抑制眼中補體活化之能力。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0054】 本申請案主張 2018 年 4 月 3 日申請之美國臨時申請案第 62/652,253 號之優先權權益，該臨時申請案以引用之方式整體併入本文中。

【0055】 本發明提供了結合補體組分 C3 之新穎藥劑，包括但不限於多肽例如抗體。C3 結合劑包括但不限於多肽、抗體(包括其抗原結合片段)、支架蛋白及

異二聚體分子。C3 結合劑包括但不限於 C3 活性之拮抗劑、C3 活性之抑制劑及/或調節 C3 活性之藥劑。亦提供了相關多肽、多核苷酸、載體、包含該等藥劑之組合物、包含該等相關多核苷酸或載體之細胞，以及製備該等藥劑之方法。亦提供了使用新穎 C3 結合劑之方法。

I. 定義

【0056】 除非本文另有定義，否則本說明書中使用之技術及科學術語具有普通熟習此項技術者通常理解之含義。出於解釋本說明書之目的，以下術語描述將適用，並且在適當時，以單數使用之術語亦將包括複數，反之亦然。若所提出之術語之任何描述與以引用方式併入本文之任何文件相衝突，則以下述術語之描述為準。

【0057】 如本文所用之術語「結合劑」係指結合特定抗原或靶標(例如，補體組分 C3)之分子。結合劑可包含蛋白質、肽、核酸、碳水化合物、脂質或小分子量化合物。在一些實施例中，結合劑包含抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，結合劑係抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，結合劑包含替代蛋白質支架或人工支架(例如，非免疫球蛋白骨架)。在一些實施例中，結合劑係包含抗原結合位點之融合蛋白。在一些實施例中，結合劑係包含至少一個抗原結合位點之雙特異性或多特異性分子。

【0058】 如本文所用之術語「抗體」係指藉由至少一個抗原結合位點識別並結合靶標之免疫球蛋白分子或其抗原結合片段。「抗體」在本文中以最廣泛之含義使用，並且涵蓋多種抗體結構，包括但不限於多株抗體、重組抗體、單株抗體、嵌合抗體、人源化抗體、人類抗體、雙特異性抗體、多特異性抗體、雙鏈抗體(diabody)、三鏈抗體(triabody)、四鏈抗體(tetrabody)、單鏈 Fv(scFv)抗體及抗體片段，只要它們表現出所需之抗原結合活性即可。

【0059】 術語「完整抗體」或「全長抗體」係指具有與天然抗體結構基本相似之結構之抗體。此包括例如包含兩條輕鏈及兩條重鏈之抗體，每條輕鏈包含可變區及輕鏈恆定區(CL)，每條重鏈包含可變區及至少重鏈恆定區 CH1、CH2 及 CH3。

【0060】 如本文所用之術語「抗體片段」係指完整抗體以外之分子，其包含抗體之一部分並且通常係抗原結合位點。抗體片段之實例包括但不限於 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、單鏈抗體分子(例如，scFv)、二硫鍵連接之 scFv (dsscFv)、奈米抗體、雙鏈抗體、三鏈抗體、四鏈抗體、微抗體、雙可變結構域抗體(DVD)、單可變結構域抗體(例如，駱駝科動物抗體)及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0061】 如本文使用，術語「單株抗體」係指涉及單一抗原決定子或抗原決定基之高特異性識別及結合的實質上同源的抗體群體。術語「單株抗體」涵蓋完整及全長單株抗體以及抗體片段(例如，Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv)、單鏈抗體(例如，scFv)、包含抗體片段之融合蛋白及包含至少一個抗原結合位點之任何其他經修飾免疫球蛋白分子。此外，「單株抗體」係指以多種技術製備之此等抗體，該等技術包括但不限於融合瘤產生、噬菌體文庫展示、重組表現及基因轉殖動物。

【0062】 術語「嵌合抗體」係指其中重鏈及/或輕鏈之一部分源於第一來源或物種，而重鏈及/或輕鏈之其餘部分源於不同來源或物種的抗體。

【0063】 如本文所用之術語「人源化抗體」係指包含人重鏈可變區及輕鏈可變區之抗體，其中天然 CDR 殘基由來自非人類抗體(例如，小鼠、大鼠、兔或非人靈長類動物)之相應 CDR 之殘基替代，其中非人類抗體具有所需之特異性、親和力及/或活性。在一些實施例中，人重鏈或輕鏈可變區之一個或多個框架區殘基由來自非人類抗體之相應殘基替代。此外，人源化抗體可包含不見於人類抗體或非人類抗體中之殘基。在一些實施例中，進行此等修飾以進一步改進及/或

最優化抗體特徵。在一些實施例中，人源化抗體包含免疫球蛋白恆定區(例如，CH1、CH2、CH3、Fc)之至少一部分，通常為人類免疫球蛋白之免疫球蛋白恆定區之至少一部分。

【0064】 如本文所用之術語「人類抗體」係指具有對應於由人產生之抗體之胺基酸序列的抗體及/或使用熟習此項技術者已知用於製備人類抗體之任一技術製備的抗體。此等技術包括但不限於噬菌體展示文庫、酵母展示文庫、轉殖基因動物、重組蛋白生產及 B 細胞融合瘤技術。

【0065】 術語「抗原決定基」及「抗原決定簇」在本文中可互換使用且係指抗原或靶標中能夠由特定抗體識別及結合之部分。當抗原或靶標係多肽時，抗原決定基可以由連續之胺基酸及藉由蛋白質之三級摺疊而並置之非連續胺基酸形成。由連續胺基酸形成之抗原決定基(亦稱為線性抗原決定基)通常在蛋白質變性時保留，而藉由三級摺疊形成之抗原決定基(亦稱為構形抗原決定基)通常在蛋白質變性時失去。抗原決定基通常包括呈獨特空間構象之至少 3 個，且更通常至少 5 個、6 個、7 個或 8-10 個胺基酸。可以使用網際網路上可用之大量軟體生物資訊學工具中之任一種來預測抗原決定基。可使用 X 射線晶體學藉由分析抗原/抗體複合物之胺基酸殘基相互作用來表徵靶蛋白上之抗原決定基。

【0066】 如本文所用，術語「特異性結合」係指藥劑(例如，抗體)與利用替代物質相比更頻繁、更快速、更持久、以更大親和力或以上述各者之某種組合與特定抗原、抗原決定基、蛋白質或目標分子相互作用。可以例如藉由免疫檢定、ELISA、SPR (例如，Biacore)或熟習此項技術者已知之其他技術鑒定特異性結合抗原之結合劑(例如，抗體)。在一些實施例中，特異性結合抗原(例如，人類 C3)之藥劑(例如，抗體)可以結合相關抗原(例如，食蟹猴 C3)。特異性結合抗原之結合劑能夠以比其對不同抗原之親和力更高之親和力結合靶抗原。不同之抗原可以係相關之抗原。在一些實施例中，特異性結合抗原之結合劑能夠以比其對不

同抗原之親和力高至少 20 倍、至少 30 倍、至少 40 倍、至少 50 倍、至少 60 倍、至少 70 倍、至少 80 倍、至少 90 倍或至少 100 倍之親和力結合靶抗原。在一些實施例中，特異性結合特定抗原之結合劑以如此低之親和力結合不同之抗原，使得不能使用本文所述之檢定或此項技術中已知之其他方式偵測結合。在一些實施例中，如本文所述或熟習此項技術者已知在 **Biacore** 系統中使用 **SPR** 技術量測親和力。

【0067】 術語「多肽」及「肽」及「蛋白」在本文中可互換使用並且係指任何長度之胺基酸聚合物。該聚合物可為線性或分支鏈的，其可包含經修飾胺基酸，且其可穿插非胺基酸。該等術語亦涵蓋已天然地或藉由干預經修飾之胺基酸聚合物；例如，二硫鍵形成、醣基化、脂質化、乙醯化、磷酸化或任何其他操縱或修飾。該定義中亦包括例如含有一種或多種胺基酸類似物(包括但不限於非天然胺基酸)以及此項技術中已知之其他修飾之多肽。應理解，因為本發明之多肽可以基於抗體，故術語「多肽」涵蓋呈單鏈形式之多肽及具兩條或更多條相關聯鏈之多肽。

【0068】 術語「多核苷酸」及「核酸」及「核酸分子」在本文中可互換使用且係指任何長度之核苷酸聚合物，且包括 **DNA** 及 **RNA**。核苷酸可為脫氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾核苷酸或鹼基、及/或其類似物，或可藉由 **DNA** 或 **RNA** 聚合酶併入聚合物中之任何物質。

【0069】 在兩個或兩個以上核酸或多肽之情形中，術語「一致的」或「一致性」百分比係指當出於最大對應性進行比較及比對(若必要，則引入間隙)時，兩個或兩個以上序列或子序列相同或具有指定百分比之相同核苷酸或胺基酸殘基，不考慮任何保守胺基酸取代作為序列一致性之一部分。可以使用序列比較軟體或算法或藉由目視檢查來量測一致性百分比。可用於獲得胺基酸或核苷酸序列比對之各種算法及軟體係此項技術中熟知的。此等包括但不限於 **BLAST**、**ALIGN**、

Megalign、BestFit、GCG Wisconsin Package 及其變異體。在一些實施例中，本發明之兩種核酸或多肽基本上一致，意味著當出於最大對應性進行比較及比對時，它們具有至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%，並且在一些實施例中至少 95%、96%、97%、98%、99% 核苷酸或胺基酸殘基一致性，如使用序列比較算法或藉由目視檢查所量測。在一些實施例中，在長度為至少約 10、至少約 20、至少約 20-40、至少約 40-60 個核苷酸或胺基酸殘基、至少約 60-80 個核苷酸或胺基酸殘基或其間之任何整數值的序列區域上存在一致性。在一些實施例中，在比 60-80 個核苷酸或胺基酸殘基更長、例如至少約 80-100 個核苷酸或胺基酸殘基之區域上存在一致性，並且在一些實施例中，在所比較之序列(例如，(i)核苷酸序列之編碼區或(ii)胺基酸序列)之全長上序列基本上一致。

【0070】 本文所用之片語「保守胺基酸取代」係指其中一個胺基酸殘基由另一個具有相似側鏈之胺基酸殘基替代之取代。具有類似側鏈之胺基酸殘基之家族已在此項技術中加以定義，包括鹼性側鏈(例如，離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如，天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電荷極性側鏈(例如，甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸)、非極性側鏈(例如，丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、 β -分支側鏈(例如，蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如，酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。例如，苯丙胺酸取代酪胺酸被認為係保守取代。通常，多肽及/或抗體序列中之保守取代不會消除多肽或抗體與目標結合位點之結合。鑒別不消除結合之核苷酸及胺基酸保守取代之方法為此項技術中熟知的。

【0071】 本文所用之術語「載體」係指構築體，其能夠在宿主細胞中遞送並通常表現一種或多種所關注基因或序列。載體之實例包括但不限於病毒載體、裸 DNA 或 RNA 表現載體、質粒、黏粒或噬菌體載體、與陽離子縮合劑相關聯之 DNA 或 RNA 表現載體，以及包封在脂質體中之 DNA 或 RNA 表現載體。

【0072】 如本文所用之術語「分離之」係指呈自然界中不存在之形式的多肽、可溶性蛋白質、抗體、多核苷酸、載體、細胞或組合物。「分離之」抗體基本上不含來源於產生該抗體之細胞來源之物質。在一些實施例中，分離之多肽、可溶性蛋白質、抗體、多核苷酸、載體、細胞或組合物係已經純化至不再呈自然界中存在之形式之彼等。在一些實施例中，分離之多肽、可溶性蛋白質、抗體、多核苷酸、載體、細胞或組合物係基本上純的。多肽、可溶性蛋白質、抗體、多核苷酸、載體、細胞或組合物可以係自天然來源(例如，組織)或自例如工程化細胞株之來源分離的。

【0073】 如本文所用之術語「基本上純」係指至少 50%純(即，不含污染物)、至少 90%純、至少 95%純、至少 98%純或至少 99%純之物質。

【0074】 術語「受試者」係指任何動物(例如，哺乳動物)，包括但不限於人、非人靈長類動物、犬、貓、兔、齧齒動物等。

【0075】 如本文所用之術語「藥學上可接受」係指由管理機構批准或可批准或在美國藥典、歐洲藥典或其他公認之藥典中列出之用於動物(包括人)之物質。

【0076】 如本文所用之術語「藥學上可接受之賦形劑、載劑或佐劑」或「可接受之藥物載劑」係指可以與至少一種治療劑(例如，抗體)一起投與於受試者(例如，人)且通常係安全的、無毒的，並且對治療劑之藥理學活性沒有影響之賦形劑、載劑或佐劑。通常，熟習此項技術者及美國 FDA 認為藥學上可接受之賦形劑、載劑或佐劑係任何調配物之非活性成分。

【0077】 如本文所用之術語「藥物調配物」或「醫藥組合物」係指呈使得藥劑(例如，抗體)之生物活性變得有效之形式之製劑。藥物調配物或組合物通常包含其他組分，例如藥學上可接受之賦形劑、載劑、佐劑、緩衝劑等。

【0078】 如本文所用之術語「有效量」或「治療有效量」係指足以減少及/或改善(i)受試者(例如，人)之疾病、病症或病狀，及/或(ii)受試者(例如，人)之症狀

之嚴重性及/或持續時間之藥劑(例如，抗體)之量。該術語亦涵蓋對於以下為必需之藥劑之量：(i)減少或改善給定疾病、病症或病狀之進程或進展，(ii)減少或改善給定疾病、病症或病狀之復發、發展或發作，及/或(iii)改善或增強另一種藥劑或療法(例如，除本文提供之結合劑之外之藥劑)之預防或治療作用。

【0079】 如本文所用之術語「治療效果」係指藥劑(例如，抗體)減少及/或改善(i)受試者(例如，人)之疾病、病症或病狀，及/或(ii)受試者(例如，人)之症狀之嚴重性及/或持續時間之作用及/或能力。該術語亦涵蓋藥劑(i)減少或改善給定疾病、病症或病狀之進程或進展，(ii)減少或改善給定疾病、病症或病狀之復發、發展或發作，及/或(iii)改善或增強另一種藥劑或療法(例如，除本文提供之結合劑之外之藥劑)之預防或治療作用之能力。

【0080】 本文所用之術語「治療(treat)」或「治療(treatment)」或「治療(treating)」或「治療(to treat)」或「緩解(alleviate)」或「緩解(alleviation)」或「緩解(alleviating)」或「緩解(to alleviate)」係指(1)旨在治癒、減慢病理狀況或病症、減輕其症狀及/或停止病理狀況或病症之進展之治療措施；及(2)旨在預防或減緩目標病理狀況或病症發展之預防或防禦措施。因此，需要治療之患者包括已經患有疾病之患者，具有/患上疾病之風險之患者，以及要預防疾病之患者。

【0081】 本文所用之術語「預防(prevent)」或「預防(prevention)」或「預防(preventing)」係指對受試者(例如，人)之疾病、病症或病狀或其症狀之發展、復發、發作或傳播之部分或完全抑制。

【0082】 如本文使用，對「約」或「近似」一值或參數之提及包括(且描述)針對彼值或參數之實施例。例如，提及「約 X」之描述包括「X」之描述。

【0083】 除非上下文另外明確規定，否則如本發明及申請專利範圍中所用之單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數形式。

【0084】 應理解，只要在本文中用術語「包含」描述各實施例，亦提供以「由...組成」及/或「實質上由...組成」之術語描述之其他相似實施例。亦應理解，只要在本文中用片語「基本上由.....組成」描述實施例，亦提供以「由...組成」描述之類似實施例。

【0085】 因此，如本文中例如「A 及/或 B」之片語中所使用之術語「及/或」意欲包括 A 及 B；A 或 B；A(單獨)；及 B(單獨)。同樣，如例如「A、B 及/或 C」之片語中所使用之術語「及/或」意欲涵蓋以下實施例中之每一者：A、B 及 C；A、B 或 C；A 或 C；A 或 B；B 或 C；A 及 C；A 及 B；B 及 C；A(單獨)；B(單獨)；及 C(單獨)。

II. C3 結合劑

【0086】 人類 C3 (UniProtKB 編號 P01024)、食蟹猴(「食蟹猴(cyno)」)(NCBI Ref 編號 XP_005587776.1)及大鼠 C3 (UniProtKB 編號 P01026)之胺基酸(aa)序列在本文中分別提供為 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 32 及 SEQ ID NO: 37。如本文所用，提及 C3 之胺基酸位置係指包括信號序列之胺基酸序列之編號。

【0087】 本發明提供了結合 C3 之藥劑。在一些實施例中，C3 結合劑結合 C3 之片段。在一些實施例中，C3 結合劑結合在 C3 之特定區域內。在一些實施例中，C3 結合劑結合 C3 上之抗原決定基。在一些實施例中，C3 結合劑結合 C3 上之線性抗原決定基。在一些實施例中，C3 結合劑結合 C3 上之構形抗原決定基。在一些實施例中，C3 結合劑結合人類 C3 (例如，SEQ ID NO: 1)。在一些實施例中，C3 結合劑結合食蟹猴 C3 (例如，SEQ ID NO: 32)。在一些實施例中，C3 結合劑結合人類 C3 及食蟹猴 C3。在一些實施例中，C3 結合劑結合 C3 並且不結合 C3b。在一些實施例中，C3 結合劑結合 C3 並且不以可偵測水準結合 C3b。在一些實施例中，C3 結合劑以比其對 C3b 之親和力大至少 50 倍之親和力結合 C3。在一些實施例中，C3 結合劑以比其對 C3b 之親和力大至少 100 倍之親和力

結合 C3。在一些實施例中，使用 SPR 技術在 Biacore 系統中量測 C3 結合劑之親和力。

【0088】 在一些實施例中，C3 結合劑結合至人類 C3 (例如，SEQ ID NO: 1) 並且具有以下性質中之至少一者或更多者：(a)結合至食蟹猴 C3 (例如，SEQ ID NO: 32)，(b)抑制 C3 裂解及 C3a 釋放，(c)抑制替代補體途徑之活化，(d)抑制經典補體途徑之活化，(e)抑制替代補體途徑之活化並且抑制經典補體途徑之活化，(f)不可偵測地結合至因子 Bb，(g)不可偵測地結合至 C3d，及(h)不可偵測地結合至 C3a。在某些實施例中，C3 結合劑抑制經典補體途徑之活化(例如，如藉由溶血檢定所評估)。在一些實施例中，C3 結合劑抑制替代補體途徑及經典補體途徑之活化(例如，如藉由溶血檢定所評估)。

【0089】 用於確定對 C3 裂解及 C3a 釋放之抑制之檢定係此項技術中已知的。在某些實施例中，該檢定係本文所述之檢定(參見例如實例 2)。在某些實施例中，C3 結合劑在 0.1 至 1000 nM 之濃度下抑制 C3 裂解及 C3a 釋放。在某些實施例中，若與不存在 C3 結合劑之 C3 裂解及 C3a 釋放相比，存在 C3 裂解及 C3a 釋放的量之至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或至少 95%之減少，則 C3 結合劑抑制 C3 裂解及 C3a 釋放。

【0090】 用於確定 C3 結合劑是否抑制替代補體途徑或經典補體途徑之活化之檢定係此項技術中已知的。在某些實施例中，該檢定係本文所述之檢定(例如，溶血檢定；參見例如實例 3)。

【0091】 用於確定 C3 結合劑與因子 Bb、C3d 或 C3a 之結合之檢定係此項技術中已知的。在某些實施例中，該檢定係本文所述之檢定(例如，BiaCore；參見例如實例 5)。在某些實施例中，若根據本文描述之檢定(例如，BiaCore；參見例

如實例 5)，C3 結合劑在高達 1 μ M 之濃度下不與 Bb、C3d 或 C3a 因子分別結合，則確定 C3 結合劑不能可偵測地結合至因子 Bb、C3d 或 C3a。

【0092】 在一些實施例中，C3 結合劑係抗體。在一些實施例中，抗體係重組抗體。在一些實施例中，抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗體係嵌合抗體。在一些實施例中，抗體係人源化抗體。在一些實施例中，抗體係人類抗體。在一些實施例中，抗體係 IgA、IgD、IgE、IgG 或 IgM 抗體。在一些實施例中，抗體係 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗體係 IgG2 抗體。在一些實施例中，抗體係 IgG3 抗體。在一些實施例中，抗體係 IgG4 抗體。在一些實施例中，抗體係包含抗原結合位點之抗體片段。在一些實施例中，抗體係 scFv。在一些實施例中，抗體係二硫鍵連接之 scFv。在一些實施例中，抗體係雙特異性抗體或多特異性抗體。在一些實施例中，抗體係單價抗體。在一些實施例中，抗體係單特異性抗體。在一些實施例中，抗體係二價抗體。

【0093】 在一些實施例中，分離抗體。在一些實施例中，抗體基本上係純的。

【0094】 在一些實施例中，C3 結合劑係多株抗體。多株抗體可藉由熟習此項技術者已知之任何方法製備。在一些實施例中，藉由使用所關注抗原(例如，純化之肽片段、重組蛋白或融合蛋白)採用多次皮下或腹膜內注射來使動物(例如，兔、大鼠、小鼠、山羊、驢)免疫來產生多株抗體。在一些實施例中，將抗原與例如匙孔血藍蛋白(KLH)、血清白蛋白、牛甲狀腺球蛋白或大豆胰蛋白酶抑制劑之載劑偶聯。將抗原(具有或不具有攜載蛋白)在無菌鹽水中稀釋並通常與佐劑(例如，完全或不完全弗氏佐劑(Freund's Adjuvant))組合以形成穩定之乳液。一段時間後，自免疫動物(例如，自血液或腹水)回收多株抗體。在一些實施例中，根據此項技術中之標準方法(包括但不限於親和層析、離子交換層析、凝膠電泳及/或透析)自血清或腹水中純化出多株抗體。

【0095】 在一些實施例中，C3 結合劑係單株抗體。單株抗體可藉由熟習此項技術者已知之任何方法製備。在一些實施例中，使用熟習此項技術者已知之融合瘤方法製備單株抗體。例如，使用融合瘤方法，如上所述使小鼠、大鼠、兔、倉鼠或其他合適之宿主動物免疫。在一些實施例中，使淋巴細胞在活體外免疫。在一些實施例中，免疫抗原係人蛋白質或其片段。在一些實施例中，免疫抗原係小鼠蛋白質或其片段。

【0096】 免疫後，分離出淋巴細胞並使用例如聚乙二醇使其與合適之骨髓瘤細胞株融合。使用此項技術中已知之專門培養基選擇融合瘤細胞且未融合之淋巴細胞及骨髓瘤細胞不能在選擇過程中存活。產生特異性針對所選抗原之單株抗體之融合瘤可藉由多種方法鑒定，包括但不限於免疫沈澱、免疫印跡及活體外結合檢定(例如，流式細胞術、FACS、ELISA、SPR (例如，Biacore)及放射免疫檢定)。一旦鑒定出產生具有所需特異性、親和力及/或活性之抗體之融合瘤細胞，可藉由有限稀釋技術來亞選殖純系。融合瘤可以使用標準方法在活體外培養物中繁殖，或在動物體內作為腹水腫瘤活體內繁殖。可以根據此項技術中之標準方法(包括但不限於親和層析、離子交換層析、凝膠電泳及透析)自培養基或腹水中純化出單株抗體。

【0097】 在一些實施例中，使用熟習此項技術者已知之重組 DNA 技術製備單株抗體。例如，將編碼抗體之多核苷酸自成熟 B 細胞或融合瘤細胞中分離出來，例如藉由使用特異性擴增編碼抗體重鏈及輕鏈之基因之寡核苷酸引物之 RT-PCR，並且使用標準技術確定它們的序列。然後將編碼重鏈及輕鏈之分離之多核苷酸選殖到合適之表現載體中，當轉染到不另外產生免疫球蛋白之宿主細胞(例如，大腸桿菌(*E. coli*)、猿猴 COS 細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或骨髓瘤細胞)中時產生單株抗體。

【0098】 在一些實施例中，自表現所需物種之可變結構域或 CDR 之噬菌體展示文庫中分離出重組單株抗體。可以藉由此項技術中已知之各種技術完成噬菌體文庫之篩選。

【0099】 在一些實施例中，藉由使用重組 DNA 技術修飾單株抗體以產生替代抗體。在一些實施例中，將小鼠單株抗體之輕鏈及重鏈之恆定結構域取代為人類抗體之恆定區以產生嵌合抗體。在一些實施例中，截短或除去恆定區以產生單株抗體之所需抗體片段。在一些實施例中，使用可變區之定點或高密度誘變來最優化單株抗體之特異性及親和力。

【0100】 在一些實施例中，C3 結合劑係人源化抗體。用於產生人源化抗體之各種方法係此項技術中已知的。在一些實施例中，人源化抗體包含已自非人來源引入其中的一個或多個胺基酸殘基。在一些實施例中，藉由用一種或多種非人類 CDR 序列取代人類抗體之相應 CDR 序列來進行人源化。在一些實施例中，藉由用非人類抗體(例如，小鼠抗體)之全部六個 CDR 取代人類抗體之相應 CDR 來構築人源化抗體。

【0101】 可以基於多種因素及此項技術中已知之多種方法選擇使用哪種人重鏈可變區及/或輕鏈可變區來產生人源化抗體。在一些實施例中，使用「最佳擬合」方法，其中針對已知人類可變區序列之整個文庫篩選非人類(例如，齧齒動物)抗體之可變區之序列。選擇與非人類(例如，齧齒動物)序列最相似之人類序列作為人源化抗體之人類可變區框架。在一些實施例中，選擇衍生自輕鏈或重鏈之特定亞組之所有人類抗體之共有序列之特定可變區框架作為可變區框架。在一些實施例中，可變區框架序列衍生自最豐富之人亞類之共有序列。在一些實施例中，人類種系基因用作可變區框架序列之來源。

【0102】 用於人源化之其他方法包括但不限於稱為「超人源化」之方法，其被描述為 CDR 直接轉移至人類種系框架；稱為人類串內容(Human String Content，

HSC)之方法，其基於「抗體人性化」之度量；基於生成源化變異體之大型文庫(包括噬菌體、核糖體及酵母展示文庫)之方法以及基於框架區域改組之方法。

【0103】 在一些實施例中，C3 結合劑係人類抗體。可以使用此項技術中已知之各種技術來製備人類抗體。在一些實施例中，人類抗體由在活體外免疫之永生化人類 B 淋巴細胞產生。在一些實施例中，自分離自免疫個體之淋巴細胞產生人類抗體。在任何情況下，可以產生及分離產生針對靶抗原之抗體之細胞。在一些實施例中，人類抗體選自噬菌體文庫，其中該噬菌體文庫表現人類抗體。或者，噬菌體展示技術可用於自未免疫供體之免疫球蛋白可變區基因庫中活體外產生人類抗體及抗體片段。用於產生及使用抗體噬菌體文庫之技術係此項技術中熟知的。一旦鑒定出抗體，可以使用此項技術中已知之親和力成熟策略(包括但不限於鏈改組及定點誘變)來產生更高親和力之人類抗體。在一些實施例中，在含有人免疫球蛋白基因座之轉殖基因小鼠中產生人類抗體。免疫後，此等小鼠能夠在沒有內源性免疫球蛋白產生之情況下產生完整之人類抗體庫。

【0104】 在一些實施例中，C3 結合劑係 scFv 抗體。ScFv 係包含經連接以形成單個多肽之可變重鏈區及可變輕鏈區之分子。可以使用此項技術中已知之重組技術生產 ScFv。在一些實施例中，scFv 包含重鏈可變區與輕鏈可變區之間之多肽接頭。在一些實施例中，scFv 以如下方向(自 N 端至 C 端)包含：(i)重鏈可變區、(ii)接頭及(iii)輕鏈可變區。在一些實施例中，scFv 以如下方向(自 N 端到 C 端)包含：(i)輕鏈可變區、(ii)接頭及(iii)重鏈可變區。在一些實施例中，scFv 係二硫鍵連接之 scFv (dsscFv)，其係包含 scFv 之輕鏈可變區與重鏈可變區之間之工程化二硫鍵的 scFv。在一些實施例中，dsscFv 之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列。在一些實施例中，dsscFv 之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列。在一些實施例中，dsscFv 之輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列。在一些實施例中，dsscFv 之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 110 之胺

基酸序列並且 dsscFv 之輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列。在一些實施例中，dsscFv 之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列並且 dsscFv 之輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列。在一些實施例中，dsscFv 包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列。在一些實施例中，dsscFv 包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列。在一些實施例中，dsscFv 包含 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列。在一些實施例中，dsscFv 包含 SEQ ID NO: 229 之胺基酸序列。在一些實施例中，scFv (例如，dsscFv)(直接或間接)連接至延長半衰期之部分，例如 Fc 分子、免疫球蛋白之 CH3 結構域(例如，IgG1 之 CH3)、聚乙二醇(PEG)或 PEG 模擬物、XTEN、血清白蛋白(例如，人血清白蛋白)、多唾液酸、N-(2-羥丙基)甲基丙烯醯胺或葡聚糖，或藉由例如高糖基化修飾，以延長 scFv (例如，dsscFv)之半衰期。

【0105】 多種合適之接頭係熟習此項技術者已知的，並且不受本文揭示之任何特定序列限制。在一些實施例中，多肽接頭由天然或非天然存在之胺基酸組成。在一些實施例中，接頭包含允許柔性之胺基酸。在一些實施例中，接頭包含允許合適溶解度之胺基酸。在一些實施例中，接頭包含甘胺酸胺基酸。在一些實施例中，接頭包含甘胺酸及絲胺酸胺基酸。在某些實施例中，接頭包含一組或多組甘胺酸/絲胺酸重複。在一些實施例中，多肽接頭係選自由以下組成之群：(GGGGS)_n (其中 n = 1-4) (SEQ ID NO: 232)、GGGGS (SEQ ID NO: 115)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 116)、GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 117)、GGGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 118)及(GGGGA)_n (其中 n = 1-4) (SEQ ID NO: 230)。在一些實施例中，接頭包含 GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO: 117)。

【0106】 在一些實施例中，scFv 包含在重鏈可變區與輕鏈可變區之間形成之二硫鍵。在一些實施例中，scFv 包含增加 scFv 分子穩定性之二硫鍵。在一些實施例中，scFv 包含增加 scFv 分子之熱穩定性之二硫鍵。

【0107】 在一些實施例中，C3 結合劑係 Fv。Fv 包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，Fv (直接或間接)連接至延長半衰期之部分，例如 Fc 分子、IgG 之 CH3 結構域(例如，IgG1 之 CH3)、PEG 或 PEG 模擬物、XTEN、血清白蛋白(例如，人血清白蛋白)、多唾液酸、N-(2-羥丙基)甲基丙烯醯胺或葡聚糖，或藉由例如高糖基化修飾，以延長 Fv 之半衰期。

【0108】 在一些實施例中，C3 結合劑係 Fab。Fab 係用木瓜蛋白酶消化免疫球蛋白抗體產生之分子之一。Fab 係單價分子，其包含輕鏈、重鏈可變區、CH1 區及視情況地重鏈恆定區鉸鏈區或其部分。可以使用此項技術中已知之重組技術生產 Fab。在一些實施例中，Fab 包含輕鏈恆定區與重鏈可變區之間之多肽接頭。在一些實施例中，Fab 包含重鏈恆定區與輕鏈可變區之間之多肽接頭。多種合適之接頭係熟習此項技術者已知的，並且不受本文揭示之任何特定序列限制。在某些實施例中，接頭係本文描述之接頭。在一些實施例中，Fab(直接或間接)連接至延長半衰期之部分，例如 Fc 分子、IgG 之 CH3 結構域(例如，IgG1 之 CH3)、PEG 或 PEG 模擬物、XTEN、血清白蛋白(例如，人血清白蛋白)、多唾液酸、N-(2-羥丙基)甲基丙烯醯胺或葡聚糖，或藉由例如高糖基化修飾，以延長 Fab 之半衰期。

【0109】 在一些實施例中，Fab 包含在重鏈可變區與輕鏈可變區之間形成之二硫鍵。在一些實施例中，Fab 包含增加 Fab 分子穩定性之二硫鍵。在一些實施例中，Fab 包含增加 Fab 分子之熱穩定性之二硫鍵。

【0110】 在一些實施例中，C3 結合劑係 F(ab')₂。F(ab')₂ 係用胃蛋白酶消化免疫球蛋白抗體產生之分子之一。F(ab')₂ 係二價分子，其包含與包含第一重鏈可變區、第一 CH1 及第一鉸鏈區之第一多肽結合之第一輕鏈，及與包含第二重鏈可變區、第二 CH1 及第二鉸鏈區之第二多肽結合之第二輕鏈，其中第一鉸鏈區經由至少一個二硫鍵與第二鉸鏈區連接。F(ab')₂ 可以使用此項技術中已知之重組技

術產生。在一些實施例中， $F(ab')_2$ (直接或間接)連接至延長半衰期之部分，例如 IgG 之 CH3 結構域(例如，IgG1 之 CH3)、PEG 或 PEG 模擬物、XTEN、血清白蛋白(例如，人血清白蛋白)、多唾液酸、N-(2-羥丙基)甲基丙烯醯胺或葡聚糖，或藉由例如高糖基化修飾，以延長 $F(ab')_2$ 之半衰期。

【0111】 在一些實施例中， $F(ab')_2$ 包含在重鏈可變區與輕鏈可變區之間形成之二硫鍵。在一些實施例中， $F(ab')_2$ 包含增加 $F(ab')_2$ 分子穩定性之二硫鍵。在一些實施例中， $F(ab')_2$ 包含增加 $F(ab')_2$ 分子之熱穩定性之二硫鍵。

【0112】 在一些實施例中，C3 結合劑係 $F(ab')$ 。 $F(ab')$ 係用 β -巯基乙醇處理 $F(ab')_2$ 得到之分子。 $F(ab')$ 係單價分子，其包含與包含重鏈可變區、CH1 及鉸鏈區之多肽結合之輕鏈。在一些實施例中， $F(ab')$ (直接或間接)連接至延長半衰期之部分，例如 Fc 分子、IgG 之 CH3 結構域(例如，IgG1 之 CH3)、PEG 或 PEG 模擬物、XTEN、血清白蛋白(例如，人血清白蛋白)、多唾液酸、N-(2-羥丙基)甲基丙烯醯胺或葡聚糖，或藉由例如高糖基化修飾，以延長 $F(ab')$ 之半衰期。

【0113】 在一些實施例中， $F(ab')$ 包含在重鏈可變區與輕鏈可變區之間形成之二硫鍵。在一些實施例中， $F(ab')$ 包含增加 $F(ab')$ 分子穩定性之二硫鍵。在一些實施例中， $F(ab')$ 包含增加 $F(ab')$ 分子之熱穩定性之二硫鍵。

【0114】 在一些實施例中，C3 結合劑係雙特異性抗體。雙特異性抗體能夠識別及結合至少兩種不同之抗原或抗原決定基。不同之抗原決定基可以在同一分子內(例如，C3 上之兩個抗原決定基)或不同之分子上(例如，C3 上之一個抗原決定基及不同靶上之一個抗原決定基)。在一些實施例中，與單個抗體或多於一種抗體之組合相比，雙特異性抗體具有增強之效力。在一些實施例中，與單個抗體或多於一種抗體之組合相比，雙特異性抗體具有降低之毒性。熟習此項技術者已知任一治療劑皆可具有獨特之藥物動力學(PK)(例如，循環半衰期)。在一些實施例中，雙特異性抗體具有使該兩種活性結合劑之 PK 同步之能力，其中兩種

單獨之結合劑具有不同之 PK 特徵。在一些實施例中，雙特異性抗體具有將兩種藥劑之作用集中在受試者(例如，人)之共同區域(例如，組織)中之能力。在一些實施例中，雙特異性抗體具有將兩種藥劑之作用集中於共同靶標(例如，特定細胞類型)之能力。在一些實施例中，雙特異性抗體具有將兩種藥劑之作用靶向一種以上生物途徑或功能之能力。在一些實施例中，雙特異性抗體具有靶向兩種不同細胞並使它們更靠近在一起之能力。

【0115】 在一些實施例中，雙特異性抗體具有降低之毒性及/或副作用。在一些實施例中，與兩種單獨抗體之混合物或作為單一藥劑之抗體相比，雙特異性抗體具有降低之毒性及/或副作用。在一些實施例中，雙特異性抗體具有增加之治療指數。在一些實施例中，與兩種單獨抗體之混合物或作為單一藥劑之抗體相比，雙特異性抗體具有增加之治療指數。

【0116】 製備雙特異性抗體之幾種技術係熟習此項技術者已知的。在一些實施例中，雙特異性抗體包含重鏈恆定區，其在作為兩條重鏈之間介面之一部分的胺基酸中具有修飾。進行此等修飾以增強異二聚體形成並且通常減少或消除同二聚體形成。在一些實施例中，使用旋鈕入孔(knob-into-hole, KIH)策略產生雙特異性抗體。在一些實施例中，雙特異性抗體包含不能在一致的重鏈之間形成二硫鍵之變異體鉸鏈區(例如，減少同二聚體形成)。在一些實施例中，雙特異性抗體包含具有導致改變之靜電相互作用的胺基酸變化之重鏈。在一些實施例中，雙特異性抗體包含具有導致改變之疏水/親水相互作用的胺基酸變化之重鏈。

【0117】 雙特異性抗體可以係完整抗體或包含抗原結合位點之抗體片段。

【0118】 亦考慮了具有兩種以上效價之 C3 結合劑。在一些實施例中，產生三特異性或四特異性抗體。

【0119】 在一些實施例中，C3 結合劑係結合 C3 之抗體。在一些實施例中，抗 C3 抗體結合人類 C3。在一些實施例中，抗 C3 抗體結合食蟹猴 C3。在一些實施例中，抗 C3 抗體結合人類 C3 及食蟹猴 C3。在一些實施例中，抗 C3 抗體不結合大鼠 C3。在一些實施例中，抗 C3 抗體結合 C3 抗原決定基。在一些實施例中，抗 C3 抗體不結合 C3a、C3b、C3c、C3d 或 iC3b。在一些實施例中，抗 C3 抗體不結合 C3a、C3b、C3c、C3d 及 iC3b。在一些實施例中，抗 C3 抗體不結合 C3a。在一些實施例中，抗 C3 抗體不結合 C3c。在一些實施例中，抗 C3 抗體不結合 C3d。在一些實施例中，抗 C3 抗體不結合 iC3b。在一些實施例中，抗 C3 抗體不結合 C3b。在一些實施例中，抗 C3 抗體不以可偵測水準結合 C3a、C3b、C3c、C3d 或 iC3b。在一些實施例中，抗 C3 抗體以比抗體對 C3a、C3c、C3d、iC3b 或 C3b 之親和力大至少 20 倍之親和力結合 C3。在一些實施例中，抗 C3 抗體以比抗體對 C3a、C3c、C3d、iC3b 或 C3b 之親和力大至少 50 倍之親和力結合 C3。在一些實施例中，抗 C3 抗體以比抗體對 C3a、C3c、C3d、iC3b 或 C3b 之親和力大至少 100 倍之親和力結合 C3。在一些實施例中，抗 C3 抗體結合 C3 並且不以可偵測水準結合 C3b。在一些實施例中，抗 C3 抗體以比抗體對 C3b 之親和力大至少 50 倍之親和力結合 C3。在一些實施例中，抗 C3 抗體以比抗體對 C3b 之親和力大至少 100 倍之親和力結合 C3。

【0120】 在一些實施例中，C3 結合劑係抗 C3 抗體，其包含任一本文所述抗體之一個、兩個、三個、四個、五個及/或六個 CDR。在一些實施例中，抗 C3 抗體包含(i)來自表 1A 之一個、兩個及/或三個重鏈 CDR，及/或(ii)來自表 1A 之一個、兩個及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施例中，抗 C3 抗體包含(i)來自表 1A 之三​​個重鏈 CDR (即，CDR1、CDR2 及 CDR3)，及(ii)來自表 1A 之三​​個輕鏈 CDR。在一些實施例中，抗 C3 抗體包含(i)來自表 1B 之一個、兩個及/或三個重鏈 CDR，及/或(ii)來自表 1B 之一個、兩個及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施例中，抗 C3

抗體包含(i)來自表 1B 之三個重鏈 CDR (即, CDR1、CDR2 及 CDR3), 及(ii)來自表 1B 之三個輕鏈 CDR。在一些實施例中, 抗 C3 抗體包含(i)來自表 1C 之一個、兩個及/或三個重鏈 CDR, 及/或(ii)來自表 1C 之一個、兩個及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施例中, 抗 C3 抗體包含(i)來自表 1C 之三個重鏈 CDR (即, CDR1、CDR2 及 CDR3), 及(ii)來自表 1C 之三個輕鏈 CDR。在一些實施例中, 抗 C3 抗體包含(i)來自表 2 之一個、兩個及/或三個重鏈 CDR, 及/或(ii)來自表 2 之一個、兩個及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施例中, 抗 C3 抗體包含(i)來自表 2 之三個重鏈 CDR, 及(ii)來自表 2 之三個輕鏈 CDR。在一些實施例中, 抗 C3 抗體包含(i)來自表 3 之一個、兩個及/或三個重鏈 CDR, 及/或(ii)來自表 3 之一個、兩個及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施例中, 抗 C3 抗體包含(i)來自表 3 之三個重鏈 CDR, 及(ii)來自表 3 之三個輕鏈 CDR。在一些實施例中, 抗 C3 抗體包含(i)來自表 4 之一個、兩個及/或三個重鏈 CDR, 及/或(ii)來自表 4 之一個、兩個及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施例中, 抗 C3 抗體包含(i)來自表 4 之三個重鏈 CDR, 及(ii)來自表 4 之三個輕鏈 CDR。在一些實施例中, 抗 C3 抗體包含(i)來自表 5 之一個、兩個及/或三個重鏈 CDR, 及/或(ii)來自表 5 之一個、兩個及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施例中, 抗 C3 抗體包含(i)來自表 5 之三個重鏈 CDR, 及(ii)來自表 5 之三個輕鏈 CDR。在一些實施例中, 抗 C3 抗體包含(i)來自表 6 之一個、兩個及/或三個重鏈 CDR, 及/或(ii)來自表 6 之一個、兩個及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施例中, 抗 C3 抗體包含(i)來自表 6 之三個重鏈 CDR, 及(ii)來自表 6 之三個輕鏈 CDR。在一些實施例中, 抗 C3 抗體包含(i)來自表 7 之一個、兩個及/或三個重鏈 CDR, 及/或(ii)來自表 7 之一個、兩個及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施例中, 抗 C3 抗體包含(i)來自表 7 之三個重鏈 CDR, 及(ii)來自表 7 之三個輕鏈 CDR。在一些實施例中, 抗 C3 抗體包含(i)來自表 8 之一個、兩個及/或三個重鏈 CDR, 及/或(ii)來自表 8 之一個、兩個及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施

例中，抗 C3 抗體包含(i)來自表 8 之三個重鏈 CDR，及(ii)來自表 8 之三個輕鏈 CDR。在一些實施例中，抗 C3 抗體包含(i)來自表 9 之一個、兩個及/或三個重鏈 CDR，及/或(ii)來自表 9 之一個、兩個及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施例中，抗 C3 抗體包含(i)來自表 9 之三個重鏈 CDR，及(ii)來自表 9 之三個輕鏈 CDR。在一些實施例中，抗 C3 抗體包含(i)來自表 10 之一個、兩個及/或三個重鏈 CDR，及/或(ii)來自表 10 之一個、兩個及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施例中，抗 C3 抗體包含(i)來自表 10 之三個重鏈 CDR，及(ii)來自表 10 之三個輕鏈 CDR。在一些實施例中，C3 結合劑係人源化抗 C3 抗體，其包含(i)來自表 1-10 中之任一者的一個、兩個及/或三個重鏈 CDR，及/或(ii)來自表 1-10 中之任一者的一個、兩個及/或三個輕鏈 CDR。

表 1A：抗體 38G10 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
重鏈 CDR1	GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)	GYTFTDF (SEQ ID NO: 120)	GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)	DFYMD (SEQ ID NO: 121)	TDFYMD (SEQ ID NO: 122)
重鏈 CDR2	YIYPHNGGTTY N QNFTG (SEQ ID NO: 8)	YPHNGG (SEQ ID NO: 123)	YIYPHNGGT (SEQ ID NO: 124)	YIYPHNGGTTYN QNFTG (SEQ ID NO: 8)	WIGYIYPHNGGTT (SEQ ID NO: 125)
重鏈 CDR3	RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)	RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)	RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)	RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)	ARRGGFDFD (SEQ ID NO: 126)
輕鏈 CDR1	KASENVDTYVS (SEQ ID NO: 10)	KASENVDTYVS (SEQ ID NO: 10)	KASENVDTYVS (SEQ ID NO: 10)	KASENVDTYVS (SEQ ID NO: 10)	DTYVSWY (SEQ ID NO: 127)
輕鏈 CDR2	GASNRYT (SEQ ID NO: 11)	GASNRYT (SEQ ID NO: 11)	GASNRYT (SEQ ID NO: 11)	GASNRYT (SEQ ID NO: 11)	LLIYGASNRY (SEQ ID NO: 128)
輕鏈 CDR3	GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)	GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)	GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)	GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)	GQSHSYPL (SEQ ID NO: 129)
38G10 重鏈可變區(SEQ ID NO: 18)					
EVQLQQSGPELVKPGDSVKMSCKASGYTFTDFYMDVVKQSHGKSLEWIGYIYPHNGGTTY NQNFTGKATLTVDKSSNTAYMELHSLTSEDSAVYYCARRGGFDFYWGQGTTLTVSS					
38G10 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 19)					
NIVMTQSPKSMSLSVGERVTLRCKASENVDTYVSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRYTGVPD RFTGSGSA TEFTLTISSVQAEDLVGYHCGQSHSYPLTFGAGTKLELK					

表 1B：抗體 Hz38G10 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
重鏈 CDR1	GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)	GYTFTDF (SEQ ID NO: 120)	GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)	DFYMD (SEQ ID NO: 121)	TDFYMD (SEQ ID NO: 122)
重鏈 CDR2	YIYPHNGGTTYN QQFTG (SEQ ID NO: 13)	YPHNGG (SEQ ID NO: 123)	YIYPHNGGT (SEQ ID NO: 124)	YIYPHNGGTTYN QQFTG (SEQ ID NO: 13)	WMGYIYPHN GGTT (SEQ ID NO: 130)
重鏈	RGGFDFDY	RGGFDFDY	RGGFDFDY	RGGFDFDY	ARRGGFDFD

CDR3	(SEQ ID NO: 9)	(SEQ ID NO: 9)	(SEQ ID NO: 9)	(SEQ ID NO: 9)	(SEQ ID NO: 126)
輕鏈	KASENVDITYVS	KASENVDITYVS	KASENVDITYVS	KASENVDITYVS	DTYVSWY
CDR1	(SEQ ID NO: 10)	(SEQ ID NO: 10)	(SEQ ID NO: 10)	(SEQ ID NO: 10)	(SEQ ID NO: 127)
輕鏈	GASNRYT	GASNRYT	GASNRYT	GASNRYT	LLIYGASNRY
CDR2	(SEQ ID NO: 11)	(SEQ ID NO: 11)	(SEQ ID NO: 11)	(SEQ ID NO: 11)	(SEQ ID NO: 128)
輕鏈	GQSHSYPLT	GQSHSYPLT	GQSHSYPLT	GQSHSYPLT	GQSHSYPL
CDR3	(SEQ ID NO: 12)	(SEQ ID NO: 12)	(SEQ ID NO: 12)	(SEQ ID NO: 12)	(SEQ ID NO: 129)
Hz38G10 重鏈可變區(SEQ ID NO: 20)					
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHNGGTTY					
NQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGDFDYWGQGTLVTVSS					
Hz38G10 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 25)					
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDITYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPS					
RFGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYHCGQSHSYPLTFGGQGTKLEIK					

表 1C：抗體 HZ38G10 變異體序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
重鏈	GYTFTDFYMD	GYTFTDF	GYTFTDFYMD	DFYMD	TDFYMD
CDR1	(SEQ ID NO: 7)	(SEQ ID NO: 120)	(SEQ ID NO: 7)	(SEQ ID NO: 121)	(SEQ ID NO: 122)
變異體重鏈	YIYPHNAGTTYN	YPHNAG	YIYPHNAGTT	YIYPHNAGTTYN	WMGYIYPHN
CDR2	QQFTG	(SEQ ID NO: 131)	(SEQ ID NO: 132)	QQFTG	AGTT
	(SEQ ID NO: 14)			(SEQ ID NO: 14)	(SEQ ID NO: 133)
變異體重鏈	YIYPHNTGTTYN	YPHNTG	YIYPHNTGTT	YIYPHNTGTTYN	WMGYIYPHN
CDR2	QQFTG	(SEQ ID NO: 134)	(SEQ ID NO: 135)	QQFTG	TGTT
	(SEQ ID NO: 15)			(SEQ ID NO: 15)	(SEQ ID NO: 136)
變異體重鏈	YIYPHEGGTTYN	YPHEGG	YIYPHEGGTT	YIYPHEGGTTYN	WMGYIYPHE
CDR2	QQFTG	(SEQ ID NO: 137)	(SEQ ID NO: 138)	QQFTG	GGTT
	(SEQ ID NO: 16)			(SEQ ID NO: 16)	(SEQ ID NO: 139)
變異體重鏈	YIYPHQGGTTYN	YPHQGG	YIYPHQGGTT	YIYPHQGGTTYN	WMGYIYPHQ
CDR2	QQFTG	(SEQ ID NO: 140)	(SEQ ID NO: 141)	QQFTG	GGTT
	(SEQ ID NO: 17)			(SEQ ID NO: 17)	(SEQ ID NO: 142)
重鏈	RGGFDFDY	RGGFDFDY	RGGFDFDY	RGGFDFDY	ARRGGFDFD
CDR3	(SEQ ID NO: 9)	(SEQ ID NO: 9)	(SEQ ID NO: 9)	(SEQ ID NO: 9)	(SEQ ID NO: 126)

輕鏈 CDR1	KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)	KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)	KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)	DTYVSWY (SEQ ID NO: 127)
輕鏈 CDR2	GASNRYT (SEQ ID NO: 11)	GASNRYT (SEQ ID NO: 11)	GASNRYT (SEQ ID NO: 11)	LLIYGASNRY (SEQ ID NO: 128)
輕鏈 CDR3	GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)	GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)	GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)	GQSHSYPL (SEQ ID NO: 129)

表 2：抗體 3D8 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
重鏈 CDR1	GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)	GYSFTGY (SEQ ID NO: 143)	GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)	GYNMN (SEQ ID NO: 144)	TGYNMN (SEQ ID NO: 145)
重鏈 CDR2	NINPYYGSTNYN QKFKG (SEQ ID NO: 39)	NPYYGS (SEQ ID NO: 146)	NINPYYGSTN (SEQ ID NO: 147)	NINPYYGSTNYN QKFKG (SEQ ID NO: 39)	WIGNINPYYGSTN (SEQ ID NO: 149)
重鏈 CDR3	GYGGNYPFAY (SEQ ID NO: 40)	GYGGNYPFAY (SEQ ID NO: 40)	GYGGNYPFAY (SEQ ID NO: 40)	GYGGNYPFAY (SEQ ID NO: 40)	ARGYYGGNYPFA (SEQ ID NO: 150)
輕鏈 CDR1	RASENIYSYLA (SEQ ID NO: 41)	RASENIYSYLA (SEQ ID NO: 41)	RASENIYSYLA (SEQ ID NO: 41)	RASENIYSYLA (SEQ ID NO: 41)	YSYLAWY (SEQ ID NO: 151)
輕鏈 CDR2	NAKTLAE (SEQ ID NO: 42)	NAKTLAE (SEQ ID NO: 42)	NAKTLAE (SEQ ID NO: 42)	NAKTLAE (SEQ ID NO: 42)	LLVYNAKTLA (SEQ ID NO: 152)
輕鏈 CDR3	QHYYGTPYT (SEQ ID NO: 43)	QHYYGTPYT (SEQ ID NO: 43)	QHYYGTPYT (SEQ ID NO: 43)	QHYYGTPYT (SEQ ID NO: 43)	QHYYGTPY (SEQ ID NO: 153)
3D8 重鏈可變區(SEQ ID NO: 91)					
EIQLQSGAELVKPGASVKISCKASGYSTGYNMNWKQSHGKSLEWIGNINPYYGSTNY					
NQKFKGKATLTVDKSSTTAYMQLDSLTSEDSAVYYCARGYYGGNYPFAYWGQGLVTVSA					
3D8 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 92)					
DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKQKSPQLLVYNAKTLAEGVPS					
RFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYCYCQHYGTPYTFGGGSKVEIK					

