(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104761643 A
(43)申请公布日 2015.07.08

(21)申请号 201510105195.0

(22)申请日 2004.07.30

(30)优先权数据
60/491,877 2003.08.01 US
60/516,495 2003.11.01 US
60/570,912 2004.05.12 US
60/571,239 2004.05.13 US
60/576,315 2004.06.01 US
60/580,757 2004.06.18 US

(62)分案原申请数据
200480028890.1 2004.07.30

(71)申请人 健泰科生物技术公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 杰曼·富 汉斯波得·格伯 梁伟清
弗雷德里克·A·费洛斯
萨克德夫·S·西德休
克里斯琴·韦斯曼

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 张红春

(51)Int.Cl.
C07K 16/32(2006.01)
C07K 16/22(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
G01N 33/68(2006.01)

权利要求书3页 说明书90页
序列表368页 附图50页

(54)发明名称

抗-VEGF抗体

(57)摘要

本发明涉及抗-VEGF抗体及其变体，包括具有结合VEGF的高亲和力的那些。本发明也提供了使用噬菌体展示技术用初始文库来产生并选择具有理想的结合活性和其它生物活性的抗-VEGF抗体的方法。本发明还包含了所述合成的抗体在研究、诊断和治疗应用中的用途。

CN 104761643 A

1. 一种抗体或其 Fab 片段，其中所述抗体或其 Fab 片段能够与小鼠 VEGF 和人 VEGF 结合，其 Kd 值在彼此的 10 倍以内，并且该抗体或其 Fab 片段能够抑制 VEGF 与 VEGF 受体结合，且其中所述抗体，或其 Fab 片段包含下述三组互补决定区 (CDR) 之一：

(a) 其序列由 ASWIH(SEQ ID NO:933) 组成的 CDR-H1；

(b) 其序列由 AIYPYSGYTNYADSVKG(SEQ ID NO:938) 组成的 CDR-H2；

(c) 其序列由 WGHSTSPWAMDY(SEQ ID NO:929) 组成的 CDR-H3；

(d) 其序列由 RASQDVSTAVA(SEQ ID NO:85) 组成的 CDR-L1；

(e) 其序列由 SASFLYS(SEQ ID NO:86) 组成的 CDR-L2；和

(f) 其序列由 QQSYTTPPT(SEQ ID NO:87) 组成的 CDR-L3；或

(a) 其序列由 GSWIF(SEQ ID NO:935) 组成的 CDR-H1；

(b) 其序列由 GAIWPFGGYTH(SEQ ID NO:936) 组成的 CDR-H2；

(c) 其序列由 WGHSTSPWAMDY(SEQ ID NO:929) 组成的 CDR-H3；

(d) 其序列由 RASQVIRRSLA(SEQ ID NO:117) 组成的 CDR-L1；

(e) 其序列由 AASNLAS(SEQ ID NO:118) 组成的 CDR-L2；和

(f) 其序列由 QQSNTSPLT(SEQ ID NO:119) 组成的 CDR-L3；或

(a) 其序列由 ASWIH(SEQ ID NO:933) 组成的 CDR-H1；

(b) 其序列由 AIYPYSGYTNYADSVKG(SEQ ID NO:938) 组成的 CDR-H2；

(c) 其序列由 WGHSTSPWAMDY(SEQ ID NO:929) 组成的 CDR-H3；

(d) 其序列由 RASQVIRRSLA(SEQ ID NO:117) 组成的 CDR-L1；

(e) 其序列由 AASNLAS(SEQ ID NO:118) 组成的 CDR-L2；和

(f) 其序列由 QQSNTSPLT(SEQ ID NO:119) 组成的 CDR-L3。

2. 权利要求 1 的抗体或其 Fab 片段，其中所述抗体或其 Fab 片段包含作为其重链可变区的如下氨基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH(SEQ ID NO:38)，

以及作为其轻链可变区的如下氨基酸序列之一：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:37)；或

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRSLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:39)。

3. 权利要求 1 的抗体或其 Fab 片段，其中所述抗体或其 Fab 片段包含作为其重链可变区的如下氨基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSINGSWIFWVRQAPGKGLEWVGAIWPFGGYTHYADSVKGRFTIS

ADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTH(SEQ ID NO:41)，

且进一步包含作为其轻链可变区的如下氨基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRSLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:40)。

4.权利要求1-3任一项的抗体或其Fab片段，其中所述VEGF受体是VEGF受体2。

5.权利要求1-3任一项的抗体或其Fab片段，其中所述VEGF受体是VEGF受体1。

6.权利要求1-3任一项的抗体或其Fab片段，其中该抗体能够抑制VEGF结合VEGF受体1和VEGF受体2。

7.权利要求1-3任一项的抗体或其Fab片段，其中所述抗体以10nM或更低的Kd值结合小鼠和人的VEGF。

8.权利要求1-3任一项的抗体或其Fab片段，其中所述抗体以2nM或更低的Kd值结合小鼠和人的VEGF。

9.权利要求1-3任一项的抗体或其Fab片段，其中所述抗体以2nM或更低的Kd值结合人VEGF。

10.权利要求9的抗体或其Fab片段，其中所述抗体以1nM或更低的Kd值结合人VEGF。

11.权利要求10的抗体或其Fab片段，其中所述抗体以500pM或更低的Kd值结合人VEGF。

12.权利要求1-11任一项的抗体或其Fab片段，其中所述抗体结合包含人VEGF的残基F17的表位。

13.权利要求12的抗体或其Fab片段，其中所述抗体结合包含人VEGF的残基F17和Q89的表位。

14.权利要求12的抗体或其Fab片段，其中所述抗体结合包含人VEGF的残基F17和M18的表位。

15.权利要求14的抗体或其Fab片段，其中所述抗体结合包含人VEGF的残基F17、M18、和Q89的表位。

16.权利要求12的抗体或其Fab片段，其中所述抗体结合包含人VEGF的残基F17、Y21、和Y25的表位。

17.权利要求16的抗体或其Fab片段，其中所述抗体结合包含人VEGF的残基F17、Y21、Y25、和Q89的表位。

18.权利要求17的抗体或其Fab片段，其中所述抗体结合包含人VEGF的残基F17、M18、D19、Y21、Y25、和Q89的表位。

19.权利要求12-18任一项的抗体或其Fab片段，其中所述抗体结合包含人VEGF的残基F17、M18、Y21、Y25、和Q89的表位。

20.权利要求19的抗体或其Fab片段，其中所述抗体结合包含人VEGF的残基F17、M18、Y21、Y25、和Q89的表位。

21. 权利要求 1-20 任一项的抗体或其 Fab 片段，其中所述抗体是单克隆抗体。

22. 权利要求 1-20 任一项的抗体或其 Fab 片段，其中所述抗体是双特异性抗体。

23. 编码权利要求 1-22 任一项的抗体或其 Fab 片段的分离的核酸。

24. 包含权利要求 23 的核酸的载体。

25. 包含权利要求 24 的载体的宿主细胞。

26. 产生抗体或其 Fab 片段的方法，其包含培养权利要求 25 的宿主细胞从而表达所述核酸。

27. 权利要求 26 的方法，其还包含从宿主细胞培养物中回收所述抗体。

28. 权利要求 26 的方法，其中所述抗体从所述宿主细胞培养物回收。

29. 权利要求 1-22 任一项的抗体或其 Fab 片段在制备用于治疗与哺乳动物中的病理性血管生成相关的病症的药物中的用途。

30. 权利要求 29 的用途，其中所述病症是癌症，由眼的新血管形成导致的疾病，多囊卵巢病，子宫内膜异位症，或子宫平滑肌瘤。

31. 权利要求 30 的用途，其中所述癌症选自下组 ：乳腺癌，结肠直肠癌，胰腺癌，非小细胞肺癌，非霍奇金淋巴瘤 (NHL)，肾癌，前列腺癌，肝癌，头颈癌，黑素瘤，卵巢癌，间皮瘤，和多发性骨髓瘤。

32. 权利要求 31 的用途，其中所述药物还包含第二治疗剂。

33. 权利要求 32 的用途，其中第二治疗剂是抗 - 血管生成剂。

34. 权利要求 32 的用途，其中第二治疗剂是抗 - 肿瘤组合物。

35. 权利要求 32 的用途，其中第二治疗剂是化疗剂。

36. 权利要求 32 的用途，其中第二治疗剂是细胞毒剂。

37. 权利要求 30 的用途，其中眼的新血管形成所导致的疾病是糖尿病性盲症，视网膜疾病，原发性糖尿病性视网膜疾病，衰老导致的黄斑变性，或发红。

38. 检测生物样本中的 VEGF 的方法，包含 ：

a) 使所述样本接触权利要求 1-22 任一项的抗体 ；并

b) 观察所述抗体与样本的结合。

39. 权利要求 38 的方法，其中所述生物样本是组织、血液、血清、或脊髓液。

40. 诊断试剂盒，其包含 ：

容器，和

权利要求 1-22 任一项的抗体或其 Fab 片段。

41. 权利要求 40 的试剂盒，还包含使用所述抗体来检测生物样本中的 VEGF 的说明书。

42. 权利要求 41 的试剂盒，其中所述生物样本是组织、血液、血清、或脊髓液。

抗 -VEGF 抗体

[0001] 本申请是申请日为2004年7月30日、中国申请号为200480028890.1、发明名称为“抗 -VEGF 抗体”的发明申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求 2003 年 8 月 1 日提交的美国临时申请 60/491,877、2003 年 11 月 1 日提交的 60/516,495、2004 年 5 月 12 日提交的 60/570,912、2004 年 5 月 13 日提交的 60/571,239、2004 年 6 月 1 日提交的 60/576,315 和 2004 年 6 月 18 日提交的 60/580,757 的权益。

技术领域

[0004] 本发明通常涉及所选的抗 -VEGF 的多肽序列和抗体，它们对于研究、治疗和诊断目的具有有益特性。

技术背景

[0005] 血管生成和 VEGF

[0006] 血管生成是重要的细胞活动，其中血管内皮细胞从先前存在的血管网络增殖、修剪并重组来形成新的血管。强有力的证据表明血管供给的发育对于正常和病理性增殖过程是必需的 (Folkman 和 Klagsbrun (1987) Science235:442-447)。氧和养料的传递，以及代谢产物的排出，代表了在多细胞生物体内出现的大部分生长过程的限速步骤。因此，通常假设血管腔隙 (vascular compartment) 不仅对于胚胎发生中的器官发育和分化，而且对于成人的伤口愈合和生殖功能都是必需的，尽管仅有它们还是不够的。

[0007] 血管生成也涉及多种病症的病理，所述病症包括但不限于增生性视网膜疾病，年龄相关的黄斑变性 (macular degeneration)，肿瘤，类风湿关节炎 (RA) 和牛皮癣。血管生成是级联过程，其由如下组成 1) 释放蛋白酶后局部位置 (venue) 的细胞外基质的降解，2) 毛细内皮细胞的增殖，和 3) 毛细小管 (capillary tubules) 朝向血管生成刺激物的迁移。Ferrara 等，(1992) Endocrine Rev. 13:18-32。

[0008] 鉴于血管生成的显著的生理和病理重要性，已经作了很多工作来说明能够调节此过程的因子。有意见认为血管生成过程由促血管生成分子和抗血管生成分子之间的平衡来调节，并且在多种疾病，尤其是癌症中出现异常。Carmeliet 和 Jain (2000) Nature 407:249-257。

[0009] 已经报道血管内皮细胞的潜在促分裂原血管内皮细胞生长因子 (VEGF)，是正常和异常血管生成的关键调节物。Ferrara 和 Davis-Smyth (1997) Endocrine Rev. 18:4-25；Ferrara (1999) J. Mol. Med. 77:527-543。与其它对血管形成过程起作用的生长因子相比，VEGF 对血管系统内的内皮细胞的高特异性是独特的。近来的证据表明 VEGF 对于胚胎的脉管生成 (vasculogenesis) 和血管生成是必需的。Carmeliet 等，(1996) Nature380:435-439；Ferrara 等，(1996) Nature 380:439-442。另外，VEGF 是雌性生殖道中周期性血管增殖和骨生长及软骨形成所需要的。Ferrara 等，(1998) Nature

Med.4:336-340 ;Gerber 等，(1999)Nature Med.5:623-628。

[0010] 除了是血管生成和脉管生成中的血管生成因子，VEGF 还是多向性的生长因子，它在其它的生理过程，如内皮细胞存活、血管渗透性和血管舒张、单核细胞趋化性和钙流入中体现了多种生物效应。Ferrara 和 Davis-Smyth(1997)，见上文。而且最近的研究报道了 VEGF 对于几种非内皮细胞类型，如视网膜色素内皮细胞、胰腺导管细胞和神经膜细胞 (Schwann cell) 的促细胞分裂效应。Guerrin 等，(1995)J.Cell Physiol.164:385-394 ; Oberg-Welsh 等，(1997)Mol.Cell.Endocrinol.126:125-132 ;Sondell 等，(1999) J.Neurosci.19:5731-5740。

[0011] 大量证据也暗示了 VEGF 在涉及病理性血管生成的状况或疾病发展中的关键作用。VEGF mRNA 在大部分被检查的人类肿瘤中过表达 (Berkman 等，J Clin Invest 91:153-159(1993) ;Brown 等，Human Pathol..26:86-91(1995) ;Brown 等，Cancer Res.53:4727-4735(1993) ;Mattern 等，Brit.J.Cancer.73:931-934(1996) ;和 Dvorak 等，Am J.Pathol.146:1029-1039(1995))。并且，VEGF 在房水中的浓度与在患糖尿病和其它缺血 - 相关性视网膜疾病的患者中存在的血管活性增生是高度相关的 (Aiello 等，N.Engl. J.Med.331:1480-1487(1994))。而且，近来的研究证明 VEGF 在患 AMD 的患者中脉络丛新血管形成膜中的定位 (Lopez 等，Invest.Ophtalmo.Vis.Sci.37:855-868(1996))。

[0012] 识别 VEGF 为病理状况中血管生成的主要调节物已经使人们作了很多努力来阻断 VEGF 活性。已经提议用抑制性抗 -VEGF 受体的抗体、可溶性受体构建体、反义策略、抗 VEGF 的 RNA 适体 (aptamer) 和低分子量 VEGF 受体酪氨酸激酶 (RTK) 抑制物来干扰 VEGF 信号 (Siemeister 等，Cancer Metastasis Rev.17:241-248(1998)。事实上，抗 -VEGF 的中和性抗体已经显示抑制多种人类肿瘤细胞系在裸鼠中的生长 (Kim 等，Nature 362:841-844(1993) ;Warren 等，J.Clin.Invest.95:1789-1797(1995) ; Borgström 等，Cancer Res.56:4032-4039(1996) ; 和 Melnyk 等，Cancer Res.56:921-924(1996))，也抑制了缺血性视网膜病症模型中的眼内血管生成 (Adamis 等，Arch.Ophthalmol.114:66-71(1996))。所以，抗 -VEGF 单克隆抗体或其它 VEGF 作用的抑制物是治疗实体瘤和多种眼内新生血管病症的有效候选物。尽管 VEGF 分子在肿瘤细胞中上调，并且它的受体在肿瘤浸润的血管内皮细胞中上调，VEGF 及其受体在与血管生成无关的正常细胞中的表达一直是低的。

[0013] 治疗性抗体

[0014] 可用重组 DNA 技术产生单克隆抗体。该技术已经被广泛使用来产生单克隆抗体，特别是那些来自啮齿类动物的抗体，然而非人抗体在人类通常是抗原性的。本领域通过构建“嵌合”抗体来克服这个问题，在该抗体中非人的抗原结合区与人恒定区偶联 (Cabilly 等，美国专利 4,816,567)。可选择人类恒定区的同种型来制造 (tailor) 嵌合抗体从而参与依赖抗体的细胞毒性 (ADCC) 和依赖补体的细胞毒性。在进一步的分析抗体的抗原结合功能并使异源序列在人抗体中的使用最小化的努力中，已经产生了针对多种抗原的人源化抗体，其中完整人类可变区的一部分被非人物种的对应序列取代。例如，啮齿类动物 (CDR) 的残基已经取代了人抗体的对应节段。实践中，人源化抗体通常是人抗体，其中一些互补决定区 (CDR) 残基及可能的一些框架区 (FR) 残基被来自啮齿类动物抗体的类似位点上的残基取代。Jones 等，Nature321:522-525(1986) ;Riechmann 等，Nature 332:323-327(1988) ;

Verhoeyen 等，Science 239:1534-1536(1988)。

[0015] 已经成功产生了多种人源化的抗人 VEGF 抗体，并且已经在体内和体外显示了显著的 huVEGF- 抑制活性。Presta 等，(1997)Cancer Research57:4593-4599 ;Chen 等，(1999) J.Mol.Biol.293:865-881。现在在很多治疗多种实体瘤的临床试验中使用一种特异性的人源化的抗 -VEGF 抗体 Avastin™抗体 ;并且现在在做人源化抗 -VEGF 抗体的其它高 - 亲和力变体治疗脉络丛新血管形成相关的衰老黄斑退化 (AMD) 的临床试验。

[0016] 将治疗性抗体给予人之前，通常需要在非人哺乳动物进行临床前研究来评价该抗体的有效性和 / 或毒性。理想的是，进行了这些研究的所述抗体能够识别并以高效能与宿主动物如小鼠或非人灵长类动物内源的靶抗原反应。

[0017] 噬菌体展示

[0018] 噬菌体展示技术提供了产生并选择结合配体如抗原的新的蛋白质的有利工具。使用噬菌体展示技术，可以产生蛋白质变体的大文库并迅速地分选那些以高亲和力结合靶抗原的序列。编码变体多肽的核酸与编码病毒外壳蛋白 (如基因 III 蛋白质或基因 VIII 蛋白质) 的核酸序列融合。已经开发了单价噬菌体展示系统，其中编码蛋白质或多肽的核酸序列与编码部分基因 III 蛋白质的核酸序列融合。(Bass,S.,Proteins,8:309(1990) ; Lowman and Wells,Methods:A Companion to Methods in Enzymology,3:205(1991))。在单价噬菌体展示系统中，基因融合物以低水平表达并且还表达野生型基因 III 蛋白质从而保持粒子的传染性。很多专利已经公开了产生肽文库并筛选那些文库的方法 (例如美国专利 5,723,286，美国专利 5,432,018，美国专利 5,580,717，美国专利 5,427,908 和美国专利 5,498,530)。

[0019] 在丝状噬菌体表面表达肽以及大肠杆菌周质表达功能抗体片断对于开发抗体噬菌体展示文库是重要的。(Smith 等，Science(1985),228:1315 ;Skerra and Pluckthun,Science(1988),240:1038)。已经以多种方式制备了抗体或抗原结合多肽的文库，所述方式包括通过插入随机 DNA 序列或通过克隆相关基因家族来改变单一基因。美国专利 5,750,373,5,733,743,5,837,242,5,969,108,6,172,197,5,580,717 和 5,658,727 已经描述了用噬菌体展示来展示抗体或抗原结合片断的方法。然后筛选所述文库来表达具有理想性状的抗体或抗原结合蛋白。

[0020] 噬菌体展示技术相对制备具有理想性状的抗体的常用的杂交瘤和重组方法具有多种优点。此技术可以在较短时间并且不需要使用动物来开发带有多样序列的抗体大文库。制备杂交瘤或制备人源化的抗体常需要制备数个月。另外，因为不需要免疫接种，会产生针对抗原的有毒性的或具有低抗原性的噬菌体抗体文库 (Hogenboom,Immunotechniques(1988),4:1-20)。噬菌体抗体文库也可用于产生并鉴定新的治疗性抗体。

[0021] 噬菌体展示文库已经用于从已免疫接种的、非免疫接种的人，生殖系 (germ line) 序列，或初始 B 细胞的 Ig 所有组成成分 (repertories) 制备人抗体 (Barbas&Burton,Trends Biotech(1996),14:230 ;Griffiths 等，EMBO J.(1994),13:3245 ; Vaughan 等，Nat.Biotech.(1996),14:309 ;Winter EP 0368684B1)。初始的、或非免疫的抗原结合文库已经用多种淋巴样组织来产生。这些文库中的一些是可商购的，如 Cambridge Antibody Technology and Morphosys 所开发的那些 (Vaughan 等，(1996)Nature Biotech 14:309 ;Knappik 等，(1999)J.Mol.Biol.296:57)。然而，很多这些文库具有的多样性有限。

[0022] 从噬菌体展示文库鉴定并分离高亲和力抗体的能力在分离用于治疗用途的新抗体是重要的。从文库分离高亲和力抗体是依赖于所述文库的大小，在细菌细胞中制备的有效性和文库的多样性。见例如 Knappik 等，J.Mol.Biol.(1999),296:57。文库的大小由于通过抗体或抗原结合蛋白的不适当折叠和终止密码子的存在而导致的非有效产生而下降。如果所述抗体或抗原结合区未合适折叠，那么会抑制在细菌细胞中的表达。通过在可变 / 恒定界面或在所选的 CDR 残基依次突变残基可以提高表达。(Deng 等，J.Biol.Chem.(1994),269:9533,Ulrich 等，PNAS(1995),92:11907-11911 ;Forsberg 等，J.Biol.Chem.(1997),272:12430)。框架区序列是当抗体噬菌体文库在细菌细胞中制备时使其适当折叠的因子。

[0023] 产生抗体或抗原结合蛋白的多样文库对于分离高亲和力抗体也是重要的。已经用多种方法产生了在局限的 CDRs 中有多样化的文库。见例如 Tomlinson,Nature Biotech.(2000),18:989-994。CDR3 区令人感兴趣部分因为发现它们经常参与抗原结合。重链上的 CDR3 区在大小，序列和结构构型上差异很大。

[0024] 其它人已经通过随机化可变的重链和轻链的 CDR 区、在每个位置用所有 20 种氨基酸产生了多样性。据认为用所有 20 种氨基酸会得到变异抗体序列的高度多样性并提高鉴定新抗体的可能性。(Barbas,PNAS 91:3809(1994) ;Yelton,DE,J.Immunology,155:1994(1995) ;Jackson,J.R.,J.Immunology,154:3310(1995) 和 Hawkins,RE,J.Mol.Biology,226:889(1992))。

[0025] 也曾经努力通过限制在一些 CDR 中的氨基酸取代组来反映在天然出现的抗体中的氨基酸分布从而产生多样性。见 Garrard&Henner,Gene(1993),128:103 ;Knappik 等，J.Mol.Biol.(1999),296:57。然而，这些努力有时成功并且没有以系统和定量的方式应用。产生 CDR 区的多样性同时使氨基酸改变数目最少是个难题。

[0026] 发明概述

[0027] 本发明提供了新的抗体和多肽序列。本发明也提供了如下抗体，其能够以在每个值的 10 倍以内的 Kd 值结合啮齿类动物的 VEGF 和人 VEGF 并能够抑制 VEGF 与 VEGF 受体结合。根据一个实施方案，该抗体能够以未突变人 VEGF 的 Kd 值 10 倍以内的 Kd 值来结合人 VEGF 变体 Gly88Ala(G88A) 或 Gly88Ser(G88S) 中的任何一个或它们两个。

[0028] 本发明提供了抗体，所述抗体能够在 25℃以 10nM 或更低的 Kd 值结合人 VEGF 和小鼠 VEGF 并能够抑制 VEGF 与 VEGF 受体结合。根据另一个实施方案，Kd 值是 2nM 或更低。根据另一个实施方案，Kd 值是 0.1nM 或更低。根据另一个实施方案，本发明抗体以不超过大约 1nM，或不超过大约 500pM 的 Kd 结合 VEGF。

[0029] 本发明也提供了抗体，所述抗体能够以 10nM 或更低的 Kd 值结合人 VEGF 及人 VEGF 的 G88A 和 G88S 变体中的任何一个或两个，并能够抑制 VEGF 与 VEGF 受体结合。另一个实施方案中，该抗体以 10nM 或更低的 Kd 值结合人 VEGF 及人 VEGF 的 G88A 和 G88S 突变体中的任何一个或两个。

[0030] 具体地，本发明涉及 ：

[0031] 1. 抗体，其能够以在其它抗体 10 倍以内的 Kd 值结合小鼠 VEGF 和人 VEGF，并且能够抑制 VEGF 与 VEGF 受体结合。

[0032] 2. 权利要求 1 的抗体，其中所述抗体能够结合人 VEGF 的 G88A 突变体，其 Kd 值在

未突变的人 VEGF 的 Kd 值的 10 倍以内。

[0033] 3. 权利要求 1 的抗体，其中所述抗体能够以 10nM 或更低的 Kd 值结合人 VEGF 的 G88A 突变体。

[0034] 4. 权利要求 1 的抗体，其中所述抗体接触人 VEGF G88 的不超过 80％的表面面积。

[0035] 5. 权利要求 1 的抗体，其中所述受体是 VEGF 受体 2(KDR)。

[0036] 6. 权利要求 1 的抗体，其中所述受体是 VEGF 受体 1(Flt-1)。

[0037] 7. 权利要求 1 的抗体，所述抗体能够抑制 VEGF 结合 VEGF 受体 1 和 VEGF 受体 2。

[0038] 9. 权利要求 1 的抗体，其中所述抗体以 10nM 或更低的 Kd 值结合小鼠和人的 VEGF。

[0039] 10. 权利要求 1 的抗体，其中所述抗体以 2nM 或更低的 Kd 值结合小鼠和人的 VEGF。

[0040] 11. 权利要求 1 的抗体，其中所述抗体以 1.0 或更高 ($10M^{-1}S^{-1}$) 的结合速率 (k_{on}) 结合人 VEGF。

[0041] 12. 权利要求 1 的抗体，其中所述抗体结合 20s 螺旋的 VEGF。

[0042] 13. 权利要求 1 的抗体，其中所述抗体结合 80s 环的 VEGF。

[0043] 14. 权利要求 1 的抗体，其中所述抗体结合 20s 螺旋的和 80s 环的 VEGF。

[0044] 15. 权利要求 1-11 任一项的抗体，其中所述抗体具有包含人 VEGF 的残基 F17 的功能表位。

[0045] 16. 权利要求 1-11 任一项的抗体，其中所述抗体具有包含人 VEGF 的残基 F17 和 I83 的功能表位。

[0046] 17. 权利要求 1-11 任一项的抗体，其中所述抗体具有包含人 VEGF 的残基 F17，I83 和 Q89 的功能表位。

[0047] 18. 权利要求 1-11 任一项的抗体，其中所述抗体具有包含人 VEGF 的残基 F17 和 M18 的功能表位。

[0048] 19. 权利要求 1-11 任一项的抗体，其中所述抗体具有包含人 VEGF 的残基 F17，M18 和 I89 的功能表位。

[0049] 20. 权利要求 1-11 任一项的抗体，其中所述抗体具有包含人 VEGF 的残基 F17，Y21 和 Y25 的功能表位。

[0050] 21. 权利要求 1-11 任一项的抗体，其中所述抗体具有包含人 VEGF 的残基 F17，Y21，Q22，Y25，D63 和 I83 的功能表位。

[0051] 22. 权利要求 1-11 任一项的抗体，其中所述抗体具有包含人 VEGF 的残基 F17，Y21，Y25 和 Q89 的功能表位。

[0052] 23. 权利要求 1-11 任一项的抗体，其中所述抗体具有包含人 VEGF 的残基 F17，M18，D19，Y21，Y25，Q89，I91，K101，E103 和 C104 的功能表位。

[0053] 24. 权利要求 1-11 任一项的抗体，其中所述抗体具有包含人 VEGF 的残基 F17，Y21，Q22，Y25，D63，I83 和 Q89 的功能表位。

[0054] 25. 权利要求 1-11 任一项的抗体，其中所述抗体具有功能表位，该功能表位包含选自人 VEGF 的残基 F17，M18，Y21，Q22，Y25，K48，D63，L66，I83，H86，Q89，I91，C104 或 P106 的任意残基的组合。

[0055] 26. 权利要求 1-11 任一项的抗体，其中所述抗体具有包含人 VEGF 的残基 F17，M18，Y21，Q22，Y25，K48，D63，L66，I83，H86，Q89，I91，C104 和 P106 的功能表位。

[0056] 27. 权利要求 1 的抗体，其中所述抗体包含 CDR-H3，其包含毗连氨基酸序列 $X_1X_2FX_4X_5X_6X_7$，其中

[0057] X_1是 Y 或 F ；

[0058] X_2是 V 或 A ；

[0059] X_4是 F 或 Y ；

[0060] X_5是 L 或 A ；

[0061] X_6是 P 或 A ；和

[0062] X_7是 Y 或 F。

[0063] 28. 权利要求 27 的抗体，其中 CDR-H2 包含毗连氨基酸序列 GX_2TPX_5G，其中

[0064] X_2是 I 或 V 或其它疏水氨基酸 ；和

[0065] X_5是任何氨基酸残基。

[0066] 29. 权利要求 28 的抗体，其中 CDR-H1 包含毗连氨基酸序列 $X_1X_2X_{3z}IH$，其中

[0067] X_1是任何氨基酸残基 ；

[0068] X_2是 Y 或 F ；和

[0069] X_3是 W 或 L。

[0070] 30. 权利要求 1 的抗体，其中所述抗体包含图 7，24-29 和 34-43 的任一抗体的 CDR-H3 序列。

[0071] 31. 权利要求 1 的抗体，其中所述抗体包含可变区，该可变区含有图 7，24-29 和 34-43 的任一抗体的序列。

[0072] 32. 抗体，其包含图 7，24-29 和 34-43 的任一抗体的 CDR-H1 序列，CDR-H2 序列和 CDR-H3 序列。

[0073] 33. 抗体，其包含可变区，该可变区含有图 7，24-29 和 34-43 的任一抗体中所描述的序列。

[0074] 34. 权利要求 1-15 和 27-30 任一项的抗体，其还包含 G6 抗体的框架区。

[0075] 35. 抗体，其包含 ：

[0076] (a) 包含毗连氨基酸序列 $X_1X_2X_3X_4X_5L$ 的 CDR-L1，其中 ：

[0077] X_1和 X_2是任何氨基酸 ；

[0078] X_3或 X_4是 R，或 X_3和 X_4都是 R ；

[0079] X_5是 S 或 A，

[0080] (b) 包含毗连氨基酸序列 $X_1X_2X_3$的 CDR-L2，其中

[0081] X_1是 S 或 A 或 G ；和

[0082] X_2和 X_3是任何氨基酸残基，

[0083] (c) 包含毗连氨基酸序列 $SX_1X_2X_3PL$ 的 CDR-L3，其中

[0084] X_1和 X_2是任何氨基酸残基 ；和

[0085] X_3是 S 或 A。

[0086] 36. 权利要求 35 的抗体，其中所述抗体包含 B20-4.1 抗体的框架区。

[0087] 37. 权利要求 27-36 的抗体，其中所述抗体与人 VEGF 和小鼠 VEGF 结合，其 Kd 值在彼此的 10 倍以内。

[0088] 38. 权利要求 1 的抗体，其中所述抗体是单克隆抗体。

[0089] 39. 权利要求 1 的抗体，其中所述抗体是双特异性抗体。

[0090] 40. 权利要求 1 的抗体，其中所述抗体是合成抗体。

[0091] 41. 合成抗体，其能够以不超过大约 2nM 的 Kd 值结合 hVEGF。

[0092] 42. 权利要求 41 的抗体，其中所述 Kd 值不超过大约 1nM。

[0093] 43. 权利要求 42 的抗体，其中所述 Kd 值不超过大约 500pM。

[0094] 44. 权利要求 43 的抗体，其能够结合来自非人哺乳动物物种的 VEGF，其 Kd 值在结合 hVEGF 的 Kd 值的 10 倍以内。

[0095] 45. 权利要求 44 的抗体，其中所述来自非人哺乳动物的 VEGF 是鼠 VEGF。

[0096] 46. 权利要求 20 的抗体，其包含至少一个变异的 CDR，所述变异的 CDR 在至少一个溶剂可及的和高度多样的氨基酸位点上具有变异的氨基酸，其中所述变异的氨基酸由非随机密码子组编码，并且其中至少 70％的由所述非随机组编码的氨基酸是对于已知抗体可变区的对应位置的靶氨基酸。

[0097] 47. 权利要求 46 的抗体，其具有重链可变区，所述可变区包含选自由 CDR H1，H2 和 H3 组成的组中的至少 1，2 或 3 个变异的 CDR。

[0098] 48. 权利要求 47 的抗体，其中所述重链可变区包含变异的 CDRH3。

[0099] 49. 权利要求 47 的抗体，其包含作为其重链可变区 (VH) 和第一重链恒定区 (CH1) 的如下氨基酸序列：

[0100] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH

[0101] 50. 权利要求 24 的抗体，其还包含作为轻链的如下氨基酸序列：

[0102] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0103] 51. 权利要求 21 的抗体，其具有轻链可变区，其包含选自由 CDR L1，L2 和 L3 组成的组中至少 1，2 或 3 个变异的 CDR。

[0104] 52. 权利要求 49 的抗体，其还包含作为轻链的如下氨基酸序列：

[0105] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCKQGYANPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0106] 53. 从合成抗体文库选择 hVEGF 抗体的方法，其包含：

[0107] a) 产生在至少一个 CDR 具有设计多样性的合成抗体的文库；

[0108] b) 使所述文库接触 hVEGF 来形成结合物；

[0109] c) 使所述结合物与非结合物分离，从靶 hVEGF 洗脱所述结合物，并以大约 0.1nM 到 1000nM 的浓度在靶 hVEGF 量逐渐减少的溶液中温育所述结合物；和

[0110] d) 选择能结合最低浓度的靶 VEGF 并且具有大约 500pM 到 2nM 的亲和力的结合物。

[0111] 54. 编码权利要求 1-49 任一项的抗体的分离核酸。

[0112] 55. 编码权利要求 54 的核酸的载体。

[0113] 56. 转化了权利要求 56 的载体的宿主细胞。

[0114] 57. 产生抗体的方法，其包含培养权利要求 56 的宿主细胞从而表达所述核酸。

[0115] 58. 权利要求 57 的方法，其还包含从宿主细胞培养物中回收所述抗体。

[0116] 59. 权利要求 58 的方法，其中所述抗体从所述宿主细胞培养物回收。

[0117] 60. 使用权利要求 1-52 任一项的抗体用于治疗与哺乳动物中的病理性血管生成相关的病症的方法，所述哺乳动物需要所述治疗，该方法包含给药所述哺乳动物所述抗体的步骤。

[0118] 61. 权利要求 60 的方法，其中所述病症是癌症。

[0119] 62. 权利要求 61 的方法，其中所述癌症选自由乳腺癌，结肠直肠癌，非小细胞肺癌，非霍奇金淋巴瘤 (NHL)，肾癌，前列腺癌，肝癌，头颈癌，黑素瘤，卵巢癌，间皮瘤，和多发性骨髓瘤组成的组。

[0120] 63. 权利要求 62 的方法，其中所述治疗包含将第二治疗剂与所述抗体同时或顺序给药的步骤。

[0121] 64. 权利要求 63 的方法，其中第二治疗剂是选自由抗 - 血管生成剂，抗 - 肿瘤组合物，化疗剂和细胞毒剂组成的组的制剂。

[0122] 65. 权利要求 64 的方法，其中所述抗 - 血管生成剂是能够与抗体 A4.6.1 结合相同 VEGF 表位的抗 -hVEGF 抗体。

[0123] 66. 治疗患有或可能发展成为炎性病症或免疫病症的哺乳动物的方法，其包含用权利要求 1-51 任一项的 Fab 抗体治疗所述哺乳动物的步骤。

[0124] 67. 权利要求 66 的方法，其中所述炎性病症或免疫病症是类风湿性关节炎。

[0125] 68. 权利要求 66 的方法，其中所述 Fab 抗体是 G6 系列抗体。

[0126] 69. 权利要求 66 的方法，其中所述 Fab 抗体是 B20 系列抗体。另一个实施方案中，本发明抗体具有 1.0 或更高 ($10M^{-1}S^{-1}$) 的结合速率 (on-rate)($k_{o\ n}$) 结合人和 / 或小鼠 VEGF。根据另一个实施方案，该结合速率是 5.0 或更高 ($10M^{-1}S^{-1}$)。根据另一个实施方案，该结合速率是 10.0 或更高 ($10M^{-1}S^{-1}$)。

[0127] 根据另一个实施方案，本发明抗体接触人 VEGF 的 G88 的不到 80％的总表面面积 (埃 ^{2})。根据另一个实施方案，本发明抗体接触人 VEGF 的 G88 的不到 70％的总表面面积 (埃 ^{2})。根据另一个实施方案，本发明抗体接触人 V EGF 的 G88 的不到 60％的总表面面积 (埃 ^{2})。根据另一个实施方案，本发明抗体接触人 VEGF 的 G88 的不到 1％的总表面面积 (埃 ^{2})。这些抗体通常也能够结合小鼠 VEGF。

[0128] 与 VEGF 的结合受抑制的 VEGF 受体可以是 VEGF 受体 1(Flt-1)，VEG F 受体 2(Flt-1) 或两者。

[0129] 根据一个实施方案，本发明抗体接触 20s 螺旋 (helix) 的 VEGF。根据另一个实施方案，本发明抗体接触 80s 环 (loop) 的 VEGF。根据另一个实施方案，本发明抗体接触 20s 螺旋的和 80s 环的人 VEGF。

[0130] 根据一个实施方案，本发明抗体对人 VEGF 的残基 F17,M18,Q22,Y25,D63,L66,C104 和 P106 中的任何一个残基具有相对亲和力或能够接触它们中的任一残基。根据另一个实施方案，本发明抗体对人 VEGF 的 F17,M18,Q22,Y25,D63,L66,C104 和 P106 具有相对亲和力或能够与其接触。根据另一个实

施方案，本发明抗体对人 VEGF 的残基 F17 和 Y21 具有相对亲和力或能够与其接触。根据另一个实施方案，本发明抗体对 VEGF 的 Y25 具有进一步相对亲和力或能够与其接触。根据另一个实施方案，本发明抗体对人 VEGF 的 M18 和 Q89 具有相对亲和力或能够与其接触。根据另一个实施方案，本发明抗体对人 VEGF 的 M18，Y21 和 Y25 具有相对亲和力或能够与其接触。根据优选的实施方案，本发明抗体具有任一上述实施方案的三个或更多的组合。

[0131] 在另一个实施方案中，本发明抗体具有本文所描述的功能表位。根据一个实施方案，本发明抗体的功能表位包括人 VEGF 的残基 F17。根据另一个实施方案，本发明抗体的功能表位包括人 VEGF 的残基 F17 和 I83。根据另一个实施方案，所述功能表位包括人 VEGF 的残基 F17，I83 和 Q89。根据一个实施方案，本发明抗体的功能表位包括人 VEGF 的残基 F17 和 M18。在另一个实施方案中，所述功能表位包括人 VEGF 的残基 F17，M18 和 I89。根据一个实施方案，本发明抗体的功能表位包括人 VEGF 的残基 F17，Y21 和 Y25。根据另一个实施方案，所述功能表位包括人 VEGF 的残基 F17，Y21，Q22，Y25，D63 和 I83。根据可选的实施方案，所述功能表位包括人 V EGF 的残基 F17，Y21，Y25 和 Q89。根据另一个实施方案，所述功能表位包括人 VEGF 的残基 F17，M18，D19，Y21，Y25，Q89，I91，K101，E103，和 C104。根据另一个实施方案，所述功能表位包括人 VEGF 的残基 F17，Y21，Q22，Y25，D63，I83 和 Q89。本发明抗体的功能表位可以包括选自由人 VEGF 的 F17，M18，Y21，Q22，Y25，K48，D63，L66，M81，I83，H86，Q89，I91，C104 和 P106 组成的组的任何残基的组合。根据另一个实施方案，所述功能表位包括人 VEGF 的残基 F17，M18，Y21，Q22，Y25，K48，D63，L66，M81，I83，H86，Q89，I91，C104 和 P106。

[0132] 根据一个实施方案，本发明抗体包含 CDR-H3，其包含毗连氨基酸序列 $X_1X_2FX_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:915)，其中

[0133] X_1是 Y 或 F；

[0134] X_2是 V 或 A；

[0135] X_4是 F 或 Y；

[0136] X_5是 L 或 A；

[0137] X_6是 P 或 A；和

[0138] X_7是 Y 或 F。

[0139] 根据另一个实施方案，该抗体还包含具有毗连氨基酸序列 GX_2TPX_5G(S EQ ID NO:1) 的 CDR-H2，其中

[0140] X_2是 I 或 V 或其它疏水氨基酸；和

[0141] X_5是任何氨基酸残基。

[0142] 根据另一个实施方案，该抗体还包含具有毗连氨基酸序列 $X_1X_2X_{3z}IH$(S EQ ID NO:2) 的 CDR-H1，其中

[0143] X_1是任何氨基酸残基；

[0144] X_2是 Y 或 F；和

[0145] X_3是 W 或 L。

[0146] 根据一个优选实施方案，该抗体还包含图 7 任一抗体的 CDR-L1，CDR-L2 和 CDR-L3。根据另一个实施方案，所述 CDR-L1 大致位于残基 28-33，所述 CDR-L2 大致位于残基 50-55；并且所述 CDR-L3 大致位于残基 91-96。根据另一个实施方案，所述 CDR-H1 大致位于残基

30-33，所述 CDR-H2 大致位于残基 50-58；并且所述 CDR-L3 大致位于残基 94-100a。根据一个优选实施方案，所述抗体包含 G6 抗体、G6-23 抗体或 G6-31 抗体的框架区。根据另一个实施方案，所述抗体包含 G6 抗体、G6-23 抗体或 G6-31 抗体的轻链 CDR 或轻链可变区。

[0147] 根据一个实施方案，本发明抗体是如下抗体，其包含：

[0148] (a) 包含毗连氨基酸序列 $X_1X_2X_3X_4X_5L$(SEQ ID NO:916) 的 CDR-L1，其中：

[0149] X_1和 X_2是任何氨基酸；

[0150] X_3或 X_4或 X_3和 X_4是 R；

[0151] X_5是 S 或 A；和

[0152] (b) 包含毗连氨基酸序列 $X_1X_2X_3$(SEQ ID NO:917) 的 CDR-L2，其中

[0153] X_1是 S 或 A 或 G；和

[0154] X_2和 X_3是任何氨基酸残基；和

[0155] (c) 包含毗连氨基酸序列 $SX_1X_2X_3PL$(SEQ ID NO:918) 的 CDR-L3，其中

[0156] X_1和 X_2是任何氨基酸残基；和

[0157] X_3是 S 或 A。

[0158] 根据一个优选的实施方案，所述抗体包含 B20-4.1 抗体或 B20-4 抗体的框架区。根据另一个实施方案，所述抗体包含 B20 重链可变区的 CDR 或可变区。根据另一个实施方案，CDR-L2 的 $X_1X_2X_3$(SEQ ID NO:917) 是 X_1AS X_4LX_6(SEQ ID NO:919) 编码的，其中 X_4和 X_6是任何氨基酸。根据另一个实施方案，CDR-L1 大致位于残基 28-33，CDR-L2 大致位于残基 50-55；并且 CDR-L3 大致位于残基 91-96。根据另一个实施方案，CDR-H1 大致位于残基 30-33，CDR-H2 大致位于残基 50-58；并且 CDR-L3 大致位于残基 94-100a。

[0159] 本发明也包括如下抗体，其包含图 7，24-29 和 34-43 任一抗体的 CDR-H3 序列，其还可选包含来自图 7，24-29 和 34-43 的相同抗体的 CDR-H2 和 / 或 CDR-H1。本发明也包括选自由 G6 系列抗体，B20 系列抗体，YADS 系列抗体和 YS 系列抗体组成组的抗体。另外，本发明另一抗体是包含图 7，24-29 和 34-43 任一抗体的可变区的抗体。

[0160] 根据一个优选的实施方案，本发明抗体是通过重组方法来合成的而不是直接从杂交瘤产生的或从来自杂交瘤的抗体序列衍生的。一个优选的实施方案中，所述抗体以不超过大约 2nM，不超过大约 1nM，或不超过大约 500pM 的 Kd 值来结合 hVEGF。根据一个实施方案，抗体是单克隆抗体。根据另一个实施方案，所述抗体是多特异性抗体（例如双特异性抗体）。

[0161] 本发明另一个实施方案中，高亲和力的抗 -hVEGF 抗体也能够以与其结合 hVEGF 的 Kd 值相当或至少在十倍内的 Kd 值来结合来自非人哺乳动物物种的 VEGF。具有物种交叉的高结合亲和力的所述抗体特别对于临床前研究以及诊断和治疗应用是有用的。一些用于治疗用途的所述抗体以人靶抗原作为免疫原来产生。所得抗体可以是“物种 - 依赖的”，即当与人抗原特异性结合时，它在结合来自非人哺乳动物的抗原同系物上可能是不太有效的。本文发现这会产生问题，尤其是当用非人哺乳动物来作所述抗体的临床前研究时。一个例子是用于治疗癌症的抗 -VEGF 抗体，Avastin™抗体。虽然 Avastin™抗体对于人 VEGF 具有强结合亲和力（即 K_d 1.8nM），但对鼠 VEGF 的亲和力不适合在小鼠模型进行试验。

[0162] 一方面，所述抗体是合成抗体，在可变区包含至少一个变异的 CDR，其中所述变异的 CDR 在至少一个溶剂可及的 (accessible) 和高度多样性的氨基酸位置包含变异的氨基

酸，其中所述变异的氨基酸由非随机密码子组（set）编码的，并且其中至少 70％的由非随机组编码的氨基酸是针对在已知抗体可变区的所述位置的靶氨基酸。所述抗体可以具有重链可变区，其包含选自由 CDR H1，H2 和 H3 组成的组的至少 1，2 或 3 个变异的 CDR。优选所述重链可变区包含变异的 CDR H3。所述抗体也可以具有轻链可变区，其包含选自由 CDR L1，L2 和 L3 组成的组的至少 1，2 或 3 个变异的 CDR。

[0163] 根据另一个实施方案，本发明抗体以理想的亲和力结合人 VEGF 和啮齿类动物 VEGF，但不结合选自由人 VEGF-B，人 VEGF-D，和人 P1GF-2 组成的组的任一或所有的 VEGF- 相关的同系物。

[0164] 根据一个优选的实施方案，本发明抗体具有任一上述实施方案的三个或更多的组合。根据另一个实施方案，本发明 Fab 抗体偶联到会增加 Fab 抗体半寿期的制剂。根据一个优选的实施方案，所述制剂是包含序列 DICLPRW GCLW 的多肽。在优选的实施方案中，本发明抗体不结合 P1GF，VEGF-D 或 VEGF-B。

[0165] 本发明也提供了从合成抗体文库选择 hVEGF 抗体的方法，其包含 ：a) 产生在至少一个所述 CDR 具有设计的多样性的合成抗体文库 ；b) 使所述文库接触 hVEGF 来形成结合物 ；c) 从非结合物分离结合物，从靶 hVEGF 洗脱所述结合物，并以大约 0.1nM 到 1000nM 的浓度在靶 hVEGF 量逐渐减少的溶液中温育所述结合物 ；和 c) 选择能结合最低浓度的靶 VEGF 并具有大约 500pM 到 2nM 的亲和力的结合物。

[0166] 本发明也包括合成抗体的变体，所述变体对于 hVEGF 或非人物种的 V EGF 或两者具有改善的结合亲和力。本发明也包括多种形式的所述抗体及其变体。例如，所述抗体突变体可以是全长抗体（例如具有人免疫球蛋白恒定区）或抗体片段（例如 Fab 或 $F(ab')_2$）。另外，所述抗体突变体可以用可检测标记来标记，固定在固相和 / 或与异源化合物（如细胞毒剂）偶联。

[0167] 本发明包括所述抗体的诊断和治疗用途。一种诊断应用中，本发明提供了确定目的蛋白质存在的方法，其包含使怀疑包含所述蛋白质的样本接触所述抗体突变体，并确定所述抗体突变体与所述样本的结合。为此用途，本发明提供了包含所述抗体突变体和使用所述抗体突变体来检测所述蛋白质的说明书的试剂盒。

[0168] 本发明也提供了 ：编码所述抗体的分离核酸 ；包含所述核酸的载体，所述核酸可选与所述载体转化的宿主细胞识别的控制序列可操作连接 ；所述载体转化的宿主细胞 ；产生所述抗体的方法，该方法包含培养此宿主细胞从而表达所述核酸，并可选从所述宿主细胞培养物（例如从所述宿主细胞培养基）回收所述抗体突变体。

[0169] 本发明也提供了包含所述抗体和药物可接受的载体或稀释剂的组合物。用于治疗用途的此组合物是无菌的并且可以冻干。本发明也包含了本发明抗体或多肽在制造用于治疗本文所述指征的药物中的用途。此组合物还包含第二种治疗剂如化疗剂，细胞毒剂或抗血管生成剂。

[0170] 本发明也提供了治疗哺乳动物的方法，其包含给药有效量的所述抗体到所述哺乳动物。在该方法中待治疗的哺乳动物可以是非人的哺乳动物，例如适合产生临床前数据的灵长类动物或啮齿类动物（例如小鼠或大鼠或兔子）。所述非人哺乳动物可以是健康的（例如在毒理学研究中）或可以是患要用所述目的抗体治疗的病症。一个实施方案中，所述哺乳动物患有或可能发生异常的血管生成（例如病理性血管生成）。一个具体实施方案

中，所述病症是选自由结肠直肠癌，肾细胞癌，卵巢癌，肺癌，非小细胞肺癌 (NSCLC)，支气管肺泡癌 (bronchoalveolar carcinoma) 和胰腺癌组成的组的癌症。另一个实施方案中，所述病症是眼的新血管形成 (ocular neovascularisation) 所导致的疾病，例如糖尿病性盲症 (blindness)，视网膜疾病，原发性糖尿病性视网膜疾病，衰老导致的黄斑变性和发红 (rubeosis)。另一个实施方案中，待治疗的所述哺乳动物患有或可能发生水肿（例如与脑肿瘤相关的水肿，与中风相关的水肿，或大脑水肿）。另一个实施方案中，所述哺乳动物患有或可能发作选自由类风湿性关节炎，炎性肠疾病，难治性腹水 (refractory ascites)，牛皮癣，肉样瘤病 (sarcoidosis)，动脉粥样硬化，脓毒 (sepsis)，烧伤和胰腺炎组成的组的病症或疾病。根据另一个实施方案，所述哺乳动物患有或可能患有选自由多囊卵巢病 (polycystic ovarian disease(POD))，子宫内膜异位症 (endometriosis) 和子宫平滑肌瘤 (uterine fibroids) 组成的组的泌尿生殖疾病。抗体的给药量将是治疗所述病症的有效量。在增加剂量的研究中，可将多种剂量的抗体给药所述哺乳动物。另一个实施方案中，将治疗有效量的所述抗体给药人类患者来治疗那些患者的病症。一个优选的实施方案中，用于治疗本文所述的炎性或免疫疾病（例如类风湿性关节炎）的本发明抗体是 Fab 或 scFv 抗体，尤其是源自 G6 系列抗体或 B20 系列抗体的 Fab 或 scFv 抗体。不造成 VEGF 聚集并且自身不聚集的抗体如 B20 系列 IgG 抗体对治疗炎性和免疫疾病特别有用。因此，这些抗体可用于制造用来治疗炎性或免疫疾病的药物。可以通过与本发明抗体同时、顺序或联合给药第二种治疗剂来治疗患有或可能患有本文所述病症或疾病的哺乳动物。应理解除了所述第二种治疗剂之外的其它治疗剂可以给药到哺乳动物或用于制造针对所需指征的药物。

[0171] 这些抗体和多肽可用于理解，在诸如其中已经植入了人类肿瘤的小鼠模型中，宿主基质细胞协同 (collaboration) 对植入的非宿主肿瘤生长的作用。这些抗体和多肽可用于通过观察或监测在用本发明抗 -VEGF 抗体治疗后植入啮齿类动物或兔子的肿瘤的生长，来鉴定逃避抗 VEGF 治疗的人类肿瘤的方法。本发明所述抗体和多肽也可用于研究并评价本发明抗 -VEGF 抗体及其它治疗剂的联合疗法。本发明所述抗体和多肽可通过将所述抗体或多肽给药患类似疾病的动物并确定是否所述疾病的一或多种症状会减轻，用于研究 VEGF 在其它疾病中的作用。

[0172] 附图简述

[0173] 图 1 是用于噬菌体展示的多种抗体片段的示例图。

[0174] 图 2 比较了模板抗体 h4D5 和四种所选的新合成抗体 (SEQ ID NO:921-928) 的重链 CDR 内的残基改变。该图也比较了四种抗体与 VEGF 的结合。

[0175] 图 3A、3B 描述了 VEGF 受体 (Flt1-d2 和 KDR) 阻断新的抗 -VEGF 抗体结合 VEGF 的能力。抗 VEGF 变体 Y0959A 用作对照。

[0176] 图 4 显示了所述 G6 抗体特异性结合 hVEGF 和 mVEGF 但不结合 VEGF- 相关抗原。

[0177] 图 5A、5B 显示 G6 能有效阻断 hVEGF 和 mVEGF 结合 KDR 受体。Fab-12 和 Y0317 用作对照。

[0178] 图 6A、6B、6C 显示了 G6 对 VEGF- 诱导的 HUVEC 增殖的效果。

[0179] 图 7A、7B 阐述了产生高亲和力抗 -VEGF 抗体的步骤和残基列表以及与多种亲和力提高的 G6 变体 (SEQ ID NO:44-84) 相关的结合亲和力。

[0180] 图 8A、8B、8C 比较了 G6，G6-23 和 Fab-12 与 VEGF 的结合。随时间测量与 hVEGF 和

mVEGF 的结合速率 (Association rate(on-rate)) ;列出计算的 K_{on}, K_{off}和 K_d。

[0181] 图 9A、9B 比较了 G6 和进一步改善的 G6-23 变体结合 VEGF 的结合速率。

[0182] 图 10A、10B 描述了 VEGF 拮抗剂 (G6-23 和 Flt1-3Fc) 对于新生小鼠体重和存活率的作用。

[0183] 图 11A、11B 描述了 G6-23 对于携带异种移植的人类肿瘤细胞 (KM12 细胞和 SW480 细胞) 的裸鼠中肿瘤生长的作用,该作用通过肿瘤体积相对治疗天数来测定。

[0184] 图 12A、12B 显示了存在或缺无 G6-23 时 VEGF(hVEGF 和 mVEGF) 在 KM12 异种移植的小鼠中的表达。

[0185] 图 13 描述了 VEGF 拮抗剂 (G6-23 和 Flt1-3Fc) 对于携带异种移植的小鼠肿瘤 (LL2) 的裸鼠中的肿瘤生长的作用,该作用通过肿瘤体积相对治疗天数来测定。

[0186] 图 14A 和 14B 描述了为鸟枪法扫描 G6 和 G6-23 的密码子而设计的密码子。对于每种扫描,设计了 (A) 重链和 (B) 轻链的简并鸟枪法密码子,来编码野生型氨基酸和丙氨酸 - 扫描中的丙氨酸 (m1) 或同系物 - 扫描中的类似氨基酸 (m4),所述丙氨酸 - 扫描和同系物 - 扫描针对 G6 和 G6-23Fab。鸟枪法密码子用 IUB 密码 (K = G/T,M = A/C,R = A/G,S = G/C,V = A/C/G,W = A/T,Y = C/T) 来代表。由于遗传密码的性质在一些残基上出现更多取代 (m2,m3 和 m5)。在野生型丙氨酸的情况下,设计鸟枪法密码子来编码丙氨酸和甘氨酸。CDR 上的每个残基用氨基酸的单字母密码来表示,其后为根据 Kabat 等,1987 的方案表示其位置的数字。在 G6 和 G6-23 序列不同的位置用两个字母来显示,例如 Q89K 表示在位置 89G6 或 G6-23 分别是 Gln 或 Lys。星号 (*) 表示丙氨酸 - 和同系物 - 扫描密码子编码共同的取代。

[0187] 图 15 提供了关于构建 G6 和 G6-23 鸟枪法扫描文库的信息。运行鸟枪法扫描文库,用丙氨酸 - 或同系物 - 扫描鸟枪密码子来突变在 G6 和 G6-23 的重链 (hc) 或轻链 (lc) 上的指定残基的密码子 (图 14A 和 B)。总之,用实施例 1 所示的诱变寡核苷酸构建了八个文库。每个文库理论上的多样性,诱变寡核苷酸所编码的氨基酸组合的总数,超过所构建的文库的实际多样性至少 100 倍。

[0188] 图 16A 和 16B 描述了鸟枪法扫描 G6 和 G6-23 重链的结果。每个突变 (图 14A 和 B) 对 (A)G6 和 (B)G6-23 的重链 CDR 残基的效果,是通过计算功能克隆的序列的 wt/mut 比率来评价的,所述序列来自丙氨酸 - 扫描文库 (m1,m2,和 m3) 或同系物 - 扫描文库 (m4 和 m5) 并且是在结合选择 hVEGF(靶选择) 或抗 -gD 标签抗体 (展示选择) 后分离的。为了定量估计每个突变对于 G6 和 G6-23 结合 hVEGF 的亲和力的作用,每个突变位点的功能比率 (Fwt/mut) 源自用靶选择的 wt/mut 比率除以展示选择的 wt/mut 比率。有害效果用大于 1.0 的 Fwt/mut 值表示,并且导致显著有害效果 (Fwt/mut>10) 的突变用粗体显示。若干突变在靶选择中没有观察到并且只有其 wt/mut 比率的下限可以确定 ;因此 Fwt/mut 值显示为较高的值。

[0189] 图 17A 和 17B 描述了鸟枪法扫描 G6 和 G6-23 轻链的结果。每个突变 (图 14A 和 B) 对 (A)G6 和 (B)G6-23 的轻链 CDR 残基的效果,是通过计算功能克隆的序列的 wt/mut 比率来评价的,所述克隆来自丙氨酸 - 扫描文库 (m1,m2,和 m3) 或同系物 - 扫描文库 (m4 和 m5) 并且是在结合选择 hVEGF(靶选择) 或抗 -gD 标签抗体 (展示选择) 后分离的。为了定量估计每个突变对于 G6 和 G6-23 结合 hVEGF 的亲和力的作用,每个突变位点的功能比率

(Fwt/mut) 源自用靶选择的 wt/mut 比率除以展示选择的 wt/mut 比率。有害效果用大于 1.0 的 Fwt/mut 值表示，并且导致显著有害效果 (Fwt/mut>10) 的突变用粗体显示。

[0190] 图 18 比较了 FabG6 和 G6-23 点突变体对于 hVEGF 的相对结合活性，其功能值 (Fwt/mut) 来自鸟枪法扫描。每个突变蛋白对于 hVEGF 的相对结合活性用 IC50，mut/IC50，wt 比率，由于每个点突变使 hVEGF 结合活性的倍数减少的指标来评价。G6 和 G6-23 的 IC50，wt 值分别是 2.5nM 和 20pM。据估计，不显示标准误差的比率的误差是 ±5%。显著有害突变的比率不能被精确定量，因为在测定中用的 hVEGF 最高浓度 (对于 G6 和 G6-23 分别为 1uM 和 0.1uM) 时未观察到抑制，并且对于 hVEGF 结合中的倍数减少只显示为下限 (对于 G6 和 G6-23 突变体分别为 >400 和 >5000)。鸟枪法扫描的功能值 (Fwt/mut) 来自图 16 和 17。对于两种诱变扫描的 DDGmut-wt 值用图 22A 和 B 中的图例所示的等式来计算。

[0191] 图 19 描述了通过噬菌体 ELISA 测量的源自噬菌体的 $hVEGF_{1-109}$ 单一丙氨酸突变体结合不同版本 (version) 的抗 -hVEGF 抗体或 hVEGF 受体 (分别是 G6，G6-23，B20-4Fabs 和单克隆抗体 A4.6.1 及受体 Flt-1(1-3)，$Flt\text{-}1_{D2}$ 和 KDR-Ig) 的相对结合亲和力。源自噬菌体的 hVEGF 单一丙氨酸突变体对于抗 -hVEGF 抗体和 hVEGF 受体的结合亲和力的作用用相对 IC50 值来估计，该值用噬菌体 ELISA 的 $IC_{50,ala}/ID_{50,wt}$ 来测定。大于 1.0 表示结合亲和力的下降，并且任何具有大于 10 的具有显著相对 IC50 值的变体都用粗体突出显示。G6 和 G6-23 的 $IC5_{0,wt}$ 值分别是 2.5nM 和 20pM。据估计，不显示标准误差的比率的误差是 +/-5%。因为噬菌体 ELISA 需要突变的噬菌粒基本上 (substantial) 结合其蛋白质靶来产生可测量的信号，所以不能精确定量非结合物 (NB) 但可以将其解释为具有显著下降的结合亲和力 (大于 1000 的 IC50 值)。星号 (*) 表示了 hVEGF 对于 Fab-12 的丙氨酸扫描数据，并且 hVEGF 受体来自 Muller 等，(1997)PNAS USA 94:7192-7197 和 Li 等，(2000)Cancer Res.57:4593-4599。

[0192] 图 20A 和 20B 描述了鸟枪法扫描 FabG6 和 G6-23 重链的结果。Fwt/mut 值测量了 Fab G6 和 G6-23 的重链 CDR 的丙氨酸 (黑柱) 或同系物 (白柱) 取代对结合 hVEGF 的亲和力的作用。针对 (A)FabG6 重链的鸟枪法扫描数据来自图 16A，针对 (B)FabG6-23 重链的鸟枪法扫描数据来自图 16B。

[0193] 图 21A 和 21B 描述了鸟枪法扫描 FabG6 和 G6-23 轻链的结果。Fwt/mut 值测量了 Fab G6 和 G6-23 的轻链 CDR 的丙氨酸 (黑柱) 或同系物 (白柱) 取代对结合 hVEGF 的亲和力的作用。针对 (A)FabG6 轻链的鸟枪法扫描数据来自图 17A，针对 (B)FabG6-23 轻链的鸟枪法扫描数据来自图 17B。

[0194] 图 22A 和 22B 报道了鸟枪法扫描 FabG6 和 G6-23 的 DDGAla-wt 值。测量了 (A)FabG6 和 (B)FabG6-23CDR 的丙氨酸取代对于 hVEGF 的结合亲和力的作用的 DDGAla-wt 值，用生物物理公式 (DDGAla-wt = RTln(Ka,wt/Ka,Ala) = RTln(Fwt/Ala)) 来计算，如 (Weiss 等，(2000)PNAS USA 97:8950-8954) 所述，并且 Fwt/Ala 值来自图 16 和 17。

[0195] 图 23 描述了在 25℃注射 100nM Fab 盖过固定在 BIAcore 芯片上的 hVEGF 的传感图结果。它显示在 CDR-H2 的位点 58 有丙氨酸取代的 G6 变体的结合速率提高。也可以观察到在 CDR-H2 的位点 51 有缬氨酸取代的变体有额外的结合速率提高。此图用 GraphPad Prism 4.0 版的软件 (http://www.graphpad.com) 来产生。

[0196] 图 24 分别显示了 G6Fab 轻链和 G6Fab 重链的氨基酸序列 (SEQ ID NO:28-29)。下划线显示了根据 Kabat 编号系统的 CDR1-LC，CDR2-LC 和 CDR3-LC 或 CDR1-HC，CDR2-HC 或

CDR3-HC 中的残基。

[0197] 图 25 显示了 G6-23Fab 轻链和 G6-23Fab 重链的氨基酸序列以及 G6-31 和 G6-8Fab 轻链的氨基酸序列 (SEQ ID NO:30-33)。下划线显示了根据 Kabat 编号系统的 CDR 的位置。

[0198] 图 26 显示了 G6-23.1 和 G6-23.2Fab 轻链和重链的氨基酸序列 (SEQ ID NO:34-36)。下划线显示了根据 Kabat 编号系统的 CDR 的位置。

[0199] 图 27 显示了 B20Fab 轻链和重链的氨基酸序列 (SEQ ID NO:37-38)。下划线显示了根据 Kabat 编号系统的 CDRs 的位置。

[0200] 图 28 显示了源自 B20- 为基础的文库的 VEGF 高亲和力结合物的汇总 (SEQ ID NO:85-140)。

[0201] 图 29 显示了 B20-4 和 B20-4.1Fab 轻链和重链的氨基酸序列 (SEQ ID NO:39-41)。

[0202] 图 30 显示了通过轻链随机化的抗 -mVEGF Fab G6 的亲和力提高。(A) 在 37℃注射 500nM Fab 盖过固定了 mVEGF 的 BIAcore 芯片，所得的传感图显示了解离速率 (off rate) 和结合速率的提高；(B) 以 G6 和变体 Fab 与 mVEGF 形成复合体的所观察速率 (K_{obs}, s^{-1}) 作为荧光素强度下降的速率，将该速率相对所用的 mVEGF(nM) 浓度绘图，基于准一级分析 (pseudo-first-order analysis) 的斜率是结合速率 (x $10^9 M^{-1}s^{-1}$)。

[0203] 图 31 显示了 G6 能有效阻断 hVEGF 和 mVEGF 结合 Flt-1 受体。Fab-12 和 Y0317 用作对照。

[0204] 图 32 显示了 Fab 蛋白质 - 人 VEGF 或 Fab 蛋白质 - 小鼠 VEGF 的在 25℃和 37℃相互作用的结合速率，解离速率，Kd 值和 IC50 值，所用为表面等离振子共振 (surface plasmon resonance，SPR) 方法和 BIAcore 或溶液结合测定和竞争性 ELISA 或荧光猝灭 (quenching)，以 Fab-12 和 Y0317 作为对比。“NB”表示非 - 结合物。“ND”表示未确定的。

[0205] 图 33A、B、C、D、E 显示了在给药 G6 抗体，G6-31 抗体，Y0317 抗体和 AvastinTM 抗体后对裸鼠中的 HM7 肿瘤生长的抑制，该给药是以 (A) 剂量 0.1mg/kg 每周二次；(B) 剂量 0.25mg/kg 每周二次；(C) 剂量 0.5mg/kg 每周二次；(D) 剂量 2mg/kg 每周二次和 (E) 剂量 5mg/kg 每周二次。抗 - 豚草抗体用作对照。

[0206] 图 34 显示了基于序列的多个 G6(A) 轻链和 (B) 重链的变体 (SEQ ID NO:361-488) 的汇总和 IC50 分析。野生型 IC50 反映了不同试验获得的值的均值。变异的氨基酸位点以粗体显示。突出显示与野生型 G6 不同的残基。残基用单字母氨基酸密码及根据 Kabat 等，1987 的方案表示其位点的数字来表示。

[0207] 图 35 显示了基于序列的多个 G6-23(A) 轻链和 (B) 重链的变体 (SEQ ID NO:141-272) 的汇总和 IC50 分析。野生型 IC50 反映了不同试验获得的值的均值。变异的氨基酸位点以粗体显示。突出显示与野生型 G6 不同的残基。残基用单字母氨基酸密码及根据 Kabat 等，1987 的方案表示其位点的数字来表示。

[0208] 图 36A、36B 显示了 YADS-1，YADS-2 和 YADS-3 抗体及其它克隆的氨基酸序列的部分 (SEQ ID NO:489-560)。它们代表了选自 YADS-II 文库的三种 hVEGF 结合物的序列。文库中未随机化的残基用灰色阴影显示。

[0209] 图 37 显示了一组 YADS 系列抗体的氨基酸序列。它们代表了从抗 hVEGF 的文库 YADS-A 分选获得的独特克隆的序列 (SEQ ID NO:273-332)。文库中未随机化的残基用灰色阴影显示。

[0210] 图 38 显示了一组 YADS 系列抗体的氨基酸序列 (SEQ ID NO:333-360)。它们代表了从抗 hVEGF 的文库 YADS-B 分选获得的独特克隆的序列。文库中未随机化的残基用灰色阴影显示。

[0211] 图 39 显示了 YADS2 和 YADS3 抗体的 Fab 序列 (SEQ ID NO:19-24)。粗体部分显示了可变区残基。下划线部分显示了 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 或 CDR-H3 的大致残基。

[0212] 图 40 显示了 YADS2 抗体的 NNK 变体 (SEQ ID NO:723-794)。“x”表示 STOP 密码子或不可读的序列。

[0213] 图 41 显示了一组 YS 系列抗体的氨基酸序列 (SEQ ID NO:795-914)。它们代表了选择 YS-A 和 YS-B 文库获得的结合物的序列。

[0214] 图 42 显示了 YS 文库的抗 -VEGF 抗体的 CDR 序列 (SEQ ID NO:561-722)。克隆 1-52 选自文库 B，而克隆 53-63 选自文库 A。从左到右，CDR-L3 的 1-5 列分别指位置 91, 92, 93, 94 和 96 ；CDR-H1 的 1-5 列指位点 28, 30, 31, 32 和 33 ；CDR-H2 的 1-6 列指位点 50, 52, 53, 54, 56 和 58 ；并且 CDR-H3 的 1-15 列指位点 95, 96, 97, 98, 99, 100 和 100a-i，所述位点是根据的 Kabat 编号。

[0215] 图 43 显示了 YS1Fab 的序列。粗体部分表示了可变区的残基 (SEQ ID NO:42-43)。

[0216] 优选实施方案的具体描述

[0217] 1. 定义

[0218] 术语“抗体”使用其最广泛含义，具体包括单克隆抗体（包括全长单克隆抗体），多克隆抗体，多特异性抗体（例如双特异性抗体），及抗体片段，只要它们体现了理想的生物活性。根据本发明的“G6 系列多肽”是多肽（包括根据本发明的抗体），其源自 G6 抗体序列或图 7, 24-26 和 34-35 任一 G6- 衍生的抗体的序列并且以根据本发明理想的亲和力（在 25℃对于所述抗体的 Fab 版本是例如 10nm 或更低，2nM 或更低，1nM 或更低，0.1nM 或更低，500pM 或更低）来结合人 VEGF。根据本发明的“B20 系列多肽”是多肽（包括根据本发明的抗体），其源自 B20 抗体序列或图 27-29 任一的 B20- 衍生的抗体的序列并且以根据本发明理想的亲和力来结合 VEGF。根据本发明的“YADS 系列多肽”或“YADS 多肽”是多肽（包括根据本发明的抗体），其源自图 36-40 任一的 YADS 抗体的序列并且以根据本发明理想的亲和力来结合 VEGF。根据本发明的“YADS-2 系列多肽”或“YADS2 多肽”是多肽（包括根据本发明的抗体），其源自图 36 或图 39 的 YADS2 抗体的序列并且以根据本发明理想的亲和力来结合 VEGF。根据本发明的“YADS-3 系列多肽”或“YADS3 多肽”是多肽（包括根据本发明的抗体），其源自图 36 或图 39 的 YADS3 抗体的序列并且以根据本发明理想的亲和力来结合 VEGF。根据本发明的“YS 系列多肽”或“YS 多肽”是多肽（包括根据本发明的抗体），其源自图 41-43 的 YS 抗体的序列并且以根据本发明理想的亲和力来结合 VEGF。根据一个优选的实施方案，G 系列多肽，B20 系列多肽，YADS 系列多肽，YADS2 系列多肽，YADS3 系列多肽或 YS 系列多肽以在彼此 10 倍以内的 Kd 值来结合人和非人哺乳动物的 VEGF。根据一个实施方案，那些抗体结合人 VEGF 和小鼠 VEGF 的 Kd 值是 10nM 或更低。另一个实施方案中，所述抗体以 2nM 或更低的 Kd 值结合人 VEGF 和小鼠 VEGF。另一个实施方案中，所述抗体以 1nM 或更低的 Kd 值结合人 VEGF。这些 G6 系列，B20 系列，YADS 和 YS 系列的多肽对于 VEGF 的亲和力可以通过方法，例如本文所授的噬菌体展示技术来提高。

[0219] 本文所用的术语“抗体可变区”指抗体分子的轻链和重链的部分，其包括互补决定区（CDRs：即 CDR1，CDR2 和 CDR3）和框架区（FRs）的氨基酸序列。V_H指重链的可变区。V_L指轻链的可变区。根据本发明所用方法，CDRs 和 FRs 指定的氨基酸位点可以通过 Kabat 来限定（有免疫意义的蛋白质的序列（Sequences of Proteins of Immunological Interest）（国家卫生研究院（National Institutes of Health），Bethesda，Md.，1987 和 1991））。抗体或抗原结合片段的氨基酸编号也是根据 Kabat 编号。

[0220] 本文所用的术语“互补决定区”（CDRs：即 CDR1，CDR2 和 CDR3）指抗体可变区的氨基酸残基，其存在对于抗原结合是必需的。每个可变区通常具有鉴定为 CDR1，CDR2 和 CDR3 的三个 CDR 区。每个互补决定区可包含来自 Kabat 所限定的“互补决定区”的氨基酸残基（即大约为轻链可变区中的残基 24-34（L1），50-56（L2）和 89-97（L3）以及重链可变区中的 31-35（H1），50-65（H2）和 95-102（H3）；Kabat 等，sequence of Proteins of Immunological Interest，5th Ed. Public Health Service，国家卫生研究院，Bethesda，MD.（1991））和/或来自“高变环（hypervariable loop）”的那些残基（即大致为轻链可变区中的残基 26-32（L1），50-52（L2）和 91-96（L3）以及重链可变区中的 26-32（H1），53-55（H2）和 96-101（H3）；Chothia 和 Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917（1987））。有些情况下，互补决定区能包括来自根据 Kabat 限定的 CDR 区和高变环的氨基酸。例如，抗体 4D5 的重链的 CDRH1 包括氨基酸 26-35。

[0221] “框架区”（后文是 FR）是 CDR 残基之外的那些可变区残基。每个可变区通常具有鉴定为 FR1，FR2，FR3 和 FR4 的四个 FR。如果所述 CDR 根据 Kabat 来限定，轻链 FR 残基大致位于残基 1-23（LCFR1），35-49（LCFR2），57-88（LCFR3），和 98-107（LCFR4），并且重链 FR 残基大致位于重链残基的残基 1-30（HCFR1），36-49（HCFR2），66-94（HCFR3），和 103-113（HCFR4）。如果所述 CDR 包含来自高变环的氨基酸残基，轻链 FR 残基大致位于轻链中的残基 1-25（LCFR1），33-49（LCFR2），53-90（LCFR3），和 97-107（LCFR4），且重链 FR 残基大致位于重链残基的残基 1-25（HCFR1），33-52（HCFR2），56-95（HCFR3），和 102-113（HCFR4）。有些情况下，当 CDR 包含来自根据 Kabat 限定的 CDR 和高变环的那些氨基酸时，FR 残基会相应调节。例如，当 CDRH1 包括氨基酸 H26-H35 时，重链 FR1 残基在位点 1-25 且 FR2 残基在位点 36-49。

