(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104583237 B
(45)授权公告日 2018.12.25

(21)申请号 201380036215.2

(22)申请日 2013.05.08

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104583237 A

(43)申请公布日 2015.04.29

(30)优先权数据
61/644,065 2012.05.08 US
61/654,481 2012.06.01 US
13/795,674 2013.03.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.01.07

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/040112 2013.05.08

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/169886 EN 2013.11.14

(73)专利权人 奥尔德生物控股有限责任公司
地址 美国内华达

(72)发明人 A·L·菲尔德豪斯
L·F·加西亚-马提尼兹
B·H·达特扎尔 E·W·欧扎拉
B·R·克瓦希维奇 K·奥尔森
P·范 J·比尔格林
E·A·斯特瓦尔特
C·C·阿卡特萨卡
P·D·麦克尼尔 D·M·米切尔
D·S·阿利森 J·A·莱瑟姆

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 袁泉

(51)Int.Cl.
C07K 16/18(2006.01)
C07K 16/42(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 102245641 A,2011.11.16,说明书第4-5,13,20,22-26,34-44,66,111-117段,实施方案1-17,表2-4,权利要求1,12,15-20.

审查员 刘婷

权利要求书4页 说明书245页
序列表313页 附图89页

(54)发明名称

抗PCSK9抗体及其用途

(57)摘要

本发明涉及对PCSK9具有结合特异性的抗体及其片段。本发明的另一实施方案涉及包含本文所述的V_H、V_L和CDR多肽的序列的本文所述的抗体及其结合片段、以及编码它们的多核苷酸。本发明也涵盖抗PCSK9抗体及其结合片段缀合于一个或多个功能性或可检测部分的缀合物。本发明也涵盖制备所述抗PCSK9抗体及其结合片段的方法。本发明的实施方案也涉及抗PCSK9抗体及其结合片段用于诊断、评估和治疗与PCSK9相关的疾病和病症的用途。

CN 104583237 B

1.人源化的抗人PCSK9抗体或其抗原结合片段,其选自:

(i)包含如下可变重链并进一步包含如下可变轻链的抗体或其抗原结合片段,其中

所述可变重链包含SEQ ID NO:404、SEQ ID NO:406和SEQ ID NO:408的互补决定区多肽(CDR多肽);

所述可变轻链包含SEQ ID NO:424、SEQ ID NO:426和SEQ ID NO:428的互补决定区多肽(CDR多肽);

(ii)包含如下可变重链并进一步包含如下可变轻链的抗体或其抗原结合片段,其中

所述可变重链包含SEQ ID NO:684、SEQ ID NO:686和SEQ ID NO:688的互补决定区多肽(CDR多肽);

所述可变轻链包含SEQ ID NO:704、SEQ ID NO:706和SEQ ID NO:708的互补决定区多肽(CDR多肽);

(iii)包含如下可变重链并进一步包含如下可变轻链的抗体或其抗原结合片段,其中

所述可变重链包含SEQ ID NO:724、SEQ ID NO:726和SEQ ID NO:728的互补决定区多肽(CDR多肽);

所述可变轻链包含SEQ ID NO:744、SEQ ID NO:746和SEQ ID NO:748的互补决定区多肽(CDR多肽);

(iv)包含如下可变重链并进一步包含如下可变轻链的抗体或其抗原结合片段,其中

所述可变重链包含SEQ ID NO:764、SEQ ID NO:766和SEQ ID NO:768的互补决定区多肽(CDR多肽);

所述可变轻链包含SEQ ID NO:784、SEQ ID NO:786和SEQ ID NO:788的互补决定区多肽(CDR多肽);

(v)包含如下可变重链并进一步包含如下可变轻链的抗体或其抗原结合片段,其中

所述可变重链包含SEQ ID NO:844、SEQ ID NO:846和SEQ ID NO:848的互补决定区多肽(CDR多肽);

所述可变轻链包含SEQ ID NO:864、SEQ ID NO:866和SEQ ID NO:868的互补决定区多肽(CDR多肽);以及

(vi)包含如下可变重链并进一步包含如下可变轻链的抗体或其抗原结合片段,其中

所述可变重链包含SEQ ID NO:924、SEQ ID NO:926和SEQ ID NO:928的互补决定区多肽(CDR多肽);

所述可变轻链包含SEQ ID NO:944、SEQ ID NO:946和SEQ ID NO:948的互补决定区多肽(CDR多肽)。

2.如权利要求1所述的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段,其选自:

(i)包含SEQ ID NO:402和SEQ ID NO:422的可变重链多肽和可变轻链多肽的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段;

(ii)包含SEQ ID NO:682和SEQ ID NO:702的可变重链多肽和可变轻链多肽的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段;

(iii)包含SEQ ID NO:722和SEQ ID NO:742的可变重链多肽和可变轻链多肽的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段;

(iv)包含SEQ ID NO:762和SEQ ID NO:782的可变重链多肽和可变轻链多肽的抗PCSK9

抗体或其抗原结合片段；

(v)包含SEQ ID NO:802和SEQ ID NO:822的可变重链多肽和可变轻链多肽的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段；

(vi)包含SEQ ID NO:882和SEQ ID NO:902的可变重链多肽和可变轻链多肽的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段；以及

(iv)包含SEQ ID NO:922和SEQ ID NO:942的可变重链多肽和可变轻链多肽的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段。

3.如权利要求1所述的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段，其选自：

(i)包含SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:421的重链多肽和轻链多肽的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段；

(ii)包含SEQ ID NO:681和SEQ ID NO:701的重链多肽和轻链多肽的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段；

(iii)包含SEQ ID NO:721和SEQ ID NO:741的重链多肽和轻链多肽的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段；

(iv)包含SEQ ID NO:761和SEQ ID NO:781的重链多肽和轻链多肽的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段；

(v)包含SEQ ID NO:801和SEQ ID NO:821的重链多肽和轻链多肽的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段；

(vi)包含SEQ ID NO:881和SEQ ID NO:901的重链多肽和轻链多肽的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段；以及

(vii)包含SEQ ID NO:921和SEQ ID NO:941的重链多肽和轻链多肽的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段。

4.如权利要求1至3中任一项所述的抗人PCSK9抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体。

5.如权利要求1至3中任一项所述的抗人PCSK9抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体或其抗原结合片段包含已被修饰以改变效应物功能、半衰期、蛋白水解或糖基化中的至少一个的Fc区。

6.编码如权利要求1至3中任一项所述的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段的核酸。

7.一种经改造而表达如权利要求1至3中任一项所述的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段的宿主细胞。

8.一种使用如权利要求7所述的宿主细胞产生如权利要求1至3中任一项所述的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段的方法。

9.一种适于治疗、防治或诊断用途的组合物，其包含治疗、防治或诊断有效量的至少一种如权利要求1至5中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

10.如权利要求9所述的组合物，其适于皮下施用。

11.如权利要求9所述的组合物，其适于静脉内施用。

12.如权利要求8所述的组合物，其被冻干。

13.如权利要求9所述的组合物，其还包含药学上可接受的稀释剂、载体、增溶剂、乳化剂、防腐剂或其混合物。

14.如权利要求9所述的组合物，其还包含另一活性药剂。

15.如权利要求14所述的组合物，其中所述另一活性药剂选自由以下组成的组：ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂(ARB)、抗心律不整剂、抗血小板药物、抗凝剂、利尿剂、心脏衰竭药物、血管舒张剂、血液稀释剂、其它抗胆固醇药物、抗高血压药和抗致糖尿药物。

16.如权利要求14所述的组合物，其中所述另一活性药剂选自由以下组成的组：士他汀、阿司匹林、β阻断剂、胺碘达隆、地高辛、消胆胺、吉非罗齐、Omacor、泛硫乙胺、氯茴苯酸、磺酰脲和噻唑啶二酮。

17.如权利要求16所述的组合物，其中

所述消胆胺是考来烯胺；且

所述吉非罗齐是诺衡或Gemcor。

18.如权利要求9所述的组合物，其用于治疗或预防患者的与血清胆固醇水平升高相关的病状。

19.如权利要求9所述的组合物，其用于治疗或预防有需要或处于发生血清胆固醇水平升高的风险中的患者的血清胆固醇水平升高。

20.如权利要求18或19所述的组合物，其用于治疗或预防选自由以下组成的组的病况：高胆固醇血症、冠心病、高脂血症、高三酸甘油酯血症、豆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化代谢综合征、急性冠脉综合征、血管发炎、黄瘤、糖尿病、肥胖症、高血压和绞痛症。

21.如权利要求9所述的组合物，其用于治疗或预防涉及胆固醇或脂质体内恒定的病症或与其相关的并发症。

22.如权利要求21所述的组合物，其中所述所治疗的病状选自高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症和豆固醇血症。

23.如权利要求9所述的组合物，其用于降低受试者的血清胆固醇水平。

24.如权利要求9所述的组合物，其用于升高受试者的LDLR蛋白质水平。

25.如权利要求9所述的组合物，其是用于

治疗或预防选自以下的疾病、或疾病或病状的并发症：代谢综合征、糖尿病、中风、心血管疾病、阿兹海默氏病、血脂异常、残粒移除疾病、肝脂肪酶缺乏症、肾病综合征、慢性肾衰竭、库兴氏综合征、原发性胆汁性硬化、肝糖储积症、肝细胞瘤、胆汁郁积、肢端肥大症、胰岛素瘤、单一性生长激素缺乏症和酒精诱发性高三酸甘油酯血症；

降低以下的风险：非致命性心脏病发作、致命性和非致命性中风、因心脏衰竭的住院、心脏病患者的胸痛、和/或由已有心脏病引起的心血管事件、和/或伴有动脉阻塞迹象的胸痛；或

降低复发性心血管事件的风险。

26.如权利要求9所述的组合物，其是用于

治疗或预防选自以下的疾病、或疾病或病状的并发症：心脏病、动脉粥样硬化疾病、缺血性和出血性中风、总血清胆固醇升高、三酸甘油酯升高、LDL升高、VLDL升高、低HDL、家族性缺陷脂蛋白元B-100、家族性高三酸甘油酯血症、继发于以下任何的血脂异常：膳食不慎重、甲状腺机能减退或药物；

降低以下的风险：先前心脏病发作和/或先前心脏手术引起的心血管事件。

27.如权利要求9所述的组合物，其是用于治疗或预防选自以下的疾病、或疾病或病状

的并发症:冠心病、心绞痛、心肌梗塞、冠状动脉疾病、外周动脉疾病、脑血管疾病、急性冠脉综合征、高胆固醇血症和家族性组合高脂血症。

28.如权利要求9所述的组合物,其是用于治疗或预防选自以下的疾病、或疾病或病状的并发症:家族性高胆固醇血症和多基因高胆固醇血症。

29.如权利要求9所述的组合物,其是用于治疗或预防选自以下的疾病、或疾病或病状的并发症:异型接合高胆固醇血症和同型接合高胆固醇血症。

30.如权利要求26所述的组合物,其中所述药物是雌激素、孕酮、β-阻断剂或噻嗪化物利尿剂。

31.一种含有如权利要求1至5中任一项所述的抗体或其抗原结合片段的组合物,其适于通过选自以下的手段施用:经颊、上皮、硬膜外、吸入、动脉内、心脏内、脑室内、皮内、肌肉内、鼻内、眼内、腹膜内、脊柱内、鞘内、静脉内、经口、通过灌肠剂或栓剂的经直肠、皮下、真皮下、舌下、经皮和经粘膜。

32.如权利要求31所述的组合物,其中所述组合物是通过选自以下的手段施用:皮下、静脉内、动脉内、心脏内、脑室内、肌肉内、腹膜内、脊柱内和鞘内。

33.一种含有如权利要求1至5中任一项所述的抗体或其抗原结合片段的组合物,其适于胃肠外施用。

34.一种使用如权利要求1至5中任一项所述的抗体或其抗原结合片段的非诊断方法,其是用于分离、检测或纯化样本中的PCSK9。

35.如权利要求1至5中任一项所述的抗体或其抗原结合片段在制备组合物中的用途,所述组合物用于分离、检测或纯化样本中的PCSK9。

36.一种使用如权利要求1至5中任一项所述的抗体或其抗原结合片段的非诊断方法,其用于离体检测PCSK9的水平。

37.如权利要求1至5中任一项所述的抗体或其抗原结合片段在制备组合物中的用途,所述组合物用于体内或离体检测PCSK9的水平。

38.如权利要求37所述的用途,其用于评估患者是否应被施用抗PCSK9抗体或其抗原结合片段或另一疗法。

39.如权利要求37所述的用途,其中所述检测是用于评估目的在于降低胆固醇或改变脂质水平的治疗方法的功效。

抗PCSK9抗体及其用途

[0001] 相关申请公开内容

[0002] 本申请要求2012年6月1日提交的美国临时申请序列号61/654,481和2012年5月8日提交的美国临时申请序列号61/644,065的权益，其各自据此以引用的方式整体并入本文。

[0003] 本申请含有已通过EFS网以ASCII格式提交且据此以引用的方式整体并入本文的序列表。2013年3月10日创建的所述ASCII拷贝名为67858o791000.txt且大小为621,210字节。

[0004] 发明背景

发明领域

[0005] 本发明涉及特异性结合人前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶(Subtilisin)样/克欣蛋白酶(Kexin)9型(下文称为“PCSK9”)的新型抗体和抗体片段以及含有所述抗体和抗体片段的组合物。此外，本发明涉及编码所述抗体和抗体片段的核酸及其在所需宿主细胞中表达所述抗体和抗体片段的用途。此外，本发明涉及这些抗体和抗体片段的治疗和诊断用途。

[0006] 更具体来说，本发明提供对PCSK9具有特异性的兔抗体和源于其的人源化和嵌合抗体以及对PCSK9具有特异性的抗体片段，其包括例如Fab'、F(ab')$_2$、Fv、scFv片段、SMIP(小分子免疫药物)、骆驼抗体、纳米抗体、单价抗体(如MetMab样抗体)和IgNAR。

[0007] 此外，本发明提供编码主题抗PCSK9抗体且导致主题抗PCSK9抗体表达的核酸和含有所述核酸的宿主细胞，所述抗PCSK9抗体即兔抗体和抗体片段及其修饰形式，包括例如源于其的人源化和嵌合抗体以及抗体片段，其包括例如Fab'、F(ab')$_2$、Fv、scFv片段、SMIP(小分子免疫药物)、骆驼抗体、纳米抗体、单价抗体(如MetMab样抗体)和IgNAR。

[0008] 此外，本发明涉及用于制造本发明抗PCSK9抗体的表达系统，包括酵母、真菌、哺乳动物和适用于制造抗体和抗体片段的其它细胞。

[0009] 此外，本发明涉及特异性结合人PCSK9的新型抗体和抗体片段，其与本文例示的任何抗PCSK9抗体和抗体片段竞争和/或特异性结合PCSK9上的相同或重叠表位。

[0010] 本发明还涉及主题抗PCSK9抗体和抗体片段单独或与其它活性药剂或药物联合阻断、抑制或中和PCSK9的体内用途。

[0011] 本发明还涉及主题抗PCSK9抗体和抗体片段单独或与其它活性药剂或药物联合阻断或抑制PCSK9与LDLR的相互作用的体内用途。

[0012] 本发明也明确涉及通过施用主题抗PCSK9抗体和抗体片段来治疗或预防胆固醇或脂质体内恒定的病症和与其相关的病症的方法，所述病症包括例如高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、豆固醇血症(sitosterolemia)、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、代谢综合征、急性冠脉综合征、黄瘤(xanthoma)、高血压、绞痛症、肥胖症、糖尿病和血管发炎，其中所述主题抗体和抗体片段可单独或与其它活性药剂联合使用。

[0013] 本发明还明确涉及通过单独或与其它活性药剂组合施用所述抗体或其片段来预防或治疗与PCSK9相关的疾病和病症的方法，所述疾病和病症为例如与PCSK9水平增加或降

低和/或PCSK9基因中影响PCSK9蛋白质表达、一级序列和/或功能的突变相关的疾病。

[0014] 本发明还提供单独或与其它活性药剂联合使用主题抗体和抗体片段来改良与心脏病风险增加相关的血液胆固醇指主题方法。这些指标包括但不限于高总胆固醇、高LDL、高总胆固醇与HDL比率和高LDL-C与HDL比率。

[0015] 本发明还提供治疗或预防任何以下病状或与其相关的并发症的方法，所述病状或与其相关的并发症如高胆固醇血症、心脏病、代谢综合征、糖尿病、冠心病、中风、心血管疾病、阿兹海默氏病(Alzheimer's disease)和通常可例如通过总血清胆固醇升高、LDL升高、三酸甘油酯升高、VLDL升高和/或低HDL显现的血脂异常。可单独或与一种或多种其它药剂组合使用本发明的抗体或抗体片段治疗的原发性和继发性血脂异常的一些非限制性实例包括代谢综合征、糖尿病、家族性组合高脂血症、家族性高三酸甘油酯血症、家族性高胆固醇血症，包括异型接合高胆固醇血症、同型接合高胆固醇血症、家族性缺陷脂蛋白元(apoplipoprotein)B-100；多基因高胆固醇血症；残粒移除疾病(remnant removal disease)、肝脂肪酶缺乏症；继发于以下任何疾病的血脂异常：膳食不慎重、甲状腺机能减退、药物(包括雌激素和孕酮疗法、β-阻断剂和噻嗪化物利尿剂)；肾病综合征、慢性肾衰竭、库兴氏综合征(Cushing's syndrome)、原发性胆汁性硬化、肝糖储积症、肝细胞瘤、胆汁郁积、肢端肥大症、胰岛素瘤、单一性生长激素缺乏症和酒精诱发性高三酸甘油酯血症。

[0016] 此外，本发明的抗体或抗体片段也可适用于预防或治疗动脉粥样硬化疾病，例如像冠心病、冠状动脉疾病、外周动脉疾病、中风(缺血性和出血性)、心绞痛或脑血管疾病和急性冠脉综合征、心肌梗塞。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段适用于降低以下的风险：非致命性心脏病发作、致命性和非致命性中风、某些类型的心脏手术、因心脏衰竭的住院、心脏病患者的胸痛、和/或由已有心脏病引起的心血管事件，所述已有心脏病如先前心脏病发作、先前心脏手术和/或伴有动脉阻塞迹象的胸痛。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和方法可用于降低复发性心血管事件的风险。

[0017] 本发明也特别涉及主题抗PCSK9抗体和抗体片段与通常用于治疗上述治疗适应症或病状的其它药物组合用于任何上述治疗适应症或病状的用途，其中抗体和其它药物或药剂可共施用或分开施用。可与主题抗体或抗体片段共施用或用于相同治疗方案中的药物的非限制性实例包括例如士他汀(statin)、ACE抑制剂、血管紧张素(Angiotensin)II受体阻断剂(ARB)、抗心律不整剂、抗血小板药物、阿司匹林(aspirin)、β阻断剂、胺碘达隆(amiodarone)、地高辛(digoxin)、阿司匹林、抗凝剂、地高辛、利尿剂、心脏衰竭药物、血管舒张剂、血液稀释剂、其它抗胆固醇药物(如消胆胺(holestyramine)(考来烯胺(Questran))、吉非罗齐(gemfibrozil)(诺衡(Lopid)、吉考(Gemcor))、欧妙考(Omacor)和泛双硫醇(pantethine))、其它抗高血压药、抗致糖尿药物(如α-葡萄糖苷酶抑制剂、双胍(Biguanide)、二肽基肽酶-4抑制剂、胰岛素疗法、氯茴苯酸(Meglitinide)、磺酰脲和噻唑啶二酮)和用于治疗其中所治疗个体可能具有高胆固醇的病状的其它药物。

[0018] 本发明还涉及含有主题抗PCSK9抗体或抗体片段的组合物，尤其适于体内施用的组合物，例如皮下、静脉内、皮内、鼻内、经直肠、经阴道、鞘内、经口和其它可施用剂型。

[0019] 本发明还涉及含有主题抗PCSK9抗体或抗体片段的组合物，尤其适于体内施用的含有另一活性药剂的组合物，例如皮下、静脉内、皮内、鼻内、经直肠、经阴道、鞘内、经口和其它可施用剂型，所述另一活性药剂如士他汀、ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂

(ARB)、抗心律不整剂、抗血小板药物、阿司匹林、β阻断剂、胺碘达隆、地高辛、阿司匹林、抗凝剂、地高辛、利尿剂、心脏衰竭药物、血管舒张剂、血液稀释剂、其它抗胆固醇药物(如消胆胺(考来烯胺)、吉非罗齐(诺衡、吉考)、欧妙考和泛双硫醇)、其它抗高血压药、抗致糖尿药物(如α-葡萄糖苷酶抑制剂、双胍、二肽基肽酶-4抑制剂、胰岛素疗法、氯茴苯酸、磺酰脲和噻唑啶二酮)和用于治疗其中所治疗个体可能具有高或异常脂质或胆固醇水平的病状的其它药物。

[0020] 本发明还涉及含有主题抗PCSK9抗体或抗体片段的储存稳定形式,例如冻干剂、混悬液和缓冲组合物或温度稳定组合物。

[0021] 本发明也涉及在筛选测定中使用特异性结合PCSK9的主题抗体和抗体片段来检测和监测血清样本中的PCSK9的水平的方法,其潜在地用于诊断与PCSK9相关的疾病和病症或鉴定施用特异性结合PCSK9的主题抗体和抗体片段可能具有治疗或防治效果的个体,或监测旨在调节或中和PCSK9或阻断胆固醇合成的治疗,例如涉及施用一种主题抗PCSK9抗体或抗体片段的治疗的效果。

[0022] 相关技术的描述

[0023] 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶克欣蛋白酶9型(PCSK9)是一种参与调控低密度脂蛋白受体(LDLR)蛋白质的水平的丝氨酸蛋白酶(Horton等,32(2)Trends Biochem.Sci.71-77(2007);Seidah和Prat,85(7)J.Mol.Med.685-962007)。体外实验已显示向HepG2细胞中添加PCSK9会降低细胞表面LDLR的水平(Benjannet等,279J.Bio.Chem.48865-75(2004);Lagace等,116(11)J.Clin.Invest.2995-3005(2006);Maxwell等,102(6)Proc.Nat.Acad.Sci.2069-74(2005);Park等,279J.Biol.Chem.50630-38(2004))。(尽管这个蛋白质通常称为PCSK9,但应注意这个蛋白质和相应基因在专利和非专利文献中也已通过包括PSEC0052、FH3、HCHOLA3、LDLCQ1、NARC-1、NARC1、PC9在内的其它名称加以提及)。

[0024] 小鼠实验已显示增加PCSK9蛋白质水平会降低肝中LDLR蛋白质的水平(Benjannet等,279J.Bio.Chem.48865-75(2004);Lagace等,116(11)J.Clin.Invest.2995-3005(2006);Maxwell等,102(6)Proc.Nat'l Acad.Sci.2069-74(2005);Park等,279J.Biol.Chem.50630-38(2004)),而PCSK9基因剔除小鼠的肝中的LDLR水平增加(Rashid等,102(15)Proc.Nat'l Acad.Sci.5374-79(2005))。另外,已鉴定出导致血浆LDL-C水平增加或降低的各种人PCSK9突变(Kotowski等,78(3)Am.J.Hum.Genet.410-22(2006);Zhao等,79(3)Am.J.Hum.Genet.514-23(2006))。PCSK9已显示直接与LDLR蛋白质相互作用,连同LDLR一起经受胞饮作用,且在整个内体路径上与LDLR一起共免疫荧光(Lagace等,116(11)J.Clin.Invest.2995-3005(2006))。人PCSK9中的若干突变在人中引起功能获得性作用,包括高胆固醇血症、LDL-C胆固醇水平增加和冠心病的风险增加。(Garnier,11(3)Am.J.Cardiovasc.Drugs 145-52(2011))。即使较罕见的人PCSK9突变也诱发功能丧失,从而使得LDL-C水平降低和冠心病风险降低88%。(同前)PCSK9通过EGF结构域与LDLR相互作用且复合物被内化。在内体中,较低pH导致PCSK9与LDLR之间的亲和力增加且复合物被靶向在溶酶体中降解(Horton等,四月增刊,J.Lipid Res.S172-177(2009),Sci.928-33(2003))。

[0025] 若干条证据显示PCSK9具体来说降低肝LDLR蛋白质的量且因此损害肝自循环移除LDL胆固醇的能力。由于肝LDLR蛋白质显著损失,而对LDLR mRNA水平无影响,因此腺病毒介

导的PCSK9在小鼠肝中的过度表达导致循环LDL-C累积;Benjannet等,2004J.Biol.Chem.279:48865-48875;Maxwell和Breslow,2004PNAS 101:7100-7105;Park等,2004J.Biol.Chem.279:50630-50638;和Lala nne等,2005J.Lipid Res.46:1312-1319。PCSK9过度表达对升高小鼠体内循环LDL-C水平的影响完全依赖于LDLR的表达,从而再次指示PCSK9对LDL-C的调控是通过下调LDLR蛋白质来介导。与这些研究结果一致,缺乏PCSK9或PCSK9mRNA已通过反义寡核苷酸抑制剂降低的小鼠具有较高肝LDLR蛋白质水平和较大清除循环LDL-C的能力;Rashid等,2005PNAS 102:5374-5379;和Graham等,2007J.Lipid Res.48(4):763-767。此外,通过siRNA降低培养的人肝细胞中的PCSK9水平也导致LDLR蛋白质水平较高和摄取LDL-C的能力增加;Benjannet等,2004J.Biol.Chem.279:48865-48875;和Lalanne等,2005J Lipid Res.46:1312-1319。总之,这些数据指示PCSK9作用会通过降低LDLR蛋白质水平来导致LDL-C增加。

[0026] 基因PCSK9中的许多突变也已确定与体染色体显性高胆固醇血症("ADH"),一种特征在于血浆中的低密度脂蛋白("LDL")粒子显著升高(此可导致过早心血管衰竭)的遗传代谢病症相关;参见Abifadel等,2003Nature Genetics 34:154-156;Timms等,2004Hum.Genet.114:349-353;Leren,2004Clin.Genet.65:419-422。Abifadel等(上文)后来公布的关于S127R突变的研究报道携带所述突变的患者展现血浆中的总胆固醇和apoB100较高,此归因于(1)如低密度脂蛋白("LDL")、极低密度脂蛋白("VLDL")和中等密度脂蛋白("IDL")的含apoB100脂蛋白的过度产生,和(2)所述脂蛋白的清除或转化的相关降低;Ouguerram等,2004Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.24:1448-1453。

[0027] PCSK9是丝氨酸蛋白酶的枯草杆菌蛋白酶(S8)家族中的前激素-前蛋白转化酶(Seidah等,100(3)Proc.Nat'l Acad.Sci.928-33(2003))。人具有9种可在S8A与S8B次家族之间划分的前激素-前蛋白转化酶(Rawlings等,34Nucleic Acids Research D270-72(2006))。弗林蛋白酶(Furin)、PC1/PC3、PC2、PACE4、PC4、PC5/PC6和PC7/PC8/LPC/SPC7被分类在次家族S8B中。来自小鼠弗林蛋白酶和PC1的不同结构域的晶体和NMR结构揭示枯草杆菌蛋白酶样前结构域和催化结构域、以及直接位于催化结构域C端方向的P结构域(Henrich等,10(7)Nature Structural Bio.520-26(2005);Tangrea等,320(4)J.Mol.Bio.801-12(2002))。基于这个次家族内的氨基酸序列相似性,预测所有7个成员都具有类似结构(Henrich等,345(2)J.Mol.Bio.211-27(2005))。SKI-1/S1P和PCSK9被分类在次家族S8A中。用这些蛋白质进行的序列比较也表明存在枯草杆菌蛋白酶样前结构域和催化结构域(Sakai等,2(4)Mol.Cell 505-15(1998);Seidah等,100(3)Proc.Nat'l Acad.Sci.928-33(2003);Seidah等,96(4)Proc.Nat'l Acad.Sci.1321-26(1999))。在这些蛋白质中,位于催化结构域C端方向的氨基酸序列更可变且表明不存在P结构域。

[0028] 前激素-前蛋白转化酶表达为酶原,且它们通过多步骤过程变成熟。前结构域在这个过程中的功能是双重的。前结构域首先充当伴侣蛋白且为催化结构域的适当折叠所需(Ikemura等,262J.Biol.Chem.7859-64(1987))。一旦催化结构域折叠,即在前结构域与催化结构域之间发生自催化。在这个初始裂解反应之后,前结构域仍然保持结合于催化结构域,此时,它接着充当催化活性的抑制剂(Fu等,275J.Biol.Chem.16871-78(2000))。当条件合适时,成熟以第二自催化事件在前结构域内的位点上继续进行(Anderson等,16Nature 1508-18(1997))。在这个第二裂解事件之后,发生前结构域与催化结构域解离,从而产生活

性蛋白酶。

[0029] PCSK9酶原的自催化发生在Gln152与Ser153之间(VFAQ|SIP)(Naureckiene等,420(1)Archives of Biochem.&Biophysics55-67(2003)),且已显示为它自细胞分泌所需(Seidah等,100(3)Proc.Nat'l Acad.Sci.928-33(2003))。尚未观察到在PCSK9的前结构域内的位点上发生第二自催化事件。纯化的PCSK9由可通过非还原性SDS-PAGE分离的两种物质组成;所述两种物质是17Kd的前结构域、和65Kd的催化结构域加C端结构域。尚未分离出不具有抑制性前结构域的PCSK9,且PCSK9的催化活性的测量结果可变(Naureckiene等,420(1)Archives of Biochem.&Biophysics 55-67(2003);Seidah等,100(3)Proc.Nat'l Acad.Sci.928-33(2003))。

[0030] 因此,存在实质性证据指示PCSK9在LDL的调控中起作用;PCSK9的表达或上调与血浆LDL胆固醇水平增加相关;PCSK9表达的相应抑制或缺乏与LDL胆固醇血浆水平降低相关;并且LDL胆固醇水平降低与PCSK9的序列变化相关;已发现此会赋予针对冠心病的保护;Cohen,2006N.Engl.J.Med.354:1264-1272。

[0031] 在临床试验中,已发现LDL胆固醇水平降低直接与冠脉事件的等级相关;Law等,2003BMJ 326:1423-1427。此外,发现血浆LDL胆固醇水平的适度终身降低与冠脉事件发生率的实质性降低相关;Cohen等(上文)。即使在具有较高非脂质相关性心血管风险因素盛行率的群体中,情况也是如此;上文。因此,自对LDL胆固醇水平的管理控制会获得巨大益处。

[0032] 基于此,鉴定可用于调节胆固醇水平且阻断或抑制或中和PCSK9的活性的其它分子将具有巨大益处。本发明通过提供新型PCSK9拮抗剂来推进这些益处,所述拮抗剂是用于阻断、抑制或中和一种或多种PCSK9活性和/或阻断PCSK9与LDLR的相互作用和/或治疗本文鉴定的治疗病状,尤其是涉及高或异常脂质或胆固醇水平或与高或异常脂质或胆固醇水平相关的治疗病状。

[0033] 发明概述

[0034] 本发明提供特异性结合PCSK9的新型抗体和抗体片段、以及与所述抗体或抗体片段竞争或特异性结合相同或重叠表位的抗体、或含有本文例示的新型抗体和抗体片段的任何或全部CDR的抗体。这些抗体和抗体片段可用于体内阻断、抑制或中和血清PCSK9的体内作用,且在一些实施方案中特异性抑制或阻断PCSK9/LDLR结合相互作用且由此抑制或中和与这个结合相互作用相关的一种或全部生物作用。