表 3：抗體 3G8 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
重鏈	GYSFTGYNMN	GYSFTGY	GYSFTGYNMN	GYNMN	TGYNMN

CDR1	(SEQ ID NO: 38)	(SEQ ID NO: 143)	(SEQ ID NO: 38)	(SEQ ID NO: 144)	(SEQ ID NO: 145)
重鏈	NINPYDSTSYN QKFKG (SEQ ID NO: 44)	NPYYDS (SEQ ID NO: 154)	NINPYDSTS (SEQ ID NO: 155)	NINPYDSTSYN QKFKG (SEQ ID NO: 44)	WIGNINPYDSTS (SEQ ID NO: 156)
重鏈	ENYDFVGFAY (SEQ ID NO: 45)	ENYDFVGFAY (SEQ ID NO: 45)	ENYDFVGFAY (SEQ ID NO: 45)	ENYDFVGFAY (SEQ ID NO: 45)	ARENYDFVGFAY (SEQ ID NO: 157)
輕鏈	RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 46)	RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 46)	RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 46)	RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 46)	SYMHWF (SEQ ID NO: 158)
輕鏈	VTSNLA (SEQ ID NO: 47)	VTSNLA (SEQ ID NO: 47)	VTSNLA (SEQ ID NO: 47)	VTSNLA (SEQ ID NO: 47)	PWIYVTSNLA (SEQ ID NO: 159)
輕鏈	QQWSTNPLT (SEQ ID NO: 48)	QQWSTNPLT (SEQ ID NO: 48)	QQWSTNPLT (SEQ ID NO: 48)	QQWSTNPLT (SEQ ID NO: 48)	QQWSTNPL (SEQ ID NO: 160)
3G8 重鏈可變區(SEQ ID NO: 93)					
EIQLQQSGAELVKPGASVKISCMASGYSTGYNMNWWVKQSHGKGLEWIGNINPYDSTSY NQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARENYDFVGFAYWGQGTLLVTVSA					
3G8 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 94)					
QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWFQKPGSSPKPWIVYVTSNLA SGVPPR FSGSGGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSTNPLTFGAGTKLELK					

表 4：抗體 15C12 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
重鏈	GYSFTGYNMH (SEQ ID NO: 49)	GYSFTGY (SEQ ID NO: 143)	GYSFTGYNMH (SEQ ID NO: 49)	GYNMH (SEQ ID NO: 161)	TGYNMH (SEQ ID NO: 162)
重鏈	NINPYGTTNSN QKFED (SEQ ID NO: 50)	NPYYGT (SEQ ID NO: 163)	NINPYGTTN (SEQ ID NO: 164)	NINPYGTTNSN QKFED (SEQ ID NO: 50)	WIGNINPYGTTN (SEQ ID NO: 165)
重鏈	GIYYYGTYGYP YFDF (SEQ ID NO: 51)	GIYYYGTYGYP YFDF (SEQ ID NO: 51)	GIYYYGTYGYP YFDF (SEQ ID NO: 51)	GIYYYGTYGYP YFDF (SEQ ID NO: 51)	ARGIYYYGTYGYP YFD (SEQ ID NO: 166)
輕鏈	RASQDINNLYN (SEQ ID NO: 52)	RASQDINNLYN (SEQ ID NO: 52)	RASQDINNLYN (SEQ ID NO: 52)	RASQDINNLYN (SEQ ID NO: 52)	NNYLNWY (SEQ ID NO: 167)
輕鏈	YTSRLHS	YTSRLHS	YTSRLHS	YTSRLHS	LLIYYTSRLH

CDR2	(SEQ ID NO: 53)	(SEQ ID NO: 53)	(SEQ ID NO: 53)	(SEQ ID NO: 53)	(SEQ ID NO: 168)
輕鏈	QQGITLPWT	QQGITLPWT	QQGITLPWT	QQGITLPWT	QQGITLPW
CDR3	(SEQ ID NO: 54)	(SEQ ID NO: 54)	(SEQ ID NO: 54)	(SEQ ID NO: 54)	(SEQ ID NO: 169)
15C12 重鏈可變區(SEQ ID NO: 95)					
EIQLQQSGAELEKPGASVKISCKASGYSTGYNMHWVKQSHGKSLEWIGNINPYGGTNS					
NQKFEDKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARGIYYGTGYPYFDFWGGGTTLT					
VSS					
15C12 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 96)					
DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDINNLYLNWYLQKPDGTVKLLIYYTSLRLHSGVPS					
RFGSGSGTDYSLTISNLEQEDLATYFCQQGITLPWTFGGGKLEIK					

表 5：抗體 27A8 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
重鏈	GYTFTDYWIN	GYTFTDY	GYTFTDYWIN	DYWIN	TDYWIN
CDR1	(SEQ ID NO: 55)	(SEQ ID NO: 170)	(SEQ ID NO: 55)	(SEQ ID NO: 171)	(SEQ ID NO: 172)
重鏈	NIYPGSTSANYN	YPGSTS	NIYPGSTSAN	NIYPGSTSANYN	WIGNIYPGSTSAN
CDR2	(SEQ ID NO: 56)	(SEQ ID NO: 173)	(SEQ ID NO: 174)	(SEQ ID NO: 56)	(SEQ ID NO: 175)
重鏈	YGYDSWFAY	YGYDSWFAY	YGYDSWFAY	YGYDSWFAY	ARYGYDSWFA
CDR3	(SEQ ID NO: 57)	(SEQ ID NO: 57)	(SEQ ID NO: 57)	(SEQ ID NO: 57)	(SEQ ID NO: 176)
輕鏈	KSTKSLLNSDG	KSTKSLLNSDG	KSTKSLLNSDG	KSTKSLLNSDG	LNSDGGFTYLDWF
CDR1	(SEQ ID NO: 58)	(SEQ ID NO: 58)	(SEQ ID NO: 58)	(SEQ ID NO: 58)	(SEQ ID NO: 177)
輕鏈	LVSNRFS	LVSNRFS	LVSNRFS	LVSNRFS	LLIYLVSNRF
CDR2	(SEQ ID NO: 59)	(SEQ ID NO: 59)	(SEQ ID NO: 59)	(SEQ ID NO: 59)	(SEQ ID NO: 178)
輕鏈	FQSNYLPLT	FQSNYLPLT	FQSNYLPLT	FQSNYLPLT	FQSNYLPL
CDR3	(SEQ ID NO: 60)	(SEQ ID NO: 60)	(SEQ ID NO: 60)	(SEQ ID NO: 60)	(SEQ ID NO: 179)
27A8 重鏈可變區(SEQ ID NO: 97)					
QVQLLPQGAEFVKPGASVKLSCKASGYTFTDYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYPGTSANY					
NEKFKSKATLTIDTSSITAYMQLSSLTSDDSAVYYCARYGYDSWFAYWGGGTLVTVSA					
27A8 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 98)					
DVVLTQTPLSLPVNIGDQASISCKSTKSLLNSDGGFTYLDWFLOKPGQSPHLLIYLVSNRF					

SGIPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQSNYLPLTFGSGTKLEIK

表 6：抗體 28C3 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
重鏈 CDR1	GYAFNSCWVN (SEQ ID NO: 61)	GYAFNSC (SEQ ID NO: 180)	GYAFNSCWVN (SEQ ID NO: 61)	SCWMN (SEQ ID NO: 181)	NSCWMN (SEQ ID NO: 182)
重鏈 CDR2	RIYPGDDGTNYN GKFKG (SEQ ID NO: 62)	YPGDD (SEQ ID NO: 183)	RIYPGDDGTN (SEQ ID NO: 184)	RIYPGDDGTNYN GKFKG (SEQ ID NO: 62)	WIGRIYPGDDGTN (SEQ ID NO: 185)
重鏈 CDR3	EGRNYGYEDY (SEQ ID NO: 63)	EGRNYGYEDY (SEQ ID NO: 63)	EGRNYGYEDY (SEQ ID NO: 63)	EGRNYGYEDY (SEQ ID NO: 63)	AREGRNYGYED (SEQ ID NO: 186)
輕鏈 CDR1	KASQSVDDYG DSYMN (SEQ ID NO: 64)	KASQSVDDYG DSYMN (SEQ ID NO: 64)	KASQSVDDYG DSYMN (SEQ ID NO: 64)	KASQSVDDYG DSYMN (SEQ ID NO: 64)	DYDGDSYMNVY (SEQ ID NO: 187)
輕鏈 CDR2	AASDLES (SEQ ID NO: 65)	AASDLES (SEQ ID NO: 65)	AASDLES (SEQ ID NO: 65)	AASDLES (SEQ ID NO: 65)	LLIYAASDLE (SEQ ID NO: 188)
輕鏈 CDR3	QQANEDPRT (SEQ ID NO: 66)	QQANEDPRT (SEQ ID NO: 66)	QQANEDPRT (SEQ ID NO: 66)	QQANEDPRT (SEQ ID NO: 66)	QQANEDPR (SEQ ID NO: 189)
28C3 重鏈可變區(SEQ ID NO: 99)					
QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFNSCWNVVKQRPKGLEWIGRIYPGDDGTNY NGKFKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAREGRNYGYEDYWGQGTTLTVSS					
28C3 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 100)					
DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGDSYMNVYQQKPGQPPKLLIYAASDLES GIPARFSGSGGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQANEDPRTFGGGTKLEIK					

表 7：抗體 38F5 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
重鏈 CDR1	GFTFSNYAMS (SEQ ID NO: 67)	GFTFSNY (SEQ ID NO: 190)	GFTFSNYAMS (SEQ ID NO: 67)	NYAMS (SEQ ID NO: 191)	SNYAMS (SEQ ID NO: 192)
重鏈 CDR2	QTISSGGRYTYYP DSVKG (SEQ ID NO: 68)	ISSGGRY (SEQ ID NO: 193)	QTISSGGRYTY (SEQ ID NO: 194)	QTISSGGRYTYYP DSVKG (SEQ ID NO: 68)	WVQTISSGGRYTY (SEQ ID NO: 195)

重鏈 CDR3	RYYGNSYWY FDV (SEQ ID NO: 69)	RYYGNSYWY FDV (SEQ ID NO: 69)	RYYGNSYWY FDV (SEQ ID NO: 69)	RYYGNSYWY FDV (SEQ ID NO: 69)	VRRYYGNSYW YFD (SEQ ID NO: 196)
輕鏈 CDR1	KSSQSLNSGNQ KHYLT (SEQ ID NO: 70)	KSSQSLNSGNQ KHYLT (SEQ ID NO: 70)	KSSQSLNSGNQ KHYLT (SEQ ID NO: 70)	KSSQSLNSGNQ KHYLT (SEQ ID NO: 70)	LNSGNQKHYL TWY (SEQ ID NO: 197)
輕鏈 CDR2	GASTRGS (SEQ ID NO: 71)	GASTRGS (SEQ ID NO: 71)	GASTRGS (SEQ ID NO: 71)	GASTRGS (SEQ ID NO: 71)	LLIYGASTRG (SEQ ID NO: 198)
輕鏈 CDR3	QNDHSYPYT (SEQ ID NO: 72)	QNDHSYPYT (SEQ ID NO: 72)	QNDHSYPYT (SEQ ID NO: 72)	QNDHSYPYT (SEQ ID NO: 72)	QNDHSYPY (SEQ ID NO: 199)
38F5 重鏈可變區(SEQ ID NO: 101)					
EVMLVESGGALVKPGGSLKLSCTASGFTFSNY AMSWVRQTPEKRLEWVAQTISSGGRYTY YPDSVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLRSEDTAMYYCVRYYGNSYWYFDVVGAGTTVTV SS					
38F5 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 102)					
DIVMTQSPSSLVSAGEKVTMNCKSSQSLNSGNQKHYLTWYQQKPGQPCKLLIYGASTR GSGVPDRFTGSGGTDFTLTISVQAEDLA VYYCQNDHSYPYTFGGGTKLEIK					

表 8：抗體 62B11 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
重鏈 CDR1	GFTFSSYTMS (SEQ ID NO: 73)	GFTFSSY (SEQ ID NO: 200)	GFTFSSYTMS (SEQ ID NO: 73)	SYTMS (SEQ ID NO: 201)	SSYTMS (SEQ ID NO: 202)
重鏈 CDR2	YISSGGGTTYYP DTVKG (SEQ ID NO: 74)	SSGGGT (SEQ ID NO: 203)	YISSGGGTTY (SEQ ID NO: 204)	YISSGGGTTYYP DTVKG (SEQ ID NO: 74)	WVAYISSGGGTTY (SEQ ID NO: 205)
重鏈 CDR3	RYYRGSSLWY FDV (SEQ ID NO: 75)	RYYRGSSLWY FDV (SEQ ID NO: 75)	RYYRGSSLWY FDV (SEQ ID NO: 75)	RYYRGSSLWY FDV (SEQ ID NO: 75)	ARRYYRGSSLW YFD (SEQ ID NO: 206)
輕鏈 CDR1	KSSQSLFNSGSQ KNFLT (SEQ ID NO: 76)	KSSQSLFNSGSQ KNFLT (SEQ ID NO: 76)	KSSQSLFNSGSQ KNFLT (SEQ ID NO: 76)	KSSQSLFNSGSQ KNFLT (SEQ ID NO: 76)	FNSGSQKNFLTWY (SEQ ID NO: 207)
輕鏈 CDR2	WASTRES (SEQ ID NO: 77)	WASTRES (SEQ ID NO: 77)	WASTRES (SEQ ID NO: 77)	WASTRES (SEQ ID NO: 77)	LLIYWASTRE (SEQ ID NO: 208)

輕鏈 CDR3	QNDYSYPLT (SEQ ID NO: 78)	QNDYSYPLT (SEQ ID NO: 78)	QNDYSYPLT (SEQ ID NO: 78)	QNDYSYPLT (SEQ ID NO: 209)
62B11 重鏈可變區(SEQ ID NO: 103) EVKLVEGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSSYMSWVRQTPEKRLEWVAYISSGGGTTY PDTVKGRFTVSRDNAKNTLYLQMSSLRSEDAMYSCARRYRRGSSLWYFDVWGAGTTVT SS				
62B11 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 104) DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLFNSGSQKNFLTWYQRPQGPPKLLIYWASTR ESGVPDRFTGSGGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK				

表 9：抗體 62F2 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
重鏈 CDR1	GYSITSGYSLH (SEQ ID NO: 79)	GYSITSGY (SEQ ID NO: 210)	GYSITSGYSLH (SEQ ID NO: 79)	SGYSLH (SEQ ID NO: 211)	TSGYSLH (SEQ ID NO: 212)
重鏈 CDR2	YIHYSGSTNYNP SLKS (SEQ ID NO: 80)	HYSGS (SEQ ID NO: 213)	YIHYSGSTN (SEQ ID NO: 214)	YIHYSGSTNYNP SLKS (SEQ ID NO: 80)	WMGYIHYSGSTN (SEQ ID NO: 215)
重鏈 CDR3	AWDYLDY (SEQ ID NO: 81)	AWDYLDY (SEQ ID NO: 81)	AWDYLDY (SEQ ID NO: 81)	AWDYLDY (SEQ ID NO: 81)	ARAWDYLD (SEQ ID NO: 216)
輕鏈 CDR1	RASENIYSQLA (SEQ ID NO: 82)	RASENIYSQLA (SEQ ID NO: 82)	RASENIYSQLA (SEQ ID NO: 82)	RASENIYSQLA (SEQ ID NO: 82)	YSQLAWY (SEQ ID NO: 217)
輕鏈 CDR2	DAKTLAE (SEQ ID NO: 83)	DAKTLAE (SEQ ID NO: 83)	DAKTLAE (SEQ ID NO: 83)	DAKTLAE (SEQ ID NO: 83)	LLVYDAKTLA (SEQ ID NO: 218)
輕鏈 CDR3	HHHFGILYT (SEQ ID NO: 84)	HHHFGILYT (SEQ ID NO: 84)	HHHFGILYT (SEQ ID NO: 84)	HHHFGILYT (SEQ ID NO: 84)	HHHFGILY (SEQ ID NO: 219)
62F2 重鏈可變區(SEQ ID NO: 105) DVQLQESGPDLVKPSQSLTCTVTGTYSITSGYSLHWIRQFPGNKLEWMGYIHYSGSTNY NPSLKSRISITRDTSKNQFFLKLNSVTSEDATYHCARAWDYLDYWGQGTTLTVSS					
62F2 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 106) DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSQLAWYQQKQKSPQLLVYDAKTLAEGVPS RFSGSGSDTQFSLKIISLQPEDFGRIYCHHHFGILYTFGGGTKLEMK					

表 10：抗體 63A3 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
重鏈 CDR1	GYSITSGYYWN (SEQ ID NO: 85)	GYSITSGY (SEQ ID NO: 210)	GYSITSGYYWN (SEQ ID NO: 85)	SGYYWN (SEQ ID NO: 220)	TSGYYWN (SEQ ID NO: 221)
重鏈 CDR2	YIRYDGSNNYN PSLKN (SEQ ID NO: 86)	RYDGS (SEQ ID NO: 222)	YIRYDGSNN (SEQ ID NO: 223)	YIRYDGSNNYN PSLKN (SEQ ID NO: 86)	WMGYIRYDGSNN (SEQ ID NO: 224)
重鏈 CDR3	HGYDGGAFDF (SEQ ID NO: 87)	HGYDGGAFDF (SEQ ID NO: 87)	HGYDGGAFDF (SEQ ID NO: 87)	HGYDGGAFDF (SEQ ID NO: 87)	ARHYGYDGGAFD (SEQ ID NO: 225)
輕鏈 CDR1	RTSENIYNLV (SEQ ID NO: 88)	RTSENIYNLV (SEQ ID NO: 88)	RTSENIYNLV (SEQ ID NO: 88)	RTSENIYNLV (SEQ ID NO: 88)	YNYLVWY (SEQ ID NO: 226)
輕鏈 CDR2	NAKTLEE (SEQ ID NO: 89)	NAKTLEE (SEQ ID NO: 89)	NAKTLEE (SEQ ID NO: 89)	NAKTLEE (SEQ ID NO: 89)	LLVYNAKTLE (SEQ ID NO: 227)
輕鏈 CDR3	QHHYGTPFT (SEQ ID NO: 90)	QHHYGTPFT (SEQ ID NO: 90)	QHHYGTPFT (SEQ ID NO: 90)	QHHYGTPFT (SEQ ID NO: 90)	QHHYGTPF (SEQ ID NO: 228)
63A3 重鏈可變區(SEQ ID NO: 107)					
DVQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYIRYDGSNNY NPSLKNRISITRDTSKNQVFLKLNSVTPEDTATYYCARHYGYDGGAFDFWGQGTTLTVSS					
63A3 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 108)					
DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENIYNLVWYQQKQKSPQLLVYNAKTLEEGLVPS RFGSGSGTQFSLKVNLSQPEDFGSYCQHHYGTPTFTFGSGTKLEIK					

【0121】 在一些實施例中，C3 結合劑包含來自本文所述抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及/或輕鏈 CDR1、CDR2、CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含本文所述抗體之人源化形式或人源化變異體。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 38G10 或其人源化形式之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及/或輕鏈 CDR1、CDR2、CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 38G10 或其人源化形式之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2、CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 Hz38G10 或其變異體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及/或輕鏈 CDR1、CDR2、CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 Hz38G10 或其變異體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2、CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 38G10、抗體 Hz38G10 或 Hz38G10 變異體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2、CDR3。

【0122】 在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 3D8、其人源化形式或其變異體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及/或輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 3D8 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2 及重鏈 CDR3。在其他實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 3D8 之輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3。在某些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 3D8 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2、重鏈 CDR3、輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體 3D8 係抗體 3D8 之人源化形式。在一些實施例中，抗體 3D8 係抗體 3D8 之變異體。

【0123】 在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 3G8、其人源化形式或其變異體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及/或輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 3G8 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2 及重鏈 CDR3。在其他實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 3G8 之輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕

鏈 CDR3。在某些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 3G8 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2、重鏈 CDR3、輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體 3G8 係抗體 3G8 之人源化形式。在一些實施例中，抗體 3G8 係抗體 3G8 之變異體。

【0124】 在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 15C12、其人源化形式或其變異體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及/或輕鏈 CDR1、CDR2、CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 15C12 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2 及重鏈 CDR3。在其他實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 15C12 之輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3。在某些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 15C12 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2、重鏈 CDR3、輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體 15C12 係抗體 15C12 之人源化形式。在一些實施例中，抗體 15C12 係抗體 15C12 之變異體。

【0125】 在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 27A8、其人源化形式或其變異體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及/或輕鏈 CDR1、CDR2、CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 27A8 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2 及重鏈 CDR3。在其他實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 27A8 之輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3。在某些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 27A8 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2、重鏈 CDR3、輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體 27A8 係抗體 27A8 之人源化形式。在一些實施例中，抗體 27A8 係抗體 27A8 之變異體。

【0126】 在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 28C3、其人源化形式或其變異體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及/或輕鏈 CDR1、CDR2、CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 28C3 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2 及重鏈 CDR3。在其他實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 28C3 之輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2

及輕鏈 CDR3。在某些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 28C3 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2、重鏈 CDR3、輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體 28C3 係抗體 28C3 之人源化形式。在一些實施例中，抗體 28C3 係抗體 28C3 之變異體。

【0127】 在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 38F5、其人源化形式或其變異體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及/或輕鏈 CDR1、CDR2、CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 38F5 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2 及重鏈 CDR3。在其他實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 38F5 之輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3。在某些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 38F5 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2、重鏈 CDR3、輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體 38F5 係抗體 38F5 之人源化形式。在一些實施例中，抗體 38F5 係抗體 38F5 之變異體。

【0128】 在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 62B11、其人源化形式或其變異體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及/或輕鏈 CDR1、CDR2、CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 62B11 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2 及重鏈 CDR3。在其他實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 62B11 之輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3。在某些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 62B11 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2、重鏈 CDR3、輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體 62B11 係抗體 62B11 之人源化形式。在一些實施例中，抗體 62B11 係抗體 62B11 之變異體。

【0129】 在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 62F2、其人源化形式或其變異體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及/或輕鏈 CDR1、CDR2、CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 62F2 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2 及重鏈 CDR3。在其他實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 62F2 之輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕

鏈 CDR3。在某些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 62F2 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2、重鏈 CDR3、輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體 62F2 係抗體 62F2 之人源化形式。在一些實施例中，抗體 62F2 係抗體 62F2 之變異體。

【0130】 在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 63A3、其人源化形式或其變異體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及/或輕鏈 CDR1、CDR2、CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 63A3 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2 及重鏈 CDR3。在其他實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 63A3 之輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3。在某些實施例中，C3 結合劑包含來自抗體 63A3 之重鏈 CDR1、重鏈 CDR2、重鏈 CDR3、輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體 63A3 係抗體 63A3 之人源化形式。在一些實施例中，抗體 63A3 係抗體 63A3 之變異體。

【0131】 在一些實施例中，C3 結合劑係抗體。在一些實施例中，本文所述之抗 C3 抗體之變異體包含一至三十個保守胺基酸取代。在一些實施例中，抗 C3 抗體之變異體包含一至二十五個保守胺基酸取代。在一些實施例中，抗 C3 抗體之變異體包含一至二十個保守胺基酸取代。在一些實施例中，抗 C3 抗體之變異體包含一至十五個保守胺基酸取代。在一些實施例中，抗 C3 抗體之變異體包含一至十個保守胺基酸取代。在一些實施例中，抗 C3 抗體之變異體包含一至五個保守胺基酸取代。在一些實施例中，抗 C3 抗體之變異體包含一至三個保守胺基酸取代。在一些實施例中，保守胺基酸取代在抗體之 CDR 中。在一些實施例中，保守胺基酸取代不在抗體之 CDR 中。在一些實施例中，保守胺基酸取代在抗體之框架區中。

【0132】 CDR 由熟習此項技術者藉由多種方法/系統定義。此等系統及/或定義已經開發及改進了許多年，包括 Kabat、Chothia、IMGT、AbM 及 Contact。

Kabat 定義基於序列可變性且通常係最常用的。Chothia 定義基於結構環區域之位置。IMGT 系統基於可變域結構內之序列可變性及位置。AbM 之定義係 Kabat 與 Chothia 之間之折中。Contact 定義基於可用抗體晶體結構之分析。示例性系統係 Kabat 與 Chothia 之組合。熟習此項技術者可獲得且已知軟體程式(例如，abYsis

(www.bioinf.org.uk/abysis/sequence_input/key_annotation/key_annotation.cgi))用於分析抗體序列及確定 CDR。

【0133】 本文定義之特定 CDR 序列通常基於 Kabat 定義與 Chothia 定義之組合(示例性系統)。然而，應理解，對特定抗體之一或多個重鏈 CDR 及/或一或多個輕鏈 CDR 之提及將涵蓋熟習此項技術者已知之所有 CDR 定義。

【0134】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含來自命名為 38G10 之抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自命名為 38G10 之抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自命名為 38G10 之抗體之輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含來自命名為 Hz38G10 之抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自命名為 Hz38G10 之抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含來自命名為 Hz38G10(G56A)之抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自命名為 Hz38G10(G56A)之抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含來自命名為 Hz38G10(G56T)之抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自命名為 Hz38G10(G56T)之抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗

體)包含來自命名為 Hz38G10(N55E)之抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自命名為 Hz38G10(N55E)之抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含來自命名為 Hz38G10(N55Q)之抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含來自命名為 Hz38G10(N55Q)之抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含來自命名為 Hz38G10、Hz38G10(G56A)、Hz38G10(G56T)、Hz38G10(N55E)或 Hz38G10(N55Q)之抗體之輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。

【0135】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含來自表 1A、表 1B 或表 1C 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。

【0136】 在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 SEQ ID NO: 7 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 8 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；(b) 包含 SEQ ID NO: 120 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 123 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；(c) 包含 SEQ ID NO: 7 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 124 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；(d) 包含 SEQ ID NO: 121 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 8 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；或(e) 包含 SEQ ID NO: 122 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 125 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 126 之重

鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 127 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 128 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 129 之輕鏈 CDR3。在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 SEQ ID NO: 7 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 13 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；(b) 包含 SEQ ID NO: 120 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 123 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；(c) 包含 SEQ ID NO: 7 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 124 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；(d) 包含 SEQ ID NO: 121 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 13 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；或(e) 包含 SEQ ID NO: 122 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 130 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 126 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 127 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 128 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 129 之輕鏈 CDR3。

【0137】 在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 SEQ ID NO: 7 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16 或 SEQ ID NO: 17 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；(b) 包含 SEQ ID NO: 120 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 137 或 SEQ ID NO: 140 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 n 之輕鏈 CDR3；(c) 包含 SEQ ID NO: 7 之重

鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 138 或 SEQ ID NO: 141 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；(d) 包含 SEQ ID NO: 121 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16 或 SEQ ID NO: 17 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 12 之輕鏈 CDR3；或(e) 包含 SEQ ID NO: 122 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 139 或 SEQ ID NO: 142 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 126 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 127 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 128 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 129 之輕鏈 CDR3。

【0138】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含：(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNGGTTYNQNF TG (SEQ ID NO: 8)、YIYPHNGGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 13)、YIYPHNAGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 14)、YIYPHNTGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 15)、YIYPHEGGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 16) 或 YIYPHQGGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 17) 之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9) 之重鏈 CDR3；及/或(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10) 之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11) 之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12) 之輕鏈 CDR3。

【0139】 在一些實施例中，C3 結合劑包含(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNGGTTYNQNF TG (SEQ ID NO: 8) 之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9) 之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10) 之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)

之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含有包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO: 8)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含有包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO: 8)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3，及(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。

【0140】 在一些實施例中，C3 結合劑包含(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 13)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含有包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 13)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含 (a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 13)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3，及(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。

【0141】 在一些實施例中，C3 結合劑係本文描述之藥劑之變異體。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈 CDR1，其包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 或其包含 1、2、3 或 4 個胺基酸取代之變異體；重鏈 CDR2，其包含 YIYPHNGGTTYNQNF TG (SEQ ID NO: 8)或 YIYPHNGGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 13)，或其包含 1、2、3 或 4 個胺基酸取代之變異體；重鏈 CDR3，其包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)，或其包含 1、2、3 或 4 個胺基酸取代之變異體；輕鏈 CDR1，其包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)，或其包含 1、2、3 或 4 個胺基酸取代之變異體；輕鏈 CDR2，其包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，或其包含 1、2、3 或 4 個胺基酸取代之變異體；及輕鏈 CDR3，其包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)，或其包含 1、2、3 或 4 個胺基酸取代之變異體。在一些實施例中，胺基酸取代係保守取代。在一些實施例中，CDR 包含一個保守胺基酸取代。在一些實施例中，CDR 包含兩個保守胺基酸取代。在一些實施例中，CDR 包含三個保守胺基酸取代。在一些實施例中，CDR 包含四個保守胺基酸取代。在一些實施例中，CDR 係重鏈 CDR1。在一些實施例中，CDR 係重鏈 CDR2。在一些實施例中，CDR 係重鏈 CDR3。在一些實施例中，CDR 係輕鏈 CDR1。在一些實施例中，CDR 係輕鏈 CDR2。在一些實施例中，CDR 係輕鏈 CDR3。在一些實施例中，取代作為人源化過程之一部分進行。在一些實施例中，取代作為種系人源化過程之一部分進行。在一些實施例中，取代作為親和力成熟過程之一部分進行。在一些實施例中，取代作為最優化過程之一部分進行。

【0142】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含一個或多個重鏈或輕鏈 CDR，該一個或多個重鏈或輕鏈 CDR 已被修飾以減少 CDR 序列內之脫醯胺作用。脫醯胺作用係一種化學反應，其中胺基酸天冬醯胺(N)或麩胺醯胺(Q)側鏈中之醯胺官能基被除去或轉化為另一種官能基。通常，將天冬醯胺轉化為天冬

胺酸或異天冬胺酸且將麩胺醯胺轉化為麩胺酸或聚麩胺酸。在一些情況下，脫醯胺作用可改變多肽之結構、功能及/或穩定性，可能導致生物活性降低。

【0143】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNAGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 14)、YIYPHNTGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 15)、YIYPHEGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 16)或 YIYPHQGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 17)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含 (a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNAGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 14)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNAGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 14)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3，及(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNTGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 15)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含 (a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNTGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 15)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3，及(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含(a) 包含

GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1，包含 YIYPHEGGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 16)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3。

在一些實施例中，C3 結合劑包含(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1，包含 YIYPHEGGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 16)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3，及(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含 (a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1，包含 YIYPHQGGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 17)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含(a) 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1，包含 YIYPHQGGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 17)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3，及(b) 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。

【0144】 在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNGGTTYNNQNFTG (SEQ ID NO: 8)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區，其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNGGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 13)，重鏈 CDR3 包含

RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9), 輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10), 輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11), 並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。在某些實施例中, C3 結合劑包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區, 及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區, 其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7), 重鏈 CDR2 包含 YIYPHNAGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 14), 重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9), 輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10), 輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11), 並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。在某些實施例中, C3 結合劑包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區, 及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區, 其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7), 重鏈 CDR2 包含 YIYPHNTGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 15), 重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9), 輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10), 輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11), 並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。在某些實施例中, C3 結合劑包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區, 及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區, 其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7), 重鏈 CDR2 包含 YIYPHEGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 16), 重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9), 輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10), 輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11), 並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。在某些實施例中, C3 結合劑包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈可變區, 及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈可變區, 其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7), 重鏈 CDR2 包含 YIYPHQGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 17), 重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9), 輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10), 輕鏈 CDR2

包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。

【0145】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 具有至少約 80% 序列一致性之重鏈可變區；及/或與 SEQ ID NO: 19 或 SEQ ID NO: 25 具有至少 80% 序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 18 具有至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97% 或至少約 99% 序列一致性之重鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 19 具有至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97% 或至少約 99% 序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 20 具有至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97% 或至少約 99% 序列一致性之重鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 21 具有至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97% 或至少約 99% 序列一致性之重鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 22 具有至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97% 或至少約 99% 序列一致性之重鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 23 具有至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97% 或至少約 99% 序列一致性之重鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 24 具有至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97% 或至少約 99% 序列一致性之重鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 25 具有至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97% 或至少約 99% 序列一致性之輕鏈可變區。

【0146】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 18 具有至少約 80% 序列一致性之重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO: 19 具有至少約 80%

序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 18 具有至少約 80%序列一致性之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 19 具有至少約 80%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 18 具有至少約 90%序列一致性之重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO: 19 具有至少約 90%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 18 具有至少約 95%序列一致性之重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO: 19 具有至少約 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 18 具有至少約 95%序列一致性之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 19 具有至少約 95%序列一致性之輕鏈可變區。

【0147】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 具有至少約 90%序列一致性之重鏈可變區；及/或與 SEQ ID NO: 25 具有至少約 90%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 具有至少約 90%序列一致性之重鏈可變區；及與 SEQ ID NO: 25 具有至少約 90%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 具有至少約 95%序列一致性之重鏈可變區；及/或與 SEQ ID NO: 25 具有至少約 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 具有至少約 95%序列一致性之重鏈可變區；及與 SEQ ID NO: 25 具有至少約 95%序列

一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含與 SEQ ID NO: 20 具有至少約 95%序列一致性之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 25 具有至少約 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含與 SEQ ID NO: 21 具有至少約 95%序列一致性之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 25 具有至少約 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含與 SEQ ID NO: 22 具有至少約 95%序列一致性之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 25 具有至少約 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含與 SEQ ID NO: 23 具有至少約 95%序列一致性之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 25 具有至少約 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含與 SEQ ID NO: 24 具有至少約 95%序列一致性之重鏈可變區；及與 SEQ ID NO: 25 具有至少約 95%序列一致性之輕鏈可變區。

【0148】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 18 之重鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 19 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 18 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 19 之輕鏈可變區。

【0149】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區；及/或包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 20 之重鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 21 之重鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 22 之重鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 23 之重鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 20 之重鏈可變

區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 21 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 22 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 23 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。

【0150】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含來自具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3 及來自具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之輕鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含來自具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之重鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3 及來自具有 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列之輕鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含來自具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列之重鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3 及來自具有 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列之輕鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含來自具有 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列之重鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3 及來自具有 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列之輕鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含來自具有 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列之重鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3 及來自具有 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列之輕鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含來自具有 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列之重鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3 及來自具有 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列之輕鏈可變區之 CDR1、CDR2 及 CDR3。

【0151】 在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 SEQ ID NO: 38 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 39 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 40 之重鏈

CDR3，包含 SEQ ID NO: 41 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 42 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 43 之輕鏈 CDR3；(b) 包含 SEQ ID NO: 143 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 146 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 40 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 41 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 42 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 43 之輕鏈 CDR3；(c) 包含 SEQ ID NO: 38 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 147 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 40 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 41 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 42 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 43 之輕鏈 CDR3；(d) 包含 SEQ ID NO: 144 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 39 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 40 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 41 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 42 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 43 之輕鏈 CDR3；或(e) 包含 SEQ ID NO: 145 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 149 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 150 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 151 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 152 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 153 之輕鏈 CDR3。

【0152】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)之重鏈 CDR1，包含 NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 39)之重鏈 CDR2，及包含 GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO: 40)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 RASENIYSYLA (SEQ ID NO: 41)之輕鏈 CDR1，包含 NAKTLAE (SEQ ID NO: 42)之輕鏈 CDR2，及包含 QHYYGTPYT (SEQ ID NO: 43)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)之重鏈 CDR1，包含 NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 39)之重鏈 CDR2，及包含 GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO: 40)之重鏈 CDR3，及(b) 包含 RASENIYSYLA (SEQ ID NO: 41)之輕鏈 CDR1，包含 NAKTLAE (SEQ ID NO: 42)之輕鏈 CDR2，及包含 QHYYGTPYT (SEQ ID NO: 43)之輕鏈 CDR3。

【0153】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38) 之重鏈 CDR1，包含 NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 39) 之重鏈 CDR2，及包含 GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO: 40) 之重鏈 CDR3，及/或(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 RASENIYSYLA (SEQ ID NO: 41) 之輕鏈 CDR1，包含 NAKTLAE (SEQ ID NO: 42) 之輕鏈 CDR2，及包含 QHYYGTPYT (SEQ ID NO: 43) 之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38) 之重鏈 CDR1，包含 NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 39) 之重鏈 CDR2，及包含 GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO: 40) 之重鏈 CDR3，及(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 RASENIYSYLA (SEQ ID NO: 41) 之輕鏈 CDR1，包含 NAKTLAE (SEQ ID NO: 42) 之輕鏈 CDR2，及包含 QHYYGTPYT (SEQ ID NO: 43) 之輕鏈 CDR3。

【0154】 在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 91 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 92 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 91 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 92 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。

【0155】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 91 具有至少約 80%、約 85%、約 90% 或約 95% 序列一致性之重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO: 92 具有至少約 80%、約 85%、約 90% 或約 95% 序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 91 之重鏈可變區及/或包含 SEQ ID NO: 92 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含 SEQ ID NO: 91 之重鏈可變區及 SEQ ID NO: 92 之輕鏈可變區。

【0156】 在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 SEQ ID NO: 38 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 44 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 45 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 46 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 47 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 48 之輕鏈 CDR3；(b) 包含 SEQ ID NO: 143 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 154 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 45 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 46 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 47 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 48 之輕鏈 CDR3；(c) 包含 SEQ ID NO: 38 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 155 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 45 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 46 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 47 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 48 之輕鏈 CDR3；(d) 包含 SEQ ID NO: 144 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 44 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 45 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 46 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 47 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 48 之輕鏈 CDR3；或(e) 包含 SEQ ID NO: 145 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 156 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 157 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 158 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 159 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 160 之輕鏈 CDR3。

【0157】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)之重鏈 CDR1，包含 NINPYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 44)之重鏈 CDR2，及包含 ENYDFVGFAY (SEQ ID NO: 45)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 RASSSVSYM (SEQ ID NO: 46)之輕鏈 CDR1，包含 VTSNLAS (SEQ ID NO: 47)之輕鏈 CDR2，及包含 QQWSTNPLT (SEQ ID NO: 48)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)之重鏈 CDR1，包含 NINPYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 44)之重鏈 CDR2，及包含 ENYDFVGFAY (SEQ ID NO: 45)之重鏈 CDR3，及(b) 包含 RASSSVSYM (SEQ ID NO: 46)之輕鏈 CDR1，包含 VTSNLAS

(SEQ ID NO: 47)之輕鏈 CDR2，及包含 QQWSTNPLT (SEQ ID NO: 48)之輕鏈 CDR3。

【0158】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38) 之重鏈 CDR1，包含 NINPYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 44)之重鏈 CDR2，及包含 ENYDFVGFAY (SEQ ID NO: 45)之重鏈 CDR3，及/或(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 46)之輕鏈 CDR1，包含 VTSNLAS (SEQ ID NO: 47)之輕鏈 CDR2，及包含 QQWSTNPLT (SEQ ID NO: 48)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)之重鏈 CDR1，包含 NINPYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 44)之重鏈 CDR2，及包含 ENYDFVGFAY (SEQ ID NO: 45)之重鏈 CDR3，及(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 46)之輕鏈 CDR1，包含 VTSNLAS (SEQ ID NO: 47)之輕鏈 CDR2，及包含 QQWSTNPLT (SEQ ID NO: 48)之輕鏈 CDR3。

【0159】 在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 93 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 94 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 93 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 94 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。

【0160】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 93 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO: 94 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 93 之重鏈可變

區及/或包含 SEQ ID NO: 94 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含 SEQ ID NO: 93 之重鏈可變區及 SEQ ID NO: 94 之輕鏈可變區。

【0161】 在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 SEQ ID NO: 49 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 50 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 51 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 52 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 53 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 54 之輕鏈 CDR3；(b) 包含 SEQ ID NO: 143 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 163 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 51 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 52 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 53 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 54 之輕鏈 CDR3；(c) 包含 SEQ ID NO: 49 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 164 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 51 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 52 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 53 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 54 之輕鏈 CDR3；(d) 包含 SEQ ID NO: 161 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 50 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 51 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 52 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 53 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 54 之輕鏈 CDR3；或(e) 包含 SEQ ID NO: 162 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 165 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 166 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 167 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 168 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 169 之輕鏈 CDR3。

【0162】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GYSFTGYNMH (SEQ ID NO: 49)之重鏈 CDR1，包含 NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO: 50)之重鏈 CDR2，及包含 GIYYYGTYGYPYFDF (SEQ ID NO: 51)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 RASQDINNYLN (SEQ ID NO: 52)之輕鏈 CDR1，包含 YTSRLHS (SEQ ID NO: 53)之輕鏈 CDR2，及包含 QQGITLPWT (SEQ ID NO: 54)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GYSFTGYNMH (SEQ ID NO: 49)之重鏈 CDR1，包含 NINPYYGTTNSNQKFED

(SEQ ID NO: 50)之重鏈 CDR2，及包含 GIYYYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO: 51)之重鏈 CDR3，及(b) 包含 RASQDINNYLN (SEQ ID NO: 52)之輕鏈 CDR1，包含 YTSRLHS (SEQ ID NO: 53)之輕鏈 CDR2，及包含 QQGITLPWT (SEQ ID NO: 54)之輕鏈 CDR3。

【0163】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYSFTGYNMH (SEQ ID NO: 49) 之重鏈 CDR1，包含 NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO: 50) 之重鏈 CDR2，及包含 GIYYYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO: 51)之重鏈 CDR3，及/或(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 RASQDINNYLN (SEQ ID NO: 52)之輕鏈 CDR1，包含 YTSRLHS (SEQ ID NO: 53)之輕鏈 CDR2，及包含 QQGITLPWT (SEQ ID NO: 54)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYSFTGYNMH (SEQ ID NO: 49) 之重鏈 CDR1，包含 NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO: 50) 之重鏈 CDR2，及包含 GIYYYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO: 51)之重鏈 CDR3，及(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 RASQDINNYLN (SEQ ID NO: 52)之輕鏈 CDR1，包含 YTSRLHS (SEQ ID NO: 53)之輕鏈 CDR2，及包含 QQGITLPWT (SEQ ID NO: 54)之輕鏈 CDR3。

【0164】 在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 95 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 96 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 95 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 96 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。

【0165】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 95 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之重鏈可變區及/或與 SEQ

ID NO: 96 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 95 之重鏈可變區及/或包含 SEQ ID NO: 96 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含 SEQ ID NO: 95 之重鏈可變區及 SEQ ID NO: 96 之輕鏈可變區。

【0166】 在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 SEQ ID NO: 55 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 56 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 57 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 58 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 59 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 60 之輕鏈 CDR3；(b) 包含 SEQ ID NO: 170 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 173 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 57 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 58 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 59 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 60 之輕鏈 CDR3；(c) 包含 SEQ ID NO: 55 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 174 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 57 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 58 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 59 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 60 之輕鏈 CDR3；(d) 包含 SEQ ID NO: 171 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 56 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 57 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 58 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 59 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 60 之輕鏈 CDR3；或(e) 包含 SEQ ID NO: 172 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 175 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 176 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 177 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 178 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 179 之輕鏈 CDR3。

【0167】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GYTFTDYWIN (SEQ ID NO: 55)之重鏈 CDR1，包含 NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO: 56) 之重鏈 CDR2，及包含 YGYDSWFAY (SEQ ID NO: 57)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID NO: 58)之輕鏈 CDR1，包含 LVSNRFS (SEQ ID NO: 59)之輕鏈 CDR2，及包含 FQSNYLPLT (SEQ ID NO: 60)之輕鏈 CDR3。

在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GYTFTDYWIN (SEQ ID NO: 55)之重鏈 CDR1，包含 NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO: 56)之重鏈 CDR2，及包含 YGYDSWFAY (SEQ ID NO: 57) 之重鏈 CDR3，及(b) 包含 KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID NO: 58)之輕鏈 CDR1，包含 LVSNRFS (SEQ ID NO: 59)之輕鏈 CDR2，及包含 FQSNYLPLT (SEQ ID NO: 60)之輕鏈 CDR3。

【0168】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYTFTDYWIN (SEQ ID NO: 55) 之重鏈 CDR1，包含 NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO: 56)之重鏈 CDR2，及包含 YGYDSWFAY (SEQ ID NO: 57)之重鏈 CDR3，及/或(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID NO: 58)之輕鏈 CDR1，包含 LVSNRFS (SEQ ID NO: 59)之輕鏈 CDR2，及包含 FQSNYLPLT (SEQ ID NO: 60)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYTFTDYWIN (SEQ ID NO: 55)之重鏈 CDR1，包含 NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO: 56)之重鏈 CDR2，及包含 YGYDSWFAY (SEQ ID NO: 57)之重鏈 CDR3，及(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID NO: 58)之輕鏈 CDR1，包含 LVSNRFS (SEQ ID NO: 59)之輕鏈 CDR2，及包含 FQSNYLPLT (SEQ ID NO: 60)之輕鏈 CDR3。

【0169】 在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 97 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 98 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 97 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 98 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。

【0170】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 97 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO: 98 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 97 之重鏈可變區及/或包含 SEQ ID NO: 98 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含 SEQ ID NO: 97 之重鏈可變區及 SEQ ID NO: 98 之輕鏈可變區。

【0171】 在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 SEQ ID NO: 61 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 62 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 63 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 64 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 65 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 66 之輕鏈 CDR3；(b) 包含 SEQ ID NO: 180 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 183 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 63 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 64 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 65 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 66 之輕鏈 CDR3；(c) 包含 SEQ ID NO: 61 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 184 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 63 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 64 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 65 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 66 之輕鏈 CDR3；(d) 包含 SEQ ID NO: 181 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 62 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 63 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 64 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 65 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 66 之輕鏈 CDR3；或(e) 包含 SEQ ID NO: 182 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 185 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 186 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 187 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 188 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 189 之輕鏈 CDR3。

【0172】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GYAFNSCWMN (SEQ ID NO: 61)之重鏈 CDR1，包含 RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO: 62)之重鏈 CDR2，及包含 EGRNYGYEDY (SEQ ID NO: 63)之重鏈

CDR3，及/或(b) 包含 KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO: 64)之輕鏈 CDR1，包含 AASDLES (SEQ ID NO: 65)之輕鏈 CDR2，及包含 QQANEDPRT (SEQ ID NO: 66)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GYAFNSCWMN (SEQ ID NO: 61)之重鏈 CDR1，包含 RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO: 62)之重鏈 CDR2，及包含 EGRNYGYEDY (SEQ ID NO: 63)之重鏈 CDR3，及(b) 包含 KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO: 64)之輕鏈 CDR1，包含 AASDLES (SEQ ID NO: 65)之輕鏈 CDR2，並且及 QQANEDPRT (SEQ ID NO: 66)之輕鏈 CDR3。

【0173】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYAFNSCWMN (SEQ ID NO: 61) 之重鏈 CDR1，包含 RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO: 62) 之重鏈 CDR2，及包含 EGRNYGYEDY (SEQ ID NO: 63)之重鏈 CDR3，及/或(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO: 64)之輕鏈 CDR1，包含 AASDLES (SEQ ID NO: 65)之輕鏈 CDR2，及包含 QQANEDPRT (SEQ ID NO: 66)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYAFNSCWMN (SEQ ID NO: 61) 之重鏈 CDR1，包含 RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO: 62) 之重鏈 CDR2，及包含 EGRNYGYEDY (SEQ ID NO: 63)之重鏈 CDR3，及(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO: 64)之輕鏈 CDR1，包含 AASDLES (SEQ ID NO: 65)之輕鏈 CDR2，及包含 QQANEDPRT (SEQ ID NO: 66)之輕鏈 CDR3。

【0174】 在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 99 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 100 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 99 所示之胺基酸序列之重鏈

可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 100 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。

【0175】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 99 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO: 100 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 99 之重鏈可變區及/或包含 SEQ ID NO: 100 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含 SEQ ID NO: 99 之重鏈可變區及 SEQ ID NO: 100 之輕鏈可變區。

【0176】 在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 SEQ ID NO: 67 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 68 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 69 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 70 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 71 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 72 之輕鏈 CDR3；(b) 包含 SEQ ID NO: 190 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 193 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 69 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 70 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 71 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 72 之輕鏈 CDR3；(c) 包含 SEQ ID NO: 67 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 194 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 69 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 70 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 71 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 72 之輕鏈 CDR3；(d) 包含 SEQ ID NO: 191 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 68 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 69 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 70 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 71 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 72 之輕鏈 CDR3；或(e) 包含 SEQ ID NO: 192 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 195 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 196 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 197 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 198 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 199 之輕鏈 CDR3。

【0177】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GFTFSNYAMS (SEQ ID NO: 67)之重鏈 CDR1，包含 QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO: 68)之重鏈 CDR2，及包含 RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO: 69)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 KSSQSLLNSGNQKHLYT (SEQ ID NO: 70)之輕鏈 CDR1，包含 GASTRGS (SEQ ID NO: 71)之輕鏈 CDR2，及包含 QNDHSYPYT (SEQ ID NO: 72)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GFTFSNYAMS (SEQ ID NO: 67)之重鏈 CDR1，包含 QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO: 68)之重鏈 CDR2，及包含 RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO: 69)之重鏈 CDR3，及(b) 包含 KSSQSLLNSGNQKHLYT (SEQ ID NO: 70)之輕鏈 CDR1，包含 GASTRGS (SEQ ID NO: 71)之輕鏈 CDR2，及包含 QNDHSYPYT (SEQ ID NO: 72)之輕鏈 CDR3。

【0178】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GFTFSNYAMS (SEQ ID NO: 67) 之重鏈 CDR1，包含 QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO: 68) 之重鏈 CDR2，及包含 RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO: 69)之重鏈 CDR3，及/或(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 KSSQSLLNSGNQKHLYT (SEQ ID NO: 70)之輕鏈 CDR1，包含 GASTRGS (SEQ ID NO: 71)之輕鏈 CDR2，及包含 QNDHSYPYT (SEQ ID NO: 72)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GFTFSNYAMS (SEQ ID NO: 67) 之重鏈 CDR1，包含 QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO: 68) 之重鏈 CDR2，及包含 RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO: 69)之重鏈 CDR3，及(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 KSSQSLLNSGNQKHLYT (SEQ ID NO: 70)之輕鏈 CDR1，包含 GASTRGS (SEQ ID NO: 71)之輕鏈 CDR2，及包含 QNDHSYPYT (SEQ ID NO: 72)之輕鏈 CDR3。

【0179】 在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 101 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 102 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 101 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 102 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。

【0180】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 101 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO: 102 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 101 之重鏈可變區及/或包含 SEQ ID NO: 102 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含 SEQ ID NO: 101 之重鏈可變區及 SEQ ID NO: 102 之輕鏈可變區。

【0181】 在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 SEQ ID NO: 73 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 74 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 75 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 76 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 77 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 78 之輕鏈 CDR3；(b) 包含 SEQ ID NO: 200 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 203 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 75 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 76 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 77 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 78 之輕鏈 CDR3；(c) 包含 SEQ ID NO: 73 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 204 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 75 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 76 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 77 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 78 之輕鏈 CDR3；(d) 包含 SEQ ID NO: 201 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 74 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 75 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 76 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ

ID NO: 77 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 78 之輕鏈 CDR3；或(e) 包含 SEQ ID NO: 202 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 205 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 206 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 207 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 208 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 209 之輕鏈 CDR3。

【0182】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GFTFSSYTMS (SEQ ID NO: 73)之重鏈 CDR1，包含 YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO: 74) 之重鏈 CDR2，及包含 RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO: 75)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 KSSQSLFNSGSQKNFLT (SEQ ID NO: 76)之輕鏈 CDR1，包含 WASTRES (SEQ ID NO: 77)之輕鏈 CDR2，及包含 QNDYSYPLT (SEQ ID NO: 78) 之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GFTFSSYTMS (SEQ ID NO: 73)之重鏈 CDR1，包含 YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO: 74)之重鏈 CDR2，及包含 RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO: 75)之重鏈 CDR3，及(b) 包含 KSSQSLFNSGSQKNFLT (SEQ ID NO: 76)之輕鏈 CDR1，包含 WASTRES (SEQ ID NO: 77)之輕鏈 CDR2，及包含 QNDYSYPLT (SEQ ID NO: 78)之輕鏈 CDR3。