[0222] 本文所用的“密码子组”指用来编码理想的变异氨基酸的不同核苷酸三联体序列的组。可以合成寡核苷酸组，例如通过固相合成，包括代表由密码子组提供的并会编码理想的氨基酸组的核苷酸三联体的所有可能组合的序列。密码子命名的标准形式是本领域已知并且在本文有描述的 IUB 密码。密码子组通常用斜体的 3 个大写字母代表，例如 NNK，NNS，XYZ，DVK 等。所以，本文所用的“非随机密码子组”指编码局部符合、优选完全符合本文描述的氨基酸选择标准的被选氨基酸的密码子组。合成在某些位点具有所选核苷酸“简并性”的寡核苷酸在本领域公知，例如 TRIM 方法（Knappek 等，；J. Mol. Biol.（1999），296:57-86）；Garrard&Henner，Gene（1993），128:103）。带有特定密码子组的这些组寡核苷酸可以用可商购的核酸合成仪（例如得自 Applied Biosystems，Foster City，CA）来合成，或可以购买（例如从 Life Technologies，Rockville，MD）。因此，合成具有具体密码子组的寡核苷酸组通常包括具有不同序列的多个寡核苷酸，该不同是由于整体序列内的密码子组产生的。本发明所用的寡核苷酸具有可杂交到可变区核酸模板，并且能够但不是

必须包括用于例如克隆目的的限制性酶位点的序列。

[0223] “Fv”片段是包含完整的抗原识别和结合位点的抗体片段。此区域由一个重链的和一个轻链的可变区紧密连接的二聚体组成，该连接（如在 scFv 中）可以是共价的。在此构型中，每个可变区的三个 CDR 相互作用来限定 V_H-V_L二聚体表面上的抗原结合位点。六个 CDR 或其亚组 (subset) 赋予所述抗体的抗原结合特异性。然而，即使单一可变区（或仅包含三个对抗原特异的 CDR 的 Fv 的一半）也具有识别并结合抗原的能力，虽然通常与完整的结合位点相比其亲合力较低。

[0224] “Fab”片段包括轻链的可变区和恒定区以及重链的可变区和第一恒定区 (CH1)。$F(ab')_2$抗体片段包含一对 Fab 片段，其通常在它们的羧基末端附近通过它们之间的铰链半胱氨酸来共价连接。抗体片段的其它化学偶联法也是本领域已知的。

[0225] “单链 Fv”或“scFv”抗体片段包含抗体的 VH 和 VL 结构域，其中这些结构域存在于单条多肽链中。通常，Fv 多肽还包含 VH 和 VL 结构域之间的多肽接头，该接头使 scFv 形成结合抗原的理想结构。对 scFv 的综述见 Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Vol 113, Rosenburg 和 Moore 编辑，Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)。

[0226] 术语“二价抗体 (diabodies)”指带两个抗原结合位点的小抗体片段，该片段包含在相同的多肽链 (V_H和 V_L) 中相连的重链可变区 (V_H) 和轻链可变区 (V_L)。通过使用太短从而不能在相同链的两个结构域间配对的接头，结构域被迫与另一条链的互补结构域配对并产生两个抗原结合位点。对二价抗体的描述更多见例如 EP 404,097 ;WO 93/11161 ;和 Hollinger 等，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)。

[0227] 术语“线性抗体”指 Zapata 等，Protein Eng., 8(10):1057-1062 (1995) 描述的抗体。简而言之，这些抗体包含成对的串联 Fd 节段 (V_H-C_H1-V_H-C_H1)，它与互补轻链多肽一起形成成对的抗原结合区。线性抗体可以是双特异性的或单特异性的。

[0228] 本文所用术语“单克隆抗体”指来自基本均一的抗体群的抗体，即，除了可能少量存在的天然突变以外，该抗体群中的各个抗体均相同。单克隆抗体具有高度特异性，仅针对单个抗原位点。而且，与通常包括针对不同决定簇（表位）的不同抗体的常规（多克隆）抗体制剂相反，每种单克隆抗体是针对抗原上的单个决定簇。修饰语“单克隆”表示来自基本均一的抗体群的抗体的性质，它不是为了要求通过任何具体方法来产生该抗体。例如，根据本发明使用的单克隆抗体可用 Kohler 等，Nature 256:495 (1975) 首先描述的杂交瘤方法来产生，或用重组 DNA 方法（见例如美国专利 4,816,567) 来产生。“单克隆抗体”也可用例如 Clackson 等，Nature 352:624-628 (1991) 和 Marks 等，J. Mol. Biol. 222:581-597 (1991) 描述的技术从噬菌体抗体文库分离。

[0229] 本文的单克隆抗体具体包括“嵌合”抗体（免疫球蛋白），其中重链和 / 或轻链的部分与源自具体物种或属于具体的抗体分类或亚类的抗体的对应序列相同或同源，而该链的其它部分与源自另一物种或属于另一抗体分类或亚类的抗体（以及此抗体的片段，只要它们显示所需的生物学活性）的对应序列相同或同源（美国专利 4,816,567 ;和 Morrison 等，Proc. Natl. Acad. Sci. USA81:6851-6855 (1984))。

[0230] 非人（例如鼠）抗体的“人源化”形式是包含源自非人免疫球蛋白的最小序列的嵌合抗体。人源化抗体大部分是人免疫球蛋白（受者抗体），其中来自受者高变区的残基

被来自非人物种（如具有理想的特异性，亲合力和能力的小鼠，大鼠，兔子，或非人灵长类动物）（供者抗体）的高变区的残基取代。在有些情况，人免疫球蛋白的 Fv 框架区 (FR) 残基被相应的非人残基取代。而且，人源化抗体可包含在受者抗体或供者抗体未发现的残基。这些修饰旨在进一步改善抗体的性能。通常，人源化抗体基本包含至少一个（通常包含两个）可变区的全部，其中所有或基本上所有的高变环对应于非人免疫球蛋白的相应部分，并且所有或基本上所有的 FR 区是人免疫球蛋白序列的相应部分。人源化抗体也可选包含至少一部分免疫球蛋白恒定区 (Fc)，通常是人免疫球蛋白。更多细节见 Jones 等，Nature 321:522-525(1986)；Riechmann 等，Nature 332:323-329(1988)；和 Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596(1992)。

[0231] “物种 - 依赖性抗体”是对于来自第一种哺乳动物物种的抗原比对于来自第二种哺乳动物物种的抗原同系物 (homologue) 具有较强结合亲和力的抗体。一般来说，物种 - 依赖性抗体“特异性结合”人抗原（即具有不超过大约 1×10^{-7}M，优选不超过大约 1×10^{-8}M 并最优选不超过大约 1×10^{-9}M 的结合亲和力 (K_d) 值），但对于来自第二种非人哺乳动物物种的抗原同系物的结合亲和力比对人抗原的结合亲和力至少弱大约 50 倍，或至少大约 500 倍，或至少大约 1000 倍。所述物种 - 依赖性抗体可以是如上所限定的多种抗体类型的任一种，但优选它是人源化的或人抗体。

[0232] 本文所用“抗体突变体”或“抗体变体”指物种 - 依赖性抗体的氨基酸序列变体，其中所述物种 - 依赖性抗体的一或多个氨基酸残基已经被修饰。这些突变体必然与所述物种 - 依赖性抗体具有不足 100％的序列同一性或相似性。优选实施方案中，所述抗体突变体具有如下氨基酸序列，其与所述物种 - 依赖性抗体的重链或轻链可变区的氨基酸序列具有至少 75％，更优选至少 80％，更优选至少 85％，更优选至少 90％，，最优选至少 95％的氨基酸序列同一性或相似性。对于此序列的同一性或相似性在本文定义为，在序列比对后，与物种 - 依赖性抗体残基相同（即相同残基）或类似（即基于共同侧链性质来自相同组的氨基酸残基，见下）的氨基酸残基在候选序列中的百分比，并且必要的话，引入缺口 (gap) 来获得最大百分比的序列同一性。N- 末端，C- 末端，或向可变区外的抗体序列内部的延伸 (internal extension)，缺失，或插入都不应影响序列的同一性或相似性。

[0233] 为增加包含本发明氨基酸序列的抗体或多肽的半寿期，可将拯救受体 (salvagereceptor) 结合表位连接到抗体（尤其是抗体片段），如例如美国专利 5,739,277 所述。例如，在阅读框架内，可将编码拯救受体结合表位的核酸分子与编码本发明多肽序列的核酸连接，从而使改造的核酸分子所表达的融合蛋白包含拯救受体结合表位和本发明的多肽序列。本文所用的术语“拯救受体结合表位”指 IgG 分子的 Fc 区的表位（例如 IgG_1，IgG_2，IgG_3，或 IgG_4），其负责增加 IgG 分子的体内血清半寿期（例如 Ghetie, V 等，(2000) Ann. Rev. Immunol. 18:739-766, 表 1）。在 Fc 区具有取代并且血清半寿期增加的抗体也见 WO00/42072(Presta, L.), WO 02/060919；Shields, R. L. 等，(2001) JBC276(9):6591-6604；Hinton, P. R., (2004) JBC 279(8):6213-6216) 的描述。另一个实施方案中，例如通过连接其它多肽序列，也可以增加血清半寿期。例如，含有本发明氨基酸序列的本发明抗体或其它多肽可与血清白蛋白或血清白蛋白的结合 FcRn 受体的部分或血清白蛋白结合肽连接，从而使所述血清白蛋白结合所述抗体或多肽，例如这样的多肽序列见 WO01/45746 公开。一个优选的实施方案中，所连接的血清白蛋白肽包含氨基酸序列 DICLPRWGCLW。另一个实施

方案中，根据本发明的 Fab 的半寿期是通过这些方法增加的。血清白蛋白结合肽序列也见 Dennis, M. S. 等，(2002) JBC277(38):35035-35043。

[0234] “分离的”抗体是已经从其天然环境的组分鉴定和分离和 / 或回收的抗体。其天然环境的污染组分是会干扰抗体的诊断或治疗用途的物质，并且可包括酶，激素，及其它蛋白质或非蛋白质的溶质。优选的实施方案中，纯化抗体 (1) 来产生用劳里方法 (Lowry method) 测定的重量超过 95％的抗体，最优选重量超过 99％的抗体，(2) 到通过使用转杯式测序仪 (spinning cup sequenator) 足够获得 N- 末端或内部氨基酸序列的至少 15 个残基的程度，或 (3) 在还原或非还原状态使用考马斯蓝，或优选银染色，通过 SDS-PAGE 达到均一性 (homogeneity)。分离的抗体包括重组细胞内的原位抗体，因为所述抗体的天然环境中的至少一个组分将不存在。但是，一般分离的抗体将通过至少一步纯化步骤来制备。

[0235] “血管生成因子或制剂”是刺激血管发育，例如促进血管生成，内皮细胞生长，血管稳定性，和 / 或脉管生成等的生长因子。例如，血管生成因子包括但不限于例如 VEGF 和 VEGF 家族成员，PlGF，PDGF 家族，成纤维细胞生长因子家族 (FGFs)，TIE 配体 (促血管生成素 (Angiopoietin))，肝配蛋白 (ephrins)，Del-1，成纤维细胞生长因子：酸性 (aFGF) 和碱性 (bFGF)，促滤泡素抑制素 (Follistatin)，粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)，肝细胞生长因子 (HGF)/ 分散因子 (SF)，白介素 -8(IL-8)，瘦蛋白 (Leptin)，中期因子 (Midkine)，血小板生长因子，血小板衍生内皮细胞生长因子 (PD-ECGF)，血小板衍生生长因子，特别是 PDGF-BB 或 PDGFR-β，多效营养因子 (Pleiotrophin)(PTN)，促颗粒体蛋白 (Progranulin)，增殖蛋白 (Proliferin)，转化生长因子 -α (TGF-α)，转化生长因子 -β (TGF-β)，肿瘤坏死因子 -α (TNF-α)，血管内皮细胞生长因子 (VEGF)/ 血管通透性因子 (VPF) 等。其也包括加速伤口愈合的因子，如生长激素，胰岛素样生长因子 -I(IGF-I)，VIGF，上皮细胞生长因子 (EGF)，CTGF 和其家族成员，及 TGF-α 和 TGF-β。见例如 Klagsbrun 和 D’Amore, Annu. Rev. Physiol., 53:217-39(1991) ;Streit 和 Detmar, Oncogene, 22:3172-3179(2003) ;Ferrara&Alitalo, Nature Medicine 5(12):1359-1364(1999) ;Tonini 等，Oncogene, 22:6549-6556(2003)(例如表 1 列出了已知的血管生成因子) ;和 Sato Int. J. Clin. Oncol., 8:200-206(2003)。

[0236] “抗 - 血管生成剂”或“血管生成抑制物”指直接或间接抑制血管生成、脉管生成、或不理想的血管渗透性的小分子量物质、多核苷酸、多肽、分离的蛋白质、重组蛋白质、抗体、或其偶联物或融合蛋白质。应理解抗 - 血管生成剂包括那些结合和阻断血管生成因子或其受体的血管生成活性的制剂。例如，抗 - 血管生成剂是针对上面限定的血管生成剂的抗体或其它拮抗剂，例如抗 VEGF-A 或抗 VEGF-A 受体 (例如 KDR 受体或 Flt-1 受体) 的抗体，抗 -PDGFR 抑制物如 Gleevec™(Imatinib Mesylate)。抗 - 血管生成剂也包括天然的血管生成抑制物，例如血管生成抑制素 (angiostatin)，内皮抑制素 (endostatin) 等。见例如 Klagsbrun 和 D’Amore, Annu. Rev. Physiol., 53:217-39(1991) ;Streit 和 Detmar, Oncogene, 22:3172-3179(2003)(例如表 3 列出了对恶性黑素瘤的抗 - 血管生成疗法) ;Ferrara&Alitalo, Nature Medicine5(12):1359-1364(1999) ;Tonini 等，Oncogene, 22:6549-6556(2003)(例如表 2 列出了已知的抗血管生成因子) ;和 Sato Int. J. Clin. Oncol., 8:200-206(2003)(例如表 1 列出了临床试验中使用的抗 - 血管生成剂)。

[0237] 在一个优选实施方案中，本发明的“Kd”或“Kd 值”通过放射标记的 VEGF 结合

测定法 (RIA) 来测量，该测定用抗体的 Fab 版本和如下测定所述的 VEGF 分子进行：在存在连续滴定的 (titration series) 的未标记的 VEGF 时，通过用最低浓度的 (^{125}I)- 标记的 VEGF(109) 平衡 Fab 来测量 Fab 对 VEGF 的溶液结合亲合力，然后用抗 -Fab 抗体 - 包被的平板捕捉结合的 VEGF(Chen, 等，(1999)J.Mol Biol 293:865-881)。为了建立测定的条件，用 5ug/ml 的捕捉型抗 -Fab 抗体的 50mM 碳酸钠 (pH 9.6) 溶液过夜包被微滴板 (Dynex)(Cappel Labs)，随后在室温用 2％ (w/v) 胎牛血清白蛋白的 PBS 溶液阻断两到五小时 (大致 23℃)。在非吸附型平板 (non-adsorbant plate)(Nunc#269620) 中，将 100pM 或 26pM 的 [^{125}I]VEGF(109) 与目的 Fab，例如 Fab-12 的连续稀释物混合 (Presta 等，(1997)Cancer Res.57:4593-4599)。然后过夜温育目的 Fab；但可能温育持续 65 小时来确保达到平衡。然后，将混合物转移到捕捉型平板，在室温温育一小时。然后去除溶液并用 0.1％ Tween-20 的 PBS 溶液洗板八次。当所述板已经干燥，加入 150ul/ 孔的闪烁体 (scintillant)(MicroScint-20；Packard)，并且在 Topcount gamma 计数器 (Packard) 上计数所述板十分钟。选择每种 Fab 的达到不足或等于 20％的最大结合的浓度来用于竞争性结合分析。根据另一个实施方案，Kd 或 Kd 值是用表面等离子体共振测定测量的，该测定通过 BIAcore™-2000 或 BIAcore™-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) 在 25℃用固定的 hVEGF(8-109)CM5 芯片在～ 10 效应单位 (response unit, RU) 进行。简而言之，用 N- 乙基 -N'-(3- 二甲氨丙基)- 碳二亚胺 (carbodiimide) 氯化氢 (EDC) 和 N- 羟基琥珀酰亚胺 (NHS) 根据生产商的说明书活化羧甲基化的葡聚糖生物传感器芯片 (CM5, BIAcore Inc.)。在以 5ul/ 分钟的流速注射前，人 VEGF 被 10mM，pH 4.8 的乙酸钠稀释到 5ug/ml(～ 0.2uM)，来获得大约 10 个效应单位 (response unit)(RU) 的偶联蛋白质。注射人 VEGF 之后，注射 1M 的乙醇胺来阻断未反应的组。为了作动力学测量，将两倍的连续稀释的 Fab(0.78nM 到 500nM) 在 25℃以大约 25ul/ 分钟的流速注射到 0.05％ Tween20(PBST) 的 PBS 溶液中。结合速率 (k_{on}) 和解离速率 (k_{off}) 用简单的一对一的 (one-to-one)Langmuir 结合模型 (BIAcore Evaluation Software version 3.2)，通过同时填入 (fitting) 相连和解离的传感图来计算。平衡解离常数 (Kd) 被计算为比率 k_{off}/k_{on}。见例如 Chen, Y. 等，(1999)J.Mol Biol 293:865-881。如果经上述的表面等离振子共振测定的结合速率超过 $10^6M^{-1}S^{-1}$，那么在 pH 7.2 的 PBS 中的 20nM 抗 -VEGF 抗体 (Fab 形式) 在 25℃的结合速率，在存在分光光度计可测的浓度增加的人 VEGF 短形式 (8-109) 或小鼠 VEGF 时，可用测量荧光发射强度增加或降低的荧光猝灭技术来测定 (激发光＝ 295nm；发射光＝ 340nm，带通 (band-pass)16nm)，所述分光光度计如截流装备的分光光度计 (stop-flow equipped spectrophometer)(Aviv Instruments) 或带搅拌杯 (stirred cuvette) 的 8000- 系列 SLM-Aminco 分光光度计 (ThermoSpectronic)。

[0238] 根据本发明的“结合速率 (on-rate, rate of association)”或“k_{on}”优选通过与上述相同的表面等离振子共振技术来确定，该技术用 BIAcore™-2000 或 B IAcore™-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) 在 25℃用固定型 hVEGF(8-109)CM5 芯片在～ 10 效应单位 (RU) 进行。简而言之，用 N- 乙基 -N'-(3- 二甲氨丙基)- 碳二亚胺氯化氢 (EDC) 和 N- 羟基琥珀酰亚胺 (NHS) 根据生产商的说明书来活化羧甲基化的葡聚糖生物传感器芯片 (CM5, BIAcore Inc.)。在以 5ul/ 分钟的流速注射前，将人 VEGF 用 10mM，pH 4.8 的乙酸钠稀释到 5ug/ml(～ 0.2uM)，来获得大约 10 的效应单位 (RU) 的偶联蛋白质。之后注射 1M 的乙

醇胺来阻断未反应的组。为了作动力学测量，将两倍的连续稀释的Fab(0.78nM到500nM)在25℃以大约25ul/分钟的流速注射到0.05％Tween 20(PBST)的PBS溶液中。结合速率(k_{on})和解离速率(k_{off})用简单的一对一的Lan gmuir结合模型(BIAcore Evaluation Software version 3.2)，通过同时填入相连和解离的传感图来计算。平衡解离常数(Kd)被计算为比率k_{off}/k_{on}。见例如Chen,Y.等，(1999)J.Mol Biol 293:865-881。然而，如果经上述的表面等离振子共振测定的结合速率超过$10^6M^{-1}S^{-1}$，那么在pH 7.2的PBS中的20nM抗-VEGF抗体(Fab形式)在25℃的结合速率，在存在分光光度计可测的浓度增加的人VEGF短形式(8-109)或小鼠VEGF时，可用测量荧光发射强度增加或降低的荧光猝灭技术来测定(激发光＝295nm；发射光＝340nm，带通16nm)，所述分光光度计如截流装备的分光光度计(Aviv Instruments)或带搅拌杯的8000-系列的SLM-Aminco分光光度计(ThermoSpectronic)。

[0239] 根据本发明的“功能表位”指对于结合抗体起积极作用的抗原的氨基酸残基。抗原的起积极作用的任一残基的突变(例如，通过丙氨酸或同系物突变的野生型VEGF突变)会破坏与抗体的结合，从而抗体的相对亲合比率(突变体VEGF的IC50/野生型VEGF的IC50)会大于5(见实施例2)。优选实施方案中，相对亲合比率通过溶液结合型噬菌体的展示ELISA来确定。简而言之，用在PBS中以2ug/ml浓度待测的抗体的Fab形式在4℃过夜包被96-孔的Maxisorp免疫平板(NUNC)，并用PBS，0.5％BSA和0.05％Tween 20(PBT)在室温阻断2h。首先在PBT中将噬菌体展示的hVEGF丙氨酸点突变体(残基8-109形式)或野生型hVEGF(8-109)的连续稀释物在Fab-包被的平板上于室温温育15min，然后用PBS，0.05％Tween 20(PBST)洗涤所述平板。结合型噬菌体用在PBT中1:5000稀释的抗-M13单克隆抗体辣根过氧化物酶(Amersham Pharmacia)偶联物来检测，用3,3',5,5'-N-四甲联苯胺(3,3',5,5'-tetramethylbenzidine,TMB,Kirkegaard&Perry Labs,Gaithersburg,MD)底物显色大约5分钟，用1.0M H_3PO_4猝灭，并在450nm用分光光度法读数。IC50值的比率(IC50,ala/IC50,wt)代表结合亲和力的减少倍数(相对结合亲和力)。

[0240] 对于竞争性结合测定，如上包被并阻断Maxisorb平板，在Nunc平板中用PBS/Tween缓冲液作未标记的VEGF(109)的连续三倍稀释。加入[^{125}I]VEGF(109)，之后加入已知浓度的目的Fab。该目的Fab的终浓度分别是100pM和10pM。如上温育后，如上捕捉并定量结合型VEGF。用计算机程序分析结合数据来进行Scatchard分析(P.Munson等，(1980)Anal.Biochem.(1980)107:220－239)，以确定解离结合常数K_d。

[0241] 本文所用的“文库”指多种抗体或抗体片段序列(例如本发明多肽)，或编码这些序列的核酸，这些序列的差异在于根据本发明方法引入这些序列的变异氨基酸的组合。

[0242] “噬菌体展示”是将变异多肽展示为与噬菌体(例如丝状噬菌体)颗粒表面至少一部分外壳蛋白的融合蛋白的技术。应用噬菌体展示是在于可迅速并有效地从随机化的蛋白变体的大文库分选那些以高亲和力结合靶抗原的序列的事实。已经用肽和蛋白质文库在噬菌体上的展示来从上百万的多肽筛选具有特异性结合性质的那些。已经用多价噬菌体展示方法，通过和丝状噬菌体的基因III或基因VIII的融合物来展示小的随机肽和小的蛋白质。Wells和Lowman,Curr.Opin.Struct.Biol.,3:355-362(1992)及其引用的参考文献。单价噬菌体展示中，蛋白质或肽文库与基因III或其部分融合，并在野生型基因III蛋白质存在时以低水平表达，从而使噬菌体颗粒展示一个拷贝的融合蛋白或不展示融合蛋白。亲和力作用相对于多价噬菌体降低，因此分选是在内在(intrinsic)配体亲和力的基

础上，还使用了噬菌粒载体，这简化了 DNA 操作。Lowman 和 Wells, Methods:A companion to Methods in Enzymology, 3:205-0216(1991)。

[0243] “噬菌粒”是具有细菌复制起点（例如 Co1E1）和噬菌体基因间区域的拷贝的质粒载体。噬菌粒可用于任何已知噬菌体，包括丝状噬菌体和 λ 类噬菌体。质粒通常也包含抗生素抗性的选择性标记物。克隆到这些载体的 DNA 片段可作为质粒来繁殖。当给包含这些载体的细胞提供产生噬菌体颗粒所必要的所有基因时，质粒复制的模式变为滚环复制来产生质粒 DNA 和包装噬菌体颗粒的拷贝。噬菌粒可形成感染性或非感染性噬菌体颗粒。此术语包括包含与异源多肽基因连接成为基因融合物的噬菌体外壳蛋白基因或其片段的噬菌粒，从而使异源多肽展示在噬菌体颗粒的表面。

[0244] 术语“噬菌体载体”指包含异源基因且能够复制的噬菌体的双链复制形式。噬菌体载体具有使噬菌体复制和形成噬菌体颗粒的噬菌体复制起点。该噬菌体优选丝状噬菌体，如 M13, f1, fd, Pf3 噬菌体或其衍生物，或 λ 类噬菌体如 lambda, 21, phi80, phi81, 82, 424, 434 等或其衍生物。

[0245] 本文所用的“溶剂可及位点”指在抗体或抗原结合片段来源的重链和轻链可变区中，基于抗体或抗原结合片段的结构、结构集合 (ensemble of structure) 和 / 或模型结构所测定的，可以接触到溶剂和 / 或接触到分子（如抗体 - 特异性抗原）的氨基酸残基位点。这些位点通常发现于 CDR 和蛋白质外部 (exterior)。如上限定的抗体或抗原结合片段的溶剂可及位点可用本领域已知的多种算法中的任一来测定。优选，溶剂可及位点用抗体三维模型的坐标，优选用计算机程序如 InsightII program(Accelrys, San Diego, CA) 来测定。溶剂可及位点也可用本领域已知算法（例如 Lee 和 Richards, J. Mol. Biol. 55, 379(1971) 和 Connolly, J. Appl. Cryst. 16, 548(1983)）来测定。溶剂可及位点可用对蛋白质模拟适合的软件和抗体三维结构信息来确定。可用于此目的的软件包括 SYBYL Biopolymer Module 软件 (Tripos Associates)。通常并且优选，在算法（程序）要求使用者键入大小参数时，将计算中使用的探针的“大小”设为半径大约 1.4 埃或更小。另外，使用个人电脑的软件测定溶剂可及区及面积的方法已经描述于 Pacios((1994)"ARVOMOL/CONTOUR:molecular surface areas and volumes on Personal Computers."Comput. Chem. 18(4):377-386 ;和 (1995)."Variations of Surface Areas and Volumes in Distinct Molecular Surfaces of Biomolecules."J. Mol. Model. 1:46-53)。

[0246] “治疗”指治疗性治疗和预防或预防性措施。需要治疗的那些个体包括已经患病症和要预防病症的那些个体。

[0247] “病症”是可从用所述抗体的治疗中受益的任何疾病。例如，患有或者需要预防异常血管生成（过度的、不当的或失控的血管生成）或血管通透性的哺乳动物。这包括慢性和急性疾病和病症，包括使得哺乳动物易患所述病症的病理性状态。本发明要治疗的病症的非限制性实例包括良性和恶性肿瘤 ；非白血病 (non-leukemias) 和淋巴组织恶性疾病 (lymphoid malignancies) ；神经元，神经胶质，星形细胞，下丘脑以及其它腺体，巨噬细胞，上皮细胞，基质以及囊胚腔 (blastocoelic) 的疾病 ；以及炎性，血管生成性和免疫性病症。

[0248] 术语“异常血管生成”在患病状态的新血管过度、不足或不当生长（例如从医学角度出发血管生成的位置、时间或发生是不理想的）时候出现，或导致疾病状态。在存在造成疾病状态恶化或导致患病状态的新血管生长时出现过度的、不当的或失控血管生成，

所述患病状态例如癌症，尤其是有血管生成的实体瘤和转移瘤（包括结肠癌，肺癌（尤其是小细胞肺癌）或前列腺癌），由眼新血管生成造成的疾病，尤其是糖尿病性盲症，视网膜疾病，原发性糖尿病性视网膜疾病或衰老导致的黄斑变性和发红 (rubeosis)；牛皮癣，牛皮癣性关节炎 (psoriatic arthritis)，成血管细胞瘤如血管瘤；炎性肾疾病如肾小球肾炎，尤其是系膜增生性肾小球肾炎，溶血性尿毒症综合征，糖尿病肾病或高血压性肾硬化 (hypertensive nephrosclerosis)；多种炎性疾病如关节炎，尤其是类风湿性关节炎，炎性肠疾病，牛皮癣，肉样瘤病 (sarcoidosis)，动脉粥样硬化，和移植后出现的疾病，子宫内膜异位症或慢性哮喘及 70 种以上的其它状况。新血管可供养患病组织，破坏正常的组织，并且在癌症时，新血管可使肿瘤细胞逃逸进入循环并着床在其它器官（肿瘤转移）。不充分的血管生成出现在存在造成疾病状态恶化的不充分血管生成，例如在疾病如冠动脉疾病、中风和伤口愈合延迟 (delayed wound healing) 时。而且，溃疡、中风和心梗能够由于缺乏自然愈合正常需要的血管生成而导致。本发明涵盖治疗那些可能发展上述疾患的患者。

[0249] 作为接受本发明抗体或多肽的候选者的其它患者患有或可能出现有纤维血管组织异常增殖，酒渣鼻 (acne rosacea)，获得性免疫缺陷综合征，动脉闭塞 (artery occlusion)，遗传性过敏性角膜炎 (atopic keratitis)，细菌性溃疡，贝赫切特病 (Bechets disease)，带血管肿瘤 (blood borne tumors)，颈动脉阻塞性疾病 (carotid obstructive disease)，脉络膜新血管形成 (choroidal neovascularization)，慢性炎症，慢性视网膜脱落，慢性眼色素层炎，慢性玻璃体炎 (vitritis)，隐形眼镜型过度疲劳 (contact lens overwear)，角膜移植物排斥，角膜新血管形成，角膜移植物新血管形成，克隆病 (Crohn's disease)，伊尔斯病 (Eales disease)，流行性角膜结膜炎，真菌性溃疡，单纯性疱疹感染，带状疱疹感染，高粘滞综合征 (hyperviscosity syndromes)，卡波西肉瘤 (Kaposi's sarcoma)，白血病，脂质变性，莱姆病 (Lyme's disease)，边缘角质脱落 (marginal keratolysis)，莫伦溃疡 (Mooren ulcer)，除麻风外的分枝杆菌感染，近视眼，眼的新生血管病 (ocular neovascular disease)，视窝胚胎 (optic pits)，Osler-Weber syndrome(Osler-Weber-Rendu)，骨关节炎，佩吉特病 (Pagets disease)，扁平部睫状体炎 (pars planitis)，类天疱疮，phylectenulosis，多动脉炎，激光后并发症 (post-laser complications)，原生动物性感染，弹性纤维假黄瘤 (pseudoxanthoma elasticum)，干燥性翼状胬肉角膜炎 (pterygium keratitis sicca)，角膜放射状切开术 (radial keratotomy)，视网膜新血管形成，早产儿视网膜疾病，晶状体后纤维组织形成 (retrolental fibroplasias)，类肉瘤 (sarcoid)，巩膜炎，镰状细胞贫血，舍格伦综合征 (Sogrens syndrome)，实体瘤，视网膜黄斑变性 (Stargarts disease)，约－斯病 (Steven's Johnson disease)，superior limbic keratitis，梅毒，系统性红斑狼疮 (systemic lupus)，Terrien 边缘透明变性 (Terrien's marginal degeneration)，弓形体病，创伤，尤因肉瘤 (tumors of Ewing sarcoma)，神经母细胞瘤，骨肉瘤，视网膜母细胞瘤，横纹肌肉瘤，溃疡性结肠炎，静脉闭塞，维生素 A 缺乏和韦格纳结节病 (Wegeners sarcoidosis)，糖尿病相关性异常血管生成，寄生虫性疾病，异常伤口愈合，手术后肥大，损伤或创伤，头发生长抑制，排卵和黄体形成的抑制，植入抑制及子宫内胚胎发育抑制。

[0250] 抗－血管生成疗法用于移植物排斥，肺部感染，肾病综合症，先兆子痫，心包积液，如与心包炎相关的一般治疗，和胸腔积液，特征在于异常的血管通透性的疾病和病症，例如

脑肿瘤相关性水肿，恶性肿瘤相关性腹水，梅热综合征 (Meigs' syndrome)，肺部炎症，肾病综合征，心包积液，胸腔积液，心血管疾病相关性通透性如心肌梗塞和中风等之后的状况。

[0251] 其它的本发明血管生成 - 依赖性疾病包括血管纤维瘤 (倾向于出血的异常血管)，新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma)(眼中血管生长)，动静脉畸形 (arteriovenous malformation)(动脉和静脉之间的异常连通 (communication))，不接合骨折 (nonunion fracture)(将不会愈合的骨折)，动脉硬化斑块 (atherosclerotic plaques)(动脉硬化)，脓性肉芽肿 (pyogenic granuloma)(由血管组成的常见皮肤损害 (common skin lesion))，硬皮病 (结缔组织疾病的一种类型)，血管瘤 (由血管组成的肿瘤)，沙眼 (第三世界国家盲的首发病因)，血友病性关节 (hemophilic joint) 疾病，血管粘连 (adhesion) 和肥大性瘢痕 (hypertrophic scar)(异常瘢痕形成)。

[0252] 本文使用的术语“VEGF”或“VEGF”指 165- 氨基酸人类血管内皮细胞生长因子及相关的 121-, 189-, 和 206- 氨基酸人类血管内皮细胞生长因子，如 Leung 等，Science, 246:1306(1989) 和 Houck 等，Mol. Endocrin., 5:1806(1991) 所述，还有天然出现的其等位基因形式及其加工形式。术语“VEGF”也指来自非人物种如小鼠、大鼠或灵长类动物的 VEGF。有时来自具体物种的 VEGF 用如下术语表示，人的 VEGF 为 hVEGF，鼠的 VEGF 为 mVEGF 等。术语“VEGF”也指包含 165- 氨基酸人血管内皮细胞生长因子的氨基酸 8-109 或 1-109 的多肽的截短形式。对任意形式的 VEGF 可在本申请中鉴定，例如用“VEGF(8-109)”，“VEGF(1-109)”或“$VEGF_{165}$”。“截短的”天然 VEGF 的氨基酸位置在天然 VEGF 序列中用数字标出。例如，截短的天然 VEGF 的氨基酸位点 17(蛋氨酸) 也是天然 VEGF 的位点 17(蛋氨酸)。截短的天然 VEGF 对 KDR 和 Flt-1 受体具有与天然 VEGF 可比的结合亲和力。

[0253] 本文所用术语“VEGF 变体”指包括天然 VEGF 序列中的一或多个氨基酸突变的 VEGF 多肽。可选的，一或多个氨基酸突变包括氨基酸取代。为了简短命名本文所述的 VEGF 变体，应注意到数字是指沿已知的天然 VEGF 氨基酸序列的氨基酸残基位置 (见 Leung 等，见上文和 Houck 等，见上文)。

[0254] 术语“癌症”和“癌性”是指或者描述哺乳动物中通常特征在于不受调控的细胞生长的生理状态。癌症的例子包括但不限于，癌，淋巴瘤，母细胞瘤，肉瘤和白血病。癌症的更具体的例子包括鳞状细胞癌，小细胞肺癌，非小细胞肺癌，胃肠癌，胰腺癌，神经母细胞瘤，宫颈癌，卵巢癌，肝癌，膀胱癌，肝细胞瘤，乳腺癌，结肠癌，结肠直肠癌，子宫内膜癌 (endometrial carcinoma)，唾液腺癌，肾或肾的癌，前列腺癌，外阴癌，甲状腺癌，肝的癌以及各种类型的头颈癌。为了治疗目的的“哺乳动物”指任何分类为哺乳动物的任何动物，包括人，家养动物和畜牧动物，非人灵长类动物，和动物园动物，竞技动物或宠物，如狗，马，猫，牛等。

[0255] 术语“抗肿瘤组合物”指用于治疗癌症的组合物，其包含至少一种活性治疗剂，例如“抗癌剂”。治疗剂 (抗癌剂) 的实例包括，但不限于例如化疗剂，生长抑制剂，细胞毒剂，放射疗法中使用的制剂，抗血管生成制剂，细胞凋亡制剂 (apoptotic agent)，抗 - 微管蛋白制剂，及其它治疗癌症的制剂，如抗 -HER-2 抗体，抗 -CD20 抗体，表皮细胞生长因子受体 (EGFR) 拮抗剂 (例如酪氨酸激酶抑制剂)，HER1/EGFR 抑制剂 (例如 erlotinib(Tarceva™)，血小板衍生的生长因子抑制剂 (例如 Gleevec™(Imatinib Mesylate))，COX-2 抑制剂 (例如塞来昔布 (celecoxib))，干扰素，细胞因子，结合如下的一或多个靶的拮抗剂 (例如中和

抗体）：ErbB2，ErbB3，ErbB4，PDGFR-β，BlyS，APRIL，BCMA 或 VEGF 受体，TRAIL/Apo2，及其它生物活性及有机化学制剂等。上述物质的组合也包括在本发明中。

[0256] 本文所用术语“表位标鉴化的(epitope tagged)”指与“表位标签(epitope tag)”融合的抗体突变体。所述表位标签多肽有足够的残基来提供表位，针对该表位可制备抗体，但表位标鉴多肽又足够短所以它不会干扰抗体突变体的活性。表位标签优选也十分独特，所以针对它的抗体基本不与其它表位交叉反应。合适的标签多肽通常具有至少 6 个氨基酸残基并通常为大约 8-50 个氨基酸残基（优选为大约 9-30 个残基）。实施例包括 flu HA 标签多肽及其抗体 12CA5(Field 等，Mol.Cell.Biol.8:2159-2165(1988))；c-myc 标签及针对它的 8F9，3C7，6E10，G4，B7 和 9E10 抗体

[0257] (Evan 等，Mol.Cell.Biol.5(12):3610-3616(1985))；及单纯疱疹病毒糖蛋白 D(gD) 标签及其抗体 (Paborsky 等，Protein Engineering 3(6):547-553(1990))。某些实施方案中，表位标签是“拯救 (salvage) 受体结合表位”。

[0258] 本文所用术语“细胞毒剂”是指抑制或阻止细胞功能和 / 或引起细胞破坏的物质。该术语意在包括放射性同位素（例如 I^{131}、I^{125}、Y^{90} 和 Re^{186}），化疗剂和毒素例如小分子毒素或细菌，真菌，植物或动物来源的酶活性毒素，或其片段。

[0259] “化疗剂”是在癌症治疗中使用的化学化合物。化疗剂实例包括烷化剂，如噻替哌 (thiotepa) 和 CYTOXAN® 环膦酰胺 (cyclosphamide)；烷基磺酸酯如白消安 (busulfan)，英丙舒凡 (improsulfan) 和哌泊舒凡 (piposulfan)；氮丙啶类 (aziridines) 如苯替哌 (benzodopa)，卡波醌 (carboquone)，美妥替哌 (meturedopa) 和尿烷亚胺 (uredopa)；乙烯亚胺 (ethylenimine) 和 methylamelamine 包括六甲蜜胺 (altretamine)，三亚乙基蜜胺 (triethylenemelamine)，三亚乙基磷酰胺，三亚乙基硫代磷酰胺 (triethylenethiophosphoramide) 和三羟甲蜜胺 (trimethylolomelamine)；多聚乙酰 (acetogenins)（具体是 bullatacin 和 bullatacinone)；喜树碱 (camptothecin)（包括合成类似物托泊替康 (topotecan))；苔藓抑素 (bryostatin)；callystatin；CC-1065（包括它的阿多来新 (adozelesin)，卡折来新 (carzelesin) 和比折来新 (bizelesin) 合成类似物）；cryptophycins（具体是 cryptophycin 1 和 cryptophycin 8)；多拉司他汀 (dolastatin)；duocarmycin（包括合成类似物，KW-2189 和 CB1-TM1)；eleutherobin；pancratistatin；sarcodictyin；spongistatin；氮芥 (nitrogen mustards) 如苯丁酸氮芥，萘氮芥，胆磷酰胺 (cholophosphamide)，雌氮芥 (estramustine)，异环磷酰胺 (ifosfamide)，氮芥 (mechlorethamine)，盐酸氧氮芥；美法仑 (melphalan)，新氮芥 (novembichin)，胆甾醇苯乙酸氮芥 (phenesterine)，松龙苯芥 (prednimustine)，曲磷胺 (trofosfamide)，尿嘧啶氮芥；亚硝基脲 (nitrosureas) 如亚硝基脲氮芥 (carmustine)，氯脲菌素 (chlorozotocin)，福莫司汀 (fotemustine)，洛莫司汀 (lomustine)，尼莫司汀 (nimustine)，和雷莫司汀 (ranimustine)；抗生素诸如 enediyne 抗生素（例如 calicheamicin，具体是 calicheamicin gamma1I 和 calicheamicin omega1I（见，例如，Agnew，Chem Intl.Ed.Engl.，33:183-186(1994))；dynemicin，包括 dynemicin A；二膦酸盐 (bisphosphonates)，诸如氯膦酸盐 (clodronate)；esperamicin；以及新制癌菌素 (neocarzinostatin) 生色团和相关色素蛋白 enediyne 抗生素生色团)，aclacinomysins，放射菌素 (actinomycin)，authramycin，氮丝氨酸 (azaserine)，

博莱霉素(bleomycin)，放线菌素C(cactinomycin)，carabicin，去甲柔红霉素(carminomycin)，嗜癌霉素(carzinophilin)，chromomycinis，更生霉素(dactinomycin)，柔红霉素(daunorubicin)，地托比星(detorubicin)，6-重氮-5-氧-L-正亮氨酸，ADRIAMYCIN®多柔比星(doxorubicin)(包括吗啉代-多柔比星，氰基吗啉代-多柔比星，2-吡咯啉(pyrrolino)-多柔比星和去氧多柔比星)，表阿霉素(epirubicin)，依索比星(esorubicin)，伊达比星(idarubicin)，发波霉素(marcellomycin)，丝裂霉素诸如丝裂霉素C，霉酚酸，诺加霉素(nogalamycin)，橄榄霉素(olivomycin)，培洛霉素(peplomycin)，potfiromycin，嘌呤霉素，三铁阿霉素(quelamycin)，罗多比星(rodorubicin)，链黑菌素(streptonigrin)；链脲霉素(streptozocin)，杀结核菌素(tubercidin)，乌苯美司(ubenimex)，净司他丁(zinostatin)，佐柔比星(zorubicin)；抗代谢药如氨甲蝶呤，5-氟尿嘧啶(5-FU)；叶酸类似物如二甲叶酸(denopterin)，氨甲蝶呤，丁蝶翼素(pteropterin)，三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤类似物氟达拉滨(fludarabine)，6-巯基嘌呤，硫咪嘌呤，硫鸟嘌呤；嘧啶类似物如安西他滨(ancitabine)，阿扎胞苷(azacitidine)，6-氮尿苷，卡莫氟(carmofur)，阿糖胞苷，双脱氧尿苷，doxifluridine，依诺他滨(enocitabine)，氟尿苷；雄激素类如卡普睾酮(calusterone)，丙酸甲雄烷酮(dromostanolone propionate)，环硫雄醇(epitiostanol)，美雄氨(mepitiostane)，睾内酯(testolactone)；抗肾上腺类如氨鲁米特(aminoglutethimide)，邻氯苯对氯苯二氯乙烷(mitotane)，曲洛司坦(trilostane)；叶酸补充剂如frolinic acid；醋葡内酯(aceglatone)；醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；bestrabucil；比生群(biasntrene)；依达曲沙(edatraxate)；defofamine；秋水仙胺；地吖醌(diaziquone)；elfornithine；醋酸羟哔咔唑(elliptinium acetate)；epothilone；依托格鲁(etoglucid)；硝酸镓；羟基脲；香菇多糖(lentinan)；氯尼达明(lonidamine)；美登素类(maytansinoids)诸如美登素(maytansine)和柄型菌素(ansamitocins)；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌达醇(mopidamol)；二胺硝吖啶(nitraerine)；喷司他丁(pentostatin)；蛋氨氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼树酸(podophyllinic acid)；2-乙基酰肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多糖复合物(JHS Natural Products，Eugene，OR)；雷佐生(razoxane)；根霉素(rhizoxin)；西索菲兰(sizofiran)；锗螺胺(spirogermanium)；细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亚胺醌；2，2'，2″-三氯三乙胺(trichlorrotriethylamine)；单端孢霉烯(trichothecene)(具体是T-2毒素，verracurin A，杆孢菌素(roridin)A和anguidine)；乌拉坦(urethan)；长春碱酰胺；达卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴卫矛醇(mitolactol)；溴丙哌嗪(pipobroman)；gacytosine；阿拉伯糖苷(“Ara-C”)；环磷酰胺；三胺硫磷(thiotepa)；紫杉烷(taxoid)，如TAXOL®紫杉醇(Bristol-Myers Squibb Oncology，Princeton，NJ)，ABRAXANE™无克列莫佛(Cremophor-free)，紫杉醇的白蛋白改造的纳米颗粒配制剂(albumin-engineered nanoparticle formulation of paclitaxel)(American Pharmaceutical Partners，Schaumberg，Illinois)，和TAXOTERE®多西紫杉醇(Rhône-Poulenc Rorer，Antony，France)；chloranbucil；

GEMZAR® 吉西他滨 (gemcitabine) ;6- 硫代鸟嘌呤 ;巯基嘌呤 ;氨甲蝶呤 ;铂类似物 (platinum analog) 如顺铂和卡铂 (carboplatin) ;长春花碱 ;铂 ;鬼臼乙叉甙 (etoposide) (VP-16) ;异环磷酰胺 ;米托蒽醌 (mitoxantrone) ;长春新碱 ; NAVELBINE® 长春瑞宾 (vinorelbine) ;二羟蒽二酮 (novantrone) ;替尼泊甙 (teniposide) ;依达曲沙 (edatrexate) ;柔红霉素 (daunomycin) ;氨基蝶呤 (aminopterin) ;卡培他滨 (xeloda) ;伊拜膦酸盐 (ibandronate) ;伊立替康 (irinotecan) (例如 CPT-11) (包括伊立替康与 5-FU 和甲酰四氢叶酸 (leucovorin) 的治疗方案) ;拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000 ;二氟甲基鸟氨酸 (difluorometlhylornithine, DMFO) ;维甲酸类 (retinoids) 诸如维甲酸 ;希罗达 (capecitabine) ;combretastatin ;甲酰四氢叶酸 (LV) ;奥沙利铂 (oxaliplatin), 包括奥沙利铂治疗方案 (FOLFOX) ;PKC-α 的抑制物, Raf, H-Ras, EGFR (例如 erlotinib (Tarceva™)) 和降低细胞增生的 VEGF-A, 以及上述任何物质的可药用盐, 酸或衍生物。

[0260] 此定义还包括能调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素制剂, 如抗雌激素制剂和选择性雌激素受体调节物 (SERM), 包括, 例如他莫昔芬 (tamoxifen) (包括 NOLVADEX® 他莫昔芬), 雷洛昔芬 (raloxifene), 屈洛昔芬 (droloxifene), 4- 羟基他莫昔芬, 曲沃昔芬 (trioxifene), keoxifene, LY117018, 奥那司酮 (onapristone), 和 FARESTON• 托瑞米芬 (FARESTON • toremifene) ; 芳香酶抑制物 (aromatase inhibitor), 其抑制芳香酶, 该酶调节肾上腺中的雌激素生成, 诸如, 例如 4(5)- 咪唑, 氨鲁米特 (aminoglutethimide), MEGASE® 醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate), AROMASIN® 依西美坦 (exemestane), 福美司坦 (formestanie), 法倔唑 (fadrozole), RIVISOR® 伏氯唑 (vorozole), FEMARA® 来曲唑 (letrozole), 和 ARIMIDEX® 阿那曲唑 (anastrozole) ;和抗雄激素制剂如氟他氨 (flutamide), 尼鲁米特 (nilutamide), 比卡鲁胺 (bicalutamide), 亮丙瑞林 (leuprolide) 和戈舍瑞林 (goserelin) ;以及曲沙他滨 (troxacitabine) (1,3- 二氧戊烷核苷胞嘧啶类似物) ;反义寡核苷酸, 具体是抑制异常细胞增生所涉及的信号途径中的基因表达的那些反义寡核苷酸, 诸如, 例如, PKC-α , Ralf 和 H-Ras ;核糖酶诸如 VEGF 表达抑制剂 (例如, ANGIOZYME® 核酶) 和 HER2 表达抑制剂 ;疫苗诸如基因治疗疫苗, 例如, ALLOVECTIN® 疫苗, LEUVECTIN® 疫苗, 和 VAXID® 疫苗 ; PROLEUKIN® rIL-2 ; LURTOTECAN® 拓扑异构酶 1 抑制物 ; ABARELIX® rmRH ;长春烯碱 (Vinorelbine) 和埃斯波霉素 (Esperamicins) (见美国专利 4,675,187), 和上述任何物质的可药用盐, 酸或衍生物。

[0261] 本文所用术语“前体药物”指药物学活性物质的前体或衍生物形式, 其较亲本药物对肿瘤细胞的细胞毒作用小并能被酶活化或转化成更具活性的亲本形式。见例如 Wilman“Prodrugs in Cancer Chemotherapy”Biochemical Society Transanctions, 14, pp.357-382, 615th Meeting Belfast (1986) 和 Stella 等,“Prodrugs :A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery,”Directed Drug Delivery, Borchardt 等, (ed.), pp.247-267, Humana Press (1985)。本发明的前体药物包括但不限于, 含磷酸盐前体药物, 含硫代磷酸脂 (thiophosphate) 前体药物, 含硫酸盐前体药物, 含肽前体药物, D 氨基

酸修饰的前体药物，糖基化前体药物，含 β 内酰胺的前体药物，任选取代的含苯乙酰胺的前体药物或任选取代的含苯乙酰胺的前体药物，可被转化成更具活性的细胞毒性游离药物的 5- 氟胞嘧啶和其它 5- 氟尿嘧啶前体药物。可被衍生为本发明所用前体药物形式的细胞毒性药物的实例包括，但不限于，上述那些化疗剂。

[0262] 对于类风湿性关节炎的治疗，用本发明抗体联合如下药物来治疗患者，所述药物是如下的任一或更多：DMARDS（减轻症状类抗风湿药 (disease-modifying anti-rheumatic drug)（例如氨甲蝶呤），NSAI 或 NSAID（非类固醇抗炎药），HUMIRA™（阿达木单抗 (adalimumab)；Abbott Laboratories），ARAVA®（来氟洛米 (leflunomide)），REMICADE®（英夫单抗 (infliximab)；来自 Malvern, Pa 的 Centocor Inc.,），ENBREL™（伊那西普 (etanercept)；Immunex, WA），COX-2 抑制物。RA 中常用的 DMARD 是 hydroxycloroquine，柳氮磺吡啶 (sulfasalazine)，氨甲蝶呤，来氟洛米，伊那西普，英夫单抗，硫唑嘌呤 (azathioprine)，D- 青霉胺，Gold（口服），Gold（肌内），米诺环素 (minocycline)，环孢菌素，葡萄球菌蛋白 A 免疫吸附。阿达木单抗是结合 TNF α 的人单克隆抗体。英夫单抗是结合 TNF α 的嵌合单克隆抗体。伊那西普是“免疫粘附素”融合蛋白，其由人的 75kD(p75) 的肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 的细胞外配体结合部分与人 IgG1 的 Fc 部分连接组成。对于 RA 的常用治疗，见例如“Guidelines for the management of rheumatoid arthritis”Arthritis&Rheumatism46(2):328-346(February, 2002)。具体实施方案中，用本发明的 CD20 抗体结合氨甲蝶呤 (MTX) 来治疗 RA 患者。MTX 的举例剂量是大约 7.5 - 25mg/kg/wk。MTX 可口服和皮下给药。

[0263] 对于强直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis)，牛皮癣性关节炎和克隆病的治疗，用本发明抗体联合如下药物来治疗患者，所述药物例如，Remicade®（英夫单抗；来自 Malvern, Pa. 的 Centocor Inc.,），ENBREL（伊那西普；Immunex, WA）。

[0264] 对于 SLE 的治疗，用本发明抗体联合如下药物来治疗患者，例如，高剂量的皮质类甾醇和 / 或环磷酰胺 (HDCC)。

[0265] 对于牛皮癣的治疗，将本发明抗体与局部治疗，如局部类固醇 (topical steroid)，蒽林 (anthralin)，calcipotriene，氯倍他索 (clobetasol) 和他佐罗汀 (tazarotene)，或与氨甲蝶呤，类视黄醇 (retinoids)，环孢菌素，PUVA 和 UVB 疗法联合来治疗患者。一个实施方案中，牛皮癣患者用抗体和环孢菌素顺序或同时治疗。

[0266] “分离的”核酸分子是从通常与抗体核酸的天然来源相关的至少一种污染的核酸分子鉴定并分离的核酸分子。分离的核酸分子不同于其天然发现的形式或状况。因此，分离的核酸分子可从天然细胞中存在的该核酸分子区别出来。然而，分离的核酸分子包括在通常表达该抗体的细胞中包含的核酸分子，例如，所述核酸分子位于与天然细胞不同的染色体位置。

[0267] 表达“调控序列”指对具体宿主生物体中可操作连接的编码序列的表达所必需的 DNA 序列。适合原核生物的调控序列，例如，包括启动子，可选地包括操纵子序列，和核糖体结合位点。已知真核细胞利用启动子，多腺苷化信号和增强子。

[0268] 当与另一核酸序列发生功能关联时，核酸是与其“可操作地连接。”例如，如果表达为参与多肽分泌的前蛋白，前序列或分泌性前导序列的 DNA 会可操作地连接该多肽的 DNA；

如果影响编码序列的转录，那么启动子或增强子会可操作地连接该序列；或如果位于利于翻译的位置，那么核糖体结合位点会可操作地连接编码序列。通常，“可操作地连接”的意思是被连接的 DNA 序列是毗邻的，并且如果是分泌性前导序列，应是相邻的并且处于阅读框中。然而，增强子则不一定是毗邻的。通过在方便的限制位点接合而实现连接。如果此种位点不存在，合成的寡核苷酸连接物或接头的使用符合常规的作法。

[0269] 本文术语“细胞，”“细胞系”和“细胞培养”可互换使用并且所有此种名称包括其子代。因此，术语“转化体”和“转化的细胞”包括原代处理细胞及其衍生的培养物，而不考虑传代的次数。由于有意和无意的突变，也可理解所有子代的 DNA 含量均不是恰好相同的。具有与原始转化后细胞中筛选到的功能或生物活性相同的功能或生物活性的突变体子代也包括在本发明内。尽管命名截然不同，从上下文来看这一点是清楚的。

[0270] II. 执行本发明的模式

[0271] 合成的高 - 亲和力的抗 -VEGF 抗体

[0272] 本发明提供了具有对 VEGF 的高结合亲和力的新的抗 -VEGF 抗体。在如下部分将更具体地描述产生抗体的示例方法。

[0273] 用源自第一种哺乳动物物种的 VEGF 抗原选择新的抗 -VEGF 抗体。优选，所述抗原是人 VEGF(hVEGF)。然而，来自其它物种的 VEGF 如鼠 VEGF(mVEGF) 也可用作第一靶抗原。来自多种哺乳动物物种的 VEGF 抗原可从天然来源分离。其它实施方案中，所述抗原通过重组产生或用本领域已知的其它合成方法制备。

[0274] 所选的抗体一般具有对第一种 VEGF 抗原足够强的结合亲和力。例如，所述抗体能够以不超过大约 5nM，优选不超过大约 2nM，并更优选不超过大约 500pM 的 K_d 值结合 hVEGF。例如，可通过表面等离振子共振为基础的测定（如实施例描述的 BIAcore 测定）；酶联免疫吸附测定 (ELISA) 和竞争性测定（例如 RIA’s) 测定抗体亲和力。

[0275] 也可对所述抗体进行其它生物活性测定，例如为了评价其作为治疗剂的有效性。这些测定是本领域已知的，并且依赖于靶抗原和所述抗体的目的用途。例子包括 HUVEC 抑制性测定（如下实施例所述）；肿瘤细胞生长抑制测定（例如 WO 89/06692 所述）；依赖于抗体的细胞毒性 (ADCC) 和依赖补体的细胞毒性 (CDC) 测定（美国专利 5,500,362）；和激动剂活性或血细胞生成测定（见 WO 95/27062）。

[0276] 为筛选结合目的抗原上的具体表位的抗体，可进行常规的交叉 - 阻断测定，如 Antibodies,A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory,Ed Harlow and David Lane(1988) 所述。或者，可进行表位定位 (mapping)，如 Champe 等，J.Biol. Chem.270:1388-1394(1995) 所述，来确定是否所述抗体结合了目的表位。

[0277] 然后确定新的抗体的物种特异性。所述抗体对用来选择该抗体的抗原的同系物的亲和力（其中该同系物来自“第二种哺乳动物物种”），用上面已经描述的那些技术来评估。优选实施方案中，第二种哺乳动物物种是将在临床前研究中给予所述抗体的非人哺乳动物。因此，第二种哺乳动物物种可以是非人灵长类动物，如猕猴 (rhesus)，食蟹猴 (cynomolgus)，狒狒 (baboon)，黑猩猩 (chimpanzee) 和恒河猴 (macaque)。其它实施方案中，第二种哺乳动物物种可以是，例如啮齿类动物（例如小鼠或大鼠），猫或狗。

[0278] 尽管本发明确定物种依赖性的优选方法（和评价性能提高的抗体突变体；见下）是定量抗体结合亲和力，在本发明其它实施方案中却评价了合成抗体和抗体变体的一或多

种生物学性质和/或测定结合亲和力。这些生物学测定的举例如上所述。这些测定尤其在它们提供对于抗体的治疗有效性的指征时有用。一般的说，尽管不是必然的，在这些测定中显示出性能提高的抗体，也具有提高的结合亲和力。因此，本发明一个实施方案中，所选择的测定是除结合亲和力测定之外的生物活性测定时，使用来自第二种哺乳动物物种的“物质”(例如抗原，细胞，组织，器官或整个动物)，物种-依赖性抗体一般具有比使用来自第一种哺乳动物物种的试剂的对应测定中的生物活性有效性差至少大约50倍，或至少大约500倍，或至少大约1000倍的“生物活性”。

[0279] 然后改变所述物种-依赖性抗体来产生抗体突变体，所述抗体突变体较物种-依赖性抗体对来自第二种哺乳动物物种的抗原具有更强的结合亲和力。对于来自非人哺乳动物的抗原，所述抗体突变体优选具有比所述抗原的物种-依赖性抗体的结合亲和力强至少大约10倍，优选至少大约20倍，更优选至少大约50倍，有时至少大约100倍或200倍的结合亲和力。理想的或需要的结合亲和力的提高会依赖于物种-依赖性抗体的起始结合亲和力。当所用测定是生物活性测定时，在理想测定中，所述抗体突变体优选具有比该测定中物种-依赖性抗体的生物活性强至少大约10倍，优选至少大约20倍，更优选至少大约50倍，有时至少大约100倍或200倍的生物活性。

[0280] 为产生抗体突变体，将一或多种氨基酸改变(例如取代)引入物种-依赖性抗体的一或多个高变区。或者，或另外，可将框架区残基的一或多种改变(例如取代)引入物种-依赖性抗体中以改善所述抗体突变体对来自第二种哺乳动物物种的抗原的结合亲和力。被修饰的框架区残基的实例包括非共价地直接结合抗原(Amit等，Science 233:747-753(1986))的那些残基；与CDR相互作用和/或影响CDR构型(Chothia等，J.Mol.Biol.196:901-917(1987))的那些残基；和/或参与V_L-V_H界面(EP 239400B1)的那些残基。某些实施方案中，对一或多个这些框架区残基的修饰导致所述抗体对来自第二种哺乳动物物种的抗原的结合亲和力提高。例如，在本发明此实施方案中可改变大约一到大约五个框架残基。有时这足以产生适合于临床前试验使用的抗体突变体，甚至当高变区残基无一改变时。然而通常来说，所述抗体突变体会包含另外的高变区改变。

[0281] 所改变的高变区残基可以随机改变，尤其在物种-依赖性抗体对第二种哺乳动物物种的抗原开始结合亲和力的位置，所以此随机产生的抗体突变体可以被容易地筛选。

[0282] 产生所述抗体突变体的一个可用方法叫做“丙氨酸扫描诱变”(Cunningham and Wells Science 244:1081-1085(1989))。在此方法中，一个或多个高变区残基被丙氨酸或聚丙氨酸残基取代来影响所述氨基酸与来自第二种哺乳动物物种的抗原的相互作用。然后，通过在取代位置或为取代位置引入进一步或其它突变，来优化(refine)那些对所述取代显示功能敏感性的高变区残基。因此，虽然引入氨基酸序列变异的位点是预先确定的，突变自身的性质不需要预先确定。用这种方法产生的ala-突变体用本文所述的它们的生物活性来筛选。

[0283] 产生这些抗体突变体的另一方法涉及用噬菌体展示使亲和力成熟(maturation)(Hawkins等，J.Mol.Biol.254:889-896(1992)和Lowman等，Biochemistry 30(45):10832-10837(1991))。简而言之，突变若干高变区位点(例如6-7个位点)来在每个位点产生所有可能的氨基取代。因此产生的抗体突变体以来自丝状噬菌体颗粒的单价形式(fashion)与包装在每个颗粒中的M13的基因III产物的融合物来展示。然后如本文公

开用生物学活性（例如结合亲和力）来筛选所述噬菌体－展示型突变体。

[0284] 本发明也提供了更系统的鉴定待修饰的氨基酸残基的方法。此方法鉴定了涉及结合来自第一种哺乳动物物种的抗原的物种－依赖性抗体中的高变区残基，以及涉及结合来自第二种哺乳动物物种的抗原的类似物的那些高变区残基。为了此目的，对所述物种－依赖性抗体的高变区残基进行丙氨酸－扫描，检测每个ala-突变体与来自第一种和第二种哺乳动物物种的抗原的结合。或者，分析抗体－抗原复合物的X-射线晶体结构中的接触残基及周围残基（如实施例所述）。然后鉴定出涉及结合来自第一种哺乳动物物种（例如人）的抗原的高变区残基，和那些涉及结合来自第二种哺乳动物物种（例如非人哺乳动物）的抗原的同系物的高变区残基。优选，选择那些显著涉及结合来自第二种哺乳动物物种（例如非人哺乳动物）的抗原而不是来自第一种哺乳动物物种（例如人）的抗原的残基作为被修饰的候选物。另一个实施方案中，选择那些显著涉及结合来自第一种和第二种哺乳动物物种的抗原的残基来作取代（见下实施例）。在另一个但不太优选的实施方案中，选择那些涉及结合来自第一种哺乳动物物种的而不是来自第二种哺乳动物物种的抗原的残基来作取代。这些取代可涉及所述残基的缺失或将一或多个残基插入所述残基旁。然而，修饰通常包括将所述残基取代为另一种氨基酸。

[0285] 一般从如下所示的标题“优选取代”下的那些保守取代开始。如果这些取代会导致生物活性（例如结合亲和力）的变化，那么引入在如下表中命名为“举例取代”、或参照如下氨基酸分类进一步描述的更显著（substantial）改变，然后筛选产物。

[0286] 优选取代

[0287]

原始残基	举例取代	优选取代
Ala (A)	val; leu; ile	val
Arg (R)	lys; gln; asn	lys
Asn (N)	gln; his; lys; arg	gln
Asp (D)	Glu	glu
Cys (C)	Ser	ser
Gln (Q)	Asn	asn
Glu (E)	Asp	asp
Gly (G)	pro; ala	ala
His (H)	asn; gln; lys; arg	arg

[0288]

Ile (I)	leu; val; met; ala; phe; 正亮氨酸	leu
Leu (L)	正亮氨酸; ile; val; met; ala; phe	ile
Lys (K)	arg; gln; asn	arg
Met (M)	leu; phe; ile	leu
Phe (F)	leu; val; ile; ala; tyr	leu
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr; phe	tyr
Tyr (Y)	trp; phe; thr; ser	phe
Val (V)	ile; leu; met; phe; ala; 正亮氨酸	leu

[0289] 对抗体生物性质的甚至更显著的修饰都是通过选择在作用上显著不同的取代来完成的，所述作用保持了 (a) 多肽骨架在取代区的结构，例如片层或螺旋构型，(b) 靶位置的分子的电荷或疏水性，或 (c) 侧链的体积。天然出现的残基被分为基于共同侧链性质的组：

[0290] (1) 疏水的：正亮氨酸，met，ala，val，leu，ile；

[0291] (2) 中性亲水的：cys，ser，thr，asn，gln；

[0292] (3) 酸性的：asp，glu；

[0293] (4) 碱性的：his，lys，arg；

[0294] (5) 影响链方向的残基：gly，pro；和

[0295] (6) 芳香族的：trp，tyr，phe。

[0296] 非保守取代必然将这些分类之一的成员取代为另一分类。

[0297] 另一个实施方案中，选作修饰的位点是通过噬菌体展示（见上）而亲和力成熟的。

[0298] 编码氨基酸序列突变体的核酸分子通过本领域的多种方法来制备。这些方法包括但不限于对较早制备的突变型或非 - 突变型物种依赖性抗体的寡核苷酸 - 介导的（或定向）诱变，PCR 诱变，和盒式诱变。制备突变体的优选方法是定向诱变（见例如 Kunkel，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:488(1985)）。

[0299] 某些实施方案中，所述抗体突变体只有单个被取代的高变区残基。其它实施方案中，物种依赖性抗体的两个或更多个高变区残基将被取代，例如可发生大约两个到大约十个高变区的取代。例如，如下实施例的鼠源化的抗 -VEGF 抗体变体具有四个高变区取代。

[0300] 一般，生物性质改善的抗体突变体具有与物种 - 依赖性抗体的重链或轻链可变区

的氨基酸序列有至少75％，更优选至少80％，更优选至少85％，更优选至少90％，最优选至少95％的氨基酸序列同一性或相似性的氨基酸序列。与此序列的同一性或相似性在本文被限定为，在序列比对后，与物种－依赖性抗体残基相同（即相同残基）或类似（即基于共同侧链性质来自相同组的氨基酸残基，见上）的氨基酸残基在候选序列中的百分比，并且必要的话，引入缺口来获得最大百分比的序列同一性。N-末端，C-末端，或可变区外的抗体序列的内部的延伸，缺失，或插入都不应影响序列的同一性或相似性。

[0301] 在产生所述抗体突变体后，测定所述分子相对物种－依赖性抗体的生物学活性。由上可以注意到，这可以涉及包括测定所述抗体的结合亲和力和/或其它生物活性。本发明优选实施方案中，如上制备一组（panel）抗体突变体并筛选对来自第二种哺乳动物物种的抗原的结合亲和力。可选对选自此初始筛选物的一或多种所述抗体突变体进行一或多种进一步的生物学活性测定，来确认所述具有改善的结合亲和力的抗体突变体事实上对于（例如临床前研究）是有用的。优选实施方案中，所述抗体突变体保持以与物种－依赖性抗体相似的亲和力来结合来自第一种哺乳动物物种的抗原的能力。这可以通过避免改变涉及结合来自第一种哺乳动物物种的抗原的高变区残基来实现。其它实施方案中，所述抗体突变体可具有对于来自第一种哺乳动物物种的抗原显著改变的结合亲和力（例如对该抗原的结合亲和力优选较好，但可能比物种－依赖性抗体差）。

[0302] 可以对如上选出的抗体突变体进行进一步修饰，这通常依赖于所述抗体的目的用途。这些修饰可涉及氨基酸序列的进一步改变，与异源多肽的融合和/或共价修饰，见如下详述。对于氨基酸序列改变，举例的修饰见上面详述。例如，任何不涉及保持抗体突变体的适当构型的半胱氨酸残基也可以被（通常是丝氨酸）取代，来提高分子的氧化稳定性并避免异常的交联。反之，可向抗体加入半胱氨酸键来提高其稳定性（特别是当所述抗体是抗体片段如Fv片段时）。另一种氨基酸突变体具有改变的糖基化模式。这可能通过缺失在所述抗体中发现的一或多个碳水化合物部分和/或加入在所述抗体中不存在的一或多个糖基化位点来实现。抗体的糖基化通常是N-连接的或是O-连接的。N-连接的指碳水化合物部分与天冬酰胺残基的侧链的连接。三肽（trip eptide）序列天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸，其中X是脯氨酸之外的任何氨基酸，是碳水化合物部分与天冬酰胺侧链通过酶连接的识别序列。因此，在多肽中存在这些三肽序列中的任何一个都产生可能的糖基化位点。O-连接的糖基化指N-乙酰半乳糖胺，半乳糖或木糖这些糖之一与羟基氨基酸，最通常为丝氨酸或苏氨酸（但5-羟基脯氨酸或5-羟基赖氨酸也可用）的连接。向所述抗体加入糖基化位点可通过改变氨基酸序列来方便地完成，从而其包含一或多个上述的三肽序列（对于N-连接的糖基化位点）。也可以通过向原始抗体的序列（对于O-连接的糖基化位点）加入一或多个丝氨酸或苏氨酸残基或用一或多个丝氨酸或苏氨酸残基取代来作所述改变。

[0303] 产生抗体的技术，所述抗体可以是物种－依赖性的，需要根据本文详述的技术来修饰，所述修饰如下：

[0304] A. 从合成抗体噬菌体文库产生高亲和力抗-VEGF抗体

[0305] 本发明也提供用独特的噬菌体展示途径来产生并选择新的高亲和力抗-VEGF抗体的方法。所述途径涉及基于单个框架模板产生合成抗体噬菌体文库，设计可变区内的足够多样性，展示具有多样化的可变区的多肽，选择对靶VEGF抗原具有高亲和力的候选抗

体，并分离所选择的抗体。

[0306] 噬菌体展示方法的细节可见，例如，美国临时申请 60/385,338(2002 年 6 月 3 日提交）及相关申请，其完整公开清楚地引入本文作为参考。

[0307] 一方面，本发明所用的抗体文库可通过对抗体可变区至少一个 CDR 中的溶剂可及的和 / 或高度多样的位点作突变来产生。一些或所有的 CDR 可用本文提供的方法来突变。一些实施方案中，可优选产生多样性的抗体文库，这是通过突变 CDRH1, CDRH2 和 CDRH3 中的位点来形成单个文库，或通过突变 CDRL3 和 CDRH3 中的位点来形成单个文库，或通过突变 CDRL3 和 CDRH1，CDRH2 和 CDRH3 中的位点来形成单个文库来产生的。

[0308] 可例如，以产生在 CDRH1，CDRH2 和 CDRH3 中的溶液可及的和 / 或高度多样的位点具有突变的抗体可变区文库。可以产生在 CDRL1, CDRL2 和 CDRL3 中带有突变的另一文库。这些文库可彼此联合使用来产生具有理想亲和力的结合物。例如，在对结合靶抗原的重链文库进行一或多轮选择后，轻链文库可被置换到重链结合物的群中，进行更多轮的选择以提高所述结合物的亲和力。

[0309] 优选，通过用重链序列可变区的 CDRH3 区的变异氨基酸取代原始氨基酸来产生文库。所得文库能包含多种抗体序列，其中序列多样性主要在重链序列的 CDRH3 区。

[0310] 一方面，在人源化抗体 4D5 序列、或人源化抗体 4D5 序列的框架氨基酸的序列的范围内产生文库。优选通过用 DVK 密码子组编码的氨基酸至少取代重链的残基 95-100a 来产生所述文库，其中 DVK 密码子组用于编码在这些位点的每一个的一组变异氨基酸。用于产生这些取代物的寡核苷酸组例子包含序列 $(DVK)_7$。一些实施方案中，通过用 DVK 和 NNK 密码子组编码的氨基酸取代残基 95-100a 来产生文库。用于产生这些取代物的寡核苷酸组的例子包含序列 $(DVK)_6(NNK)$。另一个实施方案中，通过用 DVK 和 NNK 密码子组编码的氨基酸至少取代残基 95-100a 来产生文库。用于产生这些取代物的寡核苷酸组例子包含序列 $(DVK)_5(NNK)$。用于产生这些取代物的另一个寡核苷酸组的例子包含序列 $(NNK)_6$。合适的寡核苷酸序列的其它例子由本领域技术人员根据本文所述的标准来确定。

[0311] 另一个实施方案中，用不同的 CDRH3 设计来分离高亲和力结合物并分离与多种表位的结合物。在此文库中产生的 CDRH3 长度范围是 11 到 13 个氨基酸，但也能产生与此不同的长度。H3 多样性可通过使用 NNK，DVK 和 NVK 密码子组，以及在 N 和 / 或 C- 末端的更加限制性的多样性来扩展。

[0312] 也在 CDRH1 和 CDRH2 中产生多样性。对 CDR-H1 和 H2 多样性的设计是根据所述用修饰来靶向模拟天然抗体所有组成成员的策略，所述修饰注重与以前的设计相比与天然多样性更紧密的匹配。

[0313] 对于在 CDRH3 的多样性，可用不同长度的 H3 分别构建多个文库然后组合来选择对靶抗原的结合物。如前所述和本文下面所述，可集中多个文库并使用固相支持选择 (solid-support selection) 和溶液分选方法来进行分选。可使用多种分选策略。例如，一种变异涉及根据结合到固相的靶来分选，之后根据可存在于融合多肽上的标签（例如抗 -gD 标签）分选，之后再根据结合固相的靶分选。或者，首先根据结合到固相表面的靶来分选文库，然后用浓度减少的靶抗原的溶液相结合法来分选洗脱的结合物。使用不同分选方法的组合能够使仅针对高度表达序列的选择最小化并能够选择若干不同的高亲和力克隆。

[0314] 对靶 VEGF 抗原的高亲和力结合物可从文库分离。H1/H2 区的有限多样性使简并性下降大约 10^4到 10^5倍，并且更高的 H3 多样性提供更多的高亲和力结合物。用在 CDRH3 有不同种类多样性的文库（例如用 DVK 或 NVT）能分离可以结合靶抗原不同表位的结合物。