[0035] 具体来说,本发明提供特异性结合人PCSK9的新型抗体和抗体片段以及含有所述抗体和抗体片段的组合物。更具体来说,本发明提供兔抗PCSK9抗体和抗体片段以及源于它们的人源化和嵌合抗体和抗体片段,如Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv、scFv片段、SMIP(小分子免疫药物)、骆驼抗体、纳米抗体、单价抗体(如MetMab样抗体)和IgNAR。

[0036] 本发明更描述主题抗PCSK9抗体和抗体片段用于治疗其中阻断、抑制或中和PCSK9的体内作用或阻断或抑制PCSK9与LDLR的相互作用在治疗上合乎需要的任何受试者的用途,其中所述主题抗PCSK9抗体或抗体片段可单独或与其它活性药剂或药物联合使用。

[0037] 本发明也描述通过施用特异性结合PCSK9的主题抗PCSK9抗体和抗体片段来治疗或预防胆固醇或脂质体内恒定的病症和可能与其相关的病症的方法,所述病症包括例如高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、豆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、代谢综合征、急性冠脉综合征、血管发炎、糖尿病、肥胖症、绞痛症、高血压和黄瘤,其中所述

主题抗体和抗体片段可单独或与其它活性药剂联合使用。

[0038] 本发明还提供通过单独或与其它活性药剂组合施用所述抗体或其片段来预防或治疗与PCSK9相关的疾病和病症的方法，所述疾病和病症为例如与PCSK9水平增加或降低和/或PCSK9基因中影响PCSK9蛋白质表达、一级序列和/或功能的突变相关的疾病。

[0039] 本发明广泛涵盖主题抗PCSK9抗体和片段用于治疗患有其中调节脂质或胆固醇水平在临床上合乎需要的病状或处于发生其中调节脂质或胆固醇水平在临床上合乎需要的病状的风险中，或其中受试者患有常与高脂质或胆固醇相关的病状的任何受试者的用途。

[0040] 本发明也特别提供通过单独或与其它活性药剂联合施用主题抗PCSK9抗体和抗体片段来治疗或预防胆固醇或脂质体内恒定的病症和与其相关的病症和并发症的方法，所述病症和并发症为例如高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、豆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、代谢综合征、急性冠脉综合征、血管发炎、黄瘤、高血压、绞痛症和相关病状。

[0041] 本发明还提供单独或与其它活性药剂联合使用主题抗体和抗体片段来改良与心脏病风险增加相关的血液胆固醇指主题方法。这些指标包括但不限于高总胆固醇、高LDL、高总胆固醇与HDL比率和高LDL-C与HDL比率。

[0042] 本发明也特别涉及主题抗PCSK9抗体和抗体片段与通常用于治疗上述治疗适应症或病状的其它药物组合用于任何上述治疗适应症或病状的用途，其中抗体和其它药物或药剂可共施用或分开施用。药物的实例包括可与主题抗PCSK9抗体或抗体片段或在相同治疗方案中共施用者，包括例如士他汀、ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂(ARB)、抗心律不整剂、抗血小板药物、阿司匹林、β阻断剂、胺碘达隆、地高辛、阿司匹林、抗凝剂、地高辛、利尿剂、心脏衰竭药物、血管舒张剂、血液稀释剂、其它抗胆固醇药物(如消胆胺(考来烯胺)、吉非罗齐(诺衡、吉考)、欧妙考和泛双硫醇)、其它抗高血压药、抗致糖尿药物(如α-葡萄糖苷酶抑制剂、双胍、二肽基肽酶-4抑制剂、胰岛素疗法、氯茴苯酸、磺酰脲和噻唑啶二酮)和用于治疗其中所治疗个体可能具有高胆固醇或异常脂质水平或脂质代谢的病状的其它药物。

[0043] 本发明还涉及含有主题抗PCSK9抗体或抗体片段的组合物，尤其适于体内施用的组合物，例如皮下、静脉内、皮内、鼻内、鞘内、经阴道、经直肠和其它可注射或局部可施用剂型。

[0044] 本发明还提供治疗或预防任何以下病状或与其相关的并发症的方法，所述病状或与其相关的并发症如高胆固醇血症、心脏病、代谢综合征、糖尿病、冠心病、中风、心血管疾病、阿兹海默氏病和通常可例如通过总血清胆固醇升高、LDL升高、三酸甘油酯升高、VLDL升高和/或低HDL显现的血脂异常。可单独或与一种或多种其它药剂组合使用本发明的抗体或抗体片段治疗的原发性和继发性血脂异常的一些非限制性实例包括代谢综合征、糖尿病、家族性组合高脂血症、家族性高三酸甘油酯血症、家族性高胆固醇血症，包括异型接合高胆固醇血症、同型接合高胆固醇血症、家族性缺陷脂蛋白元B-100；多基因高胆固醇血症；残粒移除疾病、肝脂肪酶缺乏症；继发于以下任何疾病的血脂异常：膳食不慎重、甲状腺机能减退、药物(包括雌激素和孕酮疗法、β-阻断剂和噻嗪化物利尿剂)；肾病综合征、慢性肾衰竭、库兴氏综合征、原发性胆汁性硬化、肝糖储积症、肝细胞瘤、胆汁郁积、肢端肥大症、胰岛素瘤、单一性生长激素缺乏症和酒精诱发性高三酸甘油酯血症。

[0045] 此外，本发明还提供使用主题抗PCSK9抗体或抗体片段预防或治疗动脉粥样硬化疾病，例如像冠心病、冠状动脉疾病、外周动脉疾病、中风(缺血性和出血性)、心绞痛或脑血管疾病和急性冠脉综合征、心肌梗塞；降低以下的风险：非致命性心脏病发作、致命性和非致命性中风、某些类型的心脏手术、因心脏衰竭的住院、心脏病患者的胸痛、和/或由已有心脏病引起的心血管事件，所述已有心脏病如先前心脏病发作、先前心脏手术和/或伴有动脉阻塞迹象的胸痛；和降低复发性心血管事件的风险的方法。

[0046] 更具体来说，本发明提供含有至少一种主题抗PCSK9抗体或抗体片段的组合物，尤其适于体内施用的组合物，例如皮下、静脉内、皮内、鼻内、鞘内、经阴道、经直肠、经口和其它可注射或局部剂型，其任选可含有另一活性药剂，如士他汀、ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂(ARB)、抗心律不整剂、抗血小板药物、阿司匹林、β阻断剂、胺碘达隆、地高辛、阿司匹林、抗凝剂、地高辛、利尿剂、心脏衰竭药物、血管舒张剂、血液稀释剂、其它抗胆固醇药物(如消胆胺(考来烯胺)、吉非罗齐(诺衡、吉考)、欧妙考和泛双硫醇)、其它抗高血压药、抗致糖尿药物(如α-葡萄糖苷酶抑制剂、双胍、二肽基肽酶-4抑制剂、胰岛素疗法、氯茴苯酸、磺酰脲和噻唑啶二酮)和用于治疗其中所治疗个体可能具有高胆固醇的病状的其它药物。本发明也提供单独或与另一活性药剂联合使用主题抗PCSK9抗体或抗体片段的新型给药方案，尤其皮下、经口和静脉内给药方案。

[0047] 本发明还涉及含有主题抗PCSK9抗体或抗体片段的储存稳定形式，例如含有主题抗PCSK9抗体或抗体片段的冻干剂、混悬液和缓冲组合物或温度稳定组合物。

[0048] 本发明也提供在筛选测定中使用特异性结合PCSK9的主题抗体和抗体片段来检测和监测血清样本中的PCSK9的水平的方法，其潜在用于诊断与PCSK9相关的疾病和病症或鉴定施用特异性结合PCSK9的主题抗体和抗体片段可具有治疗或防治效果的个体，或监测旨在调节或中和PCSK9或阻断胆固醇合成的治疗，例如涉及施用一种主题或其它抗PCSK9抗体或抗体片段的治疗的效果。

[0049] 此外，本发明提供对PCSK9具有特定表位特异性的特定抗PCSK9抗体及其片段和含有所述抗体及其片段的诊断或药物组合物，且优选是具有高亲和力或亲合力和/或其它所需功能性质的抗体或其片段。

[0050] 此外，本发明涉及本文所述的抗体或与其竞争或具有相同或重叠表位特异性的抗体，优选包含一种所例示抗PCSK9抗体或抗体片段的一个或全部CDR的抗体或抗体片段，或更优选包含一个或多个与本文所述的任何VH、VL和CDR多肽具有至少80、90或95、96、97、98、99或100％同一性的可变或CDR序列的抗体的任何治疗或诊断用途，且涉及编码这些抗体和抗体片段的多核苷酸和含有所述多核苷酸的宿主细胞。本发明的一优选实施方案涉及能够结合PCSK9且优选抑制、阻断或中和PCSK9的生物活性或阻断或抑制PCSK9与LDLR的结合的嵌合或人源化抗体及其片段(如Fab或Fv或单价片段)。

[0051] 在一些方面，本发明包含一种竞争结合PCSK9或与本发明的抗体或抗体片段结合PCSK9上的相同或重叠表位的分离的抗体或抗体片段。

[0052] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防患者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，其包括向有需要的患者施用有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段。

[0053] 在一些方面，本发明包含一种抑制有需要的受试者的PCSK9与LDLR的结合的方法，

其包括施用有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段。

[0054] 在一些方面，本发明包含一种本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段，其结合PCSK9的KD小于100nM。

[0055] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段与另一活性药剂，例如降低胆固醇水平或升高LDLR蛋白质的可用性的活性药剂同时或依序施用有需要的受试者。

[0056] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，所述方法包括向受试者施用有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段。

[0057] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段与升高LDLR蛋白质的可用性或降低血清胆固醇的另一药剂同时或依序施用受试者。

[0058] 在一些方面，本发明包含一种增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法，所述方法包括向受试者施用有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段。

[0059] 在一些方面，本发明包含一种增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法，所述方法包括将有效量的至少一种根据本发明的至少一种抗PCSK9抗体或抗体片段与升高LDLR蛋白质的可用性的药剂或降低血清胆固醇的药剂同时或依序施用受试者。

[0060] 在一些方面，本发明还提供通过与其它药剂组合施用至少一种根据本发明的至少一种抗PCSK9抗体或抗体片段来预防或治疗与PCSK9相关的疾病和病症的方法，所述疾病和病症为例如与PCSK9水平增加或降低和/或PCSK9基因中影响PCSK9蛋白质表达、一级序列和/或功能的突变相关的疾病。

[0061] 在其它方面，本发明提供使用主题抗PCSK9抗体和抗体片段来治疗或预防胆固醇或脂质体内恒定的病症和与其相关的病症和并发症的方法，所述病症和并发症为例如高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、豆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、代谢综合征、急性冠脉综合征、血管发炎、黄瘤和相关病状。

[0062] 在其它特定方面，本发明提供治疗或预防胆固醇或脂质体内恒定的病症和与其相关的病症和并发症的方法，所述病症和并发症为例如高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、豆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、代谢综合征、急性冠脉综合征、血管发炎、黄瘤和如肥胖症、高血压、糖尿病的其它病状，其中受试者用主题抗PCSK9抗体和抗体片段与用于治疗所述病症的其它药物的组合治疗，所述其它药物例如像士他汀、ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂(ARB)、抗心律不整剂、抗血小板药物、阿司匹林、β阻断剂、胺碘达隆、地高辛、阿司匹林、抗凝剂、地高辛、利尿剂、心脏衰竭药物、血管舒张剂、血液稀释剂、其它抗胆固醇药物(如消胆胺(考来烯胺)、吉非罗齐(诺衡、吉考)、欧妙考和泛双硫醇)、其它抗高血压药、抗致糖尿药物(如α-葡萄糖苷酶抑制剂、双胍、二肽基肽酶-4抑制剂、胰岛素疗法、氯茴苯酸、磺酰脲和噻唑啶二酮)和用于治疗其中所治疗个体可能具有高胆固醇的病状的其它药物。

[0063] ACE抑制剂可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用，其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用，其包括例如：开搏通(Capoten)(卡托普利(captopril))、泛利尿(Vasotec)(依那普利(ena lapril))、普尼尔(Prinivil)、捷赐瑞(Zestril)(赖诺普

利(lisinopril))、洛丁新(Lotensin)(贝那普利(benazepril))、蒙诺普利(Monopril)(福辛普利(fo sinopril))、阿泰斯(Altace)(雷米普利(ramipril))、阿库普利(Accupril)(喹那普利(quinapril))、阿森(Aceon)(培哚普利(perindopril))、玛维克(群多普利(trandolapril))、尤瓦斯克(Univasc)(莫西普利(moexipril))。

[0064] ARB可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用,其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用,其包括例如:科扎尔(Cozaar)(洛沙坦(losartan))、代厄文(Diovan)(缬沙坦(valsartan))、安博诺(Avapro)(伊贝沙坦(irbesartan))、阿塔坎德(Atacand)(坎地沙坦(candesartan))和美压定(Micardis)(替米沙坦(telmisartan))。

[0065] 抗心律不整剂可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用,其包括例如:坦布考(Tambocor)(氟卡胺(flecainide))、普鲁卡比(Procanbid)(普鲁卡因胺(procainamide))、可达龙(Cordarone)(胺碘达隆)和贝塔派斯(Betapace)(索他洛尔(sotalol))。

[0066] 可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用的抗凝剂包括:组织纤维蛋白溶酶原活化剂(Tissue plasminogen activator,TPA)、替奈替普酶(Tenecteplase)、阿替普酶(Alteplase)、尿激酶(Urokinase)、瑞替普酶(Reteplase)和链激酶(Streptokinase),其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用。

[0067] β-阻断剂可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用,其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用,其包括例如:塞克洛尔(Sectral)(醋丁洛尔(acebutolol))、泽贝塔(Zebeta)(比索洛尔(bisoprolol))、普莱洛克(Brevibloc)(艾司洛尔(esmolol))、心得尔(Inderal)(普萘洛尔(propranolol))、天诺敏(Tenormin)(阿替洛尔(atenolol))、乐莫丁(Normodyne)、特雷待特(Trandate)(拉贝洛尔(labetalol))、可里格(Coreg)(卡维洛尔(carvedilol))、诺普色(Lopressor)和托普洛尔-XL(Toprol-XL)(美托洛尔(metoprolol))。

[0068] 可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用的钙通道阻断剂包括例如:诺和克(Norvasc)(胺氯地平(amlodipine))、波依定(Plendil)(非洛地平(felodipine))、卡地赞姆(Cardizem)、卡地赞姆CD、卡地赞姆SR、代乐卡XR(Dilacor XR)、地尔替XT(Diltia XT)、地尔扎克(Tiaza c)(地尔硫卓(diltiazem))、卡兰(Calan)、卡兰SR、科维拉-HS(Covera-HS)、异搏定(Isoptin)、异搏定SR、维尔宁(Verelan)、维尔宁PM(维拉帕米(verapamil))、埃达立特(Adalat)、埃达立特CC、普罗卡地(Pro cardia)、普罗卡地XL(硝苯地平(nifedipine))、卡丁(Cardene)、卡丁S R(尼卡地平(nicardipine))、苏拉(Sular)(尼索地平(nisoldipine))、瓦斯科(Vascor)(苄普地尔(bepridil))和为士他汀胆固醇药物与胺氯地平的组合的卡度特(Caduet),其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用。

[0069] 可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用的利尿剂包括例如速尿(Lasix)(呋塞米(furosemide))、普麦西(Bumex)(布美他尼(bumetani de))、迪马代克(Demadex)(托塞米(torsemide))、利尿得(Esidrix)(氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide))、扎罗宁(Zaroxolyn)(美托拉宗(metolazone))和安体舒通(Aldactone)(螺内酯(spironolactone)),其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用。

[0070] 可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用的心脏衰竭药物包括例如独步催(Dobutrex)(多巴酚丁胺(dobutamine))和普利玛科(Primacor)(米力农(milrinone)),其

中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用。

[0071] 可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用的血管舒张剂包括例如代拉曲特-SR(Dilatrate-SR)、艾叟-彼得(Iso-Bid)、艾叟雷特(Isonate)、艾索彼得(Isorbid)、艾索地尔(Isordil)、艾叟曲特(Isotrate)、索比曲特(Sorbitrate)(二硝酸异山梨醇酯(isosorbide dinitrate))、依姆多(IMDUR)(单硝酸异山梨醇酯(isorbide mononitrate))和比地尔(BiDil)(含二硝酸异山梨醇酯的联胺肼(hydralazine)),其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用。

[0072] 可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用的血液稀释剂包括例如华法林(Warfarin)(库马定(coumadin))、肝素(Heparin)、洛文诺斯(Lovenox)和弗拉格敏(Fragmin),其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用。

[0073] 在其它方面,本发明还提供与任何上述或其它活性剂联合使用主题抗体和抗体片段来改良与心脏病风险增加相关的血液胆固醇指主题方法,其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用。这些指标包括但不限于高总胆固醇、高LDL-C、高总胆固醇与HDL比率和高LDL-C与HDL比率。

[0074] 在一些方面,本发明包含一种包含本发明的抗体蛋白质或片段和另一活性剂的药物组合物,所述活性剂为例如一种上文鉴定的活性剂,例如升高LDLR蛋白质水平的可用性的药剂或阻断或抑制胆固醇合成的药剂。在一些实施方案中,阻断胆固醇合成的药剂包括士他汀。在一些情况下,士他汀可潜在地进一步升高LDLR水平。在一些实施方案中,士他汀选自由阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、罗素他汀(rosuvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)及其某一组合组成的组。在一些实施方案中,士他汀进一步与烟酸(niacin)、吸收抑制剂(依折麦布(ezetimibe))、脂质调节剂或其组合进行组合。在一些实施方案中,升高LDLR蛋白质水平的可用性的药剂包括细胞激素(如制瘤素M(oncostatin M))或激素(如雌激素)和/或草本部分(如小檗碱(berberine))。

[0075] 在一些方面,本发明包含一种包含本发明的抗体蛋白质或其片段或变体和增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂的药物组合物。在一些实施方案中,增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂包括贝特(fibrate)。在一些实施方案中,贝特选自由苯扎贝特(bezafibrate)、环丙贝特(ciprofibrate)、氯贝特(clofibrate)、吉非罗齐(gemfibrozil)、非诺贝特(fenofibrate)及其某一组合组成的组。

[0076] 在一些方面,本发明包含一种包含本发明的抗体蛋白质或片段和胆汁酸螯合剂的药物组合物。在一些实施方案中,胆汁螯合剂选自由消胆胺(cholestyramine)、考来维仑(colesevelam)、考来替泊(colestipol)及其某一组合组成的组。

[0077] 在一些方面,本发明包含一种包含本发明的抗体或抗体片段和降低胆固醇在肠中的吸收的药剂的药物组合物。在一些实施方案中,降低胆固醇在肠中的吸收的药剂是依折麦布。

[0078] 在一些方面,本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和降低胆固醇水平的药剂的药物组合物。在一些实施方案中,降低胆固醇水平的药剂选自由某些抗精神病药剂、某些HIV蛋白酶抑制剂、膳食要素(如高果糖、蔗糖、胆固醇或某些脂肪酸)和某些针对RXR、RAR、

LXR、FXR的核受体激动剂和拮抗剂组成的组。

[0079] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和PPARγ激动剂、PPARα/γ激动剂、角鲨烯(squalene)合成酶抑制剂、CETP抑制剂、抗高血压药、抗糖尿病药剂(如磺酰脲、胰岛素、GLP-1类似物、DDPIV抑制剂)、ApoB调节剂、MTP抑制剂、阻塞性动脉硬化治疗剂或其组合的药物组合物。

[0080] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和增加HDL水平的药剂的药物组合物。在一些实施方案中，增加HDL水平的药剂是也称为烟碱酸(nicotinic acid)的烟酸。在一些实施方案中，烟酸是缓慢释放制剂。

[0081] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂的药物组合物。在一些实施方案中，抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂是阿西莫司(acipimox)。

[0082] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和降低脂质在肠中的吸收的药剂的药物组合物。在一些实施方案中，降低脂质在肠中的吸收的药剂选自由奥利斯泰(orlistat)、利普司他汀(lipstatin)及其某一组合组成的组。

[0083] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂的药物组合物。在一些实施方案中，作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂是胺氯地平。

[0084] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和至少一种其它药剂的药物组合物，其中所述组合允许减轻至少一种其它药剂的不合需要的副作用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂是同时施用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段或其片段或变体和至少一种其它药剂不同时施用，其中本发明的抗体或抗体片段是在施用至少一种其它药剂之前或之后施用。

[0085] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和至少一种用于治疗与胆固醇异常相关的病状或用于治疗其中个体常具有高胆固醇的病状的其它药剂的药物组合物。举例来说，本发明的抗体蛋白质或其片段或变体可与其它药物组合或共施用，所述药物如ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂(ARB)、抗心律不整剂、抗血小板药物、阿司匹林、β阻断剂、胺碘达隆、地高辛、阿司匹林、抗凝剂、地高辛、利尿剂、心脏衰竭药物、血管舒张剂、血液稀释剂、其它抗胆固醇药物(如消胆胺(考来烯胺)、吉非罗齐(诺衡、吉考)、欧妙考和泛双硫醇)、其它抗高血压药、抗致糖尿药物(如α-葡萄糖苷酶抑制剂、双胍、二肽基肽酶-4抑制剂、胰岛素疗法、氯茴苯酸、磺酰脲和噻唑啶二酮)或用于治疗其中所治疗个体可能具有高胆固醇的病状的其它药物。所述药物的实例是在上文中鉴定。在一些实施方案中，本发明的抗体或片段和至少一种其它药剂不同时施用，其中本发明的抗体或抗体片段是在施用至少一种其它药剂之前或之后施用。

[0086] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防患者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，其包括向有需要的患者施用有效量的至少一种如本文公开的本发明的分离的抗体或抗体片段。在一些实施方案中，病状是高胆固醇血症。

[0087] 在一些方面，本发明的抗PCSK9抗体或片段结合PCSK9的KD小于约100nM。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段结合PCSK9的KD在约10与约100nM之间。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段结合PCSK9的KD小于约10nM。在一些实施方案中，结合

PCSK9的抗体或片段的KD在约1与约10nM之间。在一些实施方案中，结合PCSK9的本发明的抗PCSK9抗体或片段的KD小于约1nM。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段的KD在约0.1与约1nM之间。在一些实施方案中，结合PCSK9的本发明的抗PCSK9抗体或片段的KD在约0.1与约0.5nM之间。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段结合PCSK9的KD在约0.01与约0.1nM之间。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段结合PCSK9的KD在约0.1与约10nM之间。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段结合PCSK9的KD在0.120与约7.99nM之间。

[0088] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与降低胆固醇且任选进一步升高LDLR蛋白质的可用性的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇且任选升高LDLR蛋白质的可用性的药剂包括士他汀。在一些实施方案中，士他汀选自由阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素他汀、辛伐他汀及其某一组合组成的组。在一些实施方案中，士他汀与烟酸、吸收抑制剂(依折麦布)、脂质调节剂或其组合进行组合。在一些实施方案中，升高LDLR蛋白质水平的可用性的药剂包括某些细胞激素(如制瘤素M)、雌激素和/或某些草本成分(如小檗碱)。

[0089] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂包括贝特。在一些实施方案中，贝特选自由苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐、非诺贝特及其某一组合组成的组。

[0090] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与胆汁酸螯合剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，胆汁酸螯合剂选自由消胆胺、考来维仑、考来替泊及其某一组合组成的组。

[0091] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的分离的抗PCSK9抗体或片段与降低胆固醇在肠中的吸收的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇在肠中的吸收的药剂是依折麦布。

[0092] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与降低胆固醇水平的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇水平的药剂选自由某些抗精神病药剂、某些HIV蛋白酶抑制剂、膳食要素(如高果糖、蔗糖、胆固醇或某些脂肪酸)和某些针对RXR、RAR、LXR、FXR的核受体激动剂和拮抗剂组成的组。

[0093] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与增加HDL水平的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，增加HDL水平的药剂是也称为烟碱酸的烟酸。在一些实施方案中，烟酸是缓慢释放制剂。

[0094] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂是阿西莫司。

[0095] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与降低脂质在肠中的吸收的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，降低脂质在肠中的吸收的药剂选自由奥利斯泰、利普司他汀及其某一组合组成的组。

[0096] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂是胺氯地平。

[0097] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与至少一种其它药剂同时或依序施用有需要的受试者，其中所述组合允许减轻至少一种其它药剂的不合需要的副作用。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段和至少一种其它药剂是同时施用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂不同时施用，其中本发明的抗PCSK9抗体或片段是在施用至少一种其它药剂之前或之后施用。

[0098] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法。所述方法包括向受试者施用有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段。

[0099] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与降低胆固醇且任选进一步升高LDLR蛋白质的可用性的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇且可进一步升高LDLR蛋白质的可用性的药剂包括士他汀。在一些实施方案中，士他汀选自由阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素他汀、辛伐他汀及其某一组合组成的组。在一些实施方案中，士他汀与烟酸、吸收抑制剂(依折麦布)、脂质调节剂或其组合进行组合。在一些实施方案中，升高LDLR蛋白质水平的可用性的药剂包括某些细胞激素(如制瘤素M)、雌激素和/或某些草本成分(如小檗碱)。

[0100] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂包括贝特。在一些实施方案中，贝特选自由苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐、非诺贝特及其某一组合组成的组。

[0101] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与胆汁酸螯合剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，胆汁酸螯合剂选自由消胆胺、考来维仑、考来替泊及其某一组合组成的组。

[0102] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有

效量的至少一种根据本发明的至少一种抗PCSK9抗体或片段与降低胆固醇在肠中的吸收的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇在肠中的吸收的药剂是依折麦布。

[0103] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少本发明的抗PCSK9抗体或片段与降低胆固醇水平的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇水平的药剂选自由某些抗精神病药剂、某些HIV蛋白酶抑制剂、膳食要素(如高果糖、蔗糖、胆固醇或某些脂肪酸)和某些针对RXR、RAR、LXR、FXR的核受体激动剂和拮抗剂组成的组。

[0104] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与增加HDL水平的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，增加HDL水平的药剂是也称为烟碱酸的烟酸。在一些实施方案中，烟酸是缓慢释放制剂。

[0105] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂是阿西莫司。

[0106] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与降低脂质在肠中的吸收的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，降低脂质在肠中的吸收的药剂选自由奥利斯泰、利普司他汀及其某一组合或本领域中已知的另一药剂组成的组。

[0107] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂是胺氯地平或另一抗高血压药，如本文公开和本领域中已知者。

[0108] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与至少一种其它药剂同时或依序施用受试者，其中所述组合允许减轻至少一种其它药剂的不合需要的副作用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂是同时施用。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段和至少一种其它药剂不同时施用，其中本发明的抗体或抗体片段是在施用至少一种其它药剂之前或之后施用。

[0109] 在一些方面，本发明包含一种通过向受试者施用有效量的至少一种如本文提供的本发明的抗PCSK9抗体或片段来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。

[0110] 在一些方面，本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与升高LDLR蛋白质的可用性的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中，升高LDLR蛋白质水平的可用性的药剂包括士他汀。在一些实施方案中，士他汀选自由阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素他汀、辛伐他汀及其某一组合或本领域中已知的另一士他汀组成的组。在一些实施方案中，士他汀与烟酸、吸收抑制剂(依折麦布)、脂质调节剂或其组合进行组合。在一些实施方案中，升高LDLR蛋白质水平的可用性的药剂包括某些细胞激素(如制瘤素

M)、雌激素和/或某些草本成分(如小蘖碱)。

[0111] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂包括贝特。在一些实施方案中,贝特选自由苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐、非诺贝特及其某一组合组成的组。

[0112] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与胆汁酸螯合剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,胆汁酸螯合剂选自由消胆胺、考来维仑、考来替泊及其某一组合组成的组。

[0113] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与降低胆固醇在肠中的吸收的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,降低胆固醇在肠中的吸收的药剂是依折麦布。

[0114] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与降低胆固醇水平的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,降低胆固醇水平的药剂选自由某些抗精神病药剂、某些HIV蛋白酶抑制剂、膳食要素(如高果糖、蔗糖、胆固醇或某些脂肪酸)和某些针对RXR、RAR、LXR、FXR的核受体激动剂和拮抗剂组成的组。

[0115] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与增加HDL水平的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,增加HDL水平的药剂是也称为烟碱酸的烟酸。在一些实施方案中,烟酸是缓慢释放制剂。

[0116] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂是阿西莫司。

[0117] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与降低脂质在肠中的吸收的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,降低脂质在肠中的吸收的药剂选自由奥利斯泰、利普司他汀及其某一组合组成的组。

[0118] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂是胺氯地平。

[0119] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与至少一种其它药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法,其中所述组合允许减轻至少一种其它药剂的不合需要的副作用。在一些实施方案中,本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂是同时施用。在一些实施方案中,本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂不同时施用,其中本发明的抗体或抗体片段是在施用至少一种其它药剂之前或之后施用。

[0120] 在一些方面，本发明包含一种结合PCSK9且降低低密度脂蛋白受体(LDLR)，从而降低PCSK9对LDLR的影响的中和抗体或抗体片段。在一些实施方案中，抗体或抗体片段特异性结合PCSK9。在一些实施方案中，抗体或片段结合PCSK9的催化结构域。

[0121] 在本发明的另一实施方案中，本发明抗体的人源化形式可使用本文公开的人源化方法或其它已知人源化方法由兔抗体获得。

[0122] 具体来说，本发明涵盖含有本文例示的抗PCSK9抗体的至少一个、两个、三个、四个、五个或全部六个CDR的任何抗PCSK9抗体、以及含有与本文例示的任何抗PCSK9抗体或抗体片段的VH和/或VL区至少80、90、95、96、97、98或99％相同的VH和/或VL区的抗PCSK9抗体和抗体片段。此外，本发明涵盖编码含有本文例示的抗PCSK9抗体的至少一个、两个、三个、四个、五个或全部六个CDR的任何抗PCSK9抗体、以及含有与本文例示的任何抗PCSK9抗体或抗体片段的VH和/或VL区至少80、90、95、96、97、98或99％相同的VH和/或VL区的抗PCSK9抗体和抗体片段的多核苷酸和含有所述多核苷酸的宿主细胞，所述抗体或抗体片段即能够结合PCSK9和/或PCSK9/LDLR复合物的抗体或片段。

[0123] 本发明也涵盖可缀合于一个或多个效应物部分(例如可检测部分)的抗PCSK9抗体及其结合片段的缀合物。本发明也涵盖制备抗PCSK9抗体和片段(包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、scFv片段、SMIP(小分子免疫药物)、骆驼抗体、纳米抗体、单价抗体(如MetMab)和IgNAR)的方法。

[0124] 在一些方面，本发明包含一种包含至少一种本发明的分离的抗体或抗体片段的药物组合物或诊断组合物。在一些实施方案中，药物组合物或诊断组合物还包含药学上可接受的稀释剂、载体、增溶剂、乳化剂、防腐剂或其混合物。在一些实施方案中，药物组合物或诊断组合物还包含至少一种用于发炎的治疗剂。在某些实施方案中，用于发炎的治疗剂包括1型环加氧酶抑制剂、2型环加氧酶抑制剂、p38-MAPK的小分子调节剂、发炎路径中涉及的细胞内分子的小分子调节剂或其混合物。在其它实施方案中，药物组合物或诊断组合物被冻干。