【0183】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GFTFSSYTMS (SEQ ID NO: 73) 之重鏈 CDR1，包含 YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO: 74) 之重鏈 CDR2，及包含 RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO: 75)之重鏈 CDR3，及/或(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 KSSQSLFNSGSQKNFLT (SEQ ID NO: 76)之輕鏈 CDR1，包含 WASTRES (SEQ ID NO: 77)之輕鏈 CDR2，及包含 QNDYSYPLT (SEQ ID NO: 78) 之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GFTFSSYTMS (SEQ ID NO: 73) 之重鏈 CDR1，包含 YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO: 74) 之重鏈 CDR2，及包含

RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO: 75)之重鏈 CDR3，及(b)輕鏈可變區，其包含有包含 KSSQSLFNSGSQKNFLT (SEQ ID NO: 76)之輕鏈 CDR1，包含 WASTRES (SEQ ID NO: 77)之輕鏈 CDR2，及包含 QNDYSYPLT (SEQ ID NO: 78)之輕鏈 CDR3。

【0184】 在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 103 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 104 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 103 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 104 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。

【0185】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 103 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO: 104 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 103 之重鏈可變區及/或包含 SEQ ID NO: 104 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含 SEQ ID NO: 103 之重鏈可變區及 SEQ ID NO: 104 之輕鏈可變區。

【0186】 在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a)包含 SEQ ID NO: 79 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 80 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 81 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 82 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 83 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 84 之輕鏈 CDR3；(b)包含 SEQ ID NO: 210 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 213 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 81 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 82 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 83 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 84 之輕鏈 CDR3；(c)包含 SEQ ID NO: 79 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO:

214 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 81 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 82 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 83 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 84 之輕鏈 CDR3；(d) 包含 SEQ ID NO: 211 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 80 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 81 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 82 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 83 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 84 之輕鏈 CDR3；或(e) 包含 SEQ ID NO: 212 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 215 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 216 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 217 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 218 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 219 之輕鏈 CDR3。

【0187】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GYSITSGYSLH (SEQ ID NO: 79)之重鏈 CDR1，包含 YIHYSGSTNYPNPSLKS (SEQ ID NO: 80)之重鏈 CDR2，及包含 AWDYLDY (SEQ ID NO: 81)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 RASENIYSQLA (SEQ ID NO: 82)之輕鏈 CDR1，包含 DAKTLAE (SEQ ID NO: 83)之輕鏈 CDR2，及包含 HHHFGILYT (SEQ ID NO: 84)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GYSITSGYSLH (SEQ ID NO: 79)之重鏈 CDR1，包含 YIHYSGSTNYPNPSLKS (SEQ ID NO: 80)之重鏈 CDR2，及包含 AWDYLDY (SEQ ID NO: 81)之重鏈 CDR3，及(b) 包含 RASENIYSQLA (SEQ ID NO: 82)之輕鏈 CDR1，包含 DAKTLAE (SEQ ID NO: 83)之輕鏈 CDR2，及包含 HHHFGILYT (SEQ ID NO: 84)之輕鏈 CDR3。

【0188】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含包含 GYSITSGYSLH (SEQ ID NO: 79) 之重鏈 CDR1，包含 YIHYSGSTNYPNPSLKS (SEQ ID NO: 80)之重鏈 CDR2，及包含 AWDYLDY (SEQ ID NO: 81)之重鏈 CDR3，及/或(b) 輕鏈可變區，其包含包含 RASENIYSQLA (SEQ ID NO: 82)之輕鏈 CDR1，包含 DAKTLAE (SEQ ID NO: 83)之輕鏈 CDR2，及包含 HHHFGILYT (SEQ ID NO: 84)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合

劑(例如，抗體)包含(a)重鏈可變區，其包含有包含 GYSITSGYSLH (SEQ ID NO: 79)之重鏈 CDR1，包含 YIHYSGSTNYPNPSLKS (SEQ ID NO: 80)之重鏈 CDR2，及包含 AWDYLDY (SEQ ID NO: 81)之重鏈 CDR3，及(b)輕鏈可變區，其包含有包含 RASENIYSQLA (SEQ ID NO: 82)之輕鏈 CDR1，包含 DAKTLAE (SEQ ID NO: 83)之輕鏈 CDR2，及包含 HHHFGILYT (SEQ ID NO: 84)之輕鏈 CDR3。

【0189】 在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 105 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 106 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 105 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 106 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。

【0190】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 105 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO: 106 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 105 之重鏈可變區及/或包含 SEQ ID NO: 106 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含 SEQ ID NO: 105 之重鏈可變區及 SEQ ID NO: 106 之輕鏈可變區。

【0191】 在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a)包含 SEQ ID NO: 85 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 86 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 87 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 88 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 89 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 90 之輕鏈 CDR3；(b)包含 SEQ ID NO: 210 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 222 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 87 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 88 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 89 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID

NO: 90 之輕鏈 CDR3；(c) 包含 SEQ ID NO: 85 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 223 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 87 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 88 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 89 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 90 之輕鏈 CDR3；(d) 包含 SEQ ID NO: 220 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 86 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 87 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 88 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 89 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 90 之輕鏈 CDR3；或(e) 包含 SEQ ID NO: 221 之重鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 224 之重鏈 CDR2，包含 SEQ ID NO: 225 之重鏈 CDR3，包含 SEQ ID NO: 226 之輕鏈 CDR1，包含 SEQ ID NO: 227 之輕鏈 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 228 之輕鏈 CDR3。

【0192】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GYSITSGYYWN (SEQ ID NO: 85)之重鏈 CDR1，包含 YIRYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID NO: 86)之重鏈 CDR2，及包含 HYG YDGGAFDF (SEQ ID NO: 87)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 RTSENIYNYLV (SEQ ID NO: 88)之輕鏈 CDR1，包含 NAKTLEE (SEQ ID NO: 89)之輕鏈 CDR2，及包含 QHHYGTPFT (SEQ ID NO: 90)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 包含 GYSITSGYYWN (SEQ ID NO: 85)之重鏈 CDR1，包含 YIRYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID NO: 86)之重鏈 CDR2，及包含 HYG YDGGAFDF (SEQ ID NO: 87)之重鏈 CDR3，及(b) 包含 RTSENIYNYLV (SEQ ID NO: 88)之輕鏈 CDR1，包含 NAKTLEE (SEQ ID NO: 89)之輕鏈 CDR2，及包含 QHHYGTPFT (SEQ ID NO: 90)之輕鏈 CDR3。

【0193】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含包含 GYSITSGYYWN (SEQ ID NO: 85) 之重鏈 CDR1，包含 YIRYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID NO: 86) 之重鏈 CDR2，及包含 HYG YDGGAFDF (SEQ ID NO: 87)之重鏈 CDR3，及/或(b) 輕鏈可變區，其包含

有包含 RTSENIYNYLV (SEQ ID NO: 88)之輕鏈 CDR1，包含 NAKTLEE (SEQ ID NO: 89)之輕鏈 CDR2，及包含 QHHYGTPFT (SEQ ID NO: 90)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYSITSGYYWN (SEQ ID NO: 85)之重鏈 CDR1，包含 YIRYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID NO: 86)之重鏈 CDR2，及包含 HYG YDGGAFDF (SEQ ID NO: 87)之重鏈 CDR3，及(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 RTSENIYNYLV (SEQ ID NO: 88)之輕鏈 CDR1，包含 NAKTLEE (SEQ ID NO: 89)之輕鏈 CDR2，及包含 QHHYGTPFT (SEQ ID NO: 90)之輕鏈 CDR3。

【0194】 在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 107 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 108 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含 SEQ ID NO: 107 所示之胺基酸序列之重鏈可變區之重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含 SEQ ID NO: 108 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區之輕鏈 CDR 1、2 及 3。

【0195】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含與 SEQ ID NO: 107 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO: 108 具有至少約 80%、約 85%、約 90%或約 95%序列一致性之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含有包含 SEQ ID NO: 107 之重鏈可變區及/或包含 SEQ ID NO: 108 之輕鏈可變區。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)包含 SEQ ID NO: 107 之重鏈可變區及 SEQ ID NO: 108 之輕鏈可變區。

【0196】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)係 scFv。在一些實施例中，scFv 包含有包含 SEQ ID NO: 110 或 SEQ ID NO: 111 之重鏈可變區。在一些實施例中，scFv 包含有包含 SEQ ID NO: 112 之輕鏈可變區。在一些實施例中，scFv

包含有包含 SEQ ID NO: 110 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 112 之輕鏈可變區。在一些實施例中，scFv 包含有包含 SEQ ID NO: 111 之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 112 之輕鏈可變區。在一些實施例中，scFv 包含 SEQ ID NO: 113。在一些實施例中，scFv 包含 SEQ ID NO: 114。在一些實施例中，scFv 包含 SEQ ID NO: 119。在一些實施例中，scFv 包含 SEQ ID NO: 229。

【0197】 本發明提供了與一種或多種本文所述之結合劑競爭結合至 C3 之抗體。在一些實施例中，本文提供之抗體與一種或多種本文所述之 C3 結合劑競爭結合至人類 C3。在一些實施例中，本文提供之抗體與本文描述之抗體之一結合相同之抗原決定基。在一些實施例中，本文提供之抗體結合與由本文所述抗體之一結合之抗原決定基重疊之抗原決定基。預期與本文所述抗體競爭或結合至相同抗原決定基之抗體及抗原結合片段顯示出相似之功能特性。

【0198】 在一些實施例中，抗體與本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)競爭結合至 C3。在一些實施例中，抗體與本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)競爭結合至人類 C3。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNGGTTYNQNF TG (SEQ ID NO: 8)、YIYPHNGGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 13)、YIYPHNAGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 14)、YIYPHNTGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 15)、YIYPHEGGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 16)或 YIYPHQGGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 17)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3；及/或(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 KASENVDYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1，

包含 YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO: 8) 之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9) 之重鏈 CDR3；及(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10) 之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11) 之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12) 之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 13) 之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9) 之重鏈 CDR3；及(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10) 之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11) 之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12) 之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNAGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 14) 之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9) 之重鏈 CDR3；及(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10) 之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11) 之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12) 之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNTGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 15) 之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9) 之重鏈 CDR3；及(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10) 之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11) 之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12) 之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含(a) 重鏈可變區，其包含有包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1，包含

YIYPHEGGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 16)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3；及(b)輕鏈可變區，其包含有包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含(a)重鏈可變區，其包含有包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1，包含 YIYPHQGGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 17)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3；及(b)輕鏈可變區，其包含有包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。

【0199】 在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a)包含 SEQ ID NO: 18 之重鏈可變區及(b)包含 SEQ ID NO: 19 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a)包含 SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區；及(b)包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭特異性結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a)包含 SEQ ID NO: 20 之重鏈可變區及(b)包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭特異性結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a)包含 SEQ ID NO: 21 之重鏈可變區及(b)包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭特異性結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a)包含 SEQ ID NO: 22 之重鏈可變區及(b)包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭特異性結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a)包含 SEQ ID NO: 23 之重鏈可變區及(b)包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在

一些實施例中，抗體與參照抗體競爭特異性結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a) 包含 SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區及(b) 包含 SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。

【0200】 在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含(a) 包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)之重鏈 CDR1，包含 NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 39) 之重鏈 CDR2，及包含 GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO: 40)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 RASENIYSYLA (SEQ ID NO: 41)之輕鏈 CDR1，包含 NAKTLAE (SEQ ID NO: 42)之輕鏈 CDR2，及包含 QHYYGTPYT (SEQ ID NO: 43)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含(a) 包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)之重鏈 CDR1，包含 NINPYYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 44)之重鏈 CDR2，及包含 ENYDFVGFAY (SEQ ID NO: 45)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 RASSSVSYM (SEQ ID NO: 46)之輕鏈 CDR1，包含 VTSNLAS (SEQ ID NO: 47)之輕鏈 CDR2，及包含 QQWSTNPLT (SEQ ID NO: 48)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含(a) 包含 GYSFTGYNMH (SEQ ID NO: 49)之重鏈 CDR1，包含 NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO: 50)之重鏈 CDR2，及包含 GIYYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO: 51) 之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 RASQDINNYLN (SEQ ID NO: 52)之輕鏈 CDR1，包含 YTSRLHS (SEQ ID NO: 53)之輕鏈 CDR2，及包含 QQGITLPWT (SEQ ID NO: 54)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含(a) 包含 GYTFTDYWIN (SEQ ID NO: 55) 之重鏈 CDR1，包含 NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO: 56)之重鏈 CDR2，及包含 YGYDSWFAY (SEQ ID NO: 57)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID

NO: 58)之輕鏈 CDR1，包含 LVSNRFS (SEQ ID NO: 59)之輕鏈 CDR2，及包含 FQSNYLPLT (SEQ ID NO: 60)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含(a) 包含 GYAFNSCWMN (SEQ ID NO: 61)之重鏈 CDR1，包含 RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO: 62)之重鏈 CDR2，及包含 EGRNYGYEDY (SEQ ID NO: 63)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO: 64)之輕鏈 CDR1，包含 AASDLES (SEQ ID NO: 65)之輕鏈 CDR2，及包含 QQANEDPRT (SEQ ID NO: 66)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含(a) 包含 GFTFSNYAMS (SEQ ID NO: 67)之重鏈 CDR1，包含 QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO: 68)之重鏈 CDR2，及包含 RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO: 69)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 KSSQSLLNSGNQKHLYLT (SEQ ID NO: 70)之輕鏈 CDR1，包含 GASTRGS (SEQ ID NO: 71)之輕鏈 CDR2，及包含 QNDHSYPYT (SEQ ID NO: 72)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含(a) 包含 GFTFSSYTMS (SEQ ID NO: 73)之重鏈 CDR1，包含 YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO: 74)之重鏈 CDR2，及包含 RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO: 75)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 KSSQSLFNSGSQKNFLT (SEQ ID NO: 76)之輕鏈 CDR1，包含 WASTRES (SEQ ID NO: 77)之輕鏈 CDR2，及包含 QNDYSYPLT (SEQ ID NO: 78)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含(a) 包含 GYSITSGYSLH (SEQ ID NO: 79)之重鏈 CDR1，包含 YIHYSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 80)之重鏈 CDR2，及包含 AWDYLDY (SEQ ID NO: 81)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 RASENIYSQLA (SEQ ID NO: 82)之輕鏈 CDR1，包含 DAKTLAE (SEQ ID NO: 83)之輕鏈 CDR2，及包含 HHHFGILYT

(SEQ ID NO: 84)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含(a) 包含 GYSITSGYYWN (SEQ ID NO: 85) 之重鏈 CDR1，包含 YIRYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID NO: 86)之重鏈 CDR2，及 包含 HYG YDGGAFDF (SEQ ID NO: 87)之重鏈 CDR3，及/或(b) 包含 RTSENIYNYLV (SEQ ID NO: 88)之輕鏈 CDR1，包含 NAKTLEE (SEQ ID NO: 89) 之輕鏈 CDR2，及包含 QHHYGTPFT (SEQ ID NO: 90)之輕鏈 CDR3。

【0201】 在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a) 包含 SEQ ID NO: 91 之重鏈可變區及(b) 包含 SEQ ID NO: 92 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a) 包含 SEQ ID NO: 93 之重鏈可變區及(b) 包含 SEQ ID NO: 94 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a) 包含 SEQ ID NO: 95 之重鏈可變區及(b) 包含 SEQ ID NO: 96 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a) 包含 SEQ ID NO: 97 之重鏈可變區及(b) 包含 SEQ ID NO: 98 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a) 包含 SEQ ID NO: 99 之重鏈可變區及(b) 包含 SEQ ID NO: 100 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a) 包含 SEQ ID NO: 101 之重鏈可變區及(b) 包含 SEQ ID NO: 102 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a) 包含 SEQ ID NO: 103 重鏈可變區及(b) 包含 SEQ ID NO: 104 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中參照抗體包含：(a) 包含 SEQ ID NO: 105 之重鏈可變區及(b) 包含 SEQ ID NO: 106 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體與參照抗體競爭結合至 C3 (例如，人類 C3)，其中

參照抗體包含：(a) 包含 SEQ ID NO: 107 之重鏈可變區及(b) 包含 SEQ ID NO: 108 之輕鏈可變區。

【0202】 在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑包含抗體，其中至少一個或多個恆定區已被修飾或缺失。在一些實施例中，抗體可包含對三個重鏈恆定區(CH1、CH2 或 CH3)中之一個或多個及/或輕鏈恆定區(CL)之修飾。在一些實施例中，經修飾抗體之重鏈恆定區包含至少一個人類恆定區。在一些實施例中，經修飾抗體之重鏈恆定區包含一個以上人類恆定區。在一些實施例中，對恆定區之修飾包括一個或多個區域中之一個或多個胺基酸之添加、缺失或取代。在一些實施例中，自經修飾抗體之恆定區部分或完全缺失一個或多個區域。在一些實施例中，已自抗體(Δ CH2 構築體)中除去整個 CH2 結構域。在一些實施例中，缺失之恆定區由短胺基酸間隔基置換，該短胺基酸間隔基提供一些分子柔性，分子柔性係通常由不存在之恆定區賦予。在一些實施例中，經修飾抗體包含直接與抗體之鉸鏈區融合之 CH3 結構域。在一些實施例中，經修飾抗體包含插入鉸鏈區與經修飾 CH2 及/或 CH3 結構域之間之肽間隔物。

【0203】 在此項技術中已知抗體之恆定區介導幾種效應子功能，並且此等效應子功能可根據抗體之同種型而變化。例如，補體之 C1 組分與 IgG 或 IgM 抗體(與抗原結合)之 Fc 區之結合活化補體系統。在細胞病原體之調理及溶解中，補體活化為重要的。補體活化亦刺激發炎性反應且可涉及自體免疫過敏性。另外，抗體之 Fc 區可以結合表現 Fc 受體(FcR)之細胞。存在許多對不同類抗體具有特異性之 Fc 受體，包括 IgG (γ 受體)、IgE (ϵ 受體)、IgA (α 受體)及 IgM (μ 受體)。抗體結合於細胞表面上之 Fc 受體引發許多重要且多樣之生物反應，包括吞噬及破壞經抗體包覆的粒子、清除免疫複合物、使殺手細胞溶解經抗體包覆的目標細胞(稱為抗體依賴性細胞毒性或 ADCC)，釋放發炎性介體、胎盤轉移及控制免疫球蛋白產生。

【0204】 在一些實施例中，抗體包含變異體 Fc 區。人類 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 之 Fc 區之胺基酸序列為普通熟習此項技術者已知的(例如，代表性人類 IgG1 為 SEQ ID NO: 34)。在一些情況下，已經在天然抗體中鑒定了具有胺基酸變異之 Fc 區。在一些實施例中，如與天然 Fc 區相比，變異體 Fc 區經工程化而具有特定胺基酸位置處之取代(例如，SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 36 及 SEQ ID NO: 109)。

【0205】 在一些實施例中，經修飾抗體(例如，經修飾 Fc 區)提供改變之效應子功能，其轉而影響抗體之生物學特徵。例如，在一些實施例中，恆定區之缺失或失活(藉由點突變或其他方式)降低了經修飾抗體在其循環時之 Fc 受體結合。在一些實施例中，恆定區修飾增加抗體之血清半衰期。在一些實施例中，恆定區修飾降低抗體之血清半衰期。在一些實施例中，恆定區修飾降低或去除抗體之 ADCC 及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)。在一些實施例中，人類 IgG1 Fc 區中利用相應 IgG2 或 IgG4 殘基之特定胺基酸取代降低了經修飾抗體中之效應子功能(例如，ADCC 及 CDC)。在一些實施例中，抗體不具有一種或多種效應子功能(例如，「無效應子」抗體)。在一些實施例中，抗體不具有 ADCC 活性及/或沒有 CDC 活性。在一些實施例中，抗體不結合 Fc 受體及/或補體因子。在一些實施例中，抗體不具有效應子功能。在一些實施例中，恆定區修飾增加或增強抗體之 ADCC 及/或 CDC。在一些實施例中，修飾恆定區以消除二硫鍵或寡醣部分。在一些實施例中，修飾恆定區以添加/取代一個或多個胺基酸以提供一或多個細胞毒素、寡醣或碳水化合物附著位點。

【0206】 在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈，其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO: 8)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO:

10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)，其中重鏈包含與 SEQ ID NO: 27 所示序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或 100%一致性，並且其中輕鏈包含與 SEQ ID NO: 31 所示序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或 100%一致性。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈，其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 13)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)，其中重鏈包含與 SEQ ID NO: 27 所示序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或 100%一致性，並且其中輕鏈包含與 SEQ ID NO: 31 所示序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或 100%一致性。在某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈 CDR 1、2 及 3，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈，其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNAGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 14)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)，其中重鏈包含與 SEQ ID NO: 29 所示序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或 100%一致性，並且其中輕鏈包含與 SEQ ID NO: 31 所示序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或 100%一致性。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈，其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNTGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 15)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ

ID NO: 9)，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)，其中重鏈包含與 SEQ ID NO: 27 所示序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 97%一致性，並且其中輕鏈包含與 SEQ ID NO: 31 所示序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或 100%一致性。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈，其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHEGGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 16)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)，其中重鏈包含與 SEQ ID NO: 27 所示序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 97%一致性，並且其中輕鏈包含與 SEQ ID NO: 31 所示序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或 100%一致性。在某些實施例中，C3 結合劑包含有包含重鏈 CDR 1、2 及 3 之重鏈，及包含輕鏈 CDR 1、2 及 3 之輕鏈，其中重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHQGGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 17)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)，其中重鏈包含與 SEQ ID NO: 27 所示序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或 100%一致性，並且其中輕鏈包含與 SEQ ID NO: 31 所示序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或 100%一致性。

【0207】 在一些實施例中，C3 結合劑係抗體，其包含 SEQ ID NO: 27 之重鏈及/或 SEQ ID NO: 31 之輕鏈。在一些實施例中，C3 結合劑係抗體，其包含 SEQ

ID NO: 27 之重鏈。在一些實施例中，C3 結合劑係抗體，其包含 SEQ ID NO: 31 之輕鏈。在一些實施例中，C3 結合劑係抗體，其包含 SEQ ID NO: 27 之重鏈及 SEQ ID NO: 31 之輕鏈。在一些實施例中，C3 結合劑係抗體，其包含 SEQ ID NO: 29 之重鏈及/或 SEQ ID NO: 31 之輕鏈。在一些實施例中，C3 結合劑係抗體，其包含 SEQ ID NO: 29 之重鏈。在一些實施例中，C3 結合劑係抗體，其包含 SEQ ID NO: 31 之輕鏈。在一些實施例中，C3 結合劑係抗體，其包含 SEQ ID NO: 29 之重鏈及 SEQ ID NO: 31 之輕鏈。

【0208】 可以使用眾所周知之生物化學或分子工程技術對本文所述抗體之恆定區進行修飾。在一些實施例中，藉由將合適之核苷酸變化引入編碼 DNA 中及/或藉由合成所需之抗體或多肽來製備抗體變異體。使用此等抗體變異體，可以破壞由特定序列或區域提供之活性或效應子功能，同時基本上維持經修飾抗體之結構、結合活性及其他所需特徵。

【0209】 本發明亦包括與本文所述之重組、單株、嵌合、人源化及人類抗體或其抗體片段基本同源之其他變異體及等同物。在一些實施例中，期望提高抗體之結合親和力。在一些實施例中，期望調節抗體之生物學特性，包括但不限於特異性、熱穩定性、表現水準、效應子功能、醮基化、免疫原性或溶解度。熟習此項技術者將理解，胺基酸變化可以改變抗體之轉譯後過程，例如改變醮基化位點之數量或位置或者改變膜錨定特徵。

【0210】 變異可以係編碼抗體或多肽之一個或多個核苷酸之取代、缺失或插入，其導致與天然抗體或多肽序列相比胺基酸序列之變化。在一些實施例中，胺基酸取代係將一個胺基酸用具有相似結構及/或化學性質之另一胺基酸置換之結果，例如用絲胺酸置換白胺酸，例如保守胺基酸置換。插入或缺失可視情況地在約 1 至 5 個胺基酸之範圍內。在一些實施例中，取代、缺失或插入包括相對於母體分子少於 25 個胺基酸取代、少於 20 個胺基酸取代、少於 15 個胺基酸取

代、少於 10 個胺基酸取代、少於 5 個胺基酸取代、少於 4 個胺基酸取代、少於 3 個胺基酸取代或少於 2 個胺基酸取代。在一些實施例中，藉由在序列中系統地進行插入、缺失或取代並且與親本抗體相比測試所得變異體蛋白之活性來確定生物學上有用及/或相關之胺基酸序列之變異。

【0211】 在一些實施例中，變異體可包括在抗體或多肽之胺基末端及/或羧基末端添加胺基酸殘基。另外之胺基酸殘基之長度可以係一個殘基至一百個或更多個殘基。在一些實施例中，變異體包含 N-末端甲硫胺醯基殘基。在一些實施例中，變異體包含另外之多肽/蛋白質，即融合蛋白。在一些實施例中，變異體被工程化為可偵測的並且可包含可偵測之標記及/或蛋白質(例如，酶)。

【0212】 在一些實施例中，可以取代或缺失不參與維持抗體之正確構形之半胱胺酸殘基以調節抗體之特徵，例如，以改善氧化穩定性及/或防止異常之二硫鍵交聯。相反，在一些實施例中，可以添加一個或多個半胱胺酸殘基以產生二硫鍵來改善穩定性。

【0213】 在一些實施例中，本發明之抗體係「去免疫的」。抗體之去免疫通常包括引入特定胺基酸突變(例如，取代、缺失、添加)，其導致 T 細胞抗原決定基之去除而不顯著降低抗體之結合親和力或其他所需活性。

【0214】 本文所述之變異體抗體或多肽可使用此項技術中已知之方法產生，包括但不限於定點誘變、丙胺酸掃描誘變及 PCR 誘變。

【0215】 在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑係經化學修飾的。在一些實施例中，C3 結合劑係已藉由醣基化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、藉由已知之保護/阻斷基團衍生化、蛋白水解裂解及/或與細胞配體或其他蛋白質連接進行化學修飾的抗 C3 抗體。可以藉由已知技術進行眾多化學修飾中之任一種。

【0216】 本發明包括基於非免疫球蛋白骨架構築之 C3 結合劑，其中該藥劑與本文揭示之抗 C3 抗體結合至相同之抗原決定基或基本相同之抗原決定基。在一些實施例中，基於非免疫球蛋白之結合劑係在競爭性結合檢定中與本文所述之抗 C3 抗體競爭之藥劑。在一些實施例中，替代性 C3 結合劑包含支架蛋白。通常，基於其骨架之結構，可將支架蛋白歸屬於三組中之一組 (1)由 α -螺旋組成之支架；(2)具有較少二級結構或 α -螺旋及 β -摺疊之不規則結構之小支架；(3)主要由 β -摺疊組成之支架。支架蛋白包括但不限於 anticalin，其基於脂質運載蛋白支架；adnectin，其基於人纖連蛋白 3 型之第 10 個結構域；親和體，其基於金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)蛋白 A 之 Ig 結合區中之 B 結構域；darpin，其基於錨蛋白重複結構域蛋白；fynomer，其基於人 Fyn 蛋白激酶之 SH3 結構域；affitin，其基於來自嗜酸熱硫化葉菌(*Sulfolobus acidocaldarius*)之 Sac7d；affitin，其基於人 γ -B-晶狀體蛋白或人泛素；avimer，其基於膜受體蛋白之 A 結構域；knottin (半胱胺酸結小蛋白)，其基於穩定的 30 個胺基酸之反平行 β -鏈蛋白摺疊；和 Kunitz 結構域抑制劑支架，其基於含有三個二硫鍵及三個環之結構。在一些實施例中，C3 結合劑包含工程化支架蛋白，其包含表 1 中所示之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含工程化支架蛋白，其包含有包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1，包含 YIYPHNGGTTYNQNFTEG (SEQ ID NO: 8)、YIYPHNGGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 13)、YIYPHNAGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 14)、YIYPHNTGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 15)、YIYPHEGGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 16)或 YIYPHQGGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 17)之重鏈 CDR2，及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3；及/或(b) 輕鏈可變區，其包含有包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1，包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2，及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。

【0217】 在一些實施例中，C3 結合劑包含工程化支架蛋白，其包含來自抗體 3D8 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含工程化支架蛋白，其包含來自抗體 3G8 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含工程化支架蛋白，其包含來自抗體 15C12 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含工程化支架蛋白，其包含來自抗體 27A8 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含工程化支架蛋白，其包含來自抗體 28C3 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含工程化支架蛋白，其包含來自抗體 38F5 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含工程化支架蛋白，其包含來自抗體 62B11 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含工程化支架蛋白，其包含來自抗體 62F2 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施例中，C3 結合劑包含工程化支架蛋白，其包含來自抗體 63A3 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。

【0218】 一般而言，抗原-抗體相互作用係非共價的及可逆的，由氫鍵、疏水相互作用、靜電及范德華力之組合形成。當描述抗原-抗體複合物之強度時，通常使用/提及術語親和力及/或親合力。抗體與其抗原之結合係可逆過程，並且結合之親和力通常報告為平衡解離常數(K_D)。 K_D 係抗體解離速率(k_{off})(其與抗原解離之快速程度)與抗體結合速率(k_{on})(其與抗原結合之快速程度)之比率。在一些實施例中，藉由量測特定抗體/抗原相互作用之 k_{on} 及 k_{off} 速率且然後使用此等值之比率計算 K_D 值來確定 K_D 值。 K_D 值可用於評價及排序各個抗體/抗原相互作用之強度。抗體之 K_D 越低，抗體對其靶標之親和力越高。在一些實施例中，在 Biacore

系統中使用 SPR 技術量測親和力。親合力給予抗體-抗原複合物之總強度之量度。它取決於三個主要參數：(i)抗體對靶標之親和力，(ii)抗體及抗原之效價，及(iii)相互作用之部分之結構排列。

【0219】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)以約 1 μM 或更低、約 100 nM 或更低、約 40 nM 或更低、約 20 nM 或更低、約 10 nM 或更低、約 1 nM 或更低、約 0.1 nM 或更低、50 pM 或更低、10 pM 或更低或 1 pM 或更低之解離常數(K_D)結合 C3 (例如，人類 C3)。在一些實施例中，C3 結合劑以約 20 nM 或更低之 K_D 結合 C3 (例如，人類 C3)。在一些實施例中，C3 結合劑以約 10 nM 或更低之 K_D 結合 C3 (例如，人類 C3)。在一些實施例中，C3 結合劑以約 1 nM 或更低之 K_D 結合 C3 (例如，人類 C3)。在一些實施例中，C3 結合劑以約 0.5 nM 或更低之 K_D 結合 C3 (例如，人類 C3)。在一些實施例中，C3 結合劑以約 0.1 nM 或更低之 K_D 結合 C3 (例如，人類 C3)。在一些實施例中，C3 結合劑以約 50 pM 或更低之 K_D 結合 C3 (例如，人類 C3)。在一些實施例中，C3 結合劑以約 25 pM 或更低之 K_D 結合 C3 (例如，人類 C3)。在一些實施例中，C3 結合劑以約 10 pM 或更低之 K_D 結合 C3 (例如，人類 C3)。在一些實施例中，C3 結合劑以約 1 pM 或更低之 K_D 結合 C3 (例如，人類 C3)。在一些實施例中，C3 之結合劑(例如，抗體)之解離常數係使用固定在 Biacore 晶片上之 C3 蛋白及流經晶片之結合劑來確定之解離常數。在一些實施例中，C3 之結合劑(例如，抗體)之解離常數係使用在 Biacore 晶片上由抗人類 IgG 抗體捕獲之結合劑及流經晶片之可溶性 C3 來確定之解離常數。

【0220】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)以約 1 μM 或更低、約 100 nM 或更低、約 40 nM 或更低、約 20 nM 或更低、約 10 nM 或更低、約 1 nM 或更低或約 0.1 nM 或更低之半最大有效濃度(EC_{50})結合 C3 (例如，人類 C3)。在一些實施例中，C3 結合劑以約 1 μM 或更低、約 100 nM 或更低、約 40 nM 或更

低、約 20 nM 或更低、約 10 nM 或更低、約 1 nM 或更低或約 0.1 nM 或更低之 EC50 與人類 C3 結合。在一些實施例中，C3 結合劑以約 40 nM 或更低、約 20 nM 或更低、約 10 nM 或更低、約 1 nM 或更低或約 0.1 nM 或更低之 EC50 結合食蟹猴 C3 及/或人類 C3。

【0221】 本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)可藉由此項技術中已知之任何合適方法產生。此等方法之範圍自直接蛋白質合成方法到構築編碼多肽序列並在合適之宿主中表現此等序列之 DNA 序列。在一些實施例中，藉由分離或合成編碼所關注野生型蛋白質之 DNA 序列，使用重組技術構築 DNA 序列。視情況地，可以藉由位點專一性誘變來誘變序列以提供其功能變異體。在一些實施例中，使用寡核苷酸合成儀藉由化學合成來構築編碼所關注多肽之 DNA 序列。可以基於所需多肽之胺基酸序列來設計寡核苷酸，並選擇在其中將產生所關注重組多肽之宿主細胞中有利之彼等密碼子。可以應用標準方法來合成編碼分離之所關注多肽之多核苷酸序列。例如，完整之胺基酸序列可用於構築反向轉譯之基因。此外，可以合成含有編碼特定分離之多肽之核苷酸序列之 DNA 寡聚體。例如，可合成編碼所需多肽部分之幾個小寡核苷酸且然後連接。單個寡核苷酸通常含有 5'或 3'突出端用於互補組裝。

【0222】 一旦組裝(藉由合成、定點誘變或另一種方法)，可以將編碼特定所關注多肽之多核苷酸序列插入表現載體中並可操作地連接至適於在所需宿主中表現蛋白質之表現控制序列。可以藉由核苷酸測序、限制酶定位及/或生物活性多肽在合適宿主中之表現來確認適當之組裝。如此項技術中所熟知的，為了在宿主中獲得轉染基因之高表現水準，該基因必須與在所選表現宿主中起作用之轉錄及轉譯表現控制序列可操作地連接。

【0223】 在一些實施例中，重組表現載體用於擴增及表現編碼針對人類 C3 之抗體或其片段之 DNA。例如，重組表現載體可以係可複製之 DNA 構築體，其

具有編碼 C3 結合劑，例如抗 C3 抗體或其抗原結合片段之多肽鏈之合成或 cDNA 衍生之 DNA 片段，該等片段可操作地連接至來源於哺乳動物、微生物、病毒或昆蟲基因之合適之轉錄及/或轉譯調控元件。轉錄單元通常包含以下各者之組裝體：(1)在基因表現中具有調控作用之一種或多種遺傳元件，例如轉錄啟動子或增強子，(2)轉錄成 mRNA 並轉譯成蛋白質之結構序列或編碼序列，及(3)適當之轉錄及轉譯起始及終止序列。調控元件可包括控制轉錄之操縱子序列。可以另外併入通常由複製起點賦予的在宿主中複製之能力，以及促進轉化體之識別的選擇基因。當 DNA 區域在功能上彼此相關時，它們「可操作地連接」。例如，若用於信號肽(分泌前導序列)之 DNA 表現為參與多肽之分泌的前蛋白，則其可操作性連接至用於多肽之 DNA；若啟動子控制編碼序列之轉錄，則其可操作性連接至該序列；或若核糖體結合位點經定位以容許轉譯，則其可操作性連接至編碼序列。在一些實施例中，意欲用於酵母表現系統之結構元件包括能夠使宿主細胞在細胞外分泌轉譯蛋白之前導序列。在一些實施例中，在沒有前導序列或轉運序列時表現重組蛋白之情況下，多肽可包括 N-末端甲硫胺酸殘基。隨後可視情況地自所表現之重組蛋白上切除該殘基，得到最終產物。

【0224】 表現控制序列及表現載體之選擇通常取決於宿主之選擇。可以使用多種表現宿主/載體組合。可用於真核宿主之表現載體包括例如包含來自 SV40、牛乳頭瘤病毒、腺病毒及巨細胞病毒之表現控制序列之載體。可用於細菌宿主之表現載體包括已知之細菌質粒，例如來自大腸桿菌之質粒，包括 pCR1、pBR322、pMB9 及其衍生物，以及更寬之宿主範圍質粒，例如 M13 及其他絲狀單鏈 DNA 噬菌體。

【0225】 本發明之 C3 結合劑(例如，抗體)可以由一種或多種載體表現。例如，在一些實施例中，重鏈多肽由一種載體表現且輕鏈多肽由第二種載體表現。在一些實施例中，重鏈多肽及輕鏈多肽由一種載體表現。

【0226】 適用於表現 C3 結合劑(例如，抗體)或用作抗原或免疫原之 C3 蛋白或其片段之合適宿主細胞包括在適當啟動子控制下之原核生物、酵母細胞、昆蟲細胞或高等真核細胞。原核生物包括革蘭氏陰性或革蘭氏陽性生物體，例如大腸桿菌或桿菌。高等真核細胞包括如本文所述之已建立之哺乳動物細胞株。亦可以使用無細胞轉譯系統。適用於細菌、真菌、酵母及哺乳動物細胞宿主之選殖及表現載體以及蛋白質生產方法(包括抗體產生)係此項技術中熟知的。

【0227】 各種哺乳動物培養系統可用於表現重組多肽。在哺乳動物細胞中表現重組蛋白可能是合意的，因為此等蛋白通常被正確摺疊、適當修飾且具生物學功能。合適之哺乳動物宿主細胞株之實例包括但不限於 COS-7 (來源於猴腎)、L-929 (來源於鼠纖維母細胞)、C127 (來源於鼠乳腺腫瘤)、3T3 (來源於鼠纖維母細胞)、CHO (來源於中國倉鼠卵巢)、HeLa (來源於人子宮頸癌)、BHK (來源於倉鼠腎纖維母細胞)、HEK-293 (來源於人胚胎腎)細胞株及其變異體。哺乳動物表現載體可包含非轉錄元件，例如複製起點，與待表現基因連鎖之合適啟動子及增強子，以及其他 5'或 3'側翼非轉錄序列，及 5'或 3'非轉譯序列，例如必需之核糖體結合位點，多腺苷酸化位點，剪接供體及受體位點，以及轉錄終止序列。

【0228】 重組蛋白在昆蟲細胞培養系統(例如，桿狀病毒)中之表現亦提供了用於產生正確摺疊及具生物學功能之蛋白質之穩健方法。用於在昆蟲細胞中產生異源蛋白質之桿狀病毒系統係熟習此項技術者所熟知的。

【0229】 因此，本發明提供了包含本文所述之 C3 結合劑之細胞。在一些實施例中，細胞產生本文所述之 C3 結合劑。在一些實施例中，細胞產生抗體。在一些實施例中，細胞產生結合人類 C3 之抗體。在一些實施例中，細胞產生結合食蟹猴 C3 之抗體。在一些實施例中，細胞產生結合人類 C3 及食蟹猴 C3 之抗體。在一些實施例中，細胞產生命名為 38G10 之抗體。在一些實施例中，細胞產生人源化形式之抗體 38G10，稱為 Hz38G10。在一些實施例中，細胞產生 Hz38G10

之變異體，例如，Hz38G10(G56A)、Hz38G10(G56T)、Hz38G10(N55E)或Hz38G10(N55Q)。在一些實施例中，細胞產生抗體 Hz38G10(G56A)。在一些實施例中，細胞產生 scFv 形式之抗體 Hz38G10，稱為 dsscFv Hz38G10。在一些實施例中，細胞產生 scFv 形式之抗體 Hz38G10(G56A)，稱為 dsscFv Hz38G10(G56A)。在一些實施例中，細胞產生命名為 3D8 之抗體。在一些實施例中，細胞產生人源化形式之抗體 3D8。在一些實施例中，細胞產生命名為 3G8 之抗體。在一些實施例中，細胞產生人源化形式之抗體 3G8。在一些實施例中，細胞產生命名為 15C12 之抗體。在一些實施例中，細胞產生人源化形式之抗體 15C12。在一些實施例中，細胞產生命名為 27A8 之抗體。在一些實施例中，細胞產生人源化形式之抗體 27A8。在一些實施例中，細胞產生命名為 28C3 之抗體。在一些實施例中，細胞產生人源化形式之抗體 28C3。在一些實施例中，細胞產生命名為 38F5 之抗體。在一些實施例中，細胞產生人源化形式之抗體 38F5。在一些實施例中，細胞產生命名為 62B11 之抗體。在一些實施例中，細胞產生人源化形式之抗體 62B11。在一些實施例中，細胞產生命名為 62F2 之抗體。在一些實施例中，細胞產生人源化形式之抗體 62F2。在一些實施例中，細胞產生命名為 63A3 之抗體。在一些實施例中，細胞產生人源化形式之抗體 63A3。在一些實施例中，細胞係原核細胞(例如，大腸桿菌)。在一些實施例中，細胞係真核細胞。在一些實施例中，細胞係哺乳動物細胞。在一些實施例中，細胞係融合瘤細胞。

【0230】 由宿主細胞產生之蛋白質可以根據任何合適之方法純化。標準方法包括層析(例如，離子交換層析、親和層析及篩分管柱層析)、離心、差異溶解度，或藉由用於蛋白質純化之任何其他標準技術。可將親和標籤例如六組胺酸(SEQ ID NO: 231)、麥芽糖結合結構域、流感病毒外殼序列及谷胱甘肽-S-轉移酶附著到蛋白質上，以允許藉由通過合適親和管柱來容易地純化。用於純化免疫球蛋白之親和層析可包括蛋白 A、蛋白 G 及蛋白 L 層析。可以使用例如蛋白水解、

尺寸排阻層析(SEC)、質譜(MS)、核磁共振(NMR)、等電聚焦(IEF)、高效液相層析(HPLC)及 x 射線晶體學之技術對分離之蛋白質進行物理表徵。可以使用熟習此項技術者已知之技術測定分離之蛋白質之純度，包括但不限於 SDS-PAGE、SEC、毛細管凝膠電泳、IEF 及毛細管等電聚焦(cIEF)。

【0231】 在一些實施例中，首先使用市售蛋白質濃縮濾器，例如 Amicon®或 Millipore Pellicon®超濾單元濃縮將重組蛋白分泌到培養基中之來自表現系統之上清液。在濃縮步驟之後，可以將濃縮物施加到合適之純化基質上。在一些實施例中，使用陰離子交換樹脂，例如具有側垂二乙基胺基乙基(DEAE)基團之基質或受質。基質可以係丙烯醯胺、瓊脂糖、葡聚糖、纖維素或蛋白質純化中常用之其他類型。在一些實施例中，使用陽離子交換步驟。合適之陽離子交換劑包括各種包含磺丙基或羧甲基之不溶性基質。在一些實施例中，使用羥基磷灰石介質，包括但不限於陶瓷羥基磷灰石(CHT)。在一些實施例中，採用疏水性 RP-HPLC 介質，例如具有側垂甲基或其他脂族基團之矽膠之一個或多個反相 HPLC 步驟來進一步純化重組蛋白。在一些實施例中，使用疏水相互作用層析(HIC)基於其疏水性分離重組蛋白。HIC 係一種有用之分離技術，其用於純化蛋白質，同時由於使用在比某些其他技術更少之變性條件下操作之條件及基質而保持生物活性。可以採用呈各種組合之一些或所有前述純化步驟來提供均一的重組蛋白。

【0232】 可以藉由此項技術中已知之各種檢定分析本發明之抗 C3 抗體之物理/化學性質及/或生物活性。在一些實施例中，測試抗 C3 抗體結合 C3 (例如，人類 C3 及/或食蟹猴 C3)之能力。結合檢定包括但不限於 SPR(例如，Biacore)、ELISA 及 FACS。在一些實施例中，測試抗 C3 抗體抑制、減少或阻斷補體及/或 C3 活性之能力。檢定包括但不限於溶血檢定及 C3a 釋放檢定。另外，可以評

價抗體之溶解度、穩定性、熱穩定性、黏度、表現水準、表現品質及/或純化效率。

【0233】 在一些實施例中，基於每個單獨抗體識別之抗原決定基對針對 C3 產生之單株抗體進行分組，該過程稱為「抗原決定基分箱」。通常，以成對組合方式測試抗體，並且將彼此競爭之抗體組在一起成為分箱。例如，在預混合物分箱檢定中，將第一抗體固定在表面上，並使第二抗體與抗原之預混合溶液在固定之第一抗體上流動。串聯地，將抗原固定在表面上，並使該兩種抗體在固定之抗原上流動並競爭結合。使用此等技術，可以鑒定彼此阻斷之抗體。針對每種抗體相對於其他抗體產生競爭性阻斷特徵。阻斷結果確定每個抗體放入哪個分箱中。抗原決定基分箱之高通量方法係此項技術中已知的，並且允許在短時間內篩選及表徵大量抗體。結合相似抗原決定基之抗體通常具有相似之功能及/或能力。相反，結合不同抗原決定基之抗體可具有不同之功能活性。

【0234】 抗原決定基定位係鑒定抗體(或其他結合劑)結合之靶蛋白/抗原上之結合位點或抗原決定基之過程。此項技術中已知用於在靶蛋白上定位抗原決定基的多種方法。此等方法包括誘變，包括但不限於鳥槍法誘變、定點誘變及丙胺酸掃描；結構域或片段掃描、肽掃描(例如，Pepscan 技術)；展示方法(例如，噬菌體展示、微生物展示及核糖體/mRNA 展示)；涉及蛋白質水解及質譜之方法；及結構測定(例如，x 射線晶體學及 NMR)。

【0235】 在一些實施例中，純化之抗 C3 抗體藉由檢定來表徵，包括但不限於 N-末端測序、胺基酸分析、高壓液相層析(HPLC)、質譜、離子交換層析及木瓜蛋白酶消化。

【0236】 在一些實施例中，提供了用於鑒定影響 C3 活性之抗 C3 抗體之檢定。在一些實施例中，溶血檢定用於評估補體系統之功能活性。多年來已經對溶血檢定進行了修改，以評估級聯之不同補體途徑及/或個別補體成分之活性。在一

些實施例中，使用溶血檢定評估替代途徑之活性。在一些實施例中，使用溶血檢定評估經典途徑之活性。

【0237】 在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)結合 C3 並抑制替代途徑之 C3 活化。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)結合 C3 並抑制替代途徑之活化，其中藉由溶血檢定評價抑制。在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)抑制替代途徑之活化至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 50%、至少約 75%、至少約 90%或約 100%。在一些實施例中，使用抑制百分比計算 C3 結合劑之 IC_{50} (半數最大抑制濃度)。在一些實施例中，抑制替代途徑活化之 C3 結合劑係抗體 38G10、抗體 Hz38G10、抗體 Hz38G10(G56A)、抗體 Hz38G10(G56T)、抗體 Hz38G10(N55E)、抗體 Hz38G10(N55Q)、抗體 3D8、抗體 3G8、抗體 15C12、抗體 27A8、抗體 28C3、抗體 38F5、抗體 62B11、抗體 62F2 或抗體 63A3。在一些實施例中，抑制替代途徑活化之 C3 結合劑係抗體 38G10、抗體 Hz38G10 或抗體 Hz38G10(G56A)。在一些實施例中，抑制替代途徑活化之 C3 結合劑係 dsscFv Hz38G10 或 dsscFv Hz38G10(G56A)。

【0238】 在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)結合 C3 並抑制經典途徑之 C3 活化。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)結合 C3 並抑制經典途徑之活化，其中藉由溶血檢定評價抑制。在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)抑制經典途徑之活化至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 50%、至少約 75%、至少約 90%，或約 100%。在一些實施例中，抑制經典途徑活化之 C3 結合劑係抗體 38G10、抗體 Hz38G10、抗體 Hz38G10(G56A)、抗體 Hz38G10(G56T)、抗體 Hz38G10(N55E)、抗體 Hz38G10(N55Q)、抗體 3D8、抗體 3G8、抗體 15C12、抗體 27A8、抗體 28C3、抗體 38F5、抗體 62B11、抗體 62F2 或抗體 63A3。在一些實施例中，抑制經典途徑活化之 C3 結合劑係抗體

38G10、抗體 Hz38G10 或抗體 Hz38G10(G56A)。在一些實施例中，抑制經典途徑活化之 C3 結合劑係 dsscFv Hz38G10 或 dsscFv Hz38G10(G56A)。

【0239】 在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)結合 C3 並抑制經典途徑及替代途徑之 C3 活化。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)結合 C3 並抑制經典途徑及替代途徑之活化，其中藉由溶血檢定評價抑制。在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)抑制經典途徑及替代途徑之活化至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 50%、至少約 75%、至少約 90%或約 100%。在一些實施例中，抑制經典途徑及替代途徑活化之 C3 結合劑係抗體 38G10、抗體 Hz38G10、抗體 Hz38G10(G56A)、抗體 Hz38G10(G56T)、抗體 Hz38G10(N55E)、抗體 Hz38G10(N55Q)、抗體 3D8、抗體 3G8、抗體 15C12、抗體 27A8、抗體 28C3、抗體 38F5、抗體 62B11、抗體 62F2 或抗體 63A3。在一些實施例中，抑制經典途徑及替代途徑活化之 C3 結合劑係抗體 38G10、抗體 Hz38G10 或抗體 Hz38G10(G56A)。在一些實施例中，抑制經典途徑及替代途徑活化之 C3 結合劑係 dsscFv Hz38G10 或 dsscFv Hz38G10(G56A)。

【0240】 在一些實施例中，使用用以確定個體組分(例如，C3a)之存在及/或量之免疫化學檢定來評估補體級聯。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)結合 C3 並抑制 C3a 之釋放。

【0241】 本發明亦提供了包含本文所述之抗 C3 抗體之偶聯物。在一些實施例中，抗體與第二分子連接。在一些實施例中，抗體與細胞毒性劑或部分偶聯。在一些實施例中，抗體與細胞毒性劑偶聯以形成 ADC (抗體-藥物偶聯物)。在一些實施例中，細胞毒性劑係化學治療劑，包括但不限於胺甲蝶呤(methotrexate)、阿黴素(adriamycin)/多柔比星(doxorubicin)、美法侖(melphalan)、絲裂黴素 C (mitomycin C)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、倍癌黴素(duocarmycin)、道諾黴素(daunorubicin)、吡咯并苯并二氮呋(PBD)或其他嵌入劑。在一些實施例中，細胞

毒性劑係微管抑制劑，包括但不限於澳瑞他汀(auristatin)、類美登木素(maytansinoid)(例如，DM1 及 DM4)及微管溶素。在一些實施例中，細胞毒性劑係細菌、真菌、植物或動物來源之酶活性毒素或其片段，包括但不限於白喉毒素 A 鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素 A 鏈、蓖麻毒素 A 鏈、相思豆毒素 A 鏈、葫蘆根毒素 A 鏈、 α -帚麴黴素、油桐(*Aleurites fordii*)蛋白、石竹素蛋白、美洲商陸(*Phytolaca americana*)蛋白(PAPI、PAPII 及 PAP-S)、苦瓜(*Momordica charantia*)抑制劑、麻瘋樹毒蛋白、巴豆毒素、肥皂草(*Saponaire officinalis*)抑制劑、白樹毒素、米托菌素(mitogellin)、局限麴菌素(restrictocin)、酚黴素(phenomycin)、伊諾黴素(enomycin)及單端孢黴烯(trichothene)。在一些實施例中，抗體與一種或多種小分子毒素偶聯，例如加利車黴素(calicheamicin)、類美登木素、單端孢黴烯及 CC1065。可以使用此等毒素中之任一種之衍生物，只要該衍生物保留母體分子之細胞毒性活性即可。

【0242】 包含本文所述之抗 C3 抗體之偶聯物可以使用此項技術中已知之任何合適之方法製備。在一些實施例中，偶聯物使用多種雙功能蛋白結合劑來製備，例如 N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫醇)丙酸酯(SPDP)、亞胺基硫烷(IT)、亞胺酸酯之雙功能衍生物(例如，二亞胺代己二酸二甲酯 HCl)、活性酯(例如，辛二酸二琥珀醯亞胺基酯)、醛(例如，戊二醛)、雙-疊氮基化合物(例如，雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙-重氮衍生物(例如，雙-(對重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(例如，甲苯 2,6-二異氰酸酯)及雙-活性氟化合物(例如，1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。

【0243】 在一些實施例中，本文所述之抗 C3 抗體與允許抗體用於診斷及/或偵測之可偵測物質或分子偶聯。可偵測物質可包括但不限於酶，例如辣根過氧化物酶、鹼性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶及乙醯膽鹼酯酶；輔基，例如生物素及黃素；螢光物質，例如傘形酮、螢光素、異硫氰酸螢光素(FITC)、羅丹明、四甲基羅丹