[0315] 已经发现从如上所述的集中文库分离的结合物的亲和力可通过提供轻链中的有限多样性来进一步提高。此实施方案中如下产生了轻链多样性，在 CDR L1 中：氨基酸位点 28 由 RDT 编码；氨基酸位点 29 由 RKT 编码；氨基酸位点 30 由 RVW 编码；氨基酸位点 31 由 ANW 编码；氨基酸位点 32 由 THT 编码；可选氨基酸位点 33 由 CTG 编码；在 CDRL2 中：氨基酸位点 50 由 KBG 编码；氨基酸位点 53 由 AVC 编码；和可选氨基酸位点 55 由 GMA 编码；在 CDRL3 中：氨基酸位点 91 由 TMT 或 SRT 或 TMT 和 SRT 编码；氨基酸位点 92 由 DMC 编码；氨基酸位点 93 由 RVT 编码；氨基酸位点 94 由 NHT 编码；和氨基酸位点 96 由 TWT 或 YKG 或 TWT 和 YKG 编码。

[0316] 另一个实施方案中，产生了在 CDRH1，CDRH2 和 CDRH3 区具有多样性的一或多个文库。在此实施方案中，CDRH3 中的多样性用多种长度的 H3 区并主要用密码子组 XYZ 和 NNK 或 NNS 来产生。可用独立的 (individual) 寡核苷酸形成文库并集中，或者可集中寡核苷酸来形成文库的亚群 (subset)。此实施方案的文库可用抗结合到固相的靶来分选。分离自多种分选物的克隆可用 ELISA 测定来筛选特异性和亲和力。对于特异性，可以筛选针对所述理想的靶抗原以及其它的非靶抗原的克隆。然后可在溶液结合竞争性 ELISA 测定或点竞争性测定 (spot competition assay) 中筛选那些与靶 VEGF 抗原结合的结合物的亲和力。高亲和力结合物可用如上所述制备的 XYZ 密码子组从文库分离。这些结合物可作为抗体或抗原结合片段在细胞培养物中以高产量容易地制备。

[0317] 有些实施方案中，理想的是产生在多种长度的 CDRH3 区具有较高多样性的文库。例如，理想的是产生 CDRH3 区长为大约 7 到 19 个氨基酸的文库。

[0318] 从这些实施方案的文库分离的高亲和力结合物从细菌和真核细胞培养物以高产量容易地产生。可设计所述载体来容易地去除 (remove) 序列如 gD 标签，病毒外壳蛋白组分序列，和 / 或加入恒定区序列来以高产量产生全长抗体或抗原结合片段。

[0319] 在 CDRH3 带有突变的文库可与包含其它 CDR 的变异形式，例如 CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1 和 / 或 CDRH2 的文库组合。因此，例如，在一个实施方案中，CDRH3 文库与 CDRL3 文库组合，后者是通过预确定的密码子组在第 28, 29, 30, 31 和 / 或 32 位带有变异氨基酸的人源化 4D5 抗体序列中产生的。一个实施方案中，在 CDRH3 有变异的文库可与包含变异 CDRH1 和 / 或 CDRH2 重链可变区的文库组合。一个实施方案中，用在位点 28, 30, 31, 32 和 33 带变异氨基酸的人源化抗体 4D5 序列产生 CDRH1 文库。CDRH2 文库可通过预确定的密码子组，用在位点 50, 52, 53, 54, 56 和 58 带变异氨基酸的人源化抗体 4D5 序列产生。

[0320] B. 载体，宿主细胞和重组方法

[0321] 本发明所述抗 -VEGF 抗体可利用容易的技术和材料重组制备。

[0322] 为进行抗 -VEGF 抗体的重组生产，分离编码它的核酸并把核酸插入可复制的载体中进一步克隆 (DNA 扩增) 或表达。编码该抗体的 DNA 易于利用传统方法分离和合成（例如，通过使用能够与编码抗体重链和轻链的 DNA 特异结合的寡核苷酸探针）。可利用许多载体。载体的组分通常包括，但不限于，以下物质中的一种或多种：信号序列，复制起点，一个

或多个标记基因，增强子元件，启动子，和转录终止序列。

[0323] (i) 信号序列成分

[0324] 本发明的抗体不仅可直接重组生产，也可以作为与异源多肽的融合蛋白来生产，该异源多肽优选是信号序列或在成熟蛋白或多肽的 N 末端具有特定切割位点的其它多肽。选定的异源信号序列优选是可由宿主细胞识别和加工（即，由信号肽酶切割）的序列。对于不识别和加工天然抗体信号序列的原核宿主细胞，信号序列被以下原核信号序列取代，例如选自碱性磷酸酶，青霉素酶，lpp，或热稳定肠毒素 II 前导序列。对于酵母分泌物，天然信号序列可被例如酵母转化酶前导序列，α 因子前导序列（包括糖酵母 (Saccharomyces) 和克鲁维酵母 (Kluyveromyces) α - 因子前导序列），或酸性磷酸酶前导序列，白色念珠菌 (C.albicans) 葡糖淀粉酶前导序列，或 WO 90/13646 中所述的信号序列取代。在哺乳动物细胞表达中，可利用哺乳动物信号序列以及病毒分泌性前导序列，例如，单纯疱疹 gD 信号。

[0325] 在阅读框架中，此种前体区的 DNA 与编码所述抗体的 DNA 连接。

[0326] (ii) 复制起点成分

[0327] 表达载体和克隆载体都包含能使所述载体在一或多种选定的宿主细胞中复制的核酸序列。一般情况下，在克隆载体中，这种序列是能使该载体独立于宿主染色体 DNA 而复制的序列，包括复制起点或自主复制序列。这样的序列在各种细菌、酵母和病毒中都是众所周知的。质粒 pBR322 的复制起点适合大多数革兰氏阴性细菌，2μ 质粒起点适合酵母菌，多种病毒起点 (SV40，多瘤病毒 (Polyoma)，腺病毒，VSV 或 BPV) 可用于哺乳动物细胞中的克隆载体。复制起点组分一般不是哺乳动物表达载体所必需的 (SV40 起点的使用通常仅仅是由于其包含早期启动子）。

[0328] (iii) 选择基因成分

[0329] 表达载体和克隆载体可包含选择基因，也称选择标记。典型的选择基因编码具有以下性质的蛋白：(a) 赋予对抗生素或其它毒素（如氨苄青霉素，新霉素，氨甲蝶呤或四环素）的抗性，(b) 弥补营养缺陷，或 (c) 提供复合培养基不能供给的关键营养物，例如编码芽孢杆菌 D- 丙氨酸消旋酶的基因。

[0330] 选择方案的一个实例是利用药物限制宿主细胞的生长。那些成功转化了异源基因的细胞产生了赋予药物抗性的蛋白质，从而在该选择环境中存活。这种显性选择的可以采用的药物有新霉素，霉酚酸和潮霉素。

[0331] 适合于哺乳动物细胞的另一例选择标记是允许鉴定能摄取抗体核酸的细胞的那些标记，如 DHFR、胸苷激酶，金属硫蛋白 -I 和 -II，优选灵长类金属硫蛋白基因，腺苷脱氨酶，鸟氨酸脱羧酶等。

[0332] 例如，用 DHFR 选择基因转化的细胞首先通过将所有转化体培养在包含氨甲蝶呤 (Mtx，DHFR 的一种竞争性拮抗剂）的培养基中来进行鉴定。使用野生型 DHFR 的合适宿主细胞包括 DHFR 活性有缺陷的中国仓鼠卵巢 (CH O) 细胞系。

[0333] 或者，转化或共转化了编码抗体、野生型 DHFR 蛋白、以及其它选择标记如氨基糖苷 3' - 磷酸转移酶 (APH) 的 DNA 序列的宿主细胞（尤其包含内源 DHFR 的野生型宿主），可以通过在含有针对该选择标记的选择制剂如氨基糖苷类抗生素（如卡那霉素，新霉素或 G418) 的培养基中的细胞生长来进行选择。参见美国专利 4,965,199。

[0334] 适用于酵母的合适选择基因是存在于酵母质粒 YRp7 中的 trp1 基因 (Stinchcomb

等，Nature,282:39(1979))。Trp1 基因向不能在色氨酸中生长的酵母突变株（例如 ATCC 44076 或 PEP4-1）提供了选择标记（Jones，Genetics,85 :12(1977))。此后，酵母宿主细胞基因组中 trp1 损伤的存在提供了通过在缺乏色氨酸时生长而检测转化的有效环境。类似地，Leu2- 缺陷型酵母菌株（ATCC 20,622 或 38,626）可以由携带 Leu2 基因的已知质粒来补充。

[0335] 此外，源自 1.6μm 环状质粒 pKD1 的载体可以用于转化克鲁维酵母。可选地，Van den Berg,Bio/Technology,8:135(1990) 报道了一种用于在乳酸克鲁维酵母（K.lactis）中大规模制备重组小牛凝乳酶的表达系统。已公开通过克鲁维酵母的工业菌株分泌重组人血清白蛋白的稳定的多拷贝表达载体。Fl eer 等，Bio/Technology,9:968-975(1991)。

[0336] (iv) 启动子成分

[0337] 表达载体和克隆载体通常包含能被宿主生物体识别并可操作地与抗体核酸相连的启动子。适用于原核宿主的启动子，包括 phoA 启动子，β- 内酰胺酶和乳糖启动子系统，碱性磷酸酶，色氨酸（trp）启动子系统，和杂合启动子如 tac 启动子。然而，其它已知细菌启动子也是合适的。用于细菌系统的启动子也包含与编码抗体的 DNA 可操作相连的 Shine-Dalgarno(S.D.) 序列。

[0338] 真核生物的启动子序列是已知的。几乎所有的真核基因在转录起始点上游约 25-30 个碱基处具有 AT- 富集区。很多基因在其转录起始点上游 70-80 个碱基处有另一种序列 :CNCAAT，其中 X 可以是任何核苷酸。大多数真核基因的 3’ 端是 AATAAA 序列，它可以作为一种信号用于将 poly-A 尾添加到编码序列 3’端。所有这些序列都适合于插入真核表达载体中。

[0339] 适用于酵母宿主的启动序列的实例包括 :3- 磷酸甘油酸激酶或其它糖酵解酶的启动子，所述其它糖酵解酶如烯醇化酶，甘油醛 -3- 磷酸脱氢酶，己糖激酶，丙酮酸脱羧酶，磷酸果糖激酶，葡萄糖 -6 磷酸异构酶，3- 磷酸甘油变位酶，丙酮酸激酶，磷酸丙糖异构酶，磷酸葡萄糖异构酶和葡萄糖激酶。

[0340] 其它的酵母启动子，即那些具有由生长条件控制转录的其它优点的诱导型启动子，是下述基因的启动子区 :醇脱氢酶 2、异细胞色素 C、酸性磷酸酶、与氮代谢相关的降解酶、金属硫蛋白、甘油醛 -3- 磷酸脱氢酶和负责麦芽糖和半乳糖利用的酶。在 EP 73,657 中进一步描述了适用于酵母表达系统的载体和启动子。酵母增强子与酵母启动子联合使用也是有利的。

[0341] 在哺乳动物宿主细胞中，从载体转录抗体可以受启动子调控，所述启动子例如来自病毒基因组，如多形瘤病毒、鸡痘病毒、腺病毒（如腺病毒 2）、牛乳头瘤病毒、禽肉瘤病毒、巨细胞病毒、逆转录病毒、乙型肝炎病毒，最优选猴病毒 40(SV40) 的启动子，或者来自异源哺乳动物的启动子，例如肌动蛋白启动子或免疫球蛋白启动子等，来自热休克蛋白的启动子，前提是这些启动子与宿主细胞系统相容。

[0342] SV40 病毒的早期和晚期启动子可以作为还包含 SV40 病毒复制起点的 SV40 限制性片段而方便地获得。人巨细胞病毒的立即早期启动子可以作为 Hind III E 限制性片段方便地获得。美国专利 4,419,446 中公开了在哺乳动物宿主中用牛乳头瘤病毒作为载体来表达 DNA 的系统。美国专利 4,601,978 中叙述了对这个系统的改进。另见 Reyes 等，Nature,297 : 598-601(1982) 是关于在单纯疱疹病毒胸苷激酶启动子控制下在小鼠细胞中表达人 β 干

扰素 cDNA。可选地，可将劳氏肉瘤病毒长末端重复序列作为启动子。

[0343] (v) 增强子元件组分

[0344] 编码本发明抗体的 DNA 在高等真核生物中的转录常常通过将增强子序列插入载体来增加。目前已知很多哺乳动物基因（球蛋白、弹性蛋白酶、白蛋白、甲胎蛋白和胰岛素）的增强子序列。但通常使用真核细胞病毒的增强子。实例包括在其复制起始点晚期侧 (late side) 的 SV40 增强子 (bp 100-270)，巨细胞病毒早期启动子增强子，在其复制起始点晚期侧的多形瘤增强子，和腺病毒增强子。也可参见 Yaniv, Nature, 297:17-18(1982) 所述用于活化真核启动子的增强元件。所述增强子可以剪接插入载体中抗体编码序列的 5' 或 3' 位置，但优选位于启动子的 5' 位置。

[0345] (vi) 转录终止组分

[0346] 用于真核宿主细胞（酵母、真菌、昆虫、植物、动物、人或来自其它多细胞生物的有核细胞）的表达载体，还包含对转录终止和稳定 mRNA 所必需的序列。这些序列通常来自真核或病毒 DNA 或 cDNA 的 5'（偶尔为 3'）非翻译区。这些区域包含转录为编码抗体的 mRNA 的非翻译区中聚腺苷酸化片段的核苷酸节段。一种有用的转录终止组分是牛生长激素聚腺苷化区。见 WO94/11026 和其中公开的表达载体。

[0347] (vii) 宿主细胞的选择和转化

[0348] 克隆或表达本文所述载体中 DNA 的适宜宿主细胞，包括上述的原核生物、酵母或高等真核细胞。适于此目的的原核生物包括真细菌，如革兰氏阴性或革兰氏阳性细菌，例如肠杆菌科 (Enterobacteriaceae)，如埃希氏菌属 (Escherichia)，例如，大肠杆菌 (E. coli)，肠杆菌属 (Enterobacter)，欧文菌属 (Erwinia)，克雷白菌属 (Klebsiella)，变形菌杆属 (Proteus)，沙门菌属 (Salmonella)（如鼠伤寒沙门菌 (Salmonella typhimurium)），沙雷菌属 (Serratia)（如粘质沙雷菌 (Serratia marcescans)）和志贺菌属 (Shigella) 等，以及芽孢杆菌属 (Bacilli) 如枯草芽孢杆菌 (B. subtilis) 和地衣芽孢杆菌 (B. licheniformis)（例如 1989 年 4 月 12 日出版的 DD 266,710 中所述地衣芽孢杆菌 41P）等，假单胞菌属 (Pseudomonas) 如铜绿假单胞菌 (P. aeruginosa)，及链霉菌 (Streptomyces)。优选的大肠杆菌克隆宿主是大肠杆菌 294(ATCC31,446)，但其它菌株，如大肠杆菌 B，大肠杆菌 X1776(ATCC 31,537) 和大肠杆菌 W3110(ATCC 27,325) 也是合适的。这些实例是用于说明，并非限制。

[0349] 除了原核生物，真核微生物如丝状真菌或酵母也是适合于编码抗体的载体的克隆或表达的宿主。酿酒酵母或常见的面包酵母是最常用的低等真核宿主微生物。还有多个其它属、种和株已有商品供应，并且可以用于本发明，例如粟酒裂殖酵母 (Schizosaccharomyces pombe)；克鲁维酵母属 (Kluyveromyces) 宿主，例如乳酸克鲁维酵母、脆壁克鲁维酵母 (K. fragilis)(ATCC 12,424)、保加利亚克鲁维酵母 (K. bulgaricus)(ATCC 16,045)、威克曼氏克鲁维酵母 (K. wickeramii)(ATCC 24,178)、K. waltii(ATCC 56,500)、果蝇克鲁维酵母 (K. drosophilarum)(ATCC 36,906)、耐热克鲁维酵母 (K. thermotolerans) 和马克斯克鲁维酵母 (K. marxianus) 等；西洋蓍霉 (yarrowia)(EP 402,226)；巴斯德毕赤酵母 (pichia pastoris)(EP 183,070)；念珠菌属；Trichoderma reesia(EP 244,234)；粗糙链孢霉 (Neurospora crassa)；许旺氏酵母属 (schwanniomyces) 如西方许旺氏酵母 (schwanniomyces occidentalis)；和丝状真

菌，例如链孢霉属 (Neurospora)、青霉属、Tolypocladium 以及曲霉属宿主如构巢曲霉 (A.nidulans) 和黑曲霉 (A.niger)。

[0350] 适合于表达糖基化抗体的宿主细胞来自多细胞生物。无脊椎动物细胞的实例包括植物和昆虫细胞。目前已经鉴定了大量的杆状病毒株和变体以及下述宿主的相应许可型昆虫宿主细胞：草地夜蛾 (Spodoptera Frugiperda，毛虫)、埃及伊蚊 (Aedes aegypti，蚊子)、白纹伊蚊 (Aedes albopictus，蚊子)、黑腹果蝇 (Drosophila melanogaster，果蝇) 和家蚕蛾 (Bombyx mori) 等。用于转染的各种病毒株公众可以获得，例如加利福尼亚 Y 级夜蛾 (Autographa california)NPV 的 L-1 变体和家蚕蛾 NPV 的 Bm-5 株，并且这些病毒可以在此用作本发明的病毒，尤其是用于转染草地夜蛾细胞。棉花、玉米、土豆、大豆、矮牵牛、西红柿和烟草等的植物细胞培养物也可以用作宿主。

[0351] 然而，关注最多的是脊椎动物细胞，而且在培养物 (组织培养物) 中繁殖脊椎动物细胞已经成为常规方法。有用的哺乳动物宿主细胞系的实例是用 SV40 转化的猴肾 CV1 细胞系 (COS-7，ATCC CRL 1651)；人胚肾细胞系 (293 细胞或经过再克隆以便能在悬浮培养物中生长的 293 细胞，Graham 等，J.Gen Virol.36:59(1977))；幼仓鼠肾细胞 (BHK，ATCC CCL 10)；中国仓鼠卵巢细胞 /-DHFR(CHO，Urlaub 等，Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.77:4216(1980))；小鼠足细胞 (TM4，Mather，Biol.Reprod.23:243-251(1980))；猴肾细胞 (CV1ATCC CCL 70)；非洲绿猴肾细胞 (VERO-76，ATCC CRL-1587)；人宫颈癌细胞 (HELA，ATCC CCL 2)；犬肾细胞 (MDCK ATCC CCL 34)；布法罗 (buffalo) 大鼠肝细胞 (BRL 3A，ATCC CRL 1442)；人肺细胞 (W138，ATCC CCL 75)；人肝细胞 (Hep G2，HB 8065)；小鼠乳腺肿瘤 (MMT 060562，ATCC CCL 51)；TRI 细胞 (Mather 等，Annals N.Y.Acad.Sci.383：44-68(1982))；MRC 5 细胞；FS4 细胞；和人肝癌细胞系 (Hep G2)。

[0352] 利用上述表达或克隆载体转化宿主细胞以进行抗体制备并培养在经改进的常规营养培养基中，所述培养基适于诱导启动子，选择转化体，或扩增编码所需序列的基因。

[0353] (viii) 培养宿主细胞

[0354] 可在多种培养基中培养用于生产本发明抗体的宿主细胞。作为商品提供的培养基例如 Ham's F10(Sigma)，极限必需培养基 (Minimal Essential Medium，MEM，Sigma)，RPMI-1640(Sigma)，和 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium，DMEM，Sigma) 适宜培养宿主细胞。此外，Ham 等，Meth.Enzym.58:44(1979)，Barnes 等，Anal.Biochem.102:255(1980)，美国专利 4,767,704；4,657,866；4,927,762；4,560,655；或 5,122,469；WO 90/03430；WO 87/00195；或美国专利 Re.30,985 中所述的任何培养基可用作宿主细胞的培养基。在需要时均可向这些培养基的任何一种补充激素和 / 或其它生长因子 (例如胰岛素，转铁蛋白，或表皮生长因子)，盐 (例如氯化钠，钙盐，镁盐，和磷酸盐)，缓冲液 (例如 HEPES)，核苷酸 (例如腺苷酸和胸腺嘧啶)，抗生素 (例如 GENTAMYCIN™药物)，微量元素 (定义为无机化合物，通常终浓度在微摩尔范围内)，和葡萄糖或等同的 (equivalent) 能源。也可包括本领域熟练技术人员所知的适当浓度的任何其它必需添加剂。培养条件，例如温度，pH，等是此前选择用于表达的宿主细胞的条件，并且是本领域普通熟练技术人员显而易见的。

[0355] (ix) 抗体的纯化

[0356] 使用重组技术时，抗体可在细胞内，壁膜间隙产生，或直接分泌到培养基中。如果

抗体在细胞内产生，第一步需要去除宿主细胞或裂解片段的粒状残骸，例如，通过离心或超滤作用。Carter 等，Bio/Technology 10:163-167(1992) 描述了分离抗体的方法，其中该抗体被分泌到大肠杆菌的壁膜间隙。简言之，细胞沉淀 (paste) 在乙酸钠 (pH 3.5)，EDTA，和苯甲基磺酰氟 (PMSF) 存在下，经过约 30 分钟解冻。通过离心可去除细胞碎片。如果抗体被分泌到培养基中，通常首先使用作为商品提供的蛋白浓缩滤器 (filter)（例如，Amicon 或 Millipore Pellicon ultrafiltration unit) 浓缩来自该表达系统的上清液。在此前的任何步骤中，可使用蛋白酶抑制物例如 PMSF 抑制蛋白溶解，以及使用抗生素防止外来污染物的生长。

[0357] 由细胞制备的抗体组合物可使用如下方法纯化：例如，羟磷灰石层析，凝胶电泳，透析和亲和层析，优选亲和层析为优选纯化技术。蛋白 A 作为亲和配体的适宜性有赖于存在于抗体中的任何免疫球蛋白 Fc 区的种类和同种型。蛋白 A 可用于纯化基于人（γ1，γ2，或 γ4 重链的抗体 (Lindmark 等，J. Immunol. Meth. 62:1-13(1983))。蛋白 G 推荐用于所有小鼠同种型和人 γ3(Guss 等，EMBO J. 5:15671575(1986))。亲和配体附着的基质通常是琼脂糖，但也可用其它基质。机械稳定的基质例如孔径可控的玻璃或聚（苯乙烯二乙烯）苯 (poly(styrenedivinyl)benzene) 比使用琼脂糖获得更快的流速而且加工时间更短。对于含有 C_H3 区的抗体，Bakerbond ABX™树脂 (J. T. Baker，Phillipsburg，NJ) 可用于纯化。根据待回收的抗体，也可利用其它蛋白质纯化技术例如在离子 - 交换柱上分级分离；乙醇沉淀；反相 HPLC；在硅石 (silica) 上层析，在肝素 SEPHAROSE™上层析，在阳离子或阴离子 - 交换树脂（例如聚天冬氨酸柱）上层析；层析聚焦；SDS-PAGE；和硫酸铵沉淀。

[0358] 任何初步纯化步骤后，可对包含目的抗体以及污染物的混合物进行利用洗脱缓冲液在 pH 约 2.5-4.5 的条件下的低 pH 疏水相互作用层析，其优选在低盐浓度（例如约 0-0.25M 盐）条件下进行。

[0359] C. 药物配制剂

[0360] 可以通过将具有所需纯度的抗体与可选的生理可用载体，赋形剂，或稳定剂 (Remington's Pharmaceutical Sciences，16 版，Osol，A. ed. (1980)) 混合，以冻干制剂或水溶液形式来制备储存的抗体治疗配制剂。可接受的载体、赋形剂、或稳定剂在所用剂量及浓度对受者无毒性，并包括缓冲剂例如磷酸盐，柠檬酸盐及其它有机酸；抗氧化剂包括抗坏血酸和蛋氨酸；防腐剂（例如十八烷基二甲基苄基氯化铵；氯化己烷双胺；氯化苄烷铵 (benzalkonium chloride)，苯索氯铵；酚、丁醇或苯甲醇；烷基对羟基苯甲酸酯如甲基或丙基对羟基苯甲酸酯；邻苯二酚；间苯二酚；环己醇；3- 戊醇；间甲酚）；低分子量多肽（少于约 10 个残基）；蛋白质如血清白蛋白，明胶或免疫球蛋白；亲水聚合物如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸如甘氨酸，谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸；单糖，二糖及其它碳水化合物包括葡萄糖、甘露糖、或糊精；螯合剂如 EDTA；糖类如蔗糖、甘露醇、岩藻糖或山梨醇；成盐反荷离子 (counter-ion) 如钠；金属复合物（例如锌 - 蛋白复合物）；和 / 或非离子表面活性剂，例如 TWEEN™，PLURONICS™或聚乙二醇 (PEG)。

[0361] 本发明的配制剂也可含有被治疗具体指征所需的一种以上的活性化合物，优选活性互补并且相互之间没有副作用的那些。例如，进一步提供免疫抑制剂是理想的。这些分子适合以对于治疗目的有效的量组合存在。

[0362] 该活性成分也可包裹在通过诸如凝聚技术或界面聚合而制备的微胶囊中，例如，

分别在胶质药物传送系统（例如，脂质体，白蛋白微球，微乳剂，纳米颗粒和纳米胶囊）中或在粗滴乳状液中的羟甲基纤维素或凝胶 - 微胶囊和聚 -（甲基丙烯酸甲酯）微胶囊。这些技术公开于 Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)。

[0363] 体内给药所用的配制剂必须是无菌的。这可以通过滤过除菌滤膜来容易地实现。

[0364] 可制备缓释制剂。缓释制剂的适当实例包括具有一定形状且含有所述抗体的固体疏水聚合物的半通透基质，例如膜或微胶囊。缓释基质实例包括聚酯、水凝胶（如聚 (2- 羟基乙基 - 异丁烯酸酯）或聚（乙烯醇），聚交酯（美国专利 3773919），L- 谷氨酸与 γ 乙基 -L- 谷氨酸的共聚物，不可降解的乙烯 - 乙烯乙酸酯 (ethylene-vinyl acetate)，或可降解的乳酸 - 羟基乙酸共聚物如 LUPRON DEPOT™（由乳酸 - 羟基乙酸共聚物和亮氨酰脯氨酸 (leuprolide) 乙酸酯组成的可注射的微球体），以及聚 D-(-)-3- 羟丁酸。聚合物如乙烯 - 乙酸乙烯酯和乳酸 - 羟基乙酸能持续释放分子 100 天以上，而一些水凝胶释放蛋白的时间却较短。当胶囊化抗体长时间停留在体内时，它们可能由于暴露在 37℃潮湿环境中而变性或凝聚，导致损失生物活性，且免疫原性可能会改变。可以根据相关机理来设计使蛋白稳定的合理策略。例如，如果发现凝聚的机理是通过硫代二硫键互换而形成分子间 S-S 键，则可通过修饰巯基残基、从酸性溶液中冻干、控制湿度、采用合适的添加剂、和开发特定的聚合物基质组合物来实现稳定。

[0365] D. 抗体的非治疗用途

[0366] 本发明抗体可用作亲和力纯化制剂。本方法中，所述抗体用本领域已知的方法固定在固相如 Sephadex 树脂或滤纸上。所述固定的抗体与包含待纯化抗原的样品接触，然后用合适的溶剂洗涤所述支持物，所述溶剂会去除样品中除待纯化的抗原外的基本所有的物质，所述抗原与固定型抗体结合。最后，用另一种合适的溶剂如 pH 5.0 的甘氨酸缓冲液洗涤所述支持物，该支持物会从所述抗体释放所述抗原。

[0367] 本发明抗体也可用于诊断性测定，例如用于检测具体细胞、组织或血清中目的抗原的表达。

[0368] 对于诊断性应用，所述抗体通常用可检测部分来标记。可使用多种标记，它们常分为如下的类：

[0369] (a) 放射性同位素如 ^{35}S, ^{14}C, ^{125}I, ^{3}H 和 ^{131}I。所述抗体可用例如 Current Protocols in Immunology, 卷 1 和 2, Coligen 等, Ed. Wiley-Interscience, New York, New York, Pubs. (1991) 所述的技术用放射性同位素标记并用闪烁计数来测量放射性。

[0370] (b) 荧光标记物如稀土螯合物（铕螯合物）或荧光素 (fluorescein) 及其衍生物，罗丹明及其衍生物，丹磺酰 (dansyl)，丽丝胺 (Lissamine)，藻红蛋白和德克萨斯红 (Texas Red) 是可用的。所述荧光标记物可用例如上文所述的 Current Protocols in Immunology 技术偶联到所述抗体。可用荧光计定量荧光。

[0371] (c) 可以使用多种酶 - 底物标记物，美国专利 4,275,149 提供了其中一些的综述。所述酶通常催化可用多种技术测量的生色底物的化学改变。例如，所述酶可催化底物的颜色改变，其能通过分光光度法测量。或者，所述酶可改变底物的荧光或化学发光。上面已经描述了定量荧光改变的技术。化学发光的底物通过化学反应来被电子激发，然后可发出可测量的（例如用化学发光分析仪 (chemiluminometer)）光或向荧光接收器供给 (donate) 能量。酶标记的实例包括荧光素酶（例如萤火虫荧光素酶和细菌的荧光素

酶；美国专利 4,737,456)，荧光素 (luciferin)，2,3-dihydrophthalazinediones，苹果酸脱氢酶，尿素酶，过氧化物酶如辣根过氧化物酶 (HRPO)，碱性磷酸酶，β－半乳糖苷酶，葡糖淀粉酶，溶菌酶，糖氧化酶（例如葡萄糖氧化酶，半乳糖氧化酶和葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶），杂环氧化酶 (heterocyclic oxidases)（如尿酸酶和黄嘌呤氧化酶），乳过氧化物酶 (lactoperoxidase)，微过氧化物酶 (microperoxidase) 等。将酶和抗体偶联的技术描述在 O'Sullivan 等，Methods for the Preparation of Enzyme-Antibody Conjugates for use in Enzyme Immunoassay, in Methods in Enzym. (ed J. Langone&H. Van Vunakis), Academic press, New York, 73:147-166(1981) 中。

[0372] 酶－底物组合的例子包括，例如：

[0373] (i) 以过氧化氢酶为底物的辣根过氧化物酶 (HRPO)，其中所述过氧化氢酶氧化了染料前体（例如邻苯二胺 (OPD) 或盐酸四甲基联苯胺 (TMB)）；

[0374] (ii) 以磷酸对－硝基苯为生色底物的碱性磷酸酶 (AP)；和

[0375] (iii) β-D- 半乳糖苷酶（β-D-Gal），它以例如对－硝基苯基－β-D- 半乳糖苷酶为生色底物，或以 4- 甲基伞形酮 (methylumbelliferyl)-β-D- 半乳糖苷酶为荧光底物。

[0376] 多种其它酶底物组合物是本领域技术人员可得的。这些的综述见美国专利 4,275,149 和 4,318,980。

[0377] 有时候，所述标记与所述抗体间接偶联。本领域技术人员已知多种可以实现所述偶联的技术。例如，所述抗体可以与生物素偶联并且上述三大类标记的任一可以与抗生物素蛋白偶联，反之亦然。生物素选择性结合抗生物素蛋白，因此所述标记可以与所述抗体以间接方式偶联。或者，为使所述标记与所述抗体间接偶联，所述抗体与小的半抗原偶联（例如地高辛），而且上述不同种类的标记中的一种与抗－半抗原抗体（例如抗－地高辛抗体）偶联。从而可使标记与抗体间接偶联。

[0378] 本发明另一实施方案中，所述抗体不需要被标记，并且其存在可用结合抗体的标记抗体来检测。

[0379] 本发明抗体可用于任何已知的测定方法，如竞争性结合测定，直接和间接夹心测定，和免疫沉淀测定。Zola, Monoclonal Antibodies:A Manual of Techniques, pp. 147-158(CRC Press, Inc. 1987)。

[0380] 竞争性结合测定依赖于已标记的标准品与待测样本分析物竞争结合有限量的抗体的能力。待测样本中的抗原量与结合到抗体的标准品的量成反比。为了利于测定标准品的结合量，所述抗体在竞争前或后通常是不溶的，所以结合到抗体的标准品和分析物可以方便地与仍未结合的标准品和分析物分离。

[0381] 夹心测定包括使用两种抗体，每种能够结合待检测蛋白质的不同免疫原性部分或表位。夹心测定中待测样本分析物与固定到固相支持物上的第一抗体结合，之后第二抗体与所述分析物结合，于是形成不可溶的三－部分复合物。见例如美国专利 4,376,110。所述第二抗体自身可用可检测部分标记（直接夹心测定）或可用经可检测部分标记的抗－免疫球蛋白的抗体来测定（间接夹心测定）。例如，一种夹心测定是 ELISA 测定，其中可检测部分是酶。

[0382] 对于免疫组织化学法，肿瘤样本可以是新鲜的或是冰冻的，或例如，可以包埋在石蜡中并用防腐剂如福尔马林来固定。

[0383] 所述抗体也可用于体内诊断测定。一般地，所述抗体用放射性核素（如 ^{111}In, ^{99}Tc, ^{14}C, ^{131}I, ^{125}I, ^{3}H, ^{32}P 或 ^{35}S）或染料来标记，从而用免疫闪烁照相术（immunoscintiography）来定位肿瘤。

[0384] 一个实施方案中，检测生物样本（例如组织、血液、血清、脊髓液）或制备的生物样本中的 VEGF 的方法可包含使本发明抗体接触所述样本并观察所述抗 -VEGF 抗体与样本中的 VEGF 结合或测定与样本中的 VEGF 结合的抗 -VEGF 抗体量的步骤。另一个实施方案中，检测受试者中的 VEGF 的方法包含将本发明抗体给药受试者并观察所述抗 -VEGF 抗体与受试者中的 VEGF 结合或测定与受试者中的 VEGF 结合的抗 -VEGF 抗体量的步骤，所述受试者（例如人、小鼠、兔、大鼠等）。

[0385] E. 诊断试剂盒

[0386] 出于方便，可在试剂盒中提供本发明抗体，该试剂盒是预确定量的试剂和进行诊断测定的说明书的包装组合。如果用酶来标记所述抗体，该试剂盒会包括底物和所述酶需要的辅助物质（例如提供可检测生色团或荧光团的底物前体）。另外，试剂盒可包括其它添加物如稳定剂，缓冲剂（例如阻断缓冲剂或裂解缓冲剂）等等。可改变多种试剂的相对量来提供不同浓度的试剂的溶液，该浓度使测定的灵敏度显著最优化。具体地，所述试剂可作为干粉（通常是冻干的）来提供，包括赋形剂，所述赋形剂溶解时将提供具有合适浓度的试剂溶液。

[0387] F. 抗体的体内用途

[0388] 所述用途包括本发明抗体可用于治疗哺乳动物。一个实施方案中，将所述抗体给药非人哺乳动物，例如为了获得临床前数据的目的。被治疗的非人哺乳动物实例包括非人灵长类动物，狗，猫，啮齿类动物及其它进行临床前研究的哺乳动物。这些哺乳动物可以被制成针对要用所述抗体治疗的疾病的动物模型或可用来研究目的抗体的毒性的动物模型。在这些实施方案中的每一个，可在所述哺乳动物进行剂量增加 (escalation) 研究。如果所述抗体是抗 -VEGF 抗体，可将它给药例如实体瘤模型中的宿主啮齿类动物。

[0389] 另外，或者，将所述抗体用于治疗人，例如患有疾病或病症的会受益于给药所述抗体的患者。可用所述抗体治疗的状况很多，其还包括由异常血管生成，例如过度的、不当的、失控的血管生成产生的或者恶化的状况。例如，这些状况包括癌症，如结肠直肠癌和 NSCLS 及其它上述癌症，和炎性疾病如类风湿性关节炎及其它上述炎性疾病。

[0390] 如下参考文献描述了淋巴瘤和 CLL，它们的诊断，治疗和测定治疗有效性的标准医疗方法。Canellos GP, Lister, TA, Sklar JL: The Lymphomas. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998 ; van Besien K 和 Cabanillas, F: Clinical Manifestations, Staging and Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma, Chap. 70, pp 1293-1338, in: Hematology, Basic Principles and Practice, 3rd ed. Hoffman 等（编者）. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000 ; 以及 Rai, K 和 Patel, D: Chronic Lymphocytic Leukemia, Chap. 72, pp 1350-1362, in: Hematology, Basic Principles and Practice, 3rd ed. Hoffman 等（编者）. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000。

[0391] 评价治疗自身免疫性或自身免疫相关性疾病的有效性或成功率的参数对于治疗具体疾病有经验的医师是已知的。通常，有经验医师会找到减少具体疾病的病征 (sign) 和症状的方法。如下则是例子。

[0392] 一个实施方案中，本发明方法和组合物用于治疗类风湿性关节炎。RA 特征在于多关节的炎症，软骨缺失及骨侵蚀，其导致关节破坏并最终使关节功能下降。另外，因为 RA 是全身疾病，它可对其它组织如肺、眼和骨髓有影响。

[0393] VEGF 结合型抗体可以单独，或与例如 MTX 或环磷酰胺一起，用作患早期 RA（即未接触氨甲蝶呤 (MTX) 型 (methotrexate naive)) 的患者的一线疗法 (first-line therapy)。或者所述抗体可以与例如 MTX 一起用于治疗 DMAR D 和 / 或 MTX 难治型患者的二线疗法 (second-line therapy)。一个优选的实施方案中，给药 DMARD 和 / 或 MTX 难治型哺乳动物本发明的 VEGF 结合抗体。所述抗 -VEGF 抗体可用来预防和控制关节损害，推迟结构损害，减弱与 RA 的炎症相关的疼痛，并通常减少轻度到重度 RA 中的病征和症状。RA 患者可用本发明的抗 -VEGF 抗体治疗，在用其它用于治疗 RA 的药物治疗之前、之后、或一起（见以下的组合疗法）使用。一个实施方案中，以前对抗风湿性药物无效的和 / 或对氨甲蝶呤自身反应不足的病人用抗 VEGF 结合抗体治疗。另一个实施方案中，给药患者本发明的抗 -VEGF 抗体加环磷酰胺或抗 -VEG F 结合抗体加氨甲蝶呤。

[0394] 评估治疗 RA 有效性的一种方法是基于 American College of Rheumatology(ACR) 标准，其测量了触痛和肿胀关节等等之中的改善百分比。RA 病人可在例如 ACR 20(20％改善）与无抗体治疗（例如治疗前基线）或用安慰剂治疗相比来评分。其它评估抗体治疗有效性的方法包括 X- 射线得分如用于对结构损害给分的 Sharp X- 射线得分如骨侵蚀和关节间隙 (space) 狭窄。基于在治疗中或治疗后时程的 Health Assessment Questionnaire[HAQ] 得分、AIMS 得分、SF-36 也能评估病人对于残疾的预防或改善。ACR 20 标准可包括在触痛（疼痛）关节计数和肿胀关节计数中的 20％改善，加上在 5 种附加测量中至少 3 种的 20％改善：

[0395] 1. 通过可见类似标准 (visual analog scale) 的患者疼痛评估 (VAS)，

[0396] 2. 患者对疾病活动的整体 (global) 评估 (VAS)，

[0397] 3. 大夫对疾病活动的整体评估 (VAS)，

[0398] 4. 经 Health Assessment Questionnaire 测定的患者的自我评估残疾，和

[0399] 5. 急性期反应物，CRP 或 ESR。

[0400] 类似地限定 ACR 50 和 70。优选单独或与其它制剂组合来给予患者治疗类风湿性关节炎有效的本发明抗 VEGF 结合的抗体，来得到至少 ACR 20，优选至少 ACR 30，更优选至少 ACR 50，甚更优选至少 ACR 70，最优选至少 ACR 75 及更高的评分。

[0401] 牛皮癣性关节炎有独特的和特征性的放射影像特征。对于牛皮癣关节炎，关节侵蚀和关节间隙狭窄也可用 Sharp 得分来评价。本文公开的抗 VEGF 结合抗体可用于预防关节损害以及减少疾病病征和病症的症状。

[0402] 所述抗体通过任何合适的方式给药，所述方式包括肠胃外、皮下、腹膜内 (intraperitoneal)、肺内、和鼻内，并且如果需要局部免疫抑制性治疗，还包括损伤内 (intralesional) 给药。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内、或皮下给药。另外，所述抗体适合通过脉冲输注来给药，特别是给药剂量减少的所述抗体。部分取决于给药是短期的还是长期的，优选通过注射，最优选静脉内或皮下注射来按剂量 (dosing) 给药。

[0403] 为预防或治疗疾病，抗体的合适剂量依赖于所治疗的疾病类型、疾病的严重程度和病程、给药所述抗体是用于预防还是治疗目的、以前的疗法、患者病史和对该抗体的反

应、以及主治医师的判断。所述抗体适合一次或一系列治疗给药患者。

[0404] 根据疾病的种类和严重程度，无论是例如通过一或多次分别给药还是连续输注，大约 1 μg/kg 到 15mg/kg（例如 0.1-20mg/kg）的抗体都是给药患者的起始候选剂量。根据上面提及的因素，典型的每日剂量可从大约 1 μg/kg 到 100mg/kg 或更多。为了重复给药数天以上或更长，根据状况，持续治疗直到出现对疾病症状的理想抑制。然而，可以使用其它剂量方案。此疗法的进展通过常用的技术和测定容易地监测。抗 -LFA-1 或抗 -ICAM-1 抗体的举例剂量方案在 WO 94/04188 中公开。治疗癌症的举例剂量方案和治疗性组合可见 2003 年 5 月 30 日提交的美国临时申请 60/474480。

[0405] 所述抗体组合物可以与良好的医疗实践相一致的方式来配制、确定剂量并给药。在这个程度所考虑的因素包括所治疗的具体病症、所治疗的具体哺乳动物、个别患者的临床状况、病症的原因、制剂的递送位置、给药方法、给药方案、及其它对医师已知的因素。待给药抗体的“治疗有效量”将由这些考虑来调控，而且是预防、改善或治疗疾病或病症所需的最小量。所述抗体不必要但可选与一或多种现在用来预防或治疗所需病症的制剂一起配制。这些其它制剂的有效量依赖于制剂中存在的抗体的量、病症或治疗的种类、以及其它上述因素。通常使用与本文上面所述相同的剂量及本文上面所用的给药途径或使用大约 1-99％的现在所用剂量。通常，疾病或病症的缓解或治疗包括与所述疾病或病症相关的一或多种症状或医疗问题的减轻。癌症时，所述药物的治疗有效量可实现如下作用之一或组合：减少癌细胞数量；减小肿瘤大小；抑制（即在某种程度上减少和 / 或终止）癌细胞浸润到周围器官；抑制肿瘤转移；某种程度上抑制肿瘤生长；和 / 或某种程度上缓解与癌症有关的一或多种症状。到所述药物可防止癌细胞生长和 / 或杀死现存的癌细胞的程度时，所述药物可以是细胞生长抑制的和 / 或细胞毒性的。一些实施方案中，本发明组合物可用来预防受试者或哺乳动物的疾病或病症的发作或复发。

[0406] G. 制品 (Articles of Manufacture)

[0407] 本发明另一实施方案中提供了包含了用于治疗上述病症的物质的制品。该制品包含容器和标签。适当的容器包括，如瓶子，小瓶，注射器，和试管。所述容器可由各种材料如玻璃或塑料制成。该容器内装载对治疗所述状况有效的组合物，并可具有无菌存取口（例如该容器可以是静脉点滴袋或带有能通过皮下注射针穿刺的塞子的小瓶）。组合物中的活性制剂是抗体。在容器上的或与容器相连的标签表明，所述组合物可以用来治疗指定的疾病。该制品还可以包含第二个容器，其含有可药用缓冲液，如磷酸盐缓冲液，林格溶液 (Ringer's solution)，或右旋糖溶液。它还可包括具有商业需要以及符合用户需要的其它材料，包括其它缓冲液，稀释剂，滤器，针头，注射器和带有使用说明的包装插页。

[0408] 本申请权利要求全文引入作为参考的如下美国临时申请的权利：2003 年 8 月 1 日提交的 USSN 60/491,877；2003 年 11 月 1 日提交的 USSN 60/516,495；2004 年 5 月 12 日提交的 USSN 60/570,912；2004 年 5 月 13 日提交的 USSN 60/571,239；2004 年 6 月 1 日提交的 USSN 60/576,315；和 2004 年 6 月 18 日提交的 USSN 60/580,757。

[0409] 如下实施例仅为了阐述本发明的实践而不是为了限制。本文引用的所有专利和科学文献的公开内容都全文引入本文作为参考。

实施例

[0410] 合成抗体噬菌体文库的产生

[0411] 通常，已经开发了由所有组成成员 (repertoires) 的来源区分的两种组合抗体文库。大多数现今的文库是“天然”抗体文库，它们使用天然的所有组成成员作为其多样性的来源，其中作为来自初始 (naive) 或免疫过的动物或人的免疫细胞的信使 RNA 的基因被扩增并克隆到用于噬菌体展示或其它展示技术，如核糖体或酵母展示的载体。天然抗体通常具有多框架，它与变异的 CDR 序列和轻链和重链的重组构成了文库的多样性。文库的大小确定了文库的性能，因为所有组成成份通常大于所述文库的大小 (marks 等)。合成的文库，从另一方面而言是文库的新分支，设计多样性并用合成 DNA 制造所述文库。已经使用了单个或多框架。对于单框架文库，多样性的来源仅依赖于设计用来产生多样性 CDR 环的合成 DNA 的简并性。多样性设计和文库大小对于该文库的性能是关键的，它可用在文库中发现的抗体的亲和力来测定。

[0412] 我们在单框架的模板上开发了构建合成抗体噬菌体文库的策略。从天然抗体所有组成成份（根据 Kabat 数据库）中暴露于溶剂的或者高度可变的 CDR 环选择残基，并用适应的 (tailored) 密码子通过模拟天然多样性来随机化残基。我们也尝试限制对重链的随机化，其通常对天然抗体与抗原的结合起主要作用，还发现它足以发现与初始靶的结合物。它是限制多样性的原因之一，从而使 DNA 简并性和实用的噬菌体文库大小之间的间距 (gap) 不是极大，并且将以足够密度覆盖所述序列空间。

[0413] 第一个文库建立在单链 Fv(ScFv) 形式的带有随机化重链和固定化轻链的人源化 4D5 框架上。对于靶抗原鼠 VEGF(mVEGF)，已经发现了很多独特的结合物。

[0414] 然后，通常通过精细调节 (fine-tuning)CDR-H1 和 H2 或轻链的多样性，来更接近地模拟天然多样性，并通过研究 Fab 形式的展示中 CDR-H3 多样性设计，来进一步改进所述文库。见图 1 图示了不同种的抗体文库。我们发现带有类似大小的 CDR-H3 的不同设计的文库得到了具有 nM 以下亲和力的 hVEGF 的结合物和 mVEGF 的结合物。这些结合物的亲和力可以通过第二步随机化它们的轻链 CDR 来进一步提高到 pM 范围。

[0415] 对于用单模板产生合成抗体文库的策略细节及方法，见例如美国临时申请 USSN 60/385,338(2002 年 6 月 3 日提交)，其全部公开内容引入本文作为参考。因此，对人 VEGF 和小鼠 VEGF 具有高亲和力的新抗体可以发现于基于单框架模板的多样的合成抗体噬菌体文库中。

[0416] 实施例 1-G6 和 B20 衍生的抗体

[0417] (a)高亲和力抗 VEGF Fab 克隆的选择

[0418] 高亲和力抗 -VEGF Fab 克隆的选择方法包含固相 - 支持的和溶液 - 结合的分选的多种组合。在固相 - 支持的分选中，用以 5ug/ml 的浓度包被在 NUNC96- 孔 Maxisorp 免疫平板的靶抗原来淘选 (pan) 抗体噬菌体文库。在溶液 - 结合分选方法中，将噬菌体文库与在溶液中的浓度逐渐减小的生物素化抗原温育，然后所述抗原被包被在 96- 孔 Maxisorp 平板 (2 ～ 5ug/ml) 的中性链亲和素 (neutravidin) 捕捉。逐渐减小的浓度使淘选出较紧密的结合物的严谨性更高。对于靶抗原 mVEGF，两步分选策略是如下开发的，在步骤 1 中，强的结合物通过固相支持的选择与初始文库 (naive library) 分离，然后在步骤 2 中，那些亲和力较强的结合物能够通过渐进的溶液结合方法以逐渐下降的靶抗原浓度与亲和力较弱的那些结合物分离。为迅速筛选出这些结合物，使用高通量的单点 (single-spot) 竞争性结

合 ELISA。在此测定中，在第三轮分选后，应用少量的 mVEGF(25nM) 来从每个文库中筛选出 16 个克隆。

[0419] 将固相 - 支持型分选和溶液 - 结合型分选联合的结果是鉴定所有来自 NNK 文库的三个 Fab 克隆 G6，B29 和 C3 为高亲和力结合物。在第五轮分选后，整个文库中主要为 G6 克隆。有趣的是，来自 NVT 文库的 B20 仅被溶液结合型分选发现。这提示更多的克隆可以通过不同的分选方法策略来发现，所述策略会偏向不同的克隆。也应鉴定更多具有不同的文库设计的具有特征性序列的 VEGF 结合型克隆。在 25℃用竞争 - 结合型 ELISA 先定性具有特征性序列的四个独特克隆对鼠和人的 VEGF 的结合亲和力。来自噬菌体结合测定的 IC50 数据代表了对它们的亲和力的估计，并且鉴定 G6 为具有最高亲和力的结合物，其对鼠和人的 VEGF 的 IC50 在 0.5-1nM(图 2)。

[0420] (b)活性和特性

[0421] 进行一系列体外测定来检测所选的新的抗 -VEGF 抗体的特性和活性。

[0422] 表位阻断测定

[0423] 首先，检测抗体噬菌体克隆在 VEGF 的可能结合表位。我们使用了噬菌体 - 阻断测定，该测定测量了在 KDR 的完全胞外域 (ECD) 或 Flt-1 的第二结构域 ($Flt\text{-}1_{D2}$)(它们的浓度都分别是逐渐增高的) 存在时，噬菌体克隆 (以恒定浓度) 与 mVEGF- 包被的孔的结合。KDR 的完全 ECD 或 Flt-1 有七个免疫球蛋白 - 样结构域，并且通过第二和第三结构域结合 VEGF。Flt-1 的第二个结构域能单独结合 VEGF，它以 2nM 的 Kd 结合 VEGF 上的已知表位 (基于所述 VEGF-VEGFR 复合物的公开晶体结构)(Wiesmann 等，(1997)Cell91:695-704)。KDR ECD 结合 VEGF 的 Kd 是大约 5nM。如果噬菌体上针对抗体的表位与受体显著重叠，我们预期噬菌体克隆的结合会随受体加入的逐渐增加而下降。

[0424] 对于用从大肠杆菌表达的纯化 Fab 在蛋白质水平进行的受体阻断测定，(小鼠或人 VEGF)，VEGF 受体固定在平板上是通过直接包被杆状病毒表达的 Flt-1ECD 片断 (Ig 结构域 1-5)(Flt-1D1-5)，或通过包被 293 细胞 - 表达的 KDR-Ig 融合物，该融合物将 KDR ECD(Ig 结构域 1-7) 呈递为用包被在 96- 孔 Maxisorp 免疫平板的山羊抗 - 人 IgG Fcγ (Jackson ImmunoResearch Lab.West Grove,PA) 捕捉的 Fcγ 融合物，并用 0.5％ BSA 和 0.02％ Tween 20 阻断。0.2nM 的生物素化的细菌所表达的 hVEGF 或 mVEGF 先用 3 倍连续稀释的抗 VEGF Fab，G6、Fab-12(AvastinTM 抗体的 Fab)、或 Y0317 的含 0.05％ Tween 20 的 PBS 溶液 (PBST) 温育。在室温温育 1h 后，将混合物转移到 VEGF 受体固定的平板并温育 10 分钟。未被抗 -VEGF 阻断的 VEGF-A 被 VEGF 受体所包被的孔捕捉并被链亲和素 -HRP 偶联物检测，并如上述用 TMB 底物显色。

[0425] 如图 3 所示，通过 $Flt\text{-}1_{D2}$和 KDR 将四个克隆阻断到不同程度。阻断测定的结果提示这四个克隆可能具有 VEGF 上不同的结合表位，然而却与受体结合表位重叠。所述抗体克隆的亲和力不与此阻断测定中通过受体阻断的有效性相关。具有已知表位的噬菌体克隆 Y0959 用作对照。在所述四个新的克隆中，G6 和 B20 似乎具有与 Flt-1 和 KDR 的那些表位充分重叠的表位，因为它们与 mVEGF 的结合在受体片段存在时显著下降。阻断的有效性的差异虽然小，但与多种测定一致。一种预测是，G6 或 B20 与 Fab-12 或其变体 Y0317 和 Y0959 相比，具有与 VEGF 上受体的那些表位匹配得更好的表位 (Muller,Y.A. 等，(1998)Structure 6:1153-1167)。因此，我们继续产生 Fab 蛋白质来确认结合并检验表位。第一个选中 G6 作

进一步研究因为它具有抗 mVEGF 和 hVEGF 的最高的亲和力。

[0426] 结合特异性和中和活性

[0427] 为确定 G6Fab 克隆的结合特异性，用人、小鼠、大鼠和兔 VEGF-A_{165}以及 VEGF 同系物包括小鼠和人的胎盘生长因子 (P1GF-2)，mVEGF-D 和人 VEGF-B 进行 ELISA 测定。人和鼠胎盘生长因子 (P1GF-2)，鼠 VEGF-D，大鼠 VEGF-A 和人 VEGF-B 来自 R&D 系统。被测抗原以 2ug/ml 的浓度包被在 NUNC 96-孔 Maxisorp 免疫平板上。通过蛋白质 G-辣根过氧化物酶偶联物和底物来测量与浓度逐渐增加的 G6Fab 蛋白质的结合。例如，从含有在碱性磷酸酶启动子和分泌前导序列 stII 的 G6Fab 表达构建体质粒的大肠杆菌来制备 Fab 蛋白质，并用蛋白质 G 亲和柱纯化。通过直接 ELISA 来测定结合 VEGF 及其同系物的 G6Fab。用 0.5％ BSA 和 0.05％ Tween 20 于 25℃阻断 VEGF 同系物－包被的孔（以在 PBS 中 2ug/ml 的浓度）。浓度逐渐增加的 Fab 与 VEGF 同系物－包被的孔在 25℃温育 1 小时，然后用 PBT 缓冲液中稀释的抗－人 Fab 抗体辣根过氧化物酶偶联物测定，然后用 TMB 底物显色。也对一些蛋白质进行溶液结合测定，这是通过将 0.5nM 的 G6Fab 与浓度逐渐增加的 VEGF 同系物在 25℃温育 1-2 小时，再用 mVEGF-A 包被的孔捕捉未结合的 Fab 并测定。如图 4 所示，G6Fab 蛋白质与 mVEGF 和 hVEGF 结合同等良好（分别为大约 0.6nM 和 1.4nM）。另外，G6 抗体根本不结合其它 VEGF 同系物，因此对 VEGF 是高度特异的。所述 G6Fab 以对 mVEGF 类似的亲和力结合大鼠和兔子的 VEGF（数据未示）。

[0428] 为检测是否 G6 不仅以高亲和力结合 VEGF 而且能够有效阻断 VEGF 结合 VEGF 受体进行阻断测定，其中测定了 hVEGF 或 mVEGF 在存在浓度逐渐增加的 G6Fab 克隆时与 KDR 的结合。用两种抗 -hVEGF 抗体 Fab-12(Avastin™的 Fab) 和 Y0317 作为对照，它们能够有效阻断 hVEGF 但既不结合 mVEGF 也不阻断其活性。如图 5 所示，G6 以与 Fab-12 或 Y0317 类似的有效性有效阻断 hVEGF 结合 KDR。而且，G6 也能显著阻断 mVEGF 结合 KDR。与此相比，Fab-12 和 Y0317 都不显示对 mVEGF 的阻断作用。

[0429] 因此本发明的新的抗 -VEGF 抗体 G6 是高亲和力抗 -VEGF 抗体，其能够结合并阻断来自人和鼠物种的 VEGF。

[0430] 以细胞为基础的测定

[0431] 为进一步确定新的抗体 G6 的结合特异性和阻断活性，用人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 进行的细胞－为基础的测定，其中试验了多种抗 -VEGF 抗体阻断人或鼠 VEGF 诱导的细胞增殖的能力。基本上用每孔 3000HuVEC 接种 96-孔组织培养平板，并在测定培养基 (F12:DMEM 50:50，补充了 1.5％ (v/v) 渗滤的胎牛血清）中给细胞停止供养料 24 小时。通过鉴定能刺激 90％的最大 DNA 合成的 VEGF 量的首次滴定，来测定用于刺激细胞生长的 VEGF 浓度。然后加入其中有固定量的 VEGF（终浓度 0.1nM) 和浓度逐渐增加的抗 -VEGF Fab 的新鲜测定培养基。温育 24 小时后，用每孔 0.5μCi 的 [^{3}H] 胸腺嘧啶脉冲 (pulse) 细胞 24 小时，并收集到 96-孔滤过平板来通过 TopCount gamma 计数器计数。在这里通过掺入含氚 (tritiated) 胸腺嘧啶来测定 DNA 合成。此测定中，用作对照的抗 -VEGF 抗体是 Fab-12 和 Y0317。

[0432] 如图 6 所示，G6 抗体显著降低了 hVEGF 和 mVEGF 促进 HUVEC 增殖的能力。碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 试验在这里作为对照说明了本测定使用的抗 VEGF Fab 无一对宿主细胞具有非特异性毒性。

[0433] (c)G6 和 B20 抗 -VEGF 抗体的亲和力提高

[0434] 选中两个新的抗体克隆 G6 和 B20 进一步提高结合亲和力。为提高亲和力，将轻链 CDR 的多个被选残基随机化，因为所述两个克隆来自只具有随机化的重链和固定化的轻链的文库。选出接触表面的 CDR 残基和在天然抗体序列的 Kabat 数据库中的高变残基。用合适的简并密码子的定点诱变来产生模拟轻链上每个 CDR 位点的天然免疫成员库的氨基酸多样性（图 7）。首先进行分选，这是通过将固定的 hVEGF 或 mVEGF 上的文库加到 Maxisorp 96- 孔平板来使结合物的回收最大化，之后用浓度逐渐降低的生物素化的 hVEGF 或 mVEGF 作为两条分别的选择途径来进行溶液分选。基于所述克隆的初始亲和力来选择生物素化的 VEGF 的浓度，从而计量 (gauge) 分选压力。在将所述噬菌体文库用生物素化的 VEGF 初始温育之后，通过将噬菌体结合物与 1000 倍过量的未生物素化抗原在溶液中用不同时间长度、在不同温度温育来增加选择压力，之后用包被在 96- 孔 Maxisorp 平板上的中性链亲和素捕捉。

[0435] 一个上述方法的例子是，进一步提高具有 1nM 亲和力的 G6 的亲和力。第一轮的分选使用固相 - 支持方法来捕捉所有仍结合 VEGF 的克隆，然后在第二轮的分选中，将所述噬菌体文库与 1nM 的 VEGF 温育。然后，所述溶液结合方法使用 1nM 生物素化的 hVEGF 来选择大部分结合物。捕捉前，加入 1uM 未生物素化的 hVEGF 并在室温 (RT) 温育 15 分钟来竞争去掉解离速率快的结合物。然后在接着的几轮（第 3 和第 4 轮）分选中向溶液分选中施加更多的选择压力，这是通过在 37℃使用生物素化不高的 hVEGF(0.1nM) 来选择，并且使用 100nM 未生物素化的 hVEGF 30 分钟或更长时间 (2 小时或 6 小时)，来竞争去掉解离速率快的结合物并得到解离速率慢的结合物。

[0436] 用相同的策略来改进 B20 克隆，但由于它对 hVEGF 的低亲和力 (IC50 ～ 150nM) 使用了较不严格的条件。该 mVEGF 选择途径沿用对 hVEGF 所用的相同方法和条件。通过洗脱的噬菌体滴度与非生物素化的靶选择的比率来计算富集程度。分选后，用如上所述的高通量单点竞争性结合 ELISA 来迅速筛选出亲和力提高的克隆。

[0437] 此测定中，用少量 hVEGF 或 mVEGF(10nM) 来从以 G6- 为基础的噬菌体文库筛选 51 个克隆并从以 B20- 为基础的噬菌体文库筛选 110 个克隆，以野生型的 G6 和 B20 结合物为对照。选出多个改进的 G6 克隆，统称为 G6-II 变体，并显示出对人和鼠 VEGF 显著提高的结合亲和力，与野生型克隆的噬菌体 IC50 值相比超过一百倍（图 7）。发现具有很多独特序列的克隆具有提高的亲和力，这表明存在很多能容纳被选克隆重链的轻链。有趣地是我们发现一些克隆的结合特异性发生了改变。这表明轻链能够充分调节重链与其抗原的相互作用以改变其特异性。对于克隆的序列，大多数 G6-II 克隆与 G6 不同仅在于它们的第三个轻链 CDR(CDR-L3)。

[0438] 为产生作亲和力和活性测定的 Fab 蛋白质或 IgG 蛋白质，我们将可变区克隆到 Fab 表达质粒来在大肠杆菌或哺乳动物细胞中表达（对噬菌粒载体的修饰通过缺失编码噬菌体外壳蛋白 p3 的 C- 末端结构域的序列并在重链第一恒定区末端的终止密码子下游加入大约 20 个核苷酸的结合核糖体的终止序列实现）。通过使转化的 34B8 大肠杆菌细胞在 AP5 培养基中于 30℃生长 24 小时，如 (Presta, L 等，(1997)Cancer Res 57:4593-4599) 所述来产生 Fab 蛋白质。用蛋白质 A 柱纯化 IgG 并用蛋白质 G 亲和层析纯化 Fab。通常，Fab 产量在小规模摇瓶生长中是 5-10mg/L，在发酵生长中是 0.5-3g/L。IgG 的产生在 10-50mg/L 小

规模培养物中较高，一些克隆会出现克隆差异。

[0439] 选择三个改进的 G6-II 克隆 G6-8, G6-23 和 G6-31（见图 7 中轻链 CDR 的残基改变）来制备 Fab 蛋白质作亲和力测定，通过受体阻断测定来定位表位，并在 HuVEC 生长抑制测定中研究活性。为测定抗 -mVEGF Fab 的亲和力，我们在 25℃和 37℃用在～ 100 效应单位 (RU) 的固定的 mVEGF 或 hVEGF CM5 芯片，进行了在 BIAcore™-2000 或 BIAcore™-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) 的表面等离振子共振测定（见 Chen, Y. 等，(1999) J. Mol Biol293:865-881 的描述）。简而言之，用盐酸 N- 乙基 -N'-(3- 二甲氨丙基)- 碳二亚胺 (carbodiimide)(EDC) 和 N- 羟基琥珀酰亚胺 (NHS) 根据生产商的说明书活化羧甲基化的葡聚糖生物传感器芯片 (CM5, BIAcore Inc.)。在以 5ul/ 分钟的流速注射前，将人或鼠 VEGF 用 10mM, pH 4.8 的乙酸钠稀释到 5ug/ml（～ 0.2uM），来获得大约 100 的效应单位 (RU) 的偶联蛋白质。之后注射 1M 的乙醇胺来阻断未反应的组。为了作动力学测量，将两倍连续稀释的 Fab(100 到 0.78nM 或 3nM 到 500nM) 在 25℃以大约 25ul/ 分钟的流速在含 0.05% Tween 20(PBST) 的 PBS 溶液中注射。结合速率 (k_{on}) 和解离速率 (k_{off}) 用简单的一对一的 (one-to-one)Langmuir 结合模型 (BIAcore Evaluation Software version 3.2)，通过同时填入结合和解离传感图来计算。平衡解离常数 (Kd) 被计算为 k_{off}/k_{on} 比率。

[0440] 因为亲和力提高的 G6 变体的 k_{on} 用 BIAcore 评价方法中的可用结合模型不会得到满意的统计结果，也进行使用噬菌体 - 展示型蛋白质的溶液竞争性结合测定来测量那些抗体在平衡时的相对亲和力。噬菌体上展示的 VEGF 与 Fab 的连续稀释液在室温温育 20 小时来达到平衡，未结合的 VEGF- 噬菌体主要用 G6Fab 捕捉 (10 分钟）并用抗 -M13-HRP 和底物 TMB 如上测量。溶液竞争性结合测定的第二种形式是如下进行的，其中 Fab 展示在噬菌体上并与 VEGF 的稀释物相互作用来达到平衡 (20 小时），未结合的 Fab 被捕捉到 VEGF 包被的 96 孔平板上并如上测量。取这两个 IC50 值的平均值作为最终的 IC50 来得到结合亲和力。Fab 与 mVEGF 的结合只用第二种形式测定，因为没有针对 mVEGF 展示型噬菌体的试剂。

[0441] 从初始的 SPR 试验可注意到显著的 k_{on} 提高。例如，我们发现 G6-23 对人和鼠 VEGF 在 25℃和 37℃具有很显著的结合速率提高，且解离速率下降得少（图 8）。相对 G6，G6-31 的 k_{on} 也提高了（数据未示）。另外，溶液竞争性结合测定证实 G6-23 是亲和力提高最多的克隆，它对于 hVEGF 和 mVEGF 的高亲和力的 IC50 是 20pM（图 7）。

[0442] 也进行荧光猝灭测定来测定较高亲和力的 G6 系列抗体的 k_{on} 速度。因此，三个亲和力成熟的 Fab(G6-8，G6-23 和 G6-31) 被纯化为 Fab 蛋白质，并且它们对 mVEGF 的亲和力通过使用溶液中的荧光猝灭的结合速率（结合速率 k_{on}）（表 1 和图 30A 和 B) 来与 G6 比较。

[0443] 表 1.