[0125] 在一些方面，本发明包含一种在重组宿主细胞中制备含有本文公开的任何VH、VL或CDR氨基酸序列的任何抗体或抗体片段的方法，所述宿主细胞是例如酵母、真菌、哺乳动物细胞、昆虫细胞、细菌、禽类细胞或卵或植物细胞，且优选是酵母、丝状真菌或哺乳动物细胞。

[0126] 这包括例如细菌、真菌、酵母、哺乳动物、昆虫、植物和禽类细胞。优选宿主细胞是酵母、真菌(尤其丝状真菌)和哺乳动物细胞。酵母和丝状真菌包括但不限于巴斯德毕赤酵母(Pichia pastoris)、芬兰毕赤酵母(Pichia finlandica)、喜海藻糖毕赤酵母(Pichia trehalophila)、Pi chia koclamae、膜醭毕赤酵母(Pichia membranaefaciens)、微小毕赤酵母(Pichia minuta)(Ogataea minuta、林德纳毕赤酵母(Pichia lindneri))、仙人掌毕赤酵母(Pichia opuntiae)、耐热毕赤酵母(Pichia thermotolera ns)、柳毕赤酵母(Pichia salictaria)、松栎毕赤酵母(Pichia guercuum)、皮杰普毕赤酵母(Pichia pijperi)、树干毕赤酵母(Pichia stiptis)、甲醇毕赤酵母(Pichia methanolica)、毕赤酵母属某种(Pichia sp.)、酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)、酵母属某种(Saccharomyces sp.)、多形汉逊酵母(Hansenula polymorpha)、克鲁维酵母属某种(Kluyveromyces sp.)、乳酸克鲁维酵母(Kluyveromyces lactis)、白色念珠菌(Candida

albicans)、构巢曲霉(Aspergillus nidulans)、黑曲霉(Aspergillus niger)、米曲霉(Aspergillusoryzae)、里氏木霉(Trichoderma reesei)、Chrysospo rium lucknowense、镰刀菌属某种(Fusarium sp.)、禾谷镰孢(Fusarium gramineum)、Fusarium venenatum、小立碗藓(Physcomitrella patens)和粗厚神经孢子菌(Neurospora crassa)、毕赤酵母属某种、任何酵母属某种、多形汉逊酵母、任何克鲁维酵母属某种、白色念珠菌、任何曲菌属某种、里氏木霉、Chrysosporium lucknowense、任何镰刀菌属某种和粗厚神经孢子菌。

[0127] 无脊椎动物细胞的实例包括昆虫细胞，如果蝇(Drosophila)S2和夜蛾(Spodoptera)Sf9；以及植物细胞。适用哺乳动物宿主细胞系的实例包括中国仓鼠卵巢(CHO)和COS细胞。更特定实例包括经SV40转化的猴肾CV1细胞系(COS-7,ATCC CRL 1651)；人胚肾细胞系(293或经亚克隆以供混悬培养生长的293细胞,Graham等,J.Gen Virol.,36:59(1977))；中国仓鼠卵巢细胞/-DHFR(CHO,Urlaub和Chasin,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,77:4216(1980))；小鼠赛托利细胞(sertolicell)(TM4,Mather,Biol.Reprod.,23:243-251(1980))；人肺细胞(W138,ATCC CCL 75)；人肝细胞(Hep G2,HB 8065)；和小鼠乳腺肿瘤(MMT060562,ATCC CCL51)。对适当宿主细胞的选择视为在本领域的技能范围内。用于抗体表达的优选哺乳动物细胞包括CHO细胞和COS细胞。在一例示性实施方案中，重组宿主细胞是毕赤酵母属的多倍体酵母细胞。

[0128] 在一例示性实施方案中，宿主细胞将包括巴斯德毕赤酵母细胞，优选是二倍体毕赤酵母细胞。在优选实施方案中，宿主细胞将以至少10-25mg/升的抗PCSK9抗体的浓度分泌抗PCSK9抗体或片段进入含有宿主细胞(例如巴斯德毕赤酵母)的培养基中。

[0129] 产生含有异源抗体编码序列且表达并分泌功能性抗体的重组宿主细胞(例如酵母、真菌、哺乳动物细胞、昆虫细胞、植物细胞、禽类细胞、细菌等)的方法是众所周知的。在一例示性实施方案中，表达本发明的抗体或片段的宿主细胞是二倍体巴斯德毕赤酵母。然而，可使用其它酵母或真菌，包括单倍体形式。

[0130] 如果使用二倍体毕赤酵母，那么这些方法通常包括通过以下方式产生表达并分泌抗体的重组二倍体酵母或真菌细胞：(i)将至少一种含有一种或多种编码所述抗体或抗体片段的可变区和任选恒定区的异源多核苷酸的表达载体引入宿主细胞(例如单倍体酵母或真菌细胞)中，所述序列可操作地连接于启动子和信号序列；(ii)通过接合或球形质体融合自所述第一和/或第二单倍体酵母或真菌细胞产生多倍体酵母或真菌；(iii)选择稳定表达所述抗体的多倍体酵母或真菌细胞；和(iv)自将所述抗体稳定表达至培养基中的所述多倍体酵母或真菌细胞产生稳定多倍体酵母或真菌培养物。

[0131] 然而，所用酵母可包括任何以下属：阿斯霉属(Arxiozyma)；Asc obotryozyma；固囊酵母属(Citeromyces)；德巴利酵母属(Debaryomyc es)；德克酵母属(Dekkera)；假囊酵母属(Eremothecium)；伊萨酵母属(Issatchenkia)；哈萨克酵母属(Kazachstania)；克鲁维酵母属(Kluyvero myces)；柯达酵母属(Kodamaea)；路德酵母属(Lodderomyces)；管囊酵母属(Pachysolen)；毕赤酵母属(Pichia)；酵母属(Saccharomyces)；双孢土星形酵母属(Saturnispora)；Tetrapisispora；有抱圆酵母属(Torul aspora)；拟威尔酵母属(Williopsis)；或接合酵母属(Zygosaccharomyce s)。在某些实施方案中，酵母属是毕赤酵母属。在某些实施方案中，毕赤酵母属的物种选自巴斯德毕赤酵母、甲醇毕赤酵母或多形汉逊酵母(安格斯毕赤酵母(Pichia angusta))。可用于表达主题抗体或片段的适合丝状真菌

是在上文中鉴定。

[0132] 更具体来说，本发明涵盖在重组细胞中制备含有本文公开的任何VH、VL或CDR氨基酸序列的任何抗PCSK9抗体或片段的方法，其中所述重组细胞包含编码含有与SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:332、SEQ ID NO:372、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:452、SEQ ID NO:492、SEQ ID NO:532、SEQ ID NO:572、SEQ ID NO:612、SEQ ID NO:652、SEQ ID NO:692；SEQ ID NO:732、SEQ ID NO:772、SEQ ID NO:812、SEQ ID NO:852、SEQ ID NO:892或SEQ ID NO:932中的任何VH氨基酸序列至少80、85、90、95、96、97、98或99％相同的VH氨基酸序列的抗PCSK9抗体或编码其中至少一个框架残基(FR残基)或CDR残基已改变(例如被存在于兔抗PCSK9抗体VH多肽中的相应位置上的氨基酸取代或为保守氨基酸取代)的其变体的异源多核苷酸。

[0133] 在其它实施方案中，异源多核苷酸还包含编码与SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:352、SEQ ID NO:392、SEQ ID NO:432、SEQ ID NO:472、SEQ ID NO:512、SEQ ID NO:542、SEQ ID NO:582、SEQ ID NO:622、SEQ ID NO:662、SEQ ID NO:702、SEQ ID NO:742、SEQ ID NO:782、SEQ ID NO:822、SEQ ID NO:862、SEQ ID NO:902或SEQ ID NO:942中的任何VL氨基酸序列至少80、85、90、95、96、97、98或99％相同的抗PCSK9VL氨基酸序列或编码其中至少一个框架残基(FR残基)或CDR残基已改变(例如被存在于兔抗PCSK9抗体VL多肽中的相应位置上的氨基酸取代或为保守氨基酸取代)的其变体的多核苷酸序列。在其它实施方案中，异源多核苷酸包含编码与SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:32；SEQ ID NO:52和SEQ ID NO:72；SEQ ID NO:92和SEQ ID NO:112；SEQ ID NO:132和SEQ ID NO:152；SEQ ID NO:172和SEQ ID NO:192；SEQ ID NO:212和SEQ ID NO:232；SEQ ID NO:252和SEQ ID NO:272；SEQ ID NO:292和SEQ ID NO:312；SEQ ID NO:332和SEQ ID NO:352；SEQ ID NO:372和SEQ ID NO:392；SEQ ID NO:412和SEQ ID NO:432；SEQ ID NO:452和SEQ ID NO:472；SEQ ID NO:492和SEQ ID NO:512；SEQ ID NO:532和SEQ ID NO:552；SEQ ID NO:572和SEQ ID NO:592；SEQ ID NO:612和SEQ ID NO:632；SEQ ID NO:652和SEQ ID NO:672；SEQ ID NO:692和SEQ ID NO:712；SEQ ID NO:732和SEQ ID NO:752；SEQ ID NO:772和SEQ ID NO:792；SEQ ID NO:812和SEQ ID NO:832；SEQ ID NO:852和SEQ ID NO:872；SEQ ID NO:892和SEQ ID NO:912；SEQ ID NO:932和SEQ ID NO:952中所含的任何VH和VL氨基酸序列至少80、85、90、95、96、97、98或99％相同的VH和VL多肽；或与本文例示的任何VH和VL氨基酸序列至少80、85、90、95、96、97、98或99％相同的VH和VL序列的任何组合的序列。

[0134] 在其它实施方案中，异源多核苷酸编码抗PCSK9抗体或片段，其中所述抗体或片段含有VL多肽中所含的至少一个CDR、至少两个或全部三个CDR和/或VH多肽中所含的至少一个CDR、两个或全部三个CDR，其中所述VH和VL多肽序列选自以下中的VH和VL多肽序列：SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:32；SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:72；SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:112；SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:152；SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:192；SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:272；SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:312；SEQ ID NO:332、SEQ ID NO:352；SEQ ID NO:372、SEQ ID NO:392；SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:432；SEQ ID NO:452、SEQ ID NO:472；SEQ ID NO:492、SEQ ID NO:512；SEQ ID NO:532；SEQ ID NO:552；

SEQ ID NO:572;SEQ ID NO:592;SEQ ID NO:612;SEQ ID NO:632;SEQ ID NO:652;SEQ ID NO:672;SEQ ID NO:692;SEQ ID NO:712;SEQ ID NO:732;SEQ ID NO:752;SEQ ID NO:772;SEQ ID NO:792;SEQ ID NO:812;SEQ ID NO:832;SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:872;SEQ ID NO:892;SEQ ID NO:912;SEQ ID NO:932;SEQ ID NO:952;或其混合物。

[0135] 在一些方面，本发明包含一种分离的多核苷酸，其包含编码与SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:332、SEQ ID NO:372、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:452、SEQ ID NO:492、SEQ ID NO:532、SEQ ID NO:572、SEQ ID NO:612、SEQ ID NO:652、SEQ ID NO:692、SEQ ID NO:732、SEQ ID NO:772、SEQ ID NO:812、SEQ ID NO:852、SEQ ID NO:892或SEQ ID NO:932中的VH多肽序列至少80、85、90、95、96、97、98或99％相同或相同的抗PCSK9VH抗体氨基酸序列或编码其中至少一个框架残基(FR残基)或CDR残基已改变(例如被存在于兔抗PCSK9抗体VH多肽中的相应位置上的氨基酸取代或为保守氨基酸取代)的其变体的多核苷酸。在其它实施方案中，本发明包含一种包含以上多核苷酸序列的载体。在其它实施方案中，本发明包含一种包含上述载体的宿主细胞。在某些实施方案中，上述宿主细胞是属于毕赤酵母属的酵母细胞。

[0136] 在一些方面，本发明包含一种分离的多核苷酸，其包含编码与SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:352、SEQ ID NO:392、SEQ ID NO:432、SEQ ID NO:472、SEQ ID NO:512、SEQ ID NO:552或SEQ ID NO:592、SEQ ID NO:632、SEQ ID NO:672、SEQ ID NO:712、SEQ ID NO:752、SEQ ID NO:792、SEQ ID NO:832、SEQ ID NO:872、SEQ ID NO:912或SEQ ID NO:952中的任一VL氨基酸序列至少80、85、90、95、96、97、98或99％相同或相同的抗PCSK9VL抗体氨基酸序列或编码其中至少一个框架残基(FR残基)或CDR残基已改变(例如被存在于兔抗PCSK9抗体VL多肽中的相应位置上的氨基酸取代或为保守氨基酸取代)的其变体的多核苷酸序列。在其它实施方案中，本发明包含一种包含以上多核苷酸序列的任何组合的载体。在某些实施方案中，本发明包含一种宿主细胞，其包含一个或多个含有上述任何多核苷酸的载体。在某些实施方案中，本发明包括一种含有任何上述多核苷酸或含有所述多核苷酸的载体的宿主细胞，例如酵母、真菌、昆虫、植物、禽类、细菌或哺乳动物细胞，且在一例示性实施方案中，是属于毕赤酵母属的酵母细胞。

[0137] 在一些方面，本发明包含一种编码结合PCSK9的抗体的VH或VL区的分离的核酸，其包含在严格条件下与SEQ ID NO:12、SEQ IDNO:32;SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:72;SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:112;SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:152;SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:192;SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:272;SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:312;SEQ ID NO:332、SEQ ID NO:352;SEQ ID NO:372、SEQ ID NO:392;SEQ ID NO:412;SEQ ID NO:432;SEQ ID NO:452;SEQ ID NO:472;SEQ ID NO:492;SEQ ID NO:512;SEQ ID NO:532;SEQ ID NO:552;SEQ ID NO:572;SEQ ID NO:592;SEQ ID NO:612;SEQ ID NO:632;SEQ ID NO:652;SEQ ID NO:672;SEQ ID NO:692;SEQ ID NO:712;SEQ ID NO:732;SEQ ID NO:752;SEQ ID NO:772;SEQ ID NO:792;SEQ ID NO:812;SEQ ID NO:832;SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:872;SEQ ID NO:892;SEQ ID NO:912;SEQ ID NO:932;SEQ ID NO:952;其密码子简并物;或其混合物杂交的多核苷酸。

[0138] 本发明也涉及含有任何上述氨基酸序列及其变体或由任何上述多核苷酸序列及其变体编码的抗PCSK9抗体及其结合片段用于诊断、评估和治疗本文公开的任何疾病和病症，即尤其与PCSK9或其异常表达相关的病症的用途。

[0139] 本发明也涵盖含有任何上述氨基酸序列及其变体或由任何上述多核苷酸序列及其变体编码的抗PCSK9抗体及其结合片段的片段用于诊断、评估和治疗与PCSK9或其异常表达相关的疾病和病症的用途。本发明的其它特定实施方案涉及在如CHO、NSO或HEK 293细胞的哺乳动物细胞、或酵母细胞(例如二倍体酵母，如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株中产生抗PCSK9抗体或其片段。

[0140] 附图简述

[0141] 图1A-1G提供框架区(FR)、互补决定区(CDR)和恒定区对准的抗体Ab1-Ab24的全长重链的多肽序列。

[0142] 图2A-2D提供框架区(FR)、互补决定区(CDR)和恒定区对准的抗体Ab1-Ab24的全长轻链的多肽序列。

[0143] 图3A-3S提供框架区(FR)、互补决定区(CDR)和恒定区对准的编码抗体Ab1-Ab24的全长重链的多核苷酸序列。

[0144] 图4A-4J提供框架区(FR)、互补决定区(CDR)和恒定区对准的编码抗体Ab1-Ab24的全长轻链的多核苷酸序列。

[0145] 图5提供抗体Ab1-Ab24的重链的可变区和互补决定区(CDR)的多肽序列坐标。

[0146] 图6提供抗体Ab1-Ab24的重链的恒定区和框架区(FR)的多肽序列坐标。

[0147] 图7提供抗体Ab1-Ab24的轻链的可变区和互补决定区(CDR)的多肽序列坐标。

[0148] 图8提供抗体Ab1-Ab24的轻链的恒定区和框架区(FR)的多肽序列坐标。

[0149] 图9提供抗体Ab1-Ab24的重链的可变区和互补决定区(CDR)的多核苷酸序列坐标。

[0150] 图10提供抗体Ab1-Ab24的重链的恒定区和框架区(FR)的多核苷酸序列坐标。

[0151] 图11提供抗体Ab1-Ab24的轻链的可变区和互补决定区(CDR)的多核苷酸序列坐标。

[0152] 图12提供抗体Ab1-Ab24的轻链的恒定区和框架区(FR)的多核苷酸序列坐标。

[0153] 图13提供抗体Ab1、Ab2、Ab3和Ab4的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与人PCSK9的结合数据。

[0154] 图14提供抗体Ab5、Ab6、Ab8和Ab9的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与人PCSK9的结合数据。

[0155] 图15提供抗体Ab7、Ab10和Ab13的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与人PCSK9的结合数据。

[0156] 图16提供抗体Ab11和Ab12的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与人PCSK9的结合数据。

[0157] 图17提供抗体Ab14的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与人PCSK9的结合数据。

[0158] 图18提供抗体Ab15的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与人PCSK9的结合数据。

[0159] 图19提供抗体Ab16和Ab17的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与人

PCSK9的结合数据。

[0160] 图20提供抗体Ab18的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与人PCSK9的结合数据。

[0161] 图21提供抗体Ab19的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与人PCSK9的结合数据。

[0162] 图22提供抗体Ab20的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与人PCSK9的结合数据。

[0163] 图23提供抗体Ab21的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与人PCSK9的结合数据。

[0164] 图24提供抗体Ab22的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与人PCSK9的结合数据。

[0165] 图25提供抗体Ab23的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与人PCSK9的结合数据。

[0166] 图26提供抗体Ab24的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与人PCSK9的结合数据。

[0167] 图27提供抗体Ab1的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0168] 图28提供抗体Ab2的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0169] 图29提供抗体Ab3的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0170] 图30提供抗体Ab4的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0171] 图31提供抗体Ab5的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0172] 图32提供抗体Ab6和Ab7的遵循下文实施例1中的方案获得的摄取抑制数据。

[0173] 图33提供抗体Ab8的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0174] 图34提供抗体Ab9的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0175] 图35提供抗体Ab10、Ab11和Ab12的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0176] 图36提供抗体Ab13的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0177] 图37提供抗体Ab14的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0178] 图38提供抗体Ab15的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0179] 图39提供抗体Ab16和Ab17的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0180] 图40提供抗体Ab18的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0181] 图41提供抗体Ab19的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0182] 图42提供抗体Ab20的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0183] 图43提供抗体Ab21的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0184] 图44提供抗体Ab22的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0185] 图45提供抗体Ab23的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0186] 图46提供抗体Ab24的遵循下文实施例1中的方案获得的LDL-C摄取抑制数据。

[0187] 图47提供抗体Ab1、Ab2、Ab3和Ab4的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与食蟹猕猴PCSK9的结合数据。

[0188] 图48提供抗体Ab5、Ab6、Ab7和Ab8的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与食蟹猕猴PCSK9的结合数据。

[0189] 图49提供抗体Ab9、Ab10、Ab11和Ab12的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与食蟹猕猴PCSK9的结合数据。

[0190] 图50提供抗体Ab13的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与食蟹猕猴PCSK9的结合数据。

[0191] 图51提供抗体Ab14的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与食蟹猕猴PCSK9的结合数据。

[0192] 图52提供抗体Ab15的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与食蟹猕猴PCSK9的结合数据。

[0193] 图53提供抗体Ab16和Ab17的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与食蟹猕猴PCSK9的结合数据。

[0194] 图54提供抗体Ab18的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与食蟹猕猴PCSK9的结合数据。

[0195] 图55提供抗体Ab19的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与食蟹猕猴PCSK9的结合数据。

[0196] 图56提供抗体Ab20的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与食蟹猕猴PCSK9的结合数据。

[0197] 图57提供抗体Ab21的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与食蟹猕猴PCSK9的结合数据。

[0198] 图58提供抗体Ab22的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与食蟹猕猴PCSK9的结合数据。

[0199] 图59提供抗体Ab23的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与食蟹猕猴PCSK9的结合数据。

[0200] 图60提供抗体Ab24的遵循下文实施例1中的方案获得的抗PCSK9抗体与食蟹猕猴PCSK9的结合数据。

[0201] 图61提供抗体Ab1的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0202] 图62提供抗体Ab2的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0203] 图63提供抗体Ab3的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0204] 图64提供抗体Ab4的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0205] 图65提供抗体Ab5的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0206] 图66提供抗体Ab6的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0207] 图67提供抗体Ab7的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与

LDLR相互作用的抑制数据。

[0208] 图68提供抗体Ab8的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0209] 图69提供抗体Ab9的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0210] 图70提供抗体Ab10的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0211] 图71提供抗体Ab11的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0212] 图72提供抗体Ab12的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0213] 图73提供抗体Ab13的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0214] 图74提供抗体Ab14的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0215] 图75提供抗体Ab15的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0216] 图76提供抗体Ab16的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0217] 图77提供抗体Ab17的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0218] 图78提供抗体Ab18的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0219] 图79提供抗体Ab19的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0220] 图80提供抗体Ab20的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0221] 图81提供抗体Ab21的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0222] 图82提供抗体Ab22的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0223] 图83提供抗体Ab23的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0224] 图84提供抗体Ab24的遵循下文实施例6中的方案获得的抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR相互作用的抑制数据。

[0225] 图85提供显示注射Ab18的食蟹猕猴的血清LDL-C胆固醇水平的数据。

[0226] 图86提供以自给药前水平的变化百分比形式显示注射Ab18的食蟹猕猴的血清总胆固醇水平的数据。

[0227] 图87提供以自给药前水平的变化百分比形式显示注射Ab18的食蟹猕猴的血清HDL

胆固醇水平的数据。

[0228] 图88提供以自给药前水平的变化百分比形式显示注射Ab11的食蟹猕猴的血清LDL-C胆固醇水平的数据。

[0229] 图89提供以自给药前水平的变化百分比形式显示注射Ab11的食蟹猕猴的血清总胆固醇水平的数据。

[0230] 图90提供以自给药前水平的变化百分比形式显示注射Ab11的食蟹猕猴的血清HDL胆固醇水平的数据。

[0231] 图91提供以自给药前水平的变化百分比形式显示注射Ab19的食蟹猕猴的血清LDL-C胆固醇水平的数据。

[0232] 图92提供以自给药前水平的变化百分比形式显示注射Ab20的食蟹猕猴的血清LDL-C胆固醇水平的数据。

[0233] 图93提供以自给药前水平的变化百分比形式显示注射Ab22的食蟹猕猴的血清LDL-C胆固醇水平的数据。

[0234] 图94提供以自给药前水平的变化百分比形式显示注射Ab24的食蟹猕猴的血清LDL-C胆固醇水平的数据。

[0235] 发明的优选实施方案

[0236] 以下列出本发明的不同优选实施方案且其进一步更详细描述于本申请的详细书面描述和实施例章节中。

[0237] 本发明的一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其与选自由以下组成的组的抗人PCSK9抗体竞争和/或特异性结合人PCSK9上的相同或重叠表位：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23和Ab24。

[0238] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段与选自由以下组成的组的抗人PCSK9抗体特异性结合人PCSK9上的相同或重叠表位：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23和Ab24。

[0239] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中使用检测所述抗人PCSK9抗体与10-15聚体肽文库中的一种或多种肽的结合的结合测定鉴定出所述表位，所述10-15聚体肽是人PCSK9的对应于人PCSK9多肽的全部或大致上全部长度的重叠肽片段。

[0240] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述结合测定是蛋白质免疫印迹测定，其通过使用当所述抗体或抗体片段与所述文库中的肽发生特异性结合时发射可检测化学发光信号的化学发光标记来检测所述抗体或抗体片段与所述文库中所述10-15聚体肽中的一个或多个的特异性结合。

[0241] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段含有选自由以下组成的组的抗PCSK9抗体的至少2个互补决定区(CDR)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23和Ab24。

[0242] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体

或抗体片段含有选自由以下组成的组的抗PCSK9抗体的至少3个互补决定区(CDR):Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23和Ab24。

[0243] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段含有选自由以下组成的组的抗PCSK9抗体的至少4个互补决定区(CDR):Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23和Ab24。

[0244] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段含有选自由以下组成的组的抗PCSK9抗体的至少5个互补决定区(CDR):Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23和Ab24。

[0245] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段含有选自由以下组成的组的抗PCSK9抗体的全部6个互补决定区(CDR):Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23和Ab24。

[0246] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段含有(a)可变重链,其包含选自由以下组成的组的CDR1序列:SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:324、SEQ ID NO:364、SEQ ID NO:404、SEQ ID NO:444、SEQ ID NO:484、SEQ ID NO:524、SEQ ID NO:564、SEQ ID NO:604、SEQ ID NO:644、SEQ ID NO:684、SEQ ID NO:724、SEQ ID NO:764、SEQ ID NO:804、SEQ ID NO:844、SEQ ID NO:884和SEQ ID NO:924;选自由以下组成的组的CDR2序列:SEQ IDNO:6、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:246、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:326、SEQ ID NO:366、SEQ ID NO:406、SEQ ID NO:446、SEQ ID NO:486、SEQ ID NO:526、SEQ ID NO:566、SEQ ID NO:606、SEQ ID NO:646、SEQ ID NO:686、SEQ ID NO:726、SEQ ID NO:766、SEQ ID NO:806、SEQ ID NO:846、SEQ ID NO:886和SEQ ID NO:926;和选自由以下组成的组的CDR3序列:SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:328、SEQ ID NO:368、SEQ ID NO:408、SEQ ID NO:448、SEQ ID NO:488、SEQ ID NO:528、SEQ ID NO:568、SEQ ID NO:608、SEQ ID NO:648、SEQ ID NO:688、SEQ ID NO:728、SEQ ID NO:768、SEQ ID NO:808、SEQ ID NO:848、SEQ ID NO:888和SEQ ID NO:928;和/或

[0247] (b)可变轻链,其包含选自由以下组成的组的CDR1序列:SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:344、SEQ ID NO:384、SEQ ID NO:424、SEQ ID NO:464、SEQ ID NO:504、SEQ ID NO:544、SEQ ID NO:584、SEQ ID NO:624、SEQ ID NO:664、SEQ ID NO:704、SEQ ID NO:744、SEQ ID NO:784、SEQ ID NO:824、SEQ ID NO:864、SEQ ID NO:904和SEQ ID NO:944;选自由以下组成的组的CDR2序列:SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:266、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:346、SEQ ID NO:386、SEQ ID NO:426、SEQ ID NO:466、SEQ ID NO:506、SEQ ID NO:546、

SEQ ID NO:586、SEQ ID NO:626、SEQ ID NO:666、SEQ ID NO:706、SEQ ID NO:746、SEQ ID NO:786、SEQ ID NO:826、SEQ ID NO:866、SEQ ID NO:906和SEQ ID NO:946;和选自由以下组成的组的CDR3序列:SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:348、SEQ ID NO:388、SEQ ID NO:428、SEQ ID NO:468、SEQ ID NO:508、SEQ ID NO:548、SEQ ID NO:588、SEQ ID NO:628、SEQ ID NO:668、SEQ ID NO:708、SEQ ID NO:748、SEQ ID NO:788、SEQ ID NO:828、SEQ ID NO:868、SEQ ID NO:908和SEQ ID NO:948,其进一步限制条件为任何以上鉴定的CDR多肽的一个或两个残基可被另一氨基酸取代,优选是保守氨基酸取代。

[0248] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:4、CDR2序列SEQ ID NO:6和CDR3序列SEQ ID NO:8;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:24、CDR2序列SEQ ID NO:26和CDR3序列SEQ ID NO:28。

[0249] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:44、CDR2序列SEQ ID NO:46和CDR3序列SEQ ID NO:48;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:64、CDR2序列SEQ ID NO:66和CDR3序列SEQ ID NO:68。

[0250] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:84、CDR2序列SEQ ID NO:86和CDR3序列SEQ ID NO:88;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:104、CDR2序列SEQ ID NO:106和CDR3序列SEQ ID NO:108。

[0251] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:124、CDR2序列SEQ ID NO:126和CDR3序列SEQ ID NO:128;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:144、CDR2序列SEQ ID NO:146和CDR3序列SEQ ID NO:148。

[0252] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:164、CDR2序列SEQ ID NO:166和CDR3序列SEQ ID NO:168;并且可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:184、CDR2序列SEQ ID NO:186和CDR3序列SEQ ID NO:188。

[0253] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:204、CDR2序列SEQ ID NO:206和CDR3序列SEQ ID NO:208;并且可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:224、CDR2序列SEQ ID NO:226和CDR3序列SEQ ID NO:228。

[0254] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:244、CDR2序列SEQ ID NO:246和CDR3序列SEQ ID NO:248;并且可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:264、CDR2序列SEQ ID NO:266和CDR3序列SEQ ID NO:268。

[0255] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:284、CDR2序列SEQ ID NO:286和CDR3序列SEQ ID NO:288;并且可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:304、CDR2序列SEQ ID NO:306和CDR3序列SEQ ID NO:308。

[0256] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:324、CDR2序列SEQ ID NO:326和CDR3序列SEQ ID NO:328;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:344、CDR2序列SEQ ID NO:346和CDR3序列SEQ ID NO:348。

[0257] 本发明的另外优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链

包含CDR1序列SEQ ID NO:364、CDR2序列SEQ ID NO:366和CDR3序列SEQ ID NO:368;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:384、CDR2序列SEQ ID NO:386和CDR3序列SEQ ID NO:388。

[0258] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:404、CDR2序列SEQ ID NO:406和CDR3序列SEQ ID NO:408;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:424、CDR2序列SEQ ID NO:426和CDR3序列SEQ ID NO:428。

[0259] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:444、CDR2序列SEQ ID NO:446和CDR3序列SEQ ID NO:448;并且可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:464、CDR2序列SEQ ID NO:466和CDR3序列SEQ ID NO:468。

[0260] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:484、CDR2序列SEQ ID NO:486和CDR3序列SEQ ID NO:488;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:504、CDR2序列SEQ ID NO:506和CDR3序列SEQ ID NO:508。

[0261] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:524、CDR2序列SEQ ID NO:526和CDR3序列SEQ ID NO:528;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:544、CDR2序列SEQ ID NO:546和CDR3序列SEQ ID NO:548。

[0262] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:564、CDR2序列SEQ ID NO:566和CDR3序列SEQ ID NO:568;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:584、CDR2序列SEQ ID NO:586和CDR3序列SEQ ID NO:588。

[0263] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:604、CDR2序列SEQ ID NO:606和CDR3序列SEQ ID NO:608;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:624、CDR2序列SEQ ID NO:626和CDR3序列SEQ ID NO:628。

[0264] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:644、CDR2序列SEQ ID NO:646和CDR3序列SEQ ID NO:648;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:664、CDR2序列SEQ ID NO:666和CDR3序列SEQ ID NO:668。

[0265] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:684、CDR2序列SEQ ID NO:686和CDR3序列SEQ ID NO:688;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:704、CDR2序列SEQ ID NO:706和CDR3序列SEQ ID NO:708。

[0266] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:724、CDR2序列SEQ ID NO:726和CDR3序列SEQ ID NO:728;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:744、CDR2序列SEQ ID NO:746和CDR3序列SEQ ID NO:748。

[0267] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链

包含CDR1序列SEQ ID NO:764、CDR2序列SEQ ID NO:766和CDR3序列SEQ ID NO:768;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:784、CDR2序列SEQ ID NO:786和CDR3序列SEQ ID NO:788。