明異硫氰酸酯(TRITC)、二氯三嗪基胺螢光素、丹磺醯氯、花青(Cy3)及藻紅蛋白；生物發光物質，例如螢光素酶；放射性物質，例如 ^{212}Bi 、 ^{14}C 、 ^{57}Co 、 ^{51}Cr 、 ^{67}Cu 、 ^{18}F 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{153}Gd 、 ^{159}Gd 、 ^{68}Ge 、 ^3H 、 ^{166}Ho 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{121}I 、 ^{115}In 、 ^{113}In 、 ^{112}In 、 ^{111}In 、 ^{140}La 、 ^{177}Lu 、 ^{54}Mn 、 ^{99}Mo 、 ^{32}P 、 ^{103}Pd 、 ^{149}Pm 、 ^{142}Pr 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{105}Rh 、 ^{97}Ru 、 ^{35}S 、 ^{47}Sc 、 ^{75}Se 、 ^{153}Sm 、 ^{113}Sn 、 ^{117}Sn 、 ^{85}Sr 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{201}Ti 、 ^{133}Xe 、 ^{90}Y 、 ^{69}Yb 、 ^{175}Yb 、 ^{65}Zn ；正電子發射金屬；及磁性金屬離子。

【0244】 本文所述之抗 C3 抗體亦可以與第二抗體偶聯以形成抗體異源偶聯物。

【0245】 如本文所述之抗 C3 抗體可以附著於固體支撐物。此等固體支撐物包括但不限於玻璃、纖維素、聚丙烯醯胺、尼龍、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。在一些實施例中，將經固定之抗 C3 抗體用於免疫檢定。在一些實施例中，將經固定之抗 C3 抗體用於純化靶抗原。

III 多核苷酸

【0246】 在一些實施例中，本發明涵蓋包含編碼本文所述多肽(即 C3 結合劑)之多核苷酸之多核苷酸。術語「編碼多肽之多核苷酸」涵蓋僅包括該多肽之編碼序列之多核苷酸以及包括另外之編碼序列及/或非編碼序列之多核苷酸。本發明之多核苷酸可以係 RNA 形式或 DNA 形式。DNA 包括 cDNA、基因組 DNA 及合成 DNA；並且可以係雙鏈或單鏈的，並且若為單鏈則可以係編碼鏈或非編碼(反義)鏈。

【0247】 在一些實施例中，多核苷酸包含編碼多肽之多核苷酸(例如，核苷酸序列)，該多肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 18-31、91-108、110-114、119 及 229。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼多肽之多核苷酸，該多肽包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼多肽之多核苷酸，該多肽包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。在一些實施例中，多

核苷酸包含編碼多肽之多核苷酸，該多肽包含 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼多肽之多核苷酸，該多肽包含 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼多肽之多核苷酸，該多肽包含 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼多肽之多核苷酸，該多肽包含 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼多肽之多核苷酸，該多肽包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼多肽之多核苷酸，該多肽包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼多肽之多核苷酸，該多肽包含 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼多肽之多核苷酸(例如，核苷酸序列)，該多肽包含選自由以下組成之群的一種以上胺基酸序列：SEQ ID NO: 18-31、91-108 及 110-112。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下各者之多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列的多肽及(ii)包含 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下各者之多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列的多肽及(ii)包含 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下各者之多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列的多肽及(ii)包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下各者之多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列的多肽及(ii)包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列的多肽。

【0248】 在一些實施例中，多核苷酸包含具有核苷酸序列之多核苷酸，該核苷酸序列與編碼選自由以下組成之群的胺基酸序列之多核苷酸至少約 80%一致、至少約 85%一致、至少約 90%一致、至少約 95%一致，並且在一些實施例中，至少約 96%、97%、98%或 99%一致：SEQ ID NO: 18-31、91-108、110-114、119

及 229。亦提供多核苷酸，其包含與編碼選自由以下組成之群的胺基酸序列之多核苷酸雜交的多核苷酸：SEQ ID NO: 18-31、91-108、110-114、119 及 229。在一些實施例中，如熟習此項技術者已知，雜交在高嚴格性條件下進行。

【0249】 在一些實施例中，多核苷酸包含具有核苷酸序列之多核苷酸，該核苷酸序列編碼選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 26-31。在一些實施例中，多核苷酸包含具有核苷酸序列之多核苷酸，該核苷酸序列編碼 SEQ ID NO: 26 或 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。在一些實施例中，多核苷酸包含具有核苷酸序列之多核苷酸，該核苷酸序列編碼 SEQ ID NO: 28 或 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列。在一些實施例中，多核苷酸包含具有核苷酸序列之多核苷酸，該核苷酸序列編碼 SEQ ID NO: 30 或 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列。

【0250】 在某些實施例中，多核苷酸編碼重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 18、20、21、22、23 或 24 所示之胺基酸序列的重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，(a) 重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNGGTTYNQNF TG (SEQ ID NO: 8)，並且重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)；(b) 重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 13)，並且重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)；(c) 重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 14)，並且重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)；(d) 重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 15)，並且重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)；(e) 重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 16)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)；或(f) 重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHQGGTTYNQQFTG

(SEQ ID NO: 17)，並且重鏈 CDR3 包含 RGGFDYDY (SEQ ID NO: 9)。在某些實施例中，多核苷酸編碼輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 19 或 25 所示之胺基酸序列的輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDTYVS (SEQ ID NO: 10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。

【0251】 在某些實施例中，多核苷酸編碼重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 91 所示之胺基酸序列的重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)，重鏈 CDR2 包含 NINPYYGSTNYNPKFKG (SEQ ID NO: 39)，並且重鏈 CDR3 包含 GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO: 40)。在某些實施例中，多核苷酸編碼輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 92 所示之胺基酸序列的輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，輕鏈 CDR1 包含 RASENIYSYLA (SEQ ID NO: 41)，輕鏈 CDR2 包含 NAKTLAE (SEQ ID NO: 42)，並且輕鏈 CDR3 包含 QHYYGTPYT (SEQ ID NO: 43)。

【0252】 在某些實施例中，多核苷酸編碼重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 93 所示之胺基酸序列的重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)，重鏈 CDR2 包含 NINPYYDSTSYNPKFKG (SEQ ID NO: 44)，並且重鏈 CDR3 包含 ENYDFVGFAY (SEQ ID NO: 45)。在某些實施例中，多核苷酸編碼輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 94 所示之胺基酸序列的輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，輕鏈 CDR1 包含 RASSSVSYM (SEQ ID NO: 46)，輕鏈 CDR2 包含 VTSNLAS (SEQ ID NO: 47)，並且輕鏈 CDR3 包含 QQWSTNPLT (SEQ ID NO: 48)。

【0253】 在某些實施例中，多核苷酸編碼重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 95 所示之胺基酸序列的重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYSFTGYNMH (SEQ ID NO: 49)，重鏈 CDR2 包含 NINPYYGTTNSNPKFED

(SEQ ID NO: 50)，並且重鏈 CDR3 包含 GIYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO: 51)。
在某些實施例中，多核苷酸編碼輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 96 所示之胺基酸序列的輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，輕鏈 CDR1 包含 RASQDINNYLN (SEQ ID NO: 52)，輕鏈 CDR2 包含 YTSRLHS (SEQ ID NO: 53)，並且輕鏈 CDR3 包含 QQGITLPWT (SEQ ID NO: 54)。

【0254】 在某些實施例中，多核苷酸編碼重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 97 所示之胺基酸序列的重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYTFTDYWIN (SEQ ID NO: 55)，重鏈 CDR2 包含 NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO: 56)，並且重鏈 CDR3 包含 YGYDSWFAY (SEQ ID NO: 57)。在某些實施例中，多核苷酸編碼輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 98 所示之胺基酸序列的輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，輕鏈 CDR1 包含 KSTKSLNSDGFTYLD (SEQ ID NO: 58)，輕鏈 CDR2 包含 LVSNRFS (SEQ ID NO: 59)，並且輕鏈 CDR3 包含 FQSNYLPLT (SEQ ID NO: 60)。

【0255】 在某些實施例中，多核苷酸編碼重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 99 所示之胺基酸序列的重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYAFNSCWMN (SEQ ID NO: 61)，重鏈 CDR2 包含 RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO: 62)，並且重鏈 CDR3 包含 EGRNYGYEDY (SEQ ID NO: 63)。在某些實施例中，多核苷酸編碼輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 100 所示之胺基酸序列的輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，輕鏈 CDR1 包含 KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO: 64)，輕鏈 CDR2 包含 AASDLES (SEQ ID NO: 65)，並且輕鏈 CDR3 包含 QQANEDPRT (SEQ ID NO: 66)。

【0256】 在某些實施例中，多核苷酸編碼重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 101 所示之胺基酸序列的重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GFTFSNYAMS (SEQ ID NO: 67)，重鏈 CDR2 包含 QTISSGGRYTYYPDSVKG

(SEQ ID NO: 68)，並且重鏈 CDR3 包含 RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO: 69)。
在某些實施例中，多核苷酸編碼輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 102 所示之胺基酸序列的輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，輕鏈 CDR1 包含 KSSQSLLNSGNQKHLYLT (SEQ ID NO: 70)，輕鏈 CDR2 包含 GASTRGS (SEQ ID NO: 71)，並且輕鏈 CDR3 包含 QNDHSYPYT (SEQ ID NO: 72)。

【0257】 在某些實施例中，多核苷酸編碼重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 103 所示之胺基酸序列的重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GFTFSSYTMS (SEQ ID NO: 73)，重鏈 CDR2 包含 YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO: 74)，並且重鏈 CDR3 包含 RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO: 75)。在某些實施例中，多核苷酸編碼輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 104 所示之胺基酸序列的輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，輕鏈 CDR1 包含 KSSQSLFNSGSQKNFLT (SEQ ID NO: 76)，輕鏈 CDR2 包含 WASTRES (SEQ ID NO: 77)，並且輕鏈 CDR3 包含 QNDYSYPLT (SEQ ID NO: 78)。

【0258】 在某些實施例中，多核苷酸編碼重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 105 所示之胺基酸序列的重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYSITSGYSLH (SEQ ID NO: 79)，重鏈 CDR2 包含 YIHYSGSTNYPNPSLKS (SEQ ID NO: 80)，並且重鏈 CDR3 包含 AWDYLDY (SEQ ID NO: 81)。在某些實施例中，多核苷酸編碼輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 106 所示之胺基酸序列的輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，輕鏈 CDR1 包含 RASENIYSQLA (SEQ ID NO: 82)，輕鏈 CDR2 包含 DAKTLAE (SEQ ID NO: 83)，並且輕鏈 CDR3 包含 HHHFGILYT (SEQ ID NO: 84)。

【0259】 在某些實施例中，多核苷酸編碼重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 107 所示之胺基酸序列的重鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYSITSGYYWN (SEQ ID NO: 85)，重鏈 CDR2 包含 YIRYDGSNNYPNPSLKN

(SEQ ID NO: 86)，並且重鏈 CDR3 包含 HYG YDGGAFDF (SEQ ID NO: 87)。在某些實施例中，多核苷酸編碼輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 108 所示之胺基酸序列的輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，輕鏈 CDR1 包含 RTSENIYNYLV (SEQ ID NO: 88)，輕鏈 CDR2 包含 NAKTLEE (SEQ ID NO: 89)，並且輕鏈 CDR3 包含 QHHYGTPFT (SEQ ID NO: 90)。

【0260】 在某些實施例中，多核苷酸編碼包含重鏈可變區及輕鏈可變區之 dsscFv，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 110 或 SEQ ID NO: 111 所示之胺基酸序列，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 112 所示之胺基酸序列。在某些實施例中，dsscFv 包含 SEQ ID NO: 113 或 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列。

【0261】 在一些實施例中，多核苷酸包含與多核苷酸融合在同一閱讀框內之多肽(例如，抗體)之編碼序列，該多核苷酸有助於由宿主細胞表現及分泌多肽(例如，充當用於控制多肽轉運之分泌序列之前導序列)。多肽可以具有被宿主細胞裂解之前導序列，以形成多肽之「成熟」形式。

【0262】 在一些實施例中，多核苷酸包含與標記或標籤序列融合在同一閱讀框內之多肽(例如，抗體)之編碼序列。例如，在一些實施例中，標記序列係六組胺酸標籤(SEQ ID NO: 231)(HIS-標籤)，其允許有效純化與標記融合之多肽。在一些實施例中，當使用哺乳動物宿主(例如，COS-7 細胞)時，標記序列係衍生自流感血凝素蛋白之血凝素(HA)標籤。在一些實施例中，標記序列係 FLAG™標籤。在一些實施例中，標記可以與其他標記或標籤結合使用。

【0263】 本發明亦提供了本文所述多核苷酸之變異體，其中該變異體編碼例如多肽之片段、類似物及/或衍生物。在一些實施例中，本發明提供了包含如下多核苷酸之多核苷酸：具有與編碼本文所述多肽之多核苷酸序列至少約 80%一致、至少約 85%一致、至少約 90%一致、至少約 95%一致，並且在一些實施例中，至少約 96%、97%、98%或 99%一致之核苷酸序列。

【0264】 如本文所用，片語「具有與多核苷酸序列至少約 95%一致之核苷酸序列之多核苷酸」意欲表示該多核苷酸之核苷酸序列與參照序列一致，不同之處在於多核苷酸序列可包括參照核苷酸序列之每 100 個核苷酸至多 5 個點突變。換言之，為獲得核苷酸序列與參照核苷酸序列至少 95%一致的多核苷酸，可使參照序列中至多 5%之核苷酸缺失或經另一核苷酸取代，或可將佔參照序列中總核苷酸之至多 5%數目的核苷酸插入參照序列中。參照序列之此等突變可存在於參照核苷酸序列之 5'或 3'末端位置或者彼等末端位置之間的任何地方，個別地分散在參照序列中之核苷酸之中或以一個或多個連續的組分散在參照序列內。

【0265】 多核苷酸變異體可在編碼區、非編碼區或兩者中含有改變。在一些實施例中，多核苷酸變異體含有產生沈默取代、添加或缺失但不改變所編碼多肽之性質或活性的改變。在一些實施例中，多核苷酸變異體包含沈默取代，其導致多肽之胺基酸序列沒有變化(由於遺傳密碼之簡併性)。在一些實施例中，多核苷酸變異體包含一個或多個突變密碼子，其包含對密碼子之一個或多個(例如，1、2 或 3 個)取代，其改變由該密碼子編碼之胺基酸。將一個或多個取代引入密碼子之方法係此項技術中已知的，例如 PCR 誘變及定點誘變。多核苷酸變異體可出於多種原因，例如為了使特定宿主之密碼子表現最優化(例如，使人類 mRNA 中之密碼子變成例如大腸桿菌之細菌宿主偏好之密碼子)而產生。在一些實施例中，多核苷酸變異體在序列之非編碼區或編碼區中包含至少一個沈默突變。

【0266】 在一些實施例中，產生多核苷酸變異體以調節或改變所編碼之多肽之表現(或表現水準)。在一些實施例中，產生多核苷酸變異體以增加所編碼之多肽之表現。在一些實施例中，產生多核苷酸變異體以降低所編碼之多肽之表現。在一些實施例中，與親本多核苷酸序列相比，多核苷酸變異體具有所編碼多肽之增加之表現。在一些實施例中，與親本多核苷酸序列相比，多核苷酸變異體具有所編碼多肽之降低之表現。

【0267】 在一些實施例中，分離多核苷酸。在一些實施例中，多核苷酸基本上係純的。

【0268】 亦提供了包含各個及每個本文所述之多核苷酸之載體及細胞。在一些實施例中，表現載體包含編碼本文所述之 C3 結合劑之多核苷酸分子。在一些實施例中，表現載體包含編碼多肽之多核苷酸分子，該多肽係本文所述之 C3 結合劑之一部分。在一些實施例中，宿主細胞包含表現載體，該表現載體包含編碼本文所述之 C3 結合劑之多核苷酸分子。在一些實施例中，宿主細胞包含表現載體，該表現載體包含編碼多肽之多核苷酸分子，該多肽係本文所述之 C3 結合劑之一部分。在一些實施例中，宿主細胞包含編碼本文所述之 C3 結合劑之多核苷酸分子。

IV. 製備結合劑之方法

【0269】 本發明提供了製備本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)之方法。在其中 C3 結合劑係抗體之某些實施例中，該方法包括提供包含 C3 結合劑之重鏈及/或輕鏈之細胞，在允許抗體表現之條件下孵育細胞，及分離抗體。在某些實施例中，細胞包含一種或多種編碼重鏈及輕鏈之載體(例如，一種或多種本文所述之載體)。例如，在某些實施例中，細胞包含編碼重鏈之第一載體及編碼輕鏈之第二載體。在其他實施例中，細胞包含編碼重鏈及輕鏈之載體。在某些實施例中，細胞包含一種或多種編碼重鏈及輕鏈之多核苷酸(例如，一種或多種本文所述之多核苷酸)。例如，在某些實施例中，細胞包含編碼重鏈之第一多核苷酸及編碼輕鏈之第二多核苷酸。在其他實施例中，細胞包含編碼重鏈及輕鏈之多核苷酸。在一些實施例中，該方法包括純化抗體。在某些實施例中，細胞係 CHO 細胞。在其他實施例中，細胞係 293 細胞。在某些實施例中，細胞係細菌細胞(例如，大腸桿菌)。

【0270】 在其中 C3 結合劑係 scFv (例如，dsscFv)之某些實施例中，該方法包括提供包含 C3 結合劑之 scFv (例如，dsscFv)之細胞，在允許表現 scFv 之條件下孵育細胞，並分離 scFv。在某些實施例中，細胞包含編碼 scFv 之載體(例如，本文所述之載體)。在某些實施例中，細胞包含編碼 scFv 之多核苷酸(例如，本文所述之多核苷酸)。在一些實施例中，該方法包括純化抗體。在某些實施例中，細胞係細菌細胞(例如，大腸桿菌)。在某些實施例中，細胞係酵母細胞(例如，畢赤酵母(*Pichia pastoris*))。在某些實施例中，細胞係 CHO 細胞。在其他實施例中，細胞係 293 細胞。

V. 使用方法及醫藥組合物

【0271】 本發明之 C3 結合劑(例如，抗體)可用於多種應用，包括但不限於治療性治療方法，例如治療與補體活化相關之疾病或病症。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑可用於抑制補體活化之方法中。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑可用於抑制 C3 活性之方法中。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑可用於治療眼睛病症之方法中。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑可用於抑制或遏止眼內玻璃疣形成之方法中。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑可用於治療黃斑變性之方法中。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑可用於治療與黃斑變性相關之病症之方法中。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑可用於治療年齡相關性黃斑變性(AMD)之方法中。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑可用於治療乾性 AMD 之方法中。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑可用於治療早期 AMD 之方法中。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑可用於治療中期 AMD 之方法中。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑可用於治療晚期乾性 AMD/地圖狀萎縮之方法中。術語「晚期乾性 AMD」及「地圖狀萎縮」在本文中可互換使用。

【0272】 在一些實施例中，抑制受試者(例如，人)眼中補體活化之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑。在一些實施例中，抑制受試者(例如，人)眼中之補體活化之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之抗 C3 抗體。在一些實施例中，抑制受試者(例如，人)眼中 C3 活性之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑。在一些實施例中，抑制受試者(例如，人)眼中 C3 活性之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之抗 C3 抗體。在本文所述方法之一些實施例中，將 C3 結合劑投與於受試者之眼睛。在本文所述方法之一些實施例中，將抗 C3 抗體投與於受試者之眼睛。

【0273】 在一些實施例中，治療受試者(例如，人)之眼睛病症之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑。在一些實施例中，治療受試者(例如，人)之眼睛病症之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之抗 C3 抗體。在一些實施例中，眼睛病症係選自由以下組成之群：黃斑變性(黃斑病變)、年齡相關性黃斑變性(AMD)、糖尿病性視網膜病變、早產兒視網膜病變、黃斑營養不良、視網膜營養不良、眼色素層炎、角膜炎、鞏膜炎、色素性視網膜炎、脈絡膜新生血管形成、視網膜新生血管形成及眼部發炎。在一些實施例中，眼睛病症係黃斑變性。在一些實施例中，眼睛病症係 AMD。在一些實施例中，眼睛病症係濕性 AMD。在一些實施例中，眼睛病症係乾性 AMD。在一些實施例中，眼睛病症係早期 AMD。在一些實施例中，眼睛病症係中期 AMD。在一些實施例中，眼睛病症係地圖狀萎縮。

【0274】 在 AMD 之早期階段，該疾病之特徵在於玻璃疣之存在，其可以表現出有或沒有視網膜色素上皮(RPE)不規則性。在玻璃疣小及/或很少之早期階段，視力通常不受影響。隨著玻璃疣增大及數量增加，患者報告中央視力不那麼清楚。地圖狀萎縮(GA)係乾性 AMD 之晚期形式。GA 之特徵在於 RPE 之退化，其中 RPE 之退化導致感光細胞(視桿細胞及視錐細胞)之死亡。因此，患者具有被

健康或看來較健康之視網膜「海」包圍之萎縮之斑點或區域(「大陸」)。醫生可以量測萎縮區域(通常稱為「GA 病變區域」)並估計視功能之喪失。GA 病變區域之變化可用於跟蹤疾病隨時間之進展。

【0275】 在一些實施例中，治療受試者(例如，人)之 AMD 之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑。在一些實施例中，治療受試者(例如，人)之 AMD 之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之特異性結合 C3 (例如，人類 C3)之抗體。在一些實施例中，AMD 係乾性 AMD。在一些實施例中，AMD 係早期 AMD。在一些實施例中，AMD 係中期 AMD。在一些實施例中，AMD 係 GA。在一些實施例中，治療受試者(例如，人)之地圖狀萎縮之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑。在一些實施例中，治療受試者(例如，人)之地圖狀萎縮之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述特異性結合 C3 之抗體。

【0276】 在一些實施例中，抑制或遏止受試者(例如，人)眼中玻璃疣形成之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑。在一些實施例中，抑制或遏止受試者(例如，人)眼內玻璃疣形成之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之抗 C3 抗體。

【0277】 在一些實施例中，抑制或遏止受試者(例如，人)眼中之視網膜色素上皮萎縮之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑。在一些實施例中，抑制或遏止受試者(例如，人)眼中之視網膜色素上皮萎縮之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之抗 C3 抗體。

【0278】 在一些實施例中，治療具有患上 AMD 風險之受試者(例如，人)之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑。在一些實施例中，治療具有患上 AMD 風險之受試者(例如，人)之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之抗 C3 抗體。在一些實施例中，治療具有患上地圖狀萎縮風險之受

試者(例如，人)之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑。在一些實施例中，治療具有患上地圖狀萎縮風險之受試者(例如，人)之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之抗 C3 抗體。

【0279】 在一些實施例中，減慢或減少受試者(例如，人)之 AMD 進展之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之 C3 結合劑。在一些實施例中，減慢或減少受試者(例如，人)之 AMD 進展之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之抗 C3 抗體。在一些實施例中，該方法減慢或減少早期 AMD 向中期 AMD 之進展。在一些實施例中，該方法減慢或減少中期 AMD 向地圖狀萎縮之進展。在一些實施例中，減慢或減少受試者(例如，人)之地圖狀萎縮進展之方法包括向受試者投與本文所述之 C3 結合劑。在一些實施例中，減慢或減少受試者(例如，人)之地圖狀萎縮進展之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述之抗 C3 抗體。

【0280】 在本文所述方法之一些實施例中，受試者(例如，人)患有 AMD 或 GA。在本文所述方法之一些實施例中，受試者(例如，人)已被診斷患有 AMD 或 GA。AMD 及 GA 之診斷標準在各個分級系統中是不同的，並且可能取決於所使用之成像模態。在一些實施例中，AMD 之標準包括：(1)沒有 AMD-沒有或少數較小(直徑 $< 63\ \mu\text{m}$)玻璃疣；(2)早期 AMD-中等大小(直徑 $63\text{-}124\ \mu\text{m}$)玻璃疣；(3)中期 AMD-中等大小之玻璃疣及色素變化或至少 1 個較大($>125\ \mu\text{m}$)玻璃疣；(4)晚期 AMD (乾性)-地圖狀萎縮或晚期 AMD (濕性)-CNV，體征包括視網膜下出血、漿液性視網膜或視網膜色素上皮細胞脫落、脂質滲出物或纖維小管癥痕形成。在一些實施例中，GA 之標準包括眼底中之蒼白區域，其中可見下面之脈絡膜血管及明確限定之邊界，佔據(1) $> 175\ \mu\text{m}$ 之直徑；(2) $> 250\ \mu\text{m}$ 之直徑；或(3)至少 $433\ \mu\text{m}$ 之直徑。目前，對於診斷 GA 之最小直徑尚未達成共識。

【0281】 存在熟習此項技術之執業醫師使用多種成像模式，包括但不限於彩色眼底照相(CFP)、眼底自發螢光(FAF)、光學相干斷層掃描(OCT)、螢光素血管造影術(FA)及吲哚菁綠血管造影術(ICGA)。成像模式允許直接量測及量化 GA 病變區域。

【0282】 因此，在一些實施例中，治療受試者(例如，人)之地圖狀萎縮之方法包括向受試者投與治療有效量之本文所述特異性結合 C3 之抗體，其中該治療減少 GA 病變區域之生長。在一些實施例中，藉由彩色眼底照相、螢光素血管造影術及/或光學相干斷層掃描量測 GA 病變區域。在一些實施例中，在用抗 C3 抗體治療之前量測 GA 病變，並在治療後再次量測。在一些實施例中，GA 病變區域之生長減少約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%或約 80%或更好。在一些實施例中，GA 病變區域之生長減少至少 25%。在一些實施例中，GA 病變之生長減少至少 40%。在一些實施例中，GA 病變之生長減少至少 50%。在一些實施例中，在治療後約 6 個月、治療後約 1 年、治療後約 18 個月及/或治療後約 2 年量測 GA 病變區域。在一些實施例中，每次投與 C3 結合劑時量測 GA 病變區域。在一些實施例中，在醫師選擇之時間點量測 GA 病變區域。

【0283】 在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗 C3 抗體)包含抗體 38G10 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗 C3 抗體)包含抗體 Hz38G10 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗 C3 抗體)包含抗體 Hz38G10(G56A)之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗 C3 抗體)包含抗體 Hz38G10(G56T)之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗 C3 抗體)包含抗體 Hz38G10(N55E)

之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗 C3 抗體)包含抗體 Hz38G10(N55Q)之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗 C3 抗體)包含抗體 3D8 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗 C3 抗體)包含抗體 3G8 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗 C3 抗體)包含抗體 15C12 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗 C3 抗體)包含抗體 27A8 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗 C3 抗體)包含抗體 28C3 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗 C3 抗體)包含抗體 38F5 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗 C3 抗體)包含抗體 62B11 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗 C3 抗體)包含抗體 62F2 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗 C3 抗體)包含抗體 63A3 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 以及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。

【0284】 在本文所述方法之一些實施例中，C3 結合劑係具有上述指定 CDR 之人源化抗 C3 抗體。

【0285】 在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含有包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1；包含 YIYPHNGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 13)、YIYPHNAGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 14)、

YIYPHNTGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 15)、YIYPHEGGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 16)或 YIYPHQGGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 17)之重鏈 CDR2；及包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3，及包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含有包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)之重鏈 CDR1；包含 YIYPHNGGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 13)之重鏈 CDR2；包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3，包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含有包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1；包含 YIYPHNAGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 14)之重鏈 CDR2；包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3，包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含有包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7) 之重鏈 CDR1；包含 YIYPHNTGTTYNNQQFTG (SEQ ID NO: 15)之重鏈 CDR2；包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)之重鏈 CDR3，包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)之輕鏈 CDR1；包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)之輕鏈 CDR2；及包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)之輕鏈 CDR3。

【0286】 在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含：(a) SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區；及(b) SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含：(a) SEQ ID NO: 20 之重鏈可變區及(b) SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。

在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含：(a) SEQ ID NO: 21 之重鏈可變區及(b) SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含：(a) SEQ ID NO: 22 之重鏈可變區及(b) SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含：(a) SEQ ID NO: 23 之重鏈可變區及(b) SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含：(a) SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區及(b) SEQ ID NO: 25 之輕鏈可變區。在本文所述方法之一些實施例中，抗 C3 抗體係 Hz38G10。在本文所述方法之一些實施例中，抗 C3 抗體係 Hz38G10(G56A)。在本文所述方法之一些實施例中，抗 C3 抗體係 Hz38G10(G56T)。在本文所述方法之一些實施例中，抗 C3 抗體係 Hz38G10(N55E)。在本文所述方法之一些實施例中，抗 C3 抗體係 Hz38G10(N55Q)。

【0287】 在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含 SEQ ID NO: 27 之多肽。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含 SEQ ID NO: 29 之多肽。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含 SEQ ID NO: 31 之多肽。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含 SEQ ID NO: 27 之多肽及 SEQ ID NO: 31 之多肽。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含 SEQ ID NO: 29 之多肽及 SEQ ID NO: 31 之多肽。

【0288】 在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含 SEQ ID NO: 110 之多肽及 SEQ ID NO: 112 之多肽。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含 SEQ ID NO: 111 之多肽及 SEQ ID NO: 112 之多肽。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含 SEQ ID NO: 113 之多肽。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含 SEQ ID NO: 114 之多肽。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含 SEQ ID NO: 119 之多肽。在本文所述方法之一些實施例中，抗-C3 抗體包含 SEQ ID NO: 229 之多肽。

【0289】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 18 所示之胺基酸序列之重鏈 CDR 1、2 及 3，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 19 所示之胺基酸序列之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO: 8)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。

【0290】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 20 所示之胺基酸序列之重鏈 CDR 1、2 及 3，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 25 所示之胺基酸序列之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 13)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。

【0291】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 21 所示之胺基酸序列之重鏈 CDR 1、2 及 3，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 25 所示之胺基酸序列之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO: 14)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。

【0292】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 22 所示之胺基酸序列之重鏈 CDR 1、2 及 3，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 25 所示之胺基酸序列之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHNTGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 15)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。

【0293】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 23 所示之胺基酸序列之重鏈 CDR 1、2 及 3，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 25 所示之胺基酸序列之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHEGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 16)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。

【0294】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 24 所示之胺基酸序列之重鏈 CDR 1、2 及 3，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 25 所示之胺基酸序列之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7)，重鏈 CDR2 包含 YIYPHQGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 17)，重鏈 CDR3 包含 RGGFDFDY (SEQ ID NO: 9)，輕鏈 CDR1 包含 KASENVDITYVS (SEQ ID NO: 10)，輕鏈 CDR2 包含 GASNRYT (SEQ ID NO: 11)，並且輕鏈 CDR3 包含 GQSHSYPLT (SEQ ID NO: 12)。

【0295】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 91 所示之胺基酸序列之重鏈 CDR 1、2 及 3，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 92 所示之胺基酸序列之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)，重鏈 CDR2 包含 NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 39)，重鏈 CDR3 包含 GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO: 40)，輕鏈 CDR1 包含 RASENIYSYLA (SEQ ID NO: 41)，輕鏈 CDR2 包含 NAKTLAE (SEQ ID NO: 42)，並且輕鏈 CDR3 包含 QHYYGTPYT (SEQ ID NO: 43)。

【0296】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 93 所示之胺基酸序列之重鏈 CDR 1、2 及 3，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 94 所示之胺基酸序列之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYSFTGYNMN (SEQ ID NO: 38)，重鏈 CDR2 包含 NINPYYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 44)，重鏈 CDR3 包含 ENYDFVGFAY (SEQ ID NO: 45)，輕鏈 CDR1 包含 RASSSVSYM (SEQ ID NO: 46)，輕鏈 CDR2 包含 VTSNLAS (SEQ ID NO: 47)，並且輕鏈 CDR3 包含 QQWSTNPLT (SEQ ID NO: 48)。

【0297】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 95 所示之胺基酸序列之重鏈 CDR 1、2 及 3，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 96 所示之胺基酸序列之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYSFTGYNMH (SEQ ID NO: 49)，重鏈 CDR2 包含 NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO: 50)，重鏈 CDR3 包含 GIYYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO: 51)，輕鏈 CDR1 包含 RASQDINNYLN (SEQ ID NO: 52)，輕鏈 CDR2 包含 YTSRLHS (SEQ ID NO: 53)，並且輕鏈 CDR3 包含 QQGITLPWT (SEQ ID NO: 54)。

【0298】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 97 所示之胺基酸序列之重鏈 CDR 1、2 及 3，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 98 所示之胺基酸序列之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYTFTDYWIN (SEQ ID NO: 55)，重鏈 CDR2 包含 NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO: 56)，重鏈 CDR3 包含 YGYDSWFAY (SEQ ID NO: 57)，輕鏈 CDR1 包含 KSTKSLNSDGFTYLD (SEQ ID NO: 58)，輕鏈 CDR2 包含 LVSNRFS (SEQ ID NO: 59)，並且輕鏈 CDR3 包含 FQSNYLPLT (SEQ ID NO: 60)。

【0299】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 99 所示之胺基酸序列之重鏈 CDR 1、2 及 3，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 100 所示之胺基酸序列之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYAFNSCWMN (SEQ ID NO: 61)，重鏈 CDR2 包含 RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO: 62)，重鏈 CDR3 包含 EGRNYGYEDY (SEQ ID NO: 63)，輕鏈 CDR1 包含 KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO: 64)，輕鏈 CDR2 包含 AASDLES (SEQ ID NO: 65)，並且輕鏈 CDR3 包含 QQANEDPRT (SEQ ID NO: 66)。

【0300】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 101 所示之胺基酸序列之重鏈 CDR 1、2 及 3，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 102 所示之胺基酸序列之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GFTFSNYAMS (SEQ ID NO: 67)，重鏈 CDR2 包含 QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO: 68)，重鏈 CDR3 包含 RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO: 69)，輕鏈 CDR1 包含 KSSQSLLNSGNQKHLYT (SEQ ID NO: 70)，輕鏈 CDR2 包含 GASTRGS (SEQ ID NO: 71)，並且輕鏈 CDR3 包含 QNDHSYPYT (SEQ ID NO: 72)。

【0301】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 103 所示之胺基酸序列之重鏈 CDR 1、2 及 3，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 104 所示之胺基酸序列之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GFTFSSYTMS (SEQ ID NO: 73)，重鏈 CDR2 包含 YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO: 74)，重鏈 CDR3 包含 RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO: 75)，輕鏈 CDR1 包含 KSSQSLFNSSGSQKNFLT (SEQ ID NO: 76)，輕鏈 CDR2 包含 WASTRES (SEQ ID NO: 77)，並且輕鏈 CDR3 包含 QNDYSYPLT (SEQ ID NO: 78)。

【0302】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 105 所示之胺基酸序列之重鏈 CDR 1、2 及 3，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 106 所示之胺基酸序列之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYSITSGYSLH (SEQ ID NO: 79)，重鏈 CDR2 包含 YIHYSGSTNYPNPSLKS (SEQ ID NO: 80)，重鏈 CDR3 包含 AWDYLDY (SEQ ID NO: 81)，輕鏈 CDR1 包含 RASENIYSQLA (SEQ ID NO: 82)，輕鏈 CDR2 包含 DAKTLAE (SEQ ID NO: 83)，並且輕鏈 CDR3 包含 HHHFGILYT (SEQ ID NO: 84)。

【0303】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 107 所示之胺基酸序列之重鏈 CDR 1、2 及 3，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 108 所示之胺基酸序列之輕鏈 CDR 1、2 及 3。在某些實施例中，重鏈 CDR1 包含 GYSITSGYYWN (SEQ ID NO: 85)，重鏈 CDR2 包含 YIRYDGSNNYPNPSLKN (SEQ ID NO: 86)，重鏈 CDR3 包含 HYGYDGGAFDF (SEQ ID NO: 87)，輕鏈 CDR1 包含 RTSENIYNYLV (SEQ ID NO: 88)，輕鏈 CDR2 包含 NAKTLEE (SEQ ID NO: 89)，並且輕鏈 CDR3 包含 QHHYGTPFT (SEQ ID NO: 90)。

【0304】 在本文所述方法之某些實施例中，C3 結合劑包含有包含重鏈可變區及輕鏈可變區之 dsscFv。在某些實施例中，重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 110 或 SEQ ID NO: 111 所示之胺基酸序列，並且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 112 所示之胺基酸序列。在某些實施例中，dsscFv 包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列。在某些實施例中，dsscFv 包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列。在某些實施例中，dsscFv 包含 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列。在某些實施例中，dsscFv 包含 SEQ ID NO: 229 之胺基酸序列。

【0305】 在本文所述方法之一些實施例中，方法包括將本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)與至少一種另外之治療劑或治療性療法組合投與。用兩種或更多種治療劑治療通常使用藉由不同作用機制起作用之藥劑，但這並非為必需的。使用具有不同作用機制之藥劑之組合療法可以產生累加或協同效應。組合療法可以允許每種藥劑之劑量低於單一療法中使用之劑量，從而減少毒性副作用及/或增加藥劑之治療指數。組合療法可以降低對藥劑產生耐藥性之可能性。

【0306】 在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)與至少一種另外之治療劑之組合產生累加或協同之結果。在一些實施例中，組合療法導致 C3 結合劑之治療指數增加。在一些實施例中，組合療法導致另外之治療劑之治療指數增加。在一些實施例中，組合療法導致 C3 結合劑之毒性及/或副作用降低。在一些實施例中，組合療法導致另外之治療劑之毒性及/或副作用之降低。

【0307】 在一些實施例中，組合治療包含一種另外之治療劑或兩種或更多種另外之治療劑。在一些實施例中，用 C3 結合劑治療可以在投與另外之治療劑之前、同時或之後進行。在一些實施例中，組合投與包括在單一藥物調配物中或使用單獨之調配物共同投與，或以任一順序，但通常在一段時間內連續投與，使得所有活性劑可以發揮其生物活性。在一些實施例中，藥劑之製備及/或其他治療劑之投與方案係根據製造商之說明或由熟習此項技術者憑經驗確定的。

【0308】 在本文所述方法之一些實施例中，將 C3 結合劑(例如，抗體)作為組合療法之一部分投與於受試者(例如，人)。在一些實施例中，組合療法包括光動力療法。在一些實施例中，組合療法包括用維替泊芬進行光動力療法。在一些實施例中，將 C3 結合劑(例如，抗體)投與於受試者(例如，人)，其中向受試者投與一種或多種另外之治療劑。在一些實施例中，另外之治療劑係坎普他汀或坎普他汀之類似物或衍生物(例如，POT-4；APL-2)。在一些實施例中，另外之治療劑係 C5 抑制劑。在一些實施例中，C5 抑制劑選自包括但不限於依庫珠單抗、LFG316 或 Zimura (抗 C5 適體)之組。在一些實施例中，另外之治療劑係備解素抑制劑(例如，抗-備解素抗體)。在一些實施例中，另外之治療劑係因子 D 抑制劑。在一些實施例中，因子 D 抑制劑係抗因子 D 抗體(例如，蘭帕珠單抗)。在一些實施例中，另外之治療劑係 VEGF 抑制劑。在一些實施例中，VEGF 抑制劑選自包括但不限於哌加他尼(MACUGEN)、雷珠單抗(LUCENTIS)、貝伐單抗(AVASTIN)、阿柏西普(EYLEA)、布魯珠單抗及 OPT-302 之組。在一些實施例中，另外之治療劑係 PDGF 抑制劑。在一些實施例中，另外之治療劑係皮質類固醇。在一些實施例中，另外之治療劑係神經保護劑。在一些實施例中，神經保護劑選自包括但不限於睫狀神經營養因子(CNTF)、坦度螺酮及溴莫尼定之組。

【0309】 應當理解，本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)及至少一種另外之治療劑之組合可以以任何順序或同時投與。在一些實施例中，將 C3 結合劑投與於先前已經用治療劑治療之受試者(例如，人)。在一些實施例中，將 C3 結合劑及第二治療劑基本上同時或並行投與。例如，受試者(例如，人)可以在用第二治療劑(例如，血管生成抑制劑)進行治療之過程中給予 C3 結合劑。在一些實施例中，在用第二治療劑治療之 1 年內投與 C3 結合劑。在一些實施例中，在用第二治療劑進行任何治療之 10、8、6、4 或 2 個月內投與 C3 結合劑。在一些實施例中，

在用第二治療劑進行任何治療之第 4 週、第 3 週、第 2 週或第 1 週內投與 C3 結合劑。在一些實施例中，在用第二治療劑進行任何治療之第 5、4、3、2 或 1 天內投與 C3 結合劑。亦應理解，可以在數小時或數分鐘內(即，基本上同時)將兩種(或更多種)藥劑或治療劑投與於受試者。

【0310】 對於疾病之治療，本發明之 C3 結合劑(例如，抗體)之合適劑量取決於待治療之病症或疾病、病症或疾病之嚴重程度及病程、病症或疾病之反應性、藥物係用於治療抑或預防目的、先前療法、患者之臨床病史等。C3 結合劑可以投與一次或持續數天至數月之一系列治療，或直至實現治癒或達成疾病狀態之減少。

【0311】 本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)之劑量可以根據疾病或病症之性質及/或嚴重程度以及受試者之狀況而變化。在一些實施例中，C3 結合劑之劑量取決於投與位點(例如，進入玻璃體腔)。在一些實施例中，C3 結合劑之劑量取決於遞送系統(例如，滴眼劑)。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)之劑量為約 0.1 mg 至約 20 mg。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)之劑量為約 0.1 mg 至約 20 mg 進入玻璃體腔。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)之劑量為藉由滴眼劑遞送之約 0.1 mg 至約 20 mg。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑之劑量為約 1.0 mg 至約 10 mg。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑之劑量為約 0.1、0.25、0.5、1.0、1.25、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、7.5、8.0、9.0、10.0、11.0、12.0、12.5、13.0、14.0 或 15 mg 進入玻璃體腔。在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑之劑量為藉由滴眼劑遞送之約 0.1、0.25、0.5、1.0、1.25、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、7.5、8.0、9.0、10.0、11.0、12.0、12.5、13.0、14.0 或 15 mg。

【0312】 在一些實施例中，本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)每月給藥一次，每 2 個月給藥一次，或每 3 個月給藥一次。在一些實施例中，C3 結合劑每月給

藥一次。在一些實施例中，C3 結合劑每 6 週給藥一次。在一些實施例中，C3 結合劑每 2 個月給藥一次。在一些實施例中，C3 結合劑每 10 週給藥一次。在一些實施例中，C3 結合劑每 3 個月給藥一次。

【0313】 在一些實施例中，使用 30 號針頭給予 C3 結合劑(例如，抗體)。在一些實施例中，使用 30+號針頭給予 C3 結合劑。在一些實施例中，C3 結合劑以約 25 至約 100 μ L(每只眼睛)之調配物注射。在一些實施例中，C3 結合劑以約 50 μ L(每只眼睛)之調配物注射。在一些實施例中，C3 結合劑以約 75 μ L(每只眼睛)之調配物注射。在一些實施例中，C3 結合劑以約 100 μ L(每只眼睛)之調配物注射。

【0314】 在一些實施例中，藉由滴眼劑遞送 C3 結合劑(例如，抗體)。在一些實施例中，C3 結合劑以約 25 至約 100 μ L(每只眼睛)之調配物遞送。在一些實施例中，C3 結合劑以約 50 μ L(每只眼睛)之調配物遞送。在一些實施例中，C3 結合劑以約 75 μ L(每只眼睛)之調配物遞送。在一些實施例中，C3 結合劑以約 100 μ L(每只眼睛)之調配物遞送。

【0315】 在一些實施例中，局部遞送 C3 結合劑(例如，抗體)。在局部投與之某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)與細胞穿透肽組合投與。在某些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)及細胞穿透肽作為單一醫藥組合物之一部分遞送。細胞穿透肽在此項技術者中係已知的(參見，例如 de Cogan 等人, 2017, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(5):2578-2590)。細胞穿透肽之非限制性實例描述於美國專利公開案第 2019/0015521 號、第 2017/0355730 號、第 2018/0346531 號及第 2012/0065124 號中。

【0316】 本發明提供了包含本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)之組合物。本發明亦提供了包含本文所述之 C3 結合劑及藥學上可接受之媒劑之醫藥組合物。

【0317】 藉由將本發明之純化抗體或藥劑與藥學上可接受之媒劑(例如，載劑或賦形劑)組合而製備成調配物以供儲存及使用。熟習此項技術者通常認為藥學上可接受之載劑、賦形劑及/或穩定劑係調配物或醫藥組合物之非活性成分。

【0318】 合適的藥學上可接受之媒劑包括但不限於無毒緩衝劑，例如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；鹽，諸如氯化鈉；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑，諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨、六甲基氯化銨、苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、苄索氯銨(benzethonium chloride)、苯酚、丁醇或苄醇、對羥基苯甲酸烷基酯(例如，對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、兒茶酚、間苯二酚、環己醇、3-戊醇及間甲酚；低分子量多肽(例如，少於約 10 個胺基酸殘基)；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，例如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，例如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；碳水化合物，例如單醣、二醣、葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖，例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽抗衡離子，例如鈉；金屬複合物，例如鋅-蛋白質複合物；及非離子界面活性劑，例如 TWEEN 或聚乙二醇。(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 22 版, 2012, Pharmaceutical Press, London.)。在一些實施例中，調配物係水溶液之形式。在一些實施例中，調配物以凍乾形式或替代乾燥形式儲存。

【0319】 本發明之結合劑可以以任何合適之形式調配以遞送至靶細胞/組織。在一些實施例中，C3 結合劑(例如，抗體)可以調配為脂質體、微粒、微膠囊、白蛋白微球、微乳液、奈米顆粒、奈米膠囊或粗乳液。在一些實施例中，藥物調配物包括與脂質體複合之本發明之藥劑。產生脂質體之方法係熟習此項技術者已知的。例如，一些脂質體可以藉由用包含磷脂醯膽鹼、膽固醇及 PEG 衍生之磷脂醯乙醇胺(PEG-PE)之脂質組合物反相蒸發來產生。

【0320】 在一些實施例中，將 C3 結合劑(例如，抗體)調配為持續釋放製劑。持續釋放製劑之合適實例包括含有藥劑之固體疏水性聚合物的半透性基質，其中該等基質呈成型物件(例如，膜或微膠囊)之形式。持續釋放基質包括但不限於聚酯、水凝膠諸如聚(甲基丙烯酸 2-羥乙基酯)或聚(乙烯醇)、聚交酯、L-麩胺酸與 L-麩胺酸 γ 乙基酯之共聚物、不可降解之乙烯-乙酸乙烯酯、可降解之乳酸-乙醇酸共聚物(例如，LUPRON DEPOT™ (由乳酸-乙醇酸共聚物及醋酸亮丙瑞林組成之可注射微球))、蔗糖乙酸酯異丁酸酯及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

【0321】 本發明之醫藥組合物或調配物可以按許多方式投與用於局部或全身治療。投與可以係局部的，藉由表皮或透皮貼劑、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠劑、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及粉末來進行；經肺，藉由吸入或吹入粉末或氣霧劑(包括藉由霧化器)來進行，氣管內及鼻內；經口；或非經腸，包括靜脈內、動脈內、瘤內、皮下、腹膜內、肌肉內(例如，注射或輸注)、顱內(例如，鞘內或室內)、眼部、眼內或玻璃體內。

【0322】 在本文所述方法之一些實施例中，藉由眼部注射投與本文所述之 C3 結合劑(例如，抗體)。在本文所述方法之一些實施例中，藉由眼內注射投與 C3 結合劑。在本文所述方法之一些實施例中，藉由玻璃體內注射投與 C3 結合劑。

實例

實例 1

抗體之產生

【0323】 使用人類 C3 作為免疫原來產生抗 C3 抗體。在已確定個體動物具有合適之抗體效價後，自免疫小鼠之脾及淋巴結獲得淋巴細胞之單細胞懸浮液。藉由標準方法將淋巴細胞與鼠骨髓瘤細胞融合。將細胞分散到 96 孔板中之含有 HAT 之選擇培養基中。藉由 ELISA 篩選細胞上清液(約 10,000)與人類 C3 及食蟹猴 C3 之結合。基於結合檢定結果選擇大約 1600 個細胞純系。

實例 2

C3 替代途徑生化檢定

【0324】 測試 C3 結合檢定中鑒定之抗 C3 抗體抑制 C3a 活體外產生之能力。C3a 藉由 C3 轉化酶複合物裂解 C3 產生。C3a 檢定基於先前描述之方法(Loyet 等人, 2014, *J Pharmacol and Exp Ther*; 351:527-537)。簡而言之，將 20 μ L 之 50 nM 人類 C3 (Complement Technologies)在 GVB (veronal 緩衝液中之牛皮膚明膠)中之溶液與 20 μ L 於 GVB 中稀釋之測試抗 C3 抗體或對照混合 10 分鐘。對照包括(i)沒有 C3;(ii)沒有因子 B 及因子 D;(iii)沒有抑制劑;(iv)坎普他汀作為陽性對照。將 0.05 M EGTA/0.1 M $MgCl_2$ /GVB 中之 100 nM 人因子 B 及 100 nM 人因子 D (Complement Technologies)加入到 C3/Ab 樣品中，並將混合物再孵育 10 分鐘。加入 20 μ L 50%兔血清(在 GVB 中 1:2 稀釋)並孵育 10 分鐘，然後加入 20 μ L 之 0.5M EDTA 以淬滅反應。加入兔血清將反應混合物中藉由 C3 轉化酶產生之 C3a 裂解成 C3a des Arg (已發現 C3a des Arg 比 C3a 更穩定)。隨後藉由 ELISA 量測 C3 des Arg 濃度。簡言之，將小鼠抗 C3a/C3a des Arg 抗體(ThermoFisher)以 1.0 μ g/mL 塗覆在 ELISA 板上，並在 4°C 孵育過夜。第二天，洗滌板並向板中加入 60 μ L SuperBlock 阻斷緩衝液(Pierce)並在室溫下孵育 60 分鐘。在添加樣品之前，自孔中傾析出阻斷緩衝液。將來自 C3/Ab 反應之樣品稀釋，加入板中，並孵育 90 分鐘。洗滌板，向孔中加入生物素化之抗人類 C3/C3a/C3a des Arg 抗體(Biolegend)(0.5 μ g/mL)，並將板孵育 60 分鐘。洗滌板，向每個孔中加入 20 μ L poly-HRP 鏈黴抗生物素蛋白(Pierce)，並將板孵育 30 分鐘。為了偵測，將 SuperSignal PICO ELISA 化學發光受質(ThermoFisher Scientific)加入每個孔中。在光度計中在 425 nm 下以每個孔 0.2 秒的讀取時間讀取板。

【0325】 在此等檢定條件下，將測試抗 C3 抗體抑制 C3a des Arg 產生之能力進行分級。觀察到數十種示例性抗體強烈抑制 C3 裂解及 C3a 釋放。濃度範圍為 0.1 至 1000 nM 之三種示例性抗體 38G10、3D8 及 15C12 之活性顯示在圖 1 中。

實例 3

替代途徑及經典途徑依賴性溶血檢定

【0326】 傳統上，溶血檢定用於評估補體系統之功能活性。對於替代途徑(AP)檢定，在增加濃度之抗 C3 抗體 38G10、3D8 及 15C12 之存在下，將兔紅血球與 C3 耗盡之人血清及 50 nM 之人類 C3 一起孵育。對於經典途徑(CP)，在 10 nM 人類 C3 存在下，將 IgM 塗覆之綿羊紅血球與 C3 耗盡之人血清以及增加濃度之抗 C3 抗體 38G10、3D8 及 15C12 一起孵育。藉由讀取 412 nm 處上清液之吸光度來確定溶血。結果表示為在沒有任何抑制劑之對照樣品中觀察到之溶血百分比，並且可以計算為 IC₅₀。使用食蟹猴血清作為 C3 之來源重複此等檢定。

【0327】 一組示例性抗體之使用人類 C3 及食蟹猴 C3 之 AP 及 CP 檢定之結果概述在表 11 中(IC₅₀)且抗體 38G10、3D8 及 15C12 則在圖 2 中顯示(溶血%)。

表 11

抗體	溶血檢定 IC ₅₀ (nM)			
	人類 AP	人類 CP	食蟹猴 AP	食蟹猴 CP
3D8	4.2	3.6	5.5	ND
3G8	6.8	10.4	20.9	102.5
15C12	3.7	3.8	8.8	ND
27A8	8.5	7.6	9.6	ND
28C3	8.0	6.5	7.8	3.4
38F5	9.2	6.7	12.9	2.3
38G10	1.9	1.7	3.5	ND
62B11	6.6	4.2	約 11.0	約 1.0
62F2	5.7	5.0	8.7	5.3
63A3	6.5	4.1	3.4	1.6