[0444]

克隆	亲和力		
	k_{on} (10^5 M^{-1} S^{-1})	K_{off} (10^{-4} S^{-1})	Kd (nM)
G6	1.75 (1.93)	1.6	0.91
G6-23	56.6	1.21	0.021
G6-31	21.6	0.35	0.016
G6-8	16.8	1.29	0.077

[0445] 如下进行荧光猝灭测定。用 Fab 和 VEGF 复合时荧光强度改变来测定结合速率，如对于 Fab-12 变体和 VEGF 的结合速率的测定 (Marvin J.S. and H.B. Loman (2003) Biochemistry 42:7077-7083)。我们先用 8000- 系列的 SLM-Aminco 分光光度计 (Thermo-Spectronic) 测定了在激发波长 280nm 的 G6 (或变体)-VEGF 复合物的荧光强度低于各个组分的总和，这是通过在 25℃将 100nM VEGF 加入含 20nM Fab 的 pH 7.2 的 PBS 溶液的搅拌样品池 (stirred cuvette) 中进行的。然后，将浓度逐渐增加的 VEGF (100-400nM) 与等体积的 40nM Fab 在装备了停留仪 (stop-flow) (Aviv Instruments) 的分光光度计中混合，来观察在 25℃的荧光强度下降的速度。对于每个试验，对每种浓度进行九次测量并拟合成单指数曲线 (single-exponential curve)。然后将观察到的速率相对于 VEGF 浓度作图作准一级分析 (pseudo-first order analysis)，斜率是结合速率。进行两到三个独立试验，差别在 50％内。

[0446] 用 SPR 方法估计的改进克隆的 k_{on} 比在溶液为基础的荧光猝灭测定中的测量值低～ 3-6 倍，而来自 SPR 的亲代 G6Fab 的 k_{on} 测量值在统计学上是可靠的并在用荧光猝灭测定的 1.2- 倍差别以内。用 BIAcore SPR 技术作快速结合速率测量的结果可能受复合物流体动力学的限制，或者亲代克隆和亲和力提高的克隆之间的蛋白质表现可能有些差别，尽管在这些蛋白质没有观察到凝聚问题。基于荧光测定，G6-8、G6-31 或 G6-23 这三种 Fab 在结合速率上分别超过 G66、8 或 20 倍。Fab-G6-31 在解离速率上也显示了～ 4 倍提高，结果是 Fab-G6-31 的亲和力 (K_d = 16pM) 和 Fab-G6-23 的亲和力 (K_d = 21pM) 比 G6 亲代 (K_d = 910pM) 提高了～ 40-60 倍。与溶液相竞争测定相一致，G6-31 的 IC_{50} 值 (30pM) 或 G6-23 的 IC_{50} 值 (10pM) 相比 G6 (0.67nM) 提高了 20-60 倍。我们在五种其它重链序列应用了轻链亲合力成熟化策略，并且已经观察到结合亲和力提高了 10- 到 30- 倍 (数据未示)。与 G6 不同，很多提高的克隆引入了对于所有三个轻链 CDR 的新序列。因此，我们发现所述三种 G6 变体具有超过 G6 的对人和鼠 VEGF 的提高的结合亲和力，主要是提高的结合速率 (on rate 或 k_{on})。G6-23 具有最高的结合速率之后是 G6-8 然后是 G6-31。G6-23 的解离速率 (off rate 或 k_{off}) 提高了 2-3 倍，G6-31 对 hVEGF 或 mVEGF 的解离速率分别提高了 8 或 13 倍。与 Fab-12 和 Y0317 相比，G6 和 G6-23 具有显著不同的结合动力学 (图 32)。G6-23 具有与 Y0317 类似的 Kd 但动力学较快，其结合速率快至超过 10^6 ($M^{-1}s^{-1}$)，它具有在 1-2x10^{-4} s^{-1} 的中等解离速率 (off rate 或 k_{off})，而 Y0317 具有 3x10^4 $M^{-1}s^{-1}$ 的慢 k_{on} 和～ 5x10^{-6} s^{-1} 的很慢的 k_{off} (图 32)。

[0447] 溶液竞争结合测定使用了用连续稀释的纯化Fab或IgG蛋白质平衡的生物素化蛋白质抗原，而且未结合的生物素-抗原用包被在Maxisorb平板上的固定Fab或IgG捕捉并用链亲和素偶联的HRP检测。或者，Fab或IgG蛋白质用连续稀释的蛋白质抗原平衡，并且未结合的Fab或IgG用固定的抗原并用蛋白质A-HRP检测。

[0448] 对于使用纯化Fab的VEGF受体阻断测定，VEGF受体可通过直接包被Flt-1ECD片段(Ig结构域1-5)($Flt\text{-}1_{D1\text{-}5}$)固定在平板上，或通过先用山羊抗-人IgG Fcγ(Jackson ImmunoResearch Lab.West Grove,PA)包被，然后用KDR ECD(Ig结构域1-7)为二聚体的KDR-IgG融合物受体处理，而把VEGF受体固定在96-孔Maxisorp免疫平板上。然后用0.5％BSA和0.02％Tween 20阻断所述平板。将毫微摩尔以下浓度的生物素化的hVEGF或0.2nM的mVEGF与三倍连续稀释的抗VEGF Fab、G6、G6-II(G6-8、23和31)、Fab-12，或Y0317的PBST溶液温育。在室温温育1小时后，将混合物转移到含有固定的VEGF受体的平板并温育10分钟。不被抗-VEGF阻断的VEGF-A被VEGF受体包被的孔捕捉，并如上通过链亲和素-HRP偶联物检测并用TMB底物显色。结果显示与初始的G6相比，所选的G6-II Fab事实上对hVEGF和mVEGF具有提高的阻断活性。已经在G6和B20噬菌体展示克隆观察到了强的阻断效应，这提示在VEGF上它们的结合表位与针对受体的表位重叠。G6Fab也有效显示阻断人和鼠VEGF与Flt-1ECD的结合(图31)。与此相比，与结合特异性一致，Fab-12只阻断hVEGF但不阻断mVEGF结合受体。对hVEGF的亲和力提高的Fab-12变体(Kd＝20pM)，Y0317反而对mVEGF具有弱一些的亲和力(在25℃Kd～300nM,Y.Chen和H.Lowman未公开的结果)，并显示在高浓度时对mVEGF的轻微的受体阻断活性。

[0449] 如上所述在内皮细胞生长测定(HuVEC)中进行对VEGF活性的抑制。G6-II象G6一样具体抑制由人和鼠VEGF刺激的人脐静脉内皮细胞的生长，但不抑制由人碱性成纤维生长因子(bFGF)刺激的生长。抑制50％由人和鼠VEGF刺激的细胞生长所需的浓度(HuVEC IC50)与在37℃用BIAcore或溶液结合型ELISA测定所测量的亲和力极为相关。G6-23和G6-31与G6相比显示，在抑制受hVEGF或mVEGF刺激的HuVEC生长上至少提高了100倍。也在相同测定中测量的Fab-12和Y0317Fab用作对照。Fab-12不显示与mVEGF的可测量结合，而Y0317Fab能以350nM的亲和力结合mVEGF。因此，如预期那样，Y0317和Fab-12对mVEGF介导的HUVEC生长不显示任何抑制作用。我们发现很多具有不同轻链的G6-II变体能具有提高的亲和力，并且溶液结合测定也能预测它们在HuVEC细胞测定中作为抑制剂的效力。

[0450] 将G6-23与VEGF的结合与G6以及Fab-12与VEGF的结合相比。如图8所示，G6-23对于结合hVEGF和mVEGF结合速率显著提高。尽管G6-23的解离速率基本与G6类似，G6-23对于hVEGF和mVEGF的总体Kd优于G6的至少大约7倍。

[0451] 实施例2-在G6和G6-23抗体上VEGF结合位点的定位

[0452] 通过鸟枪法丙氨酸和类似物扫描来功能性定位G6和G6-23

[0453] 通过鸟枪法丙氨酸(shotgun alanine)和类似物扫描(homolog scanning)对G6和G6-23进行功能性定位是为了鉴定对结合hVEGF重要的残基，并发现为结合VEGF而可被进一步改进的残基。我们制备了组合噬菌体文库，它允许分别的文库中的重链或轻链CDR残基为丙氨酸或野生型(丙氨酸扫描)，或同源氨基酸或野生型(类似物扫描)。

[0454] 鸟枪法扫描文库的诱变寡核苷酸

[0455] 使G6和G6-23抗体中的CDR残基随机化的鸟枪法丙氨酸(A)-和类似物(H)-扫描文库构建体的如下的诱变的寡核苷酸，是用前面描述的鸟枪法密码子(Vajdos等，(2002) J.Mol Biol 320:415-428)来设计的。等摩尔的DNA简并性用IUB密码(K = G/T,M = A/C,R = A/G,S = G/C,V = A/C/G,W = A/T,Y = C/T)来代表，而且简并密码子以粗体显示。所有如下寡核苷酸是通过Genentech DNA合成组来制备的。

[0456]

寡聚体	序列
H1-A	GCA GCT TCT GGC TTC ACC ATT **KCC GMT KMT KS G** ATA CAC TGG GTG CGT CAG (SEQ ID NO: 3)
H2-A	AAG GGC CTG GAA TGG GTT **GCA GST ATT RCT CC T GST GST GGT KMT ACT KMT** TAT GCC GAT AGC GTC AAG GGC (SEQ ID NO: 4)
H3-A	ACT GCC GTC TAT TAT TGT GCA **CGC KYT GYT KY T KYT SYT SCA KMT** GCT ATG GAC TAC TGG GGT CAA (SEQ ID NO: 5)
L1-A	ACC TGC CGT GCC AGT **SMA GMT GYT KCC RCT G ST** GTA GCC TGG TAT CAA CAG AAA C (SEQ ID NO: 6)
L2-A	CCG AAG CTT CTG ATT **KMT KCC** GCA TCC **KYT** CT C **KMT** TCT GGA GTC CCT TCT CGC (SEQ ID NO: 7)
L3-A1	GCA ACT TAT TAC TGT **SMA** CAA **KCC KMT RCT RC T** CCT **SCA** ACG TTC GGA CAG GGT ACC (SEQ ID N O:)
L3-A2	GCA ACT TAT TAC TGT **RMA** CAA **GST KMT GST RM**

[0457]

	C CCT **KSG** ACG TTC GGA CAG GGT ACC (SEQ ID NO: 8)
H1-H	GCA GCT TCT GGC TTC ACC ATT **KCC GAM TWC YKG** ATA CAC TGG GTG CGT CAG (SEQ ID NO: 9)
H2-H	AAG GGC CTG GAA TGG GTT **GCA GST RTT ASC SCA KCT GST GST TWC ASC TWC** TAT GCC GAT AGC GTC AAG GGC (SEQ ID NO: 10)
H3-H	ACT GCC GTC TAT TAT TGT GCA **CGC TWC RTT TWC TWC MTC SCA TWC** GCT ATG GAC TAC TGG GGT CAA (SEQ ID NO: 11)
L1-H	ACC TGC CGT GCC AGT **SAA GAM RTT KCC ASC KCT** GTA GCC TGG TAT CAA CAG AAA C (SEQ ID NO: 12)
L2-H	CCG AAG CTT CTG ATT **TWC KCC** GCA TCC **TWC** CTC **TWC** TCT GGA GTC CCT TCT CGC (SEQ ID NO: 13)
L3-H1	GCA ACT TAT TAC TGT **VAR VAR KCC TWC ASC ASC** CCT **SCA** ACG TTC GGA CAG GGT ACC (SEQ ID NO: 14)
L3-H2	GCA ACT TAT TAC TGT **VAR VAR GST TWC KCT RAC** CCT **TKG** ACG TTC GGA CAG GGT ACC (SEQ ID NO: 15)

[0458] 鸟枪法扫描文库构建体的噬菌粒模板载体

[0459] (A) 噬菌粒 pV350-2b

[0460] 以前用来显示抗 EGF- 相关的结合受体 2(ErbB2) 的胞外区 (ECD) 的人源化抗体 h4D5Fab 的噬菌粒 pV0350-2b 在 M13 噬菌体表面上是单价的，并且在重链 (hc) 的所有三个 CDR 中包含终止密码子 (TAA)，它被用作 G6 重链鸟枪法 - 扫描文库构建体的模板。

[0461] 噬菌粒 pV0350-2b 更具体源自 pS0643 噬菌粒。噬菌粒载体 pS0643(也称为 phGHam-g3，例如美国专利 5,688,666，实施例 8) 包含 pBR322 和 f1 复制起点，氨苄青霉素抗性基因，大肠杆菌碱性磷酸酶 (phoA) 启动子 (Bass 等，(1990)Proteins 8:309-314)，与人生长激素 (hGH) 的残基 1-191 融合的 stII 分泌信号序列的编码序列，和 M13 噬菌体的蛋白质 III 的 C- 末端残基 267-421 的编码序列 (如下为 cP3 或 pIII)。pS0643 噬菌粒也包含

XbaI 位点和在 hGH 的残基 191 后的琥珀终止密码子。stII 分泌信号序列能将蛋白质运到细菌细胞的周质（例如抗体的轻链区 (LC)）。从 pS0643 载体去除人生长激素 (hGH) 的编码序列，并用编码与 stII 分泌信号在阅读框内连接的人源化抗 -Her2Fab 片段（“h4D5”序列）的 NsiI/XbaI 核酸片段取代 (humAb4D5-8 的序列见 Carter 等，(1992)PNAS 89:4285-4289 其中或美国专利 5,821,337)。重链片段和 cP3 之间的琥珀终止密码子缺失，因为此修饰已经显示提高了噬菌体上展示的 Fab 水平。

[0462] h4D5 抗体是人源化的抗体，它特异性识别癌 - 相关性抗原 Her-2(erbB2)。h4d5 序列是用 humAb4D5 版本 8（“humAb4D5-8”）的序列和经改造以在 PCR 产物中产生 5’ NsiI 位点和 3’ XbaI 位点的引物通过聚合酶链式反应获得的 (Carter 等，(1992)PNAS 89:4285-4289)。用 NsiI 和 XbaI 切割所述 PCR 产物并连接到 pS0643 噬菌粒载体中。h4D5 核酸序列编码修饰的 CDR 区，该区来自小鼠单克隆抗体，该抗体对大部分的人共有序列 Fab 框架中的 Her-2 特异。具体的说，所述序列包含 VH 和 CH1 结构域 (HC 区）上游的 kappa 轻链 (LC 区）。制备抗 -Her-2 抗体并鉴定可变区序列的方法在美国专利 5,821,337 和 6,054,297 中披露。包含人源化 4D5（版本 8）的 pS0643 质粒被进一步地修饰。例如，用定点诱变将单纯疱疹病毒 I 型葡糖蛋白质 D 表位标签 (gD 标签 -MADPNRFRGKDLGG(SEQ ID NO:17)) 加到阅读框架内 LC 的 c- 末端。在 LC 下游的终止密码子之后，核糖体结合位点和编码 stII 信号序列的核酸分子与 HC 序列的 N- 末端连接。结果，所述 HC 序列和与 M13 噬菌体的次要外壳蛋白 p3(cP3) 的 C- 末端结构域都在阅读框架内。因此，展示在噬菌体上的 Fab 可从一个构建体产生。此 Fab 噬菌粒载体被称为 pV0350-2b，并在图 1 中示意说明。pV0350-2b 中的轻链基因通过突变几个其它的氨基酸残基，例如 Arg66 突变为 Gly 且 S93 突变为 Ala 来被进一步修饰。

[0463] 为产生展示在噬菌体上的 $F(ab)'_2$，通过盒式诱变向 HC 和 cP3 序列之间插入二聚体化的亮氨酸拉链 GCN4 序列 (GRMKQLEDKVEELLSKNYHLE NEVARLKKLVGERG)(SEQ ID NO:18) 来进一步修饰所述 PV0350-4 载体。所述 GCN4 亮氨酸拉链将两套 LC/HC-cP3 融合多肽一起带到大肠杆菌周质，并在噬菌体表面呈递所述二聚体。此 F(ab)’2 噬菌粒载体被称为 pV0350-4，并在图 1 中示意说明。

[0464] 为了 G6-23 重链的鸟枪法 - 扫描文库的构建，通过用 Kunkel 诱变方法 (K unkel 等，(1991)Methods Enzymol 204:125-139)) 将 G6-23 CDRL3 序列引入 pV0350-2b 噬菌粒来构建噬菌粒 pW0448-2。也以 pV0350-2b 作为对于 G6 和 G6-23 轻链的鸟枪法 - 扫描文库的模板产生噬菌粒 pW0448-1，所述文库包含 G6 的重链可变区和轻链中所有三个 CDR 中的终止密码子 (TAA)。

[0465] 鸟枪法扫描文库的构建

[0466] 噬菌体 - 展示文库是用 Kunkel 诱变方法如所述构建的 (Kunkel 等，1991, 见上文）。总共产生了八个文库 ：hcA-G6，hcA-G6.23，lcA-G6 和 lcA-G6.23 是 G6 和 G6-23 的重链 (hc) 或轻链 (lc) 的丙氨酸扫描文库 ；hcH-G6，hcH-G6.23，lcH-G6 和 lcH-G6.23 是同系物扫描文库。在所有三个重链或轻链的 CDR 中包含 TAA 终止密码子的模板在诱变反应时同时用带设计的简并密码子的上述诱变寡核苷酸来修复。诱变后，使 10ug DNA 通过电穿孔进入大肠杆菌 SS320 细胞（～ 10^{11} 个细胞）(Sidhu 等，(2000)Methods Enzymol 328:333-363)，使所述细胞在补充了 M13-KO7 辅助噬菌体 (New England Biolabs)，50ug/ml 羟苄青霉素

(carbenicillin) 和卡那霉素的 2YT 肉汤中于 30℃过夜生长。文库大小为 $2\text{-}5\times10^9$。通过用 PEG/NaCl 沉淀来从培养基浓缩噬菌体，并在磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中重悬，如上所述 (Sidhu 等，2000, 见上文)。

[0467] 文库分选和筛选测定

[0468] 将蛋白质靶，VEGF 或抗 -gD 标签抗体 (由 Genentech 研究组提供) 于 4℃过夜固定在 NUNC(Roskilde, Denmark)96- 孔 Maxisorp 免疫平板上，分选前用牛血清白蛋白 (BSA, Sigma) 在室温 (RT) 阻断所述平板 2 小时。将来自上述制备物的噬菌体文库 (～ 10^{13} 噬菌体 /ml) 在靶 - 包被的免疫平板上在室温温育 1 小时来使噬菌体结合。然后用 PBS 和 0.05％ Tween 20(PST) 缓冲液洗涤所述板 15 次，用 0.1M HCl 洗脱结合的噬菌体 15 分钟再用 1.0M Tris 碱中和。使洗脱的噬菌体在大肠杆菌 XL1-blue(Stratagene) 中增殖以作下一轮的选择。

[0469] 选自第二轮淘选的单个克隆在 96- 孔平板中用 150ul 补充了 50ug/ml 羟苄青霉素和 M13-VCS 辅助噬菌体 (1:2500)(Stratagene) 的 2YT 肉汤于 37℃过夜生长。将培养物上清直接用于噬菌体竞争性酶联免疫吸附测定 (噬菌体 ELISA) 中，来筛选结合了包被在平板上的靶蛋白质的功能性噬菌体 - 展示的 G6 或 G6-23Fab 变体 (Sidhu 等，2000，见上文)。将对 VEGF 抗原和抗 -gD 标签抗体都显示阳性噬菌体 ELISA 信号的克隆进行 DNA 序列分析。

[0470] DNA 测序和分析

[0471] 来自上面筛选的功能性克隆在含 100ul 的 2YT 肉汤和 50ug/ml 羟苄青霉素的 96- 孔平板中于 37℃生长 2 小时。用少量的 (1 ～ 2ul) 培养基上清作为 PCR 的模板 (GeneAmp® PCR System 9700, Applied Biosystems)，用测序引物扩增包含轻链和重链基因的噬菌粒 DNA 片段，在扩增片段的 5’末端添加 M13(-21) 通用序列，从而利于在测序反应中使用 M13 正向引物。96- 孔模式的扩增的 DNA 片段用 Big-Dye 终止子测序反应来测序，并在 ABI Prism 370096-capillary DNA 分析仪 (PE Biosystems, Foster City, CA) 上通过 Genentech DNA 测序组来分析。用如前所述的程序 SGCOUNT(Weiss 等，(2000)PNAS USA 97:8950-8954) 分析所述序列。

[0472] 对选自抗 VEGF 抗原的各个文库中括号里的如下编号的功能性克隆进行 DNA 序列分析：hcA-G6(107)，hcA-G6-23(124)，lcA-G6(111)，lcA-G6-23(102)，hcH-G6(111)，hcH-G6-23(135)，lcH-G6(106)，lcH-G6-23(97)。对于来自抗 -gD 标签抗体结合选择法的克隆：hcA-G6(108)，hcA-G6-23(130)，lcA-G6(116)，lcA-G6-23(98)，hcH-G6(120)，hcH-G6-23(122)，lcH-G6(111)，lcH-G6-23(102)。

[0473] Fab G6 和 G6-23 点突变体及它们的亲和力测定

[0474] 为了产生 G6 和 G6-23Fab 突变体作亲和力测定，我们使用了以前修饰的来自噬菌体 - 展示载体的 Fab 表达质粒，其带有大肠杆菌碱性磷酸酶 (phoA) 启动子 (Presta 等，(1997)Cancer Res 57:4593-4599)。每个点突变体用 Kunkel 定点诱变方法 (Kunkel 等，1991, 见上文) 用为在 CDRs 内带点突变而设计的寡核苷酸来构建。为产生突变体，将表达质粒转化到 34B8 大肠杆菌细胞中，选出单个菌落并在补充了 25ug/ml 羟苄青霉素的完全 C.R.A.P. 培养基中于 30℃生长 24 小时 (Presta 等，1997, 见上文)。通过蛋白质 G 高捕捉 (trap) 柱 (Amersham Pharmacia) 纯化表达的重组蛋白质并用 UV 吸收法在 280nm 定量 (Presta 等，1997, 见上文)。G6 和 G6-23Fab 突变体的结合亲和力用竞争性溶液结合型

ELISA用所述的hVEGF展示型噬菌体来评价。由于每个点突变导致的野生型VEGF噬菌体结合活性的倍数下降通过用G6或G6-23点突变体的IC_{50}分别除以野生型G6或G6-23Fab的IC_{50}来确定。

[0475] 对于Fab G6和G6-23变体的Biacore™结合分析

[0476] 对于结合动力学，如前所述(Karlsson& Fält, (1997) J. Immunol Methods200:121-133)使用BIAcore™-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)进行表面等离振子共振(SRP)测定。用盐酸N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺(carbodiimide)(EDC)和N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)根据生产商的说明书活化羧甲基化的葡聚糖生物传感器芯片(CM5, BIAcore Inc.)。在以5ul/分钟的流速注射前，将人VEGF(hVEGF)用10mM，pH 4.8的乙酸钠稀释到5ug/ml(～0.2uM)，来获得大约100的效应单位(RU)的偶联蛋白质。之后注射1M的乙醇胺来阻断未反应的组。为了作动力学测量，将G6或G6-23Fab变体的两倍连续稀释物(0.78nM到500nM)在25℃以25ul/分钟的流速以0.05％ Tween20(PBST)的PBS溶液中注射。结合速率(k_{on})和解离速率(k_{off})用简单的一对一的Langmuir结合模型(one-to-one Langmuir binding model)(BIAcore Evaluation Software version 3.2)来计算。平衡解离常数(Kd)被计算为k_{off}/k_{on}比率。基于噬菌体文库的选择，对于结合VEGF而言，重链CDR2中的两个残基优选为丙氨酸或类似的氨基酸：HC-Y58优选为丙氨酸，HC-I51优选为缬氨酸。然后我们产生了带单个突变的突变体蛋白质Fab，来证实从噬菌体文库的发现。图9顶部的图显示了突变体G6-23-Y58A(G6-23.1)(50nM)相对于G6-23结合人VEGF包被的芯片提高了结合的结合速率的BIAcore分析结果，而G6-23相对于G6已经具有了显著提高的结合速率。底部的图显示了突变体G6-Y58A(G6-1)或G6-I51V(G6-2)结合VEGF包被的芯片的BIAcore分析结果。两者均具有相对于G6提高的结合速率。事实上，双突变体(Y58A/I51V)对于G6和G6-23而言对结合速率的提高具有叠加的作用。

[0477] 鸟枪法扫描G6和G6-23的结果

[0478] 鸟枪法扫描G6和G6-23抗体的结果表明重链CDR侧链在与hVEGF结合的相互作用中起主要作用。定位在G6Fab的X-射线晶体结构上时，功能性重要的残基的组合代表了功能表位的一部分，这由直接接触hVEGF的残基来限定。所述鸟枪法丙氨酸-扫描结果显示功能性表位包含溶剂-可接触的嵴(ridge)，该嵴由重链上残基Y32, W33, G54, V96, F97, F98, L99和Y100a以及轻链上的Y49组成。有趣的是，鸟枪法同系物-扫描所显示的功能性重要的残基的数量显著较小，且其包含在鸟枪法丙氨酸-扫描中功能性重要的残基组中。这些热点位置是W33，G54，V96，F97和L99，它们构成了在两次扫描中重叠的小片(patch)位置，提示此表面使其精确接触抗原hVEGF，甚至同源的氨基酸取代都是破坏性(disruptive)的。G55仅在同系物扫描时被丙氨酸取代，且它是高破坏性的，所以我们相信G55也在上述小片位置内。

[0479] 对重链进行两种扫描所显示的其它功能性重要的残基G50和T52不是G6的溶剂-可接触表面的一部分，因为根据结构信息它们被埋藏在内部，作为靠功能表位内残基堆积的支架侧链，支撑表位使其处于有结合能力的构型(C. Wiesmann，未公开结果)。对于G6的CDR-H3中的F95，在丙氨酸-扫描中此位置的丙氨酸取代确实是破坏性的；但此残基能够容忍同系物-扫描中的酪氨酸取代，这表明它的作用在于维持抗原结合位点的结构完整性，这通过结构信息也已经确认。

[0480] 对于Y32,F98和Y100a,结构信息表明这些表面残基是关键的并结合hVEGF时代表了所有重链埋藏表面面积的30%。在这些残基的丙氨酸取代对于亲和力确实是破坏性的,显著功能性比率(significant function ratios)大于30($F_{wt/mut}$值),但有趣的是,它们容忍了同源性氨基酸取代(将Tyr取代为Phe及相反),这表明这些位置的芳香环产生了与hVEGF抗原的重要相互作用,而且加入或移出羟基不会产生更多影响,这与上述支架残基是显著不同的。

[0481] 两种鸟枪法扫描都鉴定了重链中的新突变来进一步提高亲和力,它们是I51V和Y58A。此令人感兴趣的发现通过产生Fab点突变体并用竞争性ELISA和BIAcore™检测结合活性而得到证实(图23和图18)。因为I51和Y58不是结构表位的成员(C.Wiesmann,未公开结果),相信带单个或两个突变的亲和力提高,尤其是在结合速率上的提高,不是引入与抗原hVEGF的新接触造成的,而可能是通过最优化CDR-H2环的结构完整性,才使其与抗原结合的能力更强。

[0482] 基于结构表位,G6轻链CDR残基代表了总结构表位表面的25%($878Å^2$)(C.Wiesmann,未公开结果)。有趣的是,在两种鸟枪法扫描中都显示功能性重要性的唯一残基是CDR-L2中的Y49,其只占总结构表位表面的2%,这表明轻链中的大多数结构表位残基不涉及与hVEGF抗原的赋有成效的(energetic)接触。此结果提示G6轻链在结构上比功能上更重要,因为它仍保持与第一次分离出G6的展示噬菌体上抗体文库所用的模板4D5相同的序列(Carter等,1992)。

[0483] 实施例3-G6和G6-23衍生的抗体

[0484] (a)用来选择的文库

[0485] 通过从实施例2所述的鸟枪法丙氨酸和同系物扫描文库分选噬菌体来获得另外的抗-VEGF抗体。具体地,在具体残基,允许被扫描的残基变更为野生型或丙氨酸(丙氨酸扫描),或野生型或同系物残基(同系物扫描)(图14A和B)。对于G6,分别在G6轻链和重链进行鸟枪法丙氨酸和同系物扫描,得到四个文库。对于G623,在G623轻链进行鸟枪法丙氨酸和同系物扫描,并在G623重链进行鸟枪法同系物扫描,得到三个文库。没有制备G623鸟枪法丙氨酸扫描文库,因为如上所讨论,G623是高亲和力抗体,其中大多数对结合关键的残基位于重链上。突变重链残基为丙氨酸,意味着截短重链氨基酸侧链,会很可能破坏结合并产生较低亲和力的抗体变体。

[0486] (b)选择抗-VEGF抗体

[0487] 第一轮中,用平板分选策略来选择。通过将孔与5ug/ml蛋白质靶在4℃过夜温育使人VEGF(hVEGF,Genentech Research Groups提供)固定在96-孔Maxisorp免疫平板(NUNC)上。用1%胎牛血清白蛋白(BSA,Sigma)在室温阻断所述平板30分钟,之后又加入1% Tween 2030分钟。将上述的噬菌体文库以~1E13噬菌体/ml的浓度在hVEGF包被的免疫平板上在室温振荡温育1小时,来使所述噬菌体展示的Fab与靶结合。结合后,用补充了0.05% Tween 20的PBS洗板15次。通过将孔与0.1M HCl温育30分钟来洗脱结合的噬菌体。用pH 11的1.0M Tris碱中和洗脱物。用洗脱的噬菌体和M13-K07辅助噬菌体(New England Biolabs)感染大肠杆菌XL1-blue(Stratagene)。将所述噬菌体增殖过夜来做下一轮的选择。

[0488] 在Sorvall GSA转子(rotor)中以8000rpm于4℃离心所述细菌培养物10分钟并

收集上清。通过加入 1/5 体积的 PEG/NaCl 来从培养基沉淀所述噬菌体。冰上温育 5 分钟后，将含有噬菌体的培养基在 Sorvall GSA 转子中以 10krpm 于 4℃离心 15 分钟，并弃去上清。剩下的噬菌体沉淀在 PBS 中重悬并在 SS-34 转子中以 15krpm 于 4℃离心 5 分钟来沉淀不溶物质。将上清转移到新的试管，并通过测量在 268nm 的吸光度来估计噬菌体浓度。

[0489] 如下轮的分选是通过溶液相分选方法以增加的严格度进行的。将纯化的噬菌体用生物素化的 hVEGF 在含 0.05％ Tween 20 和 0.5％ Superblock(Pierce) 的 PBS 中于室温温育 1 小时。用 superblock 进行三到十倍稀释后，将混合物加入中性链亲和素包被的用 1％ BSA(Sigma) 和 Tween 20 阻断的孔中。允许 hVEGF- 偶联的生物素结合固定的中性链亲和素 10 分钟。捕捉后，用 0.05％ Tween 20 的 PBS 溶液洗板 10-15 次。为研究背景，即噬菌体上与中性链亲和素的非特异性结合，将无生物素化 hVEGF 的对照反应物加到包被的孔。通过每轮降低溶液中的抗原浓度以及噬菌体浓度，或提高温度来增加严格性。增加洗涤次数也可实现更严格的条件。对于第三轮和第四轮分选，将非生物素化的 hVEGF 加到生物素 -hVEGF 和文库噬菌体的反应混合物，来竞争掉低亲和力的结合物。通过在捕捉前于 37℃加入 1000 倍过量的竞争物 30 分钟，在最后几轮可另外提高严格性来选出高亲和力的结合物。操纵结合和捕捉时间能进一步地逐轮增加严格度。

[0490] 对于 G623，生物素化的 hVEGF 的起始浓度对于重链鸟枪文库是 1nM，对于轻链鸟枪法扫描文库是 0.2nM。在最后一轮分别将浓度降至 0.5nM 和 0.1nM。对于起始亲和力比 G623 低的 G6，用较不严格的起始条件来进行文库分选；对于重链文库是 5nM 对于轻链文库是 2nM，在最后一轮分选中其分别降至 1.75 和 0.5nM。

[0491] 为研究展示在噬菌体上的 hVEGF 特异性的 Fabs 的富集率，用来自被捕捉的文库结合反应物的 10ul 噬菌体洗脱物和背景混合物于 37℃感染 90ul 大肠杆菌 XL-blue(Stratagene)30 分钟。将 5ul 培养物涂布在补充了羟苄青霉素的平板上并于 37℃过夜温育。洗脱物中的噬菌体颗粒数可用每次洗脱物的菌落数计算。在最后两轮分选后，将 50ul 含噬菌粒的细菌的上述培养物涂布在补充了羟苄青霉素的平板上并于 37℃过夜生长。对所得克隆进行筛选。

[0492] (c)单点竞争性 ELISA

[0493] 为筛选高亲和力克隆，以 96- 孔模式进行高通量单点竞争性 ELISA 测定。对两种抗体，从最后两轮选择物中随机挑出约一百个克隆并在此测定中筛选。含噬菌粒的大肠杆菌 XL1-blue 克隆在 400ul 丰富的 2YT 肉汤，其中补充了羟苄青霉素和 M13-KO7 辅助噬菌体 (New England Biolabs)，通过在 37℃振摇过夜生长。每个克隆的培养物上清用 0.05％ Tween20 和 0.5％ BSA 的 PBS 溶液 (加入或不加入 hVEGF) 来稀释五倍。在室温振摇温育 1h 后，将 80ul 反应物转移到包被了 hVEGF 的免疫平板，并温育 10 分钟。将所述平板用 0.05％ Tween 20 的 PBS 溶液洗涤 8 次，并用在补充了 0.05％ Tween 20 和 0.5％胎牛血清白蛋白 (Sigma) 的 PBS 溶液中稀释了 5000 倍的 100ul 抗 -M13 抗体辣根偶联物 (New England Biolabs) 温育 30 分钟。将所述平板另外洗涤 8 次并用 TMB 底物显色 5 分钟。用 1.0M H_3PO_4 终止反应物并在 450nm 用分光光度计读数。为估计相对亲和力，计算 hVEGF 存在时与 hVEGF 缺无时的光密度的比率。低的比率提示大多数展示在噬菌体上的 Fab 结合溶液中的 hVEGF。结果，几乎没有 Fab 能结合在免疫平板上固定的 hVEGF。选出显示比野生型 (WT)G6 或 G623 比率低的的克隆，并用它们的上清来感染 XL1-blue。在羟苄青霉素平板上划线分离含噬菌

粒的细菌并在37℃过夜生长以作测序。

[0494] 对G6重链文库的选择从33个被分析克隆中得到不超过三个独特的序列，提示大多数G6重链改变会造成结合亲和力的丧失。另外，所有衍生的独特重链变体是来自同系物扫描文库。似乎G6重链残基的丙氨酸突变会导致显著的结合力丧失。对氨基酸序列选择中改变的不耐受性支持一种意见，即G6重链携带很多对VEGF结合关键的残基。单点测定结果见表2总结。

[0495] 表2

[0496]

单点总结	G623				G6	
文库	LC Ala	LC Hom	HC Hom		LC Ala 和 Hom	HC Ala 和 Hom
被筛选克隆数	84	84	88		88	96
选择标准	比率比 WT 显著低的克隆(Signal+hVEGF/Signal-hVEGF)					
截断值	截断值=2 倍降低				截断值=5 倍降低	截断值=WT 比率
比率<WT 的克隆数	33	17	29		56	33
独特克隆数	17	12	18		53	3

G6 和 G23 变体单点测定的结果。对于两个抗体文库使用了类似的选择标准。然而，与 G6 HC 文库相比，G6 LC 文库使用了较低的截断值，因为预期 HC 变体比 LC 变体相对于 WT 显示了较低的亲和力提高。在重链和轻链变体的筛选之前，集中 G6 丙氨酸和同系物文库。来自所选库的独特克隆数用 DNA 测序来测定。LC=轻链，HC=重链，WT=野生型。Hom=同系物扫描文库。Ala=丙氨酸扫描文库。

[0497] (d)DNA测序和分析

[0498] 从单点筛选选择的克隆在96-孔平板中用100ul补充了羟苄青霉素的2YT肉汤生长2小时。对1ul的培养物进行PCR(GeneAmp®PCR System 9700,Applied Biosystems)来扩增编码不同克隆的轻链或重链的DNA。设计PCR反应中使用的引物来将M13通用序列加到扩增片段的5'端。通过加入此序列，M13正向引物可用于如下的测序反应。以96-孔模式扩增后，用Genentech DNA测序组通过Big-Dye终止子测序反应并用ABI Prism 370096-毛细管DNA分析仪(PE Biosystems,Fosters City,CA)分析来测定DNA片段的序列。比对重链和轻链序列并去除相同的序列。基于它们的序列，根据IC50测定值所确定的亲合力选择克隆。

[0499] (e)噬菌体克隆的亲合力测定

[0500] 通过竞争性噬菌体ELISA来确定噬菌体克隆的IC50值。所选克隆的单一菌落在5ml补充了50ug/ml羟苄青霉素的2YT培养基中生长5小时。然后用M13-K07辅助噬菌体(New England Biolabs)感染所述培养物1小时并转移到25ml补充了50ug/ml羟苄青霉素和50ug/ml卡那霉素的培养基中。所述噬菌体在37℃过夜增殖。在如上所述的噬菌体纯化之后，用0.05% Tween 20和0.5% BSA的PBS溶液连续稀释所述噬菌体并以不同的噬菌体

浓度在hVEGF包被的免疫平板上温育来评估抗原结合。将产生～70％饱和信号的噬菌体稀释物用于测量IC50的测定。将噬菌体与浓度增加的hVEGF在37℃过夜温育。在hVEGF包被的免疫平板上捕捉未结合的噬菌体10分钟。洗涤所述平板，然后如前所述用抗-M13抗体辣根偶联物(New England Biolabs)检测结合的噬菌体，再进行TMB显色。抑制50％噬菌体与固定抗原结合的hVEGF浓度为IC50。所述信号表示结合的噬菌体，将它们与hVEGF浓度作图，并将数据通过非线性回归拟合到竞争性结合曲线可确定IC_{50}。

[0501] 图34和35分别显示了G6和G6-23变体的IC_{50}值，以及与G6或G6-23相比的序列改变。从G6库鉴定了比野生型G6具有明显更高亲和力的很多结合物。很多亲和力提高得更多的G6变体源自轻链同系物文库(图34A)。然而，两种亲和力更高的G6变体选自重链同系物扫描文库(图34B)。

[0502] 根据IC_{50}测定值，一些G6变体显示了高达一百倍的亲和力提高。在几个被选的G6重链变体中，它们只在几个残基与野生型G6不同。这些重链突变位于CDR-H1和CDR-H2。所述重链，特别是CDR-H3的保守性质，证实对G6结合hVEGF重要的大多数残基存在于这个区域。在G6轻链变体中有更多的突变。突变主要位于CDR-L1和CDR-L3区，这表明改变CDR-L2残基影响结合而不是提高亲和力。CDR-L1和CDR-L3中的突变的组合似乎利于结合，可具有相对野生型的显著的亲和力提高。

[0503] 根据IC_{50}值，大多数G623变体显示了与野生型类似的或稍微下降的结合亲和力(图35)。亲和力最高的变体源自同系物和丙氨酸轻链鸟枪文库。只有少量的高亲和力结合物是在重链鸟枪法扫描库中鉴定的。对于G6，重链残基是保存的，仅有少数突变存在于所研究的克隆中。所述轻链变体也显示了与G6变体类似的突变类型，大多数改变位于CDR-L1和CDR-L3中。

[0504] 实施例4- 丙氨酸扫描hVEGF来定位抗-VEGF抗体结合位点

[0505] 为理解G6和G6-23的交叉反应性的分子基础并定位它们的功能表位，G6或G6-23Fab对单个丙氨酸-取代的hVEGF突变体和对野生型hVEGF的相对结合亲和力，用hVEGF展示的噬菌体ELISA如上所述来测定(Muller等，(1997)PNAS USA 94:7192-7197)。在临近Flt-1，KDR，Avastin™抗体和Y0317的结合表位的位点处用Kunkel诱变方法突变hVEGF，并且如上所述产生展示单个突变体的噬菌体(Muller等，(1997)PNAS USA 94:7192-7197)。用溶液结合型噬菌体ELISA来测定每个突变的VEGF突变体相对于野生型(wt)VEGF对Fab G6-23，G6-23的相对结合亲和力。简言之，用浓度2ug/ml的G6或G6-23Fab的PBS溶液在4℃过夜包被96-孔Maxisorp免疫平板(NUNC)，并用PBS，0.5％BSA和0.05％Tween20(PBT)在室温阻断2小时。展示hVEGF突变体的噬菌体的PBT连续稀释物在G6-Fab-包被的平板上在室温先温育15分钟，再用PBS，0.05％Tween20(PBST)洗涤所述平板。用在PBT中稀释到1:5000的抗-M13单克隆抗体辣根过氧化物酶(Amersham Pharmacia)偶联物检测结合的噬菌体，用3，3'，5，5'-四甲基联苯胺(TMB，Kirkegaard&Perry Labs，Gaithersburg，MD)底物显色大约5分钟，用1.0M H_3PO_4猝灭，并在450nm读出分光光度计读数。相对IC_{50}值($IC_{50,Ala}/IC_{50,wt}$)代表结合亲和力下降的倍数，该值也评价了hVEGF的各个侧链对于与G6或G6-23Fab相互作用的积极作用。

[0506] IC50比率表示了各个侧链在与G6Fab相互作用中的积极作用(图19)。丙氨酸突变体，特别是在结合G6方面显著下降的那些突变体的一般折叠，通过其与其它分子的接

近-野生型结合(near-wild type binding)来证实,所述分子在VEGF上具有独特表位,如Avastin™抗体Y0317或Flt-1,如前所定位(图19)。G6相对于杂交瘤衍生的Avastin™抗体具有不同的表位。所有对于结合G6功能重要的hVEGF残基在人和鼠VEGF都是保守的,这部分解释了它的交叉反应性。另一方面,Avastin™抗体(Fab-12)和Y0317的Fab,在残基Gly88被丙氨酸取代时失去了它们结合VEGF的大部分能力,而在mVEGF中其是Ser。为观察VEGF分子上的表位,对于结合G6功能性重要的残基在hVEGF晶体结构的表面根据它们对G6的相对亲和力被突出显示。G6表位定位在人和小鼠VEGF之间是保守的位置上,并在几个起积极作用的紧密簇集的重要残基Phe17,Tyr21,Tyr,Ile83和Gln89下划上了圆点。这表明它是具有相互作用的"热点"的功能表位。

[0507] 然后我们比较了G6的功能表位和Fab-12(与Y0317相同)或Flt-1D2的结构表位,基于复合物的晶体结构,所述VEGF残基通过形成与这些分子的复合物而被埋藏。有趣的是,VEGF上的G6功能表位比Fab-12的结构表位更好地与Flt-1D2的结构表位匹配。另外,G6与Flt-1分享对VEGF的类似热点,因为残基Phe17,Tyr21和Tyr25对两者的相互作用是起积极作用高度重要的(图19)。从另一方面,Fab-12或Y0317将非保守的功能重要的残基G ly88作为中心,它被认为是不能结合mVEGF的原因。据显示噬菌体文库衍生的抗体G6以接近与VEGF受体相同的方式靶向VEGF上的保守表位,而hVEGF杂交瘤不会产生自身反应性抗小鼠抗体。然而,在G6和Fab-12的两个表位之间存在充分重叠,因为G6和Fab-12(Y0317)与hVEGF的结合都是排它性的(数据未示)。

[0508] 比较hVEGF上对于结合G6和G6-23重要的位点表明起积极作用最大的残基,20's螺旋上的F17,Y21和Y25,和80's环上的Q89A,仍是相同的,只是残基对于结合的影响似乎改变了(图19)。例如,当残基Y21和Q89改变为丙氨酸时,它变成了对于G6-23比对于G6大的目标(hit)。有些位点适当降低了其侧链对结合G6-23相比结合G6的相对影响,例如I83,H86和I91A。

[0509] 在亲和力提高的版本G6-23没有观察到新的功能性重要残基,但是在两种抗体中对这些功能性重要的残基起积极作用的改组,与在和G6或G6-23复合之后埋藏了hVEGF的相同位点的结构发现(结构数据如下)是一致的。当把这些功能重要残基与其它适当作用物一起定位到hVEGF结构上时,它们显示为在Flt-1D2的结构表位内的毗连片段(contiguous patch),所述毗连片段在人和小鼠VEGF是高度保守的,这解释了两种抗体具有对两种VEGF相等的亲和力的事实。通过比较hVEGF结构上对于G6的结构和功能表位的足迹,清楚显示了重链CDR残基是接触VEGF上的位点的那些残基,其中丙氨酸突变是破坏性的,如hVEGF的20's螺旋和80'环,而轻链CDR残基接触hVEGF的60's环,其中侧链在功能上不是那么重要。

[0510] 用产生次最高结合信号(50-70%)的噬菌体稀释物作溶液竞争测定,其中在PBT缓冲液中的野生型或突变的hVEGF噬菌体首先用浓度增加的竞争性G6或G6-23的Fab在室温温育1-2小时,然后将混合物转移到G6-Fab-包被的平板来捕捉未结合的噬菌体15分钟,并且如上检测结合型噬菌体。用四个参数的非线性回归曲线-拟合程序(Kaleidagraph,Synergy Software)所拟合的竞争曲线来测定IC_{50}值,该值通过G6或G6-23的Fab在溶液结合阶段抑制50%噬菌体结合固定的G6Fab的浓度来计算。突变型比野生型hVEGF的IC_{50}比率是结合亲和力的相对倍数差异。对于与G6-Fab-包被的平板的结合显著

下降的突变体，用 Fab12(Presta, 1997) 或 $Flt\text{-}1_{D1\text{-}5}$作为包被物，在与 G6 或 G6-23 的 Fab 温育后捕捉突变的噬菌体。hVEGF- 噬菌体与 G6，G6-23Fab，Fab12，Fab 和 $Flt\text{-}1_{D1\text{-}5}$的结合在用野生型 VEGF 噬菌体试验时都是相互排他的。

[0511] 实施例 5 - 通过结晶学对于 G6 和 G6-23 上的 VEGF 结合位点和 VEGF 上的 G6 结合位点的结构定位

[0512] 表达、纯化结晶和结构分析

[0513] 表达、重新折叠并如前所述纯化人 VEGF 的残基 8-109(Christinger, H.W. 等，(1996). Prot. Struct. Funct. Genet. 26, 353-357)。

[0514] 在大肠杆菌中表达 G6Fab 并在 PBS，25mM EDTA，1mM PMSF 中解冻细胞沉淀。使混合物匀浆化 (homogenized) 然后使其两次通过微射流设备 (microfluidizer)。然后以 12k rpm 离心悬液 60 分钟。将之前用 PBS 平衡的蛋白质以 5ml/ 分钟上样到蛋白质 G 柱。用 PBS 洗涤柱子到基线然后用 0.58％的乙酸洗脱。集中含 G6Fab 的级分并直接上样到用 pH 5.5 的 20mM MES 平衡的 SP- 琼脂糖柱上。用 0 到 0.25M NaCl 的盐梯度洗脱所述蛋白质。

[0515] 从 SP- 琼脂糖柱洗脱的 G6 与 hVEGF8-109 混合并进一步用经 30mM Tris·Cl，pH 7.5 和 0.4M NaCl 平衡的 Superdex 200 柱来纯化。集中含有所述复合物的级分，浓缩并用于结晶试验中。晶体用蒸汽扩散方法于 19℃在悬滴中生长。含 2.0M 硫酸铵和 5％异丙醇的结晶缓冲液与蛋白质溶液 (8mg/ml 蛋白质) 等体积混合。3 天后出现晶体，且其属于空间群 (space group)P3121，晶胞尺寸$a = 117.9Å$且$c = 212.6Å$。这些晶体形式包含 1 个复合物，在非对称单元中其包含 VEGF 二聚体和 2 个 Fab 分子。

[0516] 将晶体浸泡在母液中，浸入含 25％甘油的人工 (artificial) 母液并速冻在液氮中。在 SSRL Synchrotron Source 的光束 (beam line)9-1 收集$2.8Å$的数据组。将数据用程序 DENZO 和 SCALEPACK 还原 (Otwinowski, Z. (1993). DENZO. In Data Collection and Processing, L. Sawyer, N. Isaacs 和 S. Bailey 编辑 (Warrington, UK:1993)。

[0517] 结构确定及精制

[0518] 用 VEGF 的坐标 (来自 PDB 码 1FLT)，1BJ1 中的抗体的恒定区和可变区 (Brookhaven 数据库) 和程序 AMoRe(CCP41994) 通过分子置换来分析结构。用程序 O 建模 (Model building) 并用 Refmac 精制 (CCP41994)。最后的 Rvalue 和 Rfree 分别是 19.87％和 23.92％。

[0519] 用如下程序来计算相互作用的表面面积 :RESAREA 3.2 版 :05/08/93 和 AREAIMOL 3.2 版 :19/12/95。这些程序是 CCP4suite Collaborative Computational Project, Number 4. 1994 的一部分 (“The CCP4Suite:Programs for Protein Crystallography” Acta Cryst. D50, 760-763)。

[0520] 如下报道了埋藏在 VEGF 中的抗 -VEGF 抗体的每个残基的表面面积$(Å^2)$和埋藏残基占总表面面积的百分比。如下也报道了埋藏在 VEGF 中的 VEGF 抗体的每个残基的表面面积$(Å^2)$和埋藏残基占总表面面积的百分比。如下见 G6:VEGF、G6-23:VEGF、Fab-12:VEGF、YADS-1:VEGF 和 YADS-2:VEGF 复合物的值。所有情况下，因为 VEGF 是二聚体，称为 (VEGF 二聚体的) 单体 1 的 VEGF 的残基数是 8-109，称为 (VEGF 二聚体的) 单体 2 的 VEGF 的残基数是 1008-1109。如下每个表的第一列描述了被检查蛋白质的残基数 (V EGF 或抗 -VEGF 抗

体)(例如如下的(a)部分,PHE A 17、LYS A1048 和 ME T A1081 分别指 VEGF 的 F17、K48 和 MET 81)。第二列描述了残基的埋藏表面($Å^2$)。第三列描述了所述残基的埋藏表面占所有残基的表面面积的百分比。

[0521] (a)VEGF:G6 复合物

[0522] 表 3:接触 G6 的 VEGF 残基

[0523]

残基 Nr	埋藏的表面	埋藏表面所占%
PHE A 17	17.00	31.00 的 54.84%
MET A 18	59.00	102.00 的 57.84%
TYR A 21	62.00	62.00 的 100.00%
GLN A 22	65.00	134.00 的 48.51%
TYR A 25	54.00	77.00 的 70.13%
ASP A 63	54.00	79.00 的 68.35%
GLU A 64	31.00	131.00 的 23.66%
LEU A 66	33.00	45.00 的 73.33%
CYS A 104	10.00	29.00 的 34.48%
PRO A 106	49.00	101.00 的 48.51%
LYS A1048	40.00	46.00 的 86.96%
MET A1081	17.00	18.00 的 94.44%
ILE A1083	25.00	28.00 的 89.29%
LYS A1084	1.00	114.00 的 0.88%
PRO A1085	2.00	53.00 的 3.77%
HIS A1086	103.00	192.00 的 53.65%
GLN A1087	19.00	156.00 的 12.18%
GLY A1088	13.00	34.00 的 38.24%
GLN A1089	119.00	135.00 的 88.15%

[0524]

HIS A1090	22.00	108.00 的 20.37%
ILE A1091	30.00	63.00 的 47.62%

[0525] CHAIN A DIFF-AREA :825.0(此链的总面积 (AREA)11043.0 的 7.47%)

[0526] 表 4: 接触 VEGF 的 G6 残基

[0527] 残基 1:211 指轻链。残基 1001:1223 指重链

[0528]

残基 Nr	埋藏的表面	埋藏表面所占%
ASP B 28	38.00	100.00 的 38.00%
SER B 30	23.00	48.00 的 47.92%
TYR B 49	19.00	29.00 的 65.52%
PHE B 53	25.00	116.00 的 21.55%
TYR B 92	70.00	74.00 的 94.59%
THR B 93	19.00	50.00 的 38.00%
SER B1030	17.00	79.00 的 21.52%
ASP B1031	96.00	114.00 的 84.21%
TYR B1032	24.00	58.00 的 41.38%
TRP B1033	52.00	67.00 的 77.61%
ILE B1051	14.00	47.00 的 29.79%
PRO B1053	38.00	39.00 的 97.44%
ALA B1054	26.00	61.00 的 42.62%
GLY B1055	49.00	51.00 的 96.08%
GLY B1056	39.00	40.00 的 97.50%
TYR B1057	38.00	170.00 的 22.35%
PHE B1099	2.00	2.00 的 100.00%
PHE B1101	101.00	111.00 的 90.99%

PHE B1102	109.00	129.00 的 84.50%
LEU B1103	10.00	16.00 的 62.50%
PRO B1104	5.00	38.00 的 13.16%
TYR B1105	42.00	63.00 的 66.67%

[0529] CHAIN B DIFF-AREA :856.0(此链的总面积 19280.0 的 4.44%)

[0530] TOTAL DIFF-AREA :1681.0(所有链的总面积 30323.0 的 5.54%)

[0531] (b)VEGF:G6-23 复合物

[0532] 表 5: 接触 G6-23 的 VEGF 残基

[0533] 残基 8:109 涉及 (VEGF 二聚体的) 单体 1。残基 1008:1109 涉及 (VEGF 二聚体的) 单体 2。

[0534]

残基 Nr	埋藏的表面	埋藏表面所占%
LYS A 48	35.00	54.00 的 64.81%
MET A 81	23.00	24.00 的 95.83%
ILE A 83	18.00	20.00 的 90.00%
LYS A 84	1.00	96.00 的 1.04%
PRO A 85	2.00	42.00 的 4.76%
HIS A 86	114.00	206.00 的 55.34%
GLN A 87	18.00	161.00 的 11.18%
GLY A 88	14.00	33.00 的 42.42%
GLN A 89	116.00	132.00 的 87.88%
HIS A 90	22.00	135.00 的 16.30%
ILE A 91	33.00	67.00 的 49.25%
PHE A1017	24.00	35.00 的 68.57%
MET A1018	56.00	120.00 的 46.67%
TYR A1021	72.00	72.00 的 100.00%

GLN A1022	68.00	121.00 的 56.20%
TYR A1025	58.00	86.00 的 67.44%
CYS A1061	3.00	18.00 的 16.67%
ASP A1063	46.00	78.00 的 58.97%
GLY A1065	7.00	37.00 的 18.92%
LEU A1066	38.00	54.00 的 70.37%
GLU A1103	5.00	81.00 的 6.17%
CYS A1104	16.00	22.00 的 72.73%
ARG A1105	2.00	111.00 的 1.80%

[0535]

PRO A1106	67.00	98.00 的 68.37%

[0536] CHAIN A DIFF-AREA :858.0(此链的总面积 11223.0 的 7.65%)

[0537] 表 6. 接触 VEGF 的 G6-23 残基

[0538] 残基 1:211 指轻链。残基 1001:1223 指重链。

[0539]

残基 Nr	埋藏的表面	埋藏表面所占%
ASP B 28	25.00	92.00 的 27.17%
SER B 30	44.00	58.00 的 75.86%
THR B 31	6.00	55.00 的 10.91%
ALA B 32	1.00	3.00 的 33.33%
TYR B 49	21.00	36.00 的 58.33%
PHE B 53	21.00	109.00 的 19.27%
TYR B 92	72.00	101.00 的 71.29%
SER B1030	18.00	75.00 的 24.00%
ASP B1031	96.00	114.00 的 84.21%
TYR B1032	28.00	58.00 的 48.28%

TRP B1033	47.00	64.00 的 73.44%
ILE B1051	14.00	43.00 的 32.56%
PRO B1053	29.00	44.00 的 65.91%
ALA B1054	28.00	49.00 的 57.14%
GLY B1055	51.00	57.00 的 89.47%
GLY B1056	34.00	35.00 的 97.14%
TYR B1057	37.00	170.00 的 21.76%
PHE B1099	1.00	3.00 的 33.33%
PHE B1101	113.00	130.00 的 86.92%
PHE B1102	101.00	120.00 的 84.17%
LEU B1103	12.00	15.00 的 80.00%
PRO B1104	4.00	50.00 的 8.00%
TYR B1105	54.00	79.00 的 68.35%

[0540] CHAIN B DIFF-AREA :857.0(此链的总面积 19547.0 的 4.38%)

[0541] TOTAL DIFF-AREA :1715.0(所有链的总面积 30770.0 的 5.57%)

[0542] (c)VEGF:Fab-12

[0543] 表 7: 接触 Fab-12 的 VEGF 残基 (PDB 密码 1bj1)

[0544] 残基 8:109 涉及 (VEGF 二聚体的) 单体 1。残基 1008:1109 涉及 (VEGF 二聚体的) 单体 2。

[0545]

残基 Nr	埋藏的表面	埋藏表面所占%
TYR A 45	30.00	62.00 的 48.39%
LYS A 48	23.00	55.00 的 41.82%
GLN A 79	13.00	34.00 的 38.24%
TYR A 45	30.00	62.00 的 48.39%
LYS A 48	23.00	55.00 的 41.82%

GLN A 79	13.00	34.00 的 38.24%
ILE A 80	1.00	1.00 的 100.00%
MET A 81	37.00	37.00 的 100.00%
ARG A 82	53.00	62.00 的 85.48%
ILE A 83	30.00	42.00 的 71.43%
LYS A 84	11.00	55.00 的 20.00%
HIS A 86	77.00	203.00 的 37.93%
GLN A 87	119.00	147.00 的 80.95%
GLY A 88	38.00	38.00 的 100.00%
GLN A 89	134.00	134.00 的 100.00%
HIS A 90	114.00	114.00 的 100.00%
ILE A 91	75.00	80.00 的 93.75%
GLY A 92	33.00	33.00 的 100.00%
GLU A 93	83.00	133.00 的 62.41%
MET A 94	5.00	10.00 的 50.00%
PHE A1017	25.00	45.00 的 55.56%
TYR A1021	16.00	73.00 的 21.92%

[0546] CHAIN A DIFF-AREA :917.0(此链的总面积 10895.0 的 8.42%)

[0547] 表 8: 接触 VEGF 的 Fab-12 残基

[0548] 残基 1:211 指轻链。残基 1001:1223 指重链。

[0549]

残基 Nr	埋藏的表面	埋藏表面所占%
TYR B 91	4.00	10.00 的 40.00%
SER B 92	12.00	48.00 的 25.00%
THR B 93	2.00	45.00 的 4.44%

VAL B 94	34.00	91.00 的 37.36%
TRP B 96	19.00	22.00 的 86.36%
THR B1030	5.00	44.00 的 11.36%
ASN B1031	85.00	106.00 的 80.19%
TYR B1032	22.00	42.00 的 52.38%
GLY B1033	9.00	9.00 的 100.00%
TRP B1050	53.00	58.00 的 91.38%
ASN B1052	31.00	36.00 的 86.11%
THR B1053	3.00	4.00 的 75.00%
TYR B1054	93.00	179.00 的 51.96%
THR B1055	6.00	81.00 的 7.41%
THR B1059	29.00	54.00 的 53.70%
TYR B1099	12.00	12.00 的 100.00%
PRO B1100	13.00	16.00 的 81.25%
HIS B1101	58.00	103.00 的 56.31%
TYR B1102	122.00	128.00 的 95.31%
TYR B1103	34.00	182.00 的 18.68%
GLY B1104	41.00	81.00 的 50.62%
SER B1105	4.00	60.00 的 6.67%
SER B1106	41.00	53.00 的 77.36%
HIS B1107	4.00	17.00 的 23.53%
TRP B1108	96.00	98.00 的 97.96%

[0550] CHAIN B DIFF-AREA :832.0(此链的总面积 19409.0 的 4.29%)

[0551] TOTAL DIFF-AREA :1749.0(所有链的总面积 30304.0 的 5.77%)

[0552] 具有大于 5Å^2 的埋藏表面面积和 / 或埋藏超过 5% 的所述残基被认为是充分接触

的。这些结果有助于描述 VEGF 中的区和彼此接触的抗体中的区。与以前提供的涉及结合 VEGF 的功能性数据一起，可以观察到 G6 系列抗体和 B20 系列抗体（结构数据未示）的共同特征。G6、G6-23 和 B20 抗体，以及具有相对高的亲和力的结合小鼠和人 VEGF 的其它抗体，不象 Fab-12 或 YO317（数据未示）。人 VEGF G88A 或 G88S 的突变严重地影响 Fab-12 或 YO317 与 VEGF 结合，而 G6 系列抗体和 B20 系列抗体（结构数据未示）相对不受影响。另外，抗体如 Fab-12 与 VEGF 的结合导致埋藏了 100％的 G88 表面面积，而 G6 和 G6-23 的结合导致埋藏了不足 66％的 G88。因此相信尽管部分接触 G88 使得抗体具有以高亲和力识别小鼠和人的 VEGF 的性质，接触人 VEGF、使人 VEGF 的 Gly88 的表面积的 80％或 80％以上被埋藏的抗体，不可能以良好的亲和力结合小鼠和人 VEGF。功能表位定位的结果也显示在 VEGF 上的 G 系列抗体的足迹与 Fab-12 不同，因为所述抗体具有延伸到 VEGF 的 20's 螺旋的较大接触面（大致为人 VEGF 的编号 10-30 的残基）以及 80s 环中的接触残基（大致为人 VEGF 的残基 80-94）。结构研究与功能性研究相关良好（见图 19），因为 20s 螺旋中若干残基的突变减低了 G6 和 B20 系列抗体的结合。图 19 描述的功能研究表明 G6 和 B20 系列抗体与 A4.6.1 相比，与对 Flt-1 和 KDR 结合重要的残基相互作用良好。

[0553] 实施例 6 - 四项 (Tetrinomial) 多样性文库

[0554] 为研究是否小亚组的天然氨基酸可用于产生结合抗原的表面，我们构建了基于人源化的 Fab4D5(30) 的抗原结合片段 (Fabs) 的初始重链噬菌体展示文库，所述文库识别人受体酪氨酸激酶 ErbB2 的胞外区 (Fendly, B.M. 等，(1990), Cancer Res. 50:1550-8)。首先，修饰前述的噬菌粒来在 M13 噬菌体表面展示二价的 Fab4D5(Fab' - 拉链）。编码 Fab' - 拉链的基因与 M13 基因 - 第 3 次要外壳蛋白 (gene 3minor coat protein) 的 C- 末端区融合，并在 phoA 启动子控制下表达 (Lee, V. 等，(2004) J. Immunol. Methods 284:119-132)。通过轻链中的单突变 (R66G) 并通过引入 TAA 终止密码子到所有三个重链 CDR 来修饰噬菌粒。为了每个文库的构建，用所得的噬菌粒 (pV-0116c) 作为诱变反应中的“终止模板”，且用设计的寡核苷酸同时修复终止密码子并在目的位点引入所设计的突变，如前所述 (Sidhu, S. S. 等，(2004) J. Mol. Biol. 338(2):299-310 ; Sidhu, SS 等 (2000) Methods in Enzymology 328:333-363)。

[0555] a. KMT 文库的构建

[0556] 由噬菌粒编码的重链 CDR 内的溶剂可及位点被单一种类的简并密码子 KMT 取代，其产生等比例的四种氨基酸 (Y, A, D, S)。20 种氨基酸的可能的四项组合数目太大，所以不能被穷尽性地研究，因此我们选择符合两项标准的组合。首先，我们限制在用标准 DNA 合成方法可得的组合。第二，我们确保了每个四项组 (tetranomial set) 包含至少一个小的氨基酸（甘氨酸、丝氨酸或丙氨酸），因为我们推理小的残基会提供构型灵活性并且避免空间拥挤。选出总共 18 个位点来做随机化 ：CDR-H1 中的位点 28 和 30-33 ；CDR-H2 中的位点 50, 52, 53, 54, 56 和 58 ；以及 CDR-H3 中的位点 95-100a。每个构建的文库包含～ 10^{10} 个独一无二的成员，因此，所述文库的多样性只比最大的理论多样性低大约一个数量级 (4^{18} = $7x10^{10}$)。KMT 文库名对应于所用的简并密码子 ；等摩尔 DNA 简并性用 IUB 码 (K = G/T, M = A/C, R = A/G, S = G/C, W = A/T, Y = C/T) 代表。

[0557] b. 对 KMT 文库的分选和结合测定

[0558] 来自初始重链文库的噬菌体通过用人血管内皮细胞生长因子 (hVEGF) 或其

它抗原作为捕捉靶在96-孔Maxisorp免疫平板(NUNC)进行若干轮结合选择循环，见前述(Sidhu,S.S.等(2004)见上文;Sidhu,SS等(2000)Methods in Enzymology 328:333-363)。用0.1M HCl洗脱结合型噬菌体10分钟。并用1.0M Tris碱中和所述洗脱物。在加入了M13-KO7辅助噬菌体(New England Biolabs)的大肠杆菌XL1-blue(Stratagene)中繁殖噬菌体。

[0559] 三轮选择后，单个克隆以96-孔形式在500ul补充了羟苄青霉素和M13-KO7的2YT肉汤中生长。将培养物上清用于噬菌体ELISAs来检测结合抗原-包被的平板但不结合BSA-包被的平板的阳性克隆(Sidhu,S.S.等(2004)见上文)。对阳性克隆进行DNA序列分析，用噬菌体酶联免疫吸附测定(ELISAs)估计抗原特异性结合(Sidhu,S.S.等，(2004)见上文)。筛选抗每种抗原的大约100个克隆，并在每一例中鉴定特异性结合克隆。DNA测序显示分离抗每种抗原的独特克隆数目。至少一个含酪氨酸的文库成功抗每种抗原。具体地，文库-KMT成功地抗所述4种抗原中的3种并产生11个抗人血管内皮生长因子(hVEGF)的独特克隆。

[0560] c.第二KMT文库-轻链多样性

[0561] 我们构建了新的版本的KMT文库，其中CDR-H1和CDR-H2多样性如上所述，但CDR-H3的多样性由于允许所有的可能长度变异而增加，所述变异在残基94到100b之间插入3-15个残基。所有一起，集中的文库包含多样性为～10^{10}的独特成员，所述成员通过结合hVEGF的选择循环。噬菌体ELISA筛选鉴定了93个hVEGF结合子，且DNA测序显示了15个独特序列(图36)。大多数克隆包含带有七个插入残基的CDR-H3序列，但我们也鉴定出包含较长插入物的两个克隆。对独特的克隆进行竞争性噬菌体ELISA(Sidhu,S.S.等，(2004)见上文)，显示了估计在10微摩尔范围的亲和力(数据未示)。

[0562] d.来自第二KMT文库的独特克隆的亲合力成熟

[0563] 然后我们研究是否低亲和力的抗VEGF克隆能够亲和力成熟化，来获得具有与天然抗体可比的亲和力的Fab。为此，我们将15条重链(图36)与轻链文库重组，其中12个溶剂可及位点被相同的四项KMT密码子取代。具体地，如下的轻链位点被随机化:CDR-L1中的位点28-32，CDR-L2中的位点50和53，和CDR-L3中的位点91-94和96。所述文库包含～10^{10}个独特成员，大大超过了可能的轻链的理论多样性(4^{12}= 2x10^{7})。通过将TAA终止密码子引入所有三个轻链CDR来修饰被选择展示重链序列和上述轻链序列的噬菌粒。所得噬菌粒用作诱变反应中的“终止模板，”它如上所述修复所述终止密码子并引入理想的突变。

[0564] 在PBS，0.05％ Tween 20(Sigma)，0.5％ Superblock(Pierce)中将来自轻链文库的噬菌体与100nM用Sulfo-NHS-LC-Biotin试剂(Pierce)生物素化的hVEGF在室温温育2小时。用固定在Maxisorp免疫平板上的中性链亲和素(Pierce)捕捉生物素化的hVEGF和结合型噬菌体5分钟。如上所述用PBS，0.05％ Tween 20洗涤所述平板，洗脱结合型噬菌体，再增殖作其它轮的选择。

[0565] 选择后，单个克隆以96-孔模式在补充了羟苄青霉素和M13-KO7的500ul 2YT肉汤中生长。所述培养物上清用于噬菌体ELISA来检测结合抗原-包被的平板但不结合BSA-包被的平板的阳性克隆(Sidhu,S.S.等(2004)见上文)。对阳性克隆进行DNA序列分析。

[0566] 将溶液中的 hVEGF 用作高严格度选择。我们测定了 256 个克隆的序列，并鉴定了和 15 条重链中的 9 条组合的 64 条独特轻链（图 36 中的上面 9 个序列）。用竞争性噬菌体 ELISA 来估计所述克隆的亲和力 (Sidhu, S. S. 等 (2004) 见上文）。这些 ELISA 通常如下进行。通过在补充了羟苄青霉素和 KO7 辅助噬菌体的 40ml 2YT 培养物中于 30℃过夜生长来从单个菌落增殖噬菌体克隆。先在 PBST 中连续稀释用 PEG/NaCl 沉淀纯化的噬菌体，再检测与抗原 - 包被的平板的结合 (hVEGF 或 mVEGF)。在溶液结合测定中使用给出 50-70％的饱和信号的稀释度，在所述测定中噬菌体先用浓度增加的抗原温育 1-2 小时然后被转移到抗原包被的平板来捕捉未结合的噬菌体 10-15 分钟。IC_{50}被计算为抑制 50％噬菌体结合固定抗原的溶液结合阶段的抗原浓度。三个亲和力最高的噬菌体克隆是 YADS1, YADS2 和 YADS3，它们的克隆被转变成 Fab。

[0567] d. YADS1, 2 和 3Fab 的结合亲和力

[0568] 纯化 YADS1, 2 和 3 为游离 Fab 蛋白质来作具体分析。这些 Fab 的序列见下文。也见图 39。

[0569] YADS1 轻链

[0570] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQASYSSVAWYQQKPGKAPKLLIYAASYLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSSASPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:19)

[0571] YADS1 重链

[0572] MKKNIAFLLASMFVFSIATNAYAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDIYDDDIHWVRQAPGKGLEWVAYIAPSYGYTDYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRSSDASYSYSAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH(SEQ ID NO:20)

[0573] YADS2 轻链

[0574] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSYAYAVAWYQQKPGKAPKLLI YDASYLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYSSPDTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:21)

[0575] YADS2 重链

[0576] MKKNIAFLLASMFVFSIATNAYAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAISDYDIHWVRQAPGKGLEWVADIAPYAGATAYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRSSYAYYAAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH(SEQ ID NO:22)

[0577] YADS3 轻链

[0578] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQASYYDVAWYQQKPGKAPKLLIYAASYLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYYAPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:23)

[0579] YADS3 重链

[0580] MKKNIAFLLASMFVFSIATNAYAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSISDYDIHWVRQAPGKGLE WVAAIAPYSGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRSSYAYYSAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH(SEQ ID NO:24)

[0581] 如前所述从大肠杆菌摇瓶培养物纯化Fab蛋白质(Muller,YA等(1998)Structure 6:1153-1167)。通常将可变区克隆到为在大肠杆菌中表达Fab或在哺乳动物细胞中瞬时表达IgG而设计的载体。Fab表达载体通过缺失cP3的编码序列并将终止序列(GCTCGGTTGCC GCCGGGCGTTTTTTAT(SEQ ID NO:920))加到在C_H1末端的终止密码子下游的大约20个核苷酸,来从噬菌体展示型噬菌粒衍生。通过转化的34B8大肠杆菌细胞在AP5培养基中于30℃生长24小时来产生Fab蛋白质(如Presta,L.G.等,(1997)Cancer Res.57,4593-4599所述)。用蛋白质G亲和层析来纯化Fab。Fab的产量通常在小规模摇瓶生长是5-10mg/L,并且在发酵生长中是0.5-3g/L。

[0582] 基于表面等离振子共振的对纯化Fab的结合动力值见下所示。将$hVEGF_{8-109}$或mVEGF以～100个效应单位固定在BIAcore™-3000的CM5芯片上,如上所述(Chen,Y.等(1999)J.Mol.Biol.293:865-881)。注射连续稀释的Fab蛋白质(3-500nM),并且通过减去空白流动细胞的效应来校正对hVEGF或mVEGF流动细胞的结合效应。为了作动力学分析,使用分别拟合了k_{on}和k_{off}的1:1Languir模型。从k_{on}和k_{off}的比率估计K_d值。所有三个Fab以高亲和力与hVEGF结合,但只有两个显示了对高同源性鼠VEGF(mVEGF,90%的氨基酸相同性)的显著亲和力。我们推理YADS2和YADS3通过非常类似的机制识别VEGF,因为它们在它们的CDR显示了高序列同源性并且结合人和鼠的VEGF。与此相对,YADS1可能代表了抗原识别的独特模式,因为它包含了极不同的CDR序列并且不识别mVEGF。

[0583] Fab与固定的VEGF结合的动力学分析

[0584]

Fab	k_{on} (s^{-1} M^{-1})		k_{off} (s^{-1})		K_d (nM)	
	hVEGF	mVEGF	hVEGF	mVEGF	hVEGF	mVEGF
YADS 1	$3x10^5$	ND[1]	$5x10^{-4}$	ND[1]	1.8 ± 0.3	>1000
YADS 2	$1x10^6$	$8x10^5$	$1x10^{-2}$	$4x10^{-3}$	10 ± 2	5.0 ± 0.8
YADS 3	$1x10^6$	$2x10^6$	$3x10^{-3}$	$5x10^{-3}$	2.0 ± 0.4	3.7 ± 0.6

[0585] [1]由于相互作用的低亲和力而不能确定的值。

[0586] 实施例7-YADS1和YADS2的结晶、结构测定和精制

[0587] 我们希望研究抗原识别的结构基础,以及YADS1和YADS2与hVEGF复合的晶体结构。

[0588] a.作晶体结构分析的Fab蛋白质制备物

[0589] 全细胞肉汤培养物得自10升的大肠杆菌发酵。用Manton-Gaulin匀浆器裂解细胞。离心悬浮液,并将上清上样到蛋白质A-Sepharose柱(Genentech,Inc.),用0.1M乙酸洗脱此柱。用1.0M,pH 8.0的Tris将pH调节到4.0,而且将洗脱物上样到SP-Sepharose柱(Pharmacia)。用平衡缓冲液(20mM MES,pH 5.5)洗涤柱子,用平衡缓冲液中的NaCl梯

度洗脱 Fab 蛋白质。如前所述表达、再折叠、并纯化人 VEGF 的残基 8-109(Christinger, H. W. 等, (1996). Prot. Struct. Funct. Genet. 26, 353-357)。

[0590] 如前所述形成并纯化每种 Fab 和 hVEGF 的受体结合片段之间的复合物 (Muller, Y. A., (1998), 见上文)。所述复合物 (在 PBS, 25mM EDTA 中) 被浓缩到光密度 A_{280} = 10。用蒸汽扩散方法通过蛋白质溶液和贮藏溶液 (reservoir solution) 以 1:1 比率组成的 10ul 滴进行悬滴试验。YADS1 复合物的贮藏溶液是 0.2M 硫酸铵, 25% PEG 3350(w/v), 0.1M HEPES, pH 7.5。YADS2 复合物的贮藏溶液是 1.0M 氯化锂, 10% PEG 6000(w/v), 0.1M MES, pH 6.0。在 19℃ 1-2 周后, YADS1 或 YADS2 复合物分别以片状 (plate) 或纺锤状 (spindle) 晶体生长。

[0591] 将晶体在速冻前在补充了 25% 甘油的保藏溶液中温育。对于 YADS1, 以 Advanced Light Source(Berkeley) 的光束 5.0.2 从单一的冻结晶体收集数据组, 对于 YADS2, 以 Stanford Synchrotron Radiation Laboratory(Stanford University) 的光束 9.2 从单一的冻结晶体收集数据组。用程序 DENZO 和 SCALEPACK 加工所述数据 (Otwinowski, Z. M., (1997)Methods Enzymol. 276:307-326)。通过分子取代用程序 AMoRe(CCP4(1994)Acta Cryst. D50:760-763) 和以前分析的 Fab-hVEGF 复合物坐标 (PDB 通道 (entry)1BJ1) 来分析所述结构。用程序 REFMAC 来精制结构 (CCP4(1994) 见上文)。用程序 O 来手工调整所述模型 (Jomes, T. A. 等 (1991)Acta Crystallogra A 47(Pt2):969-995)。用如下的程序来计算相互作用的表面面积 :RESAREA 3.2 版 :05/08/93 和 AREAIMOL 3.2 版 :19/12/95。这些程序是 CCP4suite Collaborative Computational Project, Number 4.1994(“The CCP4Suite:Programs for Protein Crystallography”Acta Cryst. D50, 760-763) 的一部分。YADS1 和 YADS2 与 hVEGF 复合的晶体结构分别以 2.65 和 2.8 Å 的分辨率来分析并精制 (表 9)。

[0592] 表 9YADS1 和 YADS2hVEGF 复合物的数据收集和精制统计

[0593]

A. 单元细胞	YADS 1	YADS 2

[0594]

（unit cell）			
	空间群（space group）	$P2_1$	$C222_1$
	a (Å)	83.3	96.5
	b (Å)	112.5	149.6
	c (Å)	105.8	117.4
	Beta (deg.)	105.8	
B. 衍射数据			
	分辨率(Å)	50-2.6	50-2.8
		(2.7-2.6)[a]	(2.9-2.8) [a]
	反射数目	156868	111731
	独特反射数目	41828	20861
	R_{merge}[b]	0.066	0.076
		(0.356) [a]	(0.399) [a]
	完成率	99.9	97.3
	(completeness) (%)	(99.1) [a]	(83.2) [a]
C. 精制			
	R_{work}[c], R_{free}[c]	0.212, 0.271	0.218, 0.254
	非-H 原子数	8104	4077
	水的数目	110	0
	Rmsd 键长(Å)	0.011	0.011
	rmsd 角(度)	1.2	1.3

[0595] [a]在括号中给出外分辨率范围 (shell) 的值。

[0596] [b]$R_{merge}=\Sigma_{hkl}|I_{hkl}-\langle I_{hkl}\rangle|/\Sigma_{hkl}\langle I_{hkl}\rangle$，其中 I_{hkl}是反射 hkl 的强度，而 $\langle I_{hkl}\rangle$ 是多项观察 (multiple observation) 的平均强度。

[0597] [c]$R_{work}=\Sigma|F_o-F_c|/\Sigma F_o$，其中 F_o和 F_c分别是观察的和计算的结构因子幅度 (amplitude)。R_{free}是在精制中不使用的随机选择的 5％反射的 R 因子。

[0598] 如下一起报道了埋藏在 VEGF 中的抗 -VEGF 抗体的每个残基的表面面积(Å^2)与所述埋藏残基占总表面积的百分比。如下也一起报道了埋藏在 VEGF 中的 VEGF 抗体的每个残基的表面面积(Å^2)以及所述埋藏残基占总表面积的百分比。见如下 YADS-1:VEGF 和 YADS-2:VEGF 复合物的值。在所有反应中，因为 VEGF 是二聚体，表示 (VEGF 二聚体中的）单体 1 的 VEGF 残基数是 8-109，表示 (VEGF 二聚体中的）单体 2 的 VEGF 残基数是 1008-1109。

下面每个表的第一列描述了被检查的蛋白质的残基数(VEGF 或抗 -VEGF 抗体)(例如对于下面的部分 (a),TYR A 45 指 VEGF 的 Y45,LYS A1016 指 VEGF 的 K16)。第二列描述了那个残基的埋藏表面($Å^2$)。第三列描述了那个残基的埋藏表面占所有残基表面积的百分比。

[0599] (a)VEGF:YADS-1

[0600] 表 10:接触 YADS-1 的 VEGF 残基

[0601]

残基 Nr	埋藏的表面	埋藏表面所占%
TYR A 45	8.00	39.00 的 20.51%
ILE A 46	36.00	95.00 的 37.89%
LYS A 48	14.00	67.00 的 20.90%
GLN A 79	31.00	38.00 的 81.58%
MET A 81	24.00	32.00 的 75.00%
ARG A 82	7.00	48.00 的 14.58%
ILE A 83	33.00	43.00 的 76.74%
LYS A 84	25.00	61.00 的 40.98%
PRO A 85	8.00	55.00 的 14.55%
HIS A 86	107.00	198.00 的 54.04%
GLN A 87	110.00	154.00 的 71.43%
GLY A 88	38.00	40.00 的 95.00%
GLN A 89	103.00	116.00 的 88.79%
HIS A 90	93.00	123.00 的 75.61%
ILE A 91	71.00	79.00 的 89.87%
GLY A 92	12.00	20.00 的 60.00%
GLU A 93	21.00	120.00 的 17.50%
LYS A1016	31.00	123.00 的 25.20%
PHE A1017	21.00	45.00 的 46.67%

[0602]

MET A1018	14.00	138.00 的 10.14%
ASN A1062	10.00	35.00 的 28.57%
ASP A1063	6.00	94.00 的 6.38%
GLU A1064	89.00	181.00 的 49.17%
LYS A1107	0.00	165.00 的 0.00%

[0603] CHAIN A DIFF-AREA :912.0(此链总面积 11170.0 的 8.16%)

[0604] TOTAL DIFF-AREA :912.0(所有链的总面积 11170.0 的 8.16%)

[0605] (b)VEGF:YADS-2

[0606] 表 11: 接触 YADS-2 的 VEGF 残基

[0607]

残基 Nr	埋藏的表面	埋藏表面所占%
ILE A 46	6.00	68.00 的 8.82%
LYS A 48	39.00	64.00 的 60.94%
GLN A 79	17.00	37.00 的 45.95%
MET A 81	29.00	30.00 的 96.67%
ILE A 83	32.00	37.00 的 86.49%
PRO A 85	22.00	57.00 的 38.60%
HIS A 86	128.00	200.00 的 64.00%
GLN A 87	32.00	134.00 的 23.88%
GLY A 88	22.00	34.00 的 64.71%
GLN A 89	119.00	135.00 的 88.15%
HIS A 90	20.00	92.00 的 21.74%
ILE A 91	55.00	82.00 的 67.07%
LYS A1016	1.00	115.00 的 0.87%
PHE A1017	45.00	50.00 的 90.00%