[0268] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:804、CDR2序列SEQ ID NO:806和CDR3序列SEQ ID NO:808;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:824、CDR2序列SEQ ID NO:826和CDR3序列SEQ ID NO:828。

[0269] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:844、CDR2序列SEQ ID NO:846和CDR3序列SEQ ID NO:848;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:864、CDR2序列SEQ ID NO:866和CDR3序列SEQ ID NO:868。

[0270] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:884、CDR2序列SEQ ID NO:886和CDR3序列SEQ ID NO:888;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:904、CDR2序列SEQ ID NO:906和CDR3序列SEQ ID NO:908。

[0271] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:924、CDR2序列SEQ ID NO:926和CDR3序列SEQ ID NO:928;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:944、CDR2序列SEQ ID NO:946和CDR3序列SEQ ID NO:948。

[0272] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含与SEQ ID NO:2至少80、85、90、95、96、97、98、99或100%相同的序列和/或可变轻链包含SEQ ID NO:22。

[0273] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:22中的可变重链和轻链至少90%相同。

[0274] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含与SEQ ID NO:42至少80、85、90、95、96、97、98、99或100%相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:62至少80、85、90、95、96、97、98、99或100%相同的序列。

[0275] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:62中的可变重链和轻链至少90%相同。

[0276] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含与SEQ ID NO:82至少80、85、90、95、96、97、98、99或100%相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:102至少80、85、90、95、96、97、98、99或100%相同的序列。

[0277] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:102中的可变重链和轻链至少90%相同。

[0278] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链包含与SEQ ID NO:122至少80、85、90、95、96、97、98、99或100%相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:142至少80、85、90、95、96、97、98、99或100%相同的序列。

[0279] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段,其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:122和SEQ ID NO:142中的可变重链和轻链至少90%相同。

[0280] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:162至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:182至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0281] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:162和SEQ ID NO:182中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0282] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:202至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:222至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0283] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:202和SEQ ID NO:222中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0284] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:242至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:262至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0285] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:242和SEQ ID NO:262中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0286] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:282至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:302至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0287] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:282和SEQ ID NO:302中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0288] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:322至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:342至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0289] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:322和SEQ ID NO:342中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0290] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:362至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:382至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0291] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:362和SEQ ID NO:382中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0292] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:402至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:422至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0293] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段55，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:402和SEQ IDNO:422中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0294] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:442至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:462至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0295] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链

和轻链各自与分别SEQ ID NO:442和SEQ ID NO:462中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0296] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:482至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:502至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0297] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:482和SEQ ID NO:502中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0298] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:522至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:542至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0299] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:522和SEQ ID NO:542中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0300] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:562至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:582至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0301] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:562和SEQ ID NO:582中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0302] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:602至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:622至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0303] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:602和SEQ ID NO:622中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0304] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:642至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:662至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0305] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:642和SEQ ID NO:662中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0306] 本发明的另一优选实施方案涉及一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:682至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:702至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0307] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:682和SEQ ID NO:702中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0308] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:722至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:742至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0309] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:722和SEQ ID NO:742中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0310] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:762至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:782至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0311] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:762和SEQ ID NO:782中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0312] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:802至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:822至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0313] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:802和SEQ ID NO:822中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0314] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:842至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:862至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0315] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:842和SEQ ID NO:862中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0316] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:882至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:902至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0317] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:882和SEQ ID NO:902中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0318] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链包含与SEQ ID NO:922至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且可变轻链包含与SEQ ID NO:942至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0319] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:922和SEQ ID NO:942中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0320] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:1至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含与SEQ ID NO:21至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0321] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:41至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含与SEQ ID NO:61至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0322] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:81至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含与SEQ ID NO:101至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0323] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:121至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含与SEQ ID NO:141至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0324] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:161至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含与SEQ ID NO:181至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0325] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:201至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含与SEQ ID

NO:221至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0326] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:241至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含与SEQ ID NO:261至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0327] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:281至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含SEQ ID NO:301。

[0328] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含SEQ ID NO:321且轻链包含与SEQ ID NO:341至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0329] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:361至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含SEQ ID NO:381。

[0330] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含SEQ ID NO:401且轻链包含与SEQ ID NO:421至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0331] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:441至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含与SEQ ID NO:461至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0332] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:481至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含与SEQ ID NO:501至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0333] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:521至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含SEQ ID NO:541。

[0334] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含SEQ ID NO:561且轻链包含与SEQ ID NO:581至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0335] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:601至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含SEQ ID NO:621。

[0336] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含SEQ ID NO:641且轻链包含与SEQ ID NO:661至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0337] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:681至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含与SEQ ID NO:701至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0338] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:721至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含SEQ ID

NO:741。

[0339] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含SEQ ID NO:761且轻链包含与SEQ ID NO:781至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0340] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:801至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含与SEQ ID NO:821至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0341] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:841至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含与SEQ ID NO:861至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0342] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含与SEQ ID NO:881至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且轻链包含SEQ ID NO:901。

[0343] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中重链包含SEQ ID NO:921且轻链包含与SEQ ID NO:941至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0344] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段选自由嵌合、人源化和人抗体或抗体片段组成的组。

[0345] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段选自由scFv、骆驼抗体、纳米抗体、IgNAR、F_{ab}片段、$F_{ab'}$片段、MetMab样抗体、单价抗体片段和$F_{(ab')2}$片段组成的组。

[0346] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段大致上或完全缺乏N-糖基化和/或O-糖基化。

[0347] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段包含人恒定结构域。

[0348] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体。

[0349] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段包含已被修饰以改变效应物功能、半衰期、蛋白水解或糖基化中的至少一个的Fc区。

[0350] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中Fc区含有一个或多个改变或消除N-糖基化和/或O-糖基化的突变。

[0351] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段是人源化抗体或抗体片段。

[0352] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段结合PCSK9的解离常数(K_d)小于或等于10^{-2}M、5×10^{-3}M、10^{-3}M、5×10^{-4}M、10^{-4}M、5×10^{-5}M、10^{-5}M、5×10^{-6}M、10^{-6}M、5×10^{-7}M、10^{-7}M、5×10^{-8}M、10^{-8}M、5×10^{-9}M、10^{-9}M、5×10^{-10}M、10^{-10}M、5×10^{-11}M、10^{-11}M、5×10^{-12}M、10^{-12}M、5×10^{-13}M或10^{-13}M。

[0353] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体

或抗体片段结合PCSK9的解离常数(K_d)小于或等于10^{-11}M、5×10^{-12}M或10^{-12}M。

[0354] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其结合PCSK9的解离速率小于或等于$10^{-4}S^{-1}$、$5\times10^{-5}S^{-1}$、$10^{-5}S^{-1}$、$5\times10^{-6}S^{-1}$、$10^{-6}S^{-1}$、$5\times10^{-7}S^{-1}$或$10^{-7}S^{-1}$。

[0355] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段直接或间接连接于可检测标记或治疗剂。

[0356] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其在向人受试者施用时会抑制或中和至少一种由PCSK9引发的生物作用。

[0357] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其在向人受试者施用时会降低血清胆固醇。

[0358] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段能够抑制PCSK9与LDLR的结合。

[0359] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段结合PCSK9的K_D小于约100nM。

[0360] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段结合PCSK9的K_D小于约10nM.

[0361] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段结合PCSK9的K_D小于约1nM。

[0362] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段结合PCSK9的K_D在约1与约10nM之间。

[0363] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段结合PCSK9的K_D在约0.1与约1nM之间。

[0364] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段结合PCSK9的K_D在0.12与7.99nM之间。

[0365] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段连接于至少一个效应物部分。

[0366] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中效应物部分包含化学接头。

[0367] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段连接于一个或多个可检测部分。

[0368] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中可检测部分包括荧光染料、酶、底物、生物发光物质、放射性物质、化学发光部分或其混合物。

[0369] 本发明的另一优选实施方案涉及一种抗人PCSK9抗体或抗体片段，其中所述抗体或抗体片段连接于一个或多个功能性部分。

[0370] 产生针对本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段的抗独特型抗体。

[0371] 一种适于治疗、防治或诊断用途的组合物，其包含治疗、防治或诊断有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段。

[0372] 本发明的另一优选实施方案涉及一种适于皮下施用的组合物，其含有至少一种本发明的抗体或抗体片段。

[0373] 本发明的另一优选实施方案涉及一种适于静脉内施用的组合物，其含有至少一种

本发明的抗体或抗体片段。

[0374] 本发明的另一优选实施方案涉及一种适于局部施用的组合物，其含有至少一种本发明的抗体或抗体片段。

[0375] 本发明的另一优选实施方案涉及一种冻干组合物，其含有至少一种本发明的抗体或抗体片段。

[0376] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其还包含药学上可接受的稀释剂、载体、增溶剂、乳化剂、防腐剂或其混合物。

[0377] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其还包含另一活性药剂。

[0378] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中另一活性药剂选自由以下组成的组：士他汀、ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂(ARB)、抗心律不整剂、抗血小板药物、阿司匹林、β阻断剂、胺碘达隆、地高辛、阿司匹林、抗凝剂、地高辛、利尿剂、心脏衰竭药物、血管舒张剂、血液稀释剂、其它抗胆固醇药物(如消胆胺(考来烯胺)、吉非罗齐(诺衡、吉考)、欧妙考、泛双硫醇)、抗高血压药、抗致糖尿药物、氯茴苯酸、磺酰脲和噻唑啶二酮。

[0379] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中ACE抑制剂选自：开搏通(卡托普利)、泛利尿(依那普利)、普尼尔、捷赐瑞(赖诺普利)、洛丁新(贝那普利)、蒙诺普利(福辛普利)、阿泰斯(雷米普利)、阿库普利(喹那普利)、阿森(培哚普利)、玛维克(群多普利)、尤瓦斯克(莫西普利)。

[0380] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中ARB选自：科扎尔(洛沙坦)、代厄文(缬沙坦)、安博诺(伊贝沙坦)、阿塔坎德(坎地沙坦)和美压定(替米沙坦)。

[0381] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中抗心律不整剂选自坦布考(氟卡胺)、普鲁卡比(普鲁卡因胺)、可达龙(胺碘达隆)和贝塔派斯(索他洛尔)。

[0382] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中抗凝剂选自可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用的抗凝剂，其包括：组织纤维蛋白溶酶原活化剂(TPA)、替奈替普酶、阿替普酶、尿激酶、瑞替普酶和链激酶。

[0383] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中β阻断剂选自塞克洛尔(醋丁洛尔)、泽贝塔(比索洛尔)、普莱洛克(艾司洛尔)、心得尔(普萘洛尔)、天诺敏(阿替洛尔)、乐莫丁、特雷待特(拉贝洛尔)、可里格(卡维洛尔)、诺普色和托普洛尔-XL(美托洛尔)。

[0384] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中钙通道阻断剂选自：诺和克(胺氯地平)、波依定(非洛地平)、卡地赞姆、卡地赞姆CD、卡地赞姆SR、代乐卡XR、地尔替XT、地尔扎克(地尔硫卓)、卡兰、卡兰SR、科维拉-HS、异搏定、异搏定SR、维尔宁、维尔宁PM(维拉帕米)、埃达立特、埃达立特CC、普罗卡地、普罗卡地XL(硝苯地平)、卡丁、卡丁SR(尼卡地平)、苏拉(尼索地平)、瓦斯科(苄普地尔)和为士他汀胆固醇药物与胺氯地平的组合的卡度特。

[0385] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的

组合物，其中利尿剂选自：速尿(呋塞米)、普麦西(布美他尼)、迪马代克(托塞米)、利尿得(氢氯噻嗪)、扎罗宁(美托拉宗)和安体舒通(螺内酯)。

[0386] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中心脏衰竭药物选自独步催(多巴酚丁胺)和普利玛科(米力农)。

[0387] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有本发明的抗体或片段的组合物，其中血管舒张剂选自代拉曲特-SR、艾叟-彼得、艾叟雷特、艾索彼得、艾索地尔、艾叟曲特、索比曲特(二硝酸异山梨醇酯)、依姆多(单硝酸异山梨醇酯)和比地尔(含二硝酸异山梨醇酯的联胺肼)。

[0388] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中血液稀释剂选自华法林(库马定)、肝素、洛文诺斯和弗拉格敏。

[0389] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有本发明的抗体的组合物，其中所述组合物还包含升高LDLR蛋白质的可用性的另一治疗剂。

[0390] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中所述组合物还包含阻断或抑制胆固醇合成的另一治疗剂。

[0391] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中所述组合物还包含士他汀。

[0392] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中士他汀选自阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素他汀、辛伐他汀或其混合物。

[0393] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中所述组合物还包含升高HDL水平的另一治疗剂或降低三酸甘油酯水平的药剂或两者。

[0394] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中所述组合物还包含贝特。

[0395] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中贝特包括苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐、非诺贝特或其混合物。

[0396] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中所述组合物还包含胆汁螯合剂。

[0397] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中胆汁螯合剂包括消胆胺、考来维仑、考来替泊或其混合物。

[0398] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中所述组合物还包含降低胆固醇在肠中的吸收的药剂。

[0399] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中药剂包括依折麦布。

[0400] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中所述组合物包含抑制肝三酸甘油酯产生、抑制VLDL分泌或抑制肝三酸甘油酯产生且抑制VLDL分泌的药剂。

[0401] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中药剂包括阿西莫司。

[0402] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中所述组合物还包含降低脂质在肠中的吸收的药剂。

[0403] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有本发明的抗体的组合物，其中药剂包括奥利斯泰、利普司他汀或其混合物。

[0404] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中所述组合物还包含作为抗高血压药的药剂、治疗绞痛症的药剂或两者。

[0405] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中所述抗高血压或抗绞痛症药剂选自利尿剂、肾上腺素激导性受体拮抗剂、钙通道阻断剂、肾素(renin)抑制剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、醛固酮拮抗剂、血管舒张剂或α-2激动剂。

[0406] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其中利尿剂包括布美他尼、利尿酸(thacrynic acid)、呋塞米和托塞米；噻嗪化物利尿剂，如依匹噻嗪(epitizide)、氢氯噻嗪或氯噻嗪或苄氟噻嗪(bendroflumethiazide)；噻嗪化物样利尿剂，如吲达帕胺(indapamide)、氯噻酮(chlorthalidone)或美托拉宗(metolazone)；保钾利尿剂，如阿米洛利(amiloride)、胺苯蝶啶(triamterene)或螺内酯；肾上腺素激导性受体拮抗剂包括β阻断剂，如阿替洛尔、美托洛尔、纳多洛尔(nadolol)、氧烯洛尔(oxprenolol)、品多洛尔(pindolol)、普萘洛尔(propranolol)或噻吗洛尔(timolol)；α阻断剂包括多沙唑嗪(doxazosin)、酚妥拉明(phentolamine)、吲哚哌胺(indoramin)、苯氧苄胺(phenoxybenzamine)、哌唑嗪(prazosin)、特拉唑嗪(terazosin)和妥拉唑啉(tolazoline)；混合α+β阻断剂，如布新洛尔(bucindolol)、卡维洛尔(carvedilol)和拉贝洛尔(labetalol)；钙通道阻断剂包括二氢吡啶，如胺氯地平、非洛地平、依拉地平(isradipine)、乐卡地平(lercanidipine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平、尼莫地平(nimodipine)和尼群地平(nitrendipine)；非二氢吡啶，如地尔硫卓和维拉帕米；肾素抑制剂如阿利克仑(Aliskiren)；ACE抑制剂如卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、赖诺普利(lisinopril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、群多普利(trandolapril)和贝那普利(benazepril)；血管紧张素II受体拮抗剂如坎地沙坦(candesartan)、依普罗沙坦(eprosartan)、伊贝沙坦(irbesartan)、洛沙坦(losartan)、奥美沙坦(olmesartan)、替米沙坦(telmisartan)和缬沙坦(valsartan)；醛固酮拮抗剂如依普利酮(eplerenone)和螺内酯；血管舒张剂如硝普酸钠(sodium nitroprusside)；并且α-2激动剂如氯压定(Clonidine)、胍那苄(Guanabenz)、甲基多巴(Methyldopa)、莫索尼定(Moxonidine)、胍乙啶(Guanethidine)或蛇根素碱(Reserpine)；或硝酸酯，如硝基甘油(三硝酸甘油酯)、新戊四醇四硝酸酯、二硝酸异山梨醇酯或单硝酸异山梨醇酯。

[0407] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其还包含至少一种其它药剂，其中所述组合允许减轻其中所含的至少一种其它药剂的不合需要的副作用。

[0408] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其还包含至少一种用于发炎的治疗剂。

[0409] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的

组合物，其中用于发炎的治疗剂包括1型环加氧酶抑制剂、2型环加氧酶抑制剂、p38-MAPK的小分子调节剂、发炎路径中涉及的细胞内分子的小分子调节剂或其混合物。

[0410] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有至少一种本发明的抗体或抗体片段的组合物，其被冻干、稳定化和/或配制以供通过注射进行施用。

[0411] 本发明的另一优选实施方案涉及一种阻断、抑制或中和与PCSK9相关的一种或多种生物作用的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的至少一种本发明的抗体或组合物。

[0412] 本发明的另一优选实施方案涉及治疗或预防患者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，其包括向有需要的患者施用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物。

[0413] 本发明的另一优选实施方案涉及治疗或预防有需要或由于现有病状而处于发生血清胆固醇水平升高的风险中的患者的血清胆固醇水平升高的方法，其包括根据至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的有效量向所述患者施用有效量的至少一种抗体。

[0414] 本发明的另一优选实施方案涉及一种方法，其中所治疗病状选自由以下组成的组：高胆固醇血症、冠心病、高脂血症、高三酸甘油酯血症、豆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化代谢综合征、急性冠脉综合征、血管发炎、黄瘤、糖尿病、肥胖症、高血压和绞痛症。

[0415] 另一优选实施方案为一种治疗或预防涉及胆固醇或脂质体内恒定的病症或与其相关的并发症的方法，其包括根据至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的有效量向患者施用有效量的至少一种抗体。

[0416] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的治疗方法，其中所治疗病状选自高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症和豆固醇血症。

[0417] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中至少一种分离的抗人PCSK9抗体或抗体抑制PCSK9与LDLR的结合。

[0418] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中至少一种分离的抗人PCSK9抗体或抗体片段导致阻断或抑制胆固醇合成。

[0419] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括分开施用或共施用另一药剂，所述药剂升高LDLR蛋白质的可用性或阻断或抑制胆固醇合成。

[0420] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中施药为还包括施用以下至少一种的治疗方案的一部分：士他汀、ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂(ARB)、抗心律不整剂、抗血小板药物、阿司匹林、β阻断剂、胺碘达隆、地高辛、阿司匹林、抗凝剂、地高辛、利尿剂、心脏衰竭药物、血管舒张剂、血液稀释剂、其它抗胆固醇药物(如消胆胺(考来烯胺)、吉非罗齐(诺衡、吉考)、欧妙考、泛双硫醇)、抗高血压药、抗致糖尿药物、氯茴苯酸、磺酰脲和噻唑啶二酮。

[0421] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中ACE抑制剂选自：开搏通(卡托普利)、泛利尿(依那普利)、普尼尔、捷赐瑞(赖诺普利)、洛丁新(贝那普利)、蒙诺普利(福辛普利)、阿泰斯(雷米普利)、阿库普利(喹那普利)、阿森(培哚普利)、玛维克(群多普利)、尤瓦斯克(莫西普利)。

[0422] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中ARB选自：科扎尔(洛沙坦)、代厄文(缬沙坦)、安博诺(伊贝沙坦)、阿塔坎德(坎地沙坦)和美压定(替米沙坦)。

[0423] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中抗心律不整剂选自：坦布考(氟卡胺)、普鲁卡比(普鲁卡因胺)、可达龙(胺碘达隆)和贝塔派斯(索他洛尔)。

[0424] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中抗凝剂选自：组织纤维蛋白溶酶原活化剂(TPA)、替奈替普酶、阿替普酶、尿激酶、瑞替普酶和链激酶。

[0425] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中β-阻断剂选自：塞克洛尔(醋丁洛尔)、泽贝塔(比索洛尔)、普莱洛克(艾司洛尔)、心得尔(普萘洛尔)、天诺敏(阿替洛尔)、乐莫丁、特雷待特(拉贝洛尔)、可里格(卡维洛尔)、诺普色和托普洛尔-XL(美托洛尔)。

[0426] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中钙通道阻断剂选自：诺和克(胺氯地平)、波依定(非洛地平)、卡地赞姆、卡地赞姆CD、卡地赞姆SR、代乐卡XR、地尔替XT、地尔扎克(地尔硫卓)、卡兰、卡兰SR、科维拉-HS、异搏定、异搏定SR、维尔宁、维尔宁PM(维拉帕米)、埃达立特、埃达立特CC、普罗卡地、普罗卡地XL(硝苯地平)、卡丁、卡丁SR(尼卡地平)、苏拉(尼索地平)、瓦斯科(苄普地尔)和为士他汀胆固醇药物与胺氯地平的组合的卡度特。

[0427] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中抗利尿剂选自：速尿(呋塞米)、普麦西(布美他尼)、迪马代克(托塞米)、利尿得(氢氯噻嗪)、扎罗宁(美托拉宗)和安体舒通(螺内酯)。

[0428] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中心脏衰竭药物选自独步催(多巴酚丁胺)和普利玛科(米力农)。

[0429] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中血管舒张剂选自：代拉曲特-SR、艾叟-彼得、艾叟雷特、艾索彼得、艾索地尔、艾叟曲特、索比曲特(二硝酸异山梨醇酯)、依姆多(单硝酸异山梨醇酯)和比地尔(含二硝酸异山梨醇酯的联胺肼)。

[0430] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有本发明的抗体的方法，其中血液稀释剂选自华法林(库马定)、肝素、洛文诺斯和弗拉格敏。

[0431] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中升高LDLR蛋白质的可用性或阻

断或抑制胆固醇合成的药剂是与抗体或含有它的组合物同时施用。

[0432] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中相对于抗体或含有它的组合物的施用，升高LDLR蛋白质的可用性或阻断或抑制胆固醇合成的另一药剂是依序施用。

[0433] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中阻断或抑制胆固醇合成蛋白质的药剂包括士他汀。

[0434] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中士他汀选自阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素他汀、辛伐他汀或其混合物。

[0435] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用升高HDL水平的药剂、降低三酸甘油酯水平的药剂或两者。

[0436] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述药剂包括贝特。

[0437] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中贝特药剂包括苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐、非诺贝特或其混合物。

[0438] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用胆汁螯合剂。

[0439] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中胆汁螯合剂包括消胆胺、考来维仑、考来替泊或其混合物。

[0440] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用降低胆固醇在肠中的吸收的药剂。

[0441] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述药剂包括依折麦布。

[0442] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物174的方法，其中所述方法还包括施用抑制肝三酸甘油酯产生、抑制VLDL分泌或抑制肝三酸甘油酯产生且抑制VLDL分泌的药剂。

[0443] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述药剂包括阿西莫司。

[0444] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用降低脂质在肠中的吸收的药剂。

[0445] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含

有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述药剂包括奥利斯泰、利普司他汀或其混合物。

[0446] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物174的方法，其中所述方法还包括施用作为抗高血压药的药剂、治疗绞痛症的药剂或两者。

[0447] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述抗高血压药或抗绞痛症药剂选自利尿剂、肾上腺素激导性受体拮抗剂、钙通道阻断剂、肾素抑制剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、醛固酮拮抗剂、血管舒张剂或α-2激动剂。

[0448] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中利尿剂包括布美他尼、利尿酸、呋塞米和托塞米；噻嗪化物利尿剂，如依匹噻嗪、氢氯噻嗪或氯噻嗪或苄氟噻嗪；噻嗪化物样利尿剂，如吲达帕胺、氯噻酮或美托拉宗；保钾利尿剂，如阿米洛利、胺苯蝶啶或螺内酯；肾上腺素激导性受体拮抗剂包括β阻断剂，如阿替洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、氧烯洛尔、品多洛尔、普萘洛尔或噻吗洛尔；α阻断剂包括多沙唑嗪、酚妥拉明、吲哚哌胺、苯氧苄胺、哌唑嗪、特拉唑嗪和妥拉唑啉；混合α+β阻断剂，如布新洛尔、卡维洛尔和拉贝洛尔；钙通道阻断剂包括二氢吡啶，如胺氯地平、非洛地平、依拉地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平和尼群地平；非二氢吡啶，如地尔硫卓和维拉帕米；肾素抑制剂如阿利克仑；ACE抑制剂如卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利、群多普利和贝那普利；血管紧张素II受体拮抗剂如坎地沙坦、依普罗沙坦、伊贝沙坦、洛沙坦、奥美沙坦、替米沙坦和缬沙坦；醛固酮拮抗剂如依普利酮和螺内酯；血管舒张剂如硝普酸钠；并且α-2激动剂如氯压定、胍那苄、甲基多巴、莫索尼定、胍乙啶或蛇根素碱；或硝酸酯，如硝基甘油(三硝酸甘油酯)、新戊四醇四硝酸酯、二硝酸异山梨醇酯或单硝酸异山梨醇酯。

[0449] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用至少一种其它药剂，其中所述组合允许减轻至少一种其它药剂的不合需要的副作用。

[0450] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中抗体或抗体片段或含有所述抗体或抗体片段的组合物和至少一种其它药剂是同时施用。

[0451] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中抗体或抗体片段是在至少一种其它药剂之前或之后施用。

[0452] 一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，包含向受试者施用有效量的至少一种本发明的抗人PCSK9抗体或抗体片段或含有所述抗体或抗体片段的组合物。

[0453] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中施用至少一种分离的抗人PCSK9抗体或抗体片段或组合物会抑制PCSK9与LDLR的结合。

[0454] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用升高LDLR

蛋白质的可用性或降低血清胆固醇的药剂。

[0455] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中升高LDLR蛋白质的可用性或降低胆固醇的药剂是与抗体或含有所述抗体的组合物同时施用。

[0456] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中升高LDLR蛋白质的可用性或降低血清胆固醇的药剂是依序施用。

[0457] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中降低血清胆固醇的药剂包括士他汀。

[0458] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中士他汀包含阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素他汀、辛伐他汀或其组合。

[0459] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用升高HDL水平的药剂、降低三酸甘油酯水平的药剂或两者。

[0460] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述药剂包括贝特。

[0461] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中贝特包括苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐、非诺贝特或其混合物。

[0462] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用胆汁螯合剂。

[0463] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中胆汁螯合剂包括消胆胺、考来维仑、考来替泊或其混合物。

[0464] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用降低胆固醇在肠中的吸收的药剂。

[0465] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述药剂包括依折麦布。

[0466] 本发明的另一优选实施方案涉及任一含有本发明的抗体的方法，其中所述方法还包括施用抑制肝三酸甘油酯产生、抑制VLDL分泌或抑制肝三酸甘油酯产生且抑制VLDL分泌的药剂。

[0467] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述药剂包括阿西莫司、吉非罗齐或烟碱酸和烟碱酸类似物。

[0468] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用降低脂质在肠中的吸收的药剂。

[0469] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述药剂包括奥利斯泰、利普司他汀或其混合物。

[0470] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中抗体或抗体片段是在其它活性药剂之前或之后施用。

[0471] 另一实施方案涉及一种增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法，所述方法包括向受试者施用有效量的至少一种如本文所述的本发明的分离的抗体或抗体片段或含有所述抗体或抗体片段的组合物。

[0472] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中施用至少一种分离的抗人PCSK9抗体或抗体片段会抑制PCSK9与LDLR的结合。

[0473] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用升高LDLR蛋白质的可用性的另一药剂或降低血清胆固醇的药剂。

[0474] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中升高LDLR蛋白质的可用性或降低血清胆固醇的药剂是与抗体或抗体组合物同时施用。

[0475] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中相对于抗体或抗体组合物，升高LDLR蛋白质的可用性或降低血清胆固醇的药剂是依序施用。

[0476] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中降低血清胆固醇蛋白质的药剂包括士他汀。

[0477] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中士他汀包含阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素他汀、辛伐他汀或其组合。

[0478] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用升高HDL水平的药剂、降低三酸甘油酯水平的药剂或两者。

[0479] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中另一药剂包括贝特。

[0480] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中贝特包括苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐、非诺贝特或其混合物。

[0481] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物234的方法，其中所述方法还包括施用胆汁螯合剂。

[0482] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中胆汁螯合剂包括消胆胺、考来维仑、考来替泊或其混合物。

[0483] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用降低胆固醇在肠中的吸收的药剂。

[0484] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述药剂包括依折麦布。

[0485] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用抑制肝三酸甘油酯产生、抑制VLDL分泌或抑制肝三酸甘油酯产生且抑制VLDL分泌的药剂。

[0486] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述药剂包括阿西莫司、吉非罗齐或烟碱酸或烟碱酸类似物。

[0487] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用降低脂质在肠中的吸收的药剂。

[0488] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物250的方法，其中所述药剂包括奥利斯泰、利普司他汀或其混合物。

[0489] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述方法还包括施用作为抗高血压药、治疗绞痛症或作为抗高血压药且治疗绞痛症的药剂。

[0490] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中所述药剂包括胺氯地平、利尿剂、肾上腺素激导性受体拮抗剂、钙通道阻断剂、肾素抑制剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、醛固酮拮抗剂、血管舒张剂、硝酸酯或α-2激动剂。

[0491] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中利尿剂包括布美他尼、利尿酸、呋塞米和托塞米；噻嗪化物利尿剂，如依匹噻嗪、氢氯噻嗪或氯噻嗪或苄氟噻嗪；噻嗪化物样利尿剂，如吲达帕胺、氯噻酮或美托拉宗；保钾利尿剂，如阿米洛利、胺苯蝶啶或螺内酯；肾上腺素激导性受体拮抗剂包括β阻断剂，如阿替洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、氧烯洛尔、品多洛尔、普萘洛尔或噻吗洛尔；α阻断剂包括多沙唑嗪、酚妥拉明、吲哚哌胺、苯氧苄胺、哌唑嗪、特拉唑嗪和妥拉唑啉；混合α+β阻断剂，如布新洛尔、卡维洛尔和拉贝洛尔；钙通道阻断剂包括二氢吡啶，如胺氯地平、非洛地平、依拉地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平和尼群地平；非二氢吡啶，如地尔硫卓和维拉帕米；肾素抑制剂如阿利克仑；ACE抑制剂如

卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利、群多普利和贝那普利；血管紧张素II受体拮抗剂如坎地沙坦、依普罗沙坦、伊贝沙坦、洛沙坦、奥美沙坦、替米沙坦和缬沙坦；醛固酮拮抗剂如依普利酮和螺内酯；血管舒张剂如硝普酸钠；并且α-2激动剂如氯压定、胍那苄、甲基多巴、莫索尼定、胍乙啶或蛇根素碱；或硝酸酯，如硝基甘油(三硝酸甘油酯)、新戊四醇四硝酸酯、二硝酸异山梨醇酯或单硝酸异山梨醇酯。

[0492] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中抗体或抗体片段或含有所述抗体或抗体片段的组合物和至少一种其它药剂是同时施用。

[0493] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中抗体或抗体片段或含有所述抗体或抗体片段的组合物和至少一种其它药剂是任选通过不同给药方法分开施用。

[0494] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中抗体或抗体片段是在至少一种其它药剂之前或之后施用。

[0495] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中抗体或抗体片段或含有所述抗体或抗体片段的组合物是与抑制发炎的药剂一起施用。