ND-未測得

【0328】 此等結果顯示抗 C3 抗體抑制替代途徑及經典途徑二者之活化，如藉由抑制溶血所證明的。

實例 4

結合親和力

【0329】 使用 Biacore 系統(GE Healthcare LifeSciences)量測示例性抗 C3 抗體對人類 C3 及食蟹猴 C3 之結合親和力。簡而言之，使用胺偶合試劑(GE Healthcare LifeSciences)將抗 Fc 抗體(Sigma-Aldrich)固定在 CM5 晶片之全部四個流動池上。將流動池 1 用作參照，將抗體捕獲在流動池 2、3 及 4 上。在 37°C 下以 50 μ L/min 之流速注射濃度範圍為 0.62-40 nM 之人類 C3 或食蟹猴 C3。隨時間收集動力學資料並使用同時全域擬合方程擬合以產生每種抗體之親和力常數(K_D 值)。

【0330】 表 12 顯示抗體 38G10、3D8 及 15C12 之結合親和力。

表 12

抗體	結合親和力 K_D (nM)	
	人類 C3	食蟹猴 C3
38G10	0.19	0.16
3D8	1.90	1.40
15C12	0.13	0.13

實例 5

結合特徵

【0331】 對本文所述之抗 C3 抗體之結合補體級聯之許多其他組分之能力進行表徵。針對與 C3、C3a、C3b、C3c、C3d、iC3b 及因子 Bb 之結合，對抗體進行篩選。一組代表性之結果如表 13 所示。表 13 中包括之所有抗 C3 抗體均能夠阻斷補體活化。資料係相對於陰性對照 mIgG2 抗體之結合。

表 13

	C3	C3a	C3b	C3c	C3d	iC3b	因子 Bb
3D8	0.47	-0.01	0.38	0.17	0.01	0.29	-0.01
3G8	0.37	-0.01	0.33	0.22	0.00	0.25	0.00
28C3	0.66	0.11	0.09	0.28	0.01	0.01	0.00
38F5	0.83	0.00	0.66	0.45	0.01	0.45	-0.01
38G10	0.53	0.02	0.06	0.13	0.00	0.06	0.01
62B11	0.83	-0.03	0.76	0.49	-0.02	0.54	-0.02
62F2	0.7	-0.04	0.61	0.43	0.01	0.49	0.00
63A3	0.95	-0.02	0.83	0.55	0.01	0.72	0.00

對照 mIgG2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

【0332】 此等資料表明抗體 38G10 具有獨特之 C3 結合特徵，因為它優先結合至 C3，而對補體級聯之任何片段沒有可偵測或非常有限之結合。

實例 6

抗 C3 抗體之序列分析

【0333】 對抗體 3D8、3G8、15C12、27A8、28C3、38F5、38G10、62B11、62F2 及 63A3 進行測序且本文揭示重鏈可變區及輕鏈可變區胺基酸序列並概述於表 14 中。

表 14

抗體	重鏈可變區	輕鏈可變區
3D8	SEQ ID NO: 91	SEQ ID NO: 92
3G8	SEQ ID NO: 93	SEQ ID NO: 94
15C12	SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 96
27A8	SEQ ID NO: 97	SEQ ID NO: 98
28C3	SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 100
38F5	SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 102
38G10	SEQ ID NO: 18	SEQ ID NO: 19
62B11	SEQ ID NO: 103	SEQ ID NO: 104
62F2	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 106
63A3	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108

【0334】 個別抗體之重鏈及輕鏈 CDR 在表 1-10 中揭示並且揭示為 SEQ ID NO: 7-12、38-90 及 120-228。

【0335】 基於抗體表徵資料以及額外研究，選擇抗體 38G10 來進行人源化 (CDR 在表 1A 中揭示並且重鏈可變區及輕鏈可變區胺基酸序列在本文中分別揭示為 SEQ ID NO: 18 及 SEQ ID NO: 19)。

實例 7

人源化抗體之產生

【0336】 抗體 38G10 藉由熟習此項技術者已知之方法人源化且人源化 38G10 在本文中稱為 Hz38G10。發現抗體 38G10 在重鏈可變區之 CDR2，

YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO: 8)中具有潛在醣基化位點。N-連接聚醣之共有醣基化位點係 N-X-S/T，其中 X 可以係除脯胺酸外之任何胺基酸。在人源化過程期間，將重鏈 CDR2 重新設計以移除醣基化位點，由此產生包含有包含 YIYPHNGGTTYNQQTG (SEQ ID NO: 13)之重鏈 CDR2 的抗體 Hz38G10。抗體 Hz38G10 之重鏈可變序列為 SEQ ID NO: 20 並且輕鏈可變序列為 SEQ ID NO: 25；CDR 在表 1B 中揭示。

實例 8

Hz38G10 之表徵

【0337】 使用如本文所述之 Biacore 系統來測定 Hz38G10 之結合親和力並與親本 38G10 抗體之結合親和力進行比較。與親本抗體對人及食蟹猴 C3 二者之約 0.1 nM 之結合親和力(在 37°C 下)相比，抗體 Hz38G10 對人類 C3 之結合親和力為 0.3 nM 且對食蟹猴 C3 之結合親和力為 1.8 nM。此等結果證明抗體 38G10 之人源化過程以及去除重鏈 CDR2 內之醣基化位點對與人類 C3 或食蟹猴 C3 之結合能力沒有顯著影響。

【0338】 將 Hz38G10 在兩種不同之緩衝液中調配並評價高濃度下之黏度。第一種緩衝液調配物係 pH 6.2 之 10 mM 磷酸鈉、40 mM 氯化鈉、0.03%聚山梨醇酯 20 及 5%蔗糖。將 Hz38G10 濃縮至 164 mg/mL，黏度為 15.2 mPa-s(藉由 RheoSense)。第二種緩衝液調配物係 pH 5.5 之 10 mM 組胺酸 HCl、10% α,α 海藻糖二水合物及 0.01%聚山梨醇酯 20。將 Hz38G10 濃縮至 152 mg/mL，黏度為 17.6 mPa-s。此等結果證明 Hz38G10 在高調配濃度下保持可接受之黏度。

【0339】 由於缺乏臨床上或 FDA 許可之抗 C3 抗體，將 Hz38G10 與人類 C3 之結合親和力與坎普他汀進行了比較，坎普他汀係幾年前已被鑒定出來的一種具有強效 C3 抑制活性之 13 殘基環肽(Morikis 等人, 1998, *Protein Science*; 7:619-627)。最近，已經產生並研究了許多坎普他汀類似物及衍生物。將 Hz38G10

與人類 C3 之結合親和力與坎普他汀衍生物(本文稱為「COMP」)及坎普他汀衍生物之聚乙二醇化形式(本文稱為「COMP-PEG」)之結合親和力進行比較。使用 Biacore 系統來評估不同分子與人類 C3 之結合親和力。如實例 4 所述進行在 25°C 及 37°C 下之 Hz38G10 與人類 C3 之結合親和力。COMP 或 COMP-PEG 與人類 C3 結合之評價如下進行。使用胺偶合試劑(GE Healthcare LifeSciences)將人類 C3 固定在 CM5 晶片之流動池 2 上，並將流動池 1 (用相似量之人類 IgG 固定)用作參照。以 50 µL/min 之流速注入濃度範圍為 1.56-100nM 之 COMP 用於評價 25°C 及 37°C 下之結合親和力。用 COMP-PEG (濃度範圍為 25-400 nM)建立類似之實驗用於在 37°C 下評價。亦在 25°C 下伴以修改來評價 COMP-PEG 與人類 C3 之結合。簡言之，使用胺偶合試劑將大鼠抗 PEG 抗體(Abcam Inc.)固定在 CM5 晶片表面上並將 COMP-PEG 捕獲在流動池 2 上。以 50 µL/min 之流速注射人類 C3 (濃度範圍 12-100 nM)。隨時間收集動力學資料並使用同時全域擬合方程擬合以產生每種抗體之親和力常數(K_D值)。

【0340】 表 15 中顯示一組代表性結果。

表 15

	Hz38G10	COMP	COMP-PEG
K _D (25°C), nM	< 0.1	7.1	55
K _D (37°C), nM	0.28	21	490

【0341】 此等結果表明抗體 Hz38G10 與人類 C3 結合之親和力顯著高於坎普他汀衍生物或聚乙二醇化形式(在高約 50-80 倍之範圍內)。

【0342】 為了證實人源化形式之抗體 38G10 保留了抑制補體活化之能力，在如本文所述之替代途徑及經典途徑依賴性溶血檢定中評估 Hz38G10 並與 COMP 及 COMP-PEG 進行比較。測試 Hz38G10 及 COMP 或抗體 Hz38G10 及 COMP-PEG 在該等檢定中各自抑制溶血之能力。

【0343】 如圖 3 及 4 以及表 16 所示，此等實驗之結果表明抗體 Hz38G10 在抑制補體活化方面比坎普他汀衍生物或坎普他汀衍生物之聚乙二醇化形式更有效。抗體 Hz38G10 對經典途徑及替代途徑具有相似之抑制活性。相比之下，COMP 及 COMP-PEG 表現出對替代途徑之活性比對經典途徑要高。抗體 Hz38G10 在抑制替代途徑方面比 COMP 或 COMP-PEG 有效約 10 倍，並且在抑制經典途徑方面比坎普他汀衍生物有效約 40 至 60 倍。

表 16

	經典途徑 IC50 (nM)	替代途徑 IC50 (nM)
Hz38G10	2	2.5
COMP	90	23
Hz38G10	4.1	4.0
COMP-PEG	272	41.8

【0344】 進行另外之實驗以確定抗體 Hz38G10 及坎普他汀衍生物(COMP)是否與人類 C3 上之相同或相似區域結合。使用胺偶合試劑(GE Healthcare LifeSciences)以高密度(約 3000 RU)將 COMP 固定在 CM5 晶片上。在 96 孔板中之單獨反應中，用增加濃度之抗體 Hz38G10 或 COMP (0.05-100 nM)滴定人類 C3 (5 nM)。在室溫下孵育約 3 小時後，將 C3-COMP 或 C3-Hz38G10 反應物注射到 COMP 塗覆之表面上。

【0345】 如圖 5 所示，由於自阻斷(陽性對照)，增加之 COMP 濃度降低了 C3 與 COMP 表面之結合。然而，增加之 Hz38G10 濃度並不能阻止 C3 與 COMP 塗覆之晶片表面結合。該實驗之結果表明抗體 Hz38G10 及 COMP 結合人類 C3 上之不同抗原決定基。

實例 9

Hz38G10 變異體之產生及表徵

【0346】 抗體 Hz38G10 之重鏈 CDR 之序列分析識別 CDR2，YIYPHNNGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 13)內之脫醯胺作用之可能位點。在 pH 8.5 下執行升高 pH 應激測試並且天冬醯胺處之脫醯胺作用(SEQ ID NO: 20 之 N55)在第 0 天經測定為 29.75%並且在第 7 天為 48.23% (增加 18.5%)。產生抗體 Hz38G10 之變異體，其在重鏈 CDR2 中具有 N55D 突變，此變化將模擬完全脫醯胺分子。使用如本文所述之 Biacore 系統檢定該抗體 Hz38G10(N55D)與人類 C3 之結合且已證明與 Hz38G10 相比具有降低之結合。

【0347】 產生四種額外 Hz38G10 變異體，其在 SEQ ID NO: 20 之 N55 或 G56 處具有重鏈 CDR2 內之胺基酸取代。Hz38G10 變異體含有(i) N55E 突變，重鏈 CDR2 YIYPHEGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 16)；(ii) N55Q 突變，重鏈 CDR2 YIYPHQGGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 17)；(iii) G56A 突變，重鏈 CDR2 YIYPHNAGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 14)；或(iv) G56T 突變，重鏈 CDR2 YIYPHNTGTTYNQFTG (SEQ ID NO: 15)。抗體 Hz38G10(G56A)之重鏈可變區序列係 SEQ ID NO: 21，Hz38G10(G56T)係 SEQ ID NO: 22，Hz38G10(N55E)係 SEQ ID NO: 23，並且 Hz38G10(N55Q)係 SEQ ID NO: 24；所有變異體之輕鏈可變區序列係 SEQ ID NO: 25；CDR 在表 1C 中揭示。

【0348】 使用如本文所述之 Biacore 系統檢定此等抗體 Hz38G10(N55E)、Hz38G10(N55Q)、Hz38G10(G56A)及 Hz38G10(G56T)與人類 C3 之結合，並與抗體 Hz38G10 比較。結果顯示於表 17 中。

表 17

抗體	結合 KD (nM)
Hz38G10	0.30
Hz38G10(N55E)	6.20
Hz38G10(N55Q)	0.82
Hz38G10(G56A)	0.27
Hz38G10(G56T)	0.23

【0349】 此等結果表明，與 N55 位置處之突變相比，G56 位置處之突變在更大程度上保留了結合親和力。

【0350】 為了確定是否在重鏈可變區(SEQ ID NO: 20)之位置 56 處之丙胺酸取代甘胺酸減少 CDR2 內之脫醯胺作用，用抗體 Hz38G10(G56A)如上所述執行 pH 應激測試。對於此變異體，Hz38G10(G56A)(SEQ ID NO: 21)之 N55 處之脫醯胺作用在第 0 天經測定為 0.66%並且在第 7 天為 1.0%。此等結果顯示抗體 Hz38G10(G56A)在脫醯胺應激條件下非常穩定。

【0351】 為了確定抗體 Hz38G10(G56A)是否保留抑制補體活化之能力，在如本文所述之替代途徑及經典途徑溶血檢定中評估該抗體，並與抗體 Hz38G10 進行比較。測試 Hz38G10 及 Hz38G10(G56A)在該等檢定中抑制溶血之能力。

【0352】 如表 18 所示，與抗體 Hz38G10 相比，抗體 Hz38G10(G56A)顯示出幾乎一致的對人類 C3 及食蟹猴 C3 之抑制活性。

表 18		
抗體	經典途徑 IC50 (nM)	替代途徑 IC50 (nM)
	人類 C3	
Hz38G10	5.2	3.9
Hz38G10(G56A)	5.4	3.9
	食蟹猴 C3	
Hz38G10	0.7	4.8
Hz38G10(G56A)	0.6	4.8

實例 10

抗體 Hz38G10 之藥物動力學

【0353】 在新西蘭白兔中以 1 mg 或 7.5 mg 之劑量評估抗 C3 抗體 Hz38G10 之藥物動力學(PK)。藉由玻璃體內注射(IVT)以 50 µL/眼之單劑量投與抗體 Hz38G10。在第 1 小時及第 8 小時以及第 2 天、第 4 天、第 8 天、第 15 天及第 22 天取樣(4 隻眼/時間點)。在玻璃體液、房水及視網膜中評價 Hz38G10 之濃度。

【0354】 如表 19 所示，Hz38G10 在玻璃體液中之半衰期約為 4-5 天。

表 19

Hz38G10 劑量	Cmax (ug/mL)	AUC (天 µg/mL)	T _{1/2} (天)
1.0 mg	541	3140	4.1
7.5 mg	5680	33049	5.3

【0355】 在兔玻璃體液中，Hz38G10 之 PK 類似於報道之貝伐單抗及阿柏西普之 PK。此外，對於 Cmax 及 AUC 而言，估計 Hz38G10 在視網膜中之分佈約為玻璃體液之 20%。

實例 11

產生 Hz38G10 scFv

【0356】 產生 scFv 形式之示例性抗 C3 抗體。基於 Hz38G10 之重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)之 scFv 分子按兩個方向設計並且利用或未利用二硫鍵穩定化。四種分子係(i)VL-接頭-VH scFv，(ii)VH-接頭-VL scFv，(iii)VL-接頭-VH dsscFv；(iv)VH-接頭-VL dsscFv，其中 dsscFv 表示在 VL 區與 VH 區之間具有工程化二硫鍵之 scFv。在大腸桿菌表現系統中測試此四種分子，並基於若干參數，例如表現滴度及單體百分比，選擇 VL-接頭-VH dsscFv 分子用於另外之研究及表徵。Hz38G10 dsscFv 之序列在本文中揭示為 SEQ ID NO: 113。

【0357】 Hz38G10 dsscFv 抗體經由表現為包涵體來產生。將 BL21(DE3)大腸桿菌用編碼 Hz38G10 VL-接頭-VH dsscFv (下文稱為 Hz38G10 dsscFv)之質粒轉化。藉由低速離心收穫轉化之 BL21(DE3)大腸桿菌。藉由在室溫下在 50 mM Tris-HCl pH 7.5 中磁力攪拌 15 分鐘使細菌沈澱物重新懸浮。為了進行細胞破碎，使懸浮液在 200 巴下通過微流化器 3 次。藉由在 4℃下在以 13,000 xg 操作之固定角轉子中離心 45 分鐘自破碎之細胞中回收包涵體。將得到之包涵體沈澱物用冷 Milli-Q®水洗滌，直至除去脂質及細胞壁層。藉由磁力攪拌將洗滌之包涵體沈澱物重新懸浮於 5 體積之 Milli-Q®水中，並藉由在 13,000 xg 下離心 30 分鐘收集。使用磁力攪拌將洗滌之包涵體溶解於 10 體積之 8 M 胍-HCl、50 mM Tris-HCl

pH 7.5、1 mM TCEP 中，並在 4°C 孵育過夜。第二天，使用具有鬆動研杵之杜恩斯(dounce)均化器將任何剩餘之固體包涵體顆粒重新懸浮。將溶解之包涵體在室溫下、在溫和磁力攪拌下以 1:25 逐滴稀釋到重摺疊緩衝液(3 M 尿素，50 mM Tris-HCl pH 8.0，160 mM L-精胺酸，1 mM 半胱胺酸，3 mM 胱胺)中至 0.1 mg/ml 之終濃度。在 4°C 下進行重摺疊 48 小時，並在非還原條件下藉由 SDS-PAGE 監測二硫鍵之形成。將含有重摺疊之 dsscFv 之溶液藉由在 0.22 m² 10,000 Da NWWCO 切向流過濾膜上超濾/滲濾(UF/DF)來濃縮 5 倍。藉由用 4 體積之 100 mM 甘胺酸 pH 2.5 快速酸化至 pH 2.8 來清除濃縮物中之錯誤摺疊之 dsscFv。將溶液保持在 pH 2.8，同時將溶液進一步濃縮 5 倍。15 分鐘後，加入濃縮之 Tris-HCl 溶液使 pH 迅速恢復至中性。將得到之酸處理溶液與幾個透濾體積之蛋白-L 親和結合緩衝液(50 mM Tris-HCl pH 7.5，50 mM NaCl)進行緩衝液交換。藉由在 4°C 下以 13,000 xg 離心 45 分鐘來清除回收之透濾產物中之沈澱，隨後使用 0.2 μm 膜過濾。

【0358】 在兩個層析步驟中純化 Hz38G10 dsscFv 抗體：(i)用於捕獲之蛋白 L 親和管柱及(ii)用於精製之陽離子交換(CEX)管柱。對於蛋白 L 親和層析，將含有 Hz38G10 dsscFv 之懸浮液施加到 5 mL MiniChrom TOYOPEARL® AF-r 蛋白 L-650F 管柱(Tosoh Bioscience)，用 Tris 緩衝鹽水充分洗滌，並用 100 mM 甘胺酸 pH 2.5 之台階梯度溶離。將得到之溶離匯集物(匯集物 M)相對於 CEX 結合緩衝液(20 mM 乙酸钠 pH 5.0)進行透析。將經透析之匯集物 M 施加到 HiTrap® SP HP 陽離子交換管柱(GE Healthcare)，用 20 mM 乙酸钠，pH 5.0 洗滌，並用 50 mM 氯化鈉在 20 mM 乙酸钠，pH 5.0 中之等度梯度來溶離。合併富集 Hz38G10 dsscFv 之級分，並藉由 SDS-PAGE 及分析型 SEC 方法評價。隨後，遵循大體相同的方法來產生 Hz38G10(G56A)dsscFv 抗體(SEQ ID NO: 114)。

實例 12

Hz38G10 dsscFv 之表徵

【0359】 研究了 Hz38G10 dsscFv 之溶解度參數。將純化之抗體透析到由 10 mM 磷酸鈉、40 mM 氯化鈉、0.03% 聚山梨醇酯 20 及 5% 蔗糖組成之緩衝液(pH 6.2) 中。使用 10,000 Da NMWCO 旋轉濃縮器以 3,000 xg 在室溫下將溶液微濃縮。在 Agilent Cary 60 UV-VIS Solo VPE 分光光度計上量測蛋白質濃度。蛋白質濃度達到 229 mg/ml，沒有可見之聚集。

【0360】 在若干檢定中將 Hz38G10 dsscFv 與 Hz38G10 完整抗體及 Hz38G10 之 Fab 形式進行比較。如本文所述使用 Biacore 系統評估對人類 C3 之結合親和力。此外，如本文所述在溶血檢定中評估該三種抗體對替代途徑及經典途徑之抑制。

【0361】 結果概述於表 20 中。

表 20

抗體 Hz38G10	K _D (pM)	AP 人類 C3 IC ₅₀ (nM)	CP 人類 C3 IC ₅₀ (nM)
完整抗體	27	5.9	4.0
Fab	ND	16	17.8
dsscFv	35	19.5	15.3

【0362】 此等結果顯示，與完整抗體相比，Hz38G10 dsscFv 具有相似之 K_D。此外，與完整抗體或 Fab 形式相比，Hz38G10 dsscFv 在 AP 途徑及 CP 途徑二者中具有相似水準之溶血活性抑制。應注意，完整 Hz38G10 抗體具有兩個抗原結合位點，而 Fab 及 dsscFv 抗體僅具有一個抗原結合位點。

實例 13

C3 活化之活體內抑制

【0363】 為了評價抗 C3 抗體阻斷眼中 C3 活化之能力，在食蟹猴之 LPS 誘導之補體活化模型中測試 Hz38G10。在正常之食蟹猴中，C3 活化最小且因此在該環境中不能可靠地評價抗 C3 抗體對 C3 活化之抑制作用。已知 LPS 能夠活化補

體系統，並且初步研究證實玻璃體內注射(IVT) LPS 使補體 C3 活化。使用該 LPS 誘導之 C3 活化模型，評價了 Hz38G10 對 C3 活化之影響。

【0364】 將 12 只正常雌性食蟹猴(年齡範圍自 8 至 17 歲)分配成 2 組，每組 6 只動物。在第-3 天進行房水之基線取樣。在第 1 天，以 67 μ l/眼之劑量體積按 5 mg/眼用單次 IVT 劑量之媒劑或 Hz38G10 處理動物之兩隻眼睛。在第 3 天，用 LPS 以 50 μ l/眼之體積按 30 ng/眼對動物進行玻璃體內注射。在第 5 天、第 8 天、第 13 天及第 18 天，取得房水樣品。使用人類補體 C3a ELISA 套組(Invitrogen)按照製造商之說明書測定房水中之 C3a 濃度。

【0365】 如圖 6 所示，與基線(第-3 天)相比，LPS 誘導兩組動物房水中 C3a 之顯著增加。與用媒劑處理之動物相比，在 Hz38G10 處理之動物中觀察到顯著更低水準之 C3a。

【0366】 此等結果證明抗 C3 抗體能夠在功能上抑制眼中之補體活化。

【0367】 儘管上述本發明已出於清楚理解之目的藉由說明及實例方式稍為詳細地描述，但描述及實例不應解釋為限制本發明之範疇。本文描述之本發明之實施例意欲僅為示例性的，並且熟習此項技術者將認識到本文描述之特定程序之許多等同物。所有此等等同物被認為係在本發明之範疇內並且被實施例涵蓋。

【0368】 本文引用之所有公開案、專利、專利申請案、網際網路網站及登錄號/資料庫序列(包括多核苷酸序列及多肽序列二者)皆據此出於所有目的以全文引用的方式併入，引用的程度就如同已明確且個別地指示將各個別公開案、專利、專利申請案、網際網路網站或登錄號/資料庫序列以引用的方式如此併入本文中一般。

【0369】 以下係本申請中揭示之序列。CDR 序列列於表 1-10 中。

人類C3胺基酸序列，其中預測信號序列加下劃線 (SEQ ID NO:1)

MGPTSGPSLLLLLLTHLPLALGSPMYSIITPNILRLESEETMVLEAHDAQGDVPVTVTVH
DFPGKKLVLSSEKTVLTPATNHMGNVFTFTIPANREFKSEKGRNKFVTVQATFGTQVVEKV
VLVSLQSGYLFIQTDKTIYTPGSTVLYRIFTVNHKLLPVGRTVMVNIENPEGIPVKQDSL
SSQNQLGVLPLSWDIPELVNMGQWKIRAYYENSPQQVFSTEFVKEYVLPSFEVIVEPTE
KFYYIYNEKGLEVTITARFLYGKKVEGTAFVIFGIQDGEQRISLPESLKRIPIEDGSGEV
VLSRKVLLDGVQNPRAEDLVGKSLYVSATVILHSGSDMVQAERSGIPVTSPIYQIHFTKT
PKYFKPGMPFDLMVFVTNPDGSPAYRVPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAKLSINTHPSQKPL
SITVRTKKQELSEAEQATRMTQALPYSTVGNSNNYLHLSVLRTELRLPGETLNVNELLRMD
RAHEAKIRYYTYLIMNKGRLKAGRQVREPGQDLVVLPLSITTDIFIPSFRLVAYYTLIGA
SGQREVVADSVWVDVKDSCVGS LVVKSGQSEDRQVPVPGQQMTLKIEGDHGARVVLVAVDK
GVFVLNKKNKLTQSKIWDVVEKADIGCTPGSGKDYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAAQRAEL
QCPQPAARRRRSVQLTEKRMDKVGKYPKELRKCCEDGMRENPMRFSCQRRTRFISLGEAC
KKVFLDCCNYITELRRQHARASHLGLARSNLDEDI IAEENIVSRSEFPESWLWNVEDLKE
PPKNGISTKLMNIFLKDSITTWELAVSMSDKKGICVADPFEVTVMQDFFIDLRLPYSVV
RNEQVEIRAVLYNYRQNQELKVRVELLHNPAFCSLATTKRRHQQTVTIIPKSSLSVPYVI
VPLKTGLQEVEVKAAYVHHFISDGVRKSLKVVEPEGIRMNKTVAVRTLDPERLGREGVQKE
DIPPADLSDQVPDTESETRILLQGTTPVAQMTEDAVDAERLKHILVTPSGCGEQNMIGMTP
TVIAVHYLDETEQWEKFGLEKRQGALELIKKGYTQQLAFRQPSSAFAAFVKRAPSTWLTA
YVVKVFSLAVNLI AIDSQVLCGAVKWLILEKQKPDGVFQEDAPVIHQEMIGGLRNNNEKD
MALTAFAVLISLQEAKDICEEQVNSLPGSITKAGDFLEANYMNLQRSYTVAIAGYALAQMG
RLKGPLLNKFLTAKDKNRWEDPGKQLYNVEATS YALLALLQLKDFDFVPPVVRWLNEQR
YYGGGYGSTQATFMVFQALAAQYQKDAPDHQELNLDVSLQLPSRSSKITHRIHWESASLLR
SEETKENEGFTVTAEGKGQGTLSVVTMYHAKAKDQLTCNKFDLKVTIKPAPETEKRPQDA
KNTMILEICTRYRGDQDATMSILDISMMTGFAPD TDDLKQLANGVDRIYSKYELDKAFSD
RNTLIIYLDKVS HSEDDCLAFKVHQYFNVELIQPGAVKVYAYYNLEESCTRFYHPEKEDG
KLNLKCRDELRCRAEENC FIQSDDKVTLEERLDKACEPGVDYVYKTRLVKVQLSNDFDE
YIMAIEQTIKSGSDEVQVGQQRTFISPIKCREALKLEEKKHYLMWGLSSDFWGEKPNLSY
IIGKDTWVEHWPEEDECCQDEENQKQCQDLGAFTESMVVFGCPN

人類C3胺基酸序列，其中沒有預測信號序列 (SEQ ID NO:2)

SPMYSIITPNILRLESEETMVLEAHDAQGDVPVTVTVHDFPGKKLVLSSEKTVLTPATNH
MGNVFTFTIPANREFKSEKGRNKFVTVQATFGTQVVEKVVVLVSLQSGYLFIQTDKTIYTPG
STVLYRIFTVNHKLLPVGRTVMVNIENPEGIPVKQDSLSSQNQLGVLPLSWDIPELVNMG
QWKIRAYYENSPQQVFSTEFVKEYVLPSFEVIVEPTEKFYYIYNEKGLEVTITARFLYG
KKVEGTAFVIFGIQDGEQRISLPESLKRIPIEDGSGEVVLSRKVLLDGVQNPRAEDLVGK
SLYVSATVILHSGSDMVQAERSGIPVTSPIYQIHFTKT PKYFKPGMPFDLMVFVTNPDGS
PAYRVPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAKLSINTHPSQKPLSITVRTKKQELSEAEQATRMTQ
ALPYSTVGNSNNYLHLSVLRTELRLPGETLNVNELLRMDRAHEAKIRYYTYLIMNKGRLK
AGRQVREPGQDLVVLPLSITTDIFIPSFRLVAYYTLIGASGQREVVADSVWVDVKDSCVGS
LVVKSGQSEDRQVPVPGQQMTLKIEGDHGARVVLVAVDKGVFVLNKKNKLTQSKIWDVVEK
ADIGCTPGSGKDYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAAQRAELQCPQPAARRRRSVQLTEKRMDK
VGKYPKELRKCCEDGMRENPMRFSCQRRTRFISLGEACKKVFLDCCNYITELRRQHARAS
HLGLARSNLDEDI IAEENIVSRSEFPESWLWNVEDLKEPPKNGISTKLMNIFLKDSITTW
EILAVSMSDKKGICVADPFEVTVMQDFFIDLRLPYSVVRNEQVEIRAVLYNYRQNQELKV
RVELLHNPAFCSLATTKRRHQQTVTIIPKSSLSVPYVIVPLKTGLQEVEVKAAYVHHFIS
DGVRKSLKVVEPEGIRMNKTVAVRTLDPERLGREGVQKEDIPPADLSDQVPDTESETRILL
QGTTPVAQMTEDAVDAERLKHILVTPSGCGEQNMIGMTPTVIAVHYLDETEQWEKFGLEKR
QGALELIKKGYTQQLAFRQPSSAFAAFVKRAPSTWLTA YVVKVFSLAVNLI AIDSQVLCG
AVKWLILEKQKPDGVFQEDAPVIHQEMIGGLRNNNEKDMALTAFAVLISLQEAKDICEEQV

NSLPGSITKAGDFLEANYMNLQRSYTVAIAGYALAQMGRLLKGPLLNKFLTTAKDKNRWED
PGKQLYNVEATSYALLALLQLKDFDFVPPVVRWLNEQRYYGSTQATFMVFQALAQY
QKDAPDHQELNLDVSLQLPSRSSKITHRIHWESASLLRSEETKENEGFTVTAEGKGQGT
SVVTMYHAKAKDQLTCNKFDLKVTIKPAPETEKRPQDAKNTMILEICTRYRGDQDATMSI
LDISMMTGAFAPDTDDLKQLANGVDRIYSKYELDKAFSDRNTLIIYLDKVSHEDDCLAFK
VHQYFNVELIQPGAVKVYAYYNLEESCTRFYHPEKEDGKLNKLCRDELCRAEENCFIGK
SDDKVTLEERLDKACEPGVDYVYKTRLVKVQLSNDFDEYIMAIEQTIKSGSDEVQVGGQR
TFISPIKCREALKLEEKHYLMWGLSSDFWGEKPNLSYIIGKDTWVEHWPEEDECQDEEN
QKQCQDLGAFTESMVVFGCPN

人類C3及C3b β鏈 (胺基酸 23-667) (SEQ ID NO:3)

SPMYSIITPNI LRLESEETMVLEAHDAQGDVPVTVTVHDFPGKKLVLSSEKTVLTPATNH
MGNVFTTIPANREFKSEKGRNKFVTVQATFGTQVVEKVVLSLQSGYLFIQTDKTIYTPG
STVLYRIFTVNHKLLPVGRVTMVNIENPEGIPVKQDSLSSQNQLGVLPLSWDIPELVNMG
QWKIRAYYENSPQQVFSTEFVKEYVLPSEFVIVEPTEKFYIYNEKGLEVTITARFLYG
KKVEGTAFVIFIGIQDGEQRISLPESLKRIPIEDGSGEVVL SRKVLDDGVQNPRAEDLVGK
SLYVSATVILHSGSDMVQAERSGIPVTSPIYQIHFTKTPKYFKPGMPFDLMVFVTNPDGS
PAYRVPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAKLSINTHPSQKPLSITVRTKKQELSEAEQATRMTQ
ALPYSTVGNSNNYLHLSVLRTLRPGETLNVNELLRMDRAHEAKIRYYTYLIMNKGRLLK
AGRQVREPGQDLVVLPLSITTDPIPSFRLVAYYTLIGASGQREVVADSVWVDVKDCVGS
LVVKSQSEDQRQPVPGQMTLKEGDHGARVVLVAVDKGVFVLNKKNKLTQSKIWDVVEK
ADIGCTPGSGKDYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAAQRAELQCPQAA

人類C3 α鏈 (胺基酸 672-1663) (SEQ ID NO:4)

SVQLTEKRMDKVGKYPKELRKCCEDGMRENPMRFSCQRRTRFISLGEACKKVFLDCCNYI
TELRRQHARASHLGLARSLNDEDI IAEENIVSRSEFPESWLWNVEDLKEPPKNGISTKLM
NIFLKDSITTWEILAVSMSDKKGICVADPFEVTVMQDFFIDLRLPYSVVRNEQVEIRAVL
YNYRQNQELKVRVELLHNPAFCSLATTKRRHQQTVTIIPKSSLSVPYVIVPLKTGLQEVE
VKAAYYHHFISDGVRKSLKVVPPEGIRMNKTVAVRTLDPERLGREGVQKEDI PPADLSQV
PDTESETRILLQGT PVAQMTEDAVDAERLKH LIVTPSGCGEQNMIGMTPTVIAVHYLDET
EQWEKFGLEKRQGALELIKKGYTQQLAFRQPSSAFAAFVKRAPSTWLTAYVVKVFS LAVN
LIAIDSQVLCGAVKWLILEKQKPDGVFQEDAPVIHQEMIGGLRNNNEKDMALTAFLISL
QEAKDICEEQVNSLPGSITKAGDFLEANYMNLQRSYTVAIAGYALAQMGRLLKGPLLNKFL
TTAKDKNRWEDPGKQLYNVEATSYALLALLQLKDFDFVPPVVRWLNEQRYYGSTQAT
FMVFQALAQYQKDAPDHQELNLDVSLQLPSRSSKITHRIHWESASLLRSEETKENEGFT
VTAEGKGQGTLSVVTMYHAKAKDQLTCNKFDLKVTIKPAPETEKRPQDAKNTMILEICTR
YRGDQDATMSILDISMMTGAFAPDTDDLKQLANGVDRIYSKYELDKAFSDRNTLIIYLDKV
SHSEDDCLAFKVHQYFNVELIQPGAVKVYAYYNLEESCTRFYHPEKEDGKLNKLCRDELC
RAEENCFIGKSDDKVTLEERLDKACEPGVDYVYKTRLVKVQLSNDFDEYIMAIEQTIKS
GSDEVQVGGQRTFISPIKCREALKLEEKHYLMWGLSSDFWGEKPNLSYIIGKDTWVEHW
PEEDECQDEENQKQCQDLGAFTESMVVFGCPN

人類C3b α鏈 (胺基酸 749-1663) (SEQ ID NO:5)

SNLDEDI IAEENIVSRSEFPESWLWNVEDLKEPPKNGISTKLMNIFLKDSITTWEILAVS
MSDKKGICVADPFEVTVMQDFFIDLRLPYSVVRNEQVEIRAVLYNYRQNQELKVRVELLH
NPAFCSLATTKRRHQQTVTIIPKSSLSVPYVIVPLKTGLQEVEVKAAYYHHFISDGVRKS
LKVVPPEGIRMNKTVAVRTLDPERLGREGVQKEDI PPADLSQVDPDTESETRILLQGT PVA
QMTEDAVDAERLKH LIVTPSGCGEQNMIGMTPTVIAVHYLDETEQWEKFGLEKRQGALEL
IKKGYTQQLAFRQPSSAFAAFVKRAPSTWLTAYVVKVFS LAVNLIAIDSQVLCGAVKWL I
LEKQKPDGVFQEDAPVIHQEMIGGLRNNNEKDMALTAFLISLQEAKDICEEQVNSLPGS
ITKAGDFLEANYMNLQRSYTVAIAGYALAQMGRLLKGPLLNKFLTTAKDKNRWEDPGKQLY

NVEATSYALLALLQLKDFDFVPPVVRWLNEQRYYGGGYGSTQATFMVFQALAQYQKDAPD
HQELNLDVSLQLPSRSSKITHRIHWESASLLRSEETKENEGFTVTAEGKGQGTLSVVTMY
HAKAKDQLTCNKFDLKVTIKPAPETEKRPQDAKNTMILEICTRYRGDQDATMSILDISM
TGFAPDPTDDLKQLANGVDRIYSKYELDKAFSDRNTLIIYLDKVSHSEDDCLAFKVHQYFN
VELIQPGAVKVYAYYNLEESCTRFYHPEKEDGKLNKLCRDELCRCAEENCIFIQSDDKVT
LEERLDKACEPGVDYVYKTRLVKVQLSNDFDEYIMAIEQTIKSGSDEVQVGGQRTFISPI
KCREALKLEEKKHYLMWGLSSDFWGEKPNLSYIIGKDTWVEHWPEEDECQDEENQKQCQD
LGAFTESMVVFGCPN

人類C3a (胺基酸 672-748) (SEQ ID NO:6)
SVQLTEKRMVKVGKYPKELRKCCEDGMRENPMRFSCQRRTRFISLGEACKKVFLDCCNYI
TELRRQHARASHLGLAR

38G10 重鏈 CDR1 (SEQ ID NO:7)
GYTFTDFYMD

38G10 重鏈 CDR2 (SEQ ID NO:8)
YIYPHNGGTTYNQFTG

38G10 重鏈 CDR3 (SEQ ID NO:9)
RGGFDFDY

38G10 輕鏈 CDR1 (SEQ ID NO:10)
KASENVDITYVS

38G10 輕鏈 CDR2 (SEQ ID NO:11)
GASNRYT

38G10 輕鏈 CDR3 (SEQ ID NO:12)
GQSHSYPLT

Hz38G10 重鏈 CDR2 (SEQ ID NO:13)
YIYPHNGGTTYNQFTG

Hz38G10 G56A 重鏈 CDR2 (SEQ ID NO:14)
YIYPHNAGTTYNQFTG

Hz38G10 G56T 重鏈 CDR2 (SEQ ID NO:15)
YIYPHNTGTTYNQFTG

Hz38G10 N55E 重鏈 CDR2 (SEQ ID NO:16)
YIYPHEGGTTYNQFTG

Hz38G10 N55Q 重鏈 CDR2 (SEQ ID NO:17)
YIYPHQGGTTYNQFTG

38G10 重鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:18)
EVQLQQSGPELVKPGDSVKMSCKASGYTFTDFYMDWVKQSHGKSLEWIGYIYPHNGGTTY
NQNTFGKATLTVDKSSNTAYMELHSLTSEDSAVYYCARRGGFDFDYWGQGTTTLTVSS

38G10 輕鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:19)
NIVMTQSPKSMSSVGERVTLRCKASENVDITYVSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRYTGVPD
RFTGSGSATEFTLTISVQAEDLVGYHCGQSHSYPLTFGAGTKLELK

H38G10 重鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:20)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHNGGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLLVTVSS

H38G10(G56A) 重鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:21)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHNAGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLLVTVSS

H38G10(G56T) 重鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:22)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHNTGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLLVTVSS

H38G10(N55E) 重鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:23)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHEGGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLLVTVSS

H38G10(N55Q) 重鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:24)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHQGGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLLVTVSS

H38G10 輕鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:25)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDITYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVP
RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATYHCGQSHSYPLTFGQGTKLEIK

H38G10 重鏈胺基酸序列，其中信號序列加下劃線 (SEQ ID NO:26)
MDMRVPAQLLGLLLWLRGARCQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDFYMDWVR
QAPGQRLEWMGYIYPHNGGTTYNQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
RGGFDFDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPALAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFPSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

H38G10 重鏈胺基酸序列，其中沒有信號序列 (SEQ ID NO:27)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHNGGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPALAGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

H38G10(G56A) 重鏈胺基酸序列，其中信號序列加下劃線 (SEQ ID NO:28)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVR
QAPGQRLEWMGYIYPHNAGTTYNQQTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDYAVYYCAR
RGGFDFDYWGQGLTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPALAGGSPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

H38G10(G56A) 重鏈胺基酸序列，其中沒有信號序列 (SEQ ID NO:29)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHNAGTTY
NQQTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDYAVYYCARRGGFDFDYWGQGLTLTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPALAGGSPV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

H38G10 輕鏈胺基酸序列，其中信號序列加下劃線 (SEQ ID NO:30)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDTYVSWYQQ
KPGKAPKLLIYGASNRYTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSIQPEDIATYHCGQSHSYPLTF
GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDYSLSSITLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

H38G10 輕鏈胺基酸序列，其中沒有信號序列 (SEQ ID NO:31)

DIQMTQSPSSLSASV[GDRVTITCKASENVDTYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVP
SRFSGSGSGTDFTFTISSIQPEDIATYHCGQSHSYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

食蟹猴C3胺基酸序列，其中預測信號序列加下劃線 (SEQ ID NO:32)

MGLTSGPSLLLLLLIHLPLALGTPMYSMITPNVLRLESEETVVLEAHDANGDVPVTVTVH
DFPGKKLVLSSEKTVLTPATSHMGSVTIRIPANKEFKSEKGNKFVTVQATFGAQVVEKV
VLVSLQSGYLFIQTDKTIYTPGSTVLCRIFTVNHKLLPVGRTVVVNIENPDGIPVKQDSL
SSQNQFGILPLSWDIPELVNMGQWKIRAYYENSPQQVFSTEFVKEYVLPSFEVIVEPTE
KFYYIYNQGLEVTITARFLYGKKVEGTAFVIFGIQDGEQRISLPESLKRIQIEDGSGDA
VLSRKVLLDGVQNPRPEDLVGKSLYVSVTVILHSGSDMVQAERSGIPVITSPYQIHFTKT
PKYFKPGMPFDLMVFVTNPDGSPAYRVPVAVQGEDAVQSLTQGDGVAKLSINTHPSQKPL
SITVVRTKKRELSEAEQATRTMEAQPYSTVGNNSNNYLHLSVPRAELRPGETLNVNELLRMD
RTQEAKIRYYTYLIMNKGKLLKVGRQVREPGQDLVVLPLSITTDFTFIPSFRLVAYYTLIGA
NGQREVVADSVWVDVKDSCVGSVLVKSGQSEDRQPLPGQMTLKIEGDHGARVGLVAVDK
GVFVLNKKNKLTQSKIWDVVEKADIGCTPGSGKDYAGVFSDAGLTFASSSGQQTAAQRAEL
QCPQPAARRRRSVQLAEKRMDKVGQYPKELRKCEHGMRENPMRFSCQRRTRYITLDEAC
KKAFLDCCNYITELRRQHARASHLGLARSNLDEDIIEENIVSRSEFPESWLWKIEELKE
APKNGISTKLMNIFLKDSITTWEILAVSLSDKKGICVADPFEVTVMQDFFIDLRLPYSVV
RNEQVEIRAVLYNYRQNQELKVRVELLHNPAFCSLATAKRRHQQTVTIIPKSSLSVPYVI
VPLKTGQQEVEVKAAYVHFFISDGVRKSLKVVPEGIRMNKTAVVRTLDPERLGQEGVQRE
DVFPADLSDQVPDTESETRILLQGTQVPAQMTEDAIDAERLKHLLIVTPSGCGEQNMITMTP
TVIAVHYLDETEQWEKFGPEKRQGALELIKGYTQQLAFRQPSSAFAAFLNRAPSTWLTA

YVVKVFSLAVNLI/AIDSQVLCGAVKWLILEKQKPDGVFQEDAPVIHQEMTGGFRNTNEKD
MALTAFLVLISLQEAKEICEEQVNSLPGSITKAGDFLEANYMNLQRSYTVAI AAYALAQMG
RLKGPLL NKFLTTAKDKNRWE EPGQQLYNVEATSYALLALLQLKDFDFVPPVVRWLNEQR
YYGGGYGSTQATFMVFQALAQYQKDVDPDHKELNLDVSLQLPSRSSKIIHRIHWESASLLR
SEETKENEGFTVTAEGKGQGTLSVVTMYHAKAKGQLTCNKFDLKVTIKPAPETEKRPQDA
KNTMILEICTRYRGDQDATMSILDISMMTGFVPD TDDLKQLANGVDRIYSKYELDKAFSD
RNTLIIYLDKVS HSEDDCIAFKVHQYFNVELIQPGAVKVYAYYNLAESCTRFYHPEKEDG
KLNKLCRDELCRCAEENC FIOKLDDKVTLEERLDKACEPGVDYVYKTRLVKAQLSNDFDE
YIMAIEQIIKSGSDEVQVGQQR TFI SPIKCREALKLEERKHYLMWGLSSDFWGEKPNLSY
IIGKDTWVEHWPEEDECQDEENQKQCQDLGTFTENMVVFGCPN

食蟹猴C3胺基酸序列，其中沒有預測信號序列 (SEQ ID NO:33)

TPMYSMITPNVLRLESEETVVLEAHDANGDVPVTVTVHDFPGKKLVLSSEKTVLTPATSH
MGSVTIRIPANKEFKSEKGHNFVTVQATFGAQVVEKVVLVSLQSGYLFIQTDKTIYTPG
STVLCRIFTVNHKLLPVGR TVVNIENPDGIPVKQDSLSSQNQFGILPLSWDIPELVNMG
QWKIRAYYENSPQQVFSTEFVKEYVLP SFEVIVEPTEKFYIYNQKGLEVTITARFLYG
KKVEGTAFVIFGIQDGEQRISLPESLKRIQIEDGSGDAVLSRKVLLDGVQNPRPEDLVGK
SLYVSVTVILHSGSDMVQAERSGIPIVTSPIYQIHFTKTPKYFKPGMPFDLMVFVTNPDGS
PAYRVPVAVQGEDAVQSLTQGDGVAKLSINTHPSQKPLSITVRTKKRELSEAEQATRME
AQPYSTVGNSNNYLHLSVPRAELRPGETLNVN FLLRMDRTQEAKIRYYTYLIMNKGKLLK
VGRQVREPGQDLVVLPLSITTD FIPSFRLVAYYTLIGANGQREV VADSVWVDVKDCVGS
LVVKSQGS EDRQPLPGQQMTLKIEGDHGARVGLVAVDKGVFVLNKKNKLTQSKIWDVVEK
ADIGCTPGSGKDYAGVFS DAGLTFASSSGQQT AQRAELQCPQPAARRRRSVQLAEKRMDK
VGQYPKELRKCC EHGMRNPMRFSCQRRTYITLDEACKAFLDCCNYITELRRQHARAS
HLGLARSNLDEDI A EENIVSRSEFPESWLWKIEELKEAPKNGISTKLMNIFLKDSITTW
EILAVSLSDKKGICVADPFEVTVMQDFFIDLRLPYSVVRNEQVEIRAVLYNYRQNQELKV
RVELLHNPAFCSLATAKRRHQQT VTI PPKSSLSVPYVIVPLKTGQQEVEVKAAVYHFFIS
DGVKRLKVVPEGIRMNKTVAVRTLDPERLGQEGVQREDVPPADLSDQVPDTESETRILL
QGTPVAQMTEDAIDAERLKH LIVTPSGCGEQNMITMTPTVIAVHYLDETEQWEKFGPEKR
QCALELIKKGYTQQLAFRQPSSAFAAFLNRAPSTWLTAYVVKVFSLAVNLI/AIDSQVLCG
AVKWLILEKQKPDGVFQEDAPVIHQEMTGGFRNTNEKDMALTAFLVLISLQEAKEICEEQV
NSLPGSITKAGDFLEANYMNLQRSYTVAI AAYALAQMGRLKGPLL NKFLTTAKDKNRWE E
PGQQLYNVEATSYALLALLQLKDFDFVPPVVRWLNEQRYYGGGYGSTQATFMVFQALAQY
QKDVDPDHKELNLDVSLQLPSRSSKIIHRIHWESASLLRSEETKENEGFTVTAEGKGQGTLS
SVVTMYHAKAKGQLTCNKFDLKVTIKPAPETEKRPQDAKNTMILEICTRYRGDQDATMSI
LDISM MTGFVPD TDDLKQLANGVDRIYSKYELDKAFSDRNTLIIYLDKVS HSEDDCIAFK
VHQYFNVELIQPGAVKVYAYYNLAESCTRFYHPEKEDGKLNKLCRDELCRCAEENC FIOKL
LDDKVTLEERLDKACEPGVDYVYKTRLVKAQLSNDFDEYIMAIEQIIKSGSDEVQVGQQR
TFISPIKCREALKLEERKHYLMWGLSSDFWGEKPNLSYIIGKDTWVEHWPEEDECQDEEN
QKQCQDLGTFTENMVVFGCPN

人類 IgG1 恆定區 (SEQ ID NO:34)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLVHQLDNLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

人類 IgG1 恆定區 E233A/L235A (SEQ ID NO:35)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS

GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPALAGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVSVLTTLVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

人類 IgG1 恆定區 L234A/L235A (SEQ ID NO:36)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTFSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVSVLTTLVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

大鼠C3胺基酸序列，其中預測信號序列加下劃線
(SEQ ID NO:37)

MGPTSGSQLLVLLLLLLASSLLALGSPMYSIITPNVLRLESEETFILEAHDAQGDVPVTVT
VQDFLKKQVLTSEKTVLTGATGHLNRVFIKIPASKEFNADKGHKYVTVVANFGATVVEKA
VLVSFQSGYLFIQTDKTIYTPGSTVFYRIFTVDNNLLPVGKTVVIVIETPDGVPIKRDIL
SSHNQYGILPLSWNIPELVNMGQWKIRAFYEHAPKQTFSAEFEVKEYVLPSEVLVEPTE
KFYIYIHGPKGLEVSITARFLYGKNVDGTAFVIFGVQDEDDKISLALSLTRVLIEDGSGEA
VLSRKVLMDGVRPSSPEALVGKSLYVSVTVILHSGSDMVEAERSGPIVTSPIYQIHFTKT
PKFFKPAMPFDLMVFVTNPDGSPARRVPVVTQGSQAQALTQDDGVAKLSVNTPNNRQPLT
ITVSTKKEGIPDARQATRTMQAPYSTMHNSNNYLHLSVSRVELKPGDNLNVNFHLRTDA
GQEAKIRYYTYLVMNKGKLLKAGRQVREPGQDLVVLSPITPEFIPSFRLVAYYTLIGAN
GQREVVADSVWVDVKDSCVGTLLVVKGDPRDNRQPAPGHQTTLRIEGNQGARVGLVAVDKG
VFVLNKKNKLTQSKIWDVVEKADIGCTPGSGKNYAGVFMDAGLTFKTNQGLQTDQREDPE
CAKPAARRRRSVQLMERMRMDKAGQYTDKGLRKCCEDGMRDIPMPYSCQRRARLITQGES
LKAFMDCCNYITKLREQHRRDHVLGLARSDVDEDIIPEDIISRSHPESWLWTIEELKE
PEKNGISTKVMNIFLKDSITTWEILAVSLSDKKGICVADPYEITVMQDFFIDLRLPYSVV
RNEQVEIRAVLFNYREQEKLKVRVELLHNPAFCSMATAKKRYQYQTIETPPKSSVAVPYVI
VPLKIGLQEEVEVKA AVFNHFISDGVKKILKVPEGMVNVKTAVVRTLDPEHLNQGGVQRE
DVNAADLSDQVPDTSRILLQGTPTVAQMAEDAVDGERLKHILVTPSGCGEQNMIGMTP
TVIAVHYLDQTEQWEKFGLEKRQEALIKKGYTQQLAFKQPI SAYAAFNNRPPSTWLTA
MWSRSFSLAANLIAIDSQVLCGAVKWLILEKQKPDGVFQEDGPVIHQEMIGGFRNTKEAD
VSLTAFVLIALQEARDICEGQVNSLPGSINKAGEYLEASYNLQRPYTVAIAGYALALMN
KLEEPYLTFLNTAKDRNRWEEPGQQLYNVEATSYALLALLLLKDFDSVPPVVRWLNDER
YYGGGYGSTQATFMVFQALAQYRADVPDHKDLNMDVSLHLPSRSSPTVFRLLWESGSLLR
SEETKQNEGFSLTAKGKGQGTLSVVTVYHAKVKGKTTCKKFDLRVTIKPAPETAKKPQDA
KSSMILDICTRYLGDVDATMSILDISMMTGFIPDTNDLELLSSGVDRYISKYEMDKAFSN
KNTLIIYLEKISHSEEDCLSFVHQFFNVGLIQPGSVKVYSYNNLEESCTRFYHPEKDDG
MLSKLCHNEMCRCAEENCFMHQSQDQVSLNERLDKACEPGVDYVYKTKLTTIELSDDFDE
YIMTIEQVIKSGSDEVQAGQERRFISHVKCRNALKLQKQKQYLMWGLSSDLWGEKPNTSY
IIGKDTWVEHWPEAEERQDQKNQKQCEDLGAFETETMVVFGCPN