MET A1018	47.00	116.00 的 40.52%
TYR A1021	7.00	78.00 的 8.97%
ASP A1063	27.00	74.00 的 36.49%
GLY A1065	6.00	45.00 的 13.33%
LEU A1066	32.00	58.00 的 55.17%

[0608]

CYS A1104	3.00	24.00 的 12.50%
ARG A1105	7.00	124.00 的 5.65%
PRO A1106	29.00	77.00 的 37.66%

[0609] CHAIN A DIFF-AREA :725.0(此链的总面积 11744.0 的 6.17%)。

[0610] TOTAL DIFF-AREA :725.0(所有链总面积 11744.0 的 6.17%)

[0611] 具有大于 $5Å^2$ 的埋藏表面积和 / 或埋藏超过 5%的残基被认为是显著接触的。这些结果辅助描述了彼此接触的 VEGF 中的区域和抗体中的区域。与前面已述的结合 VEGF 的相关功能数据一起,可观察 G6 系列抗体 YADS-2 和 YADS-3 抗体的共同特征。抗体如 Fab-12 和 YADS-1 与 VEGF 的结合导致 G88 的表面积分别埋藏了 100% 和 95%,而 G6、G6-23 和 YADS-2 的结合使 G88 只有 66%或更少被埋藏。

[0612] Fab 框架与亲代 Fab4D5 的结构相比基本没有改变 ;YADS1 和 YADS2 框架的 C_α 原子与 Fab4D5 重叠 (superimposed),其均方根衍生值 (root mean square deviations)(rmsd) 分别为 0.87 和 0.55 Å。两个结构中 hVEGF 分子的 C_α 原子彼此重叠很好,位点 87Cα 的 rmsds 是 0.7 Å。最大的偏差 3.7 Å 出现在残基谷氨酸 64。包含此残基的环具有天生的灵活性,如 Muller 等,见上文所示。

[0613] 在两种复合物中,抗原识别是完全通过与 CDR 环接触来介导的。就埋藏的表面积而言,YADS1 使用了重链 $(498\ Å^2)$ 和轻链 $(407\ Å^2)$,而 YADS2 大部分使用重链 $(543\ Å^2)$ 并小部分使用轻链 $(157Å^2)$。可注意到,在随机化位点的残基占据了基本所有的埋藏表面积 (对 YADS1 和 YADS2 分别是 98%和 100%),并且进一步,被埋藏的表面积涉及几乎所有的侧链原子 (对 YADS1 和 YADS2 分别是 82%和 80%)。因此,两种 Fab 都通过相互作用结合抗原,所述相互作用都几乎完全被在文库中被随机化的位点上的侧链所介导。

[0614] 在 hVEGF 侧,结合 YADS1 和 YADS2 的结构表位彼此重叠,并且也与结合 hVEGF 受体 Flt-1 的功能域 2(Flt-1_{D2}) 的结构表位重叠。YADS1 和 YADS2 抗体能抑制 Flt 体外结合人 VEGF(数据未示),且它们有望也抑制 KDR 与人 VEGF 的结合。然而,两种 Fab 的结构表位是显著不同的。尤其是在人和鼠 VEGF 不同的 11 个残基中,只有残基 88 接触所述 Fab,但涉及此残基的相互作用解释了 YADS1 和 YADS2 对 mVEGF 的差异亲和力。在 YADS2 复合物中,Gly88

部分暴露于溶剂，而在YADS1复合物中它完全埋藏在界面中。鼠VEGF在位点88包含较大的丝氨酸残基；此取代可容易地容纳在YADS2复合物中，但在YADS1模型中，在埋藏的Gly88位点引入丝氨酸侧链将需要对预保留的复合物进行较大的重排（major rearrangement）。

[0615] 如上所述，两种Fab均通过几乎排他性的接触来结合抗原包括在变异位点的侧链。总之，YADS1和YADS2的CDR包括衍生自随机化密码子的66个残基，并且这些残基差不多相等分布在文库设计所允许的四种氨基酸种类中。然而，当我们考虑与抗原接触的残基亚组时，在占所接触残基50％的16个酪氨酸上有清楚的偏倚。事实上，YADS1和YADS2的CDR中所选的除了两个之外的所有酪氨酸都接触抗原，并且据称所有酪氨酸占与hVEGF复合而包埋的表面积的71％。因此，基本每个选择的酪氨酸侧链参与了直接介导的抗原识别，并且其它所选择的氨基酸明显起辅助作用。

[0616] 尽管酪氨酸在合成的抗原结合位点占大多数，检查埋藏表面积的重原子（非氢）含量发现Fab-hVEGF界面不比hVEGF和$Flt\text{-}1_{D2}$间界面的疏水性强。在hVEGF侧，埋藏表面积的重原子组成在所有三例中都很类似，即主要由碳组成但也含有显著比例的氮和氧。在所述Fab的埋藏表面积内，氮原子几乎完全缺无，因为文库中允许的侧链完全由碳、氧和氢组成。但是，两种Fab在结合hVEGF时埋藏了大量的氧原子，并且在两种情况下，碳占埋藏表面积的比例明显低于碳占$Flt\text{-}1_{D2}$埋藏表面积的比例。因此，酪氨酸在合成的CDR中大多数情况下不产生主要是芳香族相互作用（aromatic interaction）的高疏水性Fab-抗原界面。相反，酪氨酸残基与hVEGF表面上的多种残基发生具体接触，并且这些相互作用利用了侧链羟基和芳香族环。

[0617] 因此我们通过使用精确限定的合成文库规避了天然免疫系统的复杂性，结果我们能够研究酪氨酸在抗原结合位点所起的特殊作用。我们制备了具有限制性的多样性文库，并在由框架区和埋藏的CDR残基形成的固定骨架上展示了多样性表面。我们的结果惊人地发现在适当的骨架范围内，酪氨酸侧链能够介导高亲和力抗原识别所需的大多数接触。因此，似乎很有可能在天然抗原结合位点中酪氨酸过多是由于侧链极为适宜与抗原高效接触造成的。

[0618] 此推测也与酪氨酸的化学性质是一致的。如上所述，酪氨酸侧链大到只用几个扭转角就占据了大量空间，并且它可以与正电荷基团形成氢键、疏水相互作用和吸引型静电相互作用（attractive electrostatic interaction）(Zemlin,M. 等，(2003) J.Mol.Biol.334:733-749)。另外，不带电荷的酪氨酸侧链避免了静电排斥作用，并且它的中值（midrange）疏水性使其较好地适应亲水和疏水的环境（Zemlin,(2003)，见上文；Ivanov,I. 等，(2002)in The Antibodies 编辑 Zanetti,M.&Capra,J.(Taylor&Fancis,London,New York),pp.43-67；Mian,I.S. 等（1991）J.Mol.Biol.217:133-151)。

[0619] 我们也观察到虽然丙氨酸和丝氨酸残基并不与抗原作很多直接接触，但它们提供了适合定位大的酪氨酸侧链所必需的空间和构型灵活性。因此这些小的残基可在利于酪氨酸与抗原高效接触中起辅助作用。需要注意，可能不是巧合，丝氨酸在天然抗原结合位点也是很丰富的（Mian,(1991)，见上文）。最后，由天冬氨酸介导的抗原接触的情况极少提示它可能进一步使这些合成的抗原结合位点的化学多样性最小化。

[0620] 实施例8- 来自YADS-A和YADS-B文库的抗-VEGF抗体

[0621] (a) 噬菌体展示型 Fab 文库 YADS-A 和 YADS-B 的构建

[0622] 如实施例 6 的概述，用之前描述的设计用来展示二价 Fab 部分的噬菌粒来构建两个噬菌体展示型文库 (YADS-A 和 YADS-B)，所述二价 Fab 部分通过插入第 3 基因次要外壳蛋白 (P3C)Fab 重链和 C- 末端结构域之间的亮氨酸拉链结构域而二聚体化，除了 4D5 的如下位点如下被随机化 ：

[0623]

文库	随机化位点		
	CDRH1	CDRH2	CDRH3
YADS-A	28, 30, 31, 32, 33	50, 52, 53, 54, 56, 58	95, 96, 97, 98, 99, 100, 100a
YADS-B	28, 30, 31, 32, 33	50, 52, 53, 54, 56, 58	95, 96, 97, 98, 99, 100, 100a

[0624] 对于文库 YADS-A，进行两项分别的诱变反应。在第一反应中，用寡核苷酸 YADS-H1, YADS-H2 和 YADS-H3-7 分别向 CDR-H1，CDR H2 和 CDR-H3 引入多样性。这会引入编码四个氨基酸酪氨酸、丙氨酸、天冬氨酸和丝氨酸 (YADS) 的四个简并密码子。在第二项反应中，用寡核苷酸 YTNS-H1, YTNS-H2 和 YTNS-H3-7 分别向 CDR-H1, CDR H2 和 CDR-H3 引入多样性。这会引入编码四个氨基酸酪氨酸、苏氨酸、天冬酰胺和丝氨酸 (YTNS) 的四个简并密码子。集中这两项反应产物。

[0625] 对于文库 YADS-B，进行 13 项分别的诱变反应。所述反应可引入编码四个氨基酸酪氨酸、丙氨酸、天冬氨酸、和丝氨酸 (YADS) 的简并密码子。每项反应中，用寡核苷酸 YADS-H1 和 YADS-H2 向 CDR-H1 和 CDR-H2 引入多样性。对于每项反应，用如下寡核苷酸之一向 CDR-H3 引入多样性 :YADS-H3-3，YADS-H3-4，YADS-H3-5，YADS-H3-6，YADS-H3-7，YADS-H3-8，YADS-H3-9，YADS-H3-10，YADS-H3-11，YADS-H3-12，YADS-H3-13，YADS-H3-14，或 YADS-H3-15。集中所述 13 项反应的反应产物。

[0626] 对于这两个文库，将集中的诱变反应产物通过电穿孔传递到大肠杆菌 SS320 中 (Sidhu 等，见上文)。将转化的细胞在存在 M13-KO7 辅助噬菌体 (New England Biolabs, Beverly, MA) 时过夜生长，来产生包裹噬菌粒 DNA 的噬菌体颗粒并在它们表面展示 Fab 片段。文库 YADS-A 和 YADS-B 的大小均为 $7x10^9$。

[0627] (b) 从 YADS-A 和 YADS-B 初始文库选择抗 -hVEGF 的特异性抗体

[0628] 通过数轮结合选择分别循环来自文库 YADS-A 和 YADS-B 的噬菌体来富集结合 h-VEGF 的克隆。用前面描述的方法来进行结合选择 (Sidhu 等，见上文)。

[0629] 在 4℃用捕捉靶 (5μg/mL) 过夜包被 NUNC 96- 孔 Maxisorp 免疫平板并用 BSA(Sigma) 阻断 2 小时。在 37℃过夜生长后，用 PEG/NaCl 沉淀来浓集噬菌体并在 PBS，0.5% BSA，0.05% Tween 20(Sigma) 中重悬，如前所述 (Sidhu 等，见上文)。将噬菌体溶液

(～10^{12}噬菌体/mL)加到包被的免疫平板。温育2小时使噬菌体结合后,用PBS,0.05% Tween20洗涤所述平板10次。用0.1M HCl洗脱结合型噬菌体10分钟,并用1.0M Tris碱中和所述洗脱物。洗脱的噬菌体在大肠杆菌XL1-blue中增殖并用于进一步的选择。

[0630] 将所述文库进行4轮抗每种靶蛋白质的选择。来自每轮选择的单个克隆以96-孔模式在500μL的补充了羟苄青霉素和M13-VCS的2YT肉汤中生长,将培养物上清直接用于噬菌体ELISA(Sidhu等,见上文)来检测噬菌体展示型Fab,所述Fab结合包被了靶蛋白质的平板但不结合包被了BSA的平板。如果包被靶的平板上的ELISA信号比包被BSA的平板上的ELISA信号强至少20倍,那么认为所述克隆是特异性结合物。

[0631] 测序特异性结合物,对于文库YADS-A和YADS-B的独特克隆的序列分别显示在图37和38中。图37的序列用人VEGF8-109通过分选来获得。图38的序列用鼠VEGF通过分选来获得。

[0632] 实施例9-YADS2的NNK变体

[0633] (a)通过用NNK密码子随机化YADS2抗-VEGF抗体的被选位点来构建噬菌体展示型Fab文库

[0634] 用噬菌粒载体构建噬菌体展示型Fab文库,其可通过插入第3基因次要外壳蛋白(P3C)Fab重链和C-末端结构域之间的亮氨酸拉链结构域而二聚体化从而展示二价Fab部分。此载体包含YADS2序列。人源化的抗体YADS2可变区受IPTG-诱导型Ptac启动子控制来表达。

[0635] 用YADS2的重链CDR-3随机化的残基构建文库NNK。被随机化的具体残基是重链的50,95,97,99,100和100a。

[0636] 在每个随机化的位点,将野生型密码子用编码所有20个天然氨基酸的简并NNK密码子(N=A/T/G/C,K=G/T,等摩尔比)来取代。用Kunkel的方法(Kunkel,T.A.,Roberts,J.D.&Zakour,R.A.,Methods Enzymol.(1987),154,367-382)并用之前描述的方法(Sidhu,S.S.,Lowman,H.B.,Cunningham,B.C.&Wells,J.A.,Methods Enzymol.(2000),328,333-363)来构建文库。用独特的"终止模板"版本的Fab展示载体来产生NNK文库。我们使用了携带YADS2fab的编码基因的模板噬菌粒,在所述编码基因中重链30,33,52,54,56,57,60,102,103,104,107,108的位置插入了TAA终止密码子。在待多样化的位点用带简并NNK密码子的诱变型寡核苷酸来同时引入CDR多样性并修复终止密码子。用如下寡核苷酸将多样性引入CDR-H3,所述寡核苷酸即NNK-H1(GCA GCT TCT GGC TTC GCT ATT TAT GAT TAT GAT ATA CAC TGG GTG CGT)(SEQ ID NO:25),NNK-H2(CTG GAA TGG GTT GCA NNK ATT GCT CCA TAT GCT GGT GCT ACT GCT TAT GCC GAT AGC GTC)(SEQ ID NO:26)和NNK-H3GTC TAT TAT TGT AGC CGC NNK TCT NNK GCT NNK NNK NNK GCT ATG GAC TAC TGG)(SEQ ID NO:27)。针对所有三个重链CDR的诱变型寡核苷酸在单个诱变反应中被同时掺入,所以同时掺入诱变型寡核苷酸会在每个位点引入所设计的多样性,还同时修复所有的TAA终止密码子,因此产生编码Fab文库成员的开放阅读框架,所述Fab文库成员与同源二聚体化的亮氨酸拉链和P3C融合。需要注意所述寡核苷酸NNK-H1不包含任何简并密码子,并且加到诱变反应中来修复TAA终止密码子并引入野生型YADS2序列。

[0637] 将诱变反应产物通过电穿孔传递到大肠杆菌SS320中(Sidhu等,见上文)。将转化的细胞在存在M13-KO7辅助噬菌体(New England Biolabs,Beverly,MA)时过夜生长,来

产生包裹噬菌粒 DNA 的噬菌体颗粒并在它们表面展示 Fab 片段。每个文库都包含超过 5x 10^9个独特成员。

[0638] (b) 从文库 NNK 选择特异性的抗 -VEGF 抗体

[0639] 经数轮结合选择来循环来自文库 NNK 的噬菌体，以富集结合人 VEGF 的克隆。用之前描述的方法 (Sidhu 等，见上文) 来进行结合选择。

[0640] 在 4℃用捕捉靶 (5μg/mL) 过夜包被 NUNC 96- 孔 Maxisorp 免疫平板并用 Superblock TBS(tris- 缓冲盐水)(Pierce) 阻断 2 小时。在 37℃过夜生长后，用 PEG/NaCl 沉淀来浓集噬菌体并在 Superblock TBS，0.05% Tween 20(Sigma) 中重悬，如前所述 (Sidhu 等，见上文)。将噬菌体溶液 (～ 10^{12}噬菌体 /mL) 加到包被的免疫平板。温育 2 小时使噬菌体结合后，用 PBS，0.05% Tween20 洗涤所述平板 10 次。用 0.1M HCl 洗脱结合型噬菌体 10 分钟，并用 1.0M Tris 碱中和所述洗脱物。将洗脱的噬菌体在大肠杆菌 XL1-blue 中增殖并用于进一步的选择。

[0641] 将所述文库进行 5 轮抗 VEGF 的选择。每轮选择的单个克隆以 96- 孔模式在 500μL 补充了羟苄青霉素和 M13-VCS 的 2YT 肉汤中生长，将培养物上清直接用于噬菌体 ELISA(Sidhu 等，见上文) 来检测结合包被靶蛋白质的平板但不结合包被 BSA 的平板的噬菌体展示型 Fab。特异性结合物被定义为在包被靶的平板比在包被 BSA 的平板展示了高至少 15 倍的 ELISA 信号的那些噬菌体克隆。在 3 到 5 轮 VEGF 结合选择后筛选单个克隆。

[0642] 对代表特异性结合物的单个克隆进行 DNA 序列分析，并且随机化 CDR 位点的序列见图 40 所示。不同 YADS 变体的亲和力通过使用“两点竞争性噬菌体 ELISA”来估计。将三个最佳克隆制备为可溶性 Fab，并试验它们对 hVEGF 的亲和力。BIAcore 数据根据 Chen 等，J Mol Biol.(1999),293(4):865-81 获得。简言之，用 BIAcore™-3000 表面等离振子共振系统 (BIAcore,Inc.,Piscataway,NJ) 测量的相连和解离速率常数来计算结合亲和力。用盐酸 N- 乙基 -N’-(3- 二甲氨丙基)- 碳二亚胺 (EDC) 和 N- 羟基琥珀酰亚胺 (NHS) 根据生产商 (BIAcore,Inc.,Piscataway,NJ) 的说明书活化生物传感器芯片来共价偶联 VEGF。将 hVEGF 或 mVEGF 缓冲交换到 10mM 乙酸钠，pH4.8 并稀释到大约 30mg/ml。将等份的 VEGF 以 2mL/ 分钟的流速注射来获得大约 200-300 的效应单位 (RU) 的偶联蛋白质。注射 1M 的乙醇胺溶液作为阻断剂。为了作动力学测量，将两倍连续稀释的 Fab 在 25℃以 10mL/ 分钟的流速注射到 PBS/Tween 缓冲液 (0.05% Tween20 的磷酸盐缓冲盐水)。平衡解离常数，来自表面等离振子共振测量的 Kd 值被计算为 k_{off}/k_{on}。BIAcore™数据总结如下：

[0643]

克隆名称	hVEGF (nM)	mVEGF (nM)
NNK-1	0.60	0.24
NNK-2	2.0	13
NNK-3	6.0	

[0644] 实施例 10 - 二项 (Binomial) 多样性文库

[0645] (a) 用仅随机化为 Tyr 或 Ser 的 CDR 残基构建噬菌体展示型 Fab 文库

[0646] 用可展示二价 Fab 部分的噬菌粒载体构建噬菌体展示型 Fab 文库，所述二价 Fab 部分通过插入第 3 基因次要外壳蛋白的 Fab 重链和 C- 末端结构域 (P3C) 的亮氨酸拉链结

构域来二聚体化。此载体包含如上述受 IPTG- 可诱导 Pta c 启动子控制的人源化抗体 4D5 可变区。所述人源化抗体 4D5 是在重链和轻链具有大部分人共有序列框架区、并具有来自对 Her-2 特异的小鼠单克隆抗体的 CDR 区的抗体。制备抗 -Her-2 抗体并鉴定可变区序列的方法可见美国专利 5,821,337 和 6,054,297。

[0647] 构建了两个文库。文库 YS-A 用在所有三个重链 CDR 随机化的残基构建，而文库 YS-B 用在所有三个重链 CDR 和轻链 CDR3 随机化的残基构建。被随机化的具体残基显示如下。

[0648]

文库	随机化位点			
	CDRL3	CDRH1	CDRH2	CDRH3
YS-A		28, 30,31, 32, 33	50, 52, 53, 54, 56, 58	95, 96, 97,98, 99,100, 100a
YS-B	91-94, 96	28, 30,31, 32, 33	50, 52, 53, 54, 56, 58	95, 96, 97,98, 99,100, 100a

[0649] 在每个随机化位点，野生型密码子被以等摩尔比编码 Tyr 和 Ser 的简并 TMT 密码子 (M = A/C，以等摩尔比) 取代。另外，CDRH3 的长度由于用不同数量的 TMT 密码子 (对于文库 YS-A 是 7-20 并且对于文库 YS-B 是 7-15) 取代位点 101 — 107 之间的 7 个野生型密码子的寡核苷酸而改变。另外，文库 YS-B 的 CDRL3 被随机化从而 50％的文库成员在位点 91 包含缺失，而另外的 50％包含在此位点的野生型 Gln 残基。

[0650] 用 Kunkel 方法 (Kunkel, T. A., Roberts, J. D. &Zakour, R. A., Methods Enzymol. (1987), 154, 367-382) 及前面描述的方法 (Sidhu, S. S., Lowman, H. B., Cunningham, B. C. &Wells, J. A., Methods Enzymol. (2000), 328, 333-363) 构建文库。将独特的“终止模板”版本的 Fab 展示载体用来产生文库 YS-A 和 YS-B。我们使用命名为 pV0350-4 的模板噬菌粒，它在重链的位点 30, 33, 52, 54, 56, 57, 60, 102, 103, 104, 107 和 108 插入了 TAA 终止密码子。在轻链 CDR3 未引入终止密码子。将在待多样化位点带有简并 TMT 密码子的诱变型寡核苷酸用于同时引入 CDR 多样性并修复所述终止密码子。对于两种文库，在 CDR-H1 和 CDR-H2 分别用寡核苷酸 H1 和 H2 引入多样性。对于文库 YS-A，用等摩尔的寡核苷酸混合物向 CDR-H3 引入多样性。对于文库 YS-B，用等摩尔的寡核苷酸混合物向 CDR-H3 引入多样性。对于文库 YS-B，用等摩尔的寡核苷酸混合物向 CDR-L3 引入多样性。在单一的诱变反应中同时掺入对于所有待随机化 CDR 的诱变型寡核苷酸，从而同时掺入所有诱变型寡核苷酸会引入在每个位置所设计的多样性并同时修复所有 TAA 终止密码子，所以产生编码与同源二聚体化的亮氨酸拉链和 P3C 融合的 Fab 文库成员的开放阅读框架。

[0651] 通过电穿孔使诱变反应产物进入大肠杆菌 SS320(Sidhu 等，见上文)，使经转化细胞在 M13-KO7 辅助噬菌体 (New England Biolabs, Beverly, MA) 存在时过夜生长，以产生包

裹噬菌粒 DNA 的噬菌体颗粒并在它们表面上展示 Fab 片段。每个文库包含超过 5x 10^9个独特的成员。

[0652] (b)从初始文库 YS-A 和 YS-B 选择特异性抗体

[0653] 通过多轮结合选择来循环来自文库 YS-A 或 YS-B 的噬菌体以富集结合所需靶的克隆。用每个文库分别分析靶蛋白质人 $VEGF_{8-109}$和鼠 VEGF。用前面描述的方法 (Sidhu 等,见上文) 进行结合选择。

[0654] 在 4℃用捕捉靶 (5μg/mL) 过夜包被 NUNC 96- 孔 Maxisorp 免疫平板并用 Superblock TBS(tris- 缓冲盐水)(Pierce) 阻断 2 小时。在 37℃过夜生长后,通过用 PEG/NaCl 沉淀并在 Superblock TBS,0.05% Tween 20(Sigma) 中重悬来浓集噬菌体,如前所述 (Sidhu 等,见上文)。将噬菌体溶液 (～ 10^{12}噬菌体 /mL) 加到包被的免疫平板。温育 2 小时使噬菌体结合后,用 PBS,0.05% Tween 20 洗所述平板 10 次。用 0.1M HCl 洗脱结合的噬菌体 10 分钟并用 1.0M Tris 碱中和洗脱物。洗脱的噬菌体在大肠杆菌 XL1-blue 中增殖并用于之后更多轮的选择。

[0655] 对文库进行抗每种靶蛋白质的 5 轮选择,并在每轮获得与靶蛋白质或包被了 Superblock TBS 的空白孔结合的噬菌体滴度。结合靶包被的孔的噬菌体的滴度除以结合空白孔的噬菌体的滴度,被限定为用于定量噬菌体池与靶蛋白质特异性结合的富集比率 ;较高的富集比率表明了较高的特异性结合。在 3、4 或 5 轮选择后观察富集比率。

[0656] 来自每轮选择的个别克隆以 96- 孔模式生长在 500μL 的补充了羟苄青霉素和 M13-VCS 的 2YT 肉汤,并且将培养物上清直接用于噬菌体 ELISA(Sidhu 等,见上文),以检测结合包被靶蛋白质的平板但不结合包被 BSA 的平板的噬菌体 - 展示型 Fab。特异性结合物被限定为在靶包被的平板比在 BSA- 包被的平板展示了强至少 15 倍的 ELISA 信号的那些噬菌体克隆。在结合人 VEGF 的 2 轮选择之后或在针对其它靶蛋白质的 5 轮选择之后筛选单独的克隆。用这些数据计算特异性结合物的百分比以及抗每种靶蛋白质的每个文库的结果。每个文库产生抗每种靶蛋白质的结合物。

[0657] 对代表特异性结合物的单独克隆进行 DNA 序列分析,并将随机化的 CDR 位点的序列显示在图 41 中。可见对于每个靶蛋白质可以选择在随机化位点仅包含 Tyr 或 Ser 的特异性结合物 (但观察到一些非 - 设计的突变,这可能是在文库构建过程中由于寡核苷酸中的杂质造成的)。另外,特异性结合物的序列对于它们被选择针对的靶蛋白质是独特的。

[0658] 检测图 41 所列结合物之中的两个 (3 号和 18 号 hVEGF 结合物) 对 hVEGF 和 mVEGF 的亲和力。根据 Chen 等,J Mol Biol.(1999),293(4):865-81 获得 BIAcore 数据。简而言之,通过从 BIAcore™-2000 表面等离振子共振系统 (BIAcore,Inc.,Piscataway,NJ) 测量的相连和解离速率常数计算 3 号和 18 号 hVEGF 结合物对 hVEGF 和 mVEGF 的结合亲和力。用盐酸 N- 乙基 -N'-(3- 二甲氨丙基)- 碳二亚胺 (EDC) 和 N- 羟基琥珀酰亚胺 (NHS) 根据生产商 (BIAcore,Inc.,Piscataway,NJ) 的说明书活化生物传感芯片来共价偶联 VEGF。将 hVEGF 或 mVEGF 缓冲交换到 pH 4.8 的 10mM 乙酸钠,并稀释到大约 30mg/ml。将等分 VEGF 以 2mL/ 分钟的流速来得到大约 200-300 效应单位 (RU) 的偶联蛋白。将 1M 乙醇胺溶液作为阻断剂注入。为了作动力学测量,将 Fab 的两倍连续稀释物于 25℃以 10mL/ 分钟的流速注入 PBS/Tween 缓冲液 (0.05% Tween 20 的磷酸盐缓冲盐水溶液)。平衡解离常数,即来自表面等离振子共振的 Kd 值被计算为 k_{off}/k_{on}。BIAcore™数据如下总结

[0659]

3 号克隆	包被在芯片上的 hVEGF	包被在芯片上的 mVEGF
$k_a(M^{-1}\cdot S^{-1})$（结合速率）	$1.6x\ 10^6$	未检测到
$k_d(S^{-1})$（相离速度）	$7x\ 10^{-2}$	未检测到
Kd	46+/-17nm	未检测到 (>1uM)

[0660]

18 号克隆	包被在芯片上的 hVEGF	包被在芯片上的 mVEGF
$k_a(M^{-1}\cdot S^{-1})$（结合速率）	$6x\ 10^5$	$4x\ 10^4$
$k_d(S^{-1})$（相离速度）	$8x\ 10^{-3}$	$2x\ 10^{-2}$
Kd	64+/-7nm	600+/-200nM

[0661] 实施例 11 - 另外的抗 VEGF YS 抗体

[0662] 文库构建和分选。用设计在 M13 噬菌体表面展示二价 Fab4D5 的噬菌粒如上所述来构建文库。用 TMT 简并密码子 (M =相等比例的 A/C) 通过定向 - 寡核苷酸的诱变来取代 CDR 位点。选作随机化的位点见下：

[0663]

文库	随机化的位点			
	CDRL3	CDRH1	CDRH2	CDRH3
YS-A		28, 30, 31, 32, 33	50, 52, 53, 54, 56, 58	用 7-20 个残基取代 95-100
YS-B	91-94, 96	28, 30, 31, 32, 33	50, 52, 53, 54, 56, 58	用 7-15 个残基取代 95-100a

[0664] CDR-H3 中，位点 95 到 100a 被从 7 到 20 个残基（文库 A）或 7 到 15 个残基（文库 B）的所有可能长度的随机环取代。每个文库包含～ 10^{10}个独特成员，因此实际的文库多样性可与文库设计物所编码的独特序列的最大数目 ($4x10^9$) 相比。

[0665] 来自文库的噬菌体用固定在 96- 孔 Maxisorp 免疫平板 (NUNC) 的抗原作为捕捉靶经数轮结合选择来循环，如前所述 (Sidhu,S.S. 等，(2000)Methods Enzymol.328:333-363)。五轮选择后，从以 96- 孔方式生长的单个克隆产生噬菌体，并且将培养物上清用于噬菌体 ELISA 来检测特异性结合的克隆。特异性结合的克隆被确定为结合

同源 (cognate) 抗原但不显示与七种其它蛋白质的可检测结合的 Fab- 噬菌体。

[0666] 竞争性噬菌体 ELISA。用改进的噬菌体 ELISA 来估计 Fab 的结合亲和力 (Sidhu, (2000), 见上文 ;Deshayes, K. 等, (2002) Chem. Biol. 9:495-505)。在所述抗原包被的平板上如前所述进行噬菌体 ELISA。在 PBS, 0.5% (w/v) BSA, 0.1% (v/v) Tween 20 连续稀释展示抗体片段的噬菌体, 并测定结合来确定给出～ 50% 的饱和信号的噬菌体浓度。固定的亚饱和浓度的噬菌体与抗原的连续稀释物预温育 2 小时然后转移到包被了抗原的测定平板。温育 15 分钟后, 用 PBS, 0.05% Tween 20 洗涤所述平板, 并与辣根过氧化物酶 / 抗 -M13 抗体偶联物 (1:5000 稀释度) (Pharmacia) 温育 30 分钟。洗涤所述平板, 用 TMB 底物 (Kirkegaard and Perry Laboratories) 显色, 用 1.0M H_3PO_4 猝灭, 并在 450nm 用分光光度计读数。用定义为阻断 50% 的噬菌体结合固定抗原的抗原浓度的 IC_{50} 值来确定所述 Fab 的结合亲和力。DNA 测序 184 个结合克隆得到了图 42 所示的 63 个独特序列。有趣的是, 来自文库 B 的所述克隆在所选的 CDR-L3 和 CDR-H3 序列内显示了同源性。与此相对, 文库 A 的克隆的 CDR-H3 序列显示在它们自身之间具有同源性, 但与文库 B 的序列很不同。因此, 显示出 CDR-L3 序列的性质影响了 CDR-H3 序列的选择, 因此, 从两个不同的文库产生了两类不同的抗 -hVEGF 抗体。通过竞争性噬菌体 ELISA 来筛选克隆并显示从大约 60nM 到高于 5μM 的 IC_{50} 值。

[0667] 蛋白质纯化和亲和力分析。将具有最高的估计亲和力的三个抗 -hVEGF 克隆 (图 42 的上三个序列) 纯化为游离的 Fab 蛋白质。如前所述从大肠杆菌纯化 Fab 蛋白质 (Muler, Y. A. 等, (1998) Structure 6:1153-1167)。见图 43 的 YS1Fab 序列。通过表面等离振子共振来研究纯化的 Fab(命名为 Fab-YS1, Fa b-YS2 和 Fab-YS3) 的结合动力学。通过表面等离振子共振用 BIAcore™-3000 通过在～ 500 效应单位的固定在 CM5 芯片上的 hVEGF 来测定结合动力学, 如前所述 (Chen, Y. 等, (1999) J. Mol. Biol. 293:865-881)。注射 Fab 蛋白质的连续稀释物, 并通过减去在空白流动细胞的效应来校正结合效应。为了作动力学分析, 使用总体似合 (global fittings) k_{on} 和 k_{off} 的 1:1Langmuir 模型。从 k_{on} 和 k_{off} 的比率测定 K_d 值。

[0668]

	YS1	YS2	YS3
k_a ($10^4.M^{-1}.s^{-1}$)	5 ± 1	6 ± 1	5 ± 1
k_d ($10^{-3}.s^{-1}$)	2.8 ± 0.1	11.7 ± 0.4	9.4 ± 0.1
K_D (nM)	60 ± 20	220 ± 60	190 ± 40

[0669] Fab-YS1 显示了对 hVEGF 的最高亲和力 (K_d = 60nM), 而其它两种 Fab 由于较高的相离速度, 所以结合的紧密程度大约小了 5 倍。Fab-YS1 和 Fab-YS2 的序列仅在三个位点不同, 因此这三个差异使 Fab-YS1 相对于 Fab-YS2 亲和力提高。

[0670] 免疫组织化学。然后我们研究了 Fab-YS1 的特异性, 该研究是用蛋白质来观察转染了与绿色荧光蛋白 (GFP) 融合的 VEGF 编码基因的哺乳动物细胞中的 VEGF。染色表达鼠

VEGF-GFP 的人 A673 细胞并成像，如 (Peden, A. A. 等，(2004) J. Cell. Biol. 164:1065-1076) 描述。在加 VEGF 的组中，与细胞温育前，将 Fab-YS1 与 5 倍过量的重组 VEGF 预温育 5 分钟。用 Fab-YS1 的免疫组织化学染色与 VEGF-GFP 融合物中的荧光信号精确重合（数据未示）。另外，通过在染色前将 Fab-YS1 与 hVEGF 温育来完全阻断信号。

[0671] 免疫沉淀。我们也作了内源性 hVEGF 的免疫沉淀，并比较了 Fab-YS1 和高特异性的天然抗 -hVEGF 单克隆抗体 (A4.6.1) 的性能 (Kim, K. J. 等，(1992) Growth Factors 7:53-64)。A673 细胞是代谢标记的，并且如 (Kim, K. J. 等，上文）所述，用 15ug 抗 -GFP 多克隆抗体 (Clontech)、Fab-YS1 或单克隆抗体 A4.6.1 在培养基进行免疫沉淀。通过煮沸来洗脱所述免疫复合物并用 SDS-PAGE 在 14％丙烯酰胺凝胶上于还原条件对其进行分辨。干燥所述凝胶然后过夜暴露于磷成像仪 (phosphoimager) 平板。两种抗体免疫沉淀了相同组的带，所述带可能代表了通过不同 mRNA 剪接产生的 hVEGF 变体（数据未示）。综合考虑，这些结果显示 Fab-YS1 以与天然抗体可比的高亲和力和特异性结合 hVEGF，甚至在复杂细胞环境中。

[0672] 实施例 12- 抗 -VEGF 抗体的体内活性

[0673] G6-23 抑制新生小鼠生长和存活。在出生后 1 天给新生小鼠 (C57/BL6) 每天腹膜内 (i.p.) 注射 G6-23IgG(50mg/kg)、Flt-1(1-3)Fc(50mg/kg)、合适的对照物 gp120-Fc、PBS 或不注射。每天测量体重并计数小鼠的存活率。如图 10 所示，G6-23 和已知的 mVEGF 拮抗剂 mFlt-1(1-3)Fc 同样等效地降低体重。另外，小鼠存活率在两组间也相等。G6-23 的结果明显地说明 mVEGF 是新生小鼠的生长和存活所需的，而 Flt-1(1-3)Fc 的作用不太特异性，因为已知它不仅阻断 mVEGF，而且阻断胎盘生长因子 (PlGF) 和 VEGF-B。

[0674] G6-23 有效抑制裸鼠中的异种移植肿瘤的生长。首先在细胞培养物中生长两种人结肠直肠癌细胞系 KM12 和 SW480，然后将来自每种细胞系的大约 10^6 个细胞注射到宿主裸鼠。当肿瘤大小达到大约 $100mm^3$（注射后 1 周）时，每周注射两次 G6-23 或对照物 (10mg/kg)（每组用六只裸鼠）。注射抗体后第 13 天测量肿瘤大小。如图 11 所示，G6-23 在减小 KM12（左图）和 SW480（右图）细胞系的肿瘤体积上十分有效。

[0675] 在 KM12 异种移植小鼠中检查 hVEGF 和 mVEGF 的基因表达。取肿瘤及周围组织的样本并用 Tagman 定量基因表达水平。在这些异种移植模型中，hVEGF 来自植入的人 KM12 肿瘤细胞，而 mVEGF 来自周围的宿主基质细胞。如图 12 所示，与对照组相比，来自在第 3 和 13 日用 G6-23 治疗的小鼠的样本具有 hVEGF 和 mVEGF 的较高基因表达水平。此结果显示，尽管用 G6-23 治疗的小鼠中肿瘤生长下降且血管形成下降很多，mVEGF 和 hVEGF 的表达仍应血管生成下降而上调。还显示在肿瘤的位置，存在小鼠基质细胞的显著浸润，这是肿瘤血管生成的主要 VEGF 来源。因此在临床前动物模型如本文所述的异种移植模型中，能够与 hVEGF 和 mVEGF 交叉反应并将它们阻断的抗体是研究抗体有效性所必需的。

[0676] 小鼠 (Lewis) 肺癌 (LL2) 细胞也用在裸鼠模型来测试 G6-23 的抑制作用。将基质胶配制剂中的大约 10^6 个细胞的 LL2 细胞皮下给予 5 周龄的米色裸鼠胁腹部位。然后用 G6-23 以 10mg/kg 经腹膜内注射每周两次持续 19 天来治疗一组六只小鼠。也使用其它对照物质（即 mFlt(1-3)-IgG, rag-10）来治疗每组六只小鼠的各组。如图 13 所示，G6-23 显著降低了肿瘤生长速度，其药学效果可与 mFlt(1-3)-IgG 相比，已知 mFlt(1-3)-IgG 在阻断 mVEGF 和其它血管生成因子 mPlGF 和 mVEGF-B 上是多潜能的 (multi-potent)。也测量了生

物活性G6-23的血清水平。此结果表明其水平(62-121ug/ml)是在治疗性的中和性抗-VEGF抗体的预期范围以内的。

[0677] 也使用HM-7细胞(美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection))来研究裸鼠中的肿瘤生长抑制。此研究中使用的G6IgG抗体、G6-31IgG抗体、Avastin™抗体和Y0317IgG抗体在CHO细胞中表达并从其纯化。将HM-7细胞保持在补充了10％FBS,1％青霉素-链霉素和1％谷氨酰胺的F12:DMEM培养基的培养物中。在37℃于5％ CO_2中使细胞生长直至融合,将其收集、计数、洗涤、并以25x10 ^{6}细胞/ml的浓度在无菌的基质胶(Metrigel)中重悬。通过将5x10^{6}的HM-7培养细胞注射到4-到6-周龄雌性米色XID裸鼠(Beige Nude XID mice)的胁腹(dorsal flank)并允许其生长,来在所述小鼠建立异种移植物。48小时后,肿瘤在所有小鼠是可触知的,并且随机选择同期组群(cohort)(n＝10)来提供第0天的对照。将剩余的小鼠分为23组并且用不同的抗-VEGF抗体每周注射2次。对研究组的治疗如下:A组(n＝10x1):用高剂量(5mg/kg)的0.1ml对照抗体MAB(抗-豚草抗体(anti-ragweed antiboby))通过腹膜内注射每周2次来治疗小鼠。B组(n＝10x5):用相同剂量(0.1、0.25、0.5、2或5mg/kg)的0.1ml G6IgG抗体通过腹膜内注射每周2次来治疗小鼠。C组(n＝10x5):用相同剂量(0.1、0.25、0.5、2或5mg/kg)的0.1ml Y0317IgG抗体通过腹膜内注射每周2次来治疗小鼠。D组(n＝10x5):用相同剂量(0.1、0.25、0.5、2或5mg/kg)的0.1ml Avastin™抗体通过腹膜内注射每周2次来治疗小鼠。E组(n＝10x5):用相同剂量(0.1、0.25、0.5、2或5mg/kg)的0.1ml G6-31IgG抗体通过腹膜内注射每周2次来治疗小鼠。所述小鼠(n＝10只对照和治疗的动物)在最初注射后的第4、7、11、14、17和21天被处死,并且切下肿瘤称重。

[0678] 上述结果显示给予G6、G6-31、Y0317和Avastin™抗体会显著抑制肿瘤生长($p<0.5$)(图33A-E)。从用抗-VEGF抗体治疗的小鼠切下的肿瘤与从对照小鼠切下的肿瘤相比较小且血管形成较少。如上所讨论,不象Avastin™抗体和Y0317抗体,G6和G6-23抗体能结合人VEGF和小鼠VEGF,包括通过在小鼠模型中植入人结肠直肠肿瘤而上调的小鼠基质VEGF。直接比较结合类似表位的抗体G6和G6-31的活性,表明在多数数据点对VEGF-A有较高亲和力的抗体,G6-31抗体,具有提高的肿瘤生长抑制特性。

[0001]

序 列 表

<110> 健泰科生物技术公司 (Genentech, Inc.)

<120> 抗-VEGF 抗体

<130> 11669.251WOU1

<140> PCT/US2004/024662
<141> 2004-07-30

<150> US 60/491,877
<151> 2003-08-01

<150> US 60/516,495
<151> 2003-11-01

<150> US 60/570,912
<151> 2004-05-12

<150> US 60/571,239
<151> 2004-05-13

<150> US 60/576,315
<151> 2004-06-01

<150> US 60/580,757
<151> 2004-06-18

<160> 928

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> CDR-H2

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 是 Ile, Val, 或任何其它疏水性氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 是任何氨基酸

<400> 1

Gly Xaa Thr Pro Xaa Gly
1 5

<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> CDR-H1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 是任何氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 是 Tyr 或 Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 是 Trp 或 Leu

[0002]

<400> 2

Xaa Xaa Xaa Ile His
1 5

<210> 3
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> m 独立为 a 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> m 独立为 a 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> s 为 g 或 c

<400> 3
gcagcttctg gcttcaccat tkccgmtkmt ksgatacact gggtgcgtca g 51

<210> 4
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> s 为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> r 为 a 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (43)..(43)
<223> k 独立为 g 或 t

[0003]

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(44)
<223> m 为 a 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (49)..(49)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (50)..(50)
<223> m 为 a 或 c

<400> 4
aagggcctgg aatgggttgc agstattrct cctgstgsig gtkmtactkm ttatgccgat 60

agcgtcaagg gc 72

<210> 5
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> y 独立为 c 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> y 独立为 c 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> y 独立为 c 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> y 独立为 c 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> y 独立为 c 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>

[0004]

<220>
<221> misc_feature
<222> (43)..(43)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(44)
<223> m 为 a 或 c

<400> 5
actgccgtct attattgtgc acgckytgyt kytkytsyts cakmtgctat ggactactgg 60

ggtcaa 66

<210> 6
<211> 55
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> m 独立为 a 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> m 独立为 a 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> y 为 c 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> k 为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> r 为 a 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> s 独立为 g 或 c

<400> 6
acctgccgtg ccagtsmagm tgytkccrct gstgtagcct ggtatcaaca gaaac 55

<210> 7
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> m 独立为 a 或 c

[0005]

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> y 为 c 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> m 独立为 a 或 c

<400> 7
ccgaagcttc tgattkmtkc cgcatcckyt ctckmttctg gagtcccttc tcgc 54

<210> 8
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> m 独立为 a 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> m 独立为 a 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> r 独立为 a 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> r 独立为 a 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> s 独立为 g 或 c

<400> 8
gcaacttatt actgtsmaca akcckmtrct rctcctscaa cgttcggaca gggtacc 57

[0006]

<210> 9
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> r 独立为 a 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> m 独立为 a 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> m 独立为 a 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> r 独立为 a 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> m 独立为 a 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> s 独立为 g 或 c

<400> 9
gcaacttatt actgtrmaca agstkmtgst rmcccctksga cgttcggaca gggtacc 57

<210> 10
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> m 为 a 或 c

[0007]

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> w 为 a 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> y 为 c 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> k 独立为 g 或 t

<400> 10
gcagcttctg gcttcaccat tkccgamtwc ykgatacact gggtgcgtca g 51

<210> 11
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> r 为 a 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> k 为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(44)
<223> w 独立为 a 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (47)..(47)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (50)..(50)
<223> w 独立为 a 或 t

<400> 11
aagggcctgg aatgggttgc agstrttasc scakctgstg sttwcasctw ctatgccgat 60

agcgtcaagg gc 72

[0008]

<210> 12
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> w 独立为 a 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> r 为 a 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> w 独立为 a 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> w 独立为 a 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> m 为 a 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> s 为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(44)
<223> w 独立为 a 或 t

<400> 12
actgccgtct attattgtgc acgctwcrtt twctwcmtcs catwcgctat ggactactgg 60

ggtcaa 66

<210> 13
<211> 55
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> m 为 a 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> r 为 a 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>

[0009]

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> k 独立为 g 或 t

<400> 13
acctgccgtg ccagtsaaga mrttkccasc kctgtagcct ggtatcaaca gaaac 55

<210> 14
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> w 独立为 a 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> k 为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> w 独立为 a 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> w 独立为 a 或 t

<400> 14
ccgaagcttc tgatttwckc cgcatcctwc ctctwctctg gagtcccttc tcgc 54

<210> 15
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> v 独立为 a, c, 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> r 独立为 a 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> v 独立为 a, c, 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> r 独立为 a 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> k 为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature

[0010]

<222> (26)..(26)
<223> w 为 a 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> s 独立为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> s 独立为 g 或 c

<400> 15
gcaacttatt actgtvarva rkcctwcasc ascccctscaa cgttcggaca gggtacc 57

<210> 16
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> v 独立为 a, c, 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> r 独立为 a 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> v 独立为 a, c, 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> r 独立为 a 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> s 为 g 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> w 为 a 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> r 独立为 a 或 g

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> k 独立为 g 或 t

<400> 16
gcaacttatt actgtvarva rgsttwckct racccttkga cgttcggaca gggtacc 57

<210> 17
<211> 14

[0011]

<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 表位标签

<400> 17

Met Ala Asp Pro Asn Arg Phe Arg Gly Lys Asp Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 18
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 亮氨酸拉链

<400> 18

Gly Arg Met Lys Gln Leu Glu Asp Lys Val Glu Glu Leu Leu Ser Lys
1 5 10 15

Asn Tyr His Leu Glu Asn Glu Val Ala Arg Leu Lys Lys Leu Val Gly
20 25 30

Glu Arg Gly
35

<210> 19
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS1 Fab轻链

<400> 19

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 Arg Ala Ser Gln Ala Ser Tyr Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Ser Ala Ser Pro Ala Thr
85 90 95

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

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

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

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

[0012]

145 150 155 160

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

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

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

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 20
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS1 Fab 重链

<400> 20

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Asp Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ala Pro Ser Tyr Gly Tyr
65 70 75 80

Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Asp Ala Ser Tyr Ser
115 120 125

Tyr Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
145 150 155 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
165 170 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
180 185 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
195 200 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

[0013]

210 215 220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
225 230 235 240

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 21
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 Fab轻链

<400> 21

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 Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Asp
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 22
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

[0014]

<220>
<223> YADS2 Fab 重链

<400> 22

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 23
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS3 Fab 轻链

<400> 23

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

[0015]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 24
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS3 Fab 重链

<400> 24

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ser Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ala Pro Tyr Ser Gly Ser
65 70 75 80

[0016]

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ser
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 25
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<400> 25
gcagcttctg gcttcgctat ttatgattat gatatacact gggtgcgt 48

<210> 26
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> n 独立为 a, t, g, 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> k 为 g 或 t

<400> 26
ctggaatggg ttgcannkat tgctccatat gctggtgcta ctgcttatgc cgatagcgtc 60

<210> 27
<211> 54

[0017]

<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> n 独立为 a, t, g, 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(26)
<223> n 独立为 a, t, g, 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(32)
<223> n 独立为 a, t, g, 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(35)
<223> n 独立为 a, t, g, 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> k 独立为 g 或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(38)
<223> n 独立为 a, t, g, 或 c

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> k 独立为 g 或 t

<400> 27
gtctattatt gtagccgcnn ktctnnkgct nnknnknnkg ctatggacta ctgg 54

<210> 28
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6 Fab 轻链

<400> 28

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

[0018]

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
                85                  90                  95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 29
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6 Fab 重链

<400> 29

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
```

[0019]

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His
225

<210> 30
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-23 Fab 轻链

<400> 30

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Trp
85 90 95

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

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

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

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

[0020]

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> 31
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-23 Fab 重链

<400> 31

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

[0021]

Lys Thr His
225

<210> 32
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-31 Fab 轻链

<400> 32

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Gly Asn Pro Phe
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 33
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-8 Fab 轻链

<400> 33

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

[0022]

1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Gly Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 34
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-23.1 Fab 轻链

<400> 34

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[0023]

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Gly Phe Ala Asn Pro Phe
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 35
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-23.1 Fab 重链

<400> 35

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Gly Val Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[0024]

130 135 140

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His
225

<210> 36
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-23.2 Fab 重链

<400> 36

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Gly Val Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[0025]

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His
225

<210> 37
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20 Fab轻链

<400> 37

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 38

[0026]

<211> 228
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20 Fab 重链

<400> 38

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His
225

<210> 39
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-4 Fab 轻链

<400> 39

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

[0027]

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 40
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-4.1 Fab轻链

<400> 40

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 Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30

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

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

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

[0028]

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 41
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-4.1 Fab 重链

<400> 41

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Asn Gly Ser
20 25 30

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

Gly Ala Ile Trp Pro Phe Gly Gly Tyr Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

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

[0029]

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His
225

<210> 42
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS1 Fab轻链

<400> 42

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 Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Tyr Ser Pro Tyr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

[0030]

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> 43
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS1 Fab 重鏈

<400> 43

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

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

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

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

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

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

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 44
<211> 11
<212> PRT

[0031]

<213> 人工的

<220>
<223> G6-6a 轻链 CDR1

<400> 44

Arg Ala Ser Gln Asn Val Ala Thr Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-6a 轻链 CDR2

<400> 45

Ser Ala Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-6a 轻链 CDR3

<400> 46

Gln Gln Ser Tyr Gly Ser Leu Pro Thr
1 5

<210> 47
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-6a Fab 轻链

<400> 47

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 Arg Ala Ser Gln Asn Val Ala Thr Phe
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

[0032]

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> 48
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-23 CDR1 轻链

<400> 48

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-23 CDR2 轻链

<400> 49

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-23 CDR3 轻链

<400> 50

Gln Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Trp Thr
1 5

<210> 51
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-23 Fab 轻链

<400> 51

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

[0033]

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Trp
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 52
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-31 CDR3 轻链

<400> 52

Gln Gln Gly Tyr Gly Asn Pro Phe Thr
1 5

<210> 53
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-31 Fab 轻链

<400> 53

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[0034]

35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Gly Asn Pro Phe
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-2a CDR3 轻链

<400> 54

Gln Gln Gly Tyr Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 55
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-2a Fab 轻链

<400> 55

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

[0035]

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Gly Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 56
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-2b CDR1 轻链

<400> 56

Arg Ala Ser Gln Gly Gly Thr Thr Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 57
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-2b CDR2 轻链

<400> 57

Ser Ala Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-2b CDR3 轻链

<400> 58

[0036]

Gln Gln Gly Tyr Gly Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 59
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-2b Fab 轻链

<400> 59

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 Arg Ala Ser Gln Gly Gly Thr Thr Ser
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Gly Ser Pro Phe
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 60
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-6b CDR1 轻链

<400> 60

Arg Ala Ser Gln Ile Val Thr Asn Ser Leu Ala

[0037]

1 5 10

<210> 61
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-6b CDR2 轻链

<400> 61

Leu Ala Ser Ser Leu Ala Ser
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-2b CDR3 轻链

<400> 62

Gln Gln Gly Ala Thr Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 63
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-6b Fab 轻链

<400> 63

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 Arg Ala Ser Gln Ile Val Thr Asn Ser
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Thr Asp Pro Arg
85 90 95

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

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

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

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

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[0038]

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> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-48 CDR3 轻链

<400> 64

Gln Gln Gly Thr Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 65
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-48 Fab 轻链

<400> 65

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Thr Ser Ser Pro Pro
85 90 95

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

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

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

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

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

[0039]

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> 66
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-1a CDR3 轻链

<400> 66

Gln Gln Gly Thr Gly Asn Pro Thr
1 5

<210> 67
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-1a Fab 轻链

<400> 67

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Thr Gly Asn Pro Pro
85 90 95

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

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

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

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

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

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

[0040]

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> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-8 CDR3 轻链

<400> 68

Gln Gln Gly Ala Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 69
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-8 Fab 轻链

<400> 69

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Gly Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

[0041]

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> 70
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-3 CDR2 轻链

<400> 70

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-3 CDR3 轻链

<400> 71

Gln Gln Gly Ser Gly His Pro Phe Thr
1 5

<210> 72
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-3 Fab 轻链

<400> 72

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Gly His Pro Phe
85 90 95

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

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

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

[0042]

```
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> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-34 CDR3 轻链

<400> 73

```
Gln Gln Gly Thr Gly Ser Pro Leu Thr
1               5
```

<210> 74
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G-6-34 Fab 轻链

<400> 74

```
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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Thr Gly Ser Pro Leu
                85                  90                  95

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

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

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
```

[0043]

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> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-4a CDR3 轻链

<400> 75

Gln Gln Gly Ser Gly Asn Pro Phe Thr
1 5

<210> 76
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-4a Fab 轻链

<400> 76

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Gly Asn Pro Phe
85 90 95

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

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

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

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

[0044]

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> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-1a CDR3 轻链

<400> 77

Gln Gln Gly Thr Gly Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 78
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-1a Fab 轻链

<400> 78

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Thr Gly Asn Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[0045]

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> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-4b CDR3 轻链

<400> 79

Gln Gln Gly Ser Gly Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 80
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-4b Fab 轻链

<400> 80

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Gly Ser Pro Phe
85 90 95

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

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

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

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

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

[0046]

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> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-5 CDR3 轻链

<400> 81

Gln Gln Gly Ala Gly Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 82
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-5 Fab 轻链

<400> 82

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Gly Ser Pro Phe
85 90 95

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

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

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

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

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

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

[0047]

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> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-15 CDR3 轻链

<400> 83

Gln Gln Gly Val Asn Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 84
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6-15 Fab 轻链

<400> 84

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Asn Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

[0048]

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> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20 CDR-L1

<400> 85

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20 CDR-L2

<400> 86

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20 CDR-L3

<400> 87

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 88
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20 LC

<400> 88

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

[0049]

85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 89
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-50 CDR-L1

<400> 89

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 90
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-50 CDR-L2

<400> 90

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-50 CDR-L3

<400> 91

Gln Gln Ser Tyr Gly Ala Pro Leu Thr
1 5

<210> 92
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

[0050]

<220>
<223> B20-50 LC

<400> 92

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ala Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 93
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-59 CDR-L1

<400> 93

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 94
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-59 CDR-L2

[0051]

<400> 94

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-59 CDR-L3

<400> 95

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 96
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-59 LC

<400> 96

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0052]

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 97
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-73 CDR-L1

<400> 97

Arg Ala Ser Gln Gly Val Arg Thr Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 98
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-73 CDR-L2

<400> 98

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-73 CDR-L3

<400> 99

Gln Gln Ser Tyr Ala Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 100
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-73 LC

<400> 100

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 Arg Ala Ser Gln Gly Val Arg Thr Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[0053]

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> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-3 CDR-L1

<400> 101

Arg Ala Ser Gln Val Ile Gly Arg Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-3 CDR-L2

<400> 102

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-3 CDR-L3

<400> 103

Gln Gln Ser Tyr Ala Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 104
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-3 LC

<400> 104

[0054]

```
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 Arg Ala Ser Gln Val Ile Gly Arg Ser
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 105
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-8 CDR-L1

<400> 105

```
Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1               5                  10
```

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-8 CDR-L2

<400> 106

```
Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
```

[0055]

1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-8 CDR-L3

<400> 107

Gln Gln Ser Tyr Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 108
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-8 LC

<400> 108

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

[0056]

<210> 109
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-2 CDR-L1

<400> 109

Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-2 CDR-L2

<400> 110

Ser Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-2 CDR-L3

<400> 111

Gln Gln Ser Tyr Ala Ala Pro Leu Thr
1 5

<210> 112
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-2 LC

<400> 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 Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

[0057]

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> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-4a CDR-L1

<400> 113

Arg Ala Ser Gln Val Ile Gly Thr Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 114
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-4a CDR-L2

<400> 114

Ser Ala Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-4a CDR-L3

<400> 115

Gln Gln Ser Tyr Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 116
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-4a LC

<400> 116

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

[0058]

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ser Pro Leu
                85                  90                  95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210


<210>  117
<211>  11
<212>  PRT
<213>  人工的

<220>
<223>  B20-4 CDR-L1

<400>  117

Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala
1               5                   10


<210>  118
<211>  7
<212>  PRT
<213>  人工的

<220>
<223>  B20-4 CDR-L2

<400>  118

Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser
1               5


<210>  119
```

[0059]

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-4 CDR-L3

<400> 119

Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 120
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-4 LC

<400> 120

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 Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 121
<211> 11
<212> PRT

[0060]

<213> 人工的

<220>
<223> B20-6 CDR-L1

<400> 121

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 122
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-6 CDR-L2

<400> 122

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-6 CDR-L3

<400> 123

Gln Gln Ser Thr Thr Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 124
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-6 LC

<400> 124

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

[0061]

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> 125
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-5 CDR-L1

<400> 125

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-5 CDR-L2

<400> 126

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-5 CDR-L3

<400> 127

Gln Gln Ser Thr Asn Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 128
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-5 LC

<400> 128

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

[0062]

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr Asn Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-1a CDR-L1

<400> 129

Arg Ala Ser Gln Gly Val Lys Asn Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-1a CDR-L2

<400> 130

Ser Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 131
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

[0063]

<220>
<223> B20-1a CDR-L3

<400> 131

Gln Gln Ser Asn Ala Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 132
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-1a LC

<400> 132

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 Arg Ala Ser Gln Gly Val Lys Asn Ser
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ala Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-1 CDR-L1

[0064]

<400> 133

Arg Ala Ser Gln Asp Val Arg Thr Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 134
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-1 CDR-L2

<400> 134

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-1 CDR-L3

<400> 135

Gln Gln Ser Asn Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 136
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-1 LC

<400> 136

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Arg Thr Ser
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

[0065]

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> 137
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-13 CDR-L1

<400> 137

Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Asn Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 138
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-13 CDR-L2

<400> 138

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-13 CDR-L3

<400> 139

Gln Gln His Thr Asn Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 140
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B20-13 LC

<400> 140

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 Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Asn Phe
20 25 30

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

[0066]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 141
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623 CDR-L1

<400> 141

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623 CDR-L2

<400> 142

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623 CDR-L3

<400> 143

[0067]

Lys Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Trp Thr
1 5

<210> 144
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623 LC

<400> 144

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Trp
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 145
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_57 CDR-L1

<400> 145

Arg Ala Ser Glu Ala Val Ser Ala Ala Val Ala

[0068]

1 5 10

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_57 CDR-L2

<400> 146

Ser Ala Ser Phe Leu Ser Ser
1 5

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_57 CDR-L3

<400> 147

Ala Gln Gly Tyr Ala Ala Pro Ser Thr
1 5

<210> 148
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_57 LC

<400> 148

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 Arg Ala Ser Glu Ala Val Ser Ala Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Tyr Ala Ala Pro Ser
85 90 95

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

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

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

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

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[0069]

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> 149
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_13 CDR-L1

<400> 149

Arg Ala Ser Ala Ala Val Ala Ala Ala Val Ala
1 5 10

<210> 150
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_13 CDR-L2

<400> 150

Ser Ala Ser Phe Leu Ala Ser
1 5

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_13 CDR-L3

<400> 151

Ala Gln Gly Tyr Gly Ala Pro Ser Thr
1 5

<210> 152
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_13 LC

<400> 152

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 Arg Ala Ser Ala Ala Val Ala Ala Ala
20 25 30

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

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

[0070]

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Tyr Gly Ala Pro Ser
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 153
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_87 CDR-L1

<400> 153

Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 154
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_87 CDR-L2

<400> 154

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_87 CDR-L3

<400> 155

Lys Gln Gly Phe Ser Asp Pro Trp Thr
1 5

[0071]

<210> 156
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_87 LC

<400> 156

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 Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Gly Phe Ser Asp Pro Trp
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 157
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_77 CDR-L1

<400> 157

Arg Ala Ser Glu Glu Val Ala Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 158

[0072]

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_77 CDR-L2

<400> 158

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 159
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_77 CDR-L3

<400> 159

Lys Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Trp Thr
1 5

<210> 160
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_77 LC

<400> 160

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 Arg Ala Ser Glu Glu Val Ala Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Trp
85 90 95

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

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

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

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

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

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

[0073]

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> 161
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623-20 CDR-L1

<400> 161

Arg Ala Ser Ala Asp Val Ala Ala Ala Val Ala
1 5 10

<210> 162
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623-20 CDR-L2

<400> 162

Ser Ala Ser Phe Leu Ala Ser
1 5

<210> 163
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623-20 CDR-L3

<400> 163

Ala Gln Gly Ser Gly Ala Pro Ala Thr
1 5

<210> 164
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623-20 LC

<400> 164

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 Arg Ala Ser Ala Asp Val Ala Ala Ala
20 25 30

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

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

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

[0074]

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Ser Gly Ala Pro Ala
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 165
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_51 CDR-L1

<400> 165

Arg Ala Ser Ala Asp Ala Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_51 CDR-L2

<400> 166

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_51 CDR-L3

<400> 167

Ala Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Ala Thr
1 5

<210> 168
<211> 214
<212> PRT

[0075]

<213> 人工的

<220>
<223> G623_51 LC

<400> 168

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 Arg Ala Ser Ala Asp Ala Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Ala
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_36 CDR-L1

<400> 169

Arg Ala Ser Glu Glu Ile Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

[0076]

<220>
<223> G623_36 CDR-L2

<400> 170

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_36 CDR-L3

<400> 171

Lys Gln Gly Pro Ser Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 172
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_36 LC

<400> 172

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 Arg Ala Ser Glu Glu Ile Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Gly Pro Ser Asp Pro Trp
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

[0077]

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 173
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_80 CDR-L1

<400> 173

Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_80 CDR-L2

<400> 174

Ser Ala Ser Tyr Leu Phe Ser
1 5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_80 CDR-L3

<400> 175

Lys Gln Ala Phe Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 176
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_80 LC

<400> 176

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 Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Ser Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Ala Phe Ser Asn Pro Leu
85 90 95

[0078]

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 177
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_66 CDR-L1

<400> 177

Arg Ala Ser Pro Asp Val Ala Thr Gly Val Ala
1 5 10

<210> 178
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_66 CDR-L2

<400> 178

Ser Ala Ser Phe Leu Ser Ser
1 5

<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_66 CDR-L3

<400> 179

Ala Gln Ala Tyr Ala Ala Pro Ala Thr
1 5

<210> 180
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_66 LC

[0079]

<400> 180

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 Arg Ala Ser Pro Asp Val Ala Thr Gly
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 181
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_33 CDR-L1

<400> 181

Arg Ala Ser Pro Ala Val Ser Ala Ala Val Ala
1 5 10

<210> 182
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_33 CDR-L2

<400> 182

[0080]

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_33 CDR-L3

<400> 183

Ala Gln Gly Ser Ala Ala Pro Ala Thr
1 5

<210> 184
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_33 LC

<400> 184

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 Arg Ala Ser Pro Ala Val Ser Ala Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Ser Ala Ala Pro Ala
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[0081]

210

<210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_59 CDR-L1

<400> 185

Arg Ala Ser Pro Ala Val Ala Ala Gly Val Ala
1 5 10

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_59 CDR-L2

<400> 186

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_59 CDR-L3

<400> 187

Ala Gln Ala Tyr Ala Ala Pro Ala Thr
1 5

<210> 188
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_59 LC

<400> 188

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 Arg Ala Ser Pro Ala Val Ala Ala Gly
20 25 30

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

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

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

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

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

[0082]

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> 189
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_22 CDR-L1

<400> 189

Arg Ala Ser Pro Ala Val Ala Ala Ala Val Ala
1 5 10

<210> 190
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_22 CDR-L2

<400> 190

Ser Ala Ser Val Leu Tyr Ser
1 5

<210> 191
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_22 CDR-L3

<400> 191

Ala Gln Ala Tyr Ala Ala Pro Ala Thr
1 5

<210> 192
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_22 LC

<400> 192

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

[0083]

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Pro Ala Val Ala Ala Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 193
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_29 CDR-L1

<400> 193

Arg Ala Ser Gln Glu Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 194
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_29 CDR-L2

<400> 194

Ser Ala Ser Tyr Leu Phe Ser
1 5

[0084]

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_29 CDR-L3

<400> 195

Lys Gln Gly Phe Ser Asn Pro Trp Thr
1 5

<210> 196
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_29 LC

<400> 196

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 Arg Ala Ser Gln Glu Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Gly Phe Ser Asn Pro Trp
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 197

[0085]

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_49 CDR-L1

<400> 197

Arg Ala Ser Pro Asp Val Ala Thr Gly Val Ala
1 5 10

<210> 198
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_49 CDR-L2

<400> 198

Ser Ala Ser Phe Leu Ser Ser
1 5

<210> 199
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_49 CDR-L3

<400> 199

Ala Gln Ala Tyr Ala Ala Pro Ala Thr
1 5

<210> 200
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_49 LC

<400> 200

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 Arg Ala Ser Pro Asp Val Ala Thr Gly
20 25 30

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

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

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

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

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

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

[0086]

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> 201
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_58 CDR-L1

<400> 201

Arg Ala Ser Pro Ala Val Ala Ser Ala Ala Val Ala
1 5 10

<210> 202
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_58 CDR-L2

<400> 202

Ala Ala Ser Phe Leu Ala Ser
1 5

<210> 203
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_58 CDR-L3

<400> 203

Ala Gln Gly Ser Gly Ala Pro Ala Thr
1 5

<210> 204
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_58 LC

<400> 204

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala

[0087]

20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Ser Gly Ala Pro Ala
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 205
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_37 CDR-L1

<400> 205

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 206
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_37 CDR-L2

<400> 206

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 207
<211> 9
<212> PRT

[0088]

<213> 人工的

<220>
<223> G623_37 CDR-L3

<400> 207

Glu Gln Ala Phe Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 208
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623 37 LC

<400> 208

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Ala Phe Ser Asn Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 209
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

[0089]

<220>
<223> G623_23 CDR-L1

<400> 209

Arg Ala Ser Gln Ala Ala Ser Ala Ala Val Ala
1 5 10

<210> 210
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_23 CDR-L2

<400> 210

Ala Ala Ser Phe Leu Ser Ser
1 5

<210> 211
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_23 CDR-L3

<400> 211

Ala Gln Gly Ala Ala Ala Pro Ser Thr
1 5

<210> 212
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_23 LC

<400> 212

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 Arg Ala Ser Gln Ala Ala Ser Ala Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Ala Ala Ala Pro Ser
85 90 95

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

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

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

[0090]

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> 213
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_89 CDR-L1

<400> 213

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 214
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_89 CDR-L2

<400> 214

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 215
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_89 CDR-L3

<400> 215

Gln Glu Gly Phe Ser Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 216
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_89 LC

<400> 216

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[0091]

35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Gly Phe Ser Asp Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 217
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_55 CDR-L1

<400> 217

Arg Ala Ser Pro Asp Val Ala Thr Gly Val Ala
1 5 10

<210> 218
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_55 CDR-L2

<400> 218

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 219
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_55 CDR-L3

[0092]

<400> 219

Ala Gln Gly Ala Gly Ala Pro Ala Thr
1 5

<210> 220
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_55 LC

<400> 220

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 Arg Ala Ser Pro Asp Val Ala Thr Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Ala Gly Ala Pro Ala
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 221
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_34 CDR-L1

<400> 221

[0093]

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ala Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 222
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_34 CDR-L2

<400> 222

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 223
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_34 CDR-L3

<400> 223

Glu Gln Ala Phe Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 224
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_34 LC

<400> 224

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 Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ala Ser Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Ala Phe Ser Asn Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

[0094]

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> 225
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_31 CDR-L1

<400> 225

Arg Ala Ser Pro Asp Val Ala Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_31 CDR-L2

<400> 226

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 227
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_31 CDR-L3

<400> 227

Ala Gln Gly Tyr Ala Ala Pro Ala Thr
1 5

<210> 228
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_31 LC

<400> 228

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 Arg Ala Ser Pro Asp Val Ala Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[0095]

50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Tyr Ala Ala Pro Ala
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 229
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_62 CDR-L1

<400> 229

Arg Ala Ser Ala Ala Val Ala Ala Ala Val Ala
1 5 10

<210> 230
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_62 CDR-L2

<400> 230

Ala Ala Ser Phe Leu Ser Ser
1 5

<210> 231
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_62 CDR-L3

<400> 231

Ala Gln Ser Ser Ala Ala Pro Pro Thr

[0096]

1 5

<210> 232
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_62 LC

<400> 232

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 Arg Ala Ser Ala Ala Val Ala Ala Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Ser Ala Ala Pro Pro
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 233
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_63 CDR-L1

<400> 233

Arg Ala Ser Pro Ala Ala Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

[0097]

<210> 234
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_63 CDR-L2

<400> 234

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 235
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_63 CDR-L3

<400> 235

Ala Gln Gly Tyr Gly Thr Pro Ser Thr
1 5

<210> 236
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_63 LC

<400> 236

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 Arg Ala Ser Pro Ala Ala Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Tyr Gly Thr Pro Ser
85 90 95

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

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

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

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

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

[0098]

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> 237
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_83 CDR-L1

<400> 237

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 238
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_83 CDR-L2

<400> 238

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 239
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_83 CDR-L3

<400> 239

Gln Glu Ala Tyr Ala Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 240
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_83 LC

<400> 240

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 Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Ser Ala
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[0099]

65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 241
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_64 CDR-L1

<400> 241

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Ala Ala Val Ala
1 5 10

<210> 242
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_64 CDR-L2

<400> 242

Ser Ala Ser Phe Leu Ala Ser
1 5

<210> 243
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_64 CDR-L3

<400> 243

Ala Gln Ala Ala Ala Ala Pro Ser Thr
1 5

<210> 244

[0100]

<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623-64 LC

<400> 244

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Ala Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Ala Ala Ala Pro Ser
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 245
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623-75 CDR-L1

<400> 245

Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 246
<211> 7
<212> PRT

[0101]

<213> 人工的

<220>
<223> G623_75 CDR-L2

<400> 246

Ala Ala Ser Tyr Leu Phe Ser
1 5

<210> 247
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_75 CDR-L3

<400> 247

Glu Gln Ala Phe Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 248
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_75 LC

<400> 248

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 Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Ser Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Ala Phe Ser Asn Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

[0102]

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> 249
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_27 CDR-L1

<400> 249

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ala Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 250
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_27 CDR-L2

<400> 250

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 251
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_27 CDR-L3

<400> 251

Gln Lys Ala Phe Ser Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 252
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_27 LC

<400> 252

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 Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ala Ser Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Ala Phe Ser Asp Pro Leu

[0103]

85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 253
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_93 CDR-L1

<400> 253

Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 254
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_93 CDR-L2

<400> 254

Ser Ala Ser Tyr Leu Phe Ser
1 5

<210> 255
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_93 CDR-L3

<400> 255

Glu Gln Ala Phe Ala Asn Pro Trp Thr
1 5

<210> 256
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

[0104]

<220>
<223> G623_93 LC

<400> 256

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 Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Ser Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Ala Phe Ala Asn Pro Trp
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 257
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_53 CDR-L1

<400> 257

Arg Ala Ser Glu Ala Val Ser Ala Ala Val Ala
1 5 10

<210> 258
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_53 CDR-L2

[0105]

<400> 258

Ala Ala Ser Phe Leu Ser Ser
1 5

<210> 259
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_53 CDR-L3

<400> 259

Glu Gln Gly Ala Gly Ala Pro Gly Thr
1 5

<210> 260
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_53 LC

<400> 260

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 Arg Ala Ser Glu Ala Val Ser Ala Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Gly Ala Gly Ala Pro Gly
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

[0106]

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 261
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623 CDR-H1

<400> 261

Asp Tyr Trp Ile His
1 5

<210> 262
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623 CDR-H2

<400> 262

Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 263
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623 CDR-H3

<400> 263

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 264
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623 HC

<400> 264

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0107]

85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His
225

<210> 265
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623-15 CDR-H1

<400> 265

Glu Tyr Trp Ile His
1 5

<210> 266
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623-15 CDR-H2

<400> 266

Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 267
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623-15 CDR-H3

<400> 267

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

[0108]

1 5 10

<210> 268
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623.15 HC

<400> 268

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Glu Tyr
20 25 30

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

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His
225

<210> 269
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_69 CDR-H1

<400> 269

[0109]

Glu Tyr Trp Ile His
1 5

<210> 270
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_69 CDR-H2

<400> 270

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

Gly

<210> 271
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_69 CDR-H3

<400> 271

Tyr Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 272
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G623_69 HC

<400> 272

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ala Glu Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

[0110]

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His
225

<210> 273
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_1 HVL-H1

<400> 273

Gly Phe Asp Ile Ser Tyr Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 274
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_1 CDR-H2

<400> 274

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 275
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_1 CDR-H3

<400> 275

Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Asp Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 276
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_1 HC

<400> 276

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

[0111]

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Asp Ile Ser Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Asp
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 277
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_2 CDR-H1

<400> 277

Gly Phe Asn Ile Thr Tyr Tyr Ser Ile His
1 5 10

<210> 278
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

[0112]

<220>
<223> YADS_2 CDR-H2

<400> 278

Thr Ile Ser Pro Thr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 279
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_2 CDR-H3

<400> 279

Ser Asn Asn Tyr Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 280
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_2 HC

<400> 280

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Asn Ile Thr Tyr Tyr Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Pro Thr Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Asn Asn Tyr Ser Tyr Tyr
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

[0113]

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 281
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_3 CDR-H1