[0496] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，其中用于发炎的治疗剂包括1型环加氧酶抑制剂、2型环加氧酶抑制剂、p38-MAPK的小分子调节剂、发炎路径中涉及的细胞内分子的小分子调节剂或其混合物。

[0497] 另一优选实施方案涉及一种使用有效量的至少一种本发明的抗体或含有所述抗体的任选具有另一活性药剂的组合物的方法，所述抗体或组合物是用于治疗或预防选自以下的疾病、或疾病或病状的并发症：高胆固醇血症、心脏病、代谢综合征、糖尿病、冠心病、中风、心血管疾病、阿兹海默氏病、血脂异常、总血清胆固醇升高、LDL升高、三酸甘油酯升高、VLDL升高、低HDL、代谢综合征、糖尿病、家族性组合高脂血症、家族性高三酸甘油酯血症、家族性高胆固醇血症，包括异型接合高胆固醇血症、同型接合高胆固醇血症、家族性缺陷脂蛋白元B-100；多基因高胆固醇血症；残粒移除疾病、肝脂肪酶缺乏症；继发于以下任何疾病的血脂异常：膳食不慎重、甲状腺机能减退、药物(包括雌激素和孕酮疗法、β-阻断剂和噻嗪化物利尿剂)；肾病综合征、慢性肾衰竭、库兴氏综合征、原发性胆汁性硬化、肝糖储积症、肝细胞瘤、胆汁郁积、肢端肥大症、胰岛素瘤、单一性生长激素缺乏症和酒精诱发性高三酸甘油酯血症；动脉粥样硬化疾病，如冠心病、冠状动脉疾病、外周动脉疾病、中风(缺血性和出血性)、心绞痛、脑血管疾病和急性冠脉综合征、心肌梗塞；降低以下的风险：非致命性心脏病发作、致命性和非致命性中风、某些类型的心脏手术、因心脏衰竭的住院、心脏病患者的胸痛、和/或由已有心脏病引起的心血管事件，所述已有心脏病如先前心脏病发作、先前心脏手术和/或伴有动脉阻塞迹象的胸痛；或降低复发性心血管事件的风险。

[0498] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码抗人PCSK9抗体或抗体片段或其可变重链或轻链且在适合宿主细胞中表达时导致表达抗人PCSK9抗体或抗体片段或其可变重链或轻链的分离的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的所述抗体或抗体片段与选自

由以下组成的组的抗人PCSK9抗体竞争和/或特异性结合人PCSK9上的相同或重叠表位：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23和Ab24。

[0499] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种表达本发明的抗体或抗体片段的核酸，其中所述表达的抗体或抗体片段与选自由以下组成的组的抗人PCSK9抗体特异性结合人PCSK9上的相同或重叠表位：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23和Ab24。

[0500] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种表达本发明的抗体或抗体片段的核酸，其中可在检测抗人PCSK9抗体与10-15聚体肽的文库中的一种或多种肽的结合的结合测定中鉴定所述表位，所述10-15聚体肽是对应于人PCSK9多肽的全部或大致上全部长度的重叠片段。

[0501] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种表达本发明的抗体或抗体片段的核酸，其中使用蛋白质免疫印迹测定来确定由此结合的表位，所述蛋白质免疫印迹测定通过使用当所述抗体或抗体片段与所述文库中的肽发生特异性结合时发射可检测化学发光信号的化学发光标记来检测所述抗体或抗体片段与所述文库中所述10-15聚体肽中的一个或多个的特异性结合。

[0502] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种表达本发明的抗体或抗体片段的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的所述表达的抗体或抗体片段含有选自由以下组成的组的抗PCSK9抗体的至少2个互补决定区(CDR)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23和Ab24。

[0503] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种表达本发明的抗体或抗体片段的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的所述表达的抗人抗PCSK9抗体或抗体片段含有选自由以下组成的组的抗PCSK9抗体的至少3个互补决定区(CDR)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23和Ab24。

[0504] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种表达本发明的抗体或抗体片段的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的所述表达的抗人PCSK9抗体或抗体片段含有选自由以下组成的组的抗PCSK9抗体的至少4个互补决定区(CDR)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23和Ab24。

[0505] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种表达本发明的抗体或抗体片段的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的所述表达的抗人PCSK9抗体或抗体片段含有选自由以下组成的组的抗PCSK9抗体的至少5个互补决定区(CDR)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23和Ab24。

[0506] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种表达本发明的抗体或抗体片段的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的所述表达的抗体或抗体片段含有选自由以下组成的组的抗PCSK9抗体的全部6个互补决定区(CDR)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23和Ab24。

[0507] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种表达本发明的抗体或抗体片段的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的所述表达的抗人PCSK9抗体或抗体片段含有(a)可变重链，其包含选自由以下组成的组的CDR1序列：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:324、SEQ ID NO:364、SEQ ID NO:404、SEQ ID NO:444、SEQ ID NO:484、SEQ ID NO:524、SEQ ID NO:564、SEQ ID NO:604、SEQ ID NO:644、SEQ ID NO:684、SEQ ID NO:724、SEQ ID NO:764、SEQ ID NO:804、SEQ ID NO:844、SEQ ID NO:884和SEQ ID NO:924；选自由以下组成的组的CDR2序列：SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:246、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:326、SEQ ID NO:366、SEQ ID NO:406、SEQ ID NO:446、SEQ ID NO:486、SEQ ID NO:526、SEQ ID NO:566、SEQ ID NO:606、SEQ ID NO:646、SEQ ID NO:686、SEQ ID NO:726、SEQ ID NO:766、SEQ ID NO:806、SEQ ID NO:846、SEQ ID NO:886和SEQ ID NO:926；和选自由以下组成的组的CDR3序列：SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:328、SEQ ID NO:368、SEQ ID NO:408、SEQ ID NO:448、SEQ ID NO:488、SEQ ID NO:528、SEQ ID NO:568、SEQ ID NO:608、SEQ ID NO:648、SEQ ID NO:688、SEQ ID NO:728、SEQ ID NO:768、SEQ ID NO:808、SEQ ID NO:848、SEQ ID NO:888和SEQ ID NO:928；和/或

[0508] (b)可变轻链，其包含选自由以下组成的组的CDR1序列：SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:344、SEQ ID NO:384、SEQ ID NO:424、SEQ ID NO:464、SEQ ID NO:504、SEQ ID NO:544、SEQ ID NO:584、SEQ ID NO:624、SEQ ID NO:664、SEQ ID NO:704、SEQ ID NO:744、SEQ ID NO:784、SEQ ID NO:824、SEQ ID NO:864、SEQ ID NO:904和SEQ ID NO:944；选自由以下组成的组的CDR2序列：SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:266、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:346、SEQ ID NO:386、SEQ ID NO:426、SEQ ID NO:466、SEQ ID NO:506、SEQ ID NO:546、SEQ ID NO:586、SEQ ID NO:626、SEQ ID NO:666、SEQ ID NO:706、SEQ ID NO:746、SEQ ID NO:786、SEQ ID NO:826、SEQ ID NO:866、SEQ ID NO:906和SEQ ID NO:946；和选自由以下组成的组的CDR3序列：SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:348、SEQ ID NO:388、SEQ ID NO:428、SEQ ID NO:468、SEQ ID NO:508、SEQ ID NO:548、SEQ ID NO:588、SEQ ID NO:628、SEQ ID NO:668、SEQ ID NO:708、SEQ ID NO:748、SEQ ID NO:788、SEQ ID NO:828、SEQ ID NO:868、SEQ ID NO:908和SEQ ID NO:948，其进一步限制条件为任何以上鉴定的CDR多肽的一个或两个残基可被另一氨基酸取代。

[0509] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种表达本发明的抗体或抗体片段的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:4、CDR2序列SEQ ID NO:6和CDR3序列SEQ ID NO:8；和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:24、CDR2序列SEQ ID NO:26和CDR3序列SEQ ID NO:28。

[0510] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种表达本发明的抗体或抗体片段的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:44、CDR2序列SEQ

ID NO:46和CDR3序列SEQ ID NO:48;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:64、CDR2序列SEQ ID NO:66和CDR3序列SEQ ID NO:68。

[0511] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种表达本发明的抗体或抗体片段的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:84、CDR2序列SEQ ID NO:86和CDR3序列SEQ ID NO:88;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:104、CDR2序列SEQ ID NO:106和CDR3序列SEQ ID NO:108。

[0512] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:124、CDR2序列SEQ ID NO:126和CDR3序列SEQ ID NO:128;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:144、CDR2序列SEQ ID NO:146和CDR3序列SEQ ID NO:148。

[0513] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:164、CDR2序列SEQ ID NO:166和CDR3序列SEQ ID NO:168;并且可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:184、CDR2序列SEQ ID NO:186和CDR3序列SEQ ID NO:188。

[0514] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中所述表达的抗人PCSK9抗体或抗体片段含有包含CDR1序列SEQ ID NO:204、CDR2序列SEQ ID NO:206和CDR3序列SEQ ID NO:208的可变重链;并且可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:224、CDR2序列SEQ ID NO:226和CDR3序列SEQ ID NO:228。

[0515] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:244、CDR2序列SEQ ID NO:246和CDR3序列SEQ ID NO:248;并且可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:264、CDR2序列SEQ ID NO:266和CDR3序列SEQ ID NO:268。

[0516] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:284、CDR2序列SEQ ID NO:286和CDR3序列SEQ ID NO:288;并且可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:304、CDR2序列SEQ ID NO:306和CDR3序列SEQ ID NO:308。

[0517] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:324、CDR2序列SEQ ID NO:326和CDR3序列SEQ ID NO:328;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:344、CDR2序列SEQ ID NO:346和CDR3序列SEQ ID NO:348。

[0518] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:364、CDR2序列SEQ ID NO:366和CDR3序列SEQ ID NO:368;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:384、CDR2序列SEQ ID NO:386和CDR3序列SEQ ID NO:388。

[0519] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:404、CDR2序列SEQ ID NO:406和CDR3序列SEQ ID NO:408;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:424、CDR2序列SEQ ID NO:426和CDR3序列SEQ ID NO:428。

[0520] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中

由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:444、CDR2序列SEQ ID NO:446和CDR3序列SEQ ID NO:448;并且可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:464、CDR2序列SEQ ID NO:466和CDR3序列SEQ ID NO:468。

[0521] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:484、CDR2序列SEQ ID NO:486和CDR3序列SEQ ID NO:488;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:504、CDR2序列SEQ ID NO:506和CDR3序列SEQ ID NO:508。

[0522] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:524、CDR2序列SEQ ID NO:526和CDR3序列SEQ ID NO:528;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:544、CDR2序列SEQ ID NO:546和CDR3序列SEQ ID NO:548。

[0523] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:564、CDR2序列SEQ ID NO:566和CDR3序列SEQ ID NO:568;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:584、CDR2序列SEQ ID NO:586和CDR3序列SEQ ID NO:588。

[0524] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:604、CDR2序列SEQ ID NO:606和CDR3序列SEQ ID NO:608;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:624、CDR2序列SEQ ID NO:626和CDR3序列SEQ ID NO:628。

[0525] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:644、CDR2序列SEQ ID NO:646和CDR3序列SEQ ID NO:648;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:664、CDR2序列SEQ ID NO:666和CDR3序列SEQ ID NO:668。

[0526] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:684、CDR2序列SEQ ID NO:686和CDR3序列SEQ ID NO:688;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:704、CDR2序列SEQ ID NO:706和CDR3序列SEQ ID NO:708。

[0527] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:724、CDR2序列SEQ ID NO:726和CDR3序列SEQ ID NO:728;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:744、CDR2序列SEQ ID NO:746和CDR3序列SEQ ID NO:748。

[0528] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:764、CDR2序列SEQ ID NO:766和CDR3序列SEQ ID NO:768;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:784、CDR2序列SEQ ID NO:786和CDR3序列SEQ ID NO:788。

[0529] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸,其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:804、CDR2序列SEQ ID NO:806和CDR3序列SEQ ID NO:808;和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:824、CDR2序列SEQ ID NO:826和CDR3序列SEQ ID NO:828。

[0530] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:844、CDR2序列SEQ ID NO:846和CDR3序列SEQ ID NO:848；和/或可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:864、CDR2序列SEQ ID NO:866和CDR3序列SEQ ID NO:868。

[0531] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:884、CDR2序列SEQ ID NO:886和CDR3序列SEQ ID NO:888；和/或由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:904、CDR2序列SEQ ID NO:906和CDR3序列SEQ ID NO:908。

[0532] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含CDR1序列SEQ ID NO:924、CDR2序列SEQ ID NO:926和CDR3序列SEQ ID NO:928；和/或由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含CDR1序列SEQ ID NO:944、CDR2序列SEQ ID NO:946和CDR3序列SEQ ID NO:948。

[0533] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:2至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列和/或由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含SEQ ID NO:22。

[0534] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:22中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0535] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:42至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:62至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0536] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:62中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0537] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:82至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:102至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0538] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:102中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0539] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:122至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:142至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0540] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:122和SEQ ID NO:142中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0541] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:162至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:182至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0542] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:162和SEQ ID NO:182中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0543] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:202至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:222至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0544] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:202和SEQ ID NO:222中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0545] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:242至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:262至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0546] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，47，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:242和SEQ ID NO:262中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0547] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:282至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:302至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0548] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:282和SEQ ID NO:302中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0549] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:322至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:342至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0550] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:322和SEQ ID NO:342中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0551] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:362至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:382至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0552] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:362和SEQ ID NO:382中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0553] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:402至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:422至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0554] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，55，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:402和SEQ ID NO:422中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0555] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:442至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:462至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0556] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:442和SEQ ID NO:462中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0557] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:482至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:502至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0558] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:482和SEQ ID NO:502中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0559] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:522至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:542至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0560] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:522和SEQ ID NO:542中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0561] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:562至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:582至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0562] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:562和SEQ ID NO:582中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0563] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中

由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:602至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:622至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0564] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:602和SEQ ID NO:622中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0565] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:642至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:662至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0566] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:642和SEQ ID NO:662中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0567] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:682至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:702至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0568] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:682和SEQ ID NO:702中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0569] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:722至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:742至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0570] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:722和SEQ ID NO:742中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0571] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:762至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:782至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0572] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:762和SEQ ID NO:782中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0573] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:802至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:822至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0574] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中

可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:802和SEQ ID NO:822中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0575] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:842至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:862至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0576] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:842和SEQ ID NO:862中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0577] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:882至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:902至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0578] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:882和SEQ ID NO:902中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0579] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的可变重链包含与SEQ ID NO:922至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的可变轻链包含与SEQ ID NO:942至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0580] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中可变重链和轻链各自与分别SEQ ID NO:922和SEQ ID NO:942中的可变重链和轻链至少90％相同。

[0581] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:1至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:21至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0582] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:41至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:61至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0583] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:81至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:101至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0584] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:121至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:141至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0585] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:161至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:181至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0586] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:201至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:221至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0587] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:241至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:261至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0588] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:281至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含SEQ ID NO:301。

[0589] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含SEQ ID NO:321且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:341至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0590] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:361至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含SEQ ID NO:381。

[0591] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含SEQ ID NO:401且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:421至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0592] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:441至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:461至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0593] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:481至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:501至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0594] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:521至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含SEQ ID NO:541。

[0595] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含SEQ ID NO:561且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:581至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0596] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中

由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:601至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含SEQ ID NO:621。

[0597] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含SEQ ID NO:641且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:661至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0598] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:681至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:701至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0599] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:721至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含SEQ ID NO:741。

[0600] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含SEQ ID NO:761且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:781至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0601] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:801至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:821至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0602] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:841至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:861至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0603] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含与SEQ ID NO:881至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含SEQ ID NO:901。

[0604] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的重链包含SEQ ID NO:921且由所述一种或多种核酸编码的轻链包含与SEQ ID NO:941至少80、85、90、95、96、97、98、99或100％相同的序列。

[0605] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的抗体或抗体片段选自由嵌合、人源化和人抗体或抗体片段组成的组。

[0606] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的表达的抗体或抗体片段选自由scFv、骆驼抗体、纳米抗体、IgNAR、F_{ab}片段、$F_{ab'}$片段、MetMab、单价抗体片段和$F_{(ab')2}$片段组成的组。

[0607] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的表达的抗体或抗体片段大致上或完全缺乏N-糖基化和/或O-糖基化。

[0608] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中

由所述一种或多种核酸编码的表达的抗体或抗体片段包含人恒定结构域。

[0609] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中由所述一种或多种核酸编码的表达的抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体。

[0610] 本发明的另一优选实施方案涉及一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸，其中编码所述抗体或抗体片段的所述一种或多种核酸包含编码与以下至少80、90、95、96、97、98、99或100％相同的VH和VL区的序列：SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:32；SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:72；SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:112；SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:152；SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:192；SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:272；SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:312；SEQ ID NO:332、SEQ ID NO:352；SEQ ID NO:372、SEQ ID NO:392；SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:432；SEQ ID NO:452、SEQ ID NO:472；SEQ ID NO:492、SEQ ID NO:512、SEQ ID NO:532、SEQ ID NO:552、SEQ ID NO:572、SEQ ID NO:592、SEQ ID NO:612、SEQ ID NO:632、SEQ ID NO:652、SEQ ID NO:672；SEQ ID NO:692；SEQ ID NO:712；SEQ ID NO:732；SEQ ID NO:752；SEQ ID NO:772；SEQ ID NO:792；SEQ ID NO:812；SEQ ID NO:832；SEQ ID NO:852；SEQ ID NO:872；SEQ ID NO:892；SEQ ID NO:912；SEQ ID NO:932；SEQ ID NO:952；或其密码子简并物。

[0611] 一种或多种载体，其包含一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸序列。

[0612] 一种宿主细胞，其包含一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸序列或一种或多种含有所述核酸序列的载体。

[0613] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有一种或多种编码根据本发明的抗体的核酸的宿主细胞，其中所述宿主细胞是哺乳动物、细菌、真菌、酵母、禽类或昆虫细胞。

[0614] 本发明的另一优选实施方案涉及一种编码根据本发明的抗体的宿主细胞，其包括丝状真菌或酵母。

[0615] 本发明的另一优选实施方案涉及一种编码根据本发明的抗体的宿主细胞，其包括丝状真菌或酵母，包括巴斯德毕赤酵母、芬兰毕赤酵母、喜海藻糖毕赤酵母、Pichia koclamae、膜醭毕赤酵母、微小毕赤酵母(Ogataea minuta、林德纳毕赤酵母)、仙人掌毕赤酵母、耐热毕赤酵母、柳毕赤酵母、松栎毕赤酵母、皮杰普毕赤酵母、树干毕赤酵母、甲醇毕赤酵母、毕赤酵母属某种、酿酒酵母、酵母属某种、多形汉逊酵母、克鲁维酵母属某种、乳酸克鲁维酵母、白色念珠菌、构巢曲霉、黑曲霉、米曲霉、里氏木霉、Chrysosporium lucknowense、镰刀菌属某种、禾谷镰孢、Fusarium venenatum、小立碗藓和粗厚神经孢子菌、毕赤酵母属某种、任何酵母属某种、多形汉逊酵母、任何克鲁维酵母属某种、白色念珠菌、任何曲菌属某种、里氏木霉、Chrysosporium lucknowense、任何镰刀菌属某种和粗厚神经孢子菌。

[0616] 本发明的另一优选实施方案涉及一种编码根据本发明的抗体的宿主细胞，其中所述宿主细胞是哺乳动物细胞。

[0617] 本发明的另一优选实施方案涉及一种编码根据本发明的抗体的宿主细胞，其中所述宿主细胞是CHO、COS、BHK、骨髓瘤、经SV40转化的猴肾CV1细胞系(COS-7，ATCC CRL 1651)；人胚肾细胞系(293或经亚克隆以供混悬培养生长的293细胞)、小鼠赛托利细胞；人肺细胞；人肝细胞或小鼠乳腺肿瘤细胞。

[0618] 本发明的另一优选实施方案涉及一种编码根据本发明的抗体的宿主细胞，其中哺

乳动物细胞是CHO细胞。

[0619] 本发明的另一优选实施方案涉及一种编码根据本发明的抗体的宿主细胞，其是属于毕赤酵母属的酵母细胞。

[0620] 本发明的另一优选实施方案涉及一种编码根据本发明的抗体的宿主细胞，其是巴斯德毕赤酵母。

[0621] 一种制备本发明的抗体或抗体片段的方法，其是通过在重组宿主细胞中表达编码所述抗体或抗体片段的表达的核酸来达成。

[0622] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用表达本发明的抗体的细胞的方法，其中宿主细胞选自细菌、酵母、真菌、昆虫细胞、植物细胞、禽类细胞或哺乳动物细胞。

[0623] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用表达本发明的抗体的细胞的方法，其中宿主细胞是酵母或丝状真菌，其最优可为多倍体。

[0624] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用表达本发明的抗体的细胞的方法，其中所述酵母或丝状真菌包括巴斯德毕赤酵母、芬兰毕赤酵母、喜海藻糖毕赤酵母、Pichia koclamae、膜醭毕赤酵母、微小毕赤酵母(Ogataea minuta、林德纳毕赤酵母)、仙人掌毕赤酵母、耐热毕赤酵母、柳毕赤酵母、松栎毕赤酵母、皮杰普毕赤酵母、树干毕赤酵母、甲醇毕赤酵母、毕赤酵母属某种、酿酒酵母、酵母属某种、多形汉逊酵母、克鲁维酵母属某种、乳酸克鲁维酵母、白色念珠菌、构巢曲霉、黑曲霉、米曲霉、里氏木霉、Chrysosporium lucknowense、镰刀菌属某种、禾谷镰孢、Fusarium venenatum、小立碗藓和粗厚神经孢子菌、毕赤酵母属某种、任何酵母属某种、多形汉逊酵母、任何克鲁维酵母属某种、白色念珠菌、任何曲菌属某种、里氏木霉、Chrysosporium lucknowense、任何镰刀菌属某种和粗厚神经孢子菌。

[0625] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用表达本发明的抗体的细胞的方法，其中所述宿主细胞是哺乳动物细胞。

[0626] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用表达本发明的抗体的细胞的方法，其中所述宿主细胞是CHO、COS、BHK、骨髓瘤、经SV40转化的猴肾CV1细胞系(COS-7，ATCC CRL 1651)；人胚肾细胞系(293或经亚克隆以供混悬培养生长的293细胞)、小鼠赛托利细胞；人肺细胞；人肝细胞或小鼠乳腺肿瘤细胞。

[0627] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用表达本发明的抗体的细胞的方法，其中哺乳动物细胞是CHO细胞。

[0628] 本发明的另一优选实施方案涉及一种方法383，其中重组宿主细胞是稳定表达所述抗体或抗体片段且以至少10-25毫克/升分泌所述抗体或抗体片段进入培养基中的多倍体酵母培养物。

[0629] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用表达本发明的抗体的细胞的方法，其中所述细胞是通过包含以下的方法制备的多倍体酵母：

[0630] (i)将至少一种含有可操作地连接于启动子和信号序列的一种或多种编码所述抗体的异源多核苷酸的表达载体引入单倍体酵母细胞中；

[0631] (ii)通过接合或球形质体融合自所述第一和/或第二单倍体酵母产生多倍体酵母；

[0632] (iii)选择稳定表达所述抗体的多倍体酵母细胞；以及

[0633] (iv)自将所述抗体稳定表达入培养基中的所述多倍体酵母细胞产生稳定多倍体酵母培养物。

[0634] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用表达本发明的抗体的酵母细胞的方法，其中所述酵母是毕赤酵母属。

[0635] 另一优选实施方案涉及包括施用治疗或诊断有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段的任何治疗或诊断方法。

[0636] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用本发明的抗体的方法，其中抗体或抗体片段是通过选自以下的手段施用：经颊、上皮、硬膜外、吸入、动脉内、心脏内、脑室内、皮内、肌肉内、鼻内、眼内、腹膜内、脊柱内、鞘内、静脉内、经口、胃肠外、通过灌肠剂或栓剂的经直肠、皮下、真皮下、舌下、经皮和经粘膜。

[0637] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用本发明的抗体的方法，其中抗体或抗体片段是通过选自以下的手段施用：皮下、静脉内、动脉内、心脏内、脑室内、肌肉内、腹膜内、脊柱内、鞘内和胃肠外。

[0638] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用本发明的抗体的方法，其中抗体或抗体片段是通过皮下手段施用。

[0639] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用本发明的抗体的方法，其中抗体或抗体片段是通过静脉内手段施用。

[0640] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用本发明的抗体的方法，其中抗体或抗体片段是含于粉末、液体、凝胶剂、滴剂或其它施药手段中。

[0641] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有本发明的抗体或抗体片段的组合物，其适于通过选自以下的手段施用：经颊、上皮、硬膜外、吸入、动脉内、心脏内、脑室内、皮内、肌肉内、鼻内、眼内、腹膜内、脊柱内、鞘内、静脉内、经口、胃肠外、通过灌肠剂或栓剂的经直肠、皮下、真皮下、舌下、经皮和经粘膜。

[0642] 本发明的另一优选实施方案涉及一种含有本发明的抗体的组合物，其中所述组合物可通过选自以下的手段施用：皮下、静脉内、动脉内、心脏内、脑室内、肌肉内、腹膜内、脊柱内、鞘内和胃肠外。

[0643] 本发明的另一优选实施方案涉及一种编码根据本发明的抗体的组合物，其可通过皮下手段施用。

[0644] 本发明的另一优选实施方案涉及一种可通过静脉内手段施用的组合物。

[0645] 本发明的另一优选实施方案涉及一种包括粉末、液体、凝胶剂、滴剂、脂质体或其它剂型的组合物。

[0646] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用本发明的抗体或抗体片段来分离、检测或纯化样本中的PCSK9的方法。

[0647] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用本发明的抗体或抗体片段来体内或离体检测PCSK9的水平的方法。

[0648] 本发明的另一优选实施方案涉及一种使用主题抗体来评估患者是否应被施用抗PCSK9抗体或抗体片段或其它疗法的方法。

[0649] 本发明的另一优选实施方案涉及使用主题抗体来评估目的在于降低胆固醇或改变脂质水平的治疗方法的功效的检测方法。

[0650] 优选实施方案的详细描述

[0651] 本文公开结合PCSK9的抗体及其结合片段。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段以各种方式结合PCSK9且阻止PCSK9起作用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段阻断或降低PCSK9与例如LDLR的其它物质相互作用的能力。举例来说，在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段以阻止或降低PCSK9将结合LDLR的可能性的方式结合PCSK9。在其它实施方案中，本发明的抗体或抗体片段结合PCSK9但不阻断PCSK9与LDLR相互作用的能力。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段是人单克隆抗体。

[0652] 如将由本领域技术人员所了解，改变PCSK9与LDLR之间的相互作用可增加可用于结合LDL的LDLR的量，此又降低受试者的血清LDL-C的量，从而导致所述受试者的血清胆固醇水平降低。因此，本发明的抗体或抗体片段可用于供治疗血清胆固醇水平升高、处于血清胆固醇水平升高的风险中或可受益于血清胆固醇水平降低的受试者的各种方法和组合物中。这些病状包括任何上述病状。因此，本文也描述用于降低、维持或阻止血清胆固醇增加的各种方法和技术。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段允许PCSK9与LDLR之间的结合，但本发明的抗体或抗体片段阻止或降低PCSK9对LDLR的不利活性。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段阻止或降低PCSK9与LDLR的结合。

[0653] 为方便起见，以下章节大体概述本文所用的术语的各种含义。在这个论述之后，论述关于本发明的抗体或抗体片段的一般方面，继而是说明本发明的抗体或抗体片段的各种实施方案的性质以及可如何使用它们的特定实施例。

[0654] 定义

[0655] 应了解本发明不限于本身可能变化的所述特定方法、方案、细胞系、动物物种或属类和试剂。也应了解本文所用的术语仅出于描述特定实施方案的目的，且不意图限制本发明的范围，本发明的范围将仅由随附权利要求限定。除非上下文另外明确规定，否则如本文所用，单数形式“一”和“所述”包括复数个指示物。因此，举例来说，提及“一细胞”包括复数个所述细胞且提及“所述蛋白质”包括提及一种或多种蛋白质及其为本领域技术人员所知的等效物等。除非另外明确指示，否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与由本发明所属领域中的普通技术人员通常所理解相同的含义。

[0656] 术语“原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶克欣蛋白酶9型”或“PCSK9”是指如SEQ ID NO:961和/或SEQ ID NO:962中所示的多肽或其片段以及相关多肽，其包括但不限于对偶基因变体、拼接变体、衍生变体、取代变体、缺失变体和/或包括添加N末端甲硫氨酸的插入变体、融合多肽和物种间同源物。在某些实施方案中，PCSK9多肽包括末端残基，如但不限于前导序列残基、靶向残基、氨基末端甲硫氨酸残基、赖氨酸残基、标签残基和/或融合蛋白残基。“PCSK9”也称为FH3、NARC1、HCHOLA3、原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/克欣蛋白酶9型和神经细胞凋亡调控转化酶1。PCSK9基因编码属于分泌性枯草杆菌酶家族的蛋白酶K次家族的原蛋白转化酶蛋白质。术语“PCSK9”表示原蛋白(SEQ ID NO:961)与在原蛋白的自催化之后产生的产物(SEQ ID NO:962)两者。当仅提及自催化产物(如对于选择性结合裂解的PCSK9的本发明的抗体或抗体片段)时，蛋白质可称为“成熟”、“裂解的”、“加工的”或“活性”PCSK9。当仅提及非活性形式时，蛋白质可称为PCSK9的“非活性”形式、“前形式”或“未加工”形式。如本文所用的术语PCSK9也包括天然存在的对偶基因，如突变D374Y、S127R和F216L。术语PCSK9也涵盖并有PCSK9氨基酸序列的翻译后修饰的PCSK9分子，如已被糖基化、聚乙二

醇化的PCSK9序列、信号序列已裂解的PCSK9序列、它的前结构域已自催化结构域裂解但未与催化结构域分离的PCSK9序列。

[0657] 术语“PCSK9活性”包括PCSK9的任何生物作用。在某些实施方案中，PCSK9活性包括PCSK9与底物或受体相互作用或结合底物或受体的能力。在一些实施方案中，PCSK9活性表示为PCSK9结合LDL-R受体(LDLR)的能力。在一些实施方案中，PCSK9结合LDLR且催化涉及LDLR的反应。在一些实施方案中，PCSK9活性包括PC SK9改变(例如降低)LDLR的可用性的能力。在一些实施方案中，PC SK9活性包括PCSK9增加受试者的LDL-C的量的能力。在一些实施方案中，PCSK9活性包括PCSK9降低可用于结合LDL的LDLR的量的能力。在一些实施方案中，“PCSK9活性”包括由PCSK9信号传导产生的任何生物活性。例示性活性包括但不限于PCSK9结合LDLR、PCSK9裂解LDLR或其它蛋白质的酶活性、PCSK9结合除LDLR以外的促进PCSK9作用的蛋白质、PCSK9改变APOB分泌(Sun X-M等，“Evidence for effect of mutant PCSK9on apoliprotein B secreti on as the cause of unusually severe dominant hypercholesterolemia”，Human Molecular Genetics 14:1161-1169，2005和Ouguerram K等，“Apolipoprotein B100metabolism in autosomal-dominant hyperchole sterolemia related to mutations in PCSK9”，Arterioscler Thromb Vas c Biol.24:1448-1453，2004)、PCSK9在肝再生和神经元细胞分化中的作用(Seidah N G等，“The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1(NARC-1):Liver regeneration and neuronal differentiation”PNAS 100:928-933，2003)、和PCSK9在肝葡萄糖代谢中的作用(Costet等，“Hepatic PCSK9expression is regul ated by nutritional status via insulin and sterol regulatory element-bi nding protein 1c”J.Biol.Chem.281(10):6211-18，2006)。