3D8 重鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:91)

EIQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYSTGYNMNVKQSHGKSLEWIGNINPYYGSTNY
NQKFKGKATLTVDKSSTTAYMQLDSLTSSEDSAVYYCARGYYGGNYPFAYWGQGTLLTVSA

3D8 輕鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:92)

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKQKSPQLLVYNAKTLAEGVPS
RFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYQCQHYGYTPYTFGGGSKVEIK

3G8 重鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:93)
EIQLQQSGAELVKPGASVKISCMASGYSFTGYNMNWVKQSHGKGLEWIGNINPYDSTSY
NQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARENYDFVGFAYWGQGTLLTVSA

3G8 輕鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:94)
QIVLSQSPAILSLASPGKEVTMTCRASSSVSYMHWFQQKPGSSPKPWIYVTSNLAGVPPR
FSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSTNPLTFGAGTKLELK

15C12 重鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:95)
EIQLQQSGAELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMHWVKQSHGKSLEWIGNINPYGTTNS
NQKFEDKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARGIYYYGTGYPYDFDWGQGTTLT
VSS

15C12 輕鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:96)
DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDINNYLNWYLQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPS
RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDLATYFCQQGITLPWTFGGGTKLEIK

27A8 重鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:97)
QVQLLQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTDYWINWVKQRPQGKLEWIGNIYPGSTSANY
NEKFKSKATLTIDTSSITAYMQLSSLTSDDSAVYYCARYGYDSWFAFYWGQGTLLTVSA

27A8 輕鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:98)
DVVLTQTPLSLPVNIGDQASISCKSTKSLNSDGFTYLDWFLQKPGQSPHLLIYLVSNRF
SGIPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQSNYLPPLTFGSGTKLEIK

28C3 重鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:99)
QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFNSCWMNWVKQRPKGKLEWIGRIYPGDGDTNY
NGKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAREGRNYGYEDYWGQGTTLTVSS

28C3 輕鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:100)
DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASDLES
GIPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYCQANEDPRTFGGGTKLEIK

38F5 重鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:101)
EVMLVESGGALVKPGGSLKLSCITASGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLEWVAQTISSGGRYTY
YPDSVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLRSEDTAMYYCVRYYGNISYWFYFDVWGAGTTVTV
SS

38F5 輕鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:102)
DIVMTQSPSSLSVSAAGEKVTMNCSSQSLNSGNQKHYLTWYQQKPGQPPKLLIYGASTR
GSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKLEIK

62B11 重鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:103)
EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSSYTMSWVRQTPEKRLEWVAYISSGGGTITY
PDTVKGRTVSRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTAMYSARRYRGSSSLWYFDVWGAGTTVTV
SS

62B11 輕鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:104)
DIVMTQSPSSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLFNSGSQKNFLTWYQQRPGQPPKLLIYWASTR
ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK

62F2 重鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:105)
DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSGYSLHWIRQFPGNKLEWMGYIHYSGSTNY
NPSLKSRIISITRDTSKNQFFLKLNSVTSEDATYHCARAWDYLDYWGQGTTTLTVSS

62F2 輕鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:106)
DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSQSLAWYQQKQKSPQLLVYDAKTLAEGVPS
RFSGSGSDTQFSLKIISLQPEDFGRIYCHHHFGILYTFGGGTKLEMK

63A3 重鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:107)
DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYIRYDGSNNY
NPSLKNRISITRDTSKNQVFLKLNSVTPEDTATYYCARHYGYDGGAFDFWGQGTTTLTVSS

63A3 輕鏈可變區胺基酸序列 (SEQ ID NO:108)
DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENIYNYLVWYQQKQKSPQLLVYNAKTLAEGVPS
RFSGSGSGTQFSLKVNLSLQPEDFGSIYCHHHFGILYTFGGGTKLEIK

人類 IgG1 恆定區 L234A/L235A/P329G (SEQ ID NO:109)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

H38G10 dsscFv 重鏈可變區 (SEQ ID NO:110)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQCLEWMGYIYPHNGGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSS

H38G10(G56A) dsscFv 重鏈可變區 (SEQ ID NO:111)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQCLEWMGYIYPHNGGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSS

H38G10 dsscFv 輕鏈可變區 (SEQ ID NO:112)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDITYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVP
RFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYHCGQSHSYPLTFGCGTKLEIK

H38G10 dsscFv (SEQ ID NO:113)
MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDITYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVP
SRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYHCGQSHSYPLTFGCGTKLEIKGGGSGGGGSGG
GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQCLEWMGYIYPHNGG
TTYNQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSS

H38G10(G56A) dsscFv (SEQ ID NO:114)
MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDITYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVP
SRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYHCGQSHSYPLTFGCGTKLEIKGGGSGGGGSGG
GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQCLEWMGYIYPHNGG

TTYNQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGT LVTVSS

接頭 (SEQ ID NO:115)

GGGS

接頭 (SEQ ID NO:116)

GGGSGGGGS

接頭 (SEQ ID NO:117)

GGGSGGGSGGGGS

接頭 (SEQ ID NO:118)

GGGSGGGSGGGSGGGGS

Hz38G10 dsscFv (SEQ ID NO:119)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDITYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPS
RFGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYHCGQSHSYPLTFGCCTKLEIKGGGSGGGGSGGG
GSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFD FYMDWVRQAPGQCLEWMGYIYPHNAGT
TTYNQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGT LVTVSS

Hz38G10(G56A) dsscFv (SEQ ID NO:229)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDITYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPS
RFGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYHCGQSHSYPLTFGCCTKLEIKGGGSGGGGSGGG
GSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFD FYMDWVRQAPGQCLEWMGYIYPHNAGT
TTYNQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGT LVTVSS

【序列表】

<110> NGM BIOPHARMACEUTICALS 公司

<120> C3 結合劑及其使用方法

<130> 47702-0011TW1

<140>

<141>

<150> 62/652, 253

<151> 2018-04-03

<160> 232

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 1663

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met Gly Pro Thr Ser Gly Pro Ser Leu Leu Leu Leu Leu Thr His
1 5 10 15

Leu Pro Leu Ala Leu Gly Ser Pro Met Tyr Ser Ile Ile Thr Pro Asn
20 25 30

Ile Leu Arg Leu Glu Ser Glu Glu Thr Met Val Leu Glu Ala His Asp
35 40 45

Ala Gln Gly Asp Val Pro Val Thr Val Thr Val His Asp Phe Pro Gly
50 55 60

Lys Lys Leu Val Leu Ser Ser Glu Lys Thr Val Leu Thr Pro Ala Thr
65 70 75 80

Asn His Met Gly Asn Val Thr Phe Thr Ile Pro Ala Asn Arg Glu Phe
85 90 95

Lys Ser Glu Lys Gly Arg Asn Lys Phe Val Thr Val Gln Ala Thr Phe
100 105 110

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

Gly Lys Ser Leu Tyr Val Ser Ala Thr Val Ile Leu His Ser Gly Ser
325 330 335

Asp Met Val Gln Ala Glu Arg Ser Gly Ile Pro Ile Val Thr Ser Pro
340 345 350

Tyr Gln Ile His Phe Thr Lys Thr Pro Lys Tyr Phe Lys Pro Gly Met
355 360 365

Pro Phe Asp Leu Met Val Phe Val Thr Asn Pro Asp Gly Ser Pro Ala
370 375 380

Tyr Arg Val Pro Val Ala Val Gln Gly Glu Asp Thr Val Gln Ser Leu
385 390 395 400

Thr Gln Gly Asp Gly Val Ala Lys Leu Ser Ile Asn Thr His Pro Ser
405 410 415

Gln Lys Pro Leu Ser Ile Thr Val Arg Thr Lys Lys Gln Glu Leu Ser
420 425 430

Glu Ala Glu Gln Ala Thr Arg Thr Met Gln Ala Leu Pro Tyr Ser Thr
435 440 445

Val Gly Asn Ser Asn Asn Tyr Leu His Leu Ser Val Leu Arg Thr Glu
450 455 460

Leu Arg Pro Gly Glu Thr Leu Asn Val Asn Phe Leu Leu Arg Met Asp
465 470 475 480

Arg Ala His Glu Ala Lys Ile Arg Tyr Tyr Thr Tyr Leu Ile Met Asn
485 490 495

Lys Gly Arg Leu Leu Lys Ala Gly Arg Gln Val Arg Glu Pro Gly Gln
500 505 510

Asp Leu Val Val Leu Pro Leu Ser Ile Thr Thr Asp Phe Ile Pro Ser

515					520					525						
Phe	Arg	Leu	Val	Ala	Tyr	Tyr	Thr	Leu	Ile	Gly	Ala	Ser	Gly	Gln	Arg	
530					535					540						
Glu	Val	Val	Ala	Asp	Ser	Val	Trp	Val	Asp	Val	Lys	Asp	Ser	Cys	Val	
545					550					555					560	
Gly	Ser	Leu	Val	Val	Lys	Ser	Gly	Gln	Ser	Glu	Asp	Arg	Gln	Pro	Val	
					565					570					575	
Pro	Gly	Gln	Gln	Met	Thr	Leu	Lys	Ile	Glu	Gly	Asp	His	Gly	Ala	Arg	
580										585					590	
Val	Val	Leu	Val	Ala	Val	Asp	Lys	Gly	Val	Phe	Val	Leu	Asn	Lys	Lys	
595										600					605	
Asn	Lys	Leu	Thr	Gln	Ser	Lys	Ile	Trp	Asp	Val	Val	Glu	Lys	Ala	Asp	
610					615					620						
Ile	Gly	Cys	Thr	Pro	Gly	Ser	Gly	Lys	Asp	Tyr	Ala	Gly	Val	Phe	Ser	
625					630					635					640	
Asp	Ala	Gly	Leu	Thr	Phe	Thr	Ser	Ser	Ser	Gly	Gln	Gln	Thr	Ala	Gln	
					645					650					655	
Arg	Ala	Glu	Leu	Gln	Cys	Pro	Gln	Pro	Ala	Ala	Arg	Arg	Arg	Arg	Ser	
660										665					670	
Val	Gln	Leu	Thr	Glu	Lys	Arg	Met	Asp	Lys	Val	Gly	Lys	Tyr	Pro	Lys	
675										680					685	
Glu	Leu	Arg	Lys	Cys	Cys	Glu	Asp	Gly	Met	Arg	Glu	Asn	Pro	Met	Arg	
690					695					700						
Phe	Ser	Cys	Gln	Arg	Arg	Thr	Arg	Phe	Ile	Ser	Leu	Gly	Glu	Ala	Cys	
705					710					715					720	

Lys	Lys	Val	Phe	Leu	Asp	Cys	Cys	Asn	Tyr	Ile	Thr	Glu	Leu	Arg	Arg	
				725					730					735		
Gln	His	Ala	Arg	Ala	Ser	His	Leu	Gly	Leu	Ala	Arg	Ser	Asn	Leu	Asp	
			740					745					750			
Glu	Asp	Ile	Ile	Ala	Glu	Glu	Asn	Ile	Val	Ser	Arg	Ser	Glu	Phe	Pro	
		755					760					765				
Glu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Val	Glu	Asp	Leu	Lys	Glu	Pro	Pro	Lys	Asn	
	770					775					780					
Gly	Ile	Ser	Thr	Lys	Leu	Met	Asn	Ile	Phe	Leu	Lys	Asp	Ser	Ile	Thr	
785					790					795					800	
Thr	Trp	Glu	Ile	Leu	Ala	Val	Ser	Met	Ser	Asp	Lys	Lys	Gly	Ile	Cys	
				805					810					815		
Val	Ala	Asp	Pro	Phe	Glu	Val	Thr	Val	Met	Gln	Asp	Phe	Phe	Ile	Asp	
			820						825				830			
Leu	Arg	Leu	Pro	Tyr	Ser	Val	Val	Arg	Asn	Glu	Gln	Val	Glu	Ile	Arg	
		835					840					845				
Ala	Val	Leu	Tyr	Asn	Tyr	Arg	Gln	Asn	Gln	Glu	Leu	Lys	Val	Arg	Val	
	850					855				860						
Glu	Leu	Leu	His	Asn	Pro	Ala	Phe	Cys	Ser	Leu	Ala	Thr	Thr	Lys	Arg	
865				870					875					880		
Arg	His	Gln	Gln	Thr	Val	Thr	Ile	Pro	Pro	Lys	Ser	Ser	Leu	Ser	Val	
				885					890					895		
Pro	Tyr	Val	Ile	Val	Pro	Leu	Lys	Thr	Gly	Leu	Gln	Glu	Val	Glu	Val	
		900						905					910			
Lys	Ala	Ala	Val	Tyr	His	His	Phe	Ile	Ser	Asp	Gly	Val	Arg	Lys	Ser	
		915					920					925				

Leu Lys Val Val Pro Glu Gly Ile Arg Met Asn Lys Thr Val Ala Val
930 935 940

Arg Thr Leu Asp Pro Glu Arg Leu Gly Arg Glu Gly Val Gln Lys Glu
945 950 955 960

Asp Ile Pro Pro Ala Asp Leu Ser Asp Gln Val Pro Asp Thr Glu Ser
965 970 975

Glu Thr Arg Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Thr Glu
980 985 990

Asp Ala Val Asp Ala Glu Arg Leu Lys His Leu Ile Val Thr Pro Ser
995 1000 1005

Gly Cys Gly Glu Gln Asn Met Ile Gly Met Thr Pro Thr Val Ile
1010 1015 1020

Ala Val His Tyr Leu Asp Glu Thr Glu Gln Trp Glu Lys Phe Gly
1025 1030 1035

Leu Glu Lys Arg Gln Gly Ala Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly Tyr
1040 1045 1050

Thr Gln Gln Leu Ala Phe Arg Gln Pro Ser Ser Ala Phe Ala Ala
1055 1060 1065

Phe Val Lys Arg Ala Pro Ser Thr Trp Leu Thr Ala Tyr Val Val
1070 1075 1080

Lys Val Phe Ser Leu Ala Val Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln
1085 1090 1095

Val Leu Cys Gly Ala Val Lys Trp Leu Ile Leu Glu Lys Gln Lys
1100 1105 1110

Pro Asp Gly Val Phe Gln Glu Asp Ala Pro Val Ile His Gln Glu
1115 1120 1125

Met	Ile	Gly	Gly	Leu	Arg	Asn	Asn	Asn	Glu	Lys	Asp	Met	Ala	Leu
1130						1135					1140			
Thr	Ala	Phe	Val	Leu	Ile	Ser	Leu	Gln	Glu	Ala	Lys	Asp	Ile	Cys
1145						1150					1155			
Glu	Glu	Gln	Val	Asn	Ser	Leu	Pro	Gly	Ser	Ile	Thr	Lys	Ala	Gly
1160						1165					1170			
Asp	Phe	Leu	Glu	Ala	Asn	Tyr	Met	Asn	Leu	Gln	Arg	Ser	Tyr	Thr
1175						1180					1185			
Val	Ala	Ile	Ala	Gly	Tyr	Ala	Leu	Ala	Gln	Met	Gly	Arg	Leu	Lys
1190						1195					1200			
Gly	Pro	Leu	Leu	Asn	Lys	Phe	Leu	Thr	Thr	Ala	Lys	Asp	Lys	Asn
1205						1210					1215			
Arg	Trp	Glu	Asp	Pro	Gly	Lys	Gln	Leu	Tyr	Asn	Val	Glu	Ala	Thr
1220						1225					1230			
Ser	Tyr	Ala	Leu	Leu	Ala	Leu	Leu	Gln	Leu	Lys	Asp	Phe	Asp	Phe
1235						1240					1245			
Val	Pro	Pro	Val	Val	Arg	Trp	Leu	Asn	Glu	Gln	Arg	Tyr	Tyr	Gly
1250						1255					1260			
Gly	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Ala	Thr	Phe	Met	Val	Phe	Gln	Ala
1265						1270					1275			
Leu	Ala	Gln	Tyr	Gln	Lys	Asp	Ala	Pro	Asp	His	Gln	Glu	Leu	Asn
1280						1285					1290			
Leu	Asp	Val	Ser	Leu	Gln	Leu	Pro	Ser	Arg	Ser	Ser	Lys	Ile	Thr
1295						1300					1305			
His	Arg	Ile	His	Trp	Glu	Ser	Ala	Ser	Leu	Leu	Arg	Ser	Glu	Glu

1310							1315							1320
Thr	Lys	Glu	Asn	Glu	Gly	Phe	Thr	Val	Thr	Ala	Glu	Gly	Lys	Gly
1325						1330					1335			
Gln	Gly	Thr	Leu	Ser	Val	Val	Thr	Met	Tyr	His	Ala	Lys	Ala	Lys
1340						1345					1350			
Asp	Gln	Leu	Thr	Cys	Asn	Lys	Phe	Asp	Leu	Lys	Val	Thr	Ile	Lys
1355						1360					1365			
Pro	Ala	Pro	Glu	Thr	Glu	Lys	Arg	Pro	Gln	Asp	Ala	Lys	Asn	Thr
1370						1375					1380			
Met	Ile	Leu	Glu	Ile	Cys	Thr	Arg	Tyr	Arg	Gly	Asp	Gln	Asp	Ala
1385						1390					1395			
Thr	Met	Ser	Ile	Leu	Asp	Ile	Ser	Met	Met	Thr	Gly	Phe	Ala	Pro
1400						1405					1410			
Asp	Thr	Asp	Asp	Leu	Lys	Gln	Leu	Ala	Asn	Gly	Val	Asp	Arg	Tyr
1415						1420					1425			
Ile	Ser	Lys	Tyr	Glu	Leu	Asp	Lys	Ala	Phe	Ser	Asp	Arg	Asn	Thr
1430						1435					1440			
Leu	Ile	Ile	Tyr	Leu	Asp	Lys	Val	Ser	His	Ser	Glu	Asp	Asp	Cys
1445						1450					1455			
Leu	Ala	Phe	Lys	Val	His	Gln	Tyr	Phe	Asn	Val	Glu	Leu	Ile	Gln
1460						1465					1470			
Pro	Gly	Ala	Val	Lys	Val	Tyr	Ala	Tyr	Tyr	Asn	Leu	Glu	Glu	Ser
1475						1480					1485			
Cys	Thr	Arg	Phe	Tyr	His	Pro	Glu	Lys	Glu	Asp	Gly	Lys	Leu	Asn
1490						1495					1500			

Lys	Leu	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu	Cys	Arg	Cys	Ala	Glu	Glu	Asn	Cys
1505						1510					1515			
Phe	Ile	Gln	Lys	Ser	Asp	Asp	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Glu	Arg	Leu
1520						1525					1530			
Asp	Lys	Ala	Cys	Glu	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Val	Tyr	Lys	Thr	Arg
1535						1540					1545			
Leu	Val	Lys	Val	Gln	Leu	Ser	Asn	Asp	Phe	Asp	Glu	Tyr	Ile	Met
1550						1555					1560			
Ala	Ile	Glu	Gln	Thr	Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Asp	Glu	Val	Gln	Val
1565						1570					1575			
Gly	Gln	Gln	Arg	Thr	Phe	Ile	Ser	Pro	Ile	Lys	Cys	Arg	Glu	Ala
1580						1585					1590			
Leu	Lys	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys	His	Tyr	Leu	Met	Trp	Gly	Leu	Ser
1595						1600					1605			
Ser	Asp	Phe	Trp	Gly	Glu	Lys	Pro	Asn	Leu	Ser	Tyr	Ile	Ile	Gly
1610						1615					1620			
Lys	Asp	Thr	Trp	Val	Glu	His	Trp	Pro	Glu	Glu	Asp	Glu	Cys	Gln
1625						1630					1635			
Asp	Glu	Glu	Asn	Gln	Lys	Gln	Cys	Gln	Asp	Leu	Gly	Ala	Phe	Thr
1640						1645					1650			
Glu	Ser	Met	Val	Val	Phe	Gly	Cys	Pro	Asn					
1655						1660								

<210> 2
<211> 1641
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2
Ser Pro Met Tyr Ser Ile Ile Thr Pro Asn Ile Leu Arg Leu Glu Ser

1				5						10					15				
Glu	Glu	Thr	Met	Val	Leu	Glu	Ala	His	Asp	Ala	Gln	Gly	Asp	Val	Pro				
			20					25					30						
Val	Thr	Val	Thr	Val	His	Asp	Phe	Pro	Gly	Lys	Lys	Leu	Val	Leu	Ser				
		35					40					45							
Ser	Glu	Lys	Thr	Val	Leu	Thr	Pro	Ala	Thr	Asn	His	Met	Gly	Asn	Val				
		50				55					60								
Thr	Phe	Thr	Ile	Pro	Ala	Asn	Arg	Glu	Phe	Lys	Ser	Glu	Lys	Gly	Arg				
65					70					75					80				
Asn	Lys	Phe	Val	Thr	Val	Gln	Ala	Thr	Phe	Gly	Thr	Gln	Val	Val	Glu				
				85					90					95					
Lys	Val	Val	Leu	Val	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Tyr	Leu	Phe	Ile	Gln	Thr				
			100					105						110					
Asp	Lys	Thr	Ile	Tyr	Thr	Pro	Gly	Ser	Thr	Val	Leu	Tyr	Arg	Ile	Phe				
		115					120						125						
Thr	Val	Asn	His	Lys	Leu	Leu	Pro	Val	Gly	Arg	Thr	Val	Met	Val	Asn				
		130					135					140							
Ile	Glu	Asn	Pro	Glu	Gly	Ile	Pro	Val	Lys	Gln	Asp	Ser	Leu	Ser	Ser				
145					150					155					160				
Gln	Asn	Gln	Leu	Gly	Val	Leu	Pro	Leu	Ser	Trp	Asp	Ile	Pro	Glu	Leu				
				165					170					175					
Val	Asn	Met	Gly	Gln	Trp	Lys	Ile	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Asn	Ser	Pro				
			180					185						190					
Gln	Gln	Val	Phe	Ser	Thr	Glu	Phe	Glu	Val	Lys	Glu	Tyr	Val	Leu	Pro				
			195				200					205							

Ser	Phe	Glu	Val	Ile	Val	Glu	Pro	Thr	Glu	Lys	Phe	Tyr	Tyr	Ile	Tyr
210						215					220				
Asn	Glu	Lys	Gly	Leu	Glu	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Arg	Phe	Leu	Tyr	Gly
225					230					235					240
Lys	Lys	Val	Glu	Gly	Thr	Ala	Phe	Val	Ile	Phe	Gly	Ile	Gln	Asp	Gly
				245					250					255	
Glu	Gln	Arg	Ile	Ser	Leu	Pro	Glu	Ser	Leu	Lys	Arg	Ile	Pro	Ile	Glu
			260					265					270		
Asp	Gly	Ser	Gly	Glu	Val	Val	Leu	Ser	Arg	Lys	Val	Leu	Leu	Asp	Gly
		275					280					285			
Val	Gln	Asn	Pro	Arg	Ala	Glu	Asp	Leu	Val	Gly	Lys	Ser	Leu	Tyr	Val
	290					295					300				
Ser	Ala	Thr	Val	Ile	Leu	His	Ser	Gly	Ser	Asp	Met	Val	Gln	Ala	Glu
305					310					315					320
Arg	Ser	Gly	Ile	Pro	Ile	Val	Thr	Ser	Pro	Tyr	Gln	Ile	His	Phe	Thr
				325					330					335	
Lys	Thr	Pro	Lys	Tyr	Phe	Lys	Pro	Gly	Met	Pro	Phe	Asp	Leu	Met	Val
			340					345					350		
Phe	Val	Thr	Asn	Pro	Asp	Gly	Ser	Pro	Ala	Tyr	Arg	Val	Pro	Val	Ala
		355					360					365			
Val	Gln	Gly	Glu	Asp	Thr	Val	Gln	Ser	Leu	Thr	Gln	Gly	Asp	Gly	Val
	370					375					380				
Ala	Lys	Leu	Ser	Ile	Asn	Thr	His	Pro	Ser	Gln	Lys	Pro	Leu	Ser	Ile
385					390					395					400
Thr	Val	Arg	Thr	Lys	Lys	Gln	Glu	Leu	Ser	Glu	Ala	Glu	Gln	Ala	Thr
				405					410					415	

Arg	Thr	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Tyr	Ser	Thr	Val	Gly	Asn	Ser	Asn	Asn	
			420					425					430			
Tyr	Leu	His	Leu	Ser	Val	Leu	Arg	Thr	Glu	Leu	Arg	Pro	Gly	Glu	Thr	
		435					440					445				
Leu	Asn	Val	Asn	Phe	Leu	Leu	Arg	Met	Asp	Arg	Ala	His	Glu	Ala	Lys	
	450					455					460					
Ile	Arg	Tyr	Tyr	Thr	Tyr	Leu	Ile	Met	Asn	Lys	Gly	Arg	Leu	Leu	Lys	
465					470					475					480	
Ala	Gly	Arg	Gln	Val	Arg	Glu	Pro	Gly	Gln	Asp	Leu	Val	Val	Leu	Pro	
				485					490					495		
Leu	Ser	Ile	Thr	Thr	Asp	Phe	Ile	Pro	Ser	Phe	Arg	Leu	Val	Ala	Tyr	
			500					505					510			
Tyr	Thr	Leu	Ile	Gly	Ala	Ser	Gly	Gln	Arg	Glu	Val	Val	Ala	Asp	Ser	
		515					520					525				
Val	Trp	Val	Asp	Val	Lys	Asp	Ser	Cys	Val	Gly	Ser	Leu	Val	Val	Lys	
	530					535					540					
Ser	Gly	Gln	Ser	Glu	Asp	Arg	Gln	Pro	Val	Pro	Gly	Gln	Gln	Met	Thr	
545					550					555					560	
Leu	Lys	Ile	Glu	Gly	Asp	His	Gly	Ala	Arg	Val	Val	Leu	Val	Ala	Val	
				565					570					575		
Asp	Lys	Gly	Val	Phe	Val	Leu	Asn	Lys	Lys	Asn	Lys	Leu	Thr	Gln	Ser	
			580					585						590		
Lys	Ile	Trp	Asp	Val	Val	Glu	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Cys	Thr	Pro	Gly	
		595					600					605				
Ser	Gly	Lys	Asp	Tyr	Ala	Gly	Val	Phe	Ser	Asp	Ala	Gly	Leu	Thr	Phe	
	610					615					620					

Thr	Ser	Ser	Ser	Gly	Gln	Gln	Thr	Ala	Gln	Arg	Ala	Glu	Leu	Gln	Cys
625					630					635					640
Pro	Gln	Pro	Ala	Ala	Arg	Arg	Arg	Arg	Ser	Val	Gln	Leu	Thr	Glu	Lys
				645					650					655	
Arg	Met	Asp	Lys	Val	Gly	Lys	Tyr	Pro	Lys	Glu	Leu	Arg	Lys	Cys	Cys
			660					665						670	
Glu	Asp	Gly	Met	Arg	Glu	Asn	Pro	Met	Arg	Phe	Ser	Cys	Gln	Arg	Arg
		675					680					685			
Thr	Arg	Phe	Ile	Ser	Leu	Gly	Glu	Ala	Cys	Lys	Lys	Val	Phe	Leu	Asp
	690					695						700			
Cys	Cys	Asn	Tyr	Ile	Thr	Glu	Leu	Arg	Arg	Gln	His	Ala	Arg	Ala	Ser
705					710					715					720
His	Leu	Gly	Leu	Ala	Arg	Ser	Asn	Leu	Asp	Glu	Asp	Ile	Ile	Ala	Glu
				725					730					735	
Glu	Asn	Ile	Val	Ser	Arg	Ser	Glu	Phe	Pro	Glu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn
			740					745						750	
Val	Glu	Asp	Leu	Lys	Glu	Pro	Pro	Lys	Asn	Gly	Ile	Ser	Thr	Lys	Leu
		755					760					765			
Met	Asn	Ile	Phe	Leu	Lys	Asp	Ser	Ile	Thr	Thr	Trp	Glu	Ile	Leu	Ala
	770					775					780				
Val	Ser	Met	Ser	Asp	Lys	Lys	Gly	Ile	Cys	Val	Ala	Asp	Pro	Phe	Glu
785					790				795						800
Val	Thr	Val	Met	Gln	Asp	Phe	Phe	Ile	Asp	Leu	Arg	Leu	Pro	Tyr	Ser
				805					810					815	
Val	Val	Arg	Asn	Glu	Gln	Val	Glu	Ile	Arg	Ala	Val	Leu	Tyr	Asn	Tyr

820															825															830														
Arg	Gln	Asn	Gln	Glu	Leu	Lys	Val	Arg	Val	Glu	Leu	Leu	His	Asn	Pro																													
835							840							845																														
Ala	Phe	Cys	Ser	Leu	Ala	Thr	Thr	Lys	Arg	Arg	His	Gln	Gln	Thr	Val																													
850							855							860																														
Thr	Ile	Pro	Pro	Lys	Ser	Ser	Leu	Ser	Val	Pro	Tyr	Val	Ile	Val	Pro																													
865							870							875							880																							
Leu	Lys	Thr	Gly	Leu	Gln	Glu	Val	Glu	Val	Lys	Ala	Ala	Val	Tyr	His																													
885							890							895																														
His	Phe	Ile	Ser	Asp	Gly	Val	Arg	Lys	Ser	Leu	Lys	Val	Val	Pro	Glu																													
900							905							910																														
Gly	Ile	Arg	Met	Asn	Lys	Thr	Val	Ala	Val	Arg	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu																													
915							920							925																														
Arg	Leu	Gly	Arg	Glu	Gly	Val	Gln	Lys	Glu	Asp	Ile	Pro	Pro	Ala	Asp																													
930							935							940																														
Leu	Ser	Asp	Gln	Val	Pro	Asp	Thr	Glu	Ser	Glu	Thr	Arg	Ile	Leu	Leu																													
945							950							955							960																							
Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Met	Thr	Glu	Asp	Ala	Val	Asp	Ala	Glu																													
965							970							975																														
Arg	Leu	Lys	His	Leu	Ile	Val	Thr	Pro	Ser	Gly	Cys	Gly	Glu	Gln	Asn																													
980							985							990																														
Met	Ile	Gly	Met	Thr	Pro	Thr	Val	Ile	Ala	Val	His	Tyr	Leu	Asp	Glu																													
995							1000							1005																														
Thr	Glu	Gln	Trp	Glu	Lys	Phe	Gly	Leu	Glu	Lys	Arg	Gln	Gly	Ala																														
1010							1015							1020																														

Leu	Glu	Leu	Ile	Lys	Lys	Gly	Tyr	Thr	Gln	Gln	Leu	Ala	Phe	Arg
1025						1030					1035			
Gln	Pro	Ser	Ser	Ala	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Lys	Arg	Ala	Pro	Ser
1040						1045					1050			
Thr	Trp	Leu	Thr	Ala	Tyr	Val	Val	Lys	Val	Phe	Ser	Leu	Ala	Val
1055						1060					1065			
Asn	Leu	Ile	Ala	Ile	Asp	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gly	Ala	Val	Lys
1070						1075					1080			
Trp	Leu	Ile	Leu	Glu	Lys	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	Val	Phe	Gln	Glu
1085						1090					1095			
Asp	Ala	Pro	Val	Ile	His	Gln	Glu	Met	Ile	Gly	Gly	Leu	Arg	Asn
1100						1105					1110			
Asn	Asn	Glu	Lys	Asp	Met	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	Val	Leu	Ile	Ser
1115						1120					1125			
Leu	Gln	Glu	Ala	Lys	Asp	Ile	Cys	Glu	Glu	Gln	Val	Asn	Ser	Leu
1130						1135					1140			
Pro	Gly	Ser	Ile	Thr	Lys	Ala	Gly	Asp	Phe	Leu	Glu	Ala	Asn	Tyr
1145						1150					1155			
Met	Asn	Leu	Gln	Arg	Ser	Tyr	Thr	Val	Ala	Ile	Ala	Gly	Tyr	Ala
1160						1165					1170			
Leu	Ala	Gln	Met	Gly	Arg	Leu	Lys	Gly	Pro	Leu	Leu	Asn	Lys	Phe
1175						1180					1185			
Leu	Thr	Thr	Ala	Lys	Asp	Lys	Asn	Arg	Trp	Glu	Asp	Pro	Gly	Lys
1190						1195					1200			
Gln	Leu	Tyr	Asn	Val	Glu	Ala	Thr	Ser	Tyr	Ala	Leu	Leu	Ala	Leu
1205						1210					1215			

Leu	Gln	Leu	Lys	Asp	Phe	Asp	Phe	Val	Pro	Pro	Val	Val	Arg	Trp
1220						1225					1230			
Leu	Asn	Glu	Gln	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln
1235						1240					1245			
Ala	Thr	Phe	Met	Val	Phe	Gln	Ala	Leu	Ala	Gln	Tyr	Gln	Lys	Asp
1250						1255					1260			
Ala	Pro	Asp	His	Gln	Glu	Leu	Asn	Leu	Asp	Val	Ser	Leu	Gln	Leu
1265						1270					1275			
Pro	Ser	Arg	Ser	Ser	Lys	Ile	Thr	His	Arg	Ile	His	Trp	Glu	Ser
1280						1285					1290			
Ala	Ser	Leu	Leu	Arg	Ser	Glu	Glu	Thr	Lys	Glu	Asn	Glu	Gly	Phe
1295						1300					1305			
Thr	Val	Thr	Ala	Glu	Gly	Lys	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Ser	Val	Val
1310						1315					1320			
Thr	Met	Tyr	His	Ala	Lys	Ala	Lys	Asp	Gln	Leu	Thr	Cys	Asn	Lys
1325						1330					1335			
Phe	Asp	Leu	Lys	Val	Thr	Ile	Lys	Pro	Ala	Pro	Glu	Thr	Glu	Lys
1340						1345					1350			
Arg	Pro	Gln	Asp	Ala	Lys	Asn	Thr	Met	Ile	Leu	Glu	Ile	Cys	Thr
1355						1360					1365			
Arg	Tyr	Arg	Gly	Asp	Gln	Asp	Ala	Thr	Met	Ser	Ile	Leu	Asp	Ile
1370						1375					1380			
Ser	Met	Met	Thr	Gly	Phe	Ala	Pro	Asp	Thr	Asp	Asp	Leu	Lys	Gln
1385						1390					1395			
Leu	Ala	Asn	Gly	Val	Asp	Arg	Tyr	Ile	Ser	Lys	Tyr	Glu	Leu	Asp
1400						1405					1410			

Lys	Ala	Phe	Ser	Asp	Arg	Asn	Thr	Leu	Ile	Ile	Tyr	Leu	Asp	Lys
1415						1420					1425			
Val	Ser	His	Ser	Glu	Asp	Asp	Cys	Leu	Ala	Phe	Lys	Val	His	Gln
1430						1435					1440			
Tyr	Phe	Asn	Val	Glu	Leu	Ile	Gln	Pro	Gly	Ala	Val	Lys	Val	Tyr
1445						1450					1455			
Ala	Tyr	Tyr	Asn	Leu	Glu	Glu	Ser	Cys	Thr	Arg	Phe	Tyr	His	Pro
1460						1465					1470			
Glu	Lys	Glu	Asp	Gly	Lys	Leu	Asn	Lys	Leu	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu
1475						1480					1485			
Cys	Arg	Cys	Ala	Glu	Glu	Asn	Cys	Phe	Ile	Gln	Lys	Ser	Asp	Asp
1490						1495					1500			
Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Lys	Ala	Cys	Glu	Pro	Gly
1505						1510					1515			
Val	Asp	Tyr	Val	Tyr	Lys	Thr	Arg	Leu	Val	Lys	Val	Gln	Leu	Ser
1520						1525					1530			
Asn	Asp	Phe	Asp	Glu	Tyr	Ile	Met	Ala	Ile	Glu	Gln	Thr	Ile	Lys
1535						1540					1545			
Ser	Gly	Ser	Asp	Glu	Val	Gln	Val	Gly	Gln	Gln	Arg	Thr	Phe	Ile
1550						1555					1560			
Ser	Pro	Ile	Lys	Cys	Arg	Glu	Ala	Leu	Lys	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys
1565						1570					1575			
His	Tyr	Leu	Met	Trp	Gly	Leu	Ser	Ser	Asp	Phe	Trp	Gly	Glu	Lys
1580						1585					1590			
Pro	Asn	Leu	Ser	Tyr	Ile	Ile	Gly	Lys	Asp	Thr	Trp	Val	Glu	His

1595				1600				1605							
Trp	Pro	Glu	Glu	Asp	Glu	Cys	Gln	Asp	Glu	Glu	Asn	Gln	Lys	Gln	
1610				1615				1620							
Cys	Gln	Asp	Leu	Gly	Ala	Phe	Thr	Glu	Ser	Met	Val	Val	Phe	Gly	
1625				1630				1635							
Cys	Pro	Asn													
1640															
<210> 3															
<211> 645															
<212> PRT															
<213> 智人															
<400> 3															
Ser	Pro	Met	Tyr	Ser	Ile	Ile	Thr	Pro	Asn	Ile	Leu	Arg	Leu	Glu	Ser
1				5					10					15	
Glu	Glu	Thr	Met	Val	Leu	Glu	Ala	His	Asp	Ala	Gln	Gly	Asp	Val	Pro
			20					25					30		
Val	Thr	Val	Thr	Val	His	Asp	Phe	Pro	Gly	Lys	Lys	Leu	Val	Leu	Ser
		35					40					45			
Ser	Glu	Lys	Thr	Val	Leu	Thr	Pro	Ala	Thr	Asn	His	Met	Gly	Asn	Val
	50					55					60				
Thr	Phe	Thr	Ile	Pro	Ala	Asn	Arg	Glu	Phe	Lys	Ser	Glu	Lys	Gly	Arg
65					70					75					80
Asn	Lys	Phe	Val	Thr	Val	Gln	Ala	Thr	Phe	Gly	Thr	Gln	Val	Val	Glu
				85					90					95	
Lys	Val	Val	Leu	Val	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Tyr	Leu	Phe	Ile	Gln	Thr
			100					105					110		
Asp	Lys	Thr	Ile	Tyr	Thr	Pro	Gly	Ser	Thr	Val	Leu	Tyr	Arg	Ile	Phe
		115					120					125			

Thr Val Asn His Lys Leu Leu Pro Val Gly Arg Thr Val Met Val Asn
130 135 140

Ile Glu Asn Pro Glu Gly Ile Pro Val Lys Gln Asp Ser Leu Ser Ser
145 150 155 160

Gln Asn Gln Leu Gly Val Leu Pro Leu Ser Trp Asp Ile Pro Glu Leu
165 170 175

Val Asn Met Gly Gln Trp Lys Ile Arg Ala Tyr Tyr Glu Asn Ser Pro
180 185 190

Gln Gln Val Phe Ser Thr Glu Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu Pro
195 200 205

Ser Phe Glu Val Ile Val Glu Pro Thr Glu Lys Phe Tyr Tyr Ile Tyr
210 215 220

Asn Glu Lys Gly Leu Glu Val Thr Ile Thr Ala Arg Phe Leu Tyr Gly
225 230 235 240

Lys Lys Val Glu Gly Thr Ala Phe Val Ile Phe Gly Ile Gln Asp Gly
245 250 255

Glu Gln Arg Ile Ser Leu Pro Glu Ser Leu Lys Arg Ile Pro Ile Glu
260 265 270

Asp Gly Ser Gly Glu Val Val Leu Ser Arg Lys Val Leu Leu Asp Gly
275 280 285

Val Gln Asn Pro Arg Ala Glu Asp Leu Val Gly Lys Ser Leu Tyr Val
290 295 300

Ser Ala Thr Val Ile Leu His Ser Gly Ser Asp Met Val Gln Ala Glu
305 310 315 320

Arg Ser Gly Ile Pro Ile Val Thr Ser Pro Tyr Gln Ile His Phe Thr

325										330										335									
Lys	Thr	Pro	Lys	Tyr	Phe	Lys	Pro	Gly	Met	Pro	Phe	Asp	Leu	Met	Val														
340										345										350									
Phe	Val	Thr	Asn	Pro	Asp	Gly	Ser	Pro	Ala	Tyr	Arg	Val	Pro	Val	Ala														
355										360										365									
Val	Gln	Gly	Glu	Asp	Thr	Val	Gln	Ser	Leu	Thr	Gln	Gly	Asp	Gly	Val														
370										375										380									
Ala	Lys	Leu	Ser	Ile	Asn	Thr	His	Pro	Ser	Gln	Lys	Pro	Leu	Ser	Ile														
385										390										395									
Thr	Val	Arg	Thr	Lys	Lys	Gln	Glu	Leu	Ser	Glu	Ala	Glu	Gln	Ala	Thr														
405										410										415									
Arg	Thr	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Tyr	Ser	Thr	Val	Gly	Asn	Ser	Asn	Asn														
420										425										430									
Tyr	Leu	His	Leu	Ser	Val	Leu	Arg	Thr	Glu	Leu	Arg	Pro	Gly	Glu	Thr														
435										440										445									
Leu	Asn	Val	Asn	Phe	Leu	Leu	Arg	Met	Asp	Arg	Ala	His	Glu	Ala	Lys														
450										455										460									
Ile	Arg	Tyr	Tyr	Thr	Tyr	Leu	Ile	Met	Asn	Lys	Gly	Arg	Leu	Leu	Lys														
465										470										475									
Ala	Gly	Arg	Gln	Val	Arg	Glu	Pro	Gly	Gln	Asp	Leu	Val	Val	Leu	Pro														
485										490										495									
Leu	Ser	Ile	Thr	Thr	Asp	Phe	Ile	Pro	Ser	Phe	Arg	Leu	Val	Ala	Tyr														
500										505										510									
Tyr	Thr	Leu	Ile	Gly	Ala	Ser	Gly	Gln	Arg	Glu	Val	Val	Ala	Asp	Ser														
515										520										525									

Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val Gly Ser Leu Val Val Lys
530 535 540

Ser Gly Gln Ser Glu Asp Arg Gln Pro Val Pro Gly Gln Gln Met Thr
545 550 555 560

Leu Lys Ile Glu Gly Asp His Gly Ala Arg Val Val Leu Val Ala Val
565 570 575

Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys Asn Lys Leu Thr Gln Ser
580 585 590

Lys Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp Ile Gly Cys Thr Pro Gly
595 600 605

Ser Gly Lys Asp Tyr Ala Gly Val Phe Ser Asp Ala Gly Leu Thr Phe
610 615 620

Thr Ser Ser Ser Gly Gln Gln Thr Ala Gln Arg Ala Glu Leu Gln Cys
625 630 635 640

Pro Gln Pro Ala Ala
645

<210> 4
<211> 992
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4
Ser Val Gln Leu Thr Glu Lys Arg Met Asp Lys Val Gly Lys Tyr Pro
1 5 10 15

Lys Glu Leu Arg Lys Cys Cys Glu Asp Gly Met Arg Glu Asn Pro Met
20 25 30

Arg Phe Ser Cys Gln Arg Arg Thr Arg Phe Ile Ser Leu Gly Glu Ala
35 40 45

Cys Lys Lys Val Phe Leu Asp Cys Cys Asn Tyr Ile Thr Glu Leu Arg

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

Ser Leu Lys Val Val Pro Glu Gly Ile Arg Met Asn Lys Thr Val Ala
260 265 270

Val Arg Thr Leu Asp Pro Glu Arg Leu Gly Arg Glu Gly Val Gln Lys
275 280 285

Glu Asp Ile Pro Pro Ala Asp Leu Ser Asp Gln Val Pro Asp Thr Glu
290 295 300

Ser Glu Thr Arg Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Thr
305 310 315 320

Glu Asp Ala Val Asp Ala Glu Arg Leu Lys His Leu Ile Val Thr Pro
325 330 335

Ser Gly Cys Gly Glu Gln Asn Met Ile Gly Met Thr Pro Thr Val Ile
340 345 350

Ala Val His Tyr Leu Asp Glu Thr Glu Gln Trp Glu Lys Phe Gly Leu
355 360 365

Glu Lys Arg Gln Gly Ala Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly Tyr Thr Gln
370 375 380

Gln Leu Ala Phe Arg Gln Pro Ser Ser Ala Phe Ala Ala Phe Val Lys
385 390 395 400

Arg Ala Pro Ser Thr Trp Leu Thr Ala Tyr Val Val Lys Val Phe Ser
405 410 415

Leu Ala Val Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln Val Leu Cys Gly Ala
420 425 430

Val Lys Trp Leu Ile Leu Glu Lys Gln Lys Pro Asp Gly Val Phe Gln
435 440 445

Glu Asp Ala Pro Val Ile His Gln Glu Met Ile Gly Gly Leu Arg Asn
450 455 460

Asn	Asn	Glu	Lys	Asp	Met	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	Val	Leu	Ile	Ser	Leu
465					470					475					480
Gln	Glu	Ala	Lys	Asp	Ile	Cys	Glu	Glu	Gln	Val	Asn	Ser	Leu	Pro	Gly
				485					490					495	
Ser	Ile	Thr	Lys	Ala	Gly	Asp	Phe	Leu	Glu	Ala	Asn	Tyr	Met	Asn	Leu
			500					505					510		
Gln	Arg	Ser	Tyr	Thr	Val	Ala	Ile	Ala	Gly	Tyr	Ala	Leu	Ala	Gln	Met
		515					520					525			
Gly	Arg	Leu	Lys	Gly	Pro	Leu	Leu	Asn	Lys	Phe	Leu	Thr	Thr	Ala	Lys
	530					535					540				
Asp	Lys	Asn	Arg	Trp	Glu	Asp	Pro	Gly	Lys	Gln	Leu	Tyr	Asn	Val	Glu
545					550					555					560
Ala	Thr	Ser	Tyr	Ala	Leu	Leu	Ala	Leu	Leu	Gln	Leu	Lys	Asp	Phe	Asp
				565					570					575	
Phe	Val	Pro	Pro	Val	Val	Arg	Trp	Leu	Asn	Glu	Gln	Arg	Tyr	Tyr	Gly
			580					585					590		
Gly	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Ala	Thr	Phe	Met	Val	Phe	Gln	Ala	Leu
		595					600					605			
Ala	Gln	Tyr	Gln	Lys	Asp	Ala	Pro	Asp	His	Gln	Glu	Leu	Asn	Leu	Asp
	610					615					620				
Val	Ser	Leu	Gln	Leu	Pro	Ser	Arg	Ser	Ser	Lys	Ile	Thr	His	Arg	Ile
625					630					635					640
His	Trp	Glu	Ser	Ala	Ser	Leu	Leu	Arg	Ser	Glu	Glu	Thr	Lys	Glu	Asn
				645					650					655	
Glu	Gly	Phe	Thr	Val	Thr	Ala	Glu	Gly	Lys	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Ser
			660					665					670		

Val Val Thr Met Tyr His Ala Lys Ala Lys Asp Gln Leu Thr Cys Asn
675 680 685

Lys Phe Asp Leu Lys Val Thr Ile Lys Pro Ala Pro Glu Thr Glu Lys
690 695 700

Arg Pro Gln Asp Ala Lys Asn Thr Met Ile Leu Glu Ile Cys Thr Arg
705 710 715 720

Tyr Arg Gly Asp Gln Asp Ala Thr Met Ser Ile Leu Asp Ile Ser Met
725 730 735

Met Thr Gly Phe Ala Pro Asp Thr Asp Asp Leu Lys Gln Leu Ala Asn
740 745 750

Gly Val Asp Arg Tyr Ile Ser Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Ala Phe Ser
755 760 765

Asp Arg Asn Thr Leu Ile Ile Tyr Leu Asp Lys Val Ser His Ser Glu
770 775 780

Asp Asp Cys Leu Ala Phe Lys Val His Gln Tyr Phe Asn Val Glu Leu
785 790 795 800

Ile Gln Pro Gly Ala Val Lys Val Tyr Ala Tyr Tyr Asn Leu Glu Glu
805 810 815

Ser Cys Thr Arg Phe Tyr His Pro Glu Lys Glu Asp Gly Lys Leu Asn
820 825 830

Lys Leu Cys Arg Asp Glu Leu Cys Arg Cys Ala Glu Glu Asn Cys Phe
835 840 845

Ile Gln Lys Ser Asp Asp Lys Val Thr Leu Glu Glu Arg Leu Asp Lys
850 855 860

Ala Cys Glu Pro Gly Val Asp Tyr Val Tyr Lys Thr Arg Leu Val Lys

865											870											875											880
Val	Gln	Leu	Ser	Asn	Asp	Phe	Asp	Glu	Tyr	Ile	Met	Ala	Ile	Glu	Gln																		
				885					890					895																			
Thr	Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Asp	Glu	Val	Gln	Val	Gly	Gln	Gln	Arg	Thr																		
				900					905					910																			
Phe	Ile	Ser	Pro	Ile	Lys	Cys	Arg	Glu	Ala	Leu	Lys	Leu	Glu	Glu	Lys																		
				915					920					925																			
Lys	His	Tyr	Leu	Met	Trp	Gly	Leu	Ser	Ser	Asp	Phe	Trp	Gly	Glu	Lys																		
				930					935					940																			
Pro	Asn	Leu	Ser	Tyr	Ile	Ile	Gly	Lys	Asp	Thr	Trp	Val	Glu	His	Trp																		
945					950					955					960																		
Pro	Glu	Glu	Asp	Glu	Cys	Gln	Asp	Glu	Glu	Asn	Gln	Lys	Gln	Cys	Gln																		
				965					970					975																			
Asp	Leu	Gly	Ala	Phe	Thr	Glu	Ser	Met	Val	Val	Phe	Gly	Cys	Pro	Asn																		
				980					985					990																			
<210> 5																																	
<211> 915																																	
<212> PRT																																	
<213> 智人																																	
<400> 5																																	
Ser	Asn	Leu	Asp	Glu	Asp	Ile	Ile	Ala	Glu	Glu	Asn	Ile	Val	Ser	Arg																		
1				5				10				15																					
Ser	Glu	Phe	Pro	Glu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Val	Glu	Asp	Leu	Lys	Glu																		
			20				25				30																						
Pro	Pro	Lys	Asn	Gly	Ile	Ser	Thr	Lys	Leu	Met	Asn	Ile	Phe	Leu	Lys																		
			35				40				45																						
Asp	Ser	Ile	Thr	Thr	Trp	Glu	Ile	Leu	Ala	Val	Ser	Met	Ser	Asp	Lys																		
			50				55				60																						

Lys Gly Ile Cys Val Ala Asp Pro Phe Glu Val Thr Val Met Gln Asp
65 70 75 80

Phe Phe Ile Asp Leu Arg Leu Pro Tyr Ser Val Val Arg Asn Glu Gln
85 90 95

Val Glu Ile Arg Ala Val Leu Tyr Asn Tyr Arg Gln Asn Gln Glu Leu
100 105 110

Lys Val Arg Val Glu Leu Leu His Asn Pro Ala Phe Cys Ser Leu Ala
115 120 125

Thr Thr Lys Arg Arg His Gln Gln Thr Val Thr Ile Pro Pro Lys Ser
130 135 140

Ser Leu Ser Val Pro Tyr Val Ile Val Pro Leu Lys Thr Gly Leu Gln
145 150 155 160

Glu Val Glu Val Lys Ala Ala Val Tyr His His Phe Ile Ser Asp Gly
165 170 175

Val Arg Lys Ser Leu Lys Val Val Pro Glu Gly Ile Arg Met Asn Lys
180 185 190

Thr Val Ala Val Arg Thr Leu Asp Pro Glu Arg Leu Gly Arg Glu Gly
195 200 205

Val Gln Lys Glu Asp Ile Pro Pro Ala Asp Leu Ser Asp Gln Val Pro
210 215 220

Asp Thr Glu Ser Glu Thr Arg Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro Val Ala
225 230 235 240