<400> 281

Gly Phe Ser Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 282
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_3 CDR-H2

<400> 282

Ala Ile Ala Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 283
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_3 CDR-H3

<400> 283

Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 284
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_3 HC

<400> 284

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

[0114]

```
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
        35                  40                  45

Gly Phe Ser Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
    50                  55                  60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ala Pro Tyr Ser Gly Tyr
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
                85                  90                  95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
            100                 105                 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ser
        115                 120                 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
    130                 135                 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145                 150                 155                 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
                165                 170                 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
            180                 185                 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
        195                 200                 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
    210                 215                 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225                 230                 235                 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
                245                 250


<210>  285
<211>  10
<212>  PRT
<213>  人工的

<220>
<223>  YADS_4 CDR-H1

<400>  285

Gly Phe Asn Ile Tyr Tyr Tyr Ser Ile His
1               5                   10


<210>  286
<211>  17
<212>  PRT
<213>  人工的

<220>
<223>  YADS_4 CDR-H2

<400>  286

Thr Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
```

[0115]

1 5 10 15

Gly

<210> 287
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_4 CDR-H3

<400> 287

Ser Thr Asn Thr Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 288
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_4 HC

<400> 288

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Asn Ile Tyr Tyr Tyr Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Thr
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Thr Asn Thr Asn Tyr Tyr
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

[0116]

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 289
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_5 CDR-H1

<400> 289

Gly Phe Ala Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 290
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_5 CDR-H2

<400> 290

Ala Ile Ala Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 291
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_5 CDR-H3

<400> 291

Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 292
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_5 HC

<400> 292

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

[0117]

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ala Pro Tyr Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 293
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_6 CDR-H1

<400> 293

Gly Phe Ser Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_6 CDR-H2

<400> 294

Ser Ile Tyr Pro Ala Tyr Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

[0118]

<210> 295
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_6 CDR-H3

<400> 295

Gly Ala Ala Tyr Ala Tyr Asp Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 296
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_6 HC

<400> 296

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ser Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Tyr Pro Ala Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Gly Ala Ala Tyr Ala Tyr Asp
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

[0119]

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 297
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_7 CDR-H1

<400> 297

Gly Phe Ser Ile Asp Tyr Tyr Ala Ile His
1 5 10

<210> 298
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_7 CDR-H2

<400> 298

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 299
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_7 CDR-H3

<400> 299

Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 300
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_7 HC

<400> 300

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ser Ile Asp Tyr Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Tyr
65 70 75 80

[0120]

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 301
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_8 CDR-H1

<400> 301

Gly Phe Ser Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 302
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_8 CDR-H2

<400> 302

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 303
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

[0121]

<220>
<223> YADS_8 CDR-H3

<400> 303

Ser Ser Tyr Ala Tyr Ala Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 304
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_8 HC

<400> 304

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ser Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Ala Ser
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

[0122]

<210> 305
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_9 CDR-H1

<400> 305

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ala Ile His
1 5 10

<210> 306
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_9 CDR-H2

<400> 306

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 307
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_9 CDR-H3

<400> 307

Asp Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 308
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_9 HC

<400> 308

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

[0123]

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asp Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 309
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_10 CDR-H1

<400> 309

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Ser Asp Ile His
1 5 10

<210> 310
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_10CDR-H2

<400> 310

Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Tyr Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 311
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_10 CDR-H3

<400> 311

Ser Ala Tyr Tyr Ala Ala Ser Ala Met Asp Tyr

[0124]

1 5 10

<210> 312
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_10 HC

<400> 312

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Ser Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Tyr
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ala Tyr Tyr Ala Ala Ser
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 313
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

[0125]

<220>
<223> YADS_11 CDR-H1

<400> 313

Gly Phe Asp Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 314
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_11CDR-H2

<400> 314

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 315
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_11 CDR-H3

<400> 315

Ala Ala Ala Ala Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 316
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_11 HC

<400> 316

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Asp Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Ala Tyr Ala Tyr
115 120 125

[0126]

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 317
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_12 CDR-H1

<400> 317

Gly Phe Ala Ile Asp Tyr Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 318
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_12CDR-H2

<400> 318

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 319
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_12 CDR-H3

<400> 319

Ser Ala Ala Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 320
<211> 250
<212> PRT

[0127]

<213> 人工的

<220>
<223> YADS_12 HC

<400> 320

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Asp Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ala Ala Tyr Tyr Ala Tyr
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 321
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_13 CDR-H1

<400> 321

Gly Phe Ala Ile Ala Tyr Asp Asp Ile His

[0128]

1 5 10

<210> 322
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_13 CDR-H2

<400> 322

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 323
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_13 CDR-H3

<400> 323

Ala Ala Ala Tyr Ala Ala Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 324
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_13 HC

<400> 324

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Ala Tyr Asp Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Tyr Ala Ala Tyr
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

[0129]

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 325
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_14 CDR-H1

<400> 325

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 326
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_14 CDR-H2

<400> 326

Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 327
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_14 CDR-H3

<400> 327

Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 328
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_14 HC

<400> 328

[0130]

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 329
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS-15 CDR-H1

<400> 329

Gly Phe Tyr Ile Ala Asp Ala Ala Ile His
1 5 10

<210> 330
<211> 17
<212> PRT

[0131]

<213> 人工的

<220>
<223> YADS_15 CDR-H2

<400> 330

Ser Ile Tyr Pro Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 331
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_15 CDR-H3

<400> 331

Ala Tyr Asp Ser Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 332
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_15 HC

<400> 332

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Tyr Ile Ala Asp Ala Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Tyr Pro Ser Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Tyr Asp Ser Asp Tyr Tyr
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

[0132]

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 333
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_16 CDR-H1

<400> 333

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 334
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_16 CDR-H2

<400> 334

Asp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 335
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_16 CDR-H3

<400> 335

Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 336
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_16 HC

<400> 336

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

[0133]

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 337
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_17 CDR-H1

<400> 337

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ser Ile His
1 5 10

<210> 338
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_17 CDR-H2

<400> 338

[0134]

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 339
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_17 CDR-H3

<400> 339

Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 340
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_17 HC

<400> 340

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Asp
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

[0135]

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 341
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_18 CDR-H1

<400> 341

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Ala Ile His
1 5 10

<210> 342
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_18 CDR-H2

<400> 342

Asp Ile Tyr Pro Ala Ala Gly Asp Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 343
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_18 CDR-H3

<400> 343

Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 344
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_18 HC

<400> 344

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

[0136]

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Ile Tyr Pro Ala Ala Gly Asp
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser
115 120 125

Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
145 150 155 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
165 170 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
180 185 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
195 200 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
210 215 220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
225 230 235 240

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 345
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_19 CDR-H2

<400> 345

Asp Ile Tyr Pro Ala Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 346
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_19 CDR-H3

<400> 346

Ala Tyr Asp Tyr Tyr Ala Ala Val Ala Met Asp Tyr

[0137]

1 5 10

<210> 347
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_20 HVL-H1

<400> 347

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Tyr Ala Ile His
1 5 10

<210> 348
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_20 CDR-H2

<400> 348

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 349
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_20 CDR-H3

<400> 349

Ser Ala Tyr Tyr Ser Tyr Ala Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 350
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_20 HC

<400> 350

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

[0138]

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ala Tyr Tyr Ser Tyr Ala
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 351
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_21 CDR-H2

<400> 351

Ser Ile Ala Pro Tyr Tyr Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 352
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_21 CDR-H3

<400> 352

Ala Ala Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 353
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_22 CDR-H2

<400> 353

[0139]

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

<210> 354
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_22 CDR-H3

<400> 354

Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 355
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_23 CDR-H1

<400> 355

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Asp Asp Ile His
1 5 10

<210> 356
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_23 CDR-H2

<400> 356

Tyr Ile Ala Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 357
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS 23 CDR-H3

<400> 357

Ser Ser Asp Ala Ser Tyr Ser Tyr Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 358
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_23 HC

<400> 358

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

[0140]

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Asp Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ala Pro Ser Tyr Gly Tyr
65 70 75 80

Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Asp Ala Ser Tyr Ser
115 120 125

Tyr Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
145 150 155 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
165 170 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
180 185 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
195 200 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
210 215 220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
225 230 235 240

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 359
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_24 CDR-H2

<400> 359

Ser Ile Tyr Pro Ser Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 360
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS_24 CDR-H3

[0141]

<400> 360

Asp Val Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 361
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6 CDR-L1

<400> 361

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 362
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6 CDR-L2

<400> 362

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6 CDR-L3

<400> 363

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 364
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6 LC

<400> 364

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

[0142]

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 365
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_72 CDR-L1

<400> 365

```
Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Ser Ser Val Ala
1               5                   10
```

<210> 366
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_72 CDR-L2

<400> 366

```
Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1               5
```

<210> 367
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_72 CDR-L3

<400> 367

```
Lys Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro Thr
1               5
```

<210> 368
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_72 LC

[0143]

<400> 368

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 369
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_14 CDR-L1

<400> 369

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ser Val Ala
1 5 10

<210> 370
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_14 CDR-L2

<400> 370

[0144]

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 371
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_14 CDR-L3

<400> 371

Glu Gln Ala Phe Thr Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 372
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_14 LC

<400> 372

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ser
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Ala Phe Thr Ser Pro Pro
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[0145]

210

<210> 373
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_43 CDR-L1

<400> 373

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 374
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_43 CDR-L2

<400> 374

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 375
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_43 CDR-L3

<400> 375

Gln Glu Ala Phe Thr Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 376
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_43 LC

<400> 376

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Ser Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ala Phe Thr Ser Pro Pro
85 90 95

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

[0146]

```
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> 377
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_54 CDR-L1

<400> 377

```
Arg Ala Ser Glu Glu Val Ala Thr Ser Val Ala
1               5                   10
```

<210> 378
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_54 CDR-L2

<400> 378

```
Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1               5
```

<210> 379
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_54 CDR-L3

<400> 379

```
Glu Glu Ala Phe Thr Ser Pro Pro Thr
1               5
```

<210> 380
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_54 LC

<400> 380

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
```

[0147]

```
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Glu Val Ala Thr Ser
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Glu Ala Phe Thr Ser Pro Pro
                85                  90                  95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 381
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_5 CDR-L1

<400> 381

```
Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala Val Ala
1               5                  10
```

<210> 382
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_5 CDR-L2

<400> 382

```
Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1               5
```

[0148]

<210> 383
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_5 CDR-L3

<400> 383

Glu Glu Ala Tyr Thr Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 384
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_5 LC

<400> 384

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Glu Ala Tyr Thr Ser Pro Pro
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 385

[0149]

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_44 CDR-L1

<400> 385

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Ser Ser Val Ala
1 5 10

<210> 386
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_44 CDR-L2

<400> 386

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 387
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_44 CDR-L3

<400> 387

Gln Glu Ala Phe Thr Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 388
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_44 LC

<400> 388

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ala Phe Thr Ser Pro Pro
85 90 95

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

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

[0150]

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> 389
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_83 CDR-L1

<400> 389

Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 390
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_83 CDR-L2

<400> 390

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 391
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_83 CDR-L3

<400> 391

Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Ala Thr
1 5

<210> 392
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_83 LC

<400> 392

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 Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Ser Ala

[0151]

20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 393
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_78 CDR-L1

<400> 393

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 394
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_78 CDR-L2

<400> 394

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 395
<211> 9
<212> PRT

[0152]

<213> 人工的

<220>
<223> G6_78 CDR-L3

<400> 395

Lys Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 396
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_78 LC

<400> 396

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 397
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

[0153]

<220>
<223> G6_46 CDR-L1

<400> 397

Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 398
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_46 CDR-L2

<400> 398

Ser Ala Ser Phe Leu Phe Ser
1 5

<210> 399
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_46 CDR-L3

<400> 399

Gln Gln Ala Phe Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 400
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_46 LC

<400> 400

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 Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

[0154]

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> 401
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_57 CDR-L1

<400> 401

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Thr Ser Val Ala
1 5 10

<210> 402
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_57 CDR-L2

<400> 402

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 403
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_57 CDR-L3

<400> 403

Gln Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 404
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_57 LC

<400> 404

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 Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Thr Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[0155]

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 405
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_61 CDR-L1

<400> 405

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Ser Ser Val Ala
1 5 10

<210> 406
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_61 CDR-L2

<400> 406

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 407
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_61 CDR-L3

[0156]

<400> 407

Glu Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 408
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_61 LC

<400> 408

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Ser Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 409
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_16 CDR-L1

<400> 409

[0157]

Arg Ala Ser Glu Asp Val Ser Thr Ser Val Ala
1 5 10

<210> 410
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_16 CDR-L2

<400> 410

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 411
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_16 CDR-L3

<400> 411

Glu Gln Ala Phe Thr Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 412
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_16 LC

<400> 412

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 Arg Ala Ser Glu Asp Val Ser Thr Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Ala Phe Thr Asn Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

[0158]

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> 413
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_71 CDR-LI

<400> 413

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 414
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_71 CDR-L2

<400> 414

Ser Ala Ser Phe Leu Phe Ser
1 5

<210> 415
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_71 CDR-L3

<400> 415

Glu Glu Ala Tyr Thr Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 416
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_71 LC

<400> 416

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[0159]

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Glu Ala Tyr Thr Ser Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 417
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_85 CDR-L1

<400> 417

Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser Val Ala
1 5 10

<210> 418
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_85 CDR-L2

<400> 418

Ala Ala Ser Tyr Leu Phe Ser
1 5

<210> 419
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_85 CDR-L3

<400> 419

Gln Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro Thr

[0160]

1 5

<210> 420
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_85 LC

<400> 420

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 Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 421
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_58 CDR-L1

<400> 421

Arg Ala Ser Glu Glu Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

[0161]

<210> 422
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_58 CDR-L2

<400> 422

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 423
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_58 CDR-L3

<400> 423

Gln Gln Ala Phe Thr Ser Pro Ala Thr
1 5

<210> 424
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_58 LC

<400> 424

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 Arg Ala Ser Glu Glu Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Thr Ser Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

[0162]

```
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>  425
<211>  11
<212>  PRT
<213>  人工的

<220>
<223>  G6_67 CDR-L1

<400>  425

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Ser Ser Val Ala
1               5                   10

<210>  426
<211>  7
<212>  PRT
<213>  人工的

<220>
<223>  G6_67 CDR-L2

<400>  426

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1               5

<210>  427
<211>  9
<212>  PRT
<213>  人工的

<220>
<223>  G6_67 CDR-L3

<400>  427

Gln Glu Ala Phe Thr Thr Pro Pro Thr
1               5

<210>  428
<211>  214
<212>  PRT
<213>  人工的

<220>
<223>  G6_67 LC

<400>  428

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 Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
```

[0163]

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ala Phe Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 429
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_53 CDR-L1

<400> 429

Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser Val Ala
1 5 10

<210> 430
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_53 CDR-L2

<400> 430

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 431
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_53 CDR-L3

<400> 431

Glu Glu Ser Phe Ser Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 432

[0164]

<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_53 LC

<400> 432

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 Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Glu Ser Phe Ser Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 433
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_50 CDR-L1

<400> 433

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ser Val Ala
1 5 10

<210> 434
<211> 7
<212> PRT

[0165]

<213> 人工的

<220>
<223> G6_50 CDR-L2

<400> 434

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 435
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_50 CDR-L3

<400> 435

Gln Gln Ala Phe Thr Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 436
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_50 LC

<400> 436

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 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Thr Ser Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

[0166]

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> 437
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_56 CDR-L1

<400> 437

Arg Ala Ser Glu Asp Val Ser Thr Ser Val Ala
1 5 10

<210> 438
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_56 CDR-L2

<400> 438

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 439
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_56 CDR-L3

<400> 439

Glu Glu Ala Phe Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 440
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_56 LC

<400> 440

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 Arg Ala Ser Glu Asp Val Ser Thr Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Glu Ala Phe Thr Thr Pro Pro

[0167]

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 441
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_32 CDR-L1

<400> 441

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ser Val Ala
1 5 10

<210> 442
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_32 CDR-L2

<400> 442

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 443
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_32 CDR-L3

<400> 443

Lys Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 444
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

[0168]

<220>
<223> G6_32 LC

<400> 444

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 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 445
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_15 CDR-L1

<400> 445

Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ser Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 446
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_15 CDR-L2

[0169]

<400> 446

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 447
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_15 CDR-L3

<400> 447

Glu Glu Ala Tyr Thr Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 448
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_15 LC

<400> 448

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 Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ser Ser Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Glu Ala Tyr Thr Ser Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

[0170]

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 449
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_62 CDR-L1

<400> 449

Arg Ala Ser Glu Glu Ile Ser Ser Ser Val Ala
1 5 10

<210> 450
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_62 CDR-L2

<400> 450

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 451
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_62 CDR-L3

<400> 451

Glu Glu Ser Phe Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 452
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_62 LC

<400> 452

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 Arg Ala Ser Glu Glu Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Glu Ser Phe Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[0171]

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> 453
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_64 CDR-L1

<400> 453

Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 454
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_64 CDR-L2

<400> 454

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 455
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_64 CDR-L3

<400> 455

Gln Gln Ala Phe Ser Ser Pro Ala Thr
1 5

<210> 456
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_64 LC

<400> 456

[0172]

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 Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser Ser Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 457
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_4 CDR-L1

<400> 457

Arg Ala Ser Glu Asp Val Ala Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 458
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_4 CDR-L2

<400> 458

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

[0173]

1 5

<210> 459
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_4 CDR-L3

<400> 459

Gln Glu Ser Tyr Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 460
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_4 LC

<400> 460

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 Arg Ala Ser Glu Asp Val Ala Ser Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser Tyr Ser Ser Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

[0174]

<210> 461
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_25 CDR-L1

<400> 461

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Ser Ser Val Ala
1 5 10

<210> 462
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_25 CDR-L2

<400> 462

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 463
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_25 CDR-L3

<400> 463

Gln Glu Ala Phe Ser Ser Pro Ala Thr
1 5

<210> 464
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_25 LC

<400> 464

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Ser Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ala Phe Ser Ser Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

[0175]

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> 465
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_86 CDR-L1

<400> 465

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ala Thr Ser Val Ala
1 5 10

<210> 466
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_86 CDR-L2

<400> 466

Ala Ala Ser Phe Leu Phe Ser
1 5

<210> 467
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_86 CDR-L3

<400> 467

Gln Gln Ser Tyr Thr Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 468
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_86 LC

<400> 468

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

[0176]

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ala Thr Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Phe Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Asn Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 469
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_74 CDR-L1

<400> 469

Arg Ala Ser Glu Glu Val Ala Ser Ser Val Ala
1 5 10

<210> 470
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_74 CDR-L2

<400> 470

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 471

[0177]

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_74 CDR-L3

<400> 471

Gln Lys Ala Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 472
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_74 LC

<400> 472

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 Arg Ala Ser Glu Glu Val Ala Ser Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Ala Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 473
<211> 10
<212> PRT

[0178]

<213> 人工的

<220>
<223> G6 CDR-H1

<400> 473

Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His
1 5 10

<210> 474
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6 CDR-H2

<400> 474

Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 475
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6 CDR-H3

<400> 475

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 476
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6 HC

<400> 476

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[0179]

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His
225

<210> 477
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_87 CDR-H1

<400> 477

Gly Phe Thr Ile Ser Asp Phe Trp Ile His
1 5 10

<210> 478
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_87 CDR-H2

<400> 478

Gly Val Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 479
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_87 CDR-H3

<400> 479

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 480
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

[0180]

<220>
<223> G6_87 HC

<400> 480

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gly Val Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His
225

<210> 481
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_88 CDR-H1

<400> 481

Gly Phe Thr Ile Ala Glu Tyr Trp Ile His
1 5 10

<210> 482
<211> 17
<212> PRT

[0181]

<213> 人工的

<220>
<223> G6_88 CDR-H2

<400> 482

Gly Val Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 483
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_88 CDR-H3

<400> 483

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 484
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_88 HC

<400> 484

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ala Glu Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gly Val Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

[0182]

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His
225

<210> 485
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_89 CDR-H1

<400> 485

Gly Phe Thr Ile Ser Asp Phe Trp Ile His
1 5 10

<210> 486
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_89 CDR-H2

<400> 486

Gly Ile Thr Ala Ala Gly Gly Phe Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 487
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_89 CDR-H3

<400> 487

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 488
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> G6_89 HC

<400> 488

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[0183]

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Ala Ala Gly Gly Phe Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His
225

<210> 489
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS1 CDR-L1

<400> 489

Arg Ala Ser Gln Ala Ser Tyr Ser Ser Val Ala
1 5 10

<210> 490
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS1 CDR-L2

<400> 490

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 491
<211> 8
<212> PRT

[0184]

<213> 人工的

<220>
<223> YADS1 CDR-L3

<400> 491

Gln Ser Ser Ala Ser Pro Ala Thr
1 5

<210> 492
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS1 LC

<400> 492

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 Arg Ala Ser Gln Ala Ser Tyr Ser Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Ser Ala Ser Pro Ala Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 493
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

[0185]

<220>
<223> YADS2 CDR-L1

<400> 493

Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 494
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 CDR-L2

<400> 494

Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 495
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 CDR-L3

<400> 495

Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Asp Thr
1 5

<210> 496
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 LC

<400> 496

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 Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Asp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

[0186]

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> 497
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS3 CDR-L1

<400> 497

Arg Ala Ser Gln Ala Ser Tyr Tyr Asp Val Ala
1 5 10

<210> 498
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS3 CDR-L2

<400> 498

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 499
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS3 CDR-L3

<400> 499

Gln Gln Tyr Tyr Tyr Ala Pro Ala Thr
1 5

<210> 500
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS3 LC

<400> 500

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 Arg Ala Ser Gln Ala Ser Tyr Tyr Asp
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[0187]

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Tyr Ala Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 501
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS1 CDR -H1

<400> 501

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Asp Asp Ile His
1 5 10

<210> 502
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS1 CDR-H2

<400> 502

Tyr Ile Ala Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 503
<211> 13
<212> PRT

[0188]

<213> 人工的

<220>
<223> YADS1 CDR-H3

<400> 503

Ser Ser Asp Ala Ser Tyr Ser Tyr Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 504
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS1 HC

<400> 504

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Asp Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ala Pro Ser Tyr Gly Tyr
65 70 75 80

Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Asp Ala Ser Tyr Ser
115 120 125

Tyr Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
145 150 155 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
165 170 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
180 185 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
195 200 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
210 215 220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
225 230 235 240

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

[0189]

245 250

<210> 505
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 CDR -H1

<400> 505

Gly Phe Ala Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 506
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 CDR-H2

<400> 506

Asp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 507
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 CDR-H3

<400> 507

Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 508
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 HC

<400> 508

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

[0190]

```
Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
            100                 105                 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala
        115                 120                 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
    130                 135                 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145                 150                 155                 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
                165                 170                 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
            180                 185                 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
        195                 200                 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
    210                 215                 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225                 230                 235                 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
                245                 250
```

<210> 509
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS3 CDR -H1

<400> 509

```
Gly Phe Ser Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His
1               5                   10
```

<210> 510
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS3 CDR-H2

<400> 510

```
Ala Ile Ala Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1               5                   10                  15

Gly
```

<210> 511
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS3 CDR-H3

<400> 511

[0191]

Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 512
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS3 HC

<400> 512

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ser Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ala Pro Tyr Ser Gly Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ser
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 513
<211> 10
<212> PRT

[0192]

<213> 人工的

<220>
<223> YADS4 CDR-H1

<400> 513

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ala Ile His
1 5 10

<210> 514
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS4 CDR-H2

<400> 514

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 515
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS4 CDR-H3

<400> 515

Asp Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 516
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS4 HC

<400> 516

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asp Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala

[0193]

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 517
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS5 CDR -H1

<400> 517

Gly Phe Ser Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 518
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS5 CDR-H2

<400> 518

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 519
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS5 CDR-H3

<400> 519

Ser Ser Tyr Ala Tyr Ala Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 520

[0194]

<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS5 HC

<400> 520

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ser Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Ala Ser
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 521
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS6 CDR -H1

<400> 521

[0195]

Gly Phe Ala Ile Ala Tyr Asp Asp Ile His
1 5 10

<210> 522
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS6 CDR-H2

<400> 522

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 523
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS6 CDR-H3

<400> 523

Ala Ala Ala Tyr Ala Ala Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 524
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS6 HC

<400> 524

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Ala Tyr Asp Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Tyr Ala Ala Tyr
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

[0196]

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 525
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS7 CDR -H1

<400> 525

Gly Phe Ala Ile Asp Tyr Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 526
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS7 CDR-H2

<400> 526

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 527
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS7 CDR-H3

<400> 527

Ser Ala Ala Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 528
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS7 HC

[0197]

<400> 528

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Asp Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ala Ala Tyr Tyr Ala Tyr
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 529
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS8 CDR -H1

<400> 529

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 530

[0198]

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS8 CDR-H2

<400> 530

Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 531
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS8 CDR-H3

<400> 531

Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 532
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS8 HC

<400> 532

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

[0199]

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 533
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS9 CDR -H1

<400> 533

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Tyr Ala Ile His
1 5 10

<210> 534
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS9 CDR-H2

<400> 534

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 535
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS9 CDR-H3

<400> 535

Ser Ala Tyr Tyr Ser Tyr Ala Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 536
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS9 HC

<400> 536

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

[0200]

```
Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
            20                  25                  30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
        35                  40                  45

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
    50                  55                  60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ala
65                  70                  75                  80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
                85                  90                  95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
            100                 105                 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ala Tyr Tyr Ser Tyr Ala
        115                 120                 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
    130                 135                 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145                 150                 155                 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
                165                 170                 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
            180                 185                 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
        195                 200                 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
    210                 215                 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225                 230                 235                 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
                245                 250
```

<210> 537
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS10 CDR -H1

<400> 537

```
Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ser Ile His
1               5                   10
```

<210> 538
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS10 CDR-H2

[0201]

<400> 538

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 539
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS10 CDR-H3

<400> 539

Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 540
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS10 HC

<400> 540

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Asp
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

[0202]

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 541
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS11 CDR -H1

<400> 541

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Ser Asp Ile His
1 5 10

<210> 542
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS11 CDR-H2

<400> 542

Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Tyr Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 543
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS11 CDR-H3

<400> 543

Ser Ala Tyr Tyr Ala Ala Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 544
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS11 HC

<400> 544

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

[0203]

35 40 45

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Ser Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Tyr
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ala Tyr Tyr Ala Ala Ser
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 545
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS12 CDR -H1

<400> 545

Gly Phe Asp Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 546
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS12 CDR-H2

<400> 546

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

[0204]

Gly

<210> 547
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS12 CDR-H3

<400> 547

Ala Ala Ala Ala Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 548
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS12 HC

<400> 548

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Asp Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Ala Tyr Ala Tyr
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

[0205]

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 549
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS13 CDR -H1

<400> 549

Gly Phe Ser Ile Asp Tyr Tyr Ala Ile His
1 5 10

<210> 550
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS13 CDR-H2

<400> 550

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 551
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS13 CDR-H3

<400> 551

Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 552
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS13 HC

<400> 552

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ser Ile Asp Tyr Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

[0206]

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Tyr
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 553
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS14 CDR -H1

<400> 553

Gly Phe Asp Ile Ser Tyr Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 554
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS14 CDR-H2

<400> 554

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 555

[0207]

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS14 CDR-H3

<400> 555

Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Asp Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 556
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS14 HC

<400> 556

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Asp Ile Ser Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Asp
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

[0208]

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 557
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS15 CDR -H1

<400> 557

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Ala Ile His
1 5 10

<210> 558
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS15 CDR-H2

<400> 558

Asp Ile Tyr Pro Ala Ala Gly Asp Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 559
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS15 CDR-H3

<400> 559

Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 560
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS15 HC

<400> 560

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Ile Tyr Pro Ala Ala Gly Asp
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

[0209]

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser
115 120 125

Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
145 150 155 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
165 170 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
180 185 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
195 200 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
210 215 220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
225 230 235 240

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 561
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS1 轻链 CDR3

<400> 561

Gln Gln Ser Tyr Tyr Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 562
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS1 重链 CDR1

<400> 562

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile
1 5

<210> 563
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS1 重链 CDR2

<400> 563

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0210]

1 5 10 15

Gly

<210> 564
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS1 重链 CDR3

<400> 564

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 565
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS2 Fab 轻链

<400> 565

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 Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Tyr Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

[0211]

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 566
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS2 重链 CDR1

<400> 566

Gly Phe Ser Tyr Tyr Ser Ser Ile
1 5

<210> 567
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS2 重链 CDR3

<400> 567

Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 568
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS2 Fab 重链

<400> 568

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Tyr Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

[0212]

```
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
    210                 215                 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225                 230
```

<210> 569
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS3 CDR3 轻链

<400> 569

```
Gln Gln Ser Tyr Tyr Ser Pro Tyr Thr
1               5
```

<210> 570
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS3 Fab 轻链

<400> 570

```
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 Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Tyr Ser Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
```

[0213]

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> 571
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS3 CDR1 重链

<400> 571

Gly Phe Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ile
1 5

<210> 572
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS3 CDR2 重链

<400> 572

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

<210> 573
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> CDR-H3

<400> 573

Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

<210> 574
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS3 Fab 重链

<400> 574

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0214]

Ala Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 575
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS4 CDR3 重链

<400> 575

Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

<210> 576
<211> 235
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS4 Fab 重链

<400> 576

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[0215]

35 40 45

Ala Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230 235

<210> 577
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS5 CDR3 轻链

<400> 577

Gln Gln Ser Ser Tyr Tyr Pro Ser Thr
1 5

<210> 578
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS5 Fab 轻链

<400> 578

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 Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala
20 25 30

[0216]

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Tyr Tyr Pro Ser
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 579
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS5 CDR3 重链

<400> 579

Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

<210> 580
<211> 235
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS5 Fab 重链

<400> 580

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[0217]

35 40 45

Ala Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230 235

<210> 581
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS6 CDR3 重链

<400> 581

Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

<210> 582
<211> 235
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS6 Fab 重链

<400> 582

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser
20 25 30

[0218]

```
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr
            100                 105                 110

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
    130                 135                 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145                 150                 155                 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
                165                 170                 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
        195                 200                 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
    210                 215                 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225                 230                 235
```

<210> 583
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS6 CDR3轻链

<400> 583

```
Gln Gln Ser Tyr Tyr Ser Pro Tyr Thr
1               5
```

<210> 584
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS6 Fab轻链

<400> 584

```
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 Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala
```

[0219]

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Tyr Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 585
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS7 CDR2 重链

<400> 585

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 586
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS7 CDR3 轻链

<400> 586

Gln Gln Ser Ser Tyr Ser Pro Tyr Thr
1 5

[0220]

<210> 587
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS7 Fab 轻链

<400> 587

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 Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Tyr Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 588
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS7 CDR3 重链

<400> 588

Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

<210> 589

[0221]

<211> 235
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS7 Fab 重链

<400> 589

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230 235

<210> 590
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS8 CDR2 重链

<400> 590

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

[0222]

Gly

<210> 591
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS8 CDR3 重链

<400> 591

Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

<210> 592
<211> 235
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS8 Fab 重链

<400> 592

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

[0223]

210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230 235

<210> 593
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS9 CDR3 重链

<400> 593

Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 594
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS9 Fab 重链

<400> 594

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

[0224]

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 595
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS10 CDR-H3

<400> 595

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Tyr Ile
1 5

<210> 596
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS10 CDR3 重链

<400> 596

Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 597
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS10 Fab 重链

<400> 597

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

[0225]

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 598
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS10 Fab 轻链

<400> 598

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 Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

[0226]

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> 599
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS11 CDR3 重链

<400> 599

Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 600
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS11 Fab 重链

<400> 600

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

[0227]

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 601
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS12 CDR1 重链

<400> 601

Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ile
1 5

<210> 602
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS12 CDR3 重链

<400> 602

Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 603
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS12 Fab 重链

<400> 603

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

[0228]

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 604
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS13 CDR3 重链

<400> 604

Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 605
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS13 Fab 重链

<400> 605

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

[0229]

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 606
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS14 CDR3 重链

<400> 606

Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 607
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS14 Fab 重链

<400> 607

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

[0230]

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 608
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS15 CDR3 轻链

<400> 608

Gln Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Ser Thr
1 5

<210> 609
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS15 Fab 轻链

<400> 609

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 Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Ser
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

[0231]

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> 610
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS15 CDR2 重链

<400> 610

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 611
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS15 CDR3 重链

<400> 611

Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 612
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS15 Fab 重链

<400> 612

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0232]

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 613
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS16 CDR3 重链

<400> 613

Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 614
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS16 Fab 重链

<400> 614

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[0233]

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 615
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS17 CDR3 轻链

<400> 615

Gln Gln Ser Tyr Tyr Tyr Pro Ser Thr
1 5

<210> 616
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS17 Fab 轻链

<400> 616

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 Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala
20 25 30

[0234]

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Tyr Tyr Pro Ser
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 617
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS17 CDR2 重链

<400> 617

Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 618
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS17 CDR3 重链

<400> 618

Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 619

[0235]

<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS17 Fab 重链

<400> 619

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 620
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS18 CDR1 重链

<400> 620

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Ile
1 5

[0236]

<210> 621
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS18 CDR3 重链

<400> 621

Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 622
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS18 Fab 重链

<400> 622

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

[0237]

225 230

<210> 623
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS19 CDR3 重链

<400> 623

Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 624
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS19 Fab 重链

<400> 624

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

[0238]

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 625
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS20 CDR3 重链

<400> 625

Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 626
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS20 Fab 重链

<400> 626

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

[0239]

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 627
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS21 CDR2 重链

<400> 627

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 628
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS21 CDR3 重链

<400> 628

Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 629
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS21 Fab 重链

<400> 629

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

[0240]

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 630
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS22 CDR3 轻链

<400> 630

Gln Gln Ser Ser Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 631
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS22 Fab 轻链

<400> 631

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 Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Ser Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

[0241]

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> 632
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS22 CDR3 重链

<400> 632

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 633
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS22 Fab 重链

<400> 633

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

[0242]

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 634
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS23 CDR3 重链

<400> 634

Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 635
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS23 Fab 重链

<400> 635

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

[0243]

```
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130                 135                 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145                 150                 155                 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
                165                 170                 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
            180                 185                 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
        195                 200                 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
    210                 215                 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225                 230
```

<210> 636
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS24 CDR3 重链

<400> 636

```
Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1               5                   10
```

<210> 637
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS24 Fab 重链

<400> 637

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr
            100                 105                 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
```

[0244]

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 638
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS25 CDR3 重链

<400> 638

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 639
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS25 Fab 重链

<400> 639

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

[0245]

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 640
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS26 CDR3 重链

<400> 640

Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 641
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS26 Fab 重链

<400> 641

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala

[0246]

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 642
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS27 CDR2 重链

<400> 642

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 643
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS27 CDR3 重链

<400> 643

Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 644
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS27 Fab 重链

<400> 644

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Tyr Ser

[0247]

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 645
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS28 CDR2 重链

<400> 645

Tyr Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 646
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS28 CDR3 重链

<400> 646

[0248]

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 647
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS28 Fab 重链

<400> 647

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 648
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS29 CDR3 重链

[0249]

<400> 648

Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 649
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS29 Fab 重链

<400> 649

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 650
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

[0250]

<220>
<223> YS30 CDR3 重链

<400> 650

Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 651
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS30 Fab 重链

<400> 651

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 652
<211> 13
<212> PRT

[0251]

<213> 人工的

<220>
<223> YS31 CDR3 重链

<400> 652

Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 653
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS31 Fab 重链

<400> 653

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 654

[0252]

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS32 CDR3 重链

<400> 654

Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 655
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS32 Fab 重链

<400> 655

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

[0253]

<210> 656
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS33 CDR3 重链

<400> 656

Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 657
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS33 Fab 重链

<400> 657

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

[0254]

225 230

<210> 658
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS34 CDR3 重链

<400> 658

Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 659
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS34 Fab 重链

<400> 659

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

[0255]

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 660
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS35 CDR3 重链

<400> 660

Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 661
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS35 Fab 重链

<400> 661

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

[0256]

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 662
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS36 CDR1 重链

<400> 662

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Ile
1 5

<210> 663
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS36 CDR3 重链

<400> 663

Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 664
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS36 Fab 重链

<400> 664

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

[0257]

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 665
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS37 CDR3 重链

<400> 665

Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 666
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS37 Fab 重链

<400> 666

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

[0258]

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 667
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS38 CDR3 重链

<400> 667

Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr
1 5 10

<210> 668
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS38 Fab 重链

<400> 668

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

[0259]

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 669
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS39 CDR3 重链

<400> 669

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 670
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS39 Fab 重链

<400> 670

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

[0260]

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 671
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS40 CDR3 重链

<400> 671

Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 672
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS40 Fab 重链

<400> 672

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

[0261]

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 673
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS41 CDR3 重链

<400> 673

Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 674
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS41 Fab 重链

<400> 674

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

[0262]

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 675
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS42 CDR3 重链

<400> 675

Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 676
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS42 Fab 重链

<400> 676

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met

[0263]

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 677
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS43 CDR3 重链

<400> 677

Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 678
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS43 Fab 重链

<400> 678

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0264]

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 679
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS44 CDR3 重链

<400> 679

Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 680
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS44 Fab 重链

<400> 680

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0265]

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 681
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS45 CDR3 重链

<400> 681

Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 682
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS45 Fab 重链

<400> 682

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0266]

```
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
    210                 215                 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225                 230
```

<210> 683
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS47 CDR3 重链

<400> 683

```
Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1               5                   10
```

<210> 684
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS47 Fab 重链

<400> 684

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
            20                  25                  30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
```

[0267]

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 685
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS47 CDR3 重链

<400> 685

Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 686
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS47 Fab 重链

<400> 686

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0268]

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 687
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS48 CDR3 重链

<400> 687

Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 688
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS48 Fab 重链

<400> 688

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

[0269]

```
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
    210                 215                 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225                 230
```

<210> 689
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS49 CDR3 重链

<400> 689

```
Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Tyr
1               5                   10
```

<210> 690
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS49 Fab 重链

<400> 690

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
            20                  25                  30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
```

[0270]

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 691
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS50 CDR3 重链

<400> 691

Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 692
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS50 Fab 重链

<400> 692

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[0271]

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 693
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS51 CDR3 重链

<400> 693

Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 694
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS51 Fab 重链

<400> 694

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

[0272]

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 695
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS52 CDR1 重链

<400> 695

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Ile
1 5

<210> 696
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS52 CDR2 重链

<400> 696

Ser Ile Tyr Pro Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

[0273]

<210> 697
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS52 CDR3 重链

<400> 697

Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser
1 5

<210> 698
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS52 Fab 重链

<400> 698

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Pro Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

[0274]

Asp Lys Thr His
225

<210> 699
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS53 CDRH2

<400> 699

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 700
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS53 CDRH3

<400> 700

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser
1 5 10

<210> 701
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS53 Fab 重链

<400> 701

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

[0275]

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 702
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS54 CDRH2

<400> 702

Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 703
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS54 Fab 重链

<400> 703

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

[0276]

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 704
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS55 CDRH3

<400> 704

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser
1 5 10

<210> 705
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS55 Fab 重链

<400> 705

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

[0277]

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 706
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS56 Fab 重鏈

<400> 706

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

[0278]

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 707
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS57 CDRH2

<400> 707

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 708
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS57 Fab 重链

<400> 708

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

[0279]

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 709
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS58 CDRH3

<400> 709

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Ser
1 5 10

<210> 710
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS58 Fab 重链

<400> 710

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

[0280]

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 711
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS59 CDRH2

<400> 711

Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 712
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS59 CDRH3

<400> 712

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser
1 5 10

<210> 713
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS59 Fab 重链

<400> 713

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0281]

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 714
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS60 Fab 重链

<400> 714

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0282]

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 715
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS61 CDRH1

<400> 715

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr Ser Ile
1 5

<210> 716
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS61 CDRH2

<400> 716

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 717
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS61 Fab 重链

<400> 717

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0283]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 718
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS62 CDRH2

<400> 718

Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 719
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS62 CDRH3

[0284]

<400> 719

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser
1 5 10

<210> 720
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS62 Fab 重链

<400> 720

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 721
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

[0285]

<220>
<223> YS63 CDRH3

<400> 721

Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser
1 5 10

<210> 722
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS63 Fab 重鏈.

<400> 722

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 723
<211> 17
<212> PRT

[0286]

<213> 人工的

<220>
<223> NNK1 CDRH2

<400> 723

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 724
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK1 CDRH3

<400> 724

Glu Ser Leu Ala His Trp Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 725
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 725

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Glu Ser Leu Ala His Trp Ser
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

[0287]

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 726
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK2 CDRH2

<400> 726

Leu Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 727
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK2 CDRH3

<400> 727

Ser Ser Phe Ala Phe Trp Leu Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 728
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 728

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Leu Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

[0288]

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Trp Leu
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 729
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK3 CDRH2

<400> 729

Met Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 730
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK3 CDRH3

<400> 730

Thr Ser Phe Ala Phe Trp Asn Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 731
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

[0289]

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 731

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Met Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Thr Ser Phe Ala Phe Trp Asn
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 732
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK4 CDRH2

<400> 732

Arg Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

[0290]

Gly

<210> 733
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK4 CDRH3

<400> 733

Ser Ser Phe Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 734
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 734

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Phe Ser
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

[0291]

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 735
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK5 CDRH2

<400> 735

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 736
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK5 CDRH3

<400> 736

Ala Ser Phe Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 737
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 737

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ser Phe Ala Phe Phe Ser

[0292]

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 738
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK6 CDRH2

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为任何天然出现的氨基酸或终止密码子

<400> 738

Xaa Ser Leu Ala Leu Tyr Asp Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 739
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (122)..(122)
<223> Xaa 为任何天然出现的氨基酸或终止密码子

<400> 739

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

[0293]

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Xaa Ser Leu Ala Leu Tyr Asp
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 740
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK7 CDRH2

<400> 740

Tyr Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 741
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK7 CDRH3

<400> 741

Phe Ser Phe Ala Phe Arg Met Ala Met Asp Tyr

[0294]

1 5 10

<210> 742
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 742

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Phe Ser Phe Ala Phe Arg Met
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 743
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

[0295]

<220>
<223> NNK8 CDRH2

<400> 743

Gly Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 744
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK8 CDRH3

<400> 744

Gly Ser Phe Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 745
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 745

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Gly Ser Phe Ala Phe Phe Gly
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

[0296]

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 746
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK9 CDRH2

<400> 746

Leu Ile Ala Pro Tyr Ala Asp Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 747
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK9 CDRH3

<400> 747

Ser Ser Tyr Ala Arg Trp Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 748
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 748

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ala Leu Ile Ala Pro Tyr Ala Asp Ala Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr

[0297]

85 90 95

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Arg Trp Ser Ala
115 120 125

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245

<210> 749
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK10 CDRH2

<400> 749

Tyr Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 750
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK10 CDRH3

<400> 750

Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Arg Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 751
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

[0298]

<400> 751

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Arg
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 752
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK11 CDRH2

<400> 752

Ile Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

[0299]

<210> 753
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK11 CDRH3

<400> 753

Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Arg Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 754
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 754

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val His Ile Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ala Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Arg
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

[0300]

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 755
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK12 CDRH2

<400> 755

Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 756
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK12 CDRH3

<400> 756

Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 757
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 757

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly
115 120 125

[0301]

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 758
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK13 CDRH2

<400> 758

Phe Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 759
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK13 CDRH3

<400> 759

Ser Ser Phe Ala Phe Trp Met Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 760
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 760

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

[0302]

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Trp Met
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 761
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK14 CDRH3

<400> 761

Gly Ser Phe Ala Phe Trp Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 762
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 762

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

[0303]

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Gly Ser Phe Ala Phe Trp Ser
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 763
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK15 CDRH3

<400> 763

Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 764
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

[0304]

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 764

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 765
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK16 CDRH2

<400> 765

Asn Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

[0305]

Gly

<210> 766
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK16 CDRH3

<400> 766

Ser Ser Phe Ala Phe Phe Met Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 767
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 767

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asn Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Phe Met
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

[0306]

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 768
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK17 CDRH2

<400> 768

Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 769
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 769

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

[0307]

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 770
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK18 CDRH2

<400> 770

Phe Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 771
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK18 CDRH3

<400> 771

Arg Ser Phe Ala Phe Tyr Asn Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 772
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 772

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

[0308]

```
Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
                85                  90                  95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
            100                 105                 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Arg Ser Phe Ala Phe Tyr Asn
        115                 120                 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
    130                 135                 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145                 150                 155                 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
                165                 170                 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
            180                 185                 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
        195                 200                 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
    210                 215                 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225                 230                 235                 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
                245                 250
```

<210> 773
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK19 CDRH3

<400> 773

```
Ser Ser Phe Ala Phe Tyr Gly Ala Met Asp Tyr
1               5                   10
```

<210> 774
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 774

```
Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1               5                   10                  15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
            20                  25                  30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
        35                  40                  45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
```

[0309]

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Tyr Gly
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 775
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK20 CDRH3

<400> 775

Ser Ser Phe Ala Phe Lys Ala Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 776
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 776

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

[0310]

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Lys Ala
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 777
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK21 CDRH2

<400> 777

Ala Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 778
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK21 CDRH3

[0311]

<400> 778

Leu Ser Phe Ala Leu Tyr Asn Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 779
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 779

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Leu Ser Phe Ala Leu Tyr Asn
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 780

[0312]

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK22 CDRH2

<400> 780

Tyr Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 781
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK22 CDRH3

<400> 781

Val Ser Trp Ala Phe Phe Gln Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 782
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 782

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Val Ser Trp Ala Phe Phe Gln
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

[0313]

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 783
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK23 CDRH2

<400> 783

Trp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 784
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK23 CDRH3

<400> 784

Leu Ser Leu Ala Tyr Phe His Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 785
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 785

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

[0314]

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Leu Ser Leu Ala Tyr Phe His
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 786
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK24 CDRH2

<400> 786

Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 787
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK24 CDRH3

<400> 787

Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 788
<211> 250
<212> PRT

[0315]

<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 788

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 789
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK25 CDRH3

<400> 789

Ile Ser Phe Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr

[0316]

1 5 10

<210> 790
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 790

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ile Ser Phe Ala Phe Phe Gly
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 791
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

[0317]

<220>
<223> NNK26 CDRH3

<400> 791

Ser Ser Phe Ala His Met His Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 792
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 792

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Phe Ala His Met His
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

[0318]

<210> 793
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> NNK27 CDRH2

<400> 793

Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 794
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YADS2 重链变体

<400> 794

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly
115 120 125

Asp Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

[0319]

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 795
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #1 CDR-H1

<400> 795

Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 796
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #1 CDR-H2

<400> 796

Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 797
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #1 CDR-H3

<400> 797

Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 798
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #1 HC

<400> 798

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0320]

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 799
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #2 CDR-H1

<400> 799

Gly Phe Ile Ile His
1 5

<210> 800
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #2 CDR-H2

<400> 800

Tyr Ile Tyr Pro Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 801
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

[0321]

<220>
<223> YS #2 CDR-H3

<400> 801

Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 802
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #2 HC

<400> 802

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Ile His Trp Val
20 25 30

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Tyr Pro
35 40 45

Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
50 55 60

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
65 70 75 80

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Tyr Tyr Tyr
85 90 95

Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His
225

[0322]

<210> 803
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #3 CDR-H1

<400> 803

Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 804
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #3 CDR-H2

<400> 804

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 805
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #3 CDR-H3

<400> 805

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 806
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #3 HC

<400> 806

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0323]

85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 807
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #4 CDR-H1

<400> 807

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 808
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #4 CDR-H2

<400> 808

Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 809
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #4 CDR-H3

<400> 809

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp

[0324]

1 5 10 15

Tyr

<210> 810
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #4 HC

<400> 810

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 811
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工的

[0325]

<220>
<223> YS #5 CDR-H1

<400> 811

Gly Phe Ile Ile His
1 5

<210> 812
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #5 CDR-H2

<400> 812

Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 813
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #5 CDR-H3

<400> 813

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 814
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #5 HC

<400> 814

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Ile His Trp Val
20 25 30

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
50 55 60

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
65 70 75 80

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Tyr Tyr
85 90 95

Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

[0326]

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His
225

<210> 815
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #6 CDR-H1

<400> 815

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 816
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #6 CDR-H2

<400> 816

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 817
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #6 CDR-H3

<400> 817

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp
1 5 10 15

Tyr

[0327]

<210> 818
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #6 HC

<400> 818

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 819
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #7 CDR-H1

<400> 819

Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ile His

[0328]

1 5 10

<210> 820
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #7 CDR-H2

<400> 820

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 821
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #7 CDR-H3

<400> 821

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 822
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #7 HC

<400> 822

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

[0329]

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 823
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #8 CDR-H1

<400> 823

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 824
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #8 CDR-H2

<400> 824

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 825
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #8 CDR-H3

<400> 825

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 826
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

[0330]

<220>
<223> YS #8 HC

<400> 826

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 827
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #9 CDR-H1

<400> 827

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 828
<211> 17
<212> PRT

[0331]

<213> 人工的

<220>
<223> YS #9 CDR-H2

<400> 828

Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 829
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #9 CDR-H3

<400> 829

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 830
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #9 HC

<400> 830

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

[0332]

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 831
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #10 CDR-H1

<400> 831

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 832
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #10 CDR-H2

<400> 832

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 833
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #10 CDR-H3

<400> 833

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 834
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #10 HC

<400> 834

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[0333]

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 835
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #11 CDR-H1

<400> 835

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr Ser Ile His
1 5 10

<210> 836
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #11 CDR-H2

<400> 836

[0334]

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 837
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #11 CDR-H3

<400> 837

Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 838
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #11 HC

<400> 838

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

[0335]

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 839
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #12 CDR-H1

<400> 839

Gly Phe Ile Ile His
1 5

<210> 840
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #12 CDR-H2

<400> 840

Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 841
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #12 CDR-H3

<400> 841

Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 842
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #12 HC

<400> 842

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Ile His Trp Val
20 25 30

[0336]

```
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Pro
        35                  40                  45

Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
    50                  55                  60

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
65                  70                  75                  80

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Tyr Ser
                85                  90                  95

Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His
225
```

<210> 843
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #13 CDR-H1

<400> 843

```
Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile His
1               5                   10
```

<210> 844
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #13 CDR-H2

<400> 844

```
Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1               5                   10                  15

Gly
```

[0337]

<210> 845
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #13 CDR-H3

<400> 845

Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala
1 5 10 15

Met Asp Tyr

<210> 846
<211> 235
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #13 HC

<400> 846

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

[0338]

```
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
    210                 215                 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225                 230                 235

<210>  847
<211>  10
<212>  PRT
<213>  人工的

<220>
<223>  YS #14 CDR-H1

<400>  847

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Ile His
1               5                   10

<210>  848
<211>  17
<212>  PRT
<213>  人工的

<220>
<223>  YS #14 CDR-H2

<400>  848

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1               5                   10                  15

Gly

<210>  849
<211>  16
<212>  PRT
<213>  人工的

<220>
<223>  YS #14 CDR-H3

<400>  849

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1               5                   10                  15

<210>  850
<211>  232
<212>  PRT
<213>  人工的

<220>
<223>  YS #14 HC

<400>  850

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
            20                  25                  30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
```

[0339]

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 851
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #15 CDR-H1

<400> 851

Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 852
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #15 CDR-H2

<400> 852

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 853
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #15 CDR-H3

[0340]

<400> 853

Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala
1 5 10 15

Met Asp Tyr

<210> 854
<211> 235
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #15 HC

<400> 854

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230 235

<210> 855

[0341]

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #16 CDR-H1

<400> 855

Gly Phe Ser Ile Tyr Tyr Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 856
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #16 CDR-H2

<400> 856

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 857
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #16 CDR-H3

<400> 857

Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 858
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #16 HC

<400> 858

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

[0342]

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 859
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #17 CDR-H1

<400> 859

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 860
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #17 CDR-H2

<400> 860

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 861
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #17 CDR-H3

<400> 861

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 862
<211> 232
<212> PRT

[0343]

<213> 人工的

<220>
<223> YS #17 HC

<400> 862

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 863
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #18 CDR-H1

<400> 863

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 864

[0344]

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #18 CDR-H2

<400> 864

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 865
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #18 CDR-H3

<400> 865

Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 866
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #18 HC

<400> 866

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

[0345]

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 867
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #19 CDR-H1

<400> 867

Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 868
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #19 CDR-H2

<400> 868

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 869
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #19 CDR-H3

<400> 869

Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 870
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #19 HC

<400> 870

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0346]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 871
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #20 CDR-H1

<400> 871

Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 872
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #20 CDR-H2

<400> 872

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0347]

1 5 10 15

Gly

<210> 873
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #20 CDR-H3

<400> 873

Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 874
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #20 HC

<400> 874

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

[0348]

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 875
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #21 CDR-H1

<400> 875

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 876
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #21 CDR-H2

<400> 876

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 877
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #21 CDR-H3

<400> 877

Ser Thr Tyr Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 878
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #21 HC

<400> 878

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

[0349]

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Thr Tyr Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His
225

<210> 879
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #22 CDR-H1

<400> 879

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Ile His
1 5 10

<210> 880
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #22 CDR-H2

<400> 880

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 881
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #22 CDR-H3

[0350]

<400> 881

Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 882
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #22 HC

<400> 882

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His
225

<210> 883
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

[0351]

<220>
<223> YS #23 CDR-H1

<400> 883

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr Ser Ile His
1 5 10

<210> 884
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #23 CDR-H2

<400> 884

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 885
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #23 CDR-H3

<400> 885

Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 886
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #23 HC

<400> 886

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

[0352]

```
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His
225
```

<210> 887
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #24 CDR-H1

<400> 887

```
Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Tyr Ser Ile His
1               5                   10
```

<210> 888
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #24 CDR-H2

<400> 888

```
Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1               5                   10                  15

Gly
```

<210> 889
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #24 CDR-H3

<400> 889

```
Thr Ser Tyr Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr
1               5                   10
```

<210> 890
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #24 HC

[0353]

<400> 890

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Thr Ser Tyr Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His
225

<210> 891
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #25 CDR-H1

<400> 891

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Ile His
1 5 10

<210> 892
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

[0354]

<220>
<223> YS #25 CDR-H2

<400> 892

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 893
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #25 CDR-H3

<400> 893

Ser Ser Phe Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 894
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #25 HC

<400> 894

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[0355]

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His
225

<210> 895
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #26 CDR-H1

<400> 895

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Ile His
1 5 10

<210> 896
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #26 CDR-H2

<400> 896

Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 897
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #26 CDR-H3

<400> 897

Ser Ser Phe Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 898
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #26 HC

<400> 898

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0356]

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His
225

<210> 899
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #27 CDR-H1

<400> 899

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 900
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #27 CDR-H2

<400> 900

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 901

[0357]

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #27 CDR-H3

<400> 901

Ser Thr Phe Ala Phe Tyr Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 902
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #27 HC

<400> 902

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Thr Phe Ala Phe Tyr Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His
225

[0358]

<210> 903
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #28 CDR-H1

<400> 903

Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 904
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #28 CDR-H2

<400> 904

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 905
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #28 CDR-H3

<400> 905

Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr
1 5 10 15

Ser Ser Ser Ala Met Asp Tyr
20

<210> 906
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #28 HC

<400> 906

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0359]

85 90 95

Ser Arg Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
100 105 110

Ser Tyr Ser Ser Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
130 135 140

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
145 150 155 160

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
165 170 175

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
180 185 190

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
195 200 205

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
210 215 220

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230 235

<210> 907
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #29 CDR-H1

<400> 907

Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 908
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #29 CDR-H2

<400> 908

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 909
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #29 CDR-H3

<400> 909

Ser Ser Tyr Tyr Tyr Pro Pro Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Asn Ser Ser Tyr

[0360]

1 5 10 15

Ser Ser Ser Ala Met Asp Tyr
20

<210> 910
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #29 HC

<400> 910

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Ser Tyr Tyr Tyr Pro Pro Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Asn Ser
100 105 110

Ser Tyr Ser Ser Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
130 135 140

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
145 150 155 160

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
165 170 175

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
180 185 190

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
195 200 205

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
210 215 220

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230 235

<210> 911
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

[0361]

<220>
<223> YS #30 CDR-H1

<400> 911

Gly Phe Ser Ile Tyr Tyr Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 912
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #30 CDR-H2

<400> 912

Ser Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 913
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #30 CDR-H3

<400> 913

Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser
1 5 10 15

Ser Tyr Ser Ser Ala Met Asp Tyr
20

<210> 914
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> YS #30 HC

<400> 914

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser
100 105 110

[0362]

Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
130 135 140

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
145 150 155 160

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
165 170 175

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
180 185 190

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
195 200 205

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
210 215 220

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230 235 240

<210> 915
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> CDRH3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为 Tyr 或 Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Val 或 Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 为 Phe 或 Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 为 Leu 或 Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 为 Pro 或 Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 为 Tyr 或 Phe

<400> 915

Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 916
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

[0363]

<220>
<223> CDRL1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(2)
<223> Xaa 是任何氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(4)
<223> Xaa 为 Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 为 Ser 或 Ala

<400> 916

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu
1 5

<210> 917
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> CDRL2

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为 Ser 或 Ala 或 Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 是任何氨基酸

<400> 917

Xaa Xaa Xaa
1

<210> 918
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> CDRL3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 是任何氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 为 Ser 或 Ala

<400> 918

Ser Xaa Xaa Xaa Pro Leu
1 5

<210> 919
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>

[0364]

<223> CDRL2

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为 Ser, Ala 或 Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 是任何氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 是任何氨基酸

<400> 919

Xaa Ala Ser Xaa Leu Xaa
1 5

<210> 920
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 终止序列

<400> 920
gctcggttgc cgccgggcgt ttttttat 27

<210> 921
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B29 CDRH1

<400> 921

Thr Gly Ser Gly Ile His
1 5

<210> 922
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B29 CDRH2

<400> 922

Gly Trp Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 923
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B29 CDRH3

<400> 923

Ala Leu Trp Ala Phe Val Pro Ala Ala Met Asp Tyr
1 5 10

[0365]

<210> 924
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> B29 重链

<400> 924

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Thr Gly Ser
20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Leu Trp Ala Phe Val Pro Ala Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His
225

<210> 925
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> C3 CDRH1

<400> 925

Thr Gly Ser Ser Ile His
1 5

[0366]

<210> 926
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> C3 CDRH2

<400> 926

Ala Arg Ile Ser Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 927
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> C3 重链

<400> 927

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Thr Gly Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Phe Arg Trp Tyr Met Pro Ala Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

[0367]

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His
225

<210> 928
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> C3 CDRH3

<400> 928

Tyr Phe Arg Trp Tyr Met Pro Ala Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 929
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 包含 CDRH3 的序列

<400> 929

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr
1 5

<210> 930
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 包含 CDRH3 的序列

<400> 930

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 931
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 包含 CDRH3 的序列

<400> 931

Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp
1 5

<210> 932
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 包含 CDRH3 的序列

<400> 932

Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 933
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>

[0368]

<223> 包含 CDRH3 的序列

<400> 933

Ala Leu Trp Ala Phe Val Ala
1 5

<210> 934
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 包含 CDRH3 的序列

<400> 934

Tyr Phe Arg Trp Tyr Met Ala
1 5

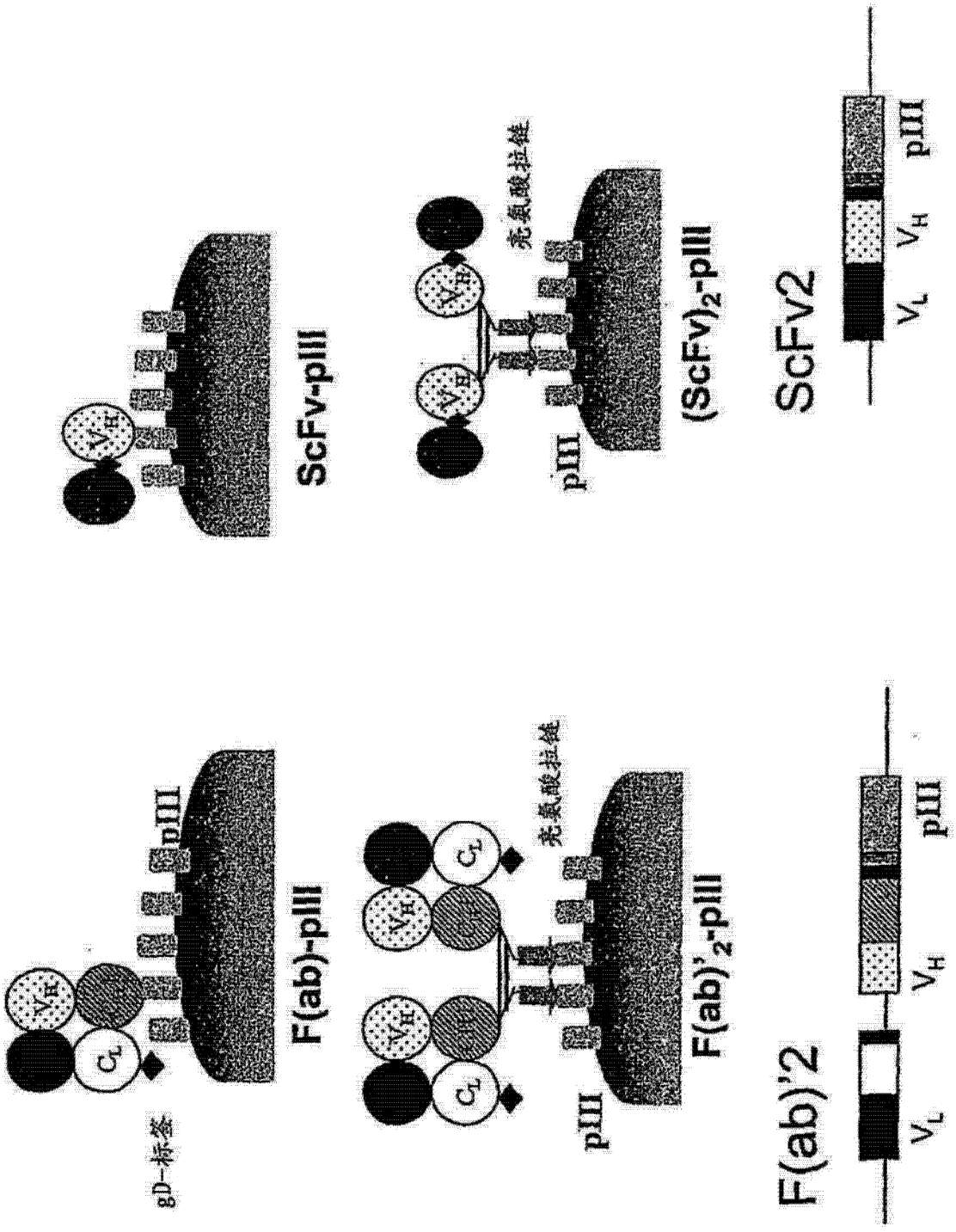

ScFv-pIII
(ScFv)2-pIII
ScFv2
F(ab)-pIII
F(ab)'2-pIII
F(ab)'2
pIII
gD-标签
壳氨酸拉链

图 1

克隆	H1 30	H1 31	H1 32	H1 33	H2 49	H2 50	H2 52	H2 53	H2 54	H2 56	H2 58	H3 95	H3 96	H3 97	H3 98	H3 99	H3 100	H3 100a	IC50 (nM) mVEGF	IC50 (nM) hVEGF
h4D5	K	D	T	Y	A	R	Y	T	N	Y	R	W	G	G	D	G	F	Y	ND	ND
G6	S	D	Y	W	A	G	T	A	G	Y	Y	F	V	F	F	L	P	Y	0.6	1.4
B20	N	A	S	W	G	W	Y	Y	S	Y	N	W	G	H	S	T	S	P	22	159
B29	T	G	S	G	G	R	S	A	G	N	Y	A	L	W	A	F	V	W	25	>2000
C3	T	G	S	S	A	S	A	A	G	Y	D	Y	F	R	W	Y	M	A	80	696

图 2

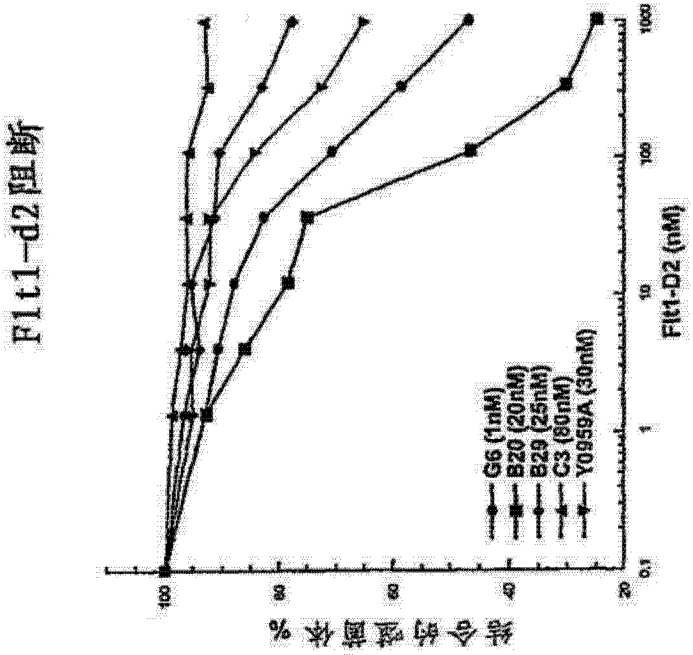


图 3A

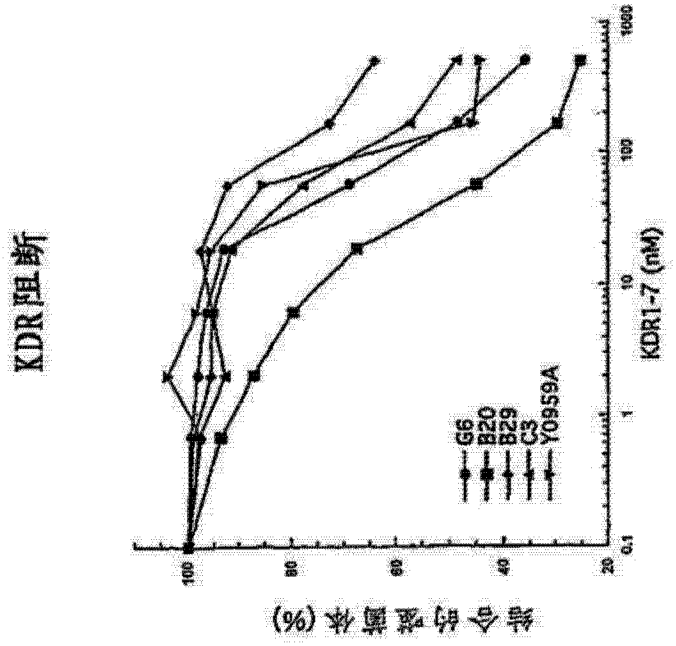


图 3B

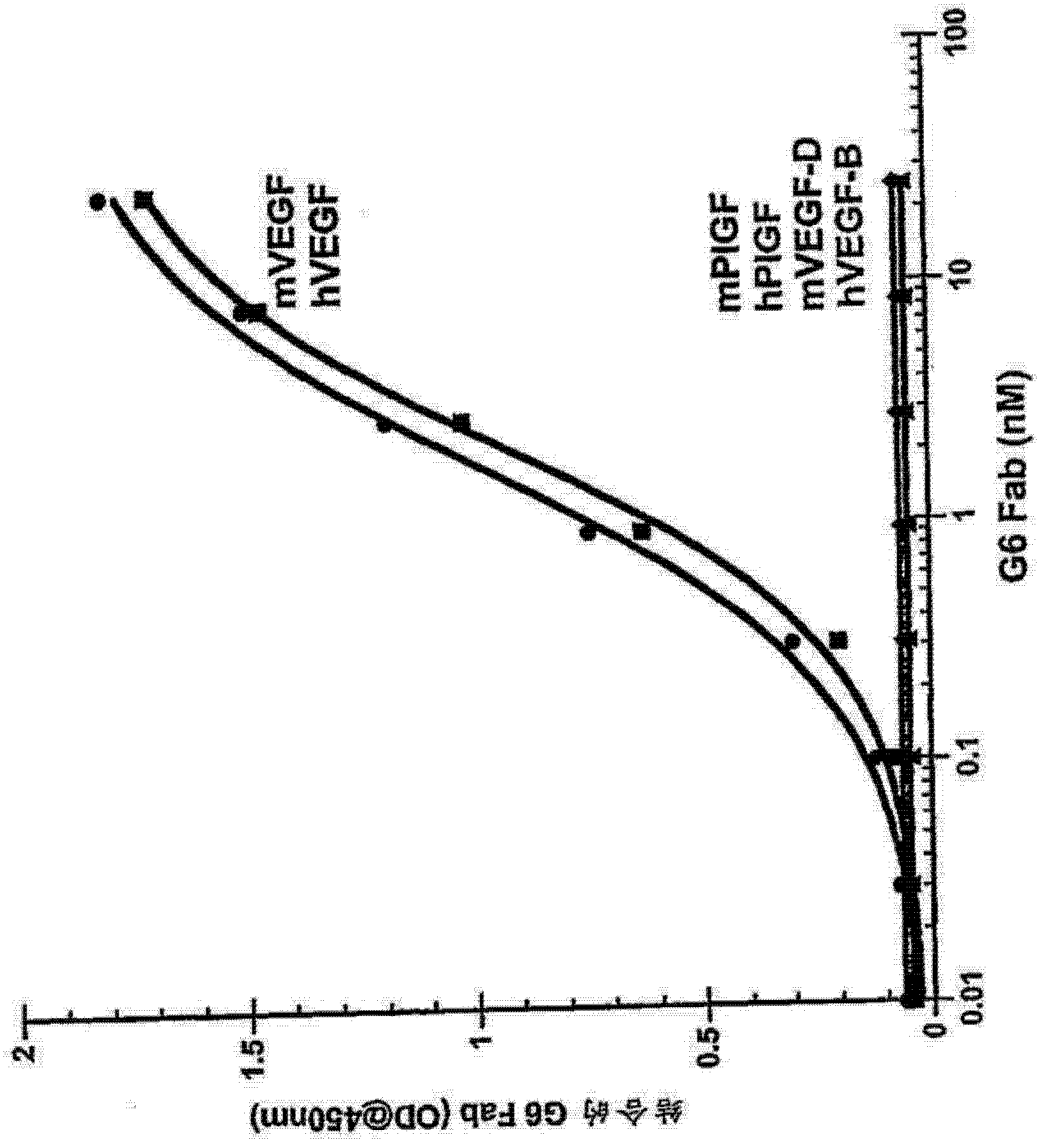

mVEGF
hVEGF
mPlGF
hPlGF
mVEGF-D
hVEGF-B
G6 Fab (nM)
100
10
1
0.1
0.01
0
0.5
1
1.5
2
结合的 G6 Fab (OD@450nm)

图 4

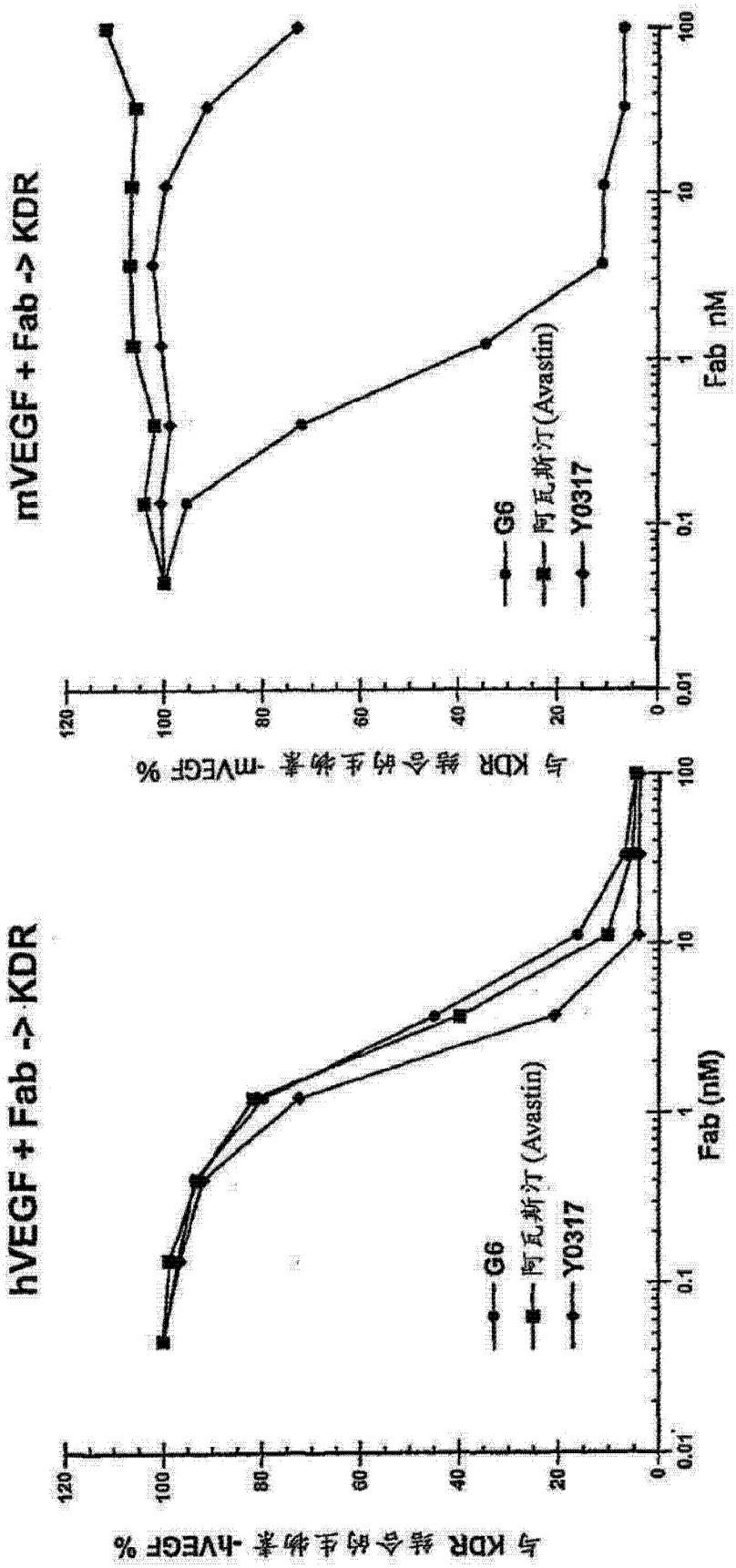

mVEGF + Fab -> KDR
与 KDR 结合的生物素 -mVEGF %
120
100
80
60
40
20
0
0.01
0.1
1
10
100
Fab nM
G6
阿瓦斯汀(Avastin)
Y0317
hVEGF + Fab -> KDR
与 KDR 结合的生物素 -hVEGF %
Fab (nM)