[0658] 如本文所用的术语“高胆固醇血症”是指胆固醇水平升高至所需水平以上的病状。在一些实施方案中，这表示血清胆固醇水平升高。在一些实施方案中，所需水平考虑为本领域技术人员所知(且本文描述或提及)的各种“风险因素”。

[0659] 术语“重组细胞”或“重组宿主细胞”在本文中通常指被工程改造以表达一种或多种本发明的抗体多肽的任何细胞。这包括例如细菌、真菌、酵母、哺乳动物、无脊椎动物(如昆虫)、植物和禽类细胞。优选宿主细胞是酵母、真菌(尤其丝状真菌)和哺乳动物细胞。酵母和丝状真菌包括但不限于巴斯德毕赤酵母、芬兰毕赤酵母、喜海藻糖毕赤酵母、Pichia koclamae、膜醭毕赤酵母、微小毕赤酵母(Ogataea minuta、林德纳毕赤酵母)、仙人掌毕赤酵母、耐热毕赤酵母、柳毕赤酵母、松栎毕赤酵母、皮杰普毕赤酵母、树干毕赤酵母、甲醇毕赤酵母、毕赤酵母属某种、酿酒酵母、酵母属某种、多形汉逊酵母、克鲁维酵母属某种、乳酸克鲁维酵母、白色念珠菌、构巢曲霉、黑曲霉、米曲霉、里氏木霉、Chrysosporium lucknowense、镰刀菌属某种、禾谷镰孢、Fusarium venenatum、小立碗藓和粗厚神经孢子菌、毕赤酵母属某种、任何酵母属某种、多形汉逊酵母、任何克鲁维酵母属某种、白色念珠菌、任何曲菌属某种、里氏木霉、Chrysosporium lucknowense、任何镰刀菌属某种和粗厚神经孢子菌。

[0660] 无脊椎动物细胞的实例包括昆虫细胞，如果蝇S2和夜蛾Sf9；以及植物细胞。适用哺乳动物宿主细胞系的实例包括中国仓鼠卵巢(CHO)和COS细胞。更特定实例包括经SV40转化的猴肾CV1细胞系(COS-7，ATCC CRL 1651)；人胚肾细胞系(293或经亚克隆以供混悬培养

生长的293细胞,Graham等,J.Gen Virol.,36:59(1977));中国仓鼠卵巢细胞/-DHFR(CHO,Urlaub和Chasin,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,77:4216(1980));小鼠赛托利细胞(TM4,Mather,Biol.Reprod.,23:243-251(1980));人肺细胞(W138,ATCC CCL 75);人肝细胞(Hep G2,HB 8065);和小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562,ATCC CCL51)。适当宿主细胞的选择视为在本领域中的技能范围内。用于抗体表达的优选哺乳动物细胞包括CHO细胞和COS细胞。在一例示性实施方案中,重组宿主细胞是毕赤酵母属的多倍体酵母细胞。

[0661] 接合感受态酵母物种:在本发明中,这意图广泛涵盖可在培养物中生长的任何二倍体或四倍体酵母。所述酵母物种可以单倍体、二倍体或其它多倍体形式存在。具有给定倍数性的细胞可在适当条件下以那个形式增殖无限代数。二倍体细胞也可生成孢子以形成单倍体细胞。连续接合可通过二倍体菌株的进一步接合或融合来产生四倍体菌株。本发明涵盖使用单倍体酵母以及例如通过接合或球形质体融合产生的二倍体或其它多倍体酵母细胞。

[0662] 接合感受态酵母包括作为酵母菌科(Saccharomycetaceae)的成员的酵母,包括以下属:阿斯霉属(Arxiozyma);Ascobotryozyma;固囊酵母属(Citeromyces);德巴利酵母属(Debaryomyces);德克酵母属(De kkera);假囊酵母属(Eremothecium);伊萨酵母属(Issatchenkia);哈萨克酵母属(Kazachstania);克鲁维酵母属(Kluyveromyces);柯达酵母属(Kodamaea);路德酵母属(Lodderomyces);管囊酵母属(Pachysolen);毕赤酵母属(Pichia);酵母属(Saccharomyces);双孢土星形酵母属(Sat urnispora);Tetrapisispora;有抱圆酵母属(Torulaspora);拟威尔酵母属(Williopsis);和接合酵母属(Zygosaccharomyces)。潜在适用于本发明中的其它酵母类型包括耶罗威亚酵母属(Yarrowia);红冬孢酵母属(Rhodosporidium);念珠菌属(Candida);汉逊酵母属(Hansenula);线黑粉酵母属(Filobasium);锁掷孢酵母属(Sporidiobolus);布勒掷孢酵母属(Bullera);白冬孢酵母属(Leucosporidium)和线黑粉菌属(Filobasi della)。

[0663] 在本发明的一优选实施方案中,接合感受态酵母是毕赤酵母属的成员。在本发明的另一优选实施方案中,毕赤酵母属的接合感受态酵母是以下物种之一:巴斯德毕赤酵母、甲醇毕赤酵母和多形汉逊酵母(安格斯毕赤酵母)。在本发明的一特别优选实施方案中,毕赤酵母属的接合感受态酵母是巴斯德毕赤酵母物种。

[0664] 单倍体酵母细胞:它的正常基因组(染色体)互补序列的各基因具有单一拷贝的细胞。

[0665] 多倍体酵母细胞:它的正常基因组(染色体)互补序列具有一个以上拷贝的细胞。

[0666] 二倍体酵母细胞:它的正常基因组互补序列的基本上每个基因具有两个拷贝(对偶基因)的细胞,其通常通过两个单倍体细胞的融合(接合)过程形成。

[0667] 四倍体酵母细胞:它的正常基因组互补序列的基本上每个基因具有四个拷贝(对偶基因)的细胞,其通常通过两个单倍体细胞的融合(接合)过程形成。四倍体可携带两个、三个、四个或更多个不同表达盒。所述四倍体可在酿酒酵母(S.cerevisiae)中通过选择性接合同型接合异宗配合a/a和α/α二倍体来获得以及在毕赤酵母中通过连续接合单倍体以获得营养缺陷二倍体来获得。举例来说,[met his]单倍体可与[ade his]单倍体接合以获得二倍体[his];并且[met arg]单倍体可与[ade arg]单倍体接合以获得二倍体[arg];接着二倍体[his]×二倍体[arg]以获得四倍体原始营养生物。本领域技术人员应了解,提及

二倍体细胞的益处和使用也可适用于四倍体细胞。

[0668] 酵母接合:两个单倍体酵母细胞天然融合以形成一个二倍体酵母细胞所依的过程。

[0669] 减数分裂:二倍体酵母细胞经受减少分裂以形成四个单倍体孢子产物所依的过程。各孢子可接着发芽且形成单倍体营养生长细胞系。

[0670] 可选择标记:可选择标记是一种基因或基因片段,其对如例如通过转化事件接受那个基因的细胞赋予生长表型(物理生长特征)。可选择标记允许细胞在未接受那个可选择标记基因的细胞不能生长所处的条件下在选择性生长培养基中存活和生长。可选择标记基因通常属于若干类型,包括阳性可选择标记基因,如赋予细胞对抗生素或其它药物、温度(当两个温度敏感性("ts")突变体杂交或ts突变体被转化时)的抗性的基因;阴性可选择标记基因,如一种生物合成基因,其赋予细胞在不存在为不具有那个生物合成基因的所有细胞所需的特定养分的培养基中生长的能力,或一种突变诱发生物合成基因,其对不具有野生型基因的细胞赋予细胞生长不能性;等。适合标记包括但不限于:ZEO;G418;LYS3;MET1;MET3a;ADE1;ADE3;URA3;等。

[0671] 表达载体:这些DNA载体含有有助于操纵以便在目标宿主细胞内表达外来蛋白质的元件。序列操纵和用于转化的DNA的产生宜首先在例如大肠杆菌(E.coli)的细菌宿主中进行,且载体通常将包括有助于所述操纵的序列,包括细菌复制起点和适当细菌选择标记。选择标记编码在选择性培养基中生长的转化的宿主细胞的存活或生长所必需的蛋白质。未用含有选择基因的载体转化的宿主细胞在培养基中将不会存活。典型选择基因编码以下蛋白质:(a)赋予对抗生素或其它毒素的抗性,(b)弥补营养缺陷不足,或(c)供应不可自复合培养基获得的关键养分。用于酵母转化的例示性载体和方法例如描述于Burke,D.,Dawson,D.和Stearns,T.(2000).Methods in yeast genetics:a Cold Spring Harbor Laboratory course manual.Plainview,N.Y.:Cold Spring Harbor Laboratory Press中。

[0672] 用于本发明方法中的表达载体将还包括酵母特异性序列,包括用于鉴定转化的酵母菌株的可选择营养缺陷或药物标记。药物标记可进一步用于扩增载体在酵母宿主细胞中的拷贝数。

[0673] 目标多肽编码序列可操作地连接于提供多肽在酵母细胞中表达的转录和翻译调控序列。这些载体组分可包括但不限于以下一个或多个:增强子元件、启动子和转录终止序列。也可包括用于分泌多肽的序列,例如信号序列等。酵母复制起点是任选的,因为表达载体常整合至酵母基因组中。在本发明的一个实施方案中,目标多肽可操作地连接或融合于提供多肽自酵母二倍体细胞的最优分泌的序列。

[0674] 核酸在放置成与另一核酸序列呈功能性关系时是"可操作地连接"的。举例来说,如果信号序列的DNA表达为参与多肽分泌的前蛋白,那么它可操作地连接于多肽的DNA;如果启动子或增强子影响序列转录,那么它可操作地连接于编码序列。一般来说,"可操作地连接"是指所连接的DNA序列是连续的,且在分泌性前导序列的情况下是连续的且在阅读框中。然而,增强子不必是连续的。通过在适宜限制位点处进行连接或者通过本领域技术人员所众所周知的PCR/重组方法(Gateway^{R} Technology;Invitrogen,Carlsbad California)来达成连接。如果这些位点不存在,那么根据常规规范使用合成寡核苷酸衔接头或接头。

[0675] 启动子是位于结构基因起始密码子上游(5')(通常在约100至1000bp内)的非翻译序列,其控制它们所可操作地连接的特定核酸序列的转录和翻译。所述启动子属于若干类别:诱导性启动子、组成性启动子和可抑制性启动子(其反应于不存在抑制物来增加转录程度)。诱导性启动子可反应于培养条件的某一变化(例如存在或不存在某一养分或温度变化)来引发在它们的控制下自DNA的转录程度增加。

[0676] 启动子片段也可充当表达载体同源重组和整合至宿主基因组中的相同位点中的位点;或者使用可选择标记作为同源重组的位点。

[0677] 适用于毕赤酵母中的适合启动子的实例包括AOX1和启动子(Cregg等(1989)Mol.Cell.Biol.9:1316-1323);ICL1启动子(Menendez等(2003)Yeast 20(13):1097-108);甘油醛-3-磷酸脱氢酶启动子(GAP)(Waterham等(1997)Gene 186(1):37-44);和FLD1启动子(Shen等(1998)Gene 216(1):93-102)。GAP启动子是一种强组成性启动子且AOX和FLD1启动子是诱导性的。

[0678] 其它酵母启动子包括ADH1、醇脱氢酶II、GAL4、PHO3、PHO5、Pyk和源于其的嵌合启动子。另外,本发明中可使用非酵母启动子,如哺乳动物、昆虫、植物、爬行动物、两栖动物、细菌、真菌、病毒和禽类启动子。最通常地,启动子将包括哺乳动物启动子(对于表达的基因而言可能是内源性的)或将包括提供在酵母系统中高效转录的酵母或病毒启动子。

[0679] 目标多肽可不仅直接重组产生,而且也产生为与异源多肽的融合多肽,所述异源多肽是例如信号序列或在成熟蛋白质或多肽的N端上具有特定裂解位点的其它多肽。一般来说,信号序列可为载体的组分,或其可为插入载体中的多肽编码序列的一部分。优选选择的异源信号序列是通过宿主细胞内可用的一个标准路径识别且加工的信号序列。酿酒酵母α因子前-原信号已证明在自巴斯德毕赤酵母分泌多种重组蛋白质方面有效。其它酵母信号序列包括α接合因子信号序列、转化酶信号序列、和源于其它分泌酵母多肽的信号序列。另外,这些信号肽序列可被工程改造以提供在二倍体酵母表达系统中的增强分泌。其它目标分泌信号也包括哺乳动物信号序列,其对于所分泌的蛋白质而言可能是异源的,或可为所分泌蛋白质的天然序列。信号序列包括前肽序列,且在一些情况下可包括原肽序列。许多所述信号序列在本领域中是已知的,包括见于免疫球蛋白链上的信号序列,例如K28前原毒素序列、PHA-E、FACE、人MCP-1、人血清白蛋白信号序列、人Ig重链、人Ig轻链等。举例来说,参见Hashimoto等Protein Eng 11(2)75(1998);和Kobayashi等Therapeutic Apheresis 2(4)257(1998)。

[0680] 可通过将转录活化因子序列插入载体中来增加转录。这些活化因子为DNA的顺式作用元件,通常是约10至300bp,其作用于启动子以增加它的转录。转录增强子相对不依赖于定向和位置,已在转录单元的5'和3'、在内含子内以及在编码序列自身内发现。增强子可拼接至表达载体中编码序列的5'或3'位置上,但优选位于启动子的5'方向位点上。

[0681] 用于真核宿主细胞中的表达载体也可含有终止转录和稳定mRNA所必需的序列。所述序列通常可自翻译终止密码子的3'方向上、在真核或病毒DNA或cDNA的非翻译区域中获得。这些区域含有转录为mRNA的非翻译部分中的腺苷酸化片段的核苷酸区段。

[0682] 含有一种或多种以上所列组分的适合载体的构建采用标准连接技术或PCR/重组方法。对分离的质粒或DNA片段进行裂解、裁适且再连接为产生所需质粒所需的形式或通过重组方法再连接。对于确认所构建质粒中的正确序列的分析,使用连接混合物来转化宿主

细胞，且适当时根据抗生素抗性(例如胺苄青霉素(ampicillin)或博莱霉素(Zeocin))选择成功转化体。自转化体制备质粒，通过限制性核酸内切酶消化进行分析和/或测序。

[0683] 作为片段的限制和连接的一种替代方案，可使用基于att位点和重组酶的重组方法来将DNA序列插入载体中。所述方法例如由Landy(1989)Ann.Rev.Biochem.58:913-949描述；并且为本领域技术人员所知。所述方法利用由λ和大肠杆菌编码的重组蛋白质的混合物介导的分子间DNA重组。重组发生在相互作用DNA分子上的特定连接(att)位点之间。对于att位点的描述，参见Weisberg和Landy(1983)Site-Specific Recombination in Phage Lambda，于Lambda II，Weisberg编(Cold Spring Harbor，NY:Cold Spring Harbor Press)，第211-250页中。转换侧接重组位点的DNA区段，以使得在重组之后，att位点是包含由各亲本载体贡献的序列的杂交序列。重组可发生在具有任何拓扑结构的DNA之间。

[0684] 可通过将目标序列连接至适当载体中；通过使用特定引物产生含有att B位点的PCR产物；产生克隆至含有att位点的适当载体中的cDNA文库；及其类似手段来将Att位点引入目标序列中。

[0685] 如本文所用的折叠是指多肽和蛋白质的三维结构，其中氨基酸残基之间的相互作用用于使结构稳定。尽管非共价相互作用在决定结构方面是重要的，但通常目标蛋白质将具有由两个半胱氨酸残基形成的分子内和/或分子间共价二硫键。对于天然存在的蛋白质和多肽或其衍生物和变体而言，适当折叠通常是产生最优生物活性的排列，且可方便地通过测定来监测活性，例如配体结合、酶活性等。

[0686] 在一些情况下，例如当所需产物是合成来源时，基于生物活性的测定的意义将较小。可基于物理性质、能量考虑、建模研究等来确定所述分子的适当折叠。

[0687] 表达宿主可通过引入编码一种或多种增强折叠和二硫键形成的酶(即折叠酶(foldase)、伴侣蛋白(chaperonin)等)的序列加以进一步修饰。可使用如本领域中所已知的载体、标记等在酵母宿主细胞中组成性或诱导性表达所述序列。优选通过靶向方法将足以达成所需表达样式的序列(包括转录调控元件)稳定整合在酵母基因组中。

[0688] 举例来说，真核PDI不仅是蛋白质半胱氨酸氧化和二硫键异构化的高效催化剂，而且也展现伴侣蛋白活性。共表达PDI可有助于产生具有多个二硫键的活性蛋白质。也关注BIP(免疫球蛋白重链接合蛋白)；亲环蛋白(cyclophilin)；等的表达。在本发明的一个实施方案中，各单倍体亲本菌株都表达独特折叠酶，例如一种菌株可表达BIP，且另一菌株可表达PDI或其组合。

[0689] 术语“所需蛋白质”或“所需抗体”可互换使用且通常指对靶标(即PCSK9)具有特异性的亲本抗体或片段或其源于其的嵌合或人源化抗体或结合部分或与本文所述的任何抗PCSK9抗体或片段含有相同CDR或表位特异性者。术语“抗体”意图包括具有与表位配合且识别表位的特定形状的任何含多肽链分子结构，其中一种或多种非共价结合相互作用使分子结构与表位之间的复合物稳定。典型抗体分子是免疫球蛋白，且来自所有来源(例如人、啮齿动物、兔、母牛、绵羊、猪、狗、其它哺乳动物、鸡、其它禽类等)的所有类型的免疫球蛋白IgG、IgM、IgA、IgE、IgD等都视为“抗体”。用于产生适用作本发明的起始物质的抗体的一优选来源是兔。已描述众多抗体编码序列；并且其它可通过本领域中众所周知的方法来产生。其实例包括嵌合抗体、人抗体和其它非人哺乳动物抗体、人源化抗体、单链抗体(如scFv)、骆驼抗体、纳米抗体、IgNAR(自鲨鱼获得的单链抗体)、小模块免疫药物(SMIP)和抗体片段，

如Fab、Fab'、F(ab')$_2$、单价抗体片段(如MetMab样分子)、IgNar等。参见Streltsov VA等,Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype,Protein Sci.2005年11月;14(11):2901-9.Epub 2005年9月30日;Greenberg AS等,A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks,Nature.1995年3月9日;374(6518):168-73;Nuttall SD等,Isolation of the new antigen receptor from wobbegong sharks,and use as a scaffold for the display of protein loop libraries,Mol Immunol.2001年8月;38(4):313-26;Hamers-Casterman C等,Naturally occurring antibodies devoid of light chains,Nature.1993年6月3日;363(6428):446-8;Gill DS等,Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds,Curr Opin Biotechnol.2006年12月;17(6):653-8.Epub 2006年10月19日。

[0690] 本发明具体来说包括结合PCSK9的类似于MetMab分子的单价抗体分子。MetMab是一种对Met具有特异性的单价抗体。(Met是一种由Park等,Proc.Natl.Acad.Sci.84,7479—(1987)中所述的核苷酸序列编码的蛋白质或其片段以及相关多肽,其包括但不限于对偶基因变体、拼接变体、衍生变体、取代变体、缺失变体和/或插入变体、融合多肽和物种间同源物)。MetMab抗体是一种以包括OA-5d5(Genentech)在内的不同名称著称的单价抗体且也称为单臂5d5、5d5、MetMab、PRO143966以及其它)。抗体OA-5d5(包括它的结构和性质)以及制备和使用它的方法描述于美国公布号2007/0092520中。在一个实施方案中,本发明的抗PCSK9抗体可包含连接于Fc区的单一Fab区。在所述实施方案中,本发明的抗体可包含如本文所述的轻链和重链可变结构域。在所述实施方案中,抗体是单价的且可包含完整Fc区。在另一所述实施方案中,Fc区可包含至少一个突起(钮)和至少一个空腔(孔),其中突起和空腔的存在增强在包含突起的Fc多肽与包含空腔的Fc多肽之间形成复合物,例如如WO 2005/063816中所述。在一个实施方案中,本发明抗体的Fc区可包含第一Fc多肽和第二Fc多肽,其中相对于野生型人Fc,所述第一多肽和第二多肽各自包含一个或多个突变。在一个实施方案中,空腔突变是T366S、L368A和/或Y407V。在另一实施方案中,突起突变是T366W。在一特定实施方案中,本发明的单价抗体可包含如WO2005/063816中所述合成的单臂抗体。在所述实施方案中,单臂抗体可包含如WO2005/063816中所述的构成“钮”和“孔”的Fc突变。举例来说,孔突变可为Fc多肽中的T366A、L368A和/或Y407V中的一个或多个,且空腔突变可为T366W。本发明也涉及一种与本文公开的抗体或抗体片段结合相同PCSK9表位和/或与抗PCSK9抗体竞争结合PCSK9的抗人PCSK9单价药剂。

[0691] 举例来说,可通过遗传工程改造产生抗体或抗原结合片段。在这个技术中,如同其它方法一样,使抗体产生细胞对所需抗原或免疫原敏感。使用自抗体产生细胞分离的信使RNA作为模板以使用PCR扩增来制备cDNA。通过将扩增的免疫球蛋白cDNA的适当区段插入表达载体中来产生各自含有保留初始抗原特异性的一个重链基因和一个轻链基因的载体的文库。通过组合重链基因文库与轻链基因文库来构建组合文库。这产生共表达重链和轻链(类似抗体分子的Fab片段或抗原结合片段)的克隆的文库。将携带这些基因的载体共转染至宿主细胞中。当在经转染宿主中诱导抗体基因合成时,重链和轻链蛋白质自装配(self-assemble)以产生可通过用抗原或免疫原进行筛选加以检测的活性抗体。

[0692] 目标抗体编码序列包括由天然序列编码者、以及由于遗传密码的简并性而在序列

方面不同于所公开核酸的核酸及其变体。变异多肽可包括氨基酸(aa)取代、添加或缺失。氨基酸取代可为保守氨基酸取代或消除非必需氨基酸的取代，如以改变糖基化位点、或通过取代或缺失一个或多个在功能上并不必需的半胱氨酸残基来使错折叠减至最少。变体可设计成保留或具有蛋白质的特定区域(例如功能结构域、催化氨基酸残基等)的增强的生物活性。变体也包括本文公开的多肽的片段，具体来说生物活性片段和/或对应于功能结构域的片段。在体外对所克隆基因进行突变诱发的技术是已知的。本发明中也包括已使用一般分子生物学技术修饰以改良它们对蛋白水解降解的抗性或使溶解度性质最优化或致使它们更适合作为治疗剂的多肽。

[0693] 嵌合抗体可通过组合自一个物种的抗体产生细胞获得的可变轻链和重链区(V_L和V_H)与来自另一物种的恒定轻链和重链区，通过重组手段来制备。通常嵌合抗体利用啮齿动物或兔可变区和人恒定区以产生主要具有人结构域的抗体。所述嵌合抗体的产生在本领域中是众所周知的，且可通过标准手段(如例如以引用的方式整体并入本文的美国专利号5,624,659中所述)达成。进一步预期本发明的嵌合抗体的人恒定区可选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恒定区。

[0694] 对人源化抗体进行工程改造以含有甚至更加人样的免疫球蛋白结构域，且仅并有动物源性抗体的互补决定区。这是通过仔细检查单克隆抗体的可变区的高变环的序列，且使它们与人抗体链的结构配合来达成。尽管表面上复杂，但所述方法在实践中是简明的。参见例如以引用的方式完全并入本文的美国专利号6,187,287。

[0695] 除整个免疫球蛋白(或它们的重组对应物)之外，也可合成包含表位结合位点的免疫球蛋白片段(例如Fab'、$F(ab')_2$、Fab或其它片段)。可利用重组免疫球蛋白技术来设计“片段”或最小免疫球蛋白。举例来说，用于本发明中的“Fv”免疫球蛋白可通过合成融合可变轻链区和可变重链区来产生。也关注抗体的组合，例如包含两种独特Fv特异性的微型双功能抗体。在本发明的另一实施方案中，免疫球蛋白片段涵盖SMIP(小分子免疫药物)、骆驼抗体、纳米抗体和IgNAR。

[0696] 免疫球蛋白及其片段可进行翻译后修饰例如以添加效应物部分(如化学接头)、可检测部分(如荧光染料、酶、毒素、底物、生物发光物质、放射性物质、化学发光部分等)、或特异性结合部分(如抗生蛋白链菌素(streptavidin)、抗生物素蛋白(avidin)或生物素(biotin))，且其类似物可用于本发明的方法和组合物中。下文提供其它效应物分子的实例。

[0697] 如果多核苷酸序列根据遗传密码的翻译产生多肽序列(即多核苷酸序列“编码”多肽序列)，那么所述多核苷酸序列“对应”于所述多肽序列，如果两个序列编码相同多肽序列，那么一个多核苷酸序列“对应”于另一多核苷酸序列。

[0698] DNA构建体的“异源”区域或结构域是较大DNA分子内的在自然界中未发现与所述较大分子相关联的可鉴定DNA区段。因此，当异源区域编码哺乳动物基因时，所述基因将通常由不侧接来源生物体的基因组中的哺乳动物基因组DNA的DNA侧接。异源区域的另一实例是编码序列自身未见于自然界中的构建体(例如基因组编码序列含有内含子的cDNA或具有不同于天然基因的密码子的合成序列)。对偶基因变化或天然存在的突变事件不产生如本文所定义的异源DNA区域。

[0699] “编码序列”是(基于遗传密码)对应于或编码蛋白质或肽序列的密码子的框内序

列。如果序列或它们的互补序列编码相同氨基酸序列，那么两个编码序列彼此对应。与适当调控序列相关联的编码序列可进行转录且翻译成多肽。聚腺苷酸化信号和转录终止序列将通常位于编码序列的3'方向。“启动子序列”是能够在细胞中结合RNA聚合酶且引发下游(3'方向)编码序列转录的DNA调控区域。启动子序列通常含有用于结合影响编码序列的转录的调控分子(例如转录因子)的其它位点。当RNA聚合酶在细胞中结合启动子序列且将编码序列转录成mRNA(其接着又翻译成由编码序列编码的蛋白质)时，编码序列“在启动子序列的控制下”或“可操作地连接”于启动子。

[0700] 载体用于将如DNA、RNA或蛋白质的外来物质引入生物体或宿主细胞中。典型载体包括重组病毒(用于多核苷酸)和脂质体(用于多肽)。“DNA载体”是另一多核苷酸区段可与之连接以便引起所连接区段复制的复制子，如质粒、噬菌体或粘粒。“表达载体”是含有将指导适当宿主细胞的多肽合成的调控序列的DNA载体。这通常是指结合RNA聚合酶且引发mRNA转录的启动子、以及指导mRNA翻译成多肽的核糖体结合位点和起始信号。将多核苷酸序列并入表达载体中的适当位点和恰当阅读框中，随后通过载体转化适当宿主细胞使得能够产生由所述多核苷酸序列编码的多肽。

[0701] 多核苷酸序列的“扩增”是体外产生特定核酸序列的多个拷贝。所扩增序列通常呈DNA形式。用于进行所述扩增的多种技术描述于VanBrunt(1990,Bio/Technol.,8(4):291-294)的评述文章中。聚合酶链反应或PCR是核酸扩增的原型，且在本文中使用PCR应视为其它适合扩增技术的例示。

[0702] 脊椎动物中的抗体的一般性结构目前已充分了解(Edelman,G.M.,Ann.N.Y.Acad.Sci.,190:5(1971))。抗体由两个分子量为约23,000道尔顿(Dalton)的相同轻多肽链(“轻链”)和两个分子量为53,000-70,000的相同重链(“重链”)组成。四个链由二硫键联接成“Y”构型，其中轻链托住起始于“Y”构型的开口处的重链。“Y”构型的“分支”部分称为F_{ab}区；“Y”构型的主干部分称为F_C区。氨基酸序列取向自位于“Y”构型的顶部的N末端行进至位于各链的底部的C末端。N末端具有对引发它的抗原具有特异性且长度为约100个氨基酸的可变区，其中长度在轻链与重链之间和在各抗体之间存在微小变化。

[0703] 可变区在各链中连接于延伸所述链的剩余长度且在特定抗体类别内不随抗体的特异性(即引发它的抗原)而变化的恒定区。存在决定免疫球蛋白分子的类别的五个已知主要恒定区类别(对应于γ、μ、α、δ和ε重链恒定区，为IgG、IgM、IgA、IgD和IgE)。恒定区或类别决定抗体的后续效应物功能，包括补体活化(Kabat,E.A.,Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry,第2版,第413-436页,Holt,Rinehart,Winston(1976))和其它细胞反应(Andrews,D.W.等,Clinical Immunobiology,第1-18页,W.B.Sanders(1980);Kohl,S.等,Immunology,48:187(1983))；而可变区决定它将与之反应的抗原。轻链分类为κ或λ。各重链类别可与κ或λ轻链一起制备。当通过融合瘤或通过B细胞产生免疫球蛋白时，轻链和重链彼此共价键结，且两个重链的“尾部”部分通过共价二硫键彼此键结。

[0704] 表述“可变区”或“VR”是指抗体中的各对轻链和重链内直接参与抗体结合抗原的结构域。各重链在一端具有可变结构域(V_H)，继而为多个恒定结构域。各轻链在一端具有可变结构域(V_L)且在它的另一端具有恒定结构域；轻链的恒定结构域与重链的第一恒定结构域对准，且轻链可变结构域与重链的可变结构域对准。

[0705] 表述“互补决定区”、“高变区”或“CDR”是指一个或多个见于抗体的轻链或重链的

可变区中的高变区或互补决定区(CDR)(参见Kabat,E.A.等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,National Institutes of Health,Bethesda,Md.,(1987))。这些表述包括如由Kabat等("Sequences of Proteins of Immunological Interest,"Kabat E.等,US Dept.of Health and Human Services,1983)定义的高变区或抗体的3维结构中的高变环(Chothia和Lesk,J Mol.Biol.196901-917(1987))。各链中的CDR由框架区且与来自另一链的CDR保持紧密邻近,促进形成抗原结合位点。在CDR内,存在已描述为选择性决定区(SDR)的选择氨基酸,其代表由CDR在抗体-抗原相互作用中使用的关键接触残基(Kashmiri,S.,Methods,36:25-34(2005))。

[0706] "表位"或"结合位点"是抗原上的由抗原结合肽(如抗体)所特异性结合的区或区域。蛋白质表位可包含直接参与结合的氨基酸残基(也称为表位的免疫显性组分)和不直接参与结合的其它氨基酸残基,如由特异性抗原结合肽有效阻断的氨基酸残基(换句话说,氨基酸残基在特异性抗原结合肽的"足迹"内)。本文中的术语表位包括PCSK9中特异性结合抗PCSK9抗体的任何特定区域中的两种类型的氨基酸结合位点。PCSK9可包含许多不同表位,其可包括但不限于(1)线性肽抗原决定子,(2)构象抗原决定子,其由成熟PCSK9构象中一个或多个彼此邻近定位的非连续氨基酸组成;和(3)翻译后抗原决定子,其完全或部分由共价连接于PCSK9蛋白质的分子结构(如碳水化合物基团)组成。