Gln Met Thr Glu Asp Ala Val Asp Ala Glu Arg Leu Lys His Leu Ile
245 250 255

Val Thr Pro Ser Gly Cys Gly Glu Gln Asn Met Ile Gly Met Thr Pro

260					265					270						
Thr	Val	Ile	Ala	Val	His	Tyr	Leu	Asp	Glu	Thr	Glu	Gln	Trp	Glu	Lys	
275					280					285						
Phe	Gly	Leu	Glu	Lys	Arg	Gln	Gly	Ala	Leu	Glu	Leu	Ile	Lys	Lys	Gly	
290					295					300						
Tyr	Thr	Gln	Gln	Leu	Ala	Phe	Arg	Gln	Pro	Ser	Ser	Ala	Phe	Ala	Ala	
305					310					315					320	
Phe	Val	Lys	Arg	Ala	Pro	Ser	Thr	Trp	Leu	Thr	Ala	Tyr	Val	Val	Lys	
325					330					335						
Val	Phe	Ser	Leu	Ala	Val	Asn	Leu	Ile	Ala	Ile	Asp	Ser	Gln	Val	Leu	
340					345					350						
Cys	Gly	Ala	Val	Lys	Trp	Leu	Ile	Leu	Glu	Lys	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	
355					360					365						
Val	Phe	Gln	Glu	Asp	Ala	Pro	Val	Ile	His	Gln	Glu	Met	Ile	Gly	Gly	
370					375					380						
Leu	Arg	Asn	Asn	Asn	Glu	Lys	Asp	Met	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	Val	Leu	
385					390					395					400	
Ile	Ser	Leu	Gln	Glu	Ala	Lys	Asp	Ile	Cys	Glu	Glu	Gln	Val	Asn	Ser	
405					410					415						
Leu	Pro	Gly	Ser	Ile	Thr	Lys	Ala	Gly	Asp	Phe	Leu	Glu	Ala	Asn	Tyr	
420					425					430						
Met	Asn	Leu	Gln	Arg	Ser	Tyr	Thr	Val	Ala	Ile	Ala	Gly	Tyr	Ala	Leu	
435					440					445						
Ala	Gln	Met	Gly	Arg	Leu	Lys	Gly	Pro	Leu	Leu	Asn	Lys	Phe	Leu	Thr	
450					455					460						

Thr	Ala	Lys	Asp	Lys	Asn	Arg	Trp	Glu	Asp	Pro	Gly	Lys	Gln	Leu	Tyr	
465					470					475					480	
Asn	Val	Glu	Ala	Thr	Ser	Tyr	Ala	Leu	Leu	Ala	Leu	Leu	Gln	Leu	Lys	
				485					490					495		
Asp	Phe	Asp	Phe	Val	Pro	Pro	Val	Val	Arg	Trp	Leu	Asn	Glu	Gln	Arg	
			500					505					510			
Tyr	Tyr	Gly	Gly	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Ala	Thr	Phe	Met	Val	Phe	
		515					520					525				
Gln	Ala	Leu	Ala	Gln	Tyr	Gln	Lys	Asp	Ala	Pro	Asp	His	Gln	Glu	Leu	
	530					535					540					
Asn	Leu	Asp	Val	Ser	Leu	Gln	Leu	Pro	Ser	Arg	Ser	Ser	Lys	Ile	Thr	
545					550					555					560	
His	Arg	Ile	His	Trp	Glu	Ser	Ala	Ser	Leu	Leu	Arg	Ser	Glu	Glu	Thr	
				565					570					575		
Lys	Glu	Asn	Glu	Gly	Phe	Thr	Val	Thr	Ala	Glu	Gly	Lys	Gly	Gln	Gly	
			580					585					590			
Thr	Leu	Ser	Val	Val	Thr	Met	Tyr	His	Ala	Lys	Ala	Lys	Asp	Gln	Leu	
		595					600					605				
Thr	Cys	Asn	Lys	Phe	Asp	Leu	Lys	Val	Thr	Ile	Lys	Pro	Ala	Pro	Glu	
	610					615					620					
Thr	Glu	Lys	Arg	Pro	Gln	Asp	Ala	Lys	Asn	Thr	Met	Ile	Leu	Glu	Ile	
625					630					635					640	
Cys	Thr	Arg	Tyr	Arg	Gly	Asp	Gln	Asp	Ala	Thr	Met	Ser	Ile	Leu	Asp	
				645					650				655			
Ile	Ser	Met	Met	Thr	Gly	Phe	Ala	Pro	Asp	Thr	Asp	Asp	Leu	Lys	Gln	
			660					665					670			

Leu	Ala	Asn	Gly	Val	Asp	Arg	Tyr	Ile	Ser	Lys	Tyr	Glu	Leu	Asp	Lys	
		675					680					685				
Ala	Phe	Ser	Asp	Arg	Asn	Thr	Leu	Ile	Ile	Tyr	Leu	Asp	Lys	Val	Ser	
		690				695					700					
His	Ser	Glu	Asp	Asp	Cys	Leu	Ala	Phe	Lys	Val	His	Gln	Tyr	Phe	Asn	
705					710					715					720	
Val	Glu	Leu	Ile	Gln	Pro	Gly	Ala	Val	Lys	Val	Tyr	Ala	Tyr	Tyr	Asn	
				725					730					735		
Leu	Glu	Glu	Ser	Cys	Thr	Arg	Phe	Tyr	His	Pro	Glu	Lys	Glu	Asp	Gly	
			740					745					750			
Lys	Leu	Asn	Lys	Leu	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu	Cys	Arg	Cys	Ala	Glu	Glu	
		755					760					765				
Asn	Cys	Phe	Ile	Gln	Lys	Ser	Asp	Asp	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Glu	Arg	
	770					775					780					
Leu	Asp	Lys	Ala	Cys	Glu	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Val	Tyr	Lys	Thr	Arg	
785					790					795					800	
Leu	Val	Lys	Val	Gln	Leu	Ser	Asn	Asp	Phe	Asp	Glu	Tyr	Ile	Met	Ala	
				805					810					815		
Ile	Glu	Gln	Thr	Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Asp	Glu	Val	Gln	Val	Gly	Gln	
			820					825					830			
Gln	Arg	Thr	Phe	Ile	Ser	Pro	Ile	Lys	Cys	Arg	Glu	Ala	Leu	Lys	Leu	
		835					840					845				
Glu	Glu	Lys	Lys	His	Tyr	Leu	Met	Trp	Gly	Leu	Ser	Ser	Asp	Phe	Trp	
	850					855					860					
Gly	Glu	Lys	Pro	Asn	Leu	Ser	Tyr	Ile	Ile	Gly	Lys	Asp	Thr	Trp	Val	
865					870					875					880	

Glu His Trp Pro Glu Glu Asp Glu Cys Gln Asp Glu Glu Asn Gln Lys
885 890 895

Gln Cys Gln Asp Leu Gly Ala Phe Thr Glu Ser Met Val Val Phe Gly
900 905 910

Cys Pro Asn
915

<210> 6
<211> 77
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6
Ser Val Gln Leu Thr Glu Lys Arg Met Asp Lys Val Gly Lys Tyr Pro
1 5 10 15

Lys Glu Leu Arg Lys Cys Cys Glu Asp Gly Met Arg Glu Asn Pro Met
20 25 30

Arg Phe Ser Cys Gln Arg Arg Thr Arg Phe Ile Ser Leu Gly Glu Ala
35 40 45

Cys Lys Lys Val Phe Leu Asp Cys Cys Asn Tyr Ile Thr Glu Leu Arg
50 55 60

Arg Gln His Ala Arg Ala Ser His Leu Gly Leu Ala Arg
65 70 75

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 7
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Tyr Met Asp

1 5 10

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 8
Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 9
Arg Gly Gly Phe Asp Phe Asp Tyr
1 5

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 10
Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Thr Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 11
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 11
Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 12
Gly Gln Ser His Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 13
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 13
Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 14
Tyr Ile Tyr Pro His Asn Ala Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 15
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 15
Tyr Ile Tyr Pro His Asn Thr Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 16
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 16
Tyr Ile Tyr Pro His Glu Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr
1 5 10 15

Gly

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 17
Tyr Ile Tyr Pro His Gln Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 18
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 18
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe
20 25 30

Tyr Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Thr Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Phe Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 19
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Leu Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Arg Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Val Gly Tyr His Cys Gly Gln Ser His Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 20
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 20
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe
20 25 30

Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Phe Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 21
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe
20 25 30

Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Ala Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Phe Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 22
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe
20 25 30

Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Thr Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Phe Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

- <210> 23
- <211> 117
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 23
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe
20 25 30

Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Glu Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Phe Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

	100		105		110
Val Thr Val Ser Ser					
115					
<210> 24					
<211> 117					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 人工序列之描述：合成多肽					
<400> 24					
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala					
1 5 10 15					
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe					
20 25 30					
Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met					
35 40 45					
Gly Tyr Ile Tyr Pro His Gln Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe					
50 55 60					
Thr Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr					
65 70 75 80					
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
85 90 95					
Ala Arg Arg Gly Gly Phe Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu					
100 105 110					
Val Thr Val Ser Ser					
115					
<210> 25					
<211> 107					

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr 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 His Cys Gly Gln Ser His Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 26
<211> 469
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 26
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

20							25					30						
Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly			
35							40					45						
Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Phe	Tyr	Met	Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly			
50							55					60						
Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	His	Asn	Gly	Gly	Thr			
65							70					75					80	
Thr	Tyr	Asn	Gln	Gln	Phe	Thr	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Asp	Lys			
85							90					95						
Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp			
100							105					110						
Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Arg	Gly	Gly	Phe	Asp	Phe	Asp	Tyr			
115							120					125						
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly			
130							135					140						
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly			
145							150					155					160	
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						
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	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val			
210							215					220						

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

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro Gly Lys
465

- <210> 27
- <211> 447
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 27
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe
20 25 30

Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Phe Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 28
<211> 469
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 28
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly
	35						40					45			
Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Phe	Tyr	Met	Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly
	50					55					60				
Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	His	Asn	Ala	Gly	Thr
65					70					75					80
Thr	Tyr	Asn	Gln	Gln	Phe	Thr	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Asp	Lys
			85						90					95	
Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp
			100					105					110		
Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Arg	Gly	Gly	Phe	Asp	Phe	Asp	Tyr
		115					120					125			
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
	130					135					140				
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
145				150						155					160
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		
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	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
	210					215					220				
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
225					230					235					240

Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Ala	Leu
245				250				255							
Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
260				265				270							
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
275				280				285							
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
290				295				300							
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
305				310				315				320			
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
325				330				335							
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
340				345				350							
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
355				360				365							
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln
370				375				380							
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
385				390				395				400			
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
405				410				415							
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu
420				425				430							
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser
435				440				445							

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro Gly Lys
465

<210> 29
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 29
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe
20 25 30

Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Ala Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Phe Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 30
<211> 236
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 30
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
35 40 45

Glu	Asn	Val	Asp	Thr	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	
50						55					60					
Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	
65					70					75					80	
Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	
				85					90					95		
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	His	Cys	Gly	Gln	
			100					105					110			
Ser	His	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	
	115						120					125				
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	
	130					135					140					
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	
145					150					155					160	
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	
				165					170					175		
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	
			180					185					190			
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	
	195						200					205				
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	
	210					215					220					
Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
225					230					235						
<210> 31																
<211> 214																

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 31
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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr 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 His Cys Gly Gln Ser His Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 32
<211> 1663
<212> PRT
<213> 食蟹猴

<400> 32
Met Gly Leu Thr Ser Gly Pro Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile His
1 5 10 15

Leu Pro Leu Ala Leu Gly Thr Pro Met Tyr Ser Met Ile Thr Pro Asn
20 25 30

Val Leu Arg Leu Glu Ser Glu Glu Thr Val Val Leu Glu Ala His Asp
35 40 45

Ala Asn Gly Asp Val Pro Val Thr Val Thr Val His Asp Phe Pro Gly
50 55 60

Lys Lys Leu Val Leu Ser Ser Glu Lys Thr Val Leu Thr Pro Ala Thr
65 70 75 80

Ser His Met Gly Ser Val Thr Ile Arg Ile Pro Ala Asn Lys Glu Phe
85 90 95

Lys Ser Glu Lys Gly His Asn Lys Phe Val Thr Val Gln Ala Thr Phe
100 105 110

Gly Ala Gln Val Val Glu Lys Val Val Leu Val Ser Leu Gln Ser Gly
115 120 125

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

Asp Met Val Gln Ala Glu Arg Ser Gly Ile Pro Ile Val Thr Ser Pro
340 345 350

Tyr Gln Ile His Phe Thr Lys Thr Pro Lys Tyr Phe Lys Pro Gly Met
355 360 365

Pro Phe Asp Leu Met Val Phe Val Thr Asn Pro Asp Gly Ser Pro Ala
370 375 380

Tyr Arg Val Pro Val Ala Val Gln Gly Glu Asp Ala Val Gln Ser Leu
385 390 395 400

Thr Gln Gly Asp Gly Val Ala Lys Leu Ser Ile Asn Thr His Pro Ser
405 410 415

Gln Lys Pro Leu Ser Ile Thr Val Arg Thr Lys Lys Arg Glu Leu Ser
420 425 430

Glu Ala Glu Gln Ala Thr Arg Thr Met Glu Ala Gln Pro Tyr Ser Thr
435 440 445

Val Gly Asn Ser Asn Asn Tyr Leu His Leu Ser Val Pro Arg Ala Glu
450 455 460

Leu Arg Pro Gly Glu Thr Leu Asn Val Asn Phe Leu Leu Arg Met Asp
465 470 475 480

Arg Thr Gln Glu Ala Lys Ile Arg Tyr Tyr Thr Tyr Leu Ile Met Asn
485 490 495

Lys Gly Lys Leu Leu Lys Val Gly Arg Gln Val Arg Glu Pro Gly Gln
500 505 510

Asp Leu Val Val Leu Pro Leu Ser Ile Thr Thr Asp Phe Ile Pro Ser
515 520 525

Phe Arg Leu Val Ala Tyr Tyr Thr Leu Ile Gly Ala Asn Gly Gln Arg
530 535 540

Glu Val Val Ala Asp Ser Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val
545 550 555 560

Gly Ser Leu Val Val Lys Ser Gly Gln Ser Glu Asp Arg Gln Pro Leu
565 570 575

Pro Gly Gln Gln Met Thr Leu Lys Ile Glu Gly Asp His Gly Ala Arg
580 585 590

Val Gly Leu Val Ala Val Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys
595 600 605

Asn Lys Leu Thr Gln Ser Lys Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp
610 615 620

Ile Gly Cys Thr Pro Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Ala Gly Val Phe Ser
625 630 635 640

Asp Ala Gly Leu Thr Phe Ala Ser Ser Ser Gly Gln Gln Thr Ala Gln
645 650 655

Arg Ala Glu Leu Gln Cys Pro Gln Pro Ala Ala Arg Arg Arg Arg Ser
660 665 670

Val Gln Leu Ala Glu Lys Arg Met Asp Lys Val Gly Gln Tyr Pro Lys
675 680 685

Glu Leu Arg Lys Cys Cys Glu His Gly Met Arg Glu Asn Pro Met Arg
690 695 700

Phe Ser Cys Gln Arg Arg Thr Arg Tyr Ile Thr Leu Asp Glu Ala Cys
705 710 715 720

Lys Lys Ala Phe Leu Asp Cys Cys Asn Tyr Ile Thr Glu Leu Arg Arg
725 730 735

Gln His Ala Arg Ala Ser His Leu Gly Leu Ala Arg Ser Asn Leu Asp

740										745										750									
Glu	Asp	Ile	Ile	Ala	Glu	Glu	Asn	Ile	Val	Ser	Arg	Ser	Glu	Phe	Pro														
755					760					765																			
Glu	Ser	Trp	Leu	Trp	Lys	Ile	Glu	Glu	Leu	Lys	Glu	Ala	Pro	Lys	Asn														
770					775					780																			
Gly	Ile	Ser	Thr	Lys	Leu	Met	Asn	Ile	Phe	Leu	Lys	Asp	Ser	Ile	Thr														
785					790					795					800														
Thr	Trp	Glu	Ile	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Ser	Asp	Lys	Lys	Gly	Ile	Cys														
805					810					815																			
Val	Ala	Asp	Pro	Phe	Glu	Val	Thr	Val	Met	Gln	Asp	Phe	Phe	Ile	Asp														
820					825					830																			
Leu	Arg	Leu	Pro	Tyr	Ser	Val	Val	Arg	Asn	Glu	Gln	Val	Glu	Ile	Arg														
835					840					845																			
Ala	Val	Leu	Tyr	Asn	Tyr	Arg	Gln	Asn	Gln	Glu	Leu	Lys	Val	Arg	Val														
850					855					860																			
Glu	Leu	Leu	His	Asn	Pro	Ala	Phe	Cys	Ser	Leu	Ala	Thr	Ala	Lys	Arg														
865					870					875					880														
Arg	His	Gln	Gln	Thr	Val	Thr	Ile	Pro	Pro	Lys	Ser	Ser	Leu	Ser	Val														
885					890					895																			
Pro	Tyr	Val	Ile	Val	Pro	Leu	Lys	Thr	Gly	Gln	Gln	Glu	Val	Glu	Val														
900					905					910																			
Lys	Ala	Ala	Val	Tyr	His	Phe	Phe	Ile	Ser	Asp	Gly	Val	Arg	Lys	Ser														
915					920					925																			
Leu	Lys	Val	Val	Pro	Glu	Gly	Ile	Arg	Met	Asn	Lys	Thr	Val	Ala	Val														
930					935					940																			

Arg Thr Leu Asp Pro Glu Arg Leu Gly Gln Glu Gly Val Gln Arg Glu
945 950 955 960

Asp Val Pro Pro Ala Asp Leu Ser Asp Gln Val Pro Asp Thr Glu Ser
965 970 975

Glu Thr Arg Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Thr Glu
980 985 990

Asp Ala Ile Asp Ala Glu Arg Leu Lys His Leu Ile Val Thr Pro Ser
995 1000 1005

Gly Cys Gly Glu Gln Asn Met Ile Thr Met Thr Pro Thr Val Ile
1010 1015 1020

Ala Val His Tyr Leu Asp Glu Thr Glu Gln Trp Glu Lys Phe Gly
1025 1030 1035

Pro Glu Lys Arg Gln Gly Ala Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly Tyr
1040 1045 1050

Thr Gln Gln Leu Ala Phe Arg Gln Pro Ser Ser Ala Phe Ala Ala
1055 1060 1065

Phe Leu Asn Arg Ala Pro Ser Thr Trp Leu Thr Ala Tyr Val Val
1070 1075 1080

Lys Val Phe Ser Leu Ala Val Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln
1085 1090 1095

Val Leu Cys Gly Ala Val Lys Trp Leu Ile Leu Glu Lys Gln Lys
1100 1105 1110

Pro Asp Gly Val Phe Gln Glu Asp Ala Pro Val Ile His Gln Glu
1115 1120 1125

Met Thr Gly Gly Phe Arg Asn Thr Asn Glu Lys Asp Met Ala Leu
1130 1135 1140

Thr	Ala	Phe	Val	Leu	Ile	Ser	Leu	Gln	Glu	Ala	Lys	Glu	Ile	Cys
1145						1150					1155			
Glu	Glu	Gln	Val	Asn	Ser	Leu	Pro	Gly	Ser	Ile	Thr	Lys	Ala	Gly
1160						1165					1170			
Asp	Phe	Leu	Glu	Ala	Asn	Tyr	Met	Asn	Leu	Gln	Arg	Ser	Tyr	Thr
1175						1180					1185			
Val	Ala	Ile	Ala	Ala	Tyr	Ala	Leu	Ala	Gln	Met	Gly	Arg	Leu	Lys
1190						1195					1200			
Gly	Pro	Leu	Leu	Asn	Lys	Phe	Leu	Thr	Thr	Ala	Lys	Asp	Lys	Asn
1205						1210					1215			
Arg	Trp	Glu	Glu	Pro	Gly	Gln	Gln	Leu	Tyr	Asn	Val	Glu	Ala	Thr
1220						1225					1230			
Ser	Tyr	Ala	Leu	Leu	Ala	Leu	Leu	Gln	Leu	Lys	Asp	Phe	Asp	Phe
1235						1240					1245			
Val	Pro	Pro	Val	Val	Arg	Trp	Leu	Asn	Glu	Gln	Arg	Tyr	Tyr	Gly
1250						1255					1260			
Gly	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Ala	Thr	Phe	Met	Val	Phe	Gln	Ala
1265						1270					1275			
Leu	Ala	Gln	Tyr	Gln	Lys	Asp	Val	Pro	Asp	His	Lys	Glu	Leu	Asn
1280						1285					1290			
Leu	Asp	Val	Ser	Leu	Gln	Leu	Pro	Ser	Arg	Ser	Ser	Lys	Ile	Ile
1295						1300					1305			
His	Arg	Ile	His	Trp	Glu	Ser	Ala	Ser	Leu	Leu	Arg	Ser	Glu	Glu
1310						1315					1320			
Thr	Lys	Glu	Asn	Glu	Gly	Phe	Thr	Val	Thr	Ala	Glu	Gly	Lys	Gly
1325						1330					1335			

Gln Gly	Thr Leu Ser Val	Val Thr Met Tyr His	Ala Lys Ala Lys
1340		1345	1350
Gly Gln	Leu Thr Cys Asn	Lys Phe Asp Leu Lys	Val Thr Ile Lys
1355		1360	1365
Pro Ala	Pro Glu Thr Glu	Lys Arg Pro Gln Asp	Ala Lys Asn Thr
1370		1375	1380
Met Ile	Leu Glu Ile Cys	Thr Arg Tyr Arg Gly	Asp Gln Asp Ala
1385		1390	1395
Thr Met	Ser Ile Leu Asp	Ile Ser Met Met Thr	Gly Phe Val Pro
1400		1405	1410
Asp Thr	Asp Asp Leu Lys	Gln Leu Ala Asn Gly	Val Asp Arg Tyr
1415		1420	1425
Ile Ser	Lys Tyr Glu Leu	Asp Lys Ala Phe Ser	Asp Arg Asn Thr
1430		1435	1440
Leu Ile	Ile Tyr Leu Asp	Lys Val Ser His Ser	Glu Asp Asp Cys
1445		1450	1455
Ile Ala	Phe Lys Val His	Gln Tyr Phe Asn Val	Glu Leu Ile Gln
1460		1465	1470
Pro Gly	Ala Val Lys Val	Tyr Ala Tyr Tyr Asn	Leu Ala Glu Ser
1475		1480	1485
Cys Thr	Arg Phe Tyr His	Pro Glu Lys Glu Asp	Gly Lys Leu Asn
1490		1495	1500
Lys Leu	Cys Arg Asp Glu	Leu Cys Arg Cys Ala	Glu Glu Asn Cys
1505		1510	1515
Phe Ile	Gln Lys Leu Asp	Asp Lys Val Thr Leu	Glu Glu Arg Leu

1520											1525											1530																						
Asp	Lys	Ala	Cys	Glu	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Val	Tyr	Lys	Thr	Arg																														
1535															1540															1545														
Leu	Val	Lys	Ala	Gln	Leu	Ser	Asn	Asp	Phe	Asp	Glu	Tyr	Ile	Met																														
1550															1555															1560														
Ala	Ile	Glu	Gln	Ile	Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Asp	Glu	Val	Gln	Val																														
1565															1570															1575														
Gly	Gln	Gln	Arg	Thr	Phe	Ile	Ser	Pro	Ile	Lys	Cys	Arg	Glu	Ala																														
1580															1585															1590														
Leu	Lys	Leu	Glu	Glu	Arg	Lys	His	Tyr	Leu	Met	Trp	Gly	Leu	Ser																														
1595															1600															1605														
Ser	Asp	Phe	Trp	Gly	Glu	Lys	Pro	Asn	Leu	Ser	Tyr	Ile	Ile	Gly																														
1610															1615															1620														
Lys	Asp	Thr	Trp	Val	Glu	His	Trp	Pro	Glu	Glu	Asp	Glu	Cys	Gln																														
1625															1630															1635														
Asp	Glu	Glu	Asn	Gln	Lys	Gln	Cys	Gln	Asp	Leu	Gly	Thr	Phe	Thr																														
1640															1645															1650														
Glu	Asn	Met	Val	Val	Phe	Gly	Cys	Pro	Asn																																			
1655															1660																													
<210> 33																																												
<211> 1641																																												
<212> PRT																																												
<213> 食蟹猴																																												
<400> 33																																												
Thr	Pro	Met	Tyr	Ser	Met	Ile	Thr	Pro	Asn	Val	Leu	Arg	Leu	Glu	Ser																													
1				5				10				15																																
Glu	Glu	Thr	Val	Val	Leu	Glu	Ala	His	Asp	Ala	Asn	Gly	Asp	Val	Pro																													
															20						25											30												

Val Thr Val Thr Val His Asp Phe Pro Gly Lys Lys Leu Val Leu Ser
35 40 45

Ser Glu Lys Thr Val Leu Thr Pro Ala Thr Ser His Met Gly Ser Val
50 55 60

Thr Ile Arg Ile Pro Ala Asn Lys Glu Phe Lys Ser Glu Lys Gly His
65 70 75 80

Asn Lys Phe Val Thr Val Gln Ala Thr Phe Gly Ala Gln Val Val Glu
85 90 95

Lys Val Val Leu Val Ser Leu Gln Ser Gly Tyr Leu Phe Ile Gln Thr
100 105 110

Asp Lys Thr Ile Tyr Thr Pro Gly Ser Thr Val Leu Cys Arg Ile Phe
115 120 125

Thr Val Asn His Lys Leu Leu Pro Val Gly Arg Thr Val Val Val Asn
130 135 140

Ile Glu Asn Pro Asp Gly Ile Pro Val Lys Gln Asp Ser Leu Ser Ser
145 150 155 160

Gln Asn Gln Phe Gly Ile Leu Pro Leu Ser Trp Asp Ile Pro Glu Leu
165 170 175

Val Asn Met Gly Gln Trp Lys Ile Arg Ala Tyr Tyr Glu Asn Ser Pro
180 185 190

Gln Gln Val Phe Ser Thr Glu Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu Pro
195 200 205

Ser Phe Glu Val Ile Val Glu Pro Thr Glu Lys Phe Tyr Tyr Ile Tyr
210 215 220

Asn Gln Lys Gly Leu Glu Val Thr Ile Thr Ala Arg Phe Leu Tyr Gly

225					230						235					240
Lys	Lys	Val	Glu	Gly	Thr	Ala	Phe	Val	Ile	Phe	Gly	Ile	Gln	Asp	Gly	
				245					250					255		
Glu	Gln	Arg	Ile	Ser	Leu	Pro	Glu	Ser	Leu	Lys	Arg	Ile	Gln	Ile	Glu	
			260					265					270			
Asp	Gly	Ser	Gly	Asp	Ala	Val	Leu	Ser	Arg	Lys	Val	Leu	Leu	Asp	Gly	
		275					280					285				
Val	Gln	Asn	Pro	Arg	Pro	Glu	Asp	Leu	Val	Gly	Lys	Ser	Leu	Tyr	Val	
	290					295				300						
Ser	Val	Thr	Val	Ile	Leu	His	Ser	Gly	Ser	Asp	Met	Val	Gln	Ala	Glu	
305					310					315					320	
Arg	Ser	Gly	Ile	Pro	Ile	Val	Thr	Ser	Pro	Tyr	Gln	Ile	His	Phe	Thr	
				325					330					335		
Lys	Thr	Pro	Lys	Tyr	Phe	Lys	Pro	Gly	Met	Pro	Phe	Asp	Leu	Met	Val	
			340					345					350			
Phe	Val	Thr	Asn	Pro	Asp	Gly	Ser	Pro	Ala	Tyr	Arg	Val	Pro	Val	Ala	
		355					360					365				
Val	Gln	Gly	Glu	Asp	Ala	Val	Gln	Ser	Leu	Thr	Gln	Gly	Asp	Gly	Val	
	370					375					380					
Ala	Lys	Leu	Ser	Ile	Asn	Thr	His	Pro	Ser	Gln	Lys	Pro	Leu	Ser	Ile	
385					390					395					400	
Thr	Val	Arg	Thr	Lys	Lys	Arg	Glu	Leu	Ser	Glu	Ala	Glu	Gln	Ala	Thr	
				405					410					415		
Arg	Thr	Met	Glu	Ala	Gln	Pro	Tyr	Ser	Thr	Val	Gly	Asn	Ser	Asn	Asn	
			420					425					430			

Tyr	Leu	His	Leu	Ser	Val	Pro	Arg	Ala	Glu	Leu	Arg	Pro	Gly	Glu	Thr	
		435					440					445				
Leu	Asn	Val	Asn	Phe	Leu	Leu	Arg	Met	Asp	Arg	Thr	Gln	Glu	Ala	Lys	
		450					455					460				
Ile	Arg	Tyr	Tyr	Thr	Tyr	Leu	Ile	Met	Asn	Lys	Gly	Lys	Leu	Leu	Lys	
465						470					475				480	
Val	Gly	Arg	Gln	Val	Arg	Glu	Pro	Gly	Gln	Asp	Leu	Val	Val	Leu	Pro	
				485					490					495		
Leu	Ser	Ile	Thr	Thr	Asp	Phe	Ile	Pro	Ser	Phe	Arg	Leu	Val	Ala	Tyr	
			500					505						510		
Tyr	Thr	Leu	Ile	Gly	Ala	Asn	Gly	Gln	Arg	Glu	Val	Val	Ala	Asp	Ser	
		515					520						525			
Val	Trp	Val	Asp	Val	Lys	Asp	Ser	Cys	Val	Gly	Ser	Leu	Val	Val	Lys	
	530						535				540					
Ser	Gly	Gln	Ser	Glu	Asp	Arg	Gln	Pro	Leu	Pro	Gly	Gln	Gln	Met	Thr	
545						550					555				560	
Leu	Lys	Ile	Glu	Gly	Asp	His	Gly	Ala	Arg	Val	Gly	Leu	Val	Ala	Val	
				565					570					575		
Asp	Lys	Gly	Val	Phe	Val	Leu	Asn	Lys	Lys	Asn	Lys	Leu	Thr	Gln	Ser	
			580						585					590		
Lys	Ile	Trp	Asp	Val	Val	Glu	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Cys	Thr	Pro	Gly	
		595						600				605				
Ser	Gly	Lys	Asp	Tyr	Ala	Gly	Val	Phe	Ser	Asp	Ala	Gly	Leu	Thr	Phe	
	610						615					620				
Ala	Ser	Ser	Ser	Gly	Gln	Gln	Thr	Ala	Gln	Arg	Ala	Glu	Leu	Gln	Cys	
625						630				635					640	

Pro	Gln	Pro	Ala	Ala	Arg	Arg	Arg	Arg	Ser	Val	Gln	Leu	Ala	Glu	Lys	
				645					650					655		
Arg	Met	Asp	Lys	Val	Gly	Gln	Tyr	Pro	Lys	Glu	Leu	Arg	Lys	Cys	Cys	
			660					665					670			
Glu	His	Gly	Met	Arg	Glu	Asn	Pro	Met	Arg	Phe	Ser	Cys	Gln	Arg	Arg	
		675					680					685				
Thr	Arg	Tyr	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Ala	Cys	Lys	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	
	690					695					700					
Cys	Cys	Asn	Tyr	Ile	Thr	Glu	Leu	Arg	Arg	Gln	His	Ala	Arg	Ala	Ser	
705					710					715					720	
His	Leu	Gly	Leu	Ala	Arg	Ser	Asn	Leu	Asp	Glu	Asp	Ile	Ile	Ala	Glu	
				725					730					735		
Glu	Asn	Ile	Val	Ser	Arg	Ser	Glu	Phe	Pro	Glu	Ser	Trp	Leu	Trp	Lys	
			740					745					750			
Ile	Glu	Glu	Leu	Lys	Glu	Ala	Pro	Lys	Asn	Gly	Ile	Ser	Thr	Lys	Leu	
		755					760					765				
Met	Asn	Ile	Phe	Leu	Lys	Asp	Ser	Ile	Thr	Thr	Trp	Glu	Ile	Leu	Ala	
	770					775					780					
Val	Ser	Leu	Ser	Asp	Lys	Lys	Gly	Ile	Cys	Val	Ala	Asp	Pro	Phe	Glu	
785					790				795						800	
Val	Thr	Val	Met	Gln	Asp	Phe	Phe	Ile	Asp	Leu	Arg	Leu	Pro	Tyr	Ser	
				805					810					815		
Val	Val	Arg	Asn	Glu	Gln	Val	Glu	Ile	Arg	Ala	Val	Leu	Tyr	Asn	Tyr	
			820					825					830			
Arg	Gln	Asn	Gln	Glu	Leu	Lys	Val	Arg	Val	Glu	Leu	Leu	His	Asn	Pro	
		835					840					845				

Ala Phe Cys Ser Leu Ala Thr Ala Lys Arg Arg His Gln Gln Thr Val
850 855 860

Thr Ile Pro Pro Lys Ser Ser Leu Ser Val Pro Tyr Val Ile Val Pro
865 870 875 880

Leu Lys Thr Gly Gln Gln Glu Val Glu Val Lys Ala Ala Val Tyr His
885 890 895

Phe Phe Ile Ser Asp Gly Val Arg Lys Ser Leu Lys Val Val Pro Glu
900 905 910

Gly Ile Arg Met Asn Lys Thr Val Ala Val Arg Thr Leu Asp Pro Glu
915 920 925

Arg Leu Gly Gln Glu Gly Val Gln Arg Glu Asp Val Pro Pro Ala Asp
930 935 940

Leu Ser Asp Gln Val Pro Asp Thr Glu Ser Glu Thr Arg Ile Leu Leu
945 950 955 960

Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Thr Glu Asp Ala Ile Asp Ala Glu
965 970 975

Arg Leu Lys His Leu Ile Val Thr Pro Ser Gly Cys Gly Glu Gln Asn
980 985 990

Met Ile Thr Met Thr Pro Thr Val Ile Ala Val His Tyr Leu Asp Glu
995 1000 1005

Thr Glu Gln Trp Glu Lys Phe Gly Pro Glu Lys Arg Gln Gly Ala
1010 1015 1020

Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly Tyr Thr Gln Gln Leu Ala Phe Arg
1025 1030 1035

Gln Pro Ser Ser Ala Phe Ala Ala Phe Leu Asn Arg Ala Pro Ser

1040						1045						1050					
Thr	Trp	Leu	Thr	Ala	Tyr	Val	Val	Lys	Val	Phe	Ser	Leu	Ala	Val			
1055						1060						1065					
Asn	Leu	Ile	Ala	Ile	Asp	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gly	Ala	Val	Lys			
1070						1075						1080					
Trp	Leu	Ile	Leu	Glu	Lys	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	Val	Phe	Gln	Glu			
1085						1090						1095					
Asp	Ala	Pro	Val	Ile	His	Gln	Glu	Met	Thr	Gly	Gly	Phe	Arg	Asn			
1100						1105						1110					
Thr	Asn	Glu	Lys	Asp	Met	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	Val	Leu	Ile	Ser			
1115						1120						1125					
Leu	Gln	Glu	Ala	Lys	Glu	Ile	Cys	Glu	Glu	Gln	Val	Asn	Ser	Leu			
1130						1135						1140					
Pro	Gly	Ser	Ile	Thr	Lys	Ala	Gly	Asp	Phe	Leu	Glu	Ala	Asn	Tyr			
1145						1150						1155					
Met	Asn	Leu	Gln	Arg	Ser	Tyr	Thr	Val	Ala	Ile	Ala	Ala	Tyr	Ala			
1160						1165						1170					
Leu	Ala	Gln	Met	Gly	Arg	Leu	Lys	Gly	Pro	Leu	Leu	Asn	Lys	Phe			
1175						1180						1185					
Leu	Thr	Thr	Ala	Lys	Asp	Lys	Asn	Arg	Trp	Glu	Glu	Pro	Gly	Gln			
1190						1195						1200					
Gln	Leu	Tyr	Asn	Val	Glu	Ala	Thr	Ser	Tyr	Ala	Leu	Leu	Ala	Leu			
1205						1210						1215					
Leu	Gln	Leu	Lys	Asp	Phe	Asp	Phe	Val	Pro	Pro	Val	Val	Arg	Trp			
1220						1225						1230					

Leu	Asn	Glu	Gln	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln
1235						1240					1245			
Ala	Thr	Phe	Met	Val	Phe	Gln	Ala	Leu	Ala	Gln	Tyr	Gln	Lys	Asp
1250						1255					1260			
Val	Pro	Asp	His	Lys	Glu	Leu	Asn	Leu	Asp	Val	Ser	Leu	Gln	Leu
1265						1270					1275			
Pro	Ser	Arg	Ser	Ser	Lys	Ile	Ile	His	Arg	Ile	His	Trp	Glu	Ser
1280						1285					1290			
Ala	Ser	Leu	Leu	Arg	Ser	Glu	Glu	Thr	Lys	Glu	Asn	Glu	Gly	Phe
1295						1300					1305			
Thr	Val	Thr	Ala	Glu	Gly	Lys	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Ser	Val	Val
1310						1315					1320			
Thr	Met	Tyr	His	Ala	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Leu	Thr	Cys	Asn	Lys
1325						1330					1335			
Phe	Asp	Leu	Lys	Val	Thr	Ile	Lys	Pro	Ala	Pro	Glu	Thr	Glu	Lys
1340						1345					1350			
Arg	Pro	Gln	Asp	Ala	Lys	Asn	Thr	Met	Ile	Leu	Glu	Ile	Cys	Thr
1355						1360					1365			
Arg	Tyr	Arg	Gly	Asp	Gln	Asp	Ala	Thr	Met	Ser	Ile	Leu	Asp	Ile
1370						1375					1380			
Ser	Met	Met	Thr	Gly	Phe	Val	Pro	Asp	Thr	Asp	Asp	Leu	Lys	Gln
1385						1390					1395			
Leu	Ala	Asn	Gly	Val	Asp	Arg	Tyr	Ile	Ser	Lys	Tyr	Glu	Leu	Asp
1400						1405					1410			
Lys	Ala	Phe	Ser	Asp	Arg	Asn	Thr	Leu	Ile	Ile	Tyr	Leu	Asp	Lys
1415						1420					1425			

Val	Ser	His	Ser	Glu	Asp	Asp	Cys	Ile	Ala	Phe	Lys	Val	His	Gln
1430						1435					1440			
Tyr	Phe	Asn	Val	Glu	Leu	Ile	Gln	Pro	Gly	Ala	Val	Lys	Val	Tyr
1445						1450					1455			
Ala	Tyr	Tyr	Asn	Leu	Ala	Glu	Ser	Cys	Thr	Arg	Phe	Tyr	His	Pro
1460						1465					1470			
Glu	Lys	Glu	Asp	Gly	Lys	Leu	Asn	Lys	Leu	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu
1475						1480					1485			
Cys	Arg	Cys	Ala	Glu	Glu	Asn	Cys	Phe	Ile	Gln	Lys	Leu	Asp	Asp
1490						1495					1500			
Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Lys	Ala	Cys	Glu	Pro	Gly
1505						1510					1515			
Val	Asp	Tyr	Val	Tyr	Lys	Thr	Arg	Leu	Val	Lys	Ala	Gln	Leu	Ser
1520						1525					1530			
Asn	Asp	Phe	Asp	Glu	Tyr	Ile	Met	Ala	Ile	Glu	Gln	Ile	Ile	Lys
1535						1540					1545			
Ser	Gly	Ser	Asp	Glu	Val	Gln	Val	Gly	Gln	Gln	Arg	Thr	Phe	Ile
1550						1555					1560			
Ser	Pro	Ile	Lys	Cys	Arg	Glu	Ala	Leu	Lys	Leu	Glu	Glu	Arg	Lys
1565						1570					1575			
His	Tyr	Leu	Met	Trp	Gly	Leu	Ser	Ser	Asp	Phe	Trp	Gly	Glu	Lys
1580						1585					1590			
Pro	Asn	Leu	Ser	Tyr	Ile	Ile	Gly	Lys	Asp	Thr	Trp	Val	Glu	His
1595						1600					1605			
Trp	Pro	Glu	Glu	Asp	Glu	Cys	Gln	Asp	Glu	Glu	Asn	Gln	Lys	Gln
1610						1615					1620			

Cys Gln Asp Leu Gly Thr Phe Thr Glu Asn Met Val Val Phe Gly
1625 1630 1635

Cys Pro Asn
1640

<210> 34
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34
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				
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
225					230					235					240
Met	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> 35
<211> 330

<212> PRT
<213> 智人

<400> 35
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 Ala Leu Ala 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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> 36
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 36
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	Ala	Ala	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	Glu	Glu	
225					230					235					240	

Met 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> 37
<211> 1663
<212> PRT
<213> 褐家鼠

<400> 37
Met Gly Pro Thr Ser Gly Ser Gln Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ala Ser Ser Leu Leu Ala Leu Gly Ser Pro Met Tyr Ser Ile Ile Thr
20 25 30

Pro Asn Val Leu Arg Leu Glu Ser Glu Glu Thr Phe Ile Leu Glu Ala
35 40 45

His Asp Ala Gln Gly Asp Val Pro Val Thr Val Thr Val Gln Asp Phe
50 55 60

Leu Lys Lys Gln Val Leu Thr Ser Glu Lys Thr Val Leu Thr Gly Ala
65 70 75 80

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

Thr	Arg	Val	Leu	Ile	Glu	Asp	Gly	Ser	Gly	Glu	Ala	Val	Leu	Ser	Arg
290						295					300				
Lys	Val	Leu	Met	Asp	Gly	Val	Arg	Pro	Ser	Ser	Pro	Glu	Ala	Leu	Val
305					310					315					320
Gly	Lys	Ser	Leu	Tyr	Val	Ser	Val	Thr	Val	Ile	Leu	His	Ser	Gly	Ser
				325					330					335	
Asp	Met	Val	Glu	Ala	Glu	Arg	Ser	Gly	Ile	Pro	Ile	Val	Thr	Ser	Pro
			340					345						350	
Tyr	Gln	Ile	His	Phe	Thr	Lys	Thr	Pro	Lys	Phe	Phe	Lys	Pro	Ala	Met
			355					360					365		
Pro	Phe	Asp	Leu	Met	Val	Phe	Val	Thr	Asn	Pro	Asp	Gly	Ser	Pro	Ala
			370					375				380			
Arg	Arg	Val	Pro	Val	Val	Thr	Gln	Gly	Ser	Asp	Ala	Gln	Ala	Leu	Thr
385					390					395					400
Gln	Asp	Asp	Gly	Val	Ala	Lys	Leu	Ser	Val	Asn	Thr	Pro	Asn	Asn	Arg
				405						410				415	
Gln	Pro	Leu	Thr	Ile	Thr	Val	Ser	Thr	Lys	Lys	Glu	Gly	Ile	Pro	Asp
			420						425					430	
Ala	Arg	Gln	Ala	Thr	Arg	Thr	Met	Gln	Ala	Gln	Pro	Tyr	Ser	Thr	Met
			435					440						445	
His	Asn	Ser	Asn	Asn	Tyr	Leu	His	Leu	Ser	Val	Ser	Arg	Val	Glu	Leu
					450			455				460			
Lys	Pro	Gly	Asp	Asn	Leu	Asn	Val	Asn	Phe	His	Leu	Arg	Thr	Asp	Ala
465					470					475					480
Gly	Gln	Glu	Ala	Lys	Ile	Arg	Tyr	Tyr	Thr	Tyr	Leu	Val	Met	Asn	Lys
				485					490					495	

Gly Lys Leu Leu Lys Ala Gly Arg Gln Val Arg Glu Pro Gly Gln Asp
500 505 510

Leu Val Val Leu Ser Leu Pro Ile Thr Pro Glu Phe Ile Pro Ser Phe
515 520 525

Arg Leu Val Ala Tyr Tyr Thr Leu Ile Gly Ala Asn Gly Gln Arg Glu
530 535 540

Val Val Ala Asp Ser Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val Gly
545 550 555 560

Thr Leu Val Val Lys Gly Asp Pro Arg Asp Asn Arg Gln Pro Ala Pro
565 570 575

Gly His Gln Thr Thr Leu Arg Ile Glu Gly Asn Gln Gly Ala Arg Val
580 585 590

Gly Leu Val Ala Val Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys Asn
595 600 605

Lys Leu Thr Gln Ser Lys Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp Ile
610 615 620

Gly Cys Thr Pro Gly Ser Gly Lys Asn Tyr Ala Gly Val Phe Met Asp
625 630 635 640

Ala Gly Leu Thr Phe Lys Thr Asn Gln Gly Leu Gln Thr Asp Gln Arg
645 650 655

Glu Asp Pro Glu Cys Ala Lys Pro Ala Ala Arg Arg Arg Arg Ser Val
660 665 670

Gln Leu Met Glu Arg Arg Met Asp Lys Ala Gly Gln Tyr Thr Asp Lys
675 680 685

Gly Leu Arg Lys Cys Cys Glu Asp Gly Met Arg Asp Ile Pro Met Pro

690					695					700					
Tyr	Ser	Cys	Gln	Arg	Arg	Ala	Arg	Leu	Ile	Thr	Gln	Gly	Glu	Ser	Cys
705					710					715					720
Leu	Lys	Ala	Phe	Met	Asp	Cys	Cys	Asn	Tyr	Ile	Thr	Lys	Leu	Arg	Glu
				725					730					735	
Gln	His	Arg	Arg	Asp	His	Val	Leu	Gly	Leu	Ala	Arg	Ser	Asp	Val	Asp
			740					745					750		
Glu	Asp	Ile	Ile	Pro	Glu	Glu	Asp	Ile	Ile	Ser	Arg	Ser	His	Phe	Pro
	755						760					765			
Glu	Ser	Trp	Leu	Trp	Thr	Ile	Glu	Glu	Leu	Lys	Glu	Pro	Glu	Lys	Asn
770						775					780				
Gly	Ile	Ser	Thr	Lys	Val	Met	Asn	Ile	Phe	Leu	Lys	Asp	Ser	Ile	Thr
785					790					795					800
Thr	Trp	Glu	Ile	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Ser	Asp	Lys	Lys	Gly	Ile	Cys
				805					810					815	
Val	Ala	Asp	Pro	Tyr	Glu	Ile	Thr	Val	Met	Gln	Asp	Phe	Phe	Ile	Asp
			820					825					830		
Leu	Arg	Leu	Pro	Tyr	Ser	Val	Val	Arg	Asn	Glu	Gln	Val	Glu	Ile	Arg
	835						840					845			
Ala	Val	Leu	Phe	Asn	Tyr	Arg	Glu	Gln	Glu	Lys	Leu	Lys	Val	Arg	Val
850						855					860				
Glu	Leu	Leu	His	Asn	Pro	Ala	Phe	Cys	Ser	Met	Ala	Thr	Ala	Lys	Lys
865				870						875					880
Arg	Tyr	Tyr	Gln	Thr	Ile	Glu	Ile	Pro	Pro	Lys	Ser	Ser	Val	Ala	Val
				885					890					895	

Pro Tyr Val Ile Val Pro Leu Lys Ile Gly Leu Gln Glu Val Glu Val
900 905 910

Lys Ala Ala Val Phe Asn His Phe Ile Ser Asp Gly Val Lys Lys Ile
915 920 925

Leu Lys Val Val Pro Glu Gly Met Arg Val Asn Lys Thr Val Ala Val
930 935 940

Arg Thr Leu Asp Pro Glu His Leu Asn Gln Gly Gly Val Gln Arg Glu
945 950 955 960

Asp Val Asn Ala Ala Asp Leu Ser Asp Gln Val Pro Asp Thr Asp Ser
965 970 975

Glu Thr Arg Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Ala Glu
980 985 990

Asp Ala Val Asp Gly Glu Arg Leu Lys His Leu Ile Val Thr Pro Ser
995 1000 1005

Gly Cys Gly Glu Gln Asn Met Ile Gly Met Thr Pro Thr Val Ile
1010 1015 1020

Ala Val His Tyr Leu Asp Gln Thr Glu Gln Trp Glu Lys Phe Gly
1025 1030 1035

Leu Glu Lys Arg Gln Glu Ala Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly Tyr
1040 1045 1050

Thr Gln Gln Leu Ala Phe Lys Gln Pro Ile Ser Ala Tyr Ala Ala
1055 1060 1065

Phe Asn Asn Arg Pro Pro Ser Thr Trp Leu Thr Ala Met Trp Ser
1070 1075 1080

Arg Ser Phe Ser Leu Ala Ala Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln
1085 1090 1095

Val	Leu	Cys	Gly	Ala	Val	Lys	Trp	Leu	Ile	Leu	Glu	Lys	Gln	Lys
1100						1105					1110			
Pro	Asp	Gly	Val	Phe	Gln	Glu	Asp	Gly	Pro	Val	Ile	His	Gln	Glu
1115						1120					1125			
Met	Ile	Gly	Gly	Phe	Arg	Asn	Thr	Lys	Glu	Ala	Asp	Val	Ser	Leu
1130						1135					1140			
Thr	Ala	Phe	Val	Leu	Ile	Ala	Leu	Gln	Glu	Ala	Arg	Asp	Ile	Cys
1145						1150					1155			
Glu	Gly	Gln	Val	Asn	Ser	Leu	Pro	Gly	Ser	Ile	Asn	Lys	Ala	Gly
1160						1165					1170			
Glu	Tyr	Leu	Glu	Ala	Ser	Tyr	Leu	Asn	Leu	Gln	Arg	Pro	Tyr	Thr
1175						1180					1185			
Val	Ala	Ile	Ala	Gly	Tyr	Ala	Leu	Ala	Leu	Met	Asn	Lys	Leu	Glu
1190						1195					1200			
Glu	Pro	Tyr	Leu	Thr	Lys	Phe	Leu	Asn	Thr	Ala	Lys	Asp	Arg	Asn
1205						1210					1215			
Arg	Trp	Glu	Glu	Pro	Gly	Gln	Gln	Leu	Tyr	Asn	Val	Glu	Ala	Thr
1220						1225					1230			
Ser	Tyr	Ala	Leu	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	Leu	Lys	Asp	Phe	Asp	Ser
1235						1240					1245			
Val	Pro	Pro	Val	Val	Arg	Trp	Leu	Asn	Asp	Glu	Arg	Tyr	Tyr	Gly
1250						1255					1260			
Gly	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Ala	Thr	Phe	Met	Val	Phe	Gln	Ala
1265						1270					1275			
Leu	Ala	Gln	Tyr	Arg	Ala	Asp	Val	Pro	Asp	His	Lys	Asp	Leu	Asn
1280						1285					1290			

Met	Asp	Val	Ser	Leu	His	Leu	Pro	Ser	Arg	Ser	Ser	Pro	Thr	Val
1295						1300					1305			
Phe	Arg	Leu	Leu	Trp	Glu	Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Arg	Ser	Glu	Glu
1310						1315					1320			
Thr	Lys	Gln	Asn	Glu	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Ala	Lys	Gly	Lys	Gly
1325						1330					1335			
Gln	Gly	Thr	Leu	Ser	Val	Val	Thr	Val	Tyr	His	Ala	Lys	Val	Lys
1340						1345					1350			
Gly	Lys	Thr	Thr	Cys	Lys	Lys	Phe	Asp	Leu	Arg	Val	Thr	Ile	Lys
1355						1360					1365			
Pro	Ala	Pro	Glu	Thr	Ala	Lys	Lys	Pro	Gln	Asp	Ala	Lys	Ser	Ser
1370						1375					1380			
Met	Ile	Leu	Asp	Ile	Cys	Thr	Arg	Tyr	Leu	Gly	Asp	Val	Asp	Ala
1385						1390					1395			
Thr	Met	Ser	Ile	Leu	Asp	Ile	Ser	Met	Met	Thr	Gly	Phe	Ile	Pro
1400						1405					1410			
Asp	Thr	Asn	Asp	Leu	Glu	Leu	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	Asp	Arg	Tyr
1415						1420					1425			
Ile	Ser	Lys	Tyr	Glu	Met	Asp	Lys	Ala	Phe	Ser	Asn	Lys	Asn	Thr
1430						1435					1440			
Leu	Ile	Ile	Tyr	Leu	Glu	Lys	Ile	Ser	His	Ser	Glu	Glu	Asp	Cys
1445						1450					1455			
Leu	Ser	Phe	Lys	Val	His	Gln	Phe	Phe	Asn	Val	Gly	Leu	Ile	Gln
1460						1465					1470			
Pro	Gly	Ser	Val	Lys	Val	Tyr	Ser	Tyr	Tyr	Asn	Leu	Glu	Glu	Ser