图 5B

图 5A

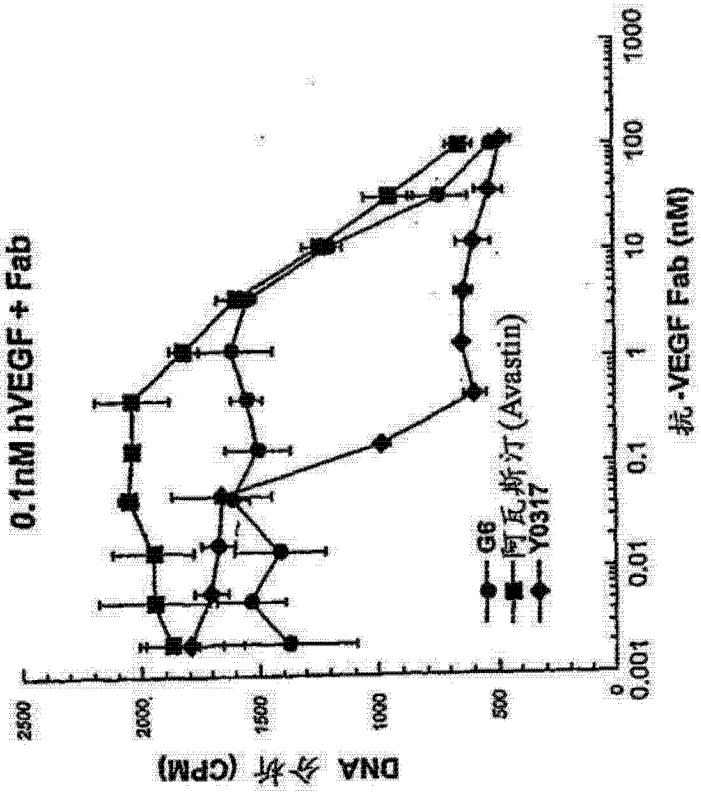

0.1nM hVEGF + Fab
DNA 分析 (CPM)
2500
2000
1500
1000
500
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗-VEGF Fab (nM)
G6
阿瓦斯汀 (Avastin)
Y0317

图 6A

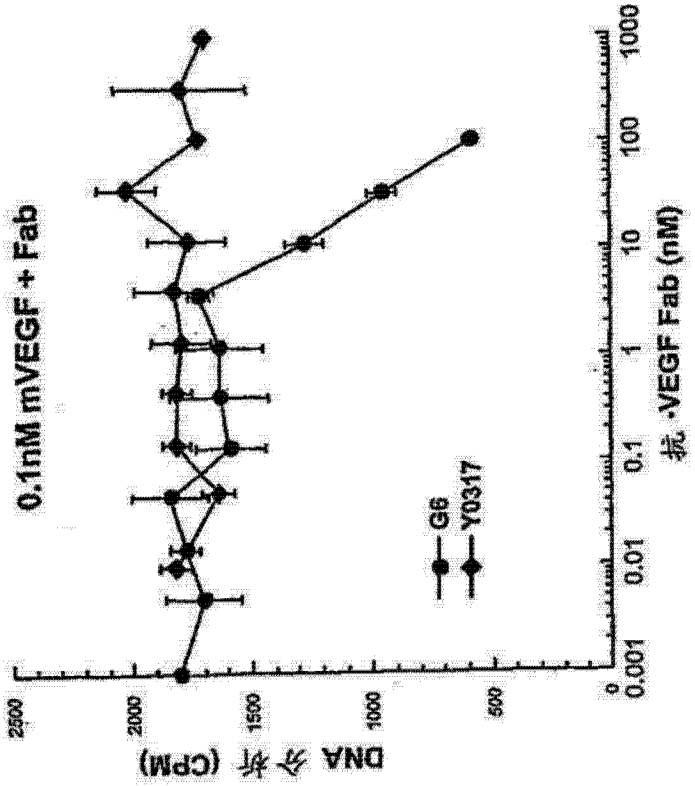

0.1nM mVEGF + Fab
DNA 分析 (CPM)
2500
2000
1500
1000
500
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗 -VEGF Fab (nM)
G6
Y0317

图 6B

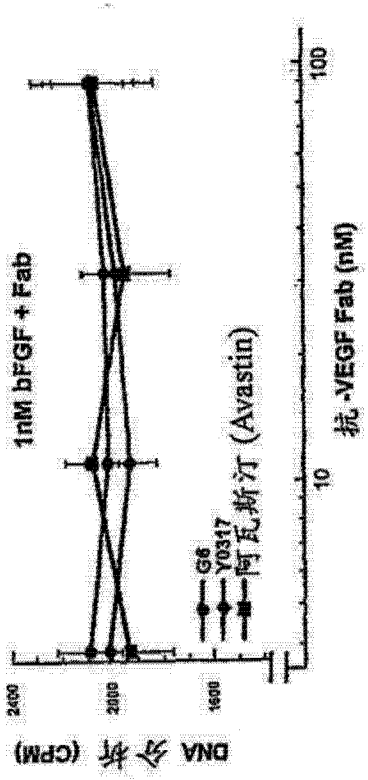

1nM bFGF + Fab
DNA 分析 (CPM)
2400
2000
1600
10
100
抗 -VEGF Fab (nM)
G6
Y0317
阿瓦斯汀 (Avastin)

图 6C

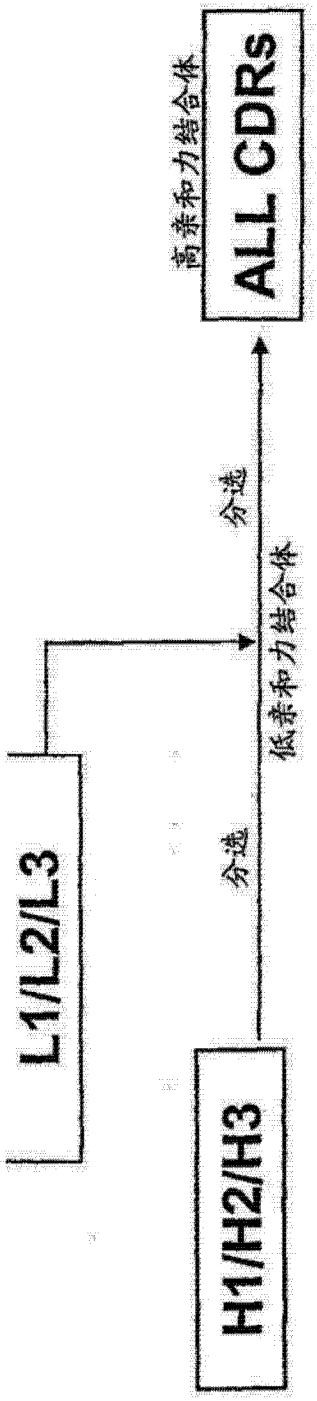


图 7A

克隆	CDR-L1 28	29	30	31	32	33	CDR-L2 50	53	55	CDR-L3 91	92	93	94	96	IC50 (nM) mVEGF	hVEGF	Kd (nM) mVEGF	hVEGF
G6	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	S	Y	T	T	P	0.60	1	1.1	1.3
G6-6a	N	V	A	T	F	L	S	N	A	S	Y	G	S	L	0.02	0.04	n/d	n/d
G6-23	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	Y	A	N	W	0.01	0.02	<0.09	<0.2
G6-31	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	Y	G	N	F	0.03	0.04	<0.06	<0.09
G6-2a	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	Y	G	S	L	0.05	0.09		
G6-2b	G	G	T	T	S	L	S	N	A	G	Y	G	S	F	0.07	0.16		
G6-6b	I	V	T	N	S	L	L	S	A	G	A	T	D	R	0.22	0.66		
G6-48	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	T	S	S	D	0.06	0.07		
G6-1a	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	T	G	N	D	0.02	0.04		
G6-8	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	A	G	S	L	0.06	0.11	0.12	0.45
G6-3	D	V	S	T	A	V	A	F	Y	G	S	G	H	F	0.60	1.38		
G6-34	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	T	G	S	L	0.07	0.09		
G6-4a	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	S	G	N	F	0.06	0.13		
G6-1a	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	T	G	N	L	0.07	0.12		
G6-4b	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	S	G	S	F	0.04	0.10	n/d	n/d
G6-5	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	A	G	S	F	0.04	0.08		
G6-15	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	V	N	S	L	0.06	0.10		

图 7B

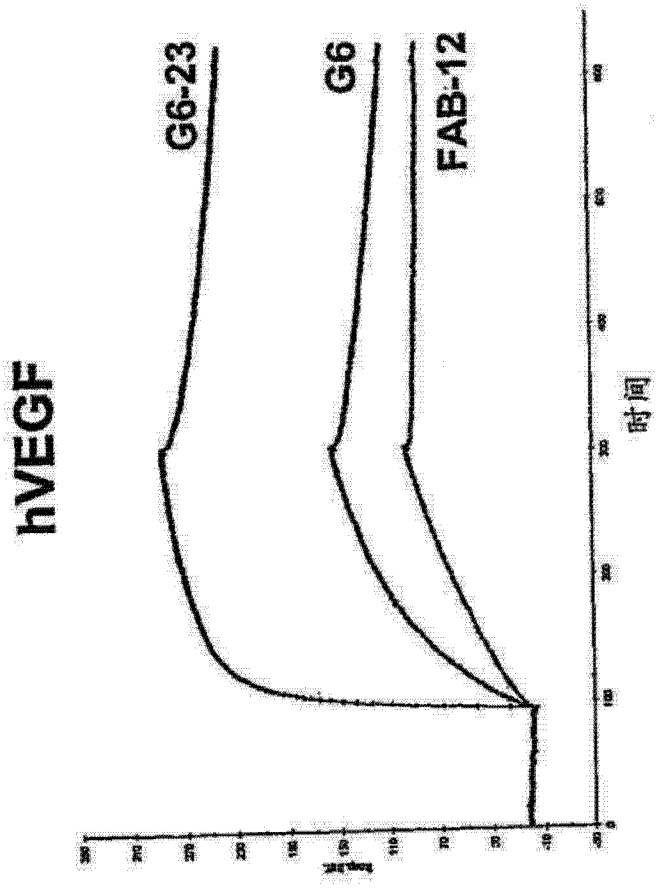


图 8A

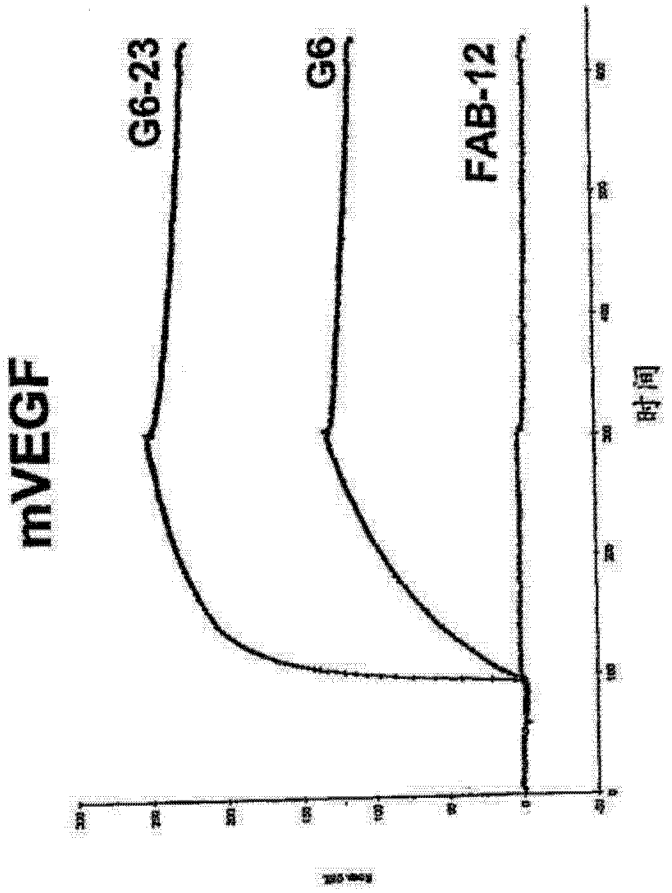


图 8B

	$k_{on}/10^4$		$k_{off}/10^{-4}$		Kd (nM)	
	hVEGF	mVEGF	hVEGF	mVEGF	hVEGF	mVEGF
G6	15.2	19.3	2.5	1.3	1.6	0.7
G6-23	126	114	2.6	1.3	<0.2	<0.1
阿瓦斯汀 (Avastin)	4.1	NB	1.2	NB	2.9	NB

图 8C

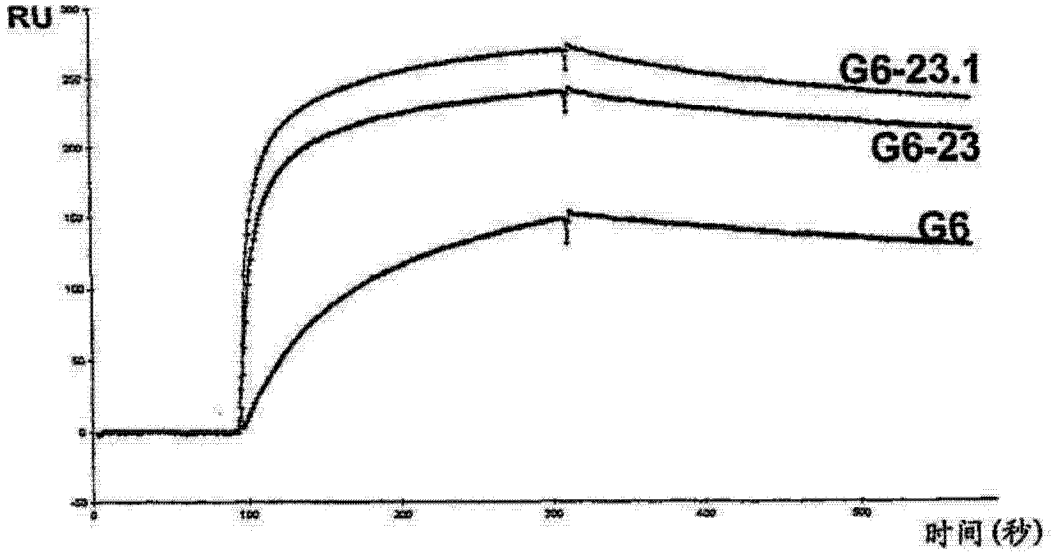


图 9A

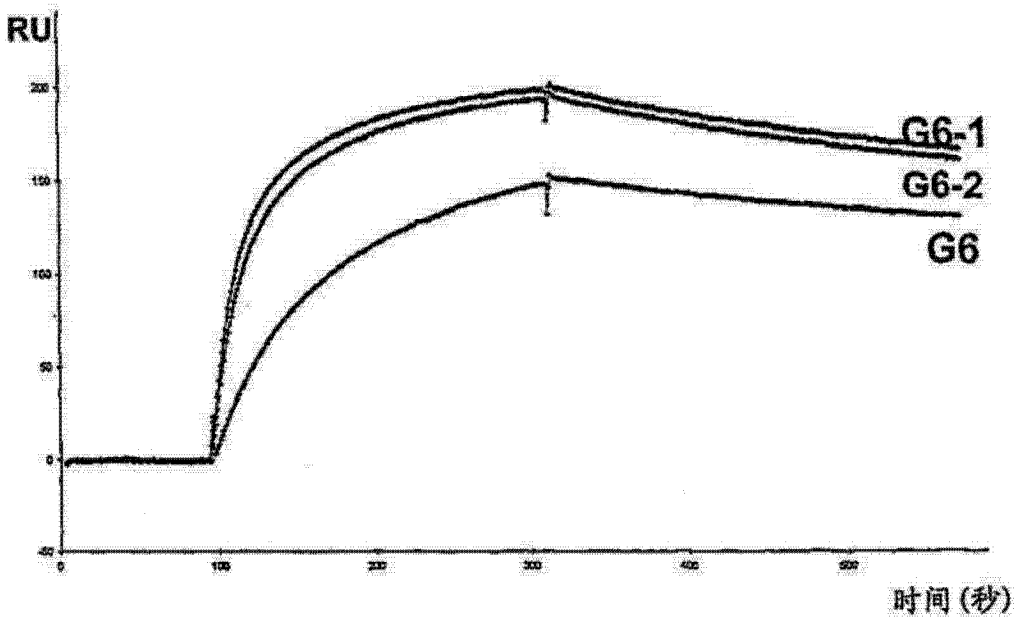


图 9B

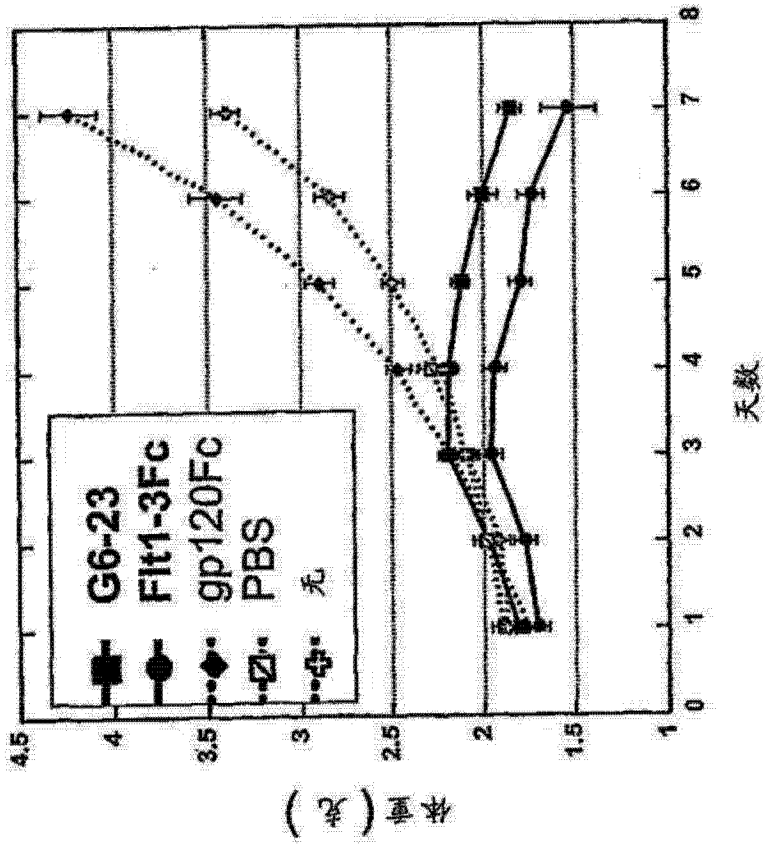


图 10A

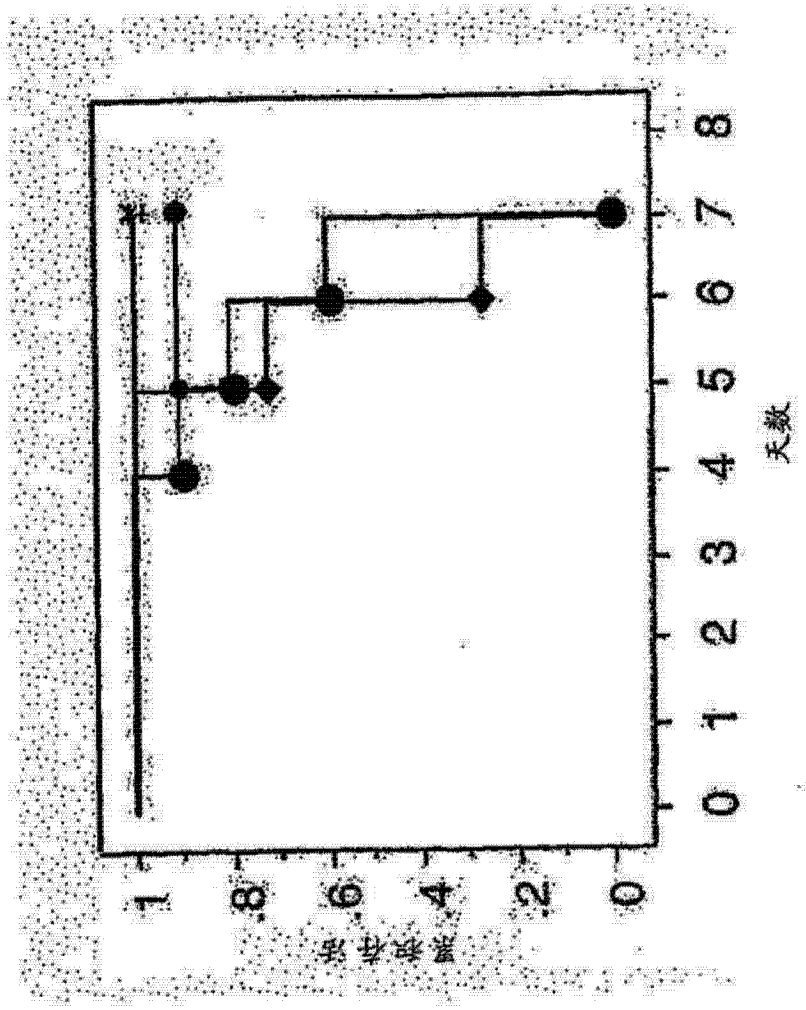


图 10B

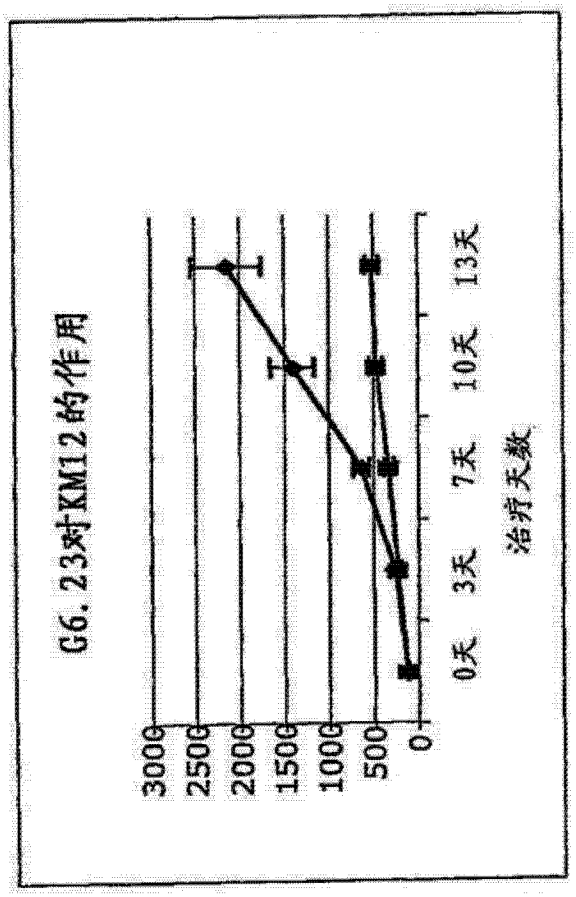

G6.23对KM12的作用
肿瘤体积 (mm3) 均值 ±sem
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0天 3天 7天 10天 13天
治疗天数

图 11A

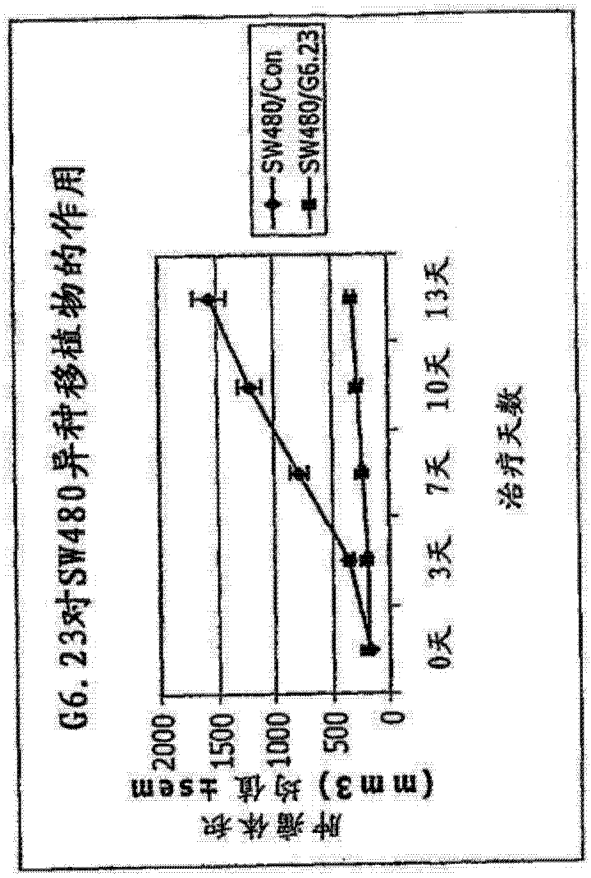
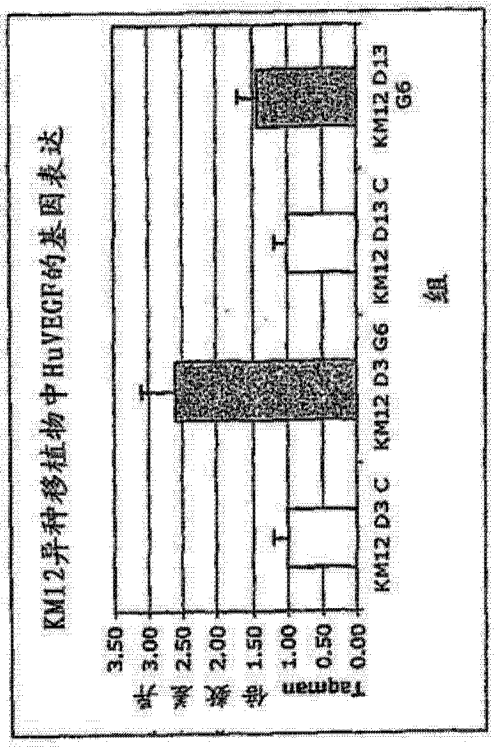
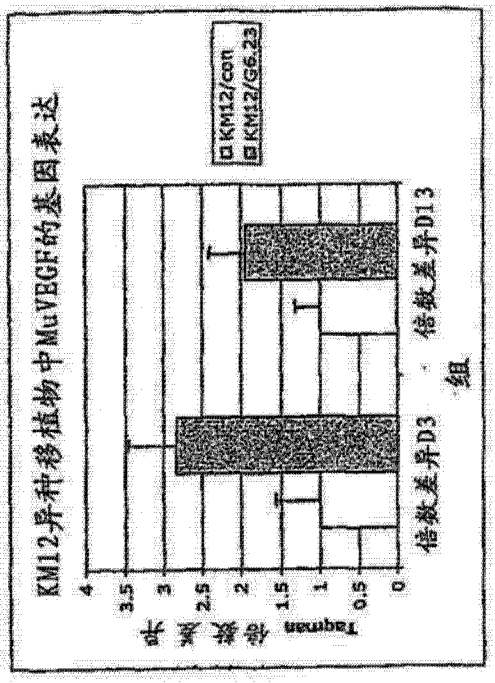

G6.23对SW480异种移植物的作用
SW480/Con
SW480/G6.23
肿瘤体积 (mm3) 均值 ±sem
2000
1500
1000
500
0
0天 3天 7天 10天 13天
治疗天数

图 11B



hVEGF

图 12A



mVEGF

图 12B

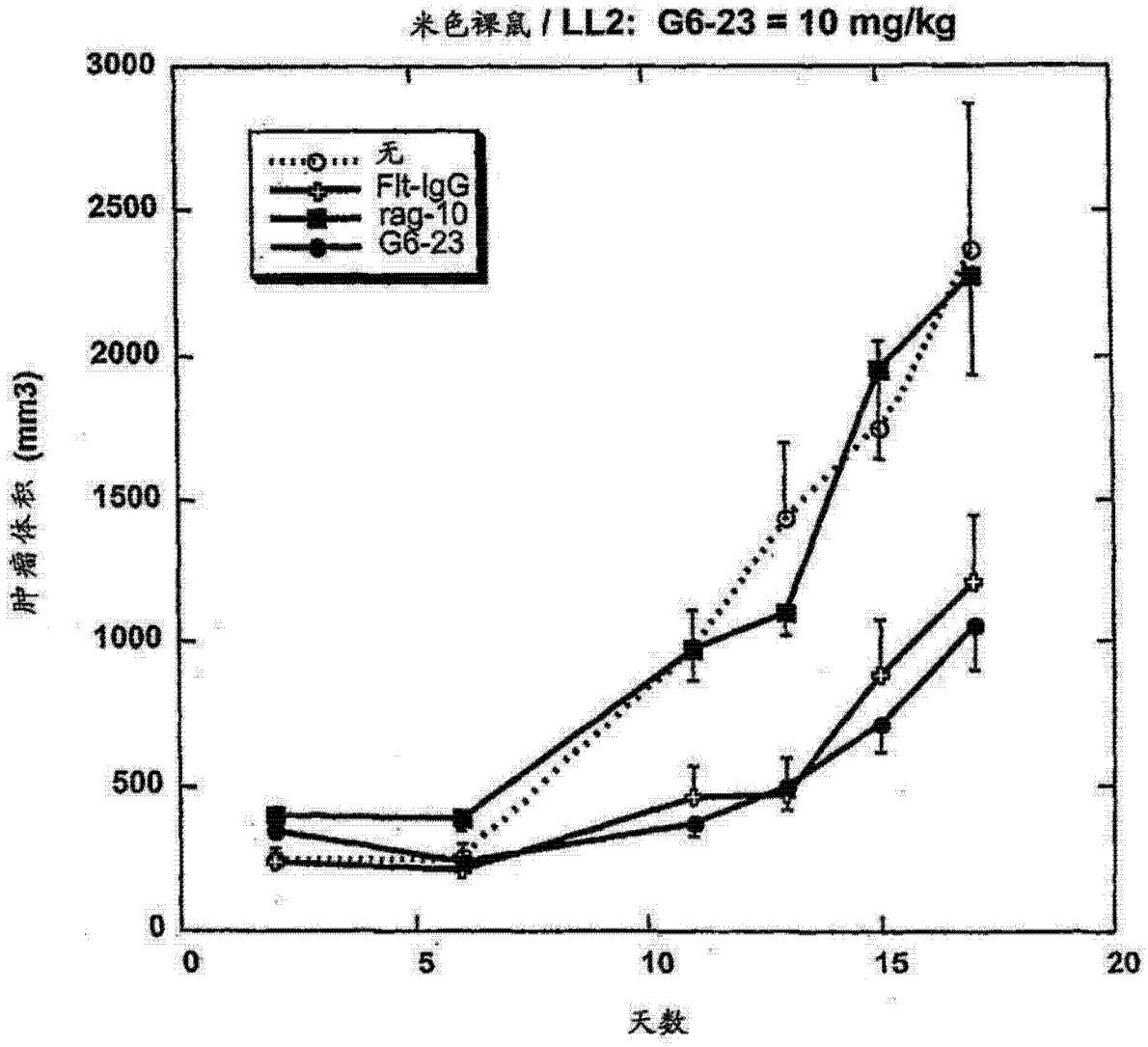

米色裸鼠 / LL2: G6-23 = 10 mg/kg
无
Flt-IgG
rag-10
G6-23
肿瘤体积 (mm3)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
天数

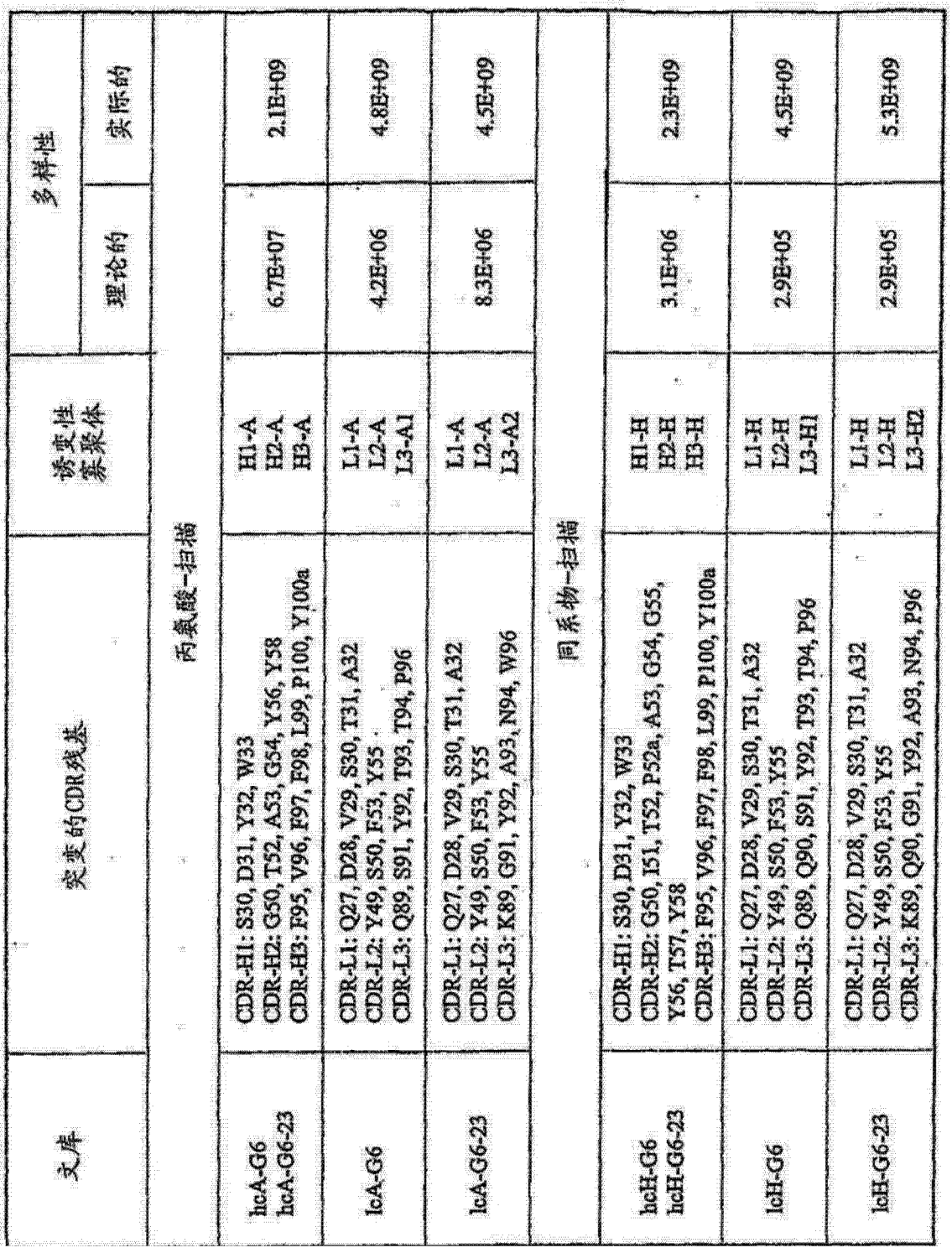
图 13

G6 & G6-23 HC 鸟枪法扫描密码子								
野生型		丙氨酸-扫描				同系物-扫描		
		密码子	m1	m2	m3	密码子	m4	m5
CDR-H1	*S30	KCC	A			KCC	A	
	D31	GMT	A			GAM	E	
	Y32	KMT	A	D	S	TWC	F	
	W33	KSG	A	G	S	YKG	L	R
CDR-H2	*G50	GST	A			GST	A	
	I51					RTT	V	
	T52	RCT	A			ASC	S	
	P52a					SCA	A	
	A53	GST	G			KCT	S	
	*G54	GST	A			GST	A	
	G55					GST	A	
	Y56	KMT	A	D	S	TWC	F	
	T57					ASC	S	
	Y58	KMT	A	D	S	TWC	F	
CDR-H3	F95	KYT	A	S	V	TWC	Y	
	V96	GYT	A			RTT	I	
	F97	KYT	A	S	V	TWC	Y	
	F98	KYT	A	S	V	TWC	Y	
	L99	SYT	A	P	V	MTC	I	
	*P100	SCA	A			SCA	A	
	Y100a	KMT	A	D	S	TWC	F	

图 14A

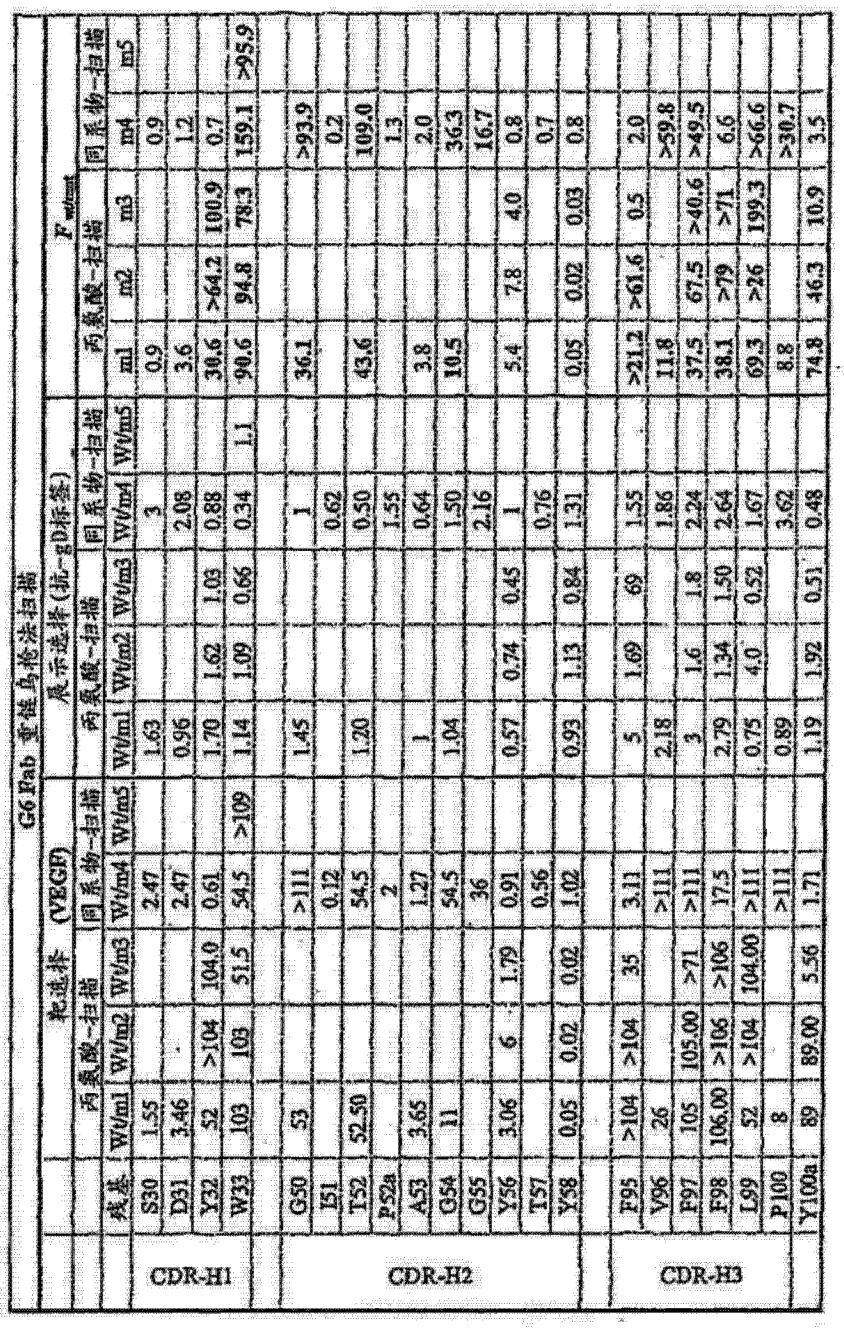
G6 & G6-23 LC 鸟枪法扫描密码子								
野生型		丙氨酸-扫描				同系物-扫描		
		密码子	m1	m2	m3	密码子	m4	m5
CDR-L1	*Q27	SMA	A	E	P	SAA	E	
	D28	GMT	A			GAM	E	
	V29	GYT	A			RTT	I	
	*S30	KCC	A			KCC	A	
	T31	RCT	A			ASC	S	
	A32	GST	G			KCT	S	
CDR-L2	Y49	KMT	A	D	S	TWC	F	
	*S50	KCC	A			KCC	A	
	F53	KYT	A	S	V	TWC	Y	
	Y55	KMT	A	D	S	TWC	F	
CDR-L3	*Q89K	SMA/RMA	A/A	E/E	P/T	VAR	E/E	K/Q
	Q90					VAR	E	K
	*S91G	KCC/GST	A/A			KCC	A/A	
	Y92	KMT	A	D	S	TWC	F	
	T93A	RCT/GST	A/G			ASC	S/S	
	*T94N	RCT	A/A	D	T	ASC	S/D	
	*P96W	SCA/KSG	A/A	G	S	SCA	A/L	

图 14B



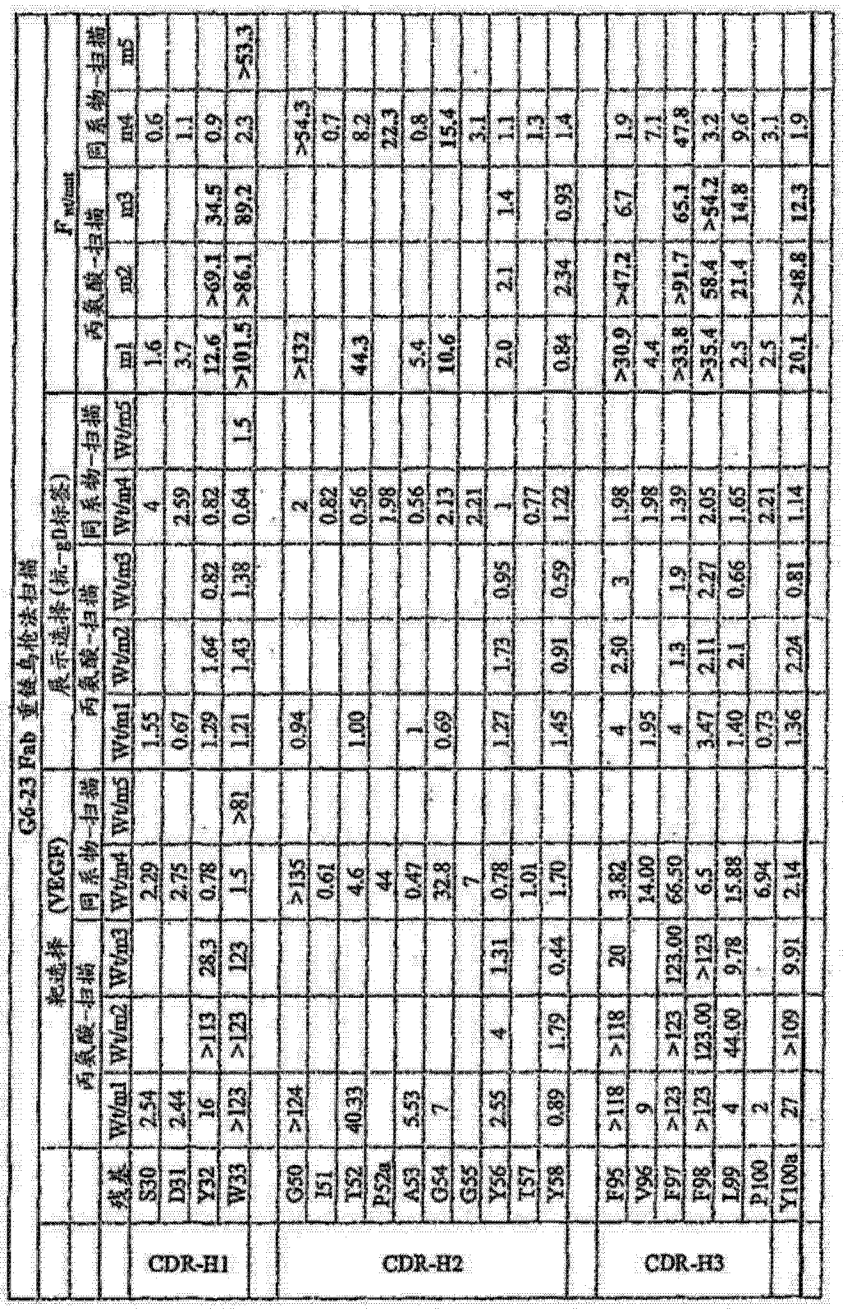
文库	突变的CDR残基	诱变性寡聚体	多样性	
			理论的	实际的
丙氨酸-扫描				
hcA-G6 hcA-G6-23	CDR-H1: S30, D31, Y32, W33 CDR-H2: G50, T52, A53, G54, Y56, Y58 CDR-H3: F95, V96, F97, F98, L99, P100, Y100a	H1-A H2-A H3-A	6.7E+07	2.1E+09
lcA-G6	CDR-L1: Q27, D28, V29, S30, T31, A32 CDR-L2: Y49, S50, F53, Y55 CDR-L3: Q89, S91, Y92, T93, T94, P96	L1-A L2-A L3-A1	4.2E+06	4.8E+09
lcA-G6-23	CDR-L1: Q27, D28, V29, S30, T31, A32 CDR-L2: Y49, S50, F53, Y55 CDR-L3: K89, G91, Y92, A93, N94, W96	L1-A L2-A L3-A2	8.3E+06	4.5E+09
同系物-扫描				
hcH-G6 hcH-G6-23	CDR-H1: S30, D31, Y32, W33 CDR-H2: G50, I51, T52, P52a, A53, G54, G55, Y56, T57, Y58 CDR-H3: F95, V96, F97, F98, L99, P100, Y100a	H1-H H2-H H3-H	3.1E+06	2.3E+09
lcH-G6	CDR-L1: Q27, D28, V29, S30, T31, A32 CDR-L2: Y49, S50, F53, Y55 CDR-L3: Q89, Q90, S91, Y92, T93, T94, P96	L1-H L2-H L3-H1	2.9E+05	4.5E+09
lcH-G6-23	CDR-L1: Q27, D28, V29, S30, T31, A32 CDR-L2: Y49, S50, F53, Y55 CDR-L3: K89, Q90, G91, Y92, A93, N94, P96	L1-H L2-H L3-H2	2.9E+05	5.3E+09

图 15



G6 Fab 重链鸟枪法扫描																					
		靶选择 (VEGF)					展示选择(抗-gD标签)					$F_{wt/mut}$									
		丙氨酸-扫描			同系物-扫描		丙氨酸-扫描			同系物-扫描		丙氨酸-扫描					同系物-扫描				
		Wt/m1	Wt/m2	Wt/m3	Wt/m4	Wt/m5	Wt/m1	Wt/m2	Wt/m3	Wt/m4	Wt/m5	m1	m2	m3	m4	m5					
	残基																				
CDR-H1	S30	1.55			2.47		1.63			3		0.9			0.9						
	D31	3.46	.		2.47		0.96			2.08		3.6			1.2						
	Y32	52	>104	104.0	0.61		1.70	1.62	1.03	0.88		30.6	>64.2	100.9	0.7						
	W33	103	103	51.5	54.5	>109	1.14	1.09	0.66	0.34	1.1	90.6	94.8	78.3	159.1	>95.9					
CDR-H2	G50	53			>111		1.45			1		36.1			>93.9						
	I51				0.12					0.62					0.2						
	T52	52.50			54.5		1.20			0.50		43.6			109.0						
	P52a				2					1.55					1.3						
	A53	3.65			1.27		1			0.64		3.8			2.0						
	G54	11			54.5		1.04			1.50		10.5			36.3						
	G55				36					2.16					16.7						
	Y56	3.06	6	1.79	0.91		0.57	0.74	0.45	1		5.4	7.8	4.0	0.8						
	T57				0.56					0.76					0.7						
	Y58	0.05	0.02	0.02	1.02		0.93	1.13	0.84	1.31		0.05	0.02	0.03	0.8						
CDR-H3	F95	>104	>104	35	3.11		5	1.69	69	1.55		>21.2	>61.6	0.5	2.0						
	V96	26			>111		2.18			1.86		11.8			>59.8						
	F97	105	105.00	>71	>111		3	1.6	1.8	2.24		37.5	67.5	>40.6	>49.5						
	F98	106.00	>106	>106	17.5		2.79	1.34	1.50	2.64		38.1	>79	>71	6.6						
	L99	52	>104	104.00	>111		0.75	4.0	0.52	1.67		69.3	>26	199.3	>66.6						
	P100	8			>111		0.89			3.62		8.8			>30.7						
	Y100a	89	89.00	5.56	1.71		1.19	1.92	0.51	0.48		74.8	46.3	10.9	3.5						

图 16A



| G6-23 Fab 重链点扫描 | | |

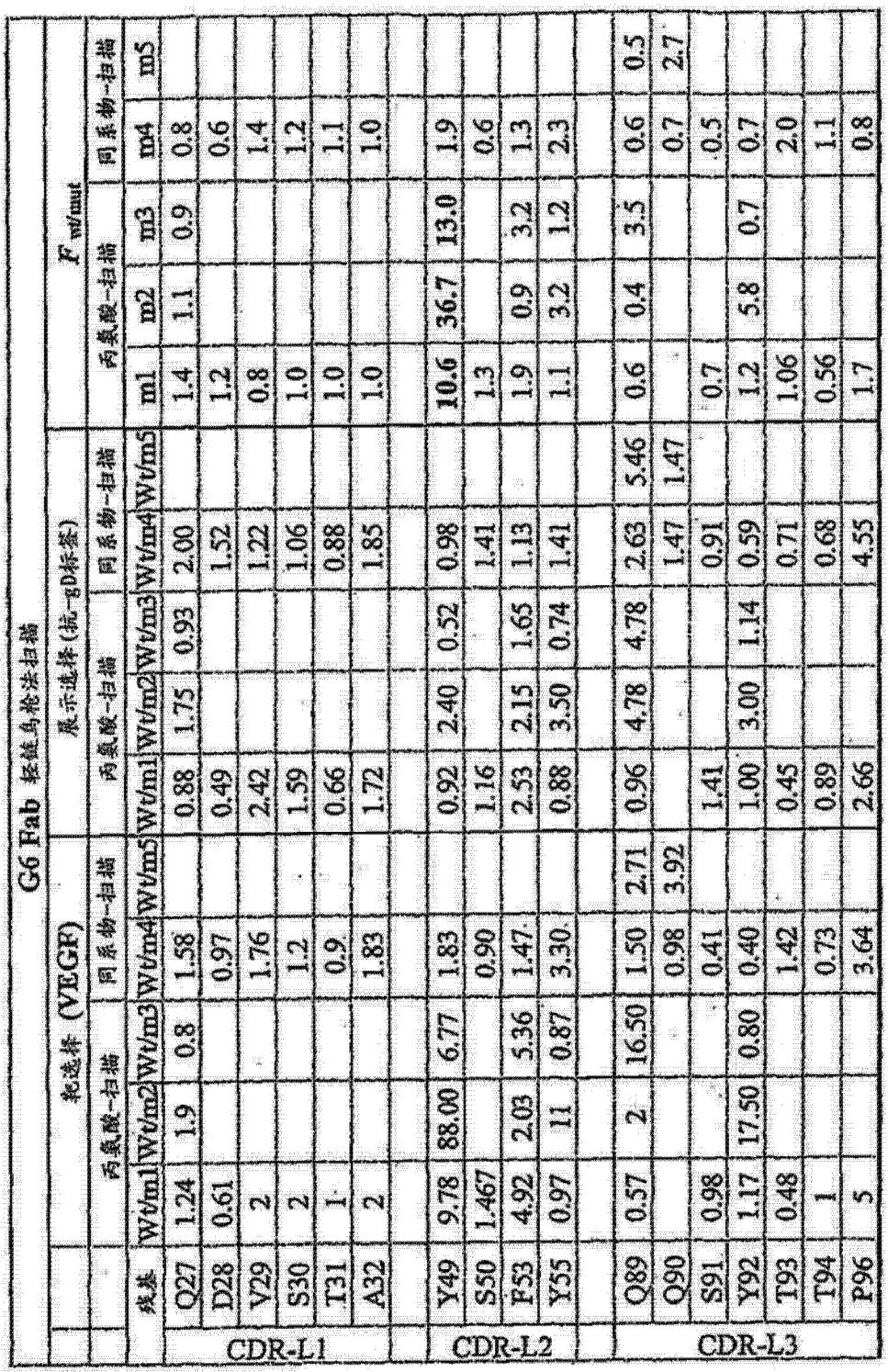
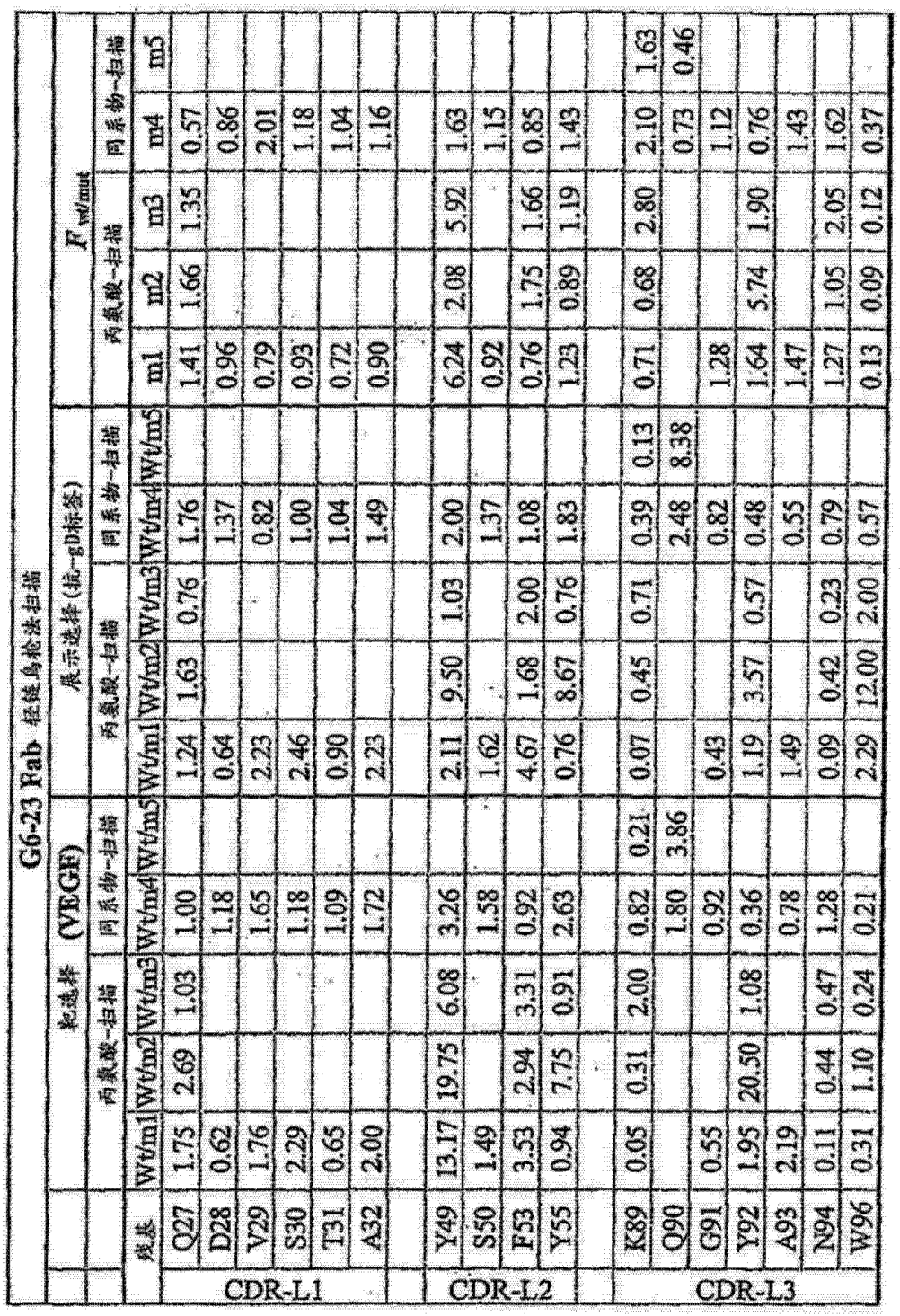

G6 Fab 柠檬鸟枪法扫描
靶选择 (VEGF)
展示选择 (抗-gD标签)
F wt/mut
丙氨酸-扫描
同系物-扫描
丙氨酸-扫描
同系物-扫描
残基
Wt/m1 Wt/m2 Wt/m3 Wt/m4 Wt/m5 Wt/m1 Wt/m2 Wt/m3 Wt/m4 Wt/m5 m1 m2 m3 m4 m5
Q27 1.24 1.9 0.8 1.58 0.88 1.75 0.93 2.00 1.4 1.1 0.9 0.8
D28 0.61 0.97 0.49 1.52 1.2 0.6
V29 2 1.76 2.42 1.22 0.8 1.4
S30 2 1.2 1.59 1.06 1.0 1.2
T31 1 0.9 0.66 0.88 1.0 1.1
A32 2 1.83 1.72 1.85 1.0 1.0
CDR-L1
Y49 9.78 88.00 6.77 1.83 0.92 2.40 0.52 0.98 10.6 36.7 13.0 1.9
S50 1.467 0.90 1.16 1.41 1.3 0.6
F53 4.92 2.03 5.36 1.47 2.53 2.15 1.65 1.13 1.9 0.9 3.2 1.3
Y55 0.97 11 0.87 3.30 0.88 3.50 0.74 1.41 1.1 3.2 1.2 2.3
CDR-L2
Q89 0.57 2 16.50 1.50 2.71 0.96 4.78 4.78 2.63 5.46 0.6 0.4 3.5 0.6 0.5
Q90 0.98 3.92 1.47 1.47 0.7 2.7
S91 0.98 0.41 1.41 0.91 0.7 0.5
Y92 1.17 17.50 0.80 0.40 1.00 3.00 1.14 0.59 1.2 5.8 0.7 0.7
T93 0.48 1.42 0.45 0.71 1.06 2.0
T94 1 0.73 0.89 0.68 0.56 1.1
P96 5 3.64 2.66 4.55 1.7 0.8
CDR-L3

图 17A



G6-23 Fab 轻链 噬菌体法扫描																					
		靶选择 (VEGF)					展示选择(抗-gD标签)					$F_{wt/mut}$									
		丙氨酸-扫描			同系物-扫描		丙氨酸-扫描			同系物-扫描		丙氨酸-扫描					同系物-扫描				
	残基	Wt/m1	Wt/m2	Wt/m3	Wt/m4	Wt/m5	Wt/m1	Wt/m2	Wt/m3	Wt/m4	Wt/m5	m1	m2	m3	m4	m5					
CDR-L1	Q27	1.75	2.69	1.03	1.00		1.24	1.63	0.76	1.76		1.41	1.66	1.35	0.57						
	D28	0.62			1.18		0.64			1.37		0.96			0.86						
	V29	1.76			1.65		2.23			0.82		0.79			2.01						
	S30	2.29			1.18		2.46			1.00		0.93			1.18						
	T31	0.65			1.09		0.90			1.04		0.72			1.04						
	A32	2.00			1.72		2.23			1.49		0.90			1.16						
CDR-L2	Y49	13.17	19.75	6.08	3.26		2.11	9.50	1.03	2.00		6.24	2.08	5.92	1.63						
	S50	1.49			1.58		1.62			1.37		0.92			1.15						
	F53	3.53	2.94	3.31	0.92		4.67	1.68	2.00	1.08		0.76	1.75	1.66	0.85						
	Y55	0.94	7.75	0.91	2.63		0.76	8.67	0.76	1.83		1.23	0.89	1.19	1.43						
CDR-L3	K89	0.05	0.31	2.00	0.82	0.21	0.07	0.45	0.71	0.39	0.13	0.71	0.68	2.80	2.10	1.63					
	Q90				1.80	3.86				2.48	8.38				0.73	0.46					
	G91	0.55			0.92		0.43			0.82		1.28			1.12						
	Y92	1.95	20.50	1.08	0.36		1.19	3.57	0.57	0.48		1.64	5.74	1.90	0.76						
	A93	2.19			0.78		1.49			0.55		1.47			1.43						
	N94	0.11	0.44	0.47	1.28		0.09	0.42	0.23	0.79		1.27	1.05	2.05	1.62						
	W96	0.31	1.10	0.24	0.21		2.29	12.00	2.00	0.57		0.13	0.09	0.12	0.37						

图 17B

来源	CDR	突变体	常用扫描		鸟枪法扫描	
			$IC_{50,mut}/IC_{50,wt}$	ΔG_{mut-wt} (kcal/mo	$F_{wt/mut}$	ΔG_{mut-wt} (kcal/mo
FabG6	H1	W33A	>400	>3.55	90.6	2.67
	H2	G50A	>400	>3.55	36.1	2.12
		I51V	0.08	-1.5	0.2	-1.0
		T52A	113.6±24.7	2.8±1.9	43.6	2.2
		P52aA	1.9	0.38	1.3	0.2
		G54A	20.8±4.3	1.8±0.86	10.5	1.4
		Y58A	0.14	-1.2	0.05	-1.8
	H3	V96A	>400	>3.55	11.8	1.46
		V96I	25.8±5.1	1.92±0.96	>59.8	>2.42
		F97A	>400	>3.55	37.5	2.15
		F97Y	>400	>3.55	>49.5	>2.31
		L99A	>400	>3.55	69.3	2.51
		P100A	>400	>3.55	8.8	1.29
FabG6-23	H1	W33A	>5000	>5.04	>101.5	>2.74
	H2	G50A	>5000	>5.04	>132	>2.89
		I51V	0.96	-0.02	0.7	-0.21
		T52A	243±28	3.25±1.97	44.3	2.24
		P52aA	711±113	3.9±2.8	22.3	1.84
		G54A	44±3	2.24±0.65	10.5	1.39
		Y58A	0.7	-0.21	0.6	-0.30
	H3	V96A	95±9	2.7±1.3	4.4	0.88
		V96I	14.6±0.8	1.59±0.13	7.1	1.16
		F97A	>5000	>5.04	>33.8	>2.08
		F97Y	725±74	3.9±2.5	47.8	2.29
		L99A	9.6±0.4	1.34±0.54	2.5	0.54
		P100A	13±0.6	1.5±0.3	2.5	0.54

图 18

VEGF残基丙氨酸扫描	相对亲和力 (IC50mut/IC50wt)						
	G6 Fab	G6-23 Fab	B20-4	*A4.6.1	*FK-1(1-3)	*FR-1$_{D2}$	*KDR-IgG
20s 环							
WT	1.0	1.0	1.0	1.0	1	1	1.0
V14A	1.1	1.4	1.2	1.5			1.8
K16A	1.1	1.7	0.8	1.2	1	2	1.1
F17A	NB	NB	>100	0.8	24		NB
M18A	4.4±0.5	4.1±0.4	>100	1.2	9		5.0
D19A	1	0.9	>100	0.7	0.8	1	0.6
Y21A	32.6±4.3	1840±720	>100	2.6	29		2.8
Q22A	7.2±0.4	2.9±0.4	0.5	1.4	15	11	2.2
Y25A	20.8±2.9	131.5±15.2	>100	1.2	7	17	1.7
40s 环							
I43A	1	1.6	1.2	1.2	3		2.5
Y45A	3.7±0.2	1.8	1.1	2.2		4	1.6
I46A	2.2	1.7	1.3	2.1	4	3	NB
F47A	3.5±0.2	2.8	1.8	NB	3	1	3.6
K48A	0.3	1.5	1	0.7	1		0.7
50s 环							
N62A	0.5	1.1	1.7	2.2			2.0
D63A	6.7±0.6	13.4±2.4	1.7	0.9	5	7	0.5
E64A	2.4	3.2±0.1	1.7	1.7	5	5	2.5
G65A	0.6	1.5	1.6	1.7	1	1	1.3
L66A	0.7	2	1.8	1.6	10		0.3
80s 环							
H81A	1.3	4.2±1.2	1.8	NB	5	7	2.0
R82A	1.3	1.1	1.3	3.3			0.6
I83A	39.9±11.1	17.6±0.9	0.9	1.0	7	5	100.0
K84A	0.8	1.8	1.5	1.8			2.2
H86A	7.8±1.1	2.8	0.8	1.9	1	1	1.3
Q87A	2.3	3.2±0.1	1.1	1.3			1.8
G88A	2.7	1.6	1.1	NB			1.0
Q89A	91.5±19.2	8945±5815	>100	NB	1	1	2.5
H90A	1	1	1.2	1.8			1.7
I91A	6.9±0.4	2.8	1.3	1.2	1	1	1.0
G92A	0.9	1.6	1.4	8.5			1.2
E93A	2.9	1.4	1.2	6.6			0.5
M94A	1	0.8	1.1	NB			2.8
E103A	0.7	0.8	1	2.3			1.1
P106	1.8	1.2				6	
R105A	1.6	0.7	0.9	1.4		1	0.8
				>20			
				5~20			

图 19

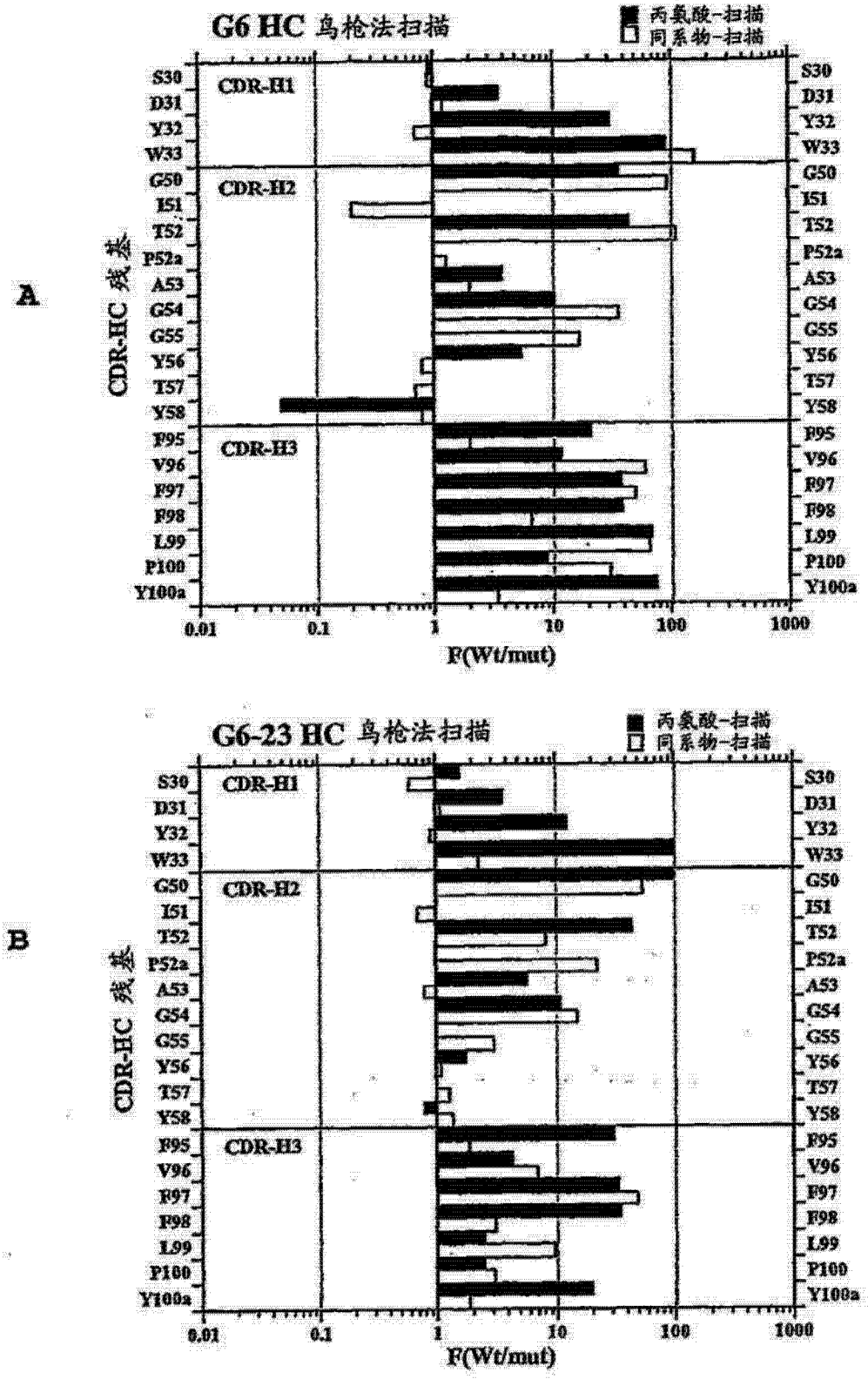

A
G6 HC 鸟枪法扫描
丙氨酸-扫描
同系物-扫描
CDR-H1
CDR-H2
CDR-H3
S30
D31
Y32
W33
G50
I51
T52
P52a
A53
G54
G55
Y56
T57
Y58
F95
V96
F97
F98
L99
P100
Y100a
CDR-HC 残基
0.01
0.1
1
10
100
1000
F(Wt/mut)
B
G6-23 HC 鸟枪法扫描
丙氨酸-扫描
同系物-扫描
CDR-H1
CDR-H2
CDR-H3
CDR-HC 残基
F(Wt/mut)

图 20

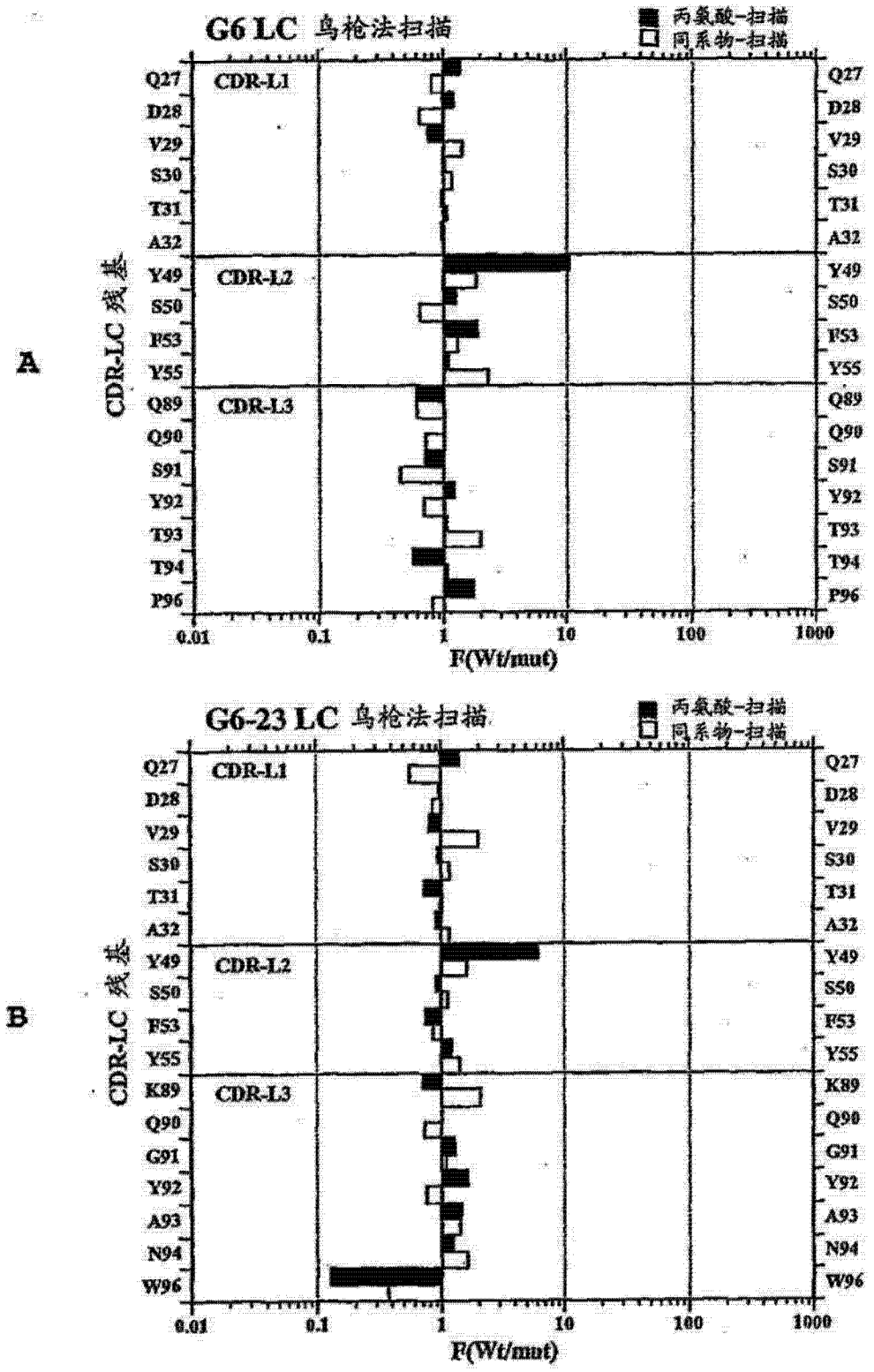
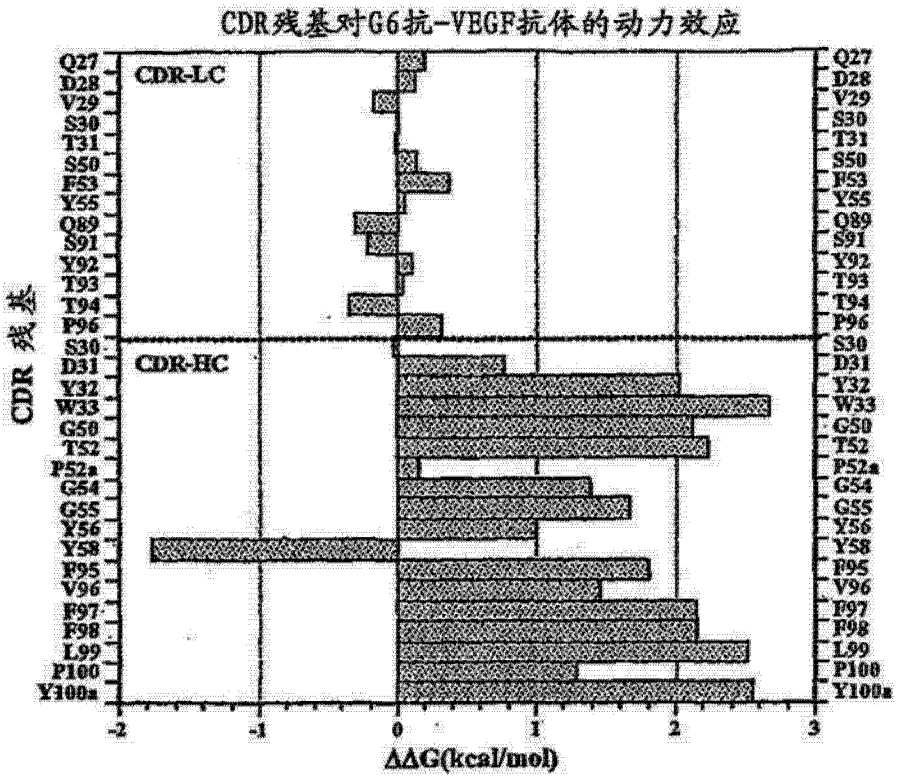

A
G6 LC 鸟枪法扫描
丙氨酸-扫描
同系物-扫描
CDR-L1
CDR-L2
CDR-L3
Q27
D28
V29
S30
T31
A32
Y49
S50
F53
Y55
Q89
Q90
S91
Y92
T93
T94
P96
CDR-LC 残基
0.01
0.1
1
10
100
1000
F(Wt/mut)
B
G6-23 LC 鸟枪法扫描
丙氨酸-扫描
同系物-扫描
CDR-L1
CDR-L2
CDR-L3
Q27
D28
V29
S30
T31
A32
Y49
S50
F53
Y55
K89
Q90
G91
Y92
A93
N94
W96
CDR-LC 残基
0.01
0.1
1
10
100
1000
F(Wt/mut)

图 21

A


CDR残基对G6抗-VEGF抗体的动力效应
CDR-LC
CDR-HC
CDR 残基
Q27
D28
V29
S30
T31
S50
F53
Y55
Q89
S91
Y92
T93
T94
P96
S30
D31
Y32
W33
G50
T52
P52a
G54
G55
Y56
Y58
F95
V96
F97
F98
L99
P100
Y100a
-2
-1
0
1
2
3
ΔΔG(kcal/mol)

B

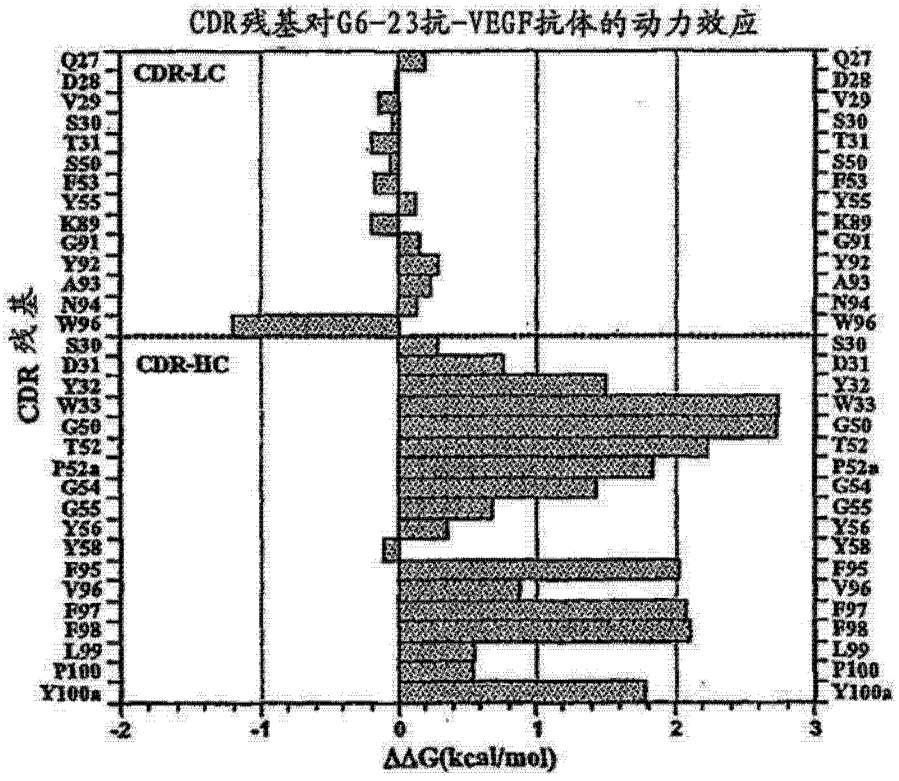

CDR残基对G6-23抗-VEGF抗体的动力效应
CDR-LC
CDR-HC
CDR 残基
Q27
D28
V29
S30
T31
S50
F53
Y55
K89
G91
Y92
A93
N94
W96
S30
D31
Y32
W33
G50
T52
P52a
G54
G55
Y56
Y58
F95
V96
F97
F98
L99
P100
Y100a
-2
-1
0
1
2
3
ΔΔG(kcal/mol)

图 22

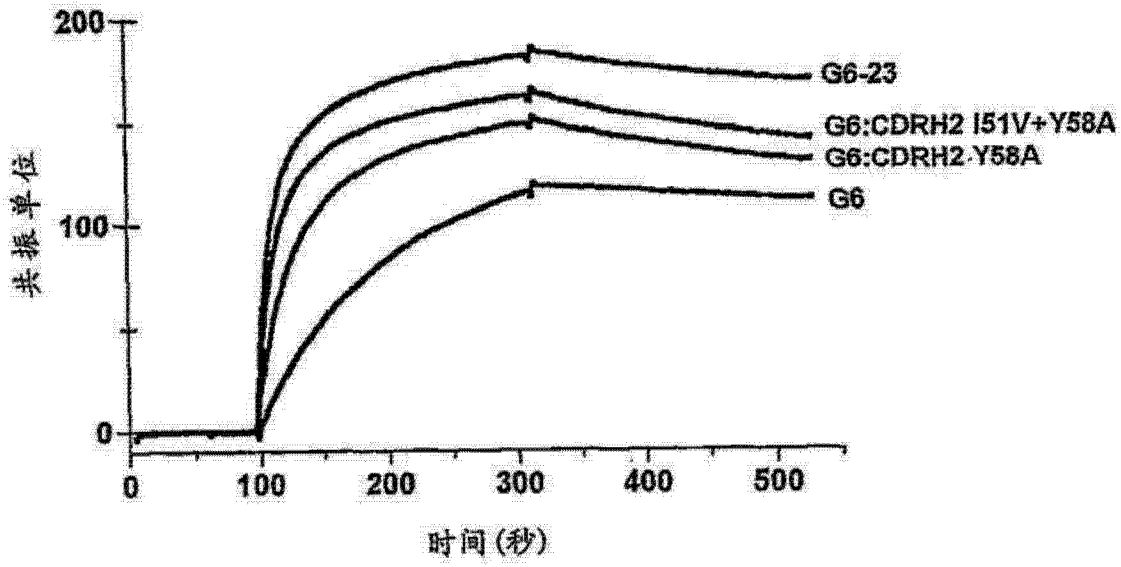

200
100
0
0
100
200
300
400
500
共振单位
时间(秒)
G6-23
G6:CDRH2 I51V+Y58A
G6:CDRH2-Y58A
G6

图 23

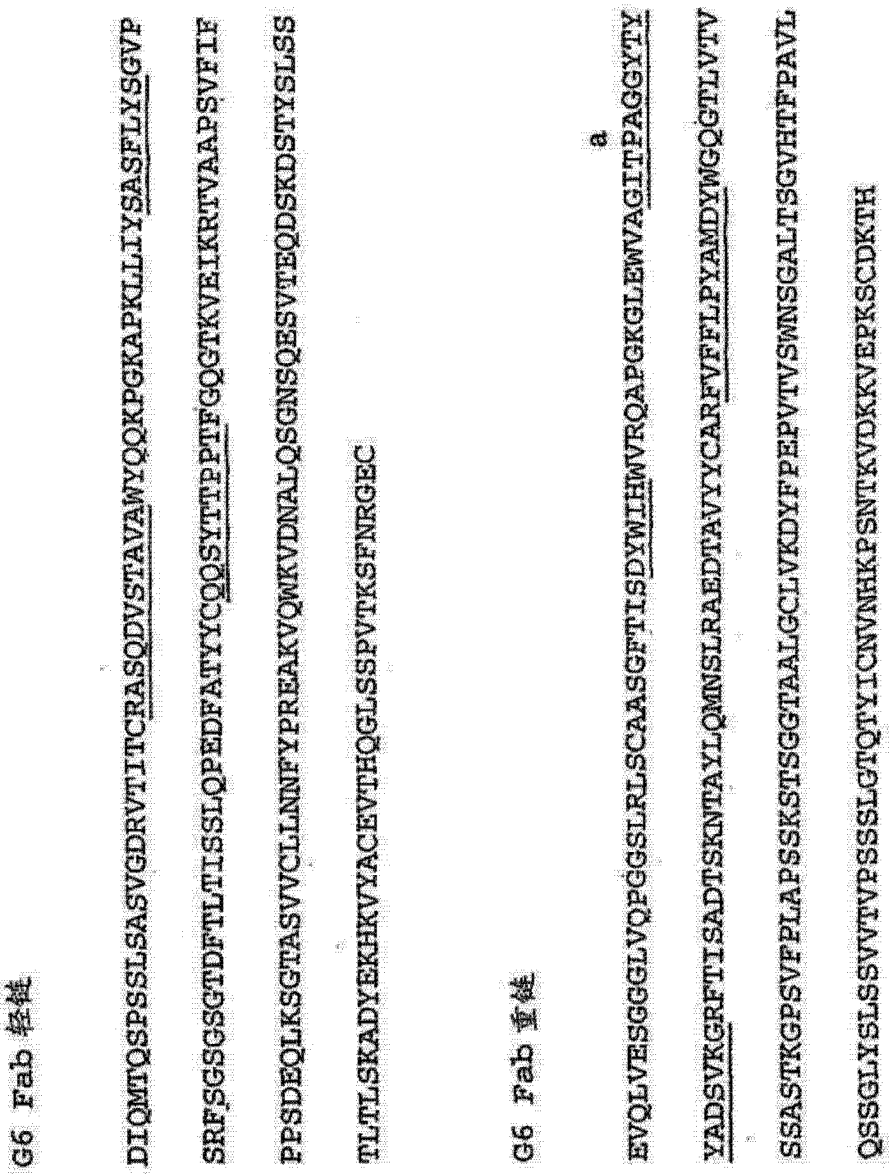

G6 Fab 轻链
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
G6 Fab 重链
a
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTY
YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTLVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH

图 24

G6-23 轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCKQGYANPWTFGQGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

G6-23 Fab 重链

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGITPAGG
YTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTH

G6-31 轻链(重链序列与G6相同)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYGNPFTFGQGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

G6-8 轻链(重链序列与G6相同)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGAGSPLTFGQGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图 25

G6-23.1 轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCKQGFANPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC

G6-23.1 Fab 重链

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGVTPAGGYTYYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH

G6-23.2 轻链(与G6-23.1相同)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCKQGFANPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC

G6-23.2 Fab 重链

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGVTPAGGYTAYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH

图 26

B20 (Fab) 轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

B20 (Fab) 重链

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAIYPYSG
YTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTH

图 27

克隆编号	CDR-L1						CDR-L2			CDR-L3					IC50 (nM)	
	28	29	30	31	32	33	50	53	55	91	92	93	94	96	mVEGF	hVEGF
B20	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	S	Y	T	T	P	22	159
B20-50	D	V	S	T	A	V	G	T	Y	S	Y	G	A	L	8.8	44.7
B20-59	D	V	S	T	A	V	S	T	Y	S	Y	S	S	L	9.3	34.4
B20-73	G	V	R	T	S	L	G	T	A	S	Y	A	S	L	13.8	8.6
B20-3	V	I	G	R	S	L	S	T	Y	S	Y	A	S	L	6.2	6.3
B20-8	D	V	S	T	A	V	S	T	Y	S	Y	G	S	L	2.6	21.5
B20-2	N	V	R	S	S	L	S	N	E	S	Y	A	A	L	6.2	9.6
B20-4a	V	I	G	T	S	L	S	N	A	S	Y	G	S	L	7.7	24.8
B20-4	V	I	R	R	S	L	A	N	A	S	N	T	S	L	8.2	6
B20-6	D	V	S	T	A	V	S	T	A	S	T	T	S	L	6.8	43
B20-5	D	V	S	T	A	V	S	T	Y	S	T	N	S	L	8	57
B20-1a	G	V	K	N	S	L	S	T	E	S	N	A	S	L	7.3	11.6
B20-1	D	V	R	T	S	L	G	T	A	S	N	S	S	L	4.6	6
B20-13	N	V	R	N	F	L	S	T	A	H	T	N	S	L	2.8	28.5

图 28

B20-4 (+轻链随机化)Fab

轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRSLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

重链(与B20相同)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNYADSVKGRFTISADTS
KNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTH

B20-4.1

轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRSLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

重链

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSINGSWIFWVRQAPGKGLEWVGATWPFGGYTHYADSVKGRFTISADTS
KNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTH

图 29

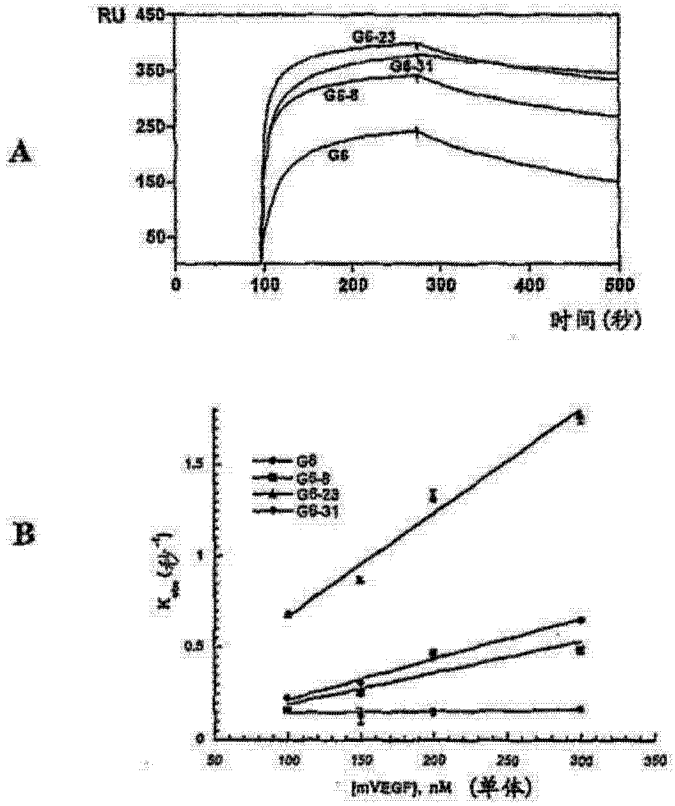

A
RU
450
350
250
150
50
0
100
200
300
400
500
时间(秒)
G6-23
G6-31
G6-8
G6
B
G6
G6-8
G6-23
G6-31
1.5
1
0.5
0
50
100
150
200
250
300
350
[mVEGF], nM (单体)

图 30

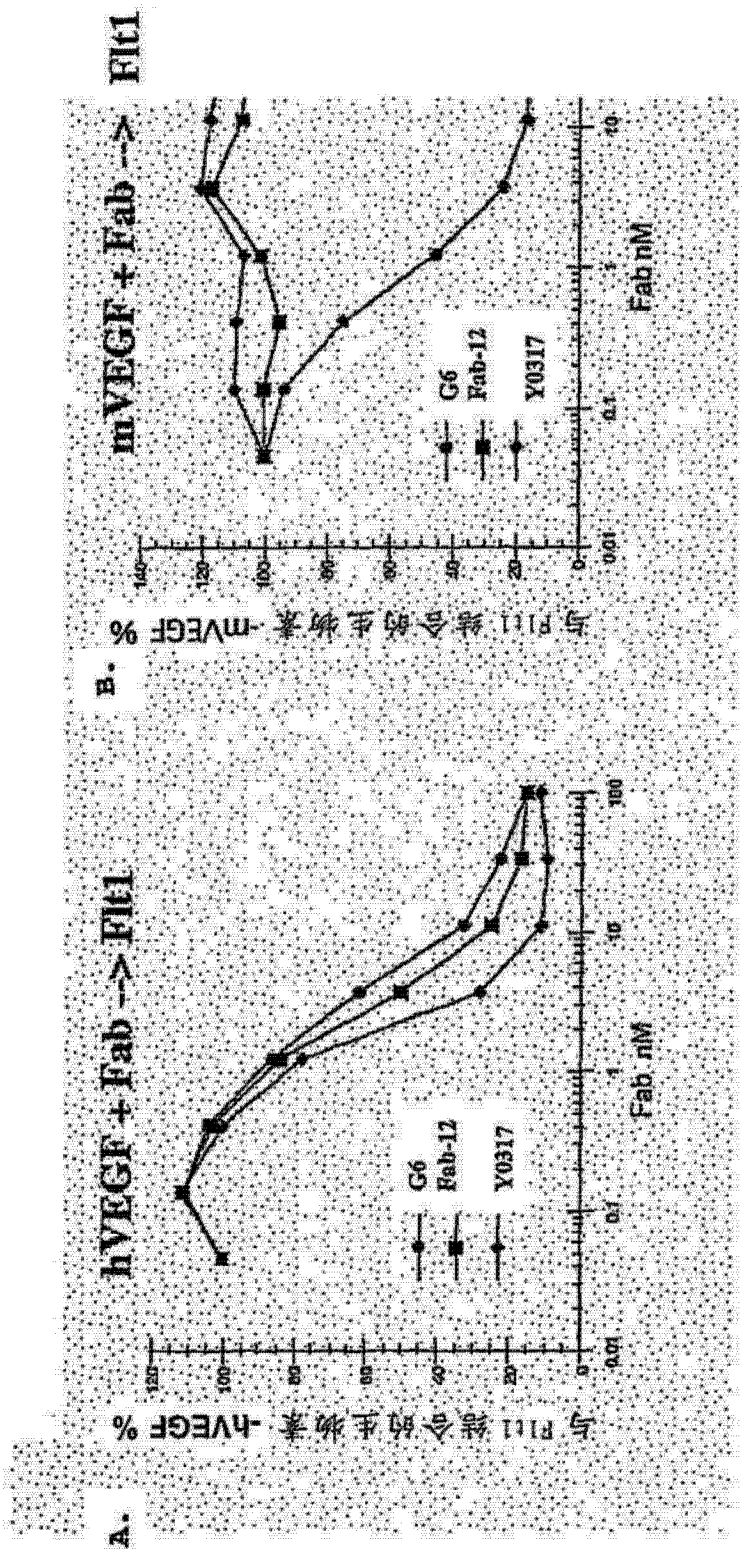

A.
hVEGF + Fab --> Flt1
与 Flt1 结合的生物素 -hVEGF %
Fab nM
G6
Fab-12
Y0317
B.
mVEGF + Fab --> Flt1
与 Flt1 结合的生物素 -mVEGF %
Fab nM
G6
Fab-12
Y0317

图 31

	$k_{on}(x10^4)M^{-1}s^{-1}$		$k_{off}(x10^{-4})s^{-1}$		Kd(k_{off}/k_{on}) nM		IC_{50} nM	
25 C	hVEGF	mVEGF	hVEGF	mVEGF	hVEGF	mVEGF	hVEGF	mVEGF
G6	15.2	19.3	2.5	1.3	1.6	0.7	2.1	0.6
G6-8	~50	~50	2.6	1.2	~0.5	~0.3	0.07	0.06
G6-31	~50	~50	0.9	0.3	~0.2	~0.08	0.02	0.03
G6-23	~126	~114	2.6	1.2	~0.2	~0.1	0.01	0.01
Fab-12	4.1	NB	1.2	NB	2.9	NB	1.1	NB
Y0317	3.6	ND	≤0.05	ND	~0.2	ND	0.02	~300
37 C								
G6	24.4	25.5	21.1	8	8.6	3.1	3.5	ND
G6-8	~80	~100	25.3	12.4	~3.2	~1.2	0.13	ND
G6-31	~80	~100	3.4	0.6	~0.4	~0.06	0.04	ND
G6-23	~120	~138	7.8	2.8	~0.6	~0.2	0.04	ND
Fab-12	5.1	NB	6.6	NB	12.9	NB	2.5	NB
Y0317	5.4	ND	0.06	ND	0.11	ND	ND	ND

图 32

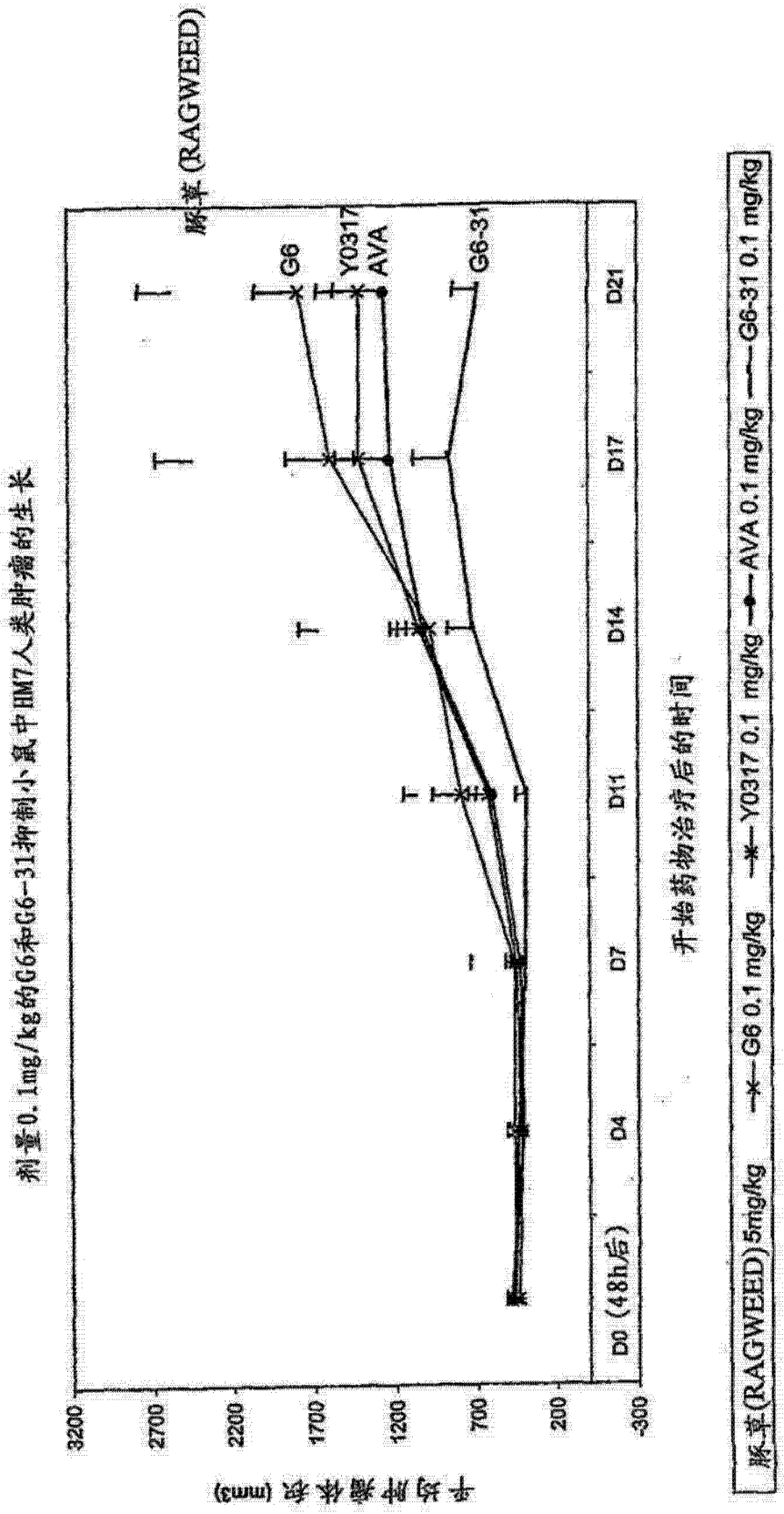

豚草 (RAGWEED)
剂量0.1mg/kg的G6和G6-31抑制小鼠中BM7人类肿瘤的生长
G6
Y0317
AVA
G6-31
平均肿瘤体积 (mm3)
3200
2700
2200
1700
1200
700
200
-300
D0 (48h后)
D4
D7
D11
D14
D17
D21
开始药物治疗后的时间
豚草(RAGWEED)5mg/kg
G6 0.1 mg/kg
Y0317 0.1 mg/kg
AVA 0.1 mg/kg
G6-31 0.1 mg/kg

图 33A

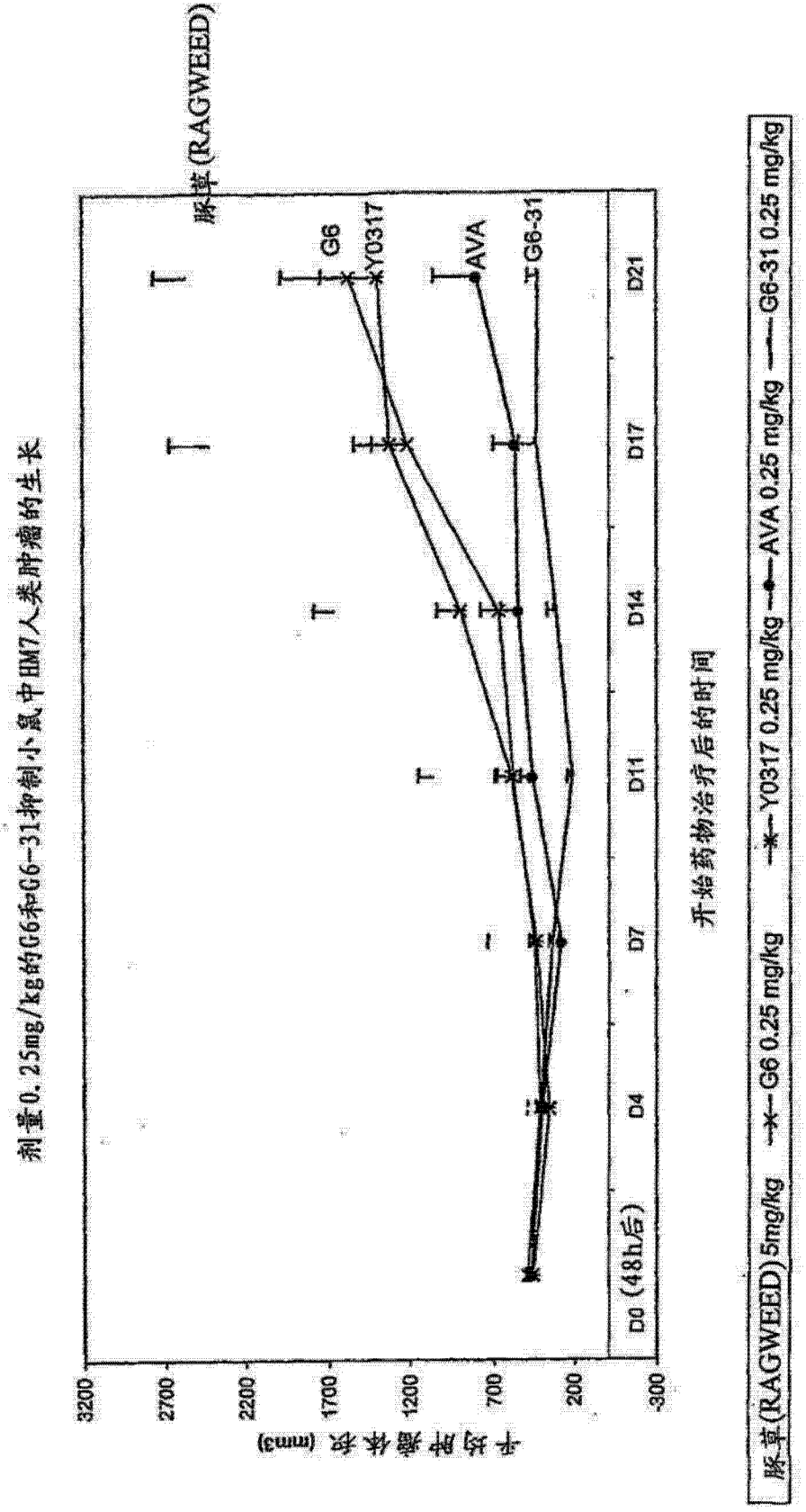

剂量0.25mg/kg的G6和G6-31抑制小鼠中HM7人类肿瘤的生长
豚草(RAGWEED)
G6
Y0317
AVA
G6-31
平均肿瘤体积 (mm3)
3200
2700
2200
1700
1200
700
200
-300
D0 (48h后)
D4
D7
D11
D14
D17
D21
开始药物治疗后的时间
豚草(RAGWEED)5mg/kg
G6 0.25 mg/kg
Y0317 0.25 mg/kg
AVA 0.25 mg/kg
G6-31 0.25 mg/kg

图 33B

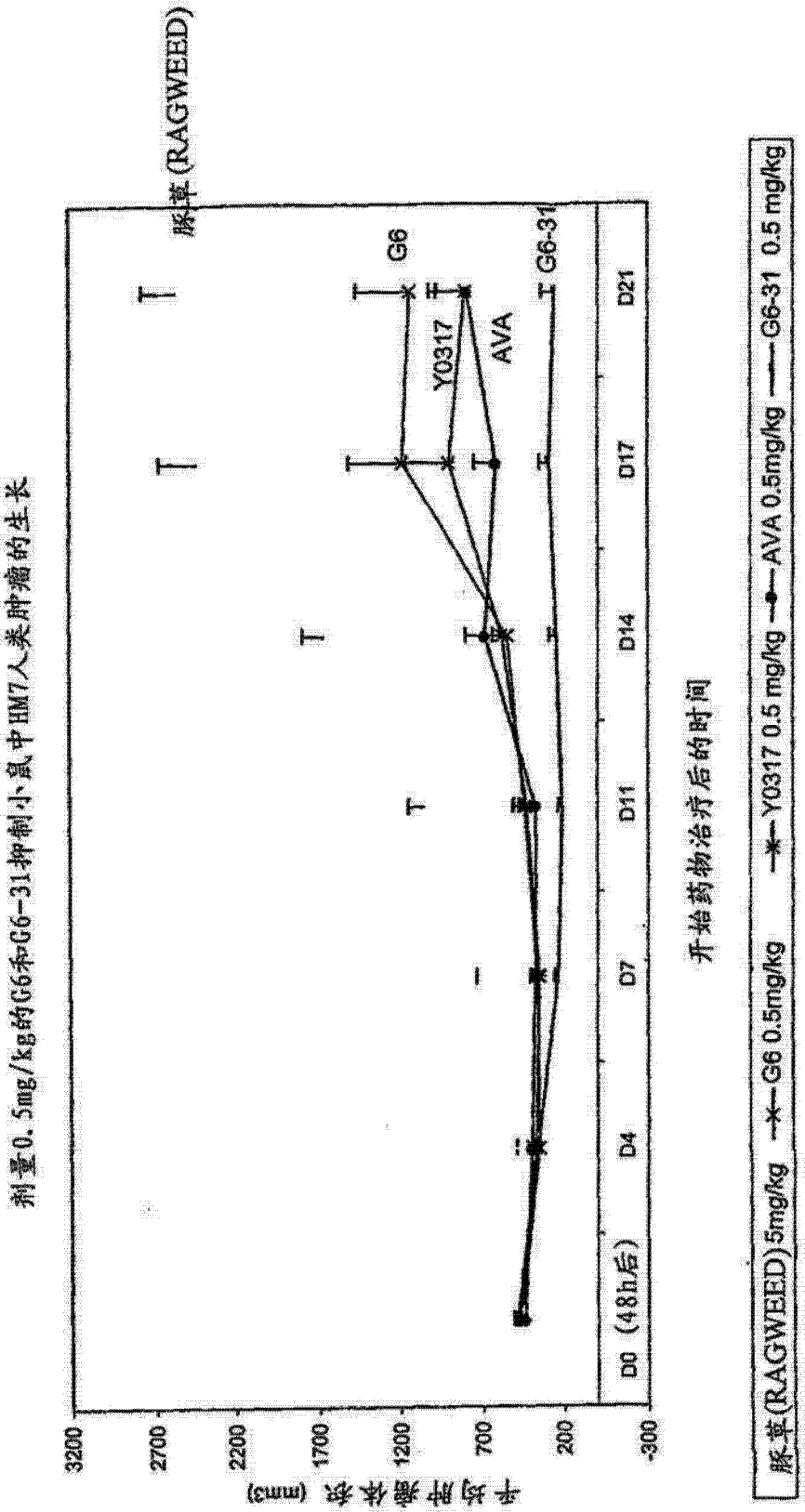

剂量0.5mg/kg的G6和G6-31抑制小鼠中HM7人类肿瘤的生长
豚草(RAGWEED)
G6
Y0317
AVA
G6-31
平均肿瘤体积 (mm3)
3200
2700
2200
1700
1200
700
200
-300
D0 (48h后)
D4
D7
D11
D14
D17
D21
开始药物治疗后的时间
豚草(RAGWEED)5mg/kg
G6 0.5mg/kg
Y0317 0.5 mg/kg
AVA 0.5mg/kg
G6-31 0.5 mg/kg

图 33C

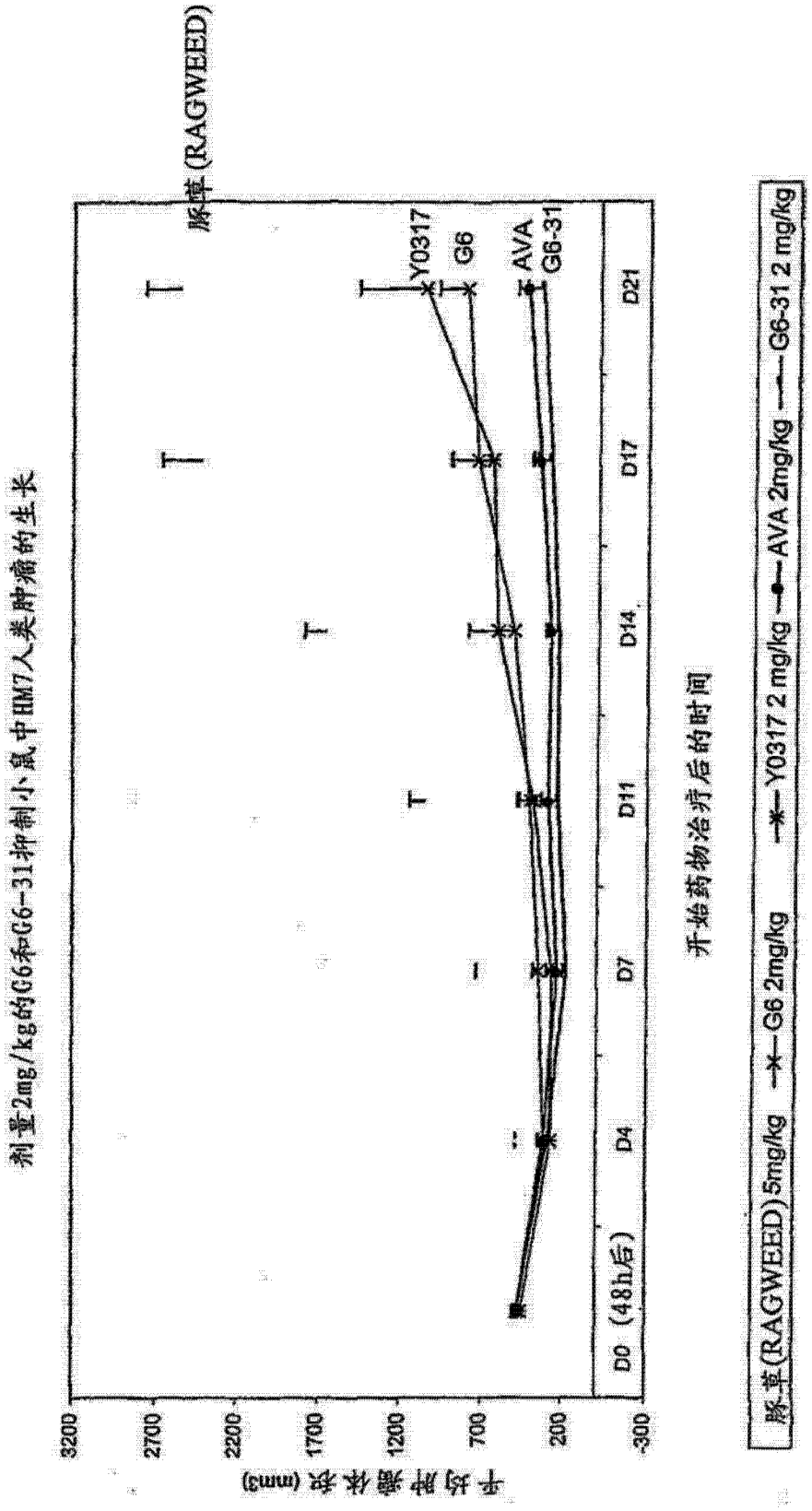

剂量2mg/kg的G6和G6-31抑制小鼠中BM7人类肿瘤的生长
豚草(RAGWEED)
Y0317
G6
AVA
G6-31
D0 (48h后)
D4
D7
D11
D14
D17
D21
3200
2700
2200
1700
1200
700
200
-300
平均肿瘤体积 (mm3)
开始药物治疗后的时间
豚草(RAGWEED)5mg/kg
G6 2mg/kg
Y0317 2 mg/kg
AVA 2mg/kg
G6-31 2 mg/kg

图 33D

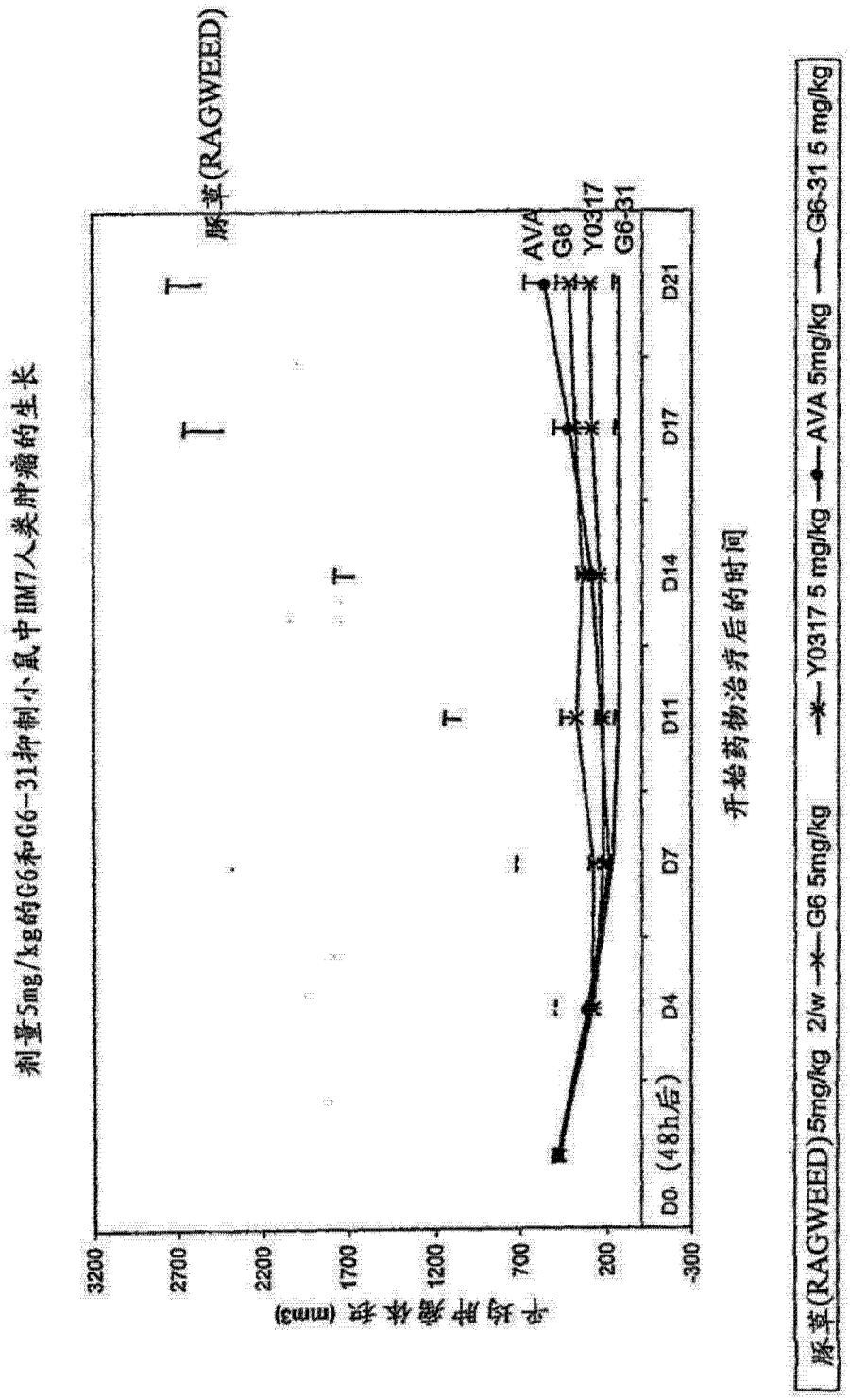

剂量5mg/kg的G6和G6-31抑制小鼠中HM7人类肿瘤的生长
豚草(RAGWEED)
AVA
G6
Y0317
G6-31
平均肿瘤体积 (mm3)
3200
2700
2200
1700
1200
700
200
-300
D0 (48h后)
D4
D7
D11
D14
D17
D21
开始药物治疗后的时间
豚草(RAGWEED)5mg/kg 2/w
G6 5mg/kg
Y0317 5 mg/kg
AVA 5mg/kg
G6-31 5 mg/kg

图 33E

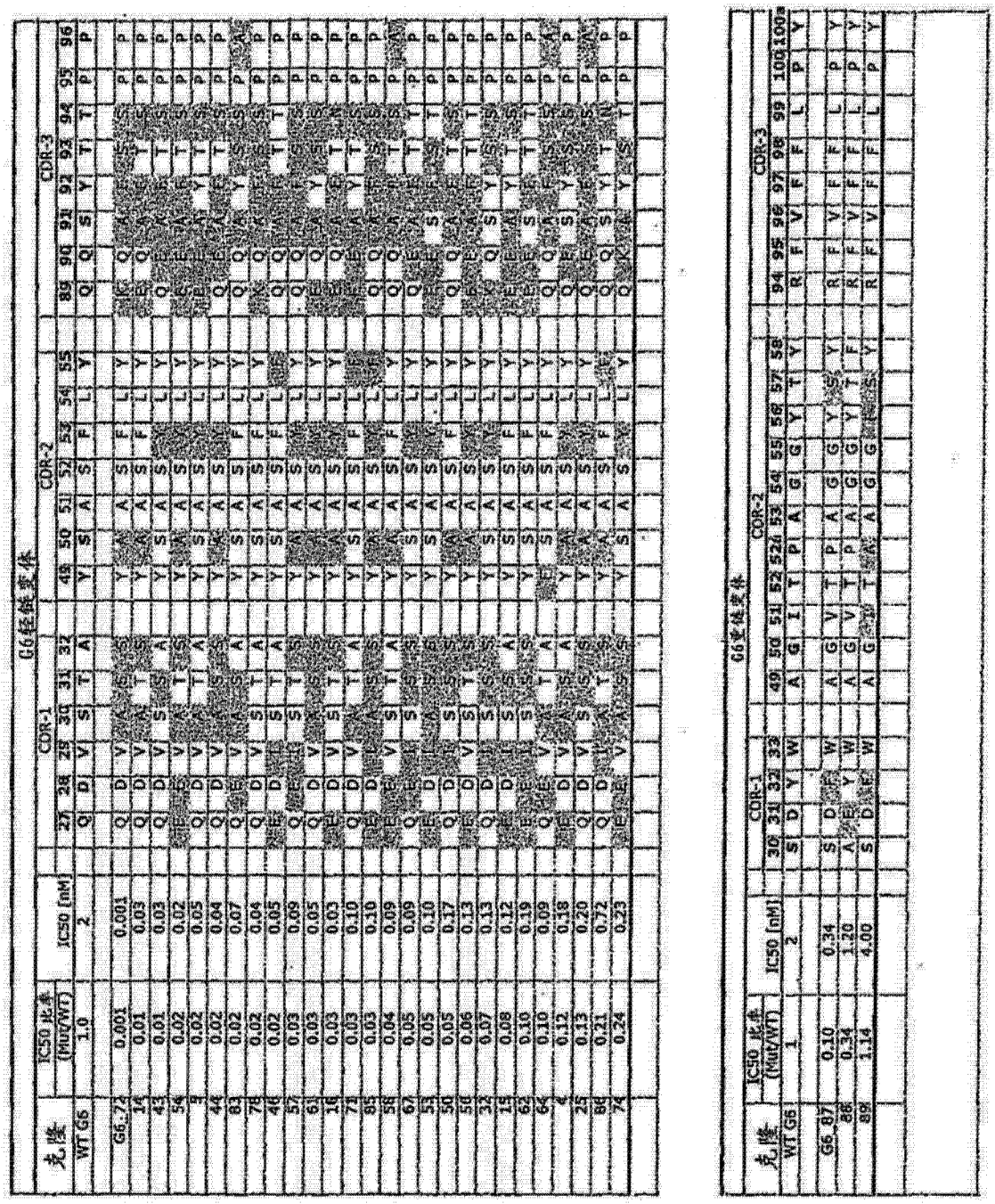


图 34

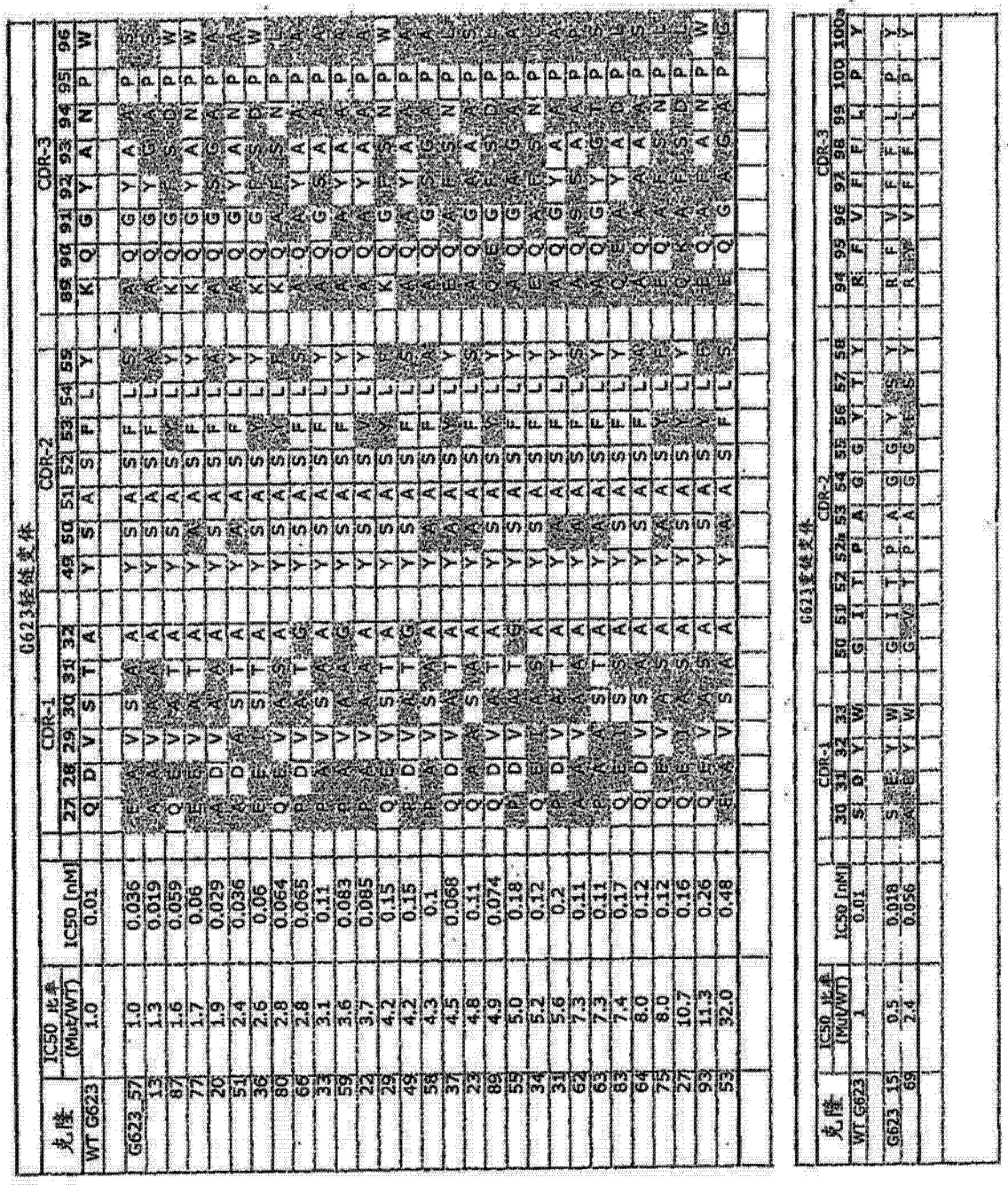


图 35

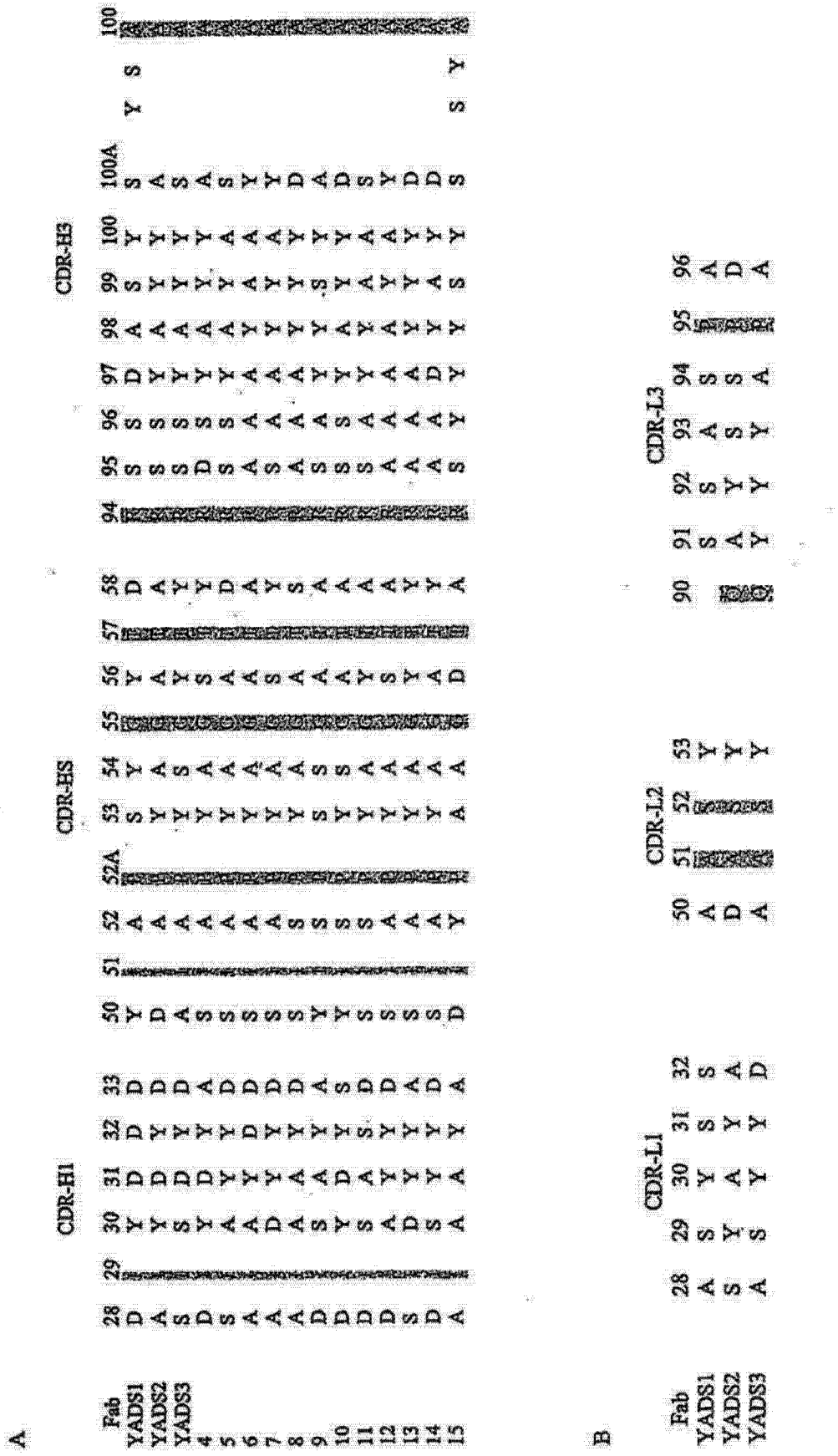

A
B
Fab
YADS1
YADS2
YADS3
CDR-H1
CDR-H2
CDR-H3
CDR-L1
CDR-L2
CDR-L3

图 36

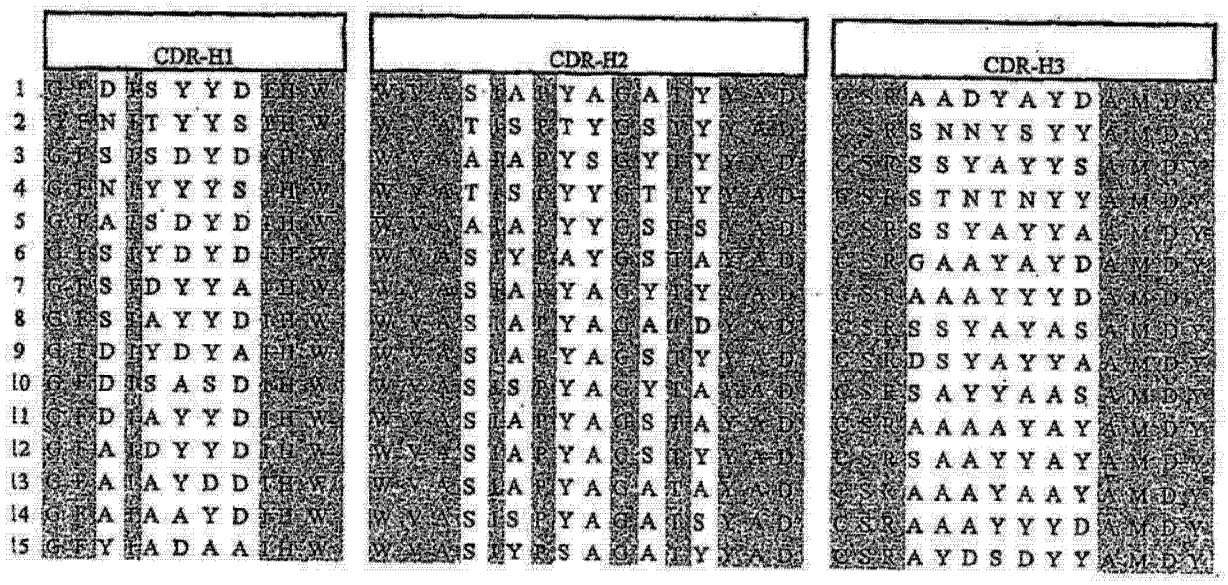


图 37

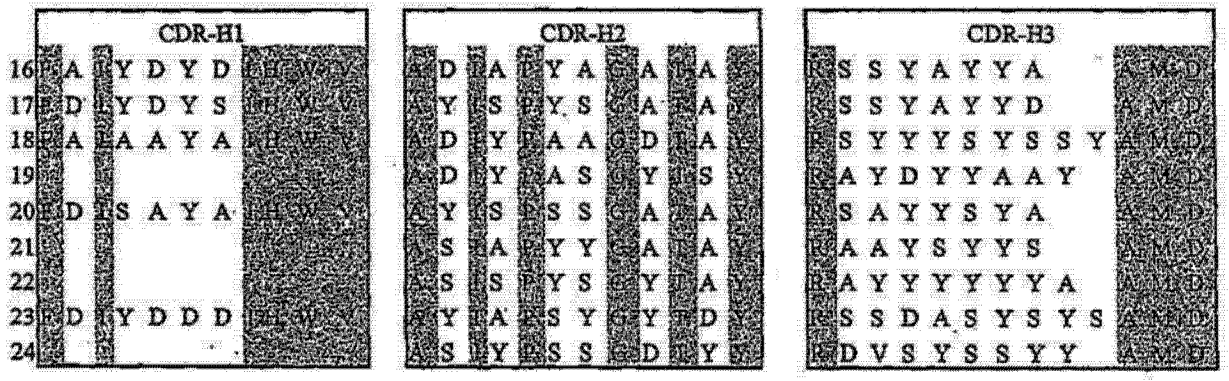


图 38

YADS2 轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSYAYAVAWYQQKPGKAPKLLIYDASYLYSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYSSPDTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

YADS2 重链

MKKNIAFLLASMFVFSIATNAYAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAISDYDIHWV
RQAPGKGLEWVADIAPYAGATAYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYY
CSRSSYAYYAAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTH

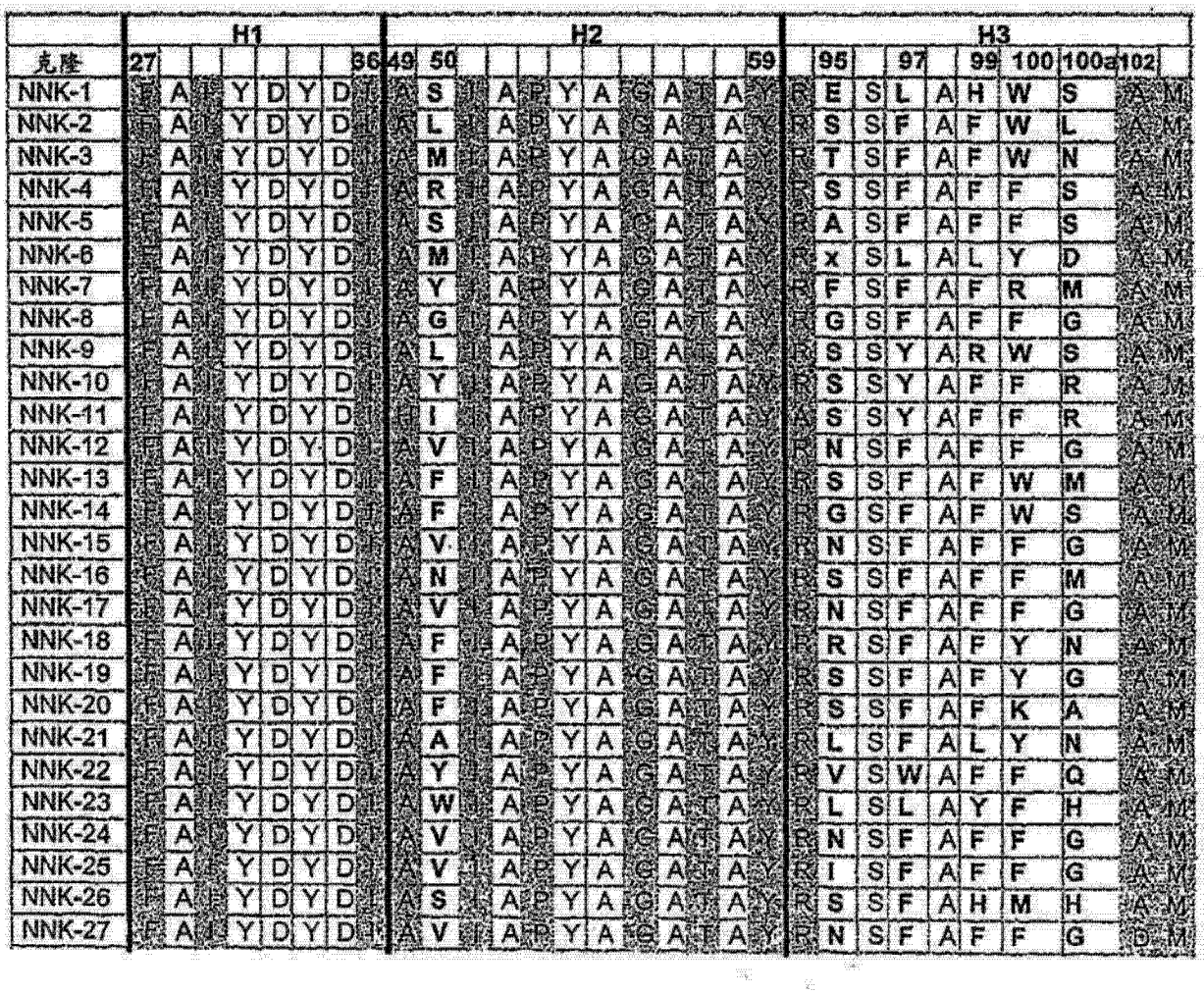
YADS3 轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQASYYDVAWYQQKPGKAPKLLIYAASYLYSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYYAPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

YADS3 重链

MKKNIAFLLASMFVFSIATNAYAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSISDYDIHWV
RQAPGKGLEWVAAIAPYSGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYY
CSRSSYAYYSAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTH

图 39



	H1							H2										H3									
克隆	27						36	49	50								59	95		97		99	100	100a	102		
NNK-1	F	A	F	Y	D	Y	D	A	S	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	E	S	L	A	H	W	S	A	M
NNK-2	F	A	F	Y	D	Y	D	A	L	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	S	S	F	A	F	W	L	A	M
NNK-3	F	A	F	Y	D	Y	D	A	M	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	T	S	F	A	F	W	N	A	M
NNK-4	F	A	F	Y	D	Y	D	A	R	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	S	S	F	A	F	F	S	A	M
NNK-5	F	A	F	Y	D	Y	D	A	S	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	A	S	F	A	F	F	S	A	M
NNK-6	F	A	F	Y	D	Y	D	A	M	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	x	S	L	A	L	Y	D	A	M
NNK-7	F	A	F	Y	D	Y	D	A	Y	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	F	S	F	A	F	R	M	A	M
NNK-8	F	A	F	Y	D	Y	D	A	G	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	G	S	F	A	F	F	G	A	M
NNK-9	F	A	F	Y	D	Y	D	A	L	I	A	P	Y	A	D	A	T	A	Y	R	S	S	Y	A	R	W	S	A	M
NNK-10	F	A	F	Y	D	Y	D	A	Y	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	S	S	Y	A	F	F	R	A	M
NNK-11	F	A	F	Y	D	Y	D	A	I	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	S	S	Y	A	F	F	R	A	M
NNK-12	F	A	F	Y	D	Y	D	A	V	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	N	S	F	A	F	F	G	A	M
NNK-13	F	A	F	Y	D	Y	D	A	F	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	S	S	F	A	F	W	M	A	M
NNK-14	F	A	F	Y	D	Y	D	A	F	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	G	S	F	A	F	W	S	A	M
NNK-15	F	A	F	Y	D	Y	D	A	V	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	N	S	F	A	F	F	G	A	M
NNK-16	F	A	F	Y	D	Y	D	A	N	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	S	S	F	A	F	F	M	A	M
NNK-17	F	A	F	Y	D	Y	D	A	V	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	N	S	F	A	F	F	G	A	M
NNK-18	F	A	F	Y	D	Y	D	A	F	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	R	S	F	A	F	Y	N	A	M
NNK-19	F	A	F	Y	D	Y	D	A	F	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	S	S	F	A	F	Y	G	A	M
NNK-20	F	A	F	Y	D	Y	D	A	F	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	S	S	F	A	F	K	A	A	M
NNK-21	F	A	F	Y	D	Y	D	A	A	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	L	S	F	A	L	Y	N	A	M
NNK-22	F	A	F	Y	D	Y	D	A	Y	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	V	S	W	A	F	F	Q	A	M
NNK-23	F	A	F	Y	D	Y	D	A	W	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	L	S	L	A	Y	F	H	A	M
NNK-24	F	A	F	Y	D	Y	D	A	V	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	N	S	F	A	F	F	G	A	M
NNK-25	F	A	F	Y	D	Y	D	A	V	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	I	S	F	A	F	F	G	A	M
NNK-26	F	A	F	Y	D	Y	D	A	S	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	S	S	F	A	H	M	H	A	M
NNK-27	F	A	F	Y	D	Y	D	A	V	I	A	P	Y	A	G	A	T	A	Y	R	N	S	F	A	F	F	G	D	M

图 40

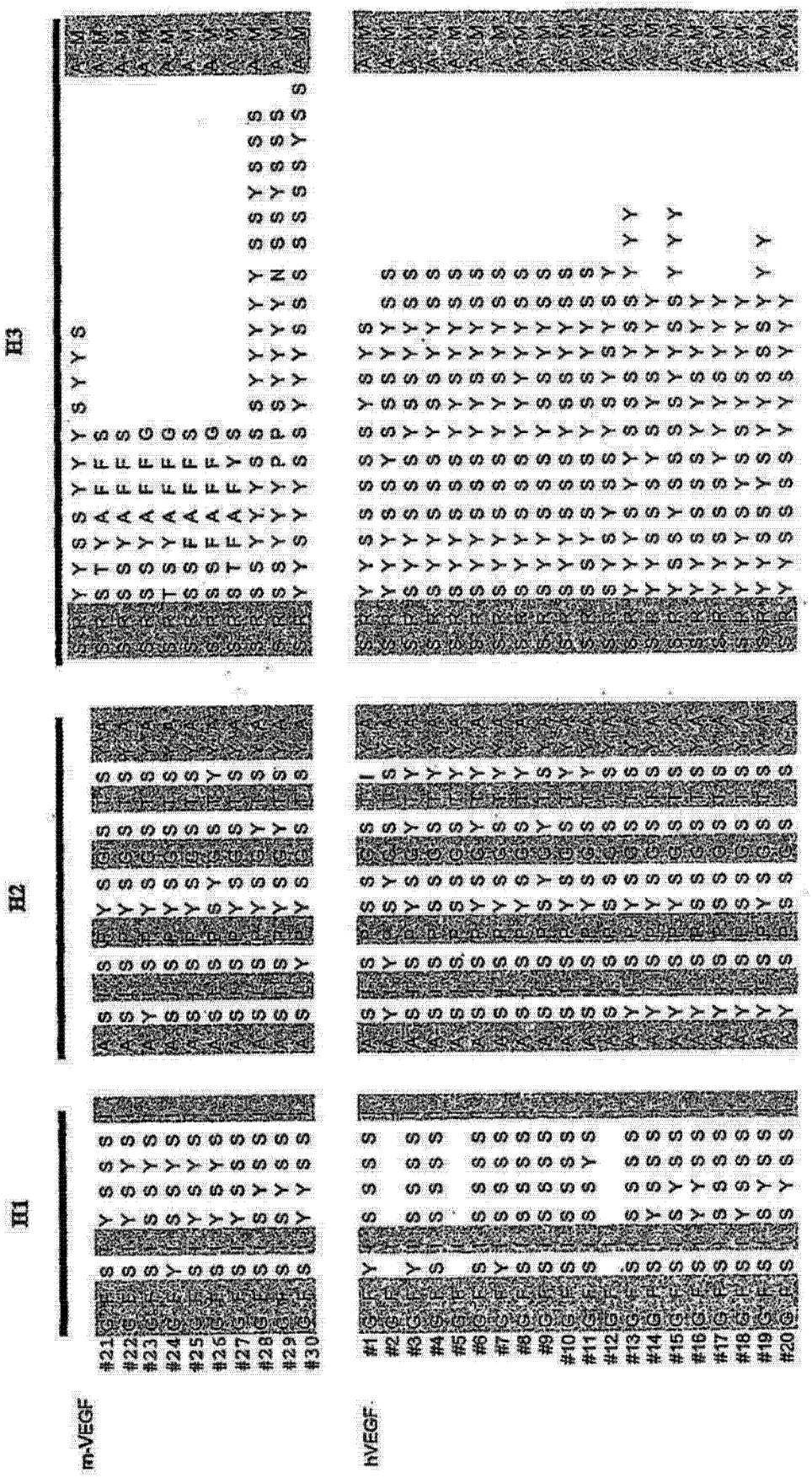

H3
H2
H1
m-VEGF
hVEGF
#21
#22
#23
#24
#25
#26
#27
#28
#29
#30
#1
#2
#3
#4
#5
#6
#7
#8
#9
#10
#11
#12
#13
#14
#15
#16
#17
#18
#19
#20

图 41

克隆.

	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
1	SSYSY	SSSSS	YSSSSS	YYSSSYYYSYYY
2	SSYSY	SYYSS	YSSSSS	YYSSSSYYSYYY
3	SYYSY	SSYSS	YSYSSS	YSSYSSSSYYSSYYY
4	SYYSY	SSSSS	YSYSSS	YYYSYYSSSYSSYYY
5	SSYYS	SSSSS	YSYSSS	YSSYSSSYSSYSYYY
6	SYYSY	SSYSS	YSSSSS	YSSYSSYSSSYSYYY
7	SSYSY	SSSSS	YSYSYS	YSYSYSSSSSSSYYY
8	SYYSY	SSSSS	YSSSYS	YYSSYSSYSSYSYYY
9	SYYSY	SSYSS	YSYSSS	YYSSYSYYSSSYYY
10	SYSSY	SSSSS	YSSSSS	YSSYSYSSSYSYYY
11	SYYSY	SSSSS	YSSSYS	YSSSSYSSYSSYYY
12	SYSSY	YSSSS	YSSSSS	YSSSSSYYSSSYYY
13	SYYSY	SSSSS	YSSSSS	YSYSSSSYYYSYYY
14	SYYSY	SSSSS	YSYSSS	YSSSSYSSYYSYYY
15	SYSYS	SSSSS	YSYSSY	YSSYSYSSSYSYYY
16	SYSSY	SSSSS	YSYSSY	YSYYSYSSYSSYYY
17	SYYYS	SSSSS	SSYYYS	YSSYSSYSSYSYYY
18	SYSSY	SYSSS	YSYSSS	YSYSSSSSYSSYYY
19	SYSSY	SSSSS	YSYSYS	YSSSYYSSYSSYYY
20	SYSSY	SSSSS	YSYSSS	YSYSSSSSYSSYYY
21	SYSSY	SYSSS	YSSSSS	YSYYSYSSYYSYYY
22	SSSSY	SYSSS	YSYSYS	YYSSSYSYSSSYYY
23	SYSSY	SSSSS	YSYSYS	YYYSYYSSSYSYYY
24	SYYSY	SSSSS	YSSSSS	YYSYSSYSSSSYYY
25	SYSSY	SYYSS	YSSSSS	YYSSSYSSYSSYYY
26	SSSSY	SSSSS	YSYSSS	YSYSSSSSYSYYY
27	SYYSY	SYYSS	SSYSYS	YSSSSYSYSSYYY
28	SSSSY	SSSSS	YSSYSS	YYSSSYSYYSYYY
29	SYYSY	SSSSS	YSYSYS	YSSSSSSYYSYYY
30	SSSSY	SSSSS	YSSSSS	YSSSYYSSYSYYY
31	SYYSY	SYSSS	YSSSSS	YSSSSYSYSSYYY
32	SSSSY	SYSSS	YSSSSS	YYSSSSSYYSYYY
33	SSYSY	YSSSS	YSSSYS	YSSYSSSYSSYYY
34	SYSSY	SSSSS	YSYSSS	YSSSSYSSSSYYY
35	SYYSY	SSSSS	YSSSSS	YSSSSYSYSSYYY
36	SYSSY	SYSSS	YSYSSY	YSSSSSSYSSSYYY
37	SYYSY	SSSSS	YSYSSY	YYSSSSSYSSYYY
38	SYYSY	SYSSS	YSSSSS	YSYSSYSSYSSYY
39	SYYSY	SYSSS	YSYSSS	YYSSSYSYSYYY
40	SSYSY	SYSSS	YSSSSS	YYYSYSSYSYYY
41	SYYSY	SSSSS	YSSSSS	YSYSYSSYSYYY
42	SSSSY	SSYSS	YSYSSS	YSSSSSYSSYYY
43	SYSSY	SSSSS	YSYSSS	YSSSSYYYSYYY
44	SYSSY	SYSSS	YSSSSS	YSSSSSYYSYYY
45	SYSSY	SSSSS	SSYSYS	YSSYSYYYSYYY
46	SYYSY	SYSSS	YSSSYS	YSSSSYSYSYYY
47	SSSSY	SSSSS	YSYSSS	YSSSYSSYSYYY
48	SYYYS	SSSSS	YSYSYS	YSYSSSSSSYYY
49	SSYSY	SYSSS	YSYSSS	YSSSYYYYSYSY
50	SYYSY	SSSSS	YSSSSS	YSSSYYYSYYY
51	SYYSY	SSSSS	YSYSSS	YSSSYSYSYYY
52	SYYYS	SSSSY	SYYYYS	SSSSSYYS
53		YSSSS	SSYSYY	SYYSSSYSSYYSS
54		SSSSS	SSSSSY	SYYSSSYSSYYSS
55		SSSSS	SSSSSY	SYYSSSYYSYYSS
56		SSSSS	SSYSYY	SYYSSSYYSYYSS
57		YSSSS	SSYSSY	SYYSSSYYSYYSS
58		SSSSS	SSYSSY	SYYSSSYYYYYSS
59		SSSSS	SSSYYS	SYYSSSYSSYYSS
60		SSSSS	SSYSSY	SYYSSSYSSYYSS
61		SSSYS	SSYSSY	SYYYSSYSSYYSS
62		SSYSS	SSSSYY	SYYSSSYSSYYSS
63		SSSSS	SSYSYY	SSYSSSYYSYYSS

图 42

YS1 Fab 序列

轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVAYAVAWYQQKPGKAPKLLIYDASYLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
ISSLQPEDFATYYCQQSSYSPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

重链

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSISSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYISPSSGSTSYADSVKGRFTISADT
SKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRYYSSSYYYSYYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTH

图 43

Abstract

Anti-VEGF antibodies and variants thereof, including those having high affinity for binding to VEGF, are disclosed. Also provided are methods of using phage display technology with naïve libraries to generate and select the anti-VEGF antibodies with desired binding and other biological activities. Further contemplated are uses of the synthetic antibodies in research, diagnostic and therapeutic applications.