[0707] 短语第一抗体与第二抗体结合"大致上"或"至少部分"相同的表位是指第一抗体的表位结合位点包含抗原上构成第二抗体的表位结合位点的氨基酸残基的至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大。此外,第一抗体与第二抗体结合大致上或部分相同或重叠表位是指如上所述,第一抗体和第二抗体竞争结合抗原。因此,术语"与某一单克隆抗体结合大致上相同的表位或决定子"是指抗体与所述抗体"竞争"。

[0708] 短语"与目标抗体结合相同或重叠表位或决定子"是指抗体与所述目标抗体"竞争"PCSK9上由所述目标抗体所特异性结合的至少一个或全部残基。对一种或多种与本文所述的单克隆抗体结合大致上或基本上相同的表位的抗体的鉴定可易于使用可评估抗体竞争的多种免疫筛选测定中的任何测定来确定。许多所述测定是常规实施且在本领域中是众所周知的(参见例如1997年8月26日签发的美国专利号5,660,827,其以引用的方式明确并入本文)。应了解实际确定本文所述的抗体所结合的表位无论如何都不为鉴定与本文所述的单克隆抗体结合相同或大致上相同或重叠表位的抗体所需。

[0709] 举例来说,当待检查的测试抗体是自不同来源动物获得或甚至具有不同Ig同型时,可采用简单竞争测定,其中将对照抗体与测试抗体混合且接着施加于含有PCSK9的样本。基于ELISA、放射免疫测定、蛋白质印迹和使用BIACORE分析的方案适用于所述简单竞争研究中。

[0710] 在某些实施方案中,将在施加于PCSK9抗原样本之前预混合对照抗PCSK9抗体与不同量的测试抗体(例如以约1:1、1:2、1:10或约1:100的比率)一段时期。在其它实施方案中,对照和不同量的测试抗体可仅在暴露于PCSK9抗原样本期间分别添加和混合。只要可区分结合抗体与游离抗体(例如通过使用用以消除未结合抗体的分离或洗涤技术)和区分对照抗体与测试抗体(例如通过使用物种特异性或同型特异性二次抗体或通过用可检测标记特异性标记对照抗体),即能够确定测试抗体是否使对照抗体与PCSK9抗原的结合降低,从而指示测试抗体与对照抗PCSK9抗体识别大致上相同的表位。(标记的)对照抗体在完全无关

抗体(其不结合PCSK9)存在下的结合可用作对照高值。对照低值可通过将标记的对照抗体与相同但未标记对照抗体一起孵育来获得,其中将发生竞争且降低标记的抗体的结合。在一测试测定中,标记的抗体反应性在测试抗体存在下显著降低指示测试抗体识别大致上相同的表位,即测试抗体与标记的对照抗体竞争。举例来说,在与测试抗体的比率在约1:1或1:10与约1:100之间的任何比率下,使对照抗体与PCSK9的结合降低至少约50%,如至少约60%、或更优选至少约70%(例如约65-100%)的任何测试抗体都视为与对照抗体结合大致上相同或重叠表位或决定子的抗体。

[0711] 优选地,所述测试抗体将使对照抗体与PCSK9抗原的结合降低在不存在测试抗体下观察到的对照抗体的结合1的优选至少约50%、至少约60%、至少约80%或至少约90%(例如约95%)。

[0712] 或者,也可通过例如流动式细胞测量术测试来评估竞争。在所述测试中,可首先将携带PCSK9的细胞与结合PCSK9的对照抗体一起孵育,且接着与用荧光染料或生物素标记的测试抗体一起孵育。如果在与饱和量的对照抗体一起预孵育后获得的结合是通过未与对照抗体一起预孵育的测试抗体获得的结合(如借助于荧光平均值所度量)的约80%、优选约50%、约40%或40%以下(例如约30%),那么称抗体与对照抗体竞争。或者,如果使用与饱和量的测试抗体一起预孵育的细胞,用标记的对照抗体(经荧光染料或生物素标记)获得的结合是未与测试抗体一起预孵育获得的结合的约80%、优选约50%、约40%或40%以下(例如约30%),那么称抗体与对照抗体竞争。

[0713] 也可有利地采用测试抗体预先吸附且在饱和浓度下施用于PCSK9固定于其上的表面的简单竞争测定。简单竞争测定中的表面优选是BIACORE芯片(或适于表面等离子体共振分析的其它介质)。测量结合PCSK9的对照抗体与PCSK9涂布表面的结合。将单独对照抗体与含PCSK9表面的结合与对照抗体在测试抗体存在下的结合进行比较。在测试抗体存在下,对照抗体与含PCSK9表面的结合显著降低指示测试抗体与对照抗体识别大致上相同的表位,以致测试抗体与对照抗体“竞争”。使对照抗体的结合降低至少约20%或更大、至少约40%、至少约50%、至少约70%或更大的任何测试抗体都可视为与对照抗体结合大致上相同的表位或决定子的抗体。优选地,所述测试抗体将使对照抗体与PCSK9的结合降低至少约50%(例如至少约60%、至少约70%或更大)。应了解,对照抗体和测试抗体的顺序可逆转;即在竞争测定中,对照抗体可首先结合于表面且接着此后使测试抗体与表面接触。优选地,首先使对PCSK9抗原具有较高亲和力的抗体结合于含PCSK9表面,因为将预期对第二抗体(假定抗体是竞争性的)所见的结合降低将具有较大量级。所述测定的其它实例例如提供于Saunal和Regenmortel,(1995)J.Immunol.Methods 183:33-41中,所述文献的公开内容以引用的方式并入本文。

[0714] 此外,抗体是否与另一抗体结合PCSK9上的相同或重叠表位或表位是否由测试抗体结合可具体来说使用基于蛋白质印迹的测定来确定。在这个测定中,制备对应于由抗体所结合的抗原(在本文中是PCSK9)的肽的文库,所述肽对应于蛋白质的重叠部分,长度通常是10-25、10-20或10-15个氨基酸。合成涵盖PCSK9序列的这些不同重叠氨基酸肽且使其共价结合于PepSpots硝酸纤维素膜(JPT Peptide technologies,Berlin,Germany)。接着根据制造商的推荐制备印迹且进行探测。

[0715] 基本上,免疫印迹测定接着通过荧光测定手段来检测文库中的何肽结合测试抗体

且由此可鉴定抗原(即PCSK9)上的何残基与测试抗体相互作用。(参见以引用的方式并入本文的美国专利号7,935,340中的这个技术的一实施方案)。

[0716] 表述“框架区”或“FR”是指抗体的轻链和重链的可变区内的一个或多个框架区(参见Kabat,E.A.等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,National Institutes of Health,Bethesda,Md.,(1987))。这些表述包括插入在抗体的轻链和重链的可变区内的CDR之间的那些氨基酸序列区。

[0717] 对PCSK9具有结合活性的抗PCSK9抗体及其结合片段

[0718] 如发明背景中所提及,原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶克欣蛋白酶9型(PCSK9)是一种调控低密度脂蛋白受体(LDLR)蛋白质的水平中涉及的丝氨酸蛋白酶(Horton等,32(2)Trends Biochem.Sci.71-77(2007);Seidah和Prat,85(7)J.Mol.Med.685-962007)。PCSK9是丝氨酸蛋白酶的枯草杆菌蛋白酶(S8)家族中的前激素-原蛋白转化酶,Seidah等,100(3)Proc.Nat'l Acad.Sci.928-33(2003)。例示性人PCSK9氨基酸序列呈现为SEQ ID NO:961和SEQ ID NO:962。一例示性人PCSK9编码序列呈现为SEQ ID NO:963。如本文所述,PCSK9蛋白质也可包括全长PCSK9蛋白质的片段。PCSK9蛋白质的结构近来已由两个小组解析(Cunningham等,Nature Structural&Molecular Biology,2007和Piper等,Structure,15:1-8,2007),所述两篇文献的全文均以引用的方式并入本文。PCSK9包括信号序列、N端前结构域、枯草杆菌蛋白酶样催化结构域和C端结构域。

[0719] 本发明提供结合包括人PCSK9在内的PCSK9的新型抗体或抗体片段。在优选实施方案中,本发明的抗体或抗体片段包含本文所述的抗PCSK9抗体和抗体片段的一个或多个互补决定区(CDR)。

[0720] 在一些实施方案中,本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段将干扰、阻断、降低或调节PCSK9与LDLR之间的相互作用。在一些情况下,例如如果本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段完全阻止PCSK9与LDLR的相互作用,那么它表示为“中和性”。在一些实施方案中,抗体或抗体片段例如通过保持结合于PCSK9来中和PCSK9。举例来说,在一些实施方案中,本发明的抗体或抗体片段阻止或降低PCSK9对LDLR的不利影响而不阻断PCSK9上的LDLR结合位点。因此,在一些实施方案中,本发明的抗体或抗体片段调节或改变PCSK9导致LDLR降解的能力,而不必阻止PCSK9与LDLR之间的结合相互作用。更具体来说,本发明的所述抗体或抗体片段可明确描述为“非竞争性中和”抗体或抗体片段。在一些实施方案中,本发明的中和抗体或抗体片段以阻止PCSK9结合LDLR的定位和/或方式结合PCSK9。在一些实施方案中,本发明的中和抗体或抗体片段以阻止PCSK9/LDLR复合物的胞吞作用的定位和/或方式结合PCSK9。本发明的所述抗体或抗体片段可明确描述为本发明的“竞争性中和”抗体或抗体片段。在体内施用后,所有以上中和抗体都可导致较大量的游离LDLR存在于受试者中,此导致更多LDLR结合LDL-C(由此降低受试者的LDL-C的量)。此又导致受试者中存在的血清胆固醇的量降低。

[0721] 在一些实施方案中,本发明的抗体或抗体片段能够抑制PCSK9介导的活性(包括结合)。在一些实施方案中,本发明的抗体或抗体片段是针对PCSK9的人抗体,如完全人抗体。

[0722] 在一些实施方案中,本发明的抗体或抗体片段结合PCSK9的催化结构域。在一些实施方案中,本发明的抗体或抗体片段结合PCSK9的成熟形式。在一些实施方案中,本发明的抗体或抗体片段结合在PCSK9的前结构域中。在一些实施方案中,本发明的抗体或抗体片段

选择性结合PCSK9的成熟形式。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段以使得PCSK9不能结合或不能有效结合LDLR的方式结合催化结构域。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段不结合催化结构域的c末端。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段不结合催化结构域的n末端。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段不结合PCSK9蛋白质的n末端或c末端。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段结合PCSK9的特定构象状态以便阻止PCSK9与LDLR相互作用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段结合PCSK9的V结构域。在一些更特定实施方案中，本发明的抗体或抗体片段结合PCSK9的V结构域且阻止(或降低)PCSK9与LDLR的结合。

[0723] 如所提及，本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段具有多种效用。举例来说，主题抗体和片段适用于治疗应用中以及在诊断上适用于结合测定中，且适用于亲和纯化PCSK9(具体来说人PCSK9)或它的配体且适用于筛选测定中以鉴定PCSK9活性的其它拮抗剂。一些本发明的抗体或抗体片段适用于抑制PCSK9与LDLR的结合，或抑制PCSK9介导的活性。

[0724] 本发明的抗体或抗体片段可用于多种治疗应用中。举例来说，在一些实施方案中，本发明的PCSK9抗体或抗体片段适用于治疗与PCSK9相关的病状，如胆固醇相关病症(或“血清胆固醇相关病症”)，包括例如高胆固醇血症，如本文进一步所述。

[0725] 本发明的主题抗PCSK9抗体和抗体片段具体来说可用于治疗其中阻断、抑制或中和PCSK9的体内作用或阻断或抑制PCSK9与LDLR的相互作用在治疗上合乎需要的任何受试者，其中所述主题抗PCSK9抗体或抗体片段可单独或与其它活性药剂或药物联合使用。

[0726] 本发明的主题抗PCSK9抗体和抗体片段具体来说也可用于通过施用特异性结合PCSK9的主题抗PCSK9抗体和抗体片段来治疗或预防胆固醇或脂质体内恒定的病症和可能与其相关的病症，所述病症包括例如高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、豆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、代谢综合征、急性冠脉综合征、血管发炎、糖尿病、肥胖症、绞痛症、高血压和黄瘤，其中所述主题抗体和抗体片段可单独或与其它活性药剂联合使用。

[0727] 本发明的主题抗PCSK9抗体和抗体片段具体来说也可用于通过单独或与其它活性药剂组合施用所述抗体或其片段来预防或治疗与PCSK9相关的疾病和病症，例如与PCSK9水平增加或降低和/或PCSK9基因中影响PCSK9蛋白质表达、一级序列和/或功能的突变相关的疾病。

[0728] 本发明的主题抗PCSK9抗体和抗体片段具体来说也可用于治疗患有其中调节脂质或胆固醇水平在临床上合乎需要的病状或处于发生其中调节脂质或胆固醇水平在临床上合乎需要的病状的风险中，或其中受试者患有常与高脂质或胆固醇相关的病状的任何受试者。

[0729] 本发明的主题抗PCSK9抗体和抗体片段具体来说也可用于通过单独或与其它活性药剂联合施用主题抗PCSK9抗体和抗体片段来治疗或预防胆固醇或脂质体内恒定的病症和与其相关的病症和并发症，例如高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、豆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、代谢综合征、急性冠脉综合征、血管发炎、黄瘤、高血压、绞痛症和相关病状。

[0730] 本发明的主题抗PCSK9抗体和抗体片段具体来说也可用于单独或与其它活性药剂联合使用主题抗体和抗体片段来改良与心脏病风险增加相关的血液胆固醇指标。这些指标

包括但不限于高总胆固醇、高LDL、高总胆固醇与HDL比率和高LDL-C与HDL比率。

[0731] 本发明的主题抗PCSK9抗体和抗体片段具体来说也可与通常用于治疗上述治疗适应症或病状的其它药物组合用于任何所述病症中，其中抗体和其它药物或药剂可共施用或分开施用。药物的实例包括可与主题抗PCSK9抗体或抗体片段或在相同治疗方案中共施用者，包括例如士他汀、ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂(ARB)、抗心律不整剂、抗血小板药物、阿司匹林、β阻断剂、胺碘达隆、地高辛、阿司匹林、抗凝剂、地高辛、利尿剂、心脏衰竭药物、血管舒张剂、血液稀释剂、其它抗胆固醇药物(如消胆胺(考来烯胺)、吉非罗齐(诺衡、吉考)、欧妙考和泛双硫醇)、其它抗高血压药、抗致糖尿药物(如α-葡萄糖苷酶抑制剂、双胍、二肽基肽酶-4抑制剂、胰岛素疗法、氯茴苯酸、磺酰脲和噻唑啶二酮)和用于治疗其中所治疗个体可能具有高胆固醇或异常脂质水平或脂质代谢的病状的其它药物。

[0732] 本发明还涉及含有主题抗PCSK9抗体或抗体片段的组合物，尤其适于体内施用的组合物，例如皮下、静脉内、皮内、鼻内、鞘内、经阴道、经直肠和其它可注射或局部可施用剂型。

[0733] 更具体来说，本发明提供含有主题抗PCSK9抗体或抗体片段的组合物，尤其适于体内施用的组合物，例如皮下、静脉内、皮内、鼻内、鞘内、经阴道、经直肠、经口和其它可注射或局部剂型，其任选可含有另一活性药剂，如士他汀、ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂(ARB)、抗心律不整剂、抗血小板药物、阿司匹林、β阻断剂、胺碘达隆、地高辛、阿司匹林、抗凝剂、地高辛、利尿剂、心脏衰竭药物、血管舒张剂、血液稀释剂、其它抗胆固醇药物(如消胆胺(考来烯胺)、吉非罗齐(诺衡、吉考)、欧妙考和泛双硫醇)、其它抗高血压药、抗致糖尿药物(如α-葡萄糖苷酶抑制剂、双胍、二肽基肽酶-4抑制剂、胰岛素疗法、氯茴苯酸、磺酰脲和噻唑啶二酮)和用于治疗其中所治疗个体可能具有高胆固醇的病状的其它药物。本发明也提供单独或与另一活性剂联合使用主题抗PCSK9抗体或抗体片段的新型给药方案，尤其皮下、经口和静脉内给药方案。

[0734] 本发明的抗体或抗体片段的其它用途包括例如诊断PCSK9相关疾病或病状和用以确定存在或不存在PCSK9的筛选测定。本文所述的一些本发明的抗体或抗体片段适用于治疗与PCSK9活性相关的后果、症状和/或病变。

[0735] 在以下章节中鉴定本发明的例示性抗PCSK9抗体和抗体片段及其特定CDR。为读者方便起见，各例示抗体或片段及其中所含的序列分别在通过特定命名法鉴定所例示抗体(例如Ab1、Ab2等)的标题下加以描述。

[0736] 抗体Ab1

[0737] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有包含下述序列的重链序列：QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYWMTWVRQAPGKGLEYIGIISS
SGSTYYATWAKGRFTISKTSSTTVDLEITSPTTEDTATYFCARDSAFSSGLEFNIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:1)。

[0738] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含

有包含下述序列的可变重链序列:QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYWMTWVRQAPGKGLEYIG IISSSGSTYYATWAKGRFTISKTSSTTVDLEITSPTTEDTATYFCARDSAFSSGLEFNIWGPGTLVTVSS(SEQ ID NO:2)。

[0739] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有与Ab1相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列:ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:10)。

[0740] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的轻链序列:AYDLTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSVYSNWLSWYQQKPGQPPKLLIYDA SDLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQQGQSSSDIDNTFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:21)。

[0741] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变轻链序列:AYDLTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSVYSNWLSWYQQKPGQPPKLL IYDASDLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQQGQSSSDIDNTFGGGTEVVVK(SEQ ID NO:22)。

[0742] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其与Ab1结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列:RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:30)。

[0743] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有对应于重链序列SEQ ID NO:1的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:4;SEQ ID NO:6;和SEQ ID NO:8中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:2,和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:21的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:24;SEQ ID NO:26;和SEQ ID NO:28中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:22;或含有与其至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成:上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90%或95%相同的序列中的一个或多个的组合。

[0744] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:1或可变重链序列SEQ ID NO:2的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:3;SEQ ID NO:5;SEQ ID NO:7;和SEQ ID NO:9中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:21或可变轻链序列SEQ ID NO:22的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:23;SEQ ID NO:25;SEQ ID NO:27;和SEQ ID NO:29中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[0745] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由

以下组成：上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[0746] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2或与其至少90％或95％相同的多肽。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:21或SEQ ID NO:22或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[0747] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:1或可变重链序列SEQ ID NO:2的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:4；SEQ ID NO:6；和SEQ ID NO:8中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0748] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:21或可变轻链序列SEQ ID NO:22的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:24；SEQ ID NO:26；和SEQ ID NO:28中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0749] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:1或可变重链序列SEQ ID NO:2的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:3；SEQ ID NO:5；SEQ ID NO:7；和SEQ ID NO:9中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0750] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ IDNO:21或可变轻链序列SEQ ID NO:22的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:23；SEQ ID NO:25；SEQ ID NO:27；和SEQ ID NO:29中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0751] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:2；可变轻链区SEQ ID NO:22；可变重链区SEQ ID NO:2的互补决定区(SEQ ID NO:4；SEQ ID NO:6；和SEQ ID NO:8)；和可变轻链区SEQ ID NO:22的互补决定区(SEQ ID NO:24；SEQ ID NO:26；和SEQ ID NO:28)或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[0752] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:2；可变轻链区SEQ ID NO:22；可变重链区SEQ ID NO:2的框架区(SEQ ID NO:3；SEQ ID NO:5；SEQ ID NO:7；和SEQ ID NO:9)；和可变轻链区SEQ ID NO:22的框架区(SEQ ID NO:23；SEQ ID NO:25；SEQ ID NO:27；和SEQ ID NO:29)或与其至少90％或95％相同的序列。

[0753] 在本发明的一特别优选实施方案中，抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:21或者由SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:21组成的Ab1，或包含Ab1的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段，或为与Ab1竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，优选是含有与Ab1的序列至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的抗体或与Ab1结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[0754] 在本发明的另一特别优选实施方案中，抗体片段包含以下或者由以下组成：对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab1而言，Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:2和可变轻链序列SEQ ID NO:22或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:2和/或SEQ ID NO:22的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[0755] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶(papain))Ab1来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab1的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母，如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0756] 在另一实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸，所述抗体多肽包括Ab1的重链和/或轻链以及片段；变体；上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[0757] 抗体Ab2

[0758] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有包含下述序列的重链序列：QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGIIDAIDNTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKMTSLTTGDTATYFCARASILGYSIATGFNIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:41)。

[0759] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变重链序列：QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGIIDAIDNTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKMTSLTTGDTATYFCARASILGYSIATGFNIWGPGTLVTVSS(SEQ ID NO:42)。

[0760] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有与Ab2相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列：ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREFQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKFYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:50)。

[0761] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的轻链序列：AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISSHLAWYQQKSGQPPKLLIYRASTLESGVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQQGYGVSDVDNGFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:61)。

[0762] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变轻链序列：AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISSHLAWYQQKSGQPPKLLIYRASTLESGVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQQGYGVSDVDNGFGGGTEVVVK(SEQ ID NO:62)。

[0763] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其与Ab2结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列：RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:70)。

[0764] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有对应于重链序列SEQ ID NO:41的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:44；SEQ ID NO:46；和SEQ ID NO:48中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:42，和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:61的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:64；SEQ ID NO:66；和SEQ ID NO:68中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:62；或含有与其至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成：上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90％或95％相同的序列中的一个或多个的组合。

[0765] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:41或可变重链序列SEQ ID NO:42的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:43；SEQ ID NO:45；SEQ ID NO:47；和SEQ ID NO:49中的一个、两个、三个或四个；和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:61或可变轻链序列SEQ ID NO:62的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:63；SEQ ID NO:65；SEQ ID NO:67；和SEQ ID NO:69中的一个、两个、三个或四个；或这些多肽序列或与其至少80％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[0766] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成：上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[0767] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:41或SEQ ID NO:42或与其至少90％或95％相同的多肽。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:61或SEQ ID NO:62或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[0768] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:41或可变重链序列SEQ ID NO:42的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:44；SEQ ID NO:46；和SEQ ID NO:48中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0769] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:61或可变轻链序列SEQ ID NO:62的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:64；SEQ ID NO:66；和SEQ ID NO:68中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0770] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:41或可变重链序列SEQ ID NO:42的框架区

(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:43;SEQ ID NO:45;SEQ ID NO:47;和SEQ ID NO:49中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0771] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:61或可变轻链序列SEQ ID NO:62的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:63;SEQ ID NO:65;SEQ ID NO:67;和SEQ ID NO:69中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0772] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:42;可变轻链区SEQ ID NO:62;可变重链区SEQ ID NO:42的互补决定区(SEQ ID NO:44;SEQ ID NO:46;和SEQ ID NO:48);和可变轻链区SEQ ID NO:62的互补决定区(SEQ ID NO:64;SEQ ID NO:66;和SEQ ID NO:68)或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。

[0773] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:42;可变轻链区SEQ ID NO:62;可变重链区SEQ ID NO:42的框架区(SEQ ID NO:43;SEQ ID NO:45;SEQ ID NO:47;和SEQ ID NO:49);和可变轻链区SEQ ID NO:62的框架区(SEQ ID NO:63;SEQ ID NO:65;SEQ ID NO:67;和SEQ ID NO:69)或与其至少90%或95%相同的序列。

[0774] 在本发明的一特别优选实施方案中,抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:61或者由SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:61组成的Ab2,或包含Ab2的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段,或为与Ab2竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体,优选是含有与Ab2的序列至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的抗体或与Ab2结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[0775] 在本发明的另一特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或者由以下组成:对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab2而言,Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:42和可变轻链序列SEQ ID NO:62或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:42和/或SEQ ID NO:62的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[0776] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab2来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab2的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母,如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0777] 在另一实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸,所述抗体多肽包括Ab2的重链和/或轻链以及片段;变体;上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[0778] 抗体Ab3

[0779] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具

有包含下述序列的重链序列:QSVEESGGRLVTPGGSLTLTCTASGFSLSSYYMSWVRQAPGKGLEWIGIIYP SGSTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTVEDTATYFCARGGAYATLNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK(SEQ ID NO:81)。

[0780] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变重链序列:QSVEESGGRLVTPGGSLTLTCTASGFSLSSYYMSWVRQAPGKGLEWIG IIYPSGSTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTVEDTATYFCARGGAYATLNLWGPGTLVTVSS(SEQ ID NO: 82)。

[0781] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有与Ab3相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列: ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:90)。

[0782] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的轻链序列:AVLTQTPSPVSAAVGGTVTISCQSSQSVYHNNLLSWYQQKPGQPPKLLIYDA SKLTSGVSSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGGYDDDADNGFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:101)。

[0783] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变轻链序列:AVLTQTPSPVSAAVGGTVTISCQSSQSVYHNNLLSWYQQKPGQPPKLL IYDASKLTSGVSSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGGYDDDADNGFGGGTEVVVK(SEQ ID NO: 102)。

[0784] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其与Ab3结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列: RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:110)。

[0785] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有对应于重链序列SEQ ID NO:81的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:84; SEQ ID NO:86;和SEQ ID NO:88中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO: 82,和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:101的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:104;SEQ ID NO:106;和SEQ ID NO:108中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:102;或含有与其至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成:上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与

其至少90％或95％相同的序列中的一个或多个的组合。

[0786] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:81或可变重链序列SEQ ID NO:82的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:83;SEQ ID NO:85;SEQ ID NO:87;和SEQ ID NO:89中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:101或可变轻链序列SEQ ID NO:102的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:103;SEQ ID NO:105;SEQ ID NO:107;和SEQ ID NO:109中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[0787] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成:上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[0788] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:81或SEQ ID NO:82或与其至少90％或95％相同的多肽。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:102或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[0789] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:81或可变重链序列SEQ ID NO:82的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:84;SEQ ID NO:86;和SEQ ID NO:88中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0790] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:101或可变轻链序列SEQ ID NO:102的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:104;SEQ ID NO:106;和SEQ ID NO:108中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0791] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:81或可变重链序列SEQ ID NO:82的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:83;SEQ ID NO:85;SEQ ID NO:87;和SEQ ID NO:89中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0792] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:101或可变轻链序列SEQ ID NO:102的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:103;SEQ ID NO:105;SEQ ID NO:107;和SEQ ID NO:109中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0793] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:82;可变轻链区SEQ ID NO:102;可变重链区SEQ ID NO:82的互补决定区(SEQ ID NO:84;SEQ ID NO:86;和SEQ ID NO:88);和可变轻链区SEQ ID NO:102的互补决定区(SEQ ID NO:104;SEQ ID NO:106;和SEQ ID NO:108)或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[0794] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:82;可变轻链区SEQ

IDNO:102;可变重链区SEQ ID NO:82的框架区(SEQ ID NO:83;SEQ ID NO:85;SEQ ID NO:87;和SEQ ID NO:89);和可变轻链区SEQ ID NO:102的框架区(SEQ ID NO:103;SEQ ID NO:105;SEQ ID NO:107;和SEQ ID NO:109)或与其至少90%或95%相同的序列。

[0795] 在本发明的一特别优选实施方案中,抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:81和SEQ ID NO:101或者由SEQ ID NO:81和SEQ ID NO:101组成的Ab3,或包含Ab3的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段,或为与Ab3竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体,优选是含有与Ab3的序列至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的抗体,或与Ab3结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[0796] 在本发明的另一特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或者由以下组成:对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab3而言,Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:82和可变轻链序列SEQ ID NO:102或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:82和/或SEQ ID NO:102的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[0797] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab3来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab3的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母,如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0798] 在另一实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸,所述抗体多肽包括Ab3的重链和/或轻链以及片段;变体;上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[0799] 抗体Ab4

[0800] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有包含下述序列的重链序列:QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMIWVRQAPEKGLEYIGYIGGIDSTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCGRWSGTSGYNTIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:121)。

[0801] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变重链序列:QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMIWVRQAPEKGLEYIGYIGGIDSTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCGRWSGTSGYNTIWGPGTLVTVSS(SEQ ID NO:122)。

[0802] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有与Ab4相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列:ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP

EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:130)。

[0803] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的轻链序列:DVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIYSNLAWYQQKPGQPPKLLIYGAS NLASGVSSRFKGSRSGTEYTLTISDLECADAATYYCQCTGGGDSGNTFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(SEQ ID NO:141)。

[0804] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变轻链序列:DVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIYSNLAWYQQKPGQPPKLLI YGASNLASGVSSRFKGSRSGTEYTLTISDLECADAATYYCQCTGGGDSGNTFGGGTEVVVK(SEQ ID NO:142)。

[0805] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其与Ab4结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列:RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:150)。

[0806] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有对应于重链序列SEQ ID NO:121的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:124;SEQ ID NO:126;和SEQ ID NO:128中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:122,和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:141的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:144;SEQ ID NO:146;和SEQ ID NO:148中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:142;或含有与其至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成:上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90%或95%相同的序列中的一个或多个的组合。

[0807] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:121或可变重链序列SEQ ID NO:122的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:123;SEQ ID NO:125;SEQ ID NO:127;和SEQ ID NO:129中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:141或可变轻链序列SEQ ID NO:142的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:143;SEQ ID NO:145;SEQ ID NO:147;和SEQ ID NO:149中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[0808] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成:上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[0809] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122或与其至少90%或95%相同的多肽。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:141或SEQ ID NO:142或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的多肽。

[0810] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以

下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:121或可变重链序列SEQ ID NO:122的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:124;SEQ ID NO:126;和SEQ ID NO:128中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0811] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:141或可变轻链序列SEQ ID NO:142的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:144;SEQ ID NO:146;和SEQ ID NO:148中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0812] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:121或可变重链序列SEQ ID NO:122的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:123;SEQ ID NO:125;SEQ ID NO:127;和SEQ ID NO:129中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0813] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:141或可变轻链序列SEQ ID NO:142的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:143;SEQ ID NO:145;SEQ ID NO:147;和SEQ ID NO:149中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0814] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:122;可变轻链区SEQ ID NO:142;可变重链区SEQ ID NO:122的互补决定区(SEQ ID NO:124;SEQ ID NO:126;和SEQ ID NO:128);和可变轻链区SEQ ID NO:142的互补决定区(SEQ ID NO:144;SEQ ID NO:146;和SEQ ID NO:148)或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。

[0815] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:122;可变轻链区SEQ ID NO:142;可变重链区SEQ ID NO:122的框架区(SEQ ID NO:123;SEQ ID NO:125;SEQ ID NO:127;和SEQ ID NO:129);和可变轻链区SEQ ID NO:142的框架区(SEQ ID NO:143;SEQ ID NO:145;SEQ ID NO:147;和SEQ ID NO:149)或与其至少90%或95%相同的序列。

[0816] 在本发明的一特别优选实施方案中,抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:121和SEQ ID NO:141或者由SEQ ID NO:121和SEQ ID NO:141组成的Ab4,或包含Ab4的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段,或为与Ab4竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体,优选是含有与Ab4的序列至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的抗体,或与Ab4结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[0817] 在本发明的另一特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或者由以下组成:对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab4而言,Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:122和可变轻链序列SEQ ID NO:142或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:122和/或SEQ ID NO:142的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[0818] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab4来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab4的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通

过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母,如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0819] 在另一实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸,所述抗体多肽包括Ab4的重链和/或轻链以及片段;变体;上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[0820] 抗体Ab5

[0821] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有包含下述序列的重链序列:QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGIISNSGTTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARGIYWYWRVFNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:161)。

[0822] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变重链序列:QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGIISNSGTTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARGIYWYWRVFNLWGPGTLVTVSS(SEQ ID NO:162)。

[0823] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有与Ab5相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列:ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:170)。

[0824] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的轻链序列:AVLTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASQSVYNNLLSWYQQKPGQPPKLLIYDASNLASGVPDRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGGYDDDADNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:181)。

[0825] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变轻链序列:AVLTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASQSVYNNLLSWYQQKPGQPPKLLIYDASNLASGVPDRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGGYDDDADNAFGGGTEVVVK(SEQ ID NO:182)。在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其与Ab5结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列:RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:190)。在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,

其含有对应于重链序列SEQ ID NO:161的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:164;SEQ ID NO:166;和SEQ ID NO:168中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:162,和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:181的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:184;SEQ ID NO:186;和SEQ ID NO:188中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:182;或含有与其至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成:上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90%或95%相同的序列中的一个或多个的组合。本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:161或可变重链序列SEQ ID NO:162的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:163;SEQ ID NO:165;SEQ ID NO:167;和SEQ ID NO:169中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:181或可变轻链序列SEQ ID NO:182的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:183;SEQ ID NO:185;SEQ ID NO:187;和SEQ ID NO:189中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[0826] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成:上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[0827] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:161或SEQ ID NO:162或与其至少90%或95%相同的多肽。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:181或SEQ ID NO:182或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的多肽。

[0828] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:161或可变重链序列SEQ ID NO:162的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:164;SEQ ID NO:166;和SEQ ID NO:168中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0829] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:181或可变轻链序列SEQ ID NO:182的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:184;SEQ ID NO:186;和SEQ ID NO:188中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0830] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:161或可变重链序列SEQ ID NO:162的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:163;SEQ ID NO:165;SEQ ID NO:167;和SEQ ID NO:169中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0831] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:181或可变轻链序列SEQ ID NO:182的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:183;SEQ ID NO:185;SEQ ID NO:187;和SEQ ID NO:189中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0832] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片

段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:162;可变轻链区SEQ ID NO:182;可变重链区SEQ ID NO:162的互补决定区(SEQ ID NO:164;SEQ ID NO:166;和SEQ ID NO:168);和可变轻链区SEQ ID NO:182的互补决定区(SEQ ID NO:184;SEQ ID NO:186;和SEQ ID NO:188)或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。

[0833] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:162;可变轻链区SEQ ID NO:182;可变重链区SEQ ID NO:162的框架区(SEQ ID NO:163;SEQ ID NO:165;SEQ ID NO:167;和SEQ ID NO:169);和可变轻链区SEQ ID NO:182的框架区(SEQ ID NO:183;SEQ ID NO:185;SEQ ID NO:187;和SEQ ID NO:189)或与其至少90%或95%相同的序列。

[0834] 在本发明的一特别优选实施方案中,抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:161和SEQ ID NO:181或者由SEQ ID NO:161和SEQ ID NO:181组成的Ab5,或包含Ab5的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段,或为与Ab5竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体,优选是含有与Ab5的序列至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的抗体,或与Ab5结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[0835] 在本发明的另一特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或者由以下组成:对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab5而言,Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:162和可变轻链序列SEQ ID NO:182或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:162和/或SEQ ID NO:182的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[0836] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab5来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab5的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母,如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0837] 在另一实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸,所述抗体多肽包括Ab5的重链和/或轻链以及片段;变体;上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[0838] 抗体Ab6

[0839] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有包含下述序列的重链序列:QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSSNYWICWVRQAPGKGLEWIGCIRDGGGTYYASWAKGRLTISMTSSTTVTLQLNSLTAADTATYFCASDINDGWLGQFNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:201)。在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变重链序列:

QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSSNYWICWVRQAPGKGLEWIGCIRDGGGTYYASWAKGRLTISMTSSTTVTLQLNSLTAADTATYFCASDINDGWLGQFNLWGPGTLVTVSS(SEQ ID NO:202)。

[0840] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有与Ab6相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列:ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:210)。

[0841] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的轻链序列:ADIVMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISAYLAWYQQKPGQPPKLLIYRAYTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCQSYYSVTTNTYGNTFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:221)。

[0842] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变轻链序列:ADIVMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISAYLAWYQQKPGQPPKLLIYRAYTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCQSYYSVTTNTYGNTFGGGTEVVVK(SEQ ID NO:222)。

[0843] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其与Ab6结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列:RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:230)。

[0844] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有对应于重链序列SEQ ID NO:201的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:204;SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:202,和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:221的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:224;SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:222;或含有与其至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成:上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90%或95%相同的序列中的一个或多个的组合。

[0845] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:201或可变重链序列SEQ ID NO:202的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:203;SEQ ID NO:205;SEQ ID NO:207;和SEQ ID NO:209中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:221或可变轻链序列SEQ ID NO:222的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:223;SEQ ID NO:225;SEQ ID NO:227;和SEQ ID NO:229中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[0846] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由

以下组成：上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[0847] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:202或与其至少90％或95％相同的多肽。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:221或SEQ ID NO:222或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[0848] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:201或可变重链序列SEQ ID NO:202的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:204；SEQ ID NO:206；和SEQ ID NO:208中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0849] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:221或可变轻链序列SEQ ID NO:222的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:224；SEQ ID NO:226；和SEQ ID NO:228中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0850] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:201或可变重链序列SEQ ID NO:202的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:203；SEQ ID NO:205；SEQ ID NO:207；和SEQ ID NO:209中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0851] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:221或可变轻链序列SEQ ID NO:222的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:223；SEQ ID NO:225；SEQ ID NO:227；和SEQ ID NO:229中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0852] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:202；可变轻链区SEQ ID NO:222；可变重链区SEQ ID NO:202的互补决定区(SEQ ID NO:204；SEQ ID NO:206；和SEQ ID NO:208)；和可变轻链区SEQ ID NO:222的互补决定区(SEQ ID NO:224；SEQ ID NO:226；和SEQ ID NO:228)或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[0853] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:202；可变轻链区SEQ ID NO:222；可变重链区SEQ ID NO:202的框架区(SEQ ID NO:203；SEQ ID NO:205；SEQ ID NO:207；和SEQ ID NO:209)；和可变轻链区SEQ ID NO:222的框架区(SEQ ID NO:223；SEQ ID NO:225；SEQ ID NO:227；和SEQ ID NO:229)或与其至少90％或95％相同的序列。

[0854] 在本发明的一特别优选实施方案中，抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:201和SEQ ID NO:221或者由SEQ ID NO:201和SEQ ID NO:221组成的Ab6，或包含Ab6的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段，或为与Ab6竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，优选是含有与Ab6的序列至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的抗体，或与Ab6结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[0855] 在本发明的另一特别优选实施方案中，抗体片段包含以下或者由以下组成：对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab6而言，Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:202和可变轻链序列SEQ ID NO:222或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:202和/或SEQ ID NO:222的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[0856] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab6来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab6的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母，如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0857] 在另一实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸，所述抗体多肽包括Ab6的重链和/或轻链以及片段；变体；上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[0858] 抗体Ab7

[0859] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有包含下述序列的重链序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYWICWVRQAPGKGLEWIGCIRDGGGTYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASDINDGWLGQFNLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:241)。

[0860] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变重链序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYWICWVRQAPGKGLEWIGCIRDGGGTYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASDINDGWLGQFNLWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:242)。

[0861] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有与Ab7相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列：ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:250)。

[0862] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的轻链序列：ADIVMTQSPSSLSASVGDRVTIKCQASQSISAYLAWYQQKPGKVPKLLIYRAYTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYYSVTTNTYGNTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:261)。

[0863] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变轻链序列：ADIVMTQSPSSLSASVGDRVTIKCQASQSISAYLAWYQQKPGKVPKLLIYRAYTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYYSVTTNTYGNTFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:262)。

[0864] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其与Ab7结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列：RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:270)。

[0865] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有对应于重链序列SEQ ID NO:241的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:244;SEQ ID NO:246;和SEQ ID NO:248中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:242，和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:261的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:264;SEQ ID NO:266;和SEQ ID NO:268中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:262;或含有与其至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成：上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90％或95％相同的序列中的一个或多个的组合。

[0866] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:241或可变重链序列SEQ ID NO:242的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:243;SEQ ID NO:245;SEQ ID NO:247;和SEQ ID NO:249中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:261或可变轻链序列SEQ ID NO:262的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:263;SEQ ID NO:265;SEQ ID NO:267;和SEQ ID NO:269中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[0867] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成：上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[0868] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:241或SEQ ID NO:242或与其至少90％或95％相同的多肽。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:261或SEQ ID NO:262或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[0869] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:241或可变重链序列SEQ ID NO:242的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:244;SEQ ID NO:246;和SEQ ID NO:248中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0870] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:261或可变轻链序列SEQ ID NO:262的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:264;SEQ ID NO:266;和SEQ ID NO:268中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0871] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:241或可变重链序列SEQ ID NO:242的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:243；SEQ ID NO:245；SEQ ID NO:247；和SEQ ID NO:249中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0872] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:261或可变轻链序列SEQ ID NO:262的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:263；SEQ ID NO:265；SEQ ID NO:267；和SEQ ID NO:269中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0873] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:242；可变轻链区SEQ ID NO:262；可变重链区SEQ ID NO:242的互补决定区(SEQ ID NO:244；SEQ ID NO:246；和SEQ ID NO:248)；和可变轻链区SEQ ID NO:262的互补决定区(SEQ ID NO:264；SEQ ID NO:266；和SEQ ID NO:268)或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[0874] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:242；可变轻链区SEQ ID NO:262；可变重链区SEQ ID NO:242的框架区(SEQ ID NO:243；SEQ ID NO:245；SEQ ID NO:247；和SEQ ID NO:249)；和可变轻链区SEQ ID NO:262的框架区(SEQ ID NO:263；SEQ ID NO:265；SEQ ID NO:267；和SEQ ID NO:269)或与其至少90％或95％相同的序列。

[0875] 在本发明的一特别优选实施方案中，抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:241和SEQ ID NO:261或者由SEQ ID NO:241和SEQ ID NO:261组成的Ab7，或包含Ab7的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段，或为与Ab7竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，优选是含有与Ab7的序列至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的抗体，或与Ab7结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[0876] 在本发明的另一特别优选实施方案中，抗体片段包含以下或者由以下组成：对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab7而言，Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:242和可变轻链序列SEQ ID NO:262或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:242和/或SEQ ID NO:262的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[0877] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab7来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab7的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母，如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0878] 在另一实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸，所述抗体多肽包括Ab7的重链和/或轻链以及片段；变体；上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[0879] 抗体Ab8

[0880] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有包含下述序列的重链序列：QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFTSDYYMCWVRQAPGKGLEWIGCISTGDGSTYYASWAKGRFTISKPSSTTVTLQMTRLTAADTATYFCARDRYYSYAYGAYVYASDLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:281)。

[0881] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变重链序列：QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFTSDYYMCWVRQAPGKGLEWIGCISTGDGSTYYASWAKGRFTISKPSSTTVTLQMTRLTAADTATYFCARDRYYSYAYGAYVYASDLWGPGTLVTVSS(SEQ ID NO:282)。

[0882] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有与Ab8相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列：ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:290)。

[0883] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的轻链序列：ADIVMTQTPASVSEPVGGTVTINCQASESIRNYLSWYQQKPGQRPKLLIYGASTLASGVPSRFKGSGSGTDFTLTISDLECADAATYYCQSNYGISSRSYVNGFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:301)。

[0884] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变轻链序列：ADIVMTQTPASVSEPVGGTVTINCQASESIRNYLSWYQQKPGQRPKLLIYGASTLASGVPSRFKGSGSGTDFTLTISDLECADAATYYCQSNYGISSRSYVNGFGGGTEVVVK(SEQ ID NO:302)。

[0885] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其与Ab8结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列：RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:310)。

[0886] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有对应于重链序列SEQ ID NO:281的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:284;SEQ ID NO:286;和SEQ ID NO:288中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:282，和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:301的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:304;SEQ ID NO:306;和SEQ ID NO:308中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:302;或含有与其至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、

98％或99％相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成：上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90％或95％相同的序列中的一个或多个的组合。

[0887] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:281或可变重链序列SEQ ID NO:282的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:283;SEQ ID NO:285;SEQ ID NO:287;和SEQ ID NO:289中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:301或可变轻链序列SEQ ID NO:302的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:303;SEQ ID NO:305;SEQ ID NO:307;和SEQ ID NO:309中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[0888] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成：上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[0889] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:281或SEQ ID NO:282或与其至少90％或95％相同的多肽。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:301或SEQ ID NO:302或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[0890] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:281或可变重链序列SEQ ID NO:282的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:284;SEQ ID NO:286;和SEQ ID NO:288中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0891] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:301或可变轻链序列SEQ ID NO:302的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:304;SEQ ID NO:306;和SEQ ID NO:308中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0892] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:281或可变重链序列SEQ ID NO:282的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:283;SEQ ID NO:285;SEQ ID NO:287;和SEQ ID NO:289中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0893] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ IDNO:301或可变轻链序列SEQ ID NO:302的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:303;SEQ ID NO:305;SEQ ID NO:307;和SEQ ID NO:309中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0894] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:282;可变轻链区SEQ ID NO:302;可变重链区SEQ ID NO:282的互补决定区(SEQ ID NO:284;SEQ ID NO:286;和SEQ ID NO:288)；和可变轻链区SEQ ID NO:302的互补决定区(SEQ ID NO:304;SEQ ID NO:306;和SEQ ID NO:308)或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[0895] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:282；可变轻链区SEQ ID NO:302；可变重链区SEQ ID NO:282的框架区(SEQ ID NO:283；SEQ ID NO:285；SEQ ID NO:287；和SEQ ID NO:289)；和可变轻链区SEQ ID NO:302的框架区(SEQ ID NO:303；SEQ ID NO:305；SEQ ID NO:307；和SEQ ID NO:309)或与其至少90％或95％相同的序列。

[0896] 在本发明的一特别优选实施方案中，抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:281和SEQ ID NO:301或者由SEQ ID NO:281和SEQ ID NO:301组成的Ab8，或包含Ab8的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段，或为与Ab8竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，优选是含有与Ab8的序列至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的抗体，或与Ab8结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[0897] 在本发明的另一特别优选实施方案中，抗体片段包含以下或者由以下组成：对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab8而言，Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:282和可变轻链序列SEQ ID NO:302或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:282和/或SEQ ID NO:302的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[0898] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab8来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab8的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母，如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0899] 在另一实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸，所述抗体多肽包括Ab8的重链和/或轻链以及片段；变体；上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[0900] 抗体Ab9

[0901] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有包含下述序列的重链序列：QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMGWVRQAPGKGLEYIGIIVSYGPTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTAEDTATYFCARDLDANSSGYYGCFNIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:321)。

[0902] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变重链序列：QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMGWVRQAPGKGLEYIGIIVSYGPTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTAEDTATYFCARDLDANSSGYYGCFNIWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:322)。

[0903] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具

有与Ab9相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列：ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:330)。

[0904] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的轻链序列：AVVLTQTPASVSAAVGGTVTIKCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYAASPLASGVSSRFKSSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQSYYGSSNIAFGGGTELEILRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:341)。

[0905] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变轻链序列：AVVLTQTPASVSAAVGGTVTIKCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYAASPLASGVSSRFKSSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQSYYGSSNIAFGGGTELEIL(SEQ ID NO:342)。

[0906] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其与Ab9结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列：RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:350)。

[0907] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有对应于重链序列SEQ ID NO:321的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:324;SEQ ID NO:326;和SEQ ID NO:328中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:322，和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:341的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:344;SEQ ID NO:346;和SEQ ID NO:348中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:342;或含有与其至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成：上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90％或95％相同的序列中的一个或多个的组合。

[0908] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:321或可变重链序列SEQ ID NO:322的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:323;SEQ ID NO:325;SEQ ID NO:327;和SEQ ID NO:329中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:341或可变轻链序列SEQ ID NO:342的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:343;SEQ ID NO:345;SEQ ID NO:347;和SEQ ID NO:349中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[0909] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成：上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[0910] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:321或SEQ ID NO:322或与其至少90％或95％相同的多肽。在本发

明的另一实施方案中，本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:341或SEQ ID NO:342或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[0911] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:321或可变重链序列SEQ ID NO:322的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:324；SEQ ID NO:326；和SEQ ID NO:328中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0912] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:341或可变轻链序列SEQ ID NO:342的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:344；SEQ ID NO:346；和SEQ ID NO:348中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0913] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:321或可变重链序列SEQ ID NO:322的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:323；SEQ ID NO:325；SEQ ID NO:327；和SEQ ID NO:329中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0914] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:341或可变轻链序列SEQ ID NO:342的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:343；SEQ ID NO:345；SEQ ID NO:347；和SEQ ID NO:349中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0915] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:322；可变轻链区SEQ ID NO:342；可变重链区SEQ ID NO:322的互补决定区(SEQ ID NO:324；SEQ ID NO:326；和SEQ ID NO:328)；和可变轻链区SEQ ID NO:342的互补决定区(SEQ ID NO:344；SEQ ID NO:346；和SEQ ID NO:348)或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[0916] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:322；可变轻链区SEQ ID NO:342；可变重链区SEQ ID NO:322的框架区(SEQ ID NO:323；SEQ ID NO:325；SEQ ID NO:327；和SEQ ID NO:329)；和可变轻链区SEQ ID NO:342的框架区(SEQ ID NO:343；SEQ ID NO:345；SEQ ID NO:347；和SEQ ID NO:349)或与其至少90％或95％相同的序列。

[0917] 在本发明的一特别优选实施方案中，抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:321和SEQ ID NO:341或者由SEQ ID NO:321和SEQ ID NO:341组成的Ab9，或包含Ab9的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段，或为与Ab9竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，优选是含有与Ab9的序列至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的抗体，或与Ab9结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[0918] 在本发明的另一特别优选实施方案中，抗体片段包含以下或者由以下组成：对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab9而言，Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:322和可变轻链序列SEQ ID NO:342或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:322和/或SEQ

ID NO:342的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[0919] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab9来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab9的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母,如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0920] 在另一实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸,所述抗体多肽包括Ab9的重链和/或轻链以及片段;变体;上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[0921] 抗体Ab10

[0922] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有包含下述序列的重链序列:QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSSSYWICWVRQAPGKGLEWIACI RAGGGNYYANWAKGRFTISRTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCASDINDGWLGQFNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:361)。

[0923] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变重链序列:QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSSSYWICWVRQAPGKGLEW IACIRAGGGNYYANWAKGRFTISRTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCASDINDGWLGQFNLWGPGTLVTVSS(SEQ ID NO:362)。

[0924] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有与Ab10相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列:ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:370)。

[0925] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的轻链序列:ANIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISNYLAWYQQKPGQPPKLLIYRT STLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCQSYYSVTTVAYGNTFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:381)。

[0926] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变轻链序列:ANIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISNYLAWYQQKPGQPPKLL IYRTSTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCQSYYSVTTVAYGNTFGGGTEVVVK(SEQ ID NO:382)。

[0927] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其与Ab10结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列：RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:390)。

[0928] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有对应于重链序列SEQ ID NO:361的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:364;SEQ ID NO:366;和SEQ ID NO:368中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:362，和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:381的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:384;SEQ ID NO:386;和SEQ ID NO:388中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:382;或含有与其至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成：上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90％或95％相同的序列中的一个或多个的组合。

[0929] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:361或可变重链序列SEQ ID NO:362的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:363;SEQ ID NO:365;SEQ ID NO:367;和SEQ ID NO:369中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:381或可变轻链序列SEQ ID NO:382的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:383;SEQ ID NO:385;SEQ ID NO:387;和SEQ ID NO:389中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[0930] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成：上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[0931] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:361或SEQ ID NO:362或与其至少90％或95％相同的多肽。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:381或SEQ ID NO:382或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[0932] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:361或可变重链序列SEQ ID NO:362的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:364;SEQ ID NO:366;和SEQ ID NO:368中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0933] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:381或可变轻链序列SEQ ID NO:382的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:384;SEQ ID NO:386;和SEQ ID NO:388中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0934] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:361或可变重链序列SEQ ID NO:362的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:363;SEQ ID NO:365;SEQ ID NO:367;和SEQ ID NO:369中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0935] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:381或可变轻链序列SEQ ID NO:382的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:383；SEQ ID NO:385；SEQ ID NO:387；和SEQ ID NO:389中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0936] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:362；可变轻链区SEQ ID NO:382；可变重链区SEQ ID NO:362的互补决定区(SEQ ID NO:364；SEQ ID NO:366；和SEQ ID NO:368)；和可变轻链区SEQ ID NO:382的互补决定区(SEQ ID NO:384；SEQ ID NO:386；和SEQ ID NO:388)或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[0937] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:362；可变轻链区SEQ ID NO:382；可变重链区SEQ ID NO:362的框架区(SEQ ID NO:363；SEQ ID NO:365；SEQ ID NO:367；和SEQ ID NO:369)；和可变轻链区SEQ ID NO:382的框架区(SEQ ID NO:383；SEQ ID NO:385；SEQ ID NO:387；和SEQ ID NO:389)或与其至少90％或95％相同的序列。

[0938] 在本发明的一特别优选实施方案中，抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:381或者由SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:381组成的Ab10，或包含Ab10的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段，或为与Ab10竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，优选是含有与Ab10的序列至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的抗体，或与Ab10结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[0939] 在本发明的另一特别优选实施方案中，抗体片段包含以下或者由以下组成：对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab10而言，Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:362和可变轻链序列SEQ ID NO:382或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:362和/或SEQ ID NO:382的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[0940] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab10来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab10的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母，如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0941] 在另一实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸，所述抗体多肽包括Ab10的重链和/或轻链以及片段；变体；上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[0942] 抗体Ab11

[0943] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有包含下述序列的重链序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSYWICWVRQAPGKGLEWIACI RAGGGNYYANSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASDINDGWLGQFNLWGQGTLVTVSSASTKGPSV

FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:401)。

[0944] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变重链序列:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSYWICWVRQAPGKGLEW
IACIRAGGGNYYANSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASDINDGWLGQFNLWGQGTLVTVSS(SEQ
ID NO:402)。

[0945] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有与Ab11相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列:
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:410)。

[0946] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的轻链序列:ANIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYRT
STLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYYSVTTVAYGNTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:421)。

[0947] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变轻链序列:ANIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISNYLAWYQQKPGKVPKLL
IYRTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYYSVTTVAYGNTFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:
422)。

[0948] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其与Ab11结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列:
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:430)。

[0949] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有对应于重链序列SEQ ID NO:401的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:404;SEQ ID NO:406;和SEQ ID NO:408中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:402,和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:421的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:424;SEQ ID NO:426;和SEQ ID NO:428中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:422;或含有与其至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成:上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90%或95%相同的序列中的一个或多个的组合。

[0950] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:401或可变重链序列SEQ ID

NO:402的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:403;SEQ ID NO:405;SEQ ID NO:407;和SEQ ID NO:409中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:421或可变轻链序列SEQ ID NO:422的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:423;SEQ ID NO:425;SEQ ID NO:427;和SEQ ID NO:429中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[0951] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成:上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[0952] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:401或SEQ ID NO:402或与其至少90%或95%相同的多肽。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:421或SEQ ID NO:422或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的多肽。

[0953] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:401或可变重链序列SEQ ID NO:402的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:404;SEQ ID NO:406;和SEQ ID NO:408中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0954] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:421或可变轻链序列SEQ ID NO:422的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:424;SEQ ID NO:426;和SEQ ID NO:428中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0955] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:401或可变重链序列SEQ ID NO:402的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:403;SEQ ID NO:405;SEQ ID NO:407;和SEQ ID NO:409中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0956] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:421或可变轻链序列SEQ ID NO:422的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:423;SEQ ID NO:425;SEQ ID NO:427;和SEQ ID NO:429中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0957] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:402;可变轻链区SEQ ID NO:422;可变重链区SEQ ID NO:402的互补决定区(SEQ ID NO:404;SEQ ID NO:406;和SEQ ID NO:408);和可变轻链区SEQ ID NO:422的互补决定区(SEQ ID NO:424;SEQ ID NO:426;和SEQ ID NO:428)或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。

[0958] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:402;可变轻链区SEQ ID NO:422;可变重链区SEQ ID NO:402的框架区(SEQ ID NO:403;SEQ ID NO:405;SEQ ID

NO:407;和SEQ ID NO:409);和可变轻链区SEQ ID NO:422的框架区(SEQ ID NO:423;SEQ ID NO:425;SEQ ID NO:427;和SEQ ID NO:429)或与其至少90%或95%相同的序列。

[0959] 在本发明的一特别优选实施方案中,抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:421或者由SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:421组成的Ab11,或包含Ab11的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段,或为与Ab11竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体,优选是含有与Ab11的序列至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的抗体,或与Ab11结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[0960] 在本发明的另一特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或者由以下组成:对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab11而言,Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:402和可变轻链序列SEQ ID NO:422或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:402和/或SEQ ID NO:422的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[0961] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab11来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab11的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母,如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0962] 在另一实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸,所述抗体多肽包括Ab11的重链和/或轻链以及片段;变体;上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[0963] 抗体Ab12

[0964] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有包含下述序列的重链序列:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSYWICWVRQAPGKGLEWIACI
RAGGGNYYANSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASDINDGWLGQFNLWGQGTLVTVSSASTKGPSV
FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:441)。

[0965] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变重链序列:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSYWICWVRQAPGKGLEW
IACIRAGGGNYYANSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASDINDGWLGQFNLWGQGTLVTVSS(SEQ
ID NO:442)。

[0966] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有与Ab12相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列:
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV

YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:450)。

[0967] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的轻链序列:ANIVMTQSPSSLSASVGDRVTIKCQASQSISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYRTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYYSVTTVAYGNTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:461)。

[0968] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变轻链序列:ANIVMTQSPSSLSASVGDRVTIKCQASQSISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYRTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYYSVTTVAYGNTFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:462)

[0969] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其与Ab12结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列:RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:470)。

[0970] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有对应于重链序列SEQ ID NO:441的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:444;SEQ ID NO:446;和SEQ ID NO:448中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:442,和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:461的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:464;SEQ ID NO:466;和SEQ ID NO:468中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:462;或含有与其至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成:上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90%或95%相同的序列中的一个或多个的组合。

[0971] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:441或可变重链序列SEQ ID NO:442的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:443;SEQ ID NO:445;SEQ ID NO:447;和SEQ ID NO:449中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:461或可变轻链序列SEQ ID NO:462的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:463;SEQ ID NO:465;SEQ ID NO:467;和SEQ ID NO:469中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[0972] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成:上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[0973] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:441或SEQ ID NO:442或与其至少90%或95%相同的多肽。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:461或SEQ ID NO:462或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的多肽。

[0974] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以

下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:441或可变重链序列SEQ ID NO:442的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:444;SEQ ID NO:446;和SEQ ID NO:448中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0975] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:461或可变轻链序列SEQ ID NO:462的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:464;SEQ ID NO:466;和SEQ ID NO:468中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0976] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:441或可变重链序列SEQ ID NO:442的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:443;SEQ ID NO:445;SEQ ID NO:447;和SEQ ID NO:449中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0977] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:461或可变轻链序列SEQ ID NO:462的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:463;SEQ ID NO:465;SEQ ID NO:467;和SEQ ID NO:469中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[0978] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:442;可变轻链区SEQ ID NO:462;可变重链区SEQ ID NO:442的互补决定区(SEQ ID NO:444;SEQ ID NO:446;和SEQ ID NO:448);和可变轻链区SEQ ID NO:462的互补决定区(SEQ ID NO:464;SEQ ID NO:466;和SEQ ID NO:468)或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。

[0979] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:442;可变轻链区SEQ ID NO:462;可变重链区SEQ ID NO:442的框架区(SEQ ID NO:443;SEQ ID NO:445;SEQ ID NO:447;和SEQ ID NO:449);和可变轻链区SEQ ID NO:462的框架区(SEQ ID NO:463;SEQ ID NO:465;SEQ ID NO:467;和SEQ ID NO:469)或与其至少90%或95%相同的序列。

[0980] 在本发明的一特别优选实施方案中,抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:441和SEQ ID NO:461或者由SEQ ID NO:441和SEQ ID NO:461组成的Ab12,或包含Ab12的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段,或为与Ab12竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体,优选是含有与Ab12的序列至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的抗体,或与Ab12结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[0981] 在本发明的另一特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或者由以下组成:对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab12而言,Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:442和可变轻链序列SEQ ID NO:462或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:442和/或SEQ ID NO:462的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[0982] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab12来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab12的抗PCSK9抗体或其Fab片段可

通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母,如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0983] 在另一实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸,所述抗体多肽包括Ab12的重链和/或轻链以及片段;变体;上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[0984] 抗体Ab13

[0985] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有包含下述序列的重链序列:QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSTYGVGWVRQAPGKGLEYIGIISS SGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARDWSSTTGYYGYFNMWGPGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:481)。

[0986] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变重链序列:QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSTYGVGWVRQAPGKGLEYIG IISSSGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARDWSSTTGYYGYFNMWGPGTLVTVSS(SEQ ID NO:482)。

[0987] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有与Ab13相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列:ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:490)。

[0988] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的轻链序列:AFELTQTPSPVSAAVGGTVTIKCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYGAS NLESGVPSRFSGSGSGTQFTLTISDLECADAAIYYCQSSYGSSTLAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC(SEQ ID NO:501)。

[0989] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变轻链序列:AFELTQTPSPVSAAVGGTVTIKCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLI YGASNLESGVPSRFSGSGSGTQFTLTISDLECADAAIYYCQSSYGSSTLAFGGGTEVVVK(SEQ ID NO:502)。

[0990] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其与Ab13结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列:RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:510)。

[0991] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有对应于重链序列SEQ ID NO:481的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:484;SEQ ID NO:486;和SEQ ID NO:488中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:482，和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:501的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:504;SEQ ID NO:506;和SEQ ID NO:508中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:502;或含有与其至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成：上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90％或95％相同的序列中的一个或多个的组合。

[0992] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:481或可变重链序列SEQ ID NO:482的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:483;SEQ ID NO:485;SEQ ID NO:487;和SEQ ID NO:489中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:501或可变轻链序列SEQ ID NO:502的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:503;SEQ ID NO:505;SEQ ID NO:507;和SEQ ID NO:509中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[0993] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成：上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[0994] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:481或SEQ ID NO:482或与其至少90％或95％相同的多肽。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:501或SEQ ID NO:502或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[0995] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:481或可变重链序列SEQ ID NO:482的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:484;SEQ ID NO:486;和SEQ ID NO:488中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0996] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:501或可变轻链序列SEQ ID NO:502的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:504;SEQ ID NO:506;和SEQ ID NO:508中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0997] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:481或可变重链序列SEQ ID NO:482的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:483;SEQ ID NO:485;SEQ ID NO:487;和SEQ ID NO:489中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0998] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:501或可变轻链序列SEQ ID NO:502的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:503;SEQ ID NO:505;SEQ ID NO:507;和SEQ ID NO:509中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[0999] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:482；可变轻链区SEQ ID NO:502；可变重链区SEQ ID NO:482的互补决定区(SEQ ID NO:484；SEQ ID NO:486；和SEQ ID NO:488)；和可变轻链区SEQ ID NO:502的互补决定区(SEQ ID NO:504；SEQ ID NO:506；和SEQ ID NO:508)或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[1000] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:482；可变轻链区SEQ ID NO:502；可变重链区SEQ ID NO:482的框架区(SEQ ID NO:