1475					1480					1485				
Cys	Thr	Arg	Phe	Tyr	His	Pro	Glu	Lys	Asp	Asp	Gly	Met	Leu	Ser
1490					1495					1500				
Lys	Leu	Cys	His	Asn	Glu	Met	Cys	Arg	Cys	Ala	Glu	Glu	Asn	Cys
1505					1510					1515				
Phe	Met	His	Gln	Ser	Gln	Asp	Gln	Val	Ser	Leu	Asn	Glu	Arg	Leu
1520					1525					1530				
Asp	Lys	Ala	Cys	Glu	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Val	Tyr	Lys	Thr	Lys
1535					1540					1545				
Leu	Thr	Thr	Ile	Glu	Leu	Ser	Asp	Asp	Phe	Asp	Glu	Tyr	Ile	Met
1550					1555					1560				
Thr	Ile	Glu	Gln	Val	Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Asp	Glu	Val	Gln	Ala
1565					1570					1575				
Gly	Gln	Glu	Arg	Arg	Phe	Ile	Ser	His	Val	Lys	Cys	Arg	Asn	Ala
1580					1585					1590				
Leu	Lys	Leu	Gln	Lys	Gly	Lys	Gln	Tyr	Leu	Met	Trp	Gly	Leu	Ser
1595					1600					1605				
Ser	Asp	Leu	Trp	Gly	Glu	Lys	Pro	Asn	Thr	Ser	Tyr	Ile	Ile	Gly
1610					1615					1620				
Lys	Asp	Thr	Trp	Val	Glu	His	Trp	Pro	Glu	Ala	Glu	Glu	Arg	Gln
1625					1630					1635				
Asp	Gln	Lys	Asn	Gln	Lys	Gln	Cys	Glu	Asp	Leu	Gly	Ala	Phe	Thr
1640					1645					1650				
Glu	Thr	Met	Val	Val	Phe	Gly	Cys	Pro	Asn					
1655					1660									

<210> 38
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 38
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn
1 5 10

<210> 39
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 39
Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 40
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 40
Gly Tyr Tyr Gly Gly Asn Tyr Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 41
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 41
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 42
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

〈220〉

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 42
Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

$\langle 210 \rangle$ 43
 $\langle 211 \rangle$ 9
 $\langle 212 \rangle$ PRT
 $\langle 213 \rangle$ 人工序列

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 43
Gln His Tyr Tyr Gly Thr Pro Tyr Thr
1 5

$\langle 210 \rangle$	44
$\langle 211 \rangle$	17
$\langle 212 \rangle$	PRT
$\langle 213 \rangle$	人工序列

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 44
Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Asp Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<210>	46
<211>	10
<212>	PRT
<213>	人工序列

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 46
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 47
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 47
Val Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

$\langle 210 \rangle$ 48
 $\langle 211 \rangle$ 9
 $\langle 212 \rangle$ PRT
 $\langle 213 \rangle$ 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 48
Gln Gln Trp Ser Thr Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 49
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 49
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 50
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 50
Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Asn Ser Asn Gln Lys Phe Glu
1 5 10 15

Asp

<210> 51
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 51

Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Thr Gly Tyr Pro Tyr Phe Asp Phe
1 5 10

- <210> 52
- <211> 11
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 52
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

- <210> 53
- <211> 7
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 53
Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

- <210> 54
- <211> 9
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 54
Gln Gln Gly Ile Thr Leu Pro Trp Thr
1 5

- <210> 55
- <211> 10
- <212> PRT
- <213> 人工序列

Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 59
Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 60
Phe Gln Ser Asn Tyr Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 61
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 61
Gly Tyr Ala Phe Asn Ser Cys Trp Met Asn
1 5 10

<210> 62
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

Ala Ala Ser Asp Leu Glu Ser
1 5

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 66
Gln Gln Ala Asn Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 67
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 67
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 68
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 68
Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 69

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 69
Arg Tyr Tyr Gly Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 70
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 70
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys His Tyr Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 71
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 71
Gly Ala Ser Thr Arg Gly Ser
1 5

<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 72
Gln Asn Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 73
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 73
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Ser
1 5 10

<210> 74
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 74
Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 75
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 75
Arg Tyr Tyr Arg Gly Ser Ser Leu Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 76
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 76
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser Gly Ser Gln Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 77
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 77
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 78
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 79
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 79
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser Leu His
1 5 10

<210> 80
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 80
Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 81
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 81
Ala Trp Asp Tyr Leu Asp Tyr
1 5

<210> 82
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 82
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Gln Leu Ala

1 5 10

<210> 83
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 83
Asp Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 84
His His His Phe Gly Ile Leu Tyr Thr
1 5

<210> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 85
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

<210> 86
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 86
Tyr Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn
1 5 10 15

<210> 87
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 87
His Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Ala Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 88
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 88
Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Tyr Leu Val
1 5 10

<210> 89
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 89
Asn Ala Lys Thr Leu Glu Glu
1 5

<210> 90

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 90
Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 91
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 91
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Asp Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Gly Asn Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 92
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 92
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Gly Thr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 93
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 93
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Met Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Asp Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Asn Tyr Asp Phe Val Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 94
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 94
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Val Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Thr Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 95
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 95
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Asn Ser Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

				85				90				95			
Ala	Arg	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Thr	Gly	Tyr	Pro	Tyr	Phe	Asp	Phe
				100				105				110			

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

<210> 96
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

〈223〉 人工序列之描述：合成多肽

<400> 96
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

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

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

$\langle 210 \rangle$ 97
 $\langle 211 \rangle$ 118

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 97
Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Phe Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Thr Ser Ala Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Tyr Asp Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 98
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 98
Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Asn Ile Gly

1					5					10					15					
Asp	Gln	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Thr	Lys	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser					
			20							25				30						
Asp	Gly	Phe	Thr	Tyr	Leu	Asp	Trp	Phe	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser					
			35							40				45						
Pro	His	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ile	Pro					
			50							55				60						
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile					
65					70					75					80					
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Ser					
				85									90					95		
Asn	Tyr	Leu	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100							105				110						
<210> 99																				
<211> 119																				
<212> PRT																				
<213> 人工序列																				
<220>																				
<223> 人工序列之描述：合成多肽																				
<400> 99																				
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala					
1				5							10				15					
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ala	Phe	Asn	Ser	Cys					
			20							25				30						
Trp	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile					
			35							40				45						
Gly	Arg	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gly	Lys	Phe					
			50							55				60						

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

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Arg Asn Tyr Gly Tyr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 100
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 100
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asp Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 101
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 101
Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser
50 55 60

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

Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Arg Arg Tyr Tyr Gly Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 102
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 102
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30

Gly Asn Gln Lys His Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Gly Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95

Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 103
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 103
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Ser Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Tyr Tyr Arg Gly Ser Ser Leu Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 104
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 104
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser
20 25 30

Gly Ser Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

Lys

<210> 105
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 105
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys

95

Ala Arg Ala Trp Asp Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 106

<211> 107

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列之描述：合成多肽

<400> 106

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Gln
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asp Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Gly Arg Tyr Tyr Cys His His His Phe Gly Ile Leu Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105

<210> 107

 $\langle 211 \rangle$ 120

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 107
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Met Gly Tyr Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg His Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 108
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 108
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1				5						10					15
Glu	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Asn	Ile	Tyr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Leu	Val	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Gln	Gly	Lys	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Val
		35					40					45			
Tyr	Asn	Ala	Lys	Thr	Leu	Glu	Glu	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75				80	
Glu	Asp	Phe	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Tyr	Gly	Thr	Pro	Phe
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							
<210> 109															
<211> 330															
<212> PRT															
<213> 智人															
<400> 109															
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	Ala	Ala	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	Gly	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	Glu	Glu	
225					230					235					240	
Met	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> 110																					
<211> 117																					
<212> PRT																					
<213> 人工序列																					
<220>																					
<223> 人工序列之描述：合成多肽																					
<400> 110																					
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu							Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1	5				10				15												
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly							Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Phe
20				25				30													
Tyr	Met	Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Cys	Leu	Glu	Trp	Met						
35				40				45													
Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	His	Asn	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Gln	Gln	Phe						
50				55				60													
Thr	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr						
65				70				75				80									
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys						
85				90				95													
Ala	Arg	Arg	Gly	Gly	Phe	Asp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu						
100				105				110													

Val Thr Val Ser Ser
115

- <210> 111
- <211> 117
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 111
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe
20 25 30

Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Ala Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Phe Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

- <210> 112
- <211> 107
- <212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列之描述：合成多肽

$\langle 400 \rangle$ 112

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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr 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 His Cys Gly Gln Ser His Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

⟨210⟩ 113

 $\langle 211 \rangle$ 240

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列之描述：合成多肽

<400> 113

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

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Thr
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr His Cys Gly Gln Ser His Ser Tyr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Tyr Met Asp Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro
165 170 175

His Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr Gly Arg Val Thr
180 185 190

Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Gly
210 215 220

Phe Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

225 230 235 240

$\langle 210 \rangle$	114
$\langle 211 \rangle$	240
$\langle 212 \rangle$	PRT
$\langle 213 \rangle$	人工序列

〈223〉 人工序列之描述：合成多肽

<400> 114
Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Thr
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr His Cys Gly Gln Ser His Ser Tyr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Tyr Met Asp Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro
165 170 175

His Asn Ala Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr Gly Arg Val Thr
180 185 190

Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Gly
210 215 220

Phe Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235 240

<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 115
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 116
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 116
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 117

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 117
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 118
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 118
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
 20

<210> 119
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 119
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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Thr Tyr
 20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr 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 His Cys Gly Gln Ser His Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln
115 120 125

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys
130 135 140

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Tyr Met Asp Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro His
165 170 175

Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr Gly Arg Val Thr Ile
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
195 200 205

Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Gly Phe
210 215 220

Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 120

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 120
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe
1 5

<210> 121
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 121
Asp Phe Tyr Met Asp
1 5

<210> 122
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 122
Thr Asp Phe Tyr Met Asp
1 5

<210> 123
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 123

Tyr Pro His Asn Gly Gly
1 5

<210> 124
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 124
Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 125
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 125
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 126
Ala Arg Arg Gly Gly Phe Asp Phe Asp
1 5

<210> 127
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 127
Asp Thr Tyr Val Ser Trp Tyr
1 5

<210> 128
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 128
Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr
1 5 10

<210> 129
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 129
Gly Gln Ser His Ser Tyr Pro Leu
1 5

<210> 130
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 130
Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 131
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 131
Tyr Pro His Asn Ala Gly
1 5

<210> 132
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 132
Tyr Ile Tyr Pro His Asn Ala Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 133
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 133
Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Ala Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 134
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 134
Tyr Pro His Asn Thr Gly
1 5

<210> 135
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 135
Tyr Ile Tyr Pro His Asn Thr Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 136
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 136
Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Thr Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 137
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 137
Tyr Pro His Glu Gly Gly
1 5

<210> 138
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 138
Tyr Ile Tyr Pro His Glu Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 139
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 139
Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro His Glu Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 140
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 140
Tyr Pro His Gln Gly Gly
1 5

<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 141
Tyr Ile Tyr Pro His Gln Gly Gly Thr Thr
1 5 10

〈220〉

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 145
Thr Gly Tyr Asn Met Asn
1 5

<210> 146
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 146
Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser
1 5

<210> 147
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 147
Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Asn
1 5 10

<210> 148
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 148
Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

〈220〉

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 152
Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala
1 5 10

<210> 153
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 153
Gln His Tyr Tyr Gly Thr Pro Tyr
1 5

<210> 154
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 154
Asn Pro Tyr Tyr Asp Ser
1 5

<210> 155
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 155
Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Asp Ser Thr Ser
1 5 10

<210> 156
<211> 13
<212> PRT

Pro Trp Ile Tyr Val Thr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 160
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 160
Gln Gln Trp Ser Thr Asn Pro Leu
1 5

<210> 161
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 161
Gly Tyr Asn Met His
1 5

<210> 162
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 162
Thr Gly Tyr Asn Met His
1 5

<210> 163
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 163
Asn Pro Tyr Tyr Gly Thr
1 5

<210> 164
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 164
Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Asn
1 5 10

<210> 165
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 165
Trp Ile Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Asn
1 5 10

<210> 166
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 166
Ala Arg Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Thr Gly Tyr Pro Tyr Phe Asp
1 5 10 15

<210> 167
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 167
Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
1 5

<210> 168
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 168
Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His
1 5 10

<210> 169
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 169
Gln Gln Gly Ile Thr Leu Pro Trp
1 5

<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 170
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

1

5

<210> 171

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 171

Asp Tyr Trp Ile Asn

1 5

<210> 172

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 172

Thr Asp Tyr Trp Ile Asn

1 5

<210> 173

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 173

Tyr Pro Gly Ser Thr Ser

1 5

<210> 174

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 174

Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Thr Ser Ala Asn
1 5 10

<210> 175

<211> 13

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 175

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Thr Ser Ala Asn
1 5 10

<210> 176

$\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 176

Ala Arg Tyr Gly Tyr Asp Ser Trp Phe Ala
1 5 10

<210> 177

⟨211⟩ 12

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 177

Leu Asn Ser Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Asp Trp Phe
1 5 10

<210> 178

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 178
Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe
1 5 10

<210> 179
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 179
Phe Gln Ser Asn Tyr Leu Pro Leu
1 5

<210> 180
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 180
Gly Tyr Ala Phe Asn Ser Cys
1 5

<210> 181
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 181

Ser Cys Trp Met Asn
1 5

<210> 182
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 182
Asn Ser Cys Trp Met Asn
1 5

<210> 183
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 183
Tyr Pro Gly Asp Gly Asp
1 5

<210> 184
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 184
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn
1 5 10

<210> 185
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 185
Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn
1 5 10

<210> 186
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 186
Ala Arg Glu Gly Arg Asn Tyr Gly Tyr Glu Asp
1 5 10

<210> 187
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 187
Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
1 5 10

<210> 188
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 188
Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asp Leu Glu
1 5 10

<210> 189
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 189
Gln Gln Ala Asn Glu Asp Pro Arg
1 5

<210> 190
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 190
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
1 5

<210> 191
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 191
Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 192
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 192
Ser Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 193
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 193
Ile Ser Ser Gly Gly Arg Tyr
1 5

<210> 194
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 194
Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 195
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 195
Trp Val Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 196
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 196

<210> 197

<211> 13

<212> PRT

〈213〉 人工序列

<220>

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 197

〈210〉 198

 $\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 198

<210> 199

⟨211⟩ 8

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 199

第 145 頁(序列表)

<210> 200
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 200
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 201
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 201
Ser Tyr Thr Met Ser
1 5

<210> 202
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 202
Ser Ser Tyr Thr Met Ser
1 5

<210> 203
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 203
Ser Ser Gly Gly Gly Thr
1 5

<210> 204
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 204
Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr
1 5 10

<210> 205
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 205
Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr
1 5 10

<210> 206
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 206
Ala Arg Arg Tyr Tyr Arg Gly Ser Ser Leu Trp Tyr Phe Asp
1 5 10

<210> 207
<211> 13
<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 207

Phe Asn Ser Gly Ser Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr

1 5 10

<210> 208

 $\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 208

Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu

1 5 10

<210> 209

 $\langle 211 \rangle$ 8

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

<400> 209

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu

1 5

 $\langle 210 \rangle$ 210 $\langle 211 \rangle$ 8

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列之描述：合成肽

 $\langle 400 \rangle$ 210

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr

1 5

<210> 211
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 211
Ser Gly Tyr Ser Leu His
1 5

<210> 212
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 212
Thr Ser Gly Tyr Ser Leu His
1 5

<210> 213
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 213
His Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 214
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 214
Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn
1 5

<210> 215
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 215
Trp Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn
1 5 10

<210> 216
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 216
Ala Arg Ala Trp Asp Tyr Leu Asp
1 5

<210> 217
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 217
Tyr Ser Gln Leu Ala Trp Tyr
1 5

<210> 218
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 218
Leu Leu Val Tyr Asp Ala Lys Thr Leu Ala
1 5 10

<210> 219
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 219
His His His Phe Gly Ile Leu Tyr
1 5

<210> 220
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 220
Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5

<210> 221
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 221
Thr Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn

1 5

<210> 222
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 222
Arg Tyr Asp Gly Ser
1 5

<210> 223
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 223
Tyr Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Asn
1 5

<210> 224
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 224
Trp Met Gly Tyr Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Asn
1 5 10

<210> 225
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 225
Ala Arg His Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Ala Phe Asp
1 5 10

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 226
Tyr Asn Tyr Leu Val Trp Tyr
1 5

<210> 227
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 227
Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Glu
1 5 10

<210> 228
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 228
Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe
1 5

<210> 229

<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 229
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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Thr Tyr
 20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr 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 His Cys Gly Gln Ser His Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln
 115 120 125

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys
 130 135 140

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Tyr Met Asp Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro His
 165 170 175

Asn Ala Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr Gly Arg Val Thr Ile
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
195 200 205

Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Gly Phe
210 215 220

Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 230
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(20)
<223> 此序列可包括 1 至 4 個「Gly Gly Gly Gly Ala」重複單元

<400> 230
Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala
20

<210> 231
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽 6xHis 標籤

<400> 231

His His His His His His
1 5

<210> 232
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(20)
<223> 此序列可包括 1-4 個「Gly Gly Gly Gly Ser」重複單元

<400> 232
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種特異性結合人類補體組分 C3 (SEQ ID NO:2) 之抗體，其中該抗體包含：

重鏈可變區(VH)，其包含 SEQ ID NO: 21 所示胺基酸序列之 VH 互補決定區(CDR)1、VH CDR2 及 VH CDR3，及

輕鏈可變區(VL)，其包含 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3。

【第 2 項】一種特異性結合人類補體組分 C3 (SEQ ID NO:2) 之抗體，其中該抗體包含：

- (a) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 7 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 14 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (b) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 120 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 131 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (c) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 7 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 132 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

- (d) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 121 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 14 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；或
- (e) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 122 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 133 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 126 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 127 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 128 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 129 所示胺基酸序列之 VL CDR3。

【第 3 項】如申請專利範圍第 2 項之抗體，其中該抗體包含(i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 121 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 14 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3。

【第 4 項】如申請專利範圍第 2 項之抗體，其中：

- (i) 該 VH 與 SEQ ID NO: 21 所示胺基酸序列具有至少 80%序列一致性；
- (ii) 該 VL 與 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列具有至少 80%序列一致性；或
- (iii) 該 VH 與 SEQ ID NO: 21 所示胺基酸序列具有至少 80%序列一致性，且該 VL 與 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列具有至少 80%序列一致性。

【第5項】一種特異性結合人類補體組分 C3 (SEQ ID NO:2)之抗體，其中該抗體包含有包含 SEQ ID NO: 21 所示胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列之 VL。

【第6項】一種特異性結合人類補體組分 C3 (SEQ ID NO:2)之抗體，其中該抗體包含：

- (a) 包含 SEQ ID NO: 18 所示胺基酸序列之 VHCDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 之 VH，及包含 SEQ ID NO: 19 所示胺基酸序列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 之 VL；
- (b) 包含 SEQ ID NO: 20 所示胺基酸序列之 VHCDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 之 VH，及包含 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 之 VL；
- (c) 包含 SEQ ID NO: 23 所示胺基酸序列之 VHCDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 之 VH，及包含 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 之 VL；
- (d) 包含 SEQ ID NO: 24 所示胺基酸序列之 VHCDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 之 VH，及包含 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 之 VL；
- (e) 包含 SEQ ID NO: 22 所示胺基酸序列之 VHCDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 之 VH，及包含 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 之 VL；
- (f) 包含 SEQ ID NO: 91 所示胺基酸序列之 VHCDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 之 VH，及包含 SEQ ID NO: 92 所示胺基酸序列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 之 VL；

- (g) 包含 SEQ ID NO: 93 所示胺基酸序列之 VHCDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 之 VH，及包含 SEQ ID NO: 94 所示胺基酸序列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 之 VL；
- (h) 包含 SEQ ID NO: 95 所示胺基酸序列之 VHCDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 之 VH，及包含 SEQ ID NO: 96 所示胺基酸序列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 之 VL；
- (i) 包含 SEQ ID NO: 97 所示胺基酸序列之 VHCDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 之 VH，及包含 SEQ ID NO: 98 所示胺基酸序列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 之 VL；
- (j) 包含 SEQ ID NO: 99 所示胺基酸序列之 VHCDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 之 VH，及包含 SEQ ID NO: 100 所示胺基酸序列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 之 VL；
- (k) 包含 SEQ ID NO: 101 所示胺基酸序列之 VHCDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 之 VH，及包含 SEQ ID NO: 102 所示胺基酸序列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 之 VL；
- (l) 包含 SEQ ID NO: 103 所示胺基酸序列之 VHCDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 之 VH，及包含 SEQ ID NO: 104 所示胺基酸序列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 之 VL；
- (m) 包含 SEQ ID NO: 105 所示胺基酸序列之 VHCDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 之 VH，及包含 SEQ ID NO: 106 所示胺基酸序列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 之 VL；或
- (n) 包含 SEQ ID NO: 107 所示胺基酸序列之 VHCDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 之 VH，及包含 SEQ ID NO: 108 所示胺基酸序列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 之 VL。

【第 7 項】一種特異性結合人類補體組分 C3 (SEQ ID NO:2)之抗體，其中該抗體包含：

- (a) (1) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 7 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 8 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (2) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 120 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 123 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (3) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 7 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 124 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (4) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 121 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 8 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- 或

- (5) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 122 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 125 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 126 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 127 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 128 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 129 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (b) (1) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 7 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 13 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (2) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 120 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 123 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (3) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 7 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 124 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (4) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 121 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 13 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID

NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3; 及(ii) 包含以下之 VL: 包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1, 包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3 ;
或

(5) (i) 包含以下之 VH: 包含 SEQ ID NO: 122 所示胺基酸序列之 VH CDR1, 包含 SEQ ID NO: 130 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 126 所示胺基酸序列之 VH CDR3 ; 及(ii) 包含以下之 VL: 包含 SEQ ID NO: 127 所示胺基酸序列之 VL CDR1, 包含 SEQ ID NO: 128 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 129 所示胺基酸序列之 VL CDR3 ;

- (c) (1) (i) 包含以下之 VH: 包含 SEQ ID NO: 7 所示胺基酸序列之 VH CDR1, 包含 SEQ ID NO: 16 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3 ; 及(ii) 包含以下之 VL: 包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1, 包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3 ;
- (2) (i) 包含以下之 VH: 包含 SEQ ID NO: 120 所示胺基酸序列之 VH CDR1, 包含 SEQ ID NO: 137 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3 ; 及(ii) 包含以下之 VL: 包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1, 包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3 ;
- (3) (i) 包含以下之 VH: 包含 SEQ ID NO: 7 所示胺基酸序列之 VH CDR1, 包含 SEQ ID NO: 138 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3 ; 及(ii) 包含以下之 VL: 包含 SEQ ID NO:

10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(4) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 121 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 16 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
或

(5) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 122 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 139 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 126 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 127 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 128 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 129 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

- (d) (1) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 7 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 17 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (2) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 120 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 140 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基

酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3 ;

(3) (i) 包含以下之 VH: 包含 SEQ ID NO: 7 所示胺基酸序列之 VH CDR1 , 包含 SEQ ID NO: 141 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3 ; 及(ii) 包含以下之 VL: 包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1 , 包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3 ;

(4) (i) 包含以下之 VH : 包含 SEQ ID NO: 121 所示胺基酸序列之 VH CDR1 , 包含 SEQ ID NO: 17 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3 ; 及(ii) 包含以下之 VL: 包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1 , 包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3 ;
或

(5) (i) 包含以下之 VH : 包含 SEQ ID NO: 122 所示胺基酸序列之 VH CDR1 , 包含 SEQ ID NO: 142 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 126 所示胺基酸序列之 VH CDR3 ; 及(ii) 包含以下之 VL : 包含 SEQ ID NO: 127 所示胺基酸序列之 VL CDR1 , 包含 SEQ ID NO: 128 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 129 所示胺基酸序列之 VL CDR3 ;

(e) (1) (i) 包含以下之 VH: 包含 SEQ ID NO: 7 所示胺基酸序列之 VH CDR1 , 包含 SEQ ID NO: 15 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3 ; 及(ii) 包含以下之 VL : 包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1 , 包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3 ;

(2) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 120 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 134 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(3) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 7 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 135 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(4) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 121 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 15 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 9 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 10 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 11 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 12 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
或

(5) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 122 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 136 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 126 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 127 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 128 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 129 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

- (f) (1) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 38 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 39 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 40 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 41 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 42 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 43 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (2) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 143 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 146 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 40 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 41 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 42 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 43 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (3) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 38 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 147 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 40 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 41 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 42 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 43 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (4) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 144 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 39 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 40 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 41 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 42 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 43 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- 或

- (5) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 145 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 149 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 150 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 151 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 152 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 153 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (g) (1) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 38 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 44 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 45 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 46 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 47 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 48 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (2) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 143 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 154 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 45 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 46 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 47 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 48 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (3) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 38 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 155 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 45 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 46 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 47 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 48 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(4) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 144 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 44 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 45 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 46 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 47 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 48 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
或

(5) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 145 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 156 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 157 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 158 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 159 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 160 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(h) (1) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 49 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 50 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 51 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 52 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 53 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 54 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(2) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 143 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 163 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 51 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 52 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 53 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 54 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(3) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 49 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 164 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 51 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 52 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 53 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 54 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(4) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 161 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 50 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 51 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 52 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 53 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 54 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
或

(5) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 162 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 165 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 166 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 167 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 168 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 169 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(i) (1) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 55 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 56 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 57 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 58 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 59 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 60 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(2) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 170 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 173 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 57 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 58 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 59 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 60 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(3) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 55 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 174 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 57 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 58 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 59 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 60 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(4) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 171 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 56 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 57 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 58 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 59 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 60 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
或

(5) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 172 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 175 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 176 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 177 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 178 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 179 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(j) (1) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 61 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 62 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 63 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 64 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 65 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 66 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(2) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 180 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 183 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 63 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 64 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 65 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 66 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(3) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 61 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 184 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 63 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 64 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 65 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 66 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(4) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 181 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 62 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 63 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 64 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 65 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 66 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
或

- (5) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 182 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 185 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 186 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 187 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 188 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 189 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (k) (1) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 67 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 68 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 69 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 70 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 71 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 72 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (2) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 190 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 193 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 69 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 70 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 71 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 72 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (3) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 67 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 194 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 69 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 70 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 71 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 72 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(4) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 191 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 68 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 69 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 70 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 71 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 72 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
或

(5) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 192 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 195 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 196 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 197 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 198 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 199 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(I) (1) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 73 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 74 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 75 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 76 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 77 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 78 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(2) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 200 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 203 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 75 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 76 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 77 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 78 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

- (3) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 73 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 204 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 75 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 76 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 77 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 78 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (4) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 201 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 74 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 75 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 76 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 77 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 78 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- 或
- (5) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 202 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 205 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 206 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 207 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 208 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 209 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (m) (1) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 79 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 80 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 81 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 82 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 83 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 84 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(2) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 210 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 213 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 81 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 82 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 83 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 84 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(3) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 79 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 214 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 81 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 82 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 83 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 84 所示胺基酸序列之 VL CDR3；

(4) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 211 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 80 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 81 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 82 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 83 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 84 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
或

(5) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 212 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 215 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 216 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 217 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 218 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 219 所示胺基酸序列之 VL CDR3；或

- (n) (1) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 85 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 86 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 87 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 88 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 89 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 90 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (2) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 210 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 222 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 87 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 88 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 89 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 90 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (3) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 85 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 223 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 87 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 88 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 89 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 90 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- (4) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 220 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 86 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 87 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 88 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 89 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 90 所示胺基酸序列之 VL CDR3；
- 或

(5) (i) 包含以下之 VH：包含 SEQ ID NO: 221 所示胺基酸序列之 VH CDR1，包含 SEQ ID NO: 224 所示胺基酸序列之 VH CDR2 及包含 SEQ ID NO: 225 所示胺基酸序列之 VH CDR3；及(ii) 包含以下之 VL：包含 SEQ ID NO: 226 所示胺基酸序列之 VL CDR1，包含 SEQ ID NO: 227 所示胺基酸序列之 VL CDR2 及包含 SEQ ID NO: 228 所示胺基酸序列之 VL CDR3。

【第 8 項】如申請專利範圍第 7 項之抗體，其中：

- (i) 該 VH 與 SEQ ID NO: 18 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (ii) 該 VH 與 SEQ ID NO: 20 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (iii) 該 VH 與 SEQ ID NO: 23 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (iv) 該 VH 與 SEQ ID NO: 24 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (v) 該 VH 與 SEQ ID NO: 22 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (vi) 該 VL 與 SEQ ID NO: 19 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (vii) 該 VL 與 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (viii) 該 VH 與 SEQ ID NO: 18 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性，且該 VL 與 SEQ ID NO: 19 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (ix) 該 VH 與 SEQ ID NO: 20 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性，且該 VL 與 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (x) 該 VH 與 SEQ ID NO: 23 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性，且該 VL 與 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xi) 該 VH 與 SEQ ID NO: 24 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性，且該 VL 與 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xii) 該 VH 與 SEQ ID NO: 22 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性，且該 VL 與 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；

- (xiii) 該 VH 與 SEQ ID NO: 91 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xiv) 該 VH 與 SEQ ID NO: 93 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xv) 該 VH 與 SEQ ID NO: 95 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xvi) 該 VH 與 SEQ ID NO: 97 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xvii) 該 VH 與 SEQ ID NO: 99 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xviii) 該 VH 與 SEQ ID NO: 101 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xix) 該 VH 與 SEQ ID NO: 103 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xx) 該 VH 與 SEQ ID NO: 105 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxi) 該 VH 與 SEQ ID NO: 107 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxii) 該 VL 與 SEQ ID NO: 92 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxiii) 該 VL 與 SEQ ID NO: 94 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxiv) 該 VL 與 SEQ ID NO: 96 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxv) 該 VL 與 SEQ ID NO: 98 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxvi) 該 VL 與 SEQ ID NO: 100 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxvii) 該 VL 與 SEQ ID NO: 102 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxviii) 該 VL 與 SEQ ID NO: 104 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxix) 該 VL 與 SEQ ID NO: 106 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxx) 該 VL 與 SEQ ID NO: 108 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxxi) 該 VH 與 SEQ ID NO: 91 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性，且
該 VL 與 SEQ ID NO: 92 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxxii) 該 VH 與 SEQ ID NO: 93 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性，
且該 VL 與 SEQ ID NO: 94 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxxiii) 該 VH 與 SEQ ID NO: 95 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性，
且該 VL 與 SEQ ID NO: 96 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；

- (xxxiv) 該 VH 與 SEQ ID NO: 97 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性，
且該 VL 與 SEQ ID NO: 98 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxxv) 該 VH 與 SEQ ID NO: 99 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性，
且該 VL 與 SEQ ID NO: 100 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxxvi) 該 VH 與 SEQ ID NO: 101 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性，
且該 VL 與 SEQ ID NO: 102 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxxvii) 該 VH 與 SEQ ID NO: 103 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性，
且該 VL 與 SEQ ID NO: 104 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；
- (xxxviii) 該 VH 與 SEQ ID NO: 105 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性，
且該 VL 與 SEQ ID NO: 106 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性；或
- (xxxix) 該 VH 與 SEQ ID NO: 107 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性，
且該 VL 與 SEQ ID NO: 108 所示胺基酸序列具有至少 80%之序列一致性。

【第 9 項】如申請專利範圍第 7 項之抗體，其中：

- (i) 該 VH 包含 SEQ ID NO: 18 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 19 所示胺基酸序列；(ii) 該 VH 包含 SEQ ID NO: 20 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列；
- (iii) 該 VH 包含 SEQ ID NO: 23 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列；
- (iv) 該 VH 包含 SEQ ID NO: 24 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列；
- (v) 該 VH 包含 SEQ ID NO: 22 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 25 所示胺基酸序列；

- (vi) 該 VH 包含 SEQ ID NO: 91 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 92 所示胺基酸序列；
- (vii) 該 VH 包含 SEQ ID NO: 93 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 94 所示胺基酸序列；
- (viii) 該 VH 包含 SEQ ID NO: 95 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 96 所示胺基酸序列；
- (ix) 該 VH 包含 SEQ ID NO: 97 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 98 所示胺基酸序列；
- (x) 該 VH 包含 SEQ ID NO: 99 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 100 所示胺基酸序列；
- (xi) 該 VH 包含 SEQ ID NO: 101 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 102 所示胺基酸序列；
- (xii) 該 VH 包含 SEQ ID NO: 103 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 104 所示胺基酸序列；
- (xiii) 該 VH 包含 SEQ ID NO: 105 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 106 所示胺基酸序列；或
- (xiv) 該 VH 包含 SEQ ID NO: 107 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 108 所示胺基酸序列。

【第 10 項】 如申請專利範圍第 2 項之抗體，其為單鏈可變片段(scFv)，其中：

- (a) 該 VH 與 SEQ ID NO: 111 所示胺基酸序列具有至少 80% 之序列一致性，且該 VL 與 SEQ ID NO: 112 所示胺基酸序列具有至少 80% 之序列一致性；或
- (b) 該 scFv 與 SEQ ID NO: 114 或 SEQ ID NO: 229 所示胺基酸序列具有至少 80% 之序列一致性。

【第 11 項】 如申請專利範圍第 3 項之抗體，其係 scFv，其中：

該 VH 包含 SEQ ID NO: 111 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 112 所示胺基酸序列。

【第 12 項】 如申請專利範圍第 7 項之抗體，其為單鏈可變片段(scFv)，其中：

- (a) 該 VH 與 SEQ ID NO: 110 所示胺基酸序列具有至少 80% 之序列一致性，且該 VL 與 SEQ ID NO: 112 所示胺基酸序列具有至少 80% 之序列一致性；或
- (b) 該 scFv 與 SEQ ID NO: 113 或 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列具有至少 80% 之序列一致性。

【第 13 項】 如申請專利範圍第 7 項之抗體，其係 scFv，其中：

- (a) 該 VH 包含 SEQ ID NO: 110 所示胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 112 所示胺基酸序列；或
- (b) 該 scFv 包含 SEQ ID NO: 113 或 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列。

【第 14 項】 如申請專利範圍第 2 項之抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈與 SEQ ID NO: 29 所示胺基酸序列具有至少 80% 之序列一致性，且該輕鏈與 SEQ ID NO: 31 所示胺基酸序列具有至少 80% 之序列一致性。

【第 15 項】 一種特異性結合人類補體組分 C3 (SEQ ID NO: 2) 之抗體，其中該抗體包含有包含 SEQ ID NO: 29 所示胺基酸序列之重鏈，及包含 SEQ ID NO: 31 所示胺基酸序列之輕鏈。

【第 16 項】 一種特異性結合人類補體組分 C3 (SEQ ID NO: 2) 之抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中：

- (a) 該重鏈包含以下：包含 SEQ ID NO: 20 及 22-24 中任一者所示胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO: 34-36 及 109 中任一者所示胺基酸序列之重鏈恆定區；及

(b) 該輕鏈包含 SEQ ID NO:31 之胺基酸序列。

【第 17 項】 如申請專利範圍第 1-9 項中任一項之抗體，其為：

- (a) 嵌合抗體；
- (b) 雙特異性抗體或多特異性抗體；
- (c) Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv、(scFv)₂、單鏈抗體、雙可變區抗體或雙鏈抗體；
- (d) IgG1 抗體、IgG2 抗體或 IgG4 抗體；或
- (e) 人源化抗體。

【第 18 項】 如申請專利範圍第 1-14 項中任一項之抗體，其具有以下性質中之至少一者或更多者：

- (i) 不以可偵測之水準結合 C3b；
- (ii) 以比該抗體對 C3b 之親和力大至少 50 倍之親和力結合 C3；
- (iii) 以比該抗體對 C3b 之親和力大至少 100 倍之親和力結合 C3；
- (iv) 為 C3 之拮抗劑；
- (v) 抑制 C3 活性；
- (vi) 抑制補體活化；
- (vii) 抑制經典補體途徑之活化。
- (viii) 抑制替代補體途徑之活化；及
- (ix) 抑制經典補體途徑及替代補體途徑之活化。

【第 19 項】 一種 scFv，其包含 SEQ ID NO:114 所示或 SEQ ID NO:229 所示之胺基酸序列。

【第 20 項】 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1-18 項中任一項之抗體或如申請專利範圍第 19 項之 scFv 及醫藥學上可接受之載劑。

- 【第 21 項】 一種分離之多核苷酸，其編碼如申請專利範圍第 1-18 項中任一項之抗體或如申請專利範圍第 19 項之 scFv。
- 【第 22 項】 一種載體，其包含如申請專利範圍第 21 項之多核苷酸。
- 【第 23 項】 一種分離之細胞，其：(a) 包含如申請專利範圍第 21 項之多核苷酸或如申請專利範圍第 22 項之載體；或(b) 產生如申請專利範圍第 1-18 項中任一項之抗體或如申請專利範圍第 19 項之 scFv。
- 【第 24 項】 一種製造特異性結合人類補體組分 C3 (SEQ ID NO:2)之抗體或 scFv 之方法，該方法包含培養如申請專利範圍第 23 項之細胞且分離該抗體或該 scFv，視情況其中該方法進一步包含將該抗體或 scFv 調配為無菌醫藥組合物。
- 【第 25 項】 一種如申請專利範圍第 1-18 項中任一項之抗體或如申請專利範圍第 19 項之 scFv 之用途，其係用以製備治療受試者之眼睛病症之藥物，其中該眼睛病症係選自由以下組成之群：黃斑變性、糖尿病性視網膜病變、早產兒視網膜病變、黃斑營養不良、視網膜營養不良、眼色素層炎、角膜炎、鞏膜炎、色素性視網膜炎、脈絡膜新生血管形成、視網膜新生血管形成及眼部發炎。
- 【第 26 項】 一種如申請專利範圍第 1-18 項中任一項之抗體或如申請專利範圍第 19 項之 scFv 之用途，其係用以製備治療受試者之乾性年齡相關性黃斑變性(AMD)之藥物。
- 【第 27 項】 一種如申請專利範圍第 1-18 項中任一項之抗體或如申請專利範圍第 19 項之 scFv 之用途，其係用以製備治療受試者之地圖狀萎縮之藥物。
- 【第 28 項】 一種如申請專利範圍第 1-18 項中任一項之抗體或如申請專利範圍第 19 項之 scFv 之用途，其係用以製備抑制或遏止受試者之眼睛中玻璃疣形成之藥物。

【第 29 項】 一種如申請專利範圍第 1-18 項中任一項之抗體或如申請專利範圍第 19 項之 scFv 之用途，其係用以製備抑制或遏止受試者之眼睛中視網膜色素上皮萎縮之藥物。

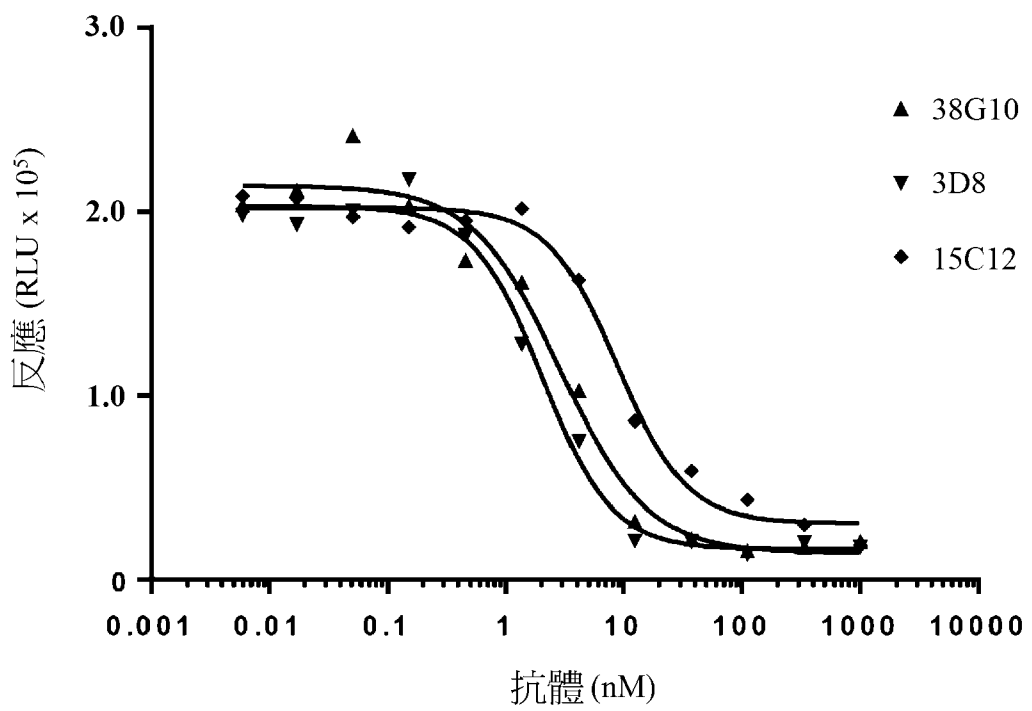
【第 30 項】 一種如申請專利範圍第 1-18 項中任一項之抗體或如申請專利範圍第 19 項之 scFv 之用途，其係用以製備抑制受試者之眼睛中補體活化之藥物。

【第 31 項】 一種如申請專利範圍第 1-18 項中任一項之抗體或如申請專利範圍第 19 項之 scFv 之用途，其係用以製備治療受試者之濕性年齡相關性黃斑變性(AMD)之藥物

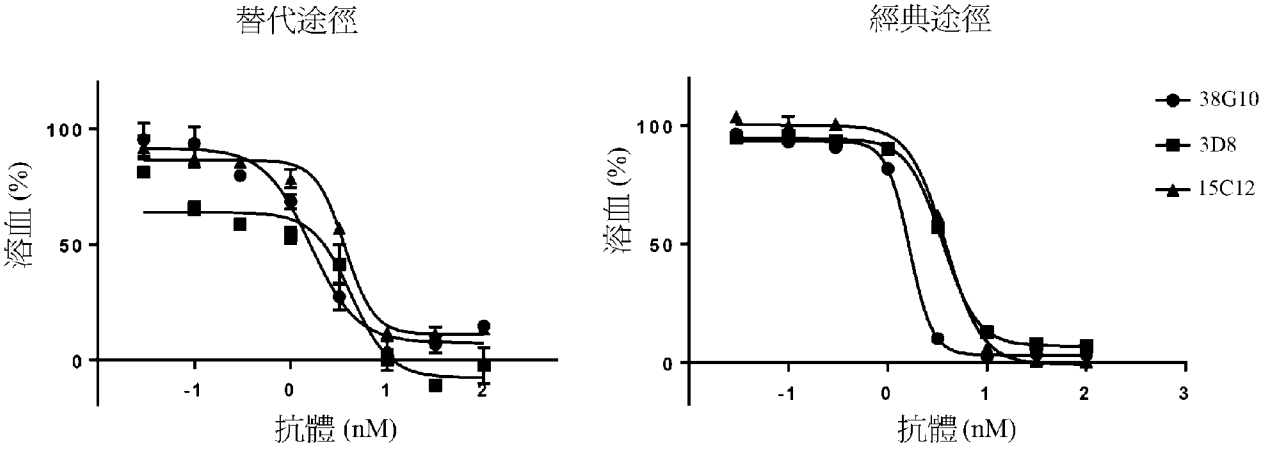
【第 32 項】 如申請專利範圍第 25-31 項中任一項之用途，其中該受試者為人。

【發明圖式】

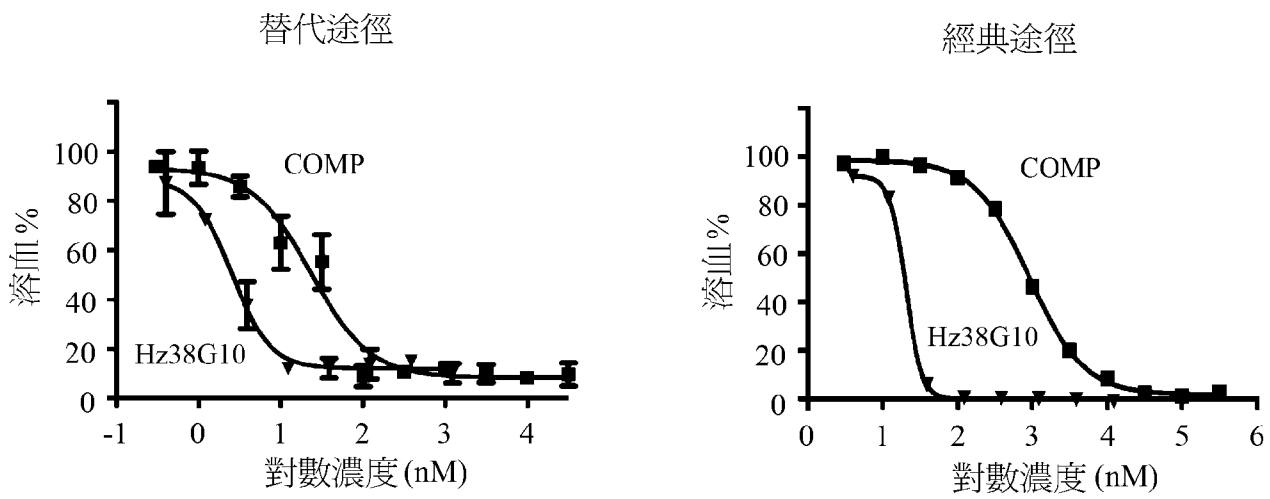
C3a 釋放檢定



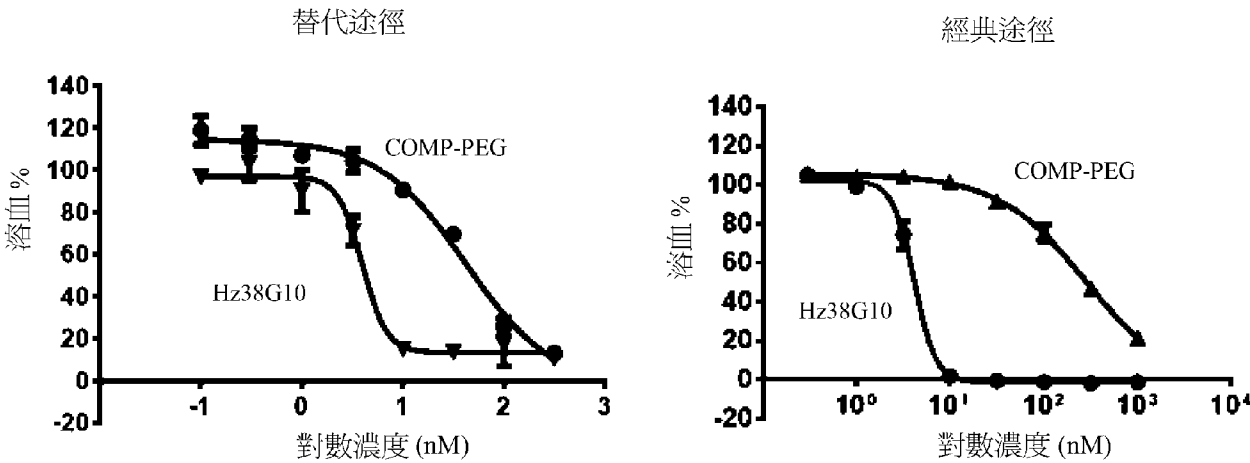
【圖 1】



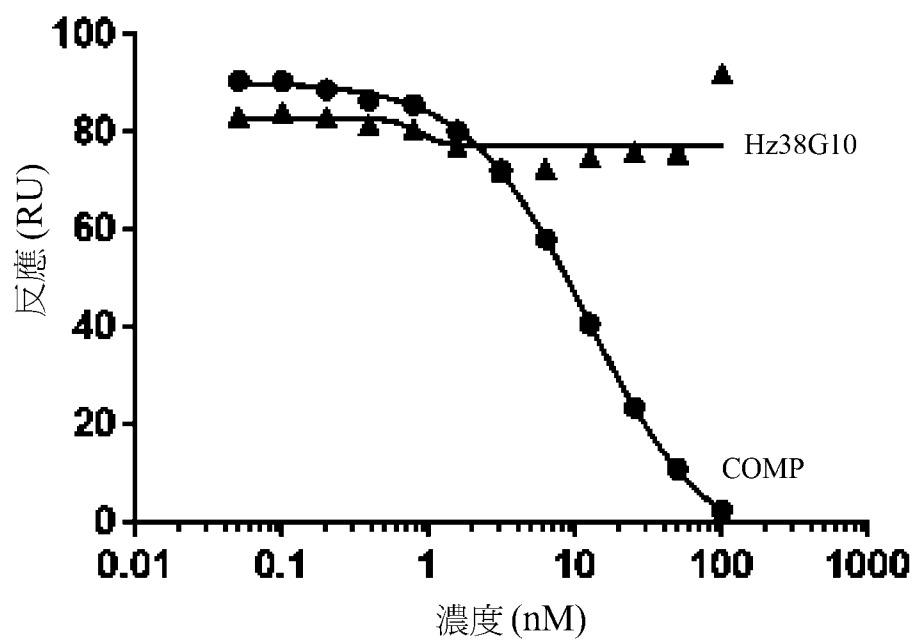
【圖 2】



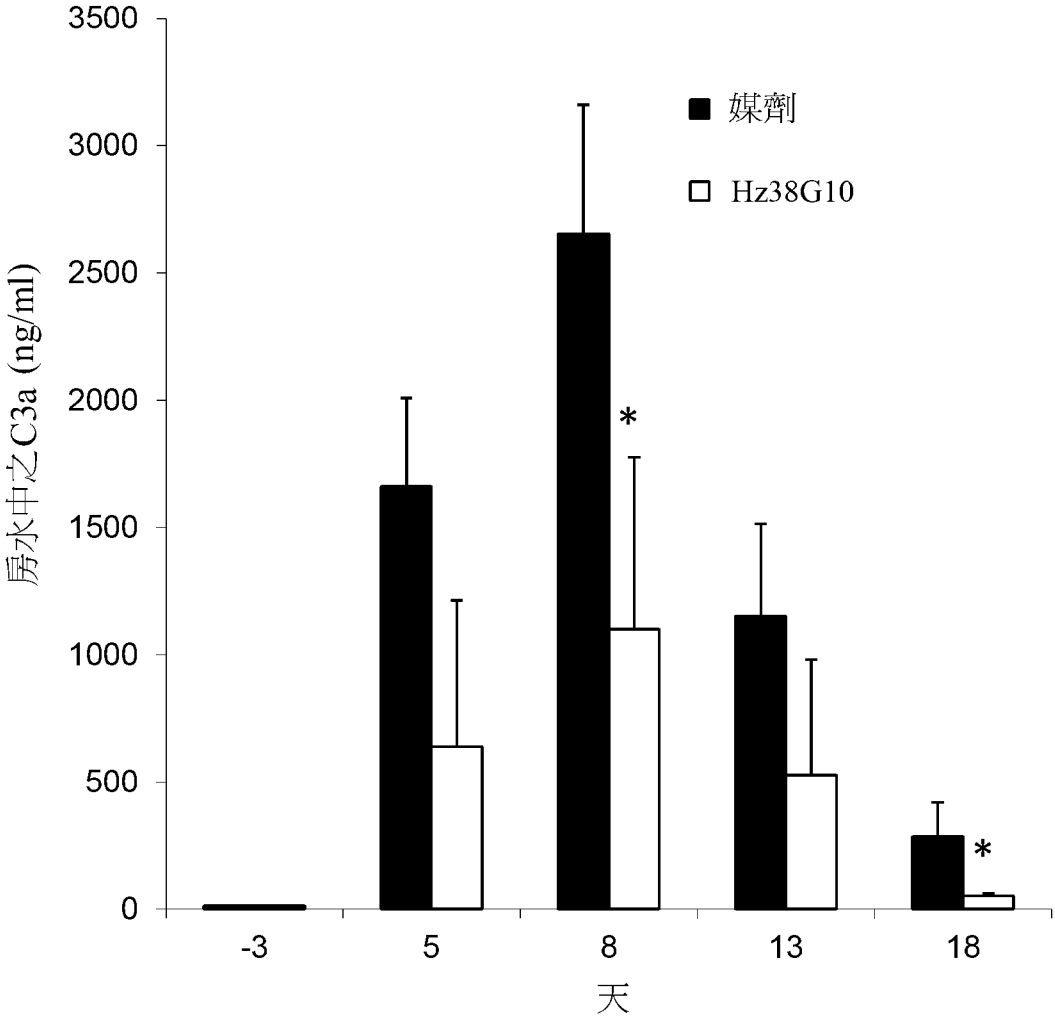
【圖 3】



【圖 4】



【圖 5】



【圖 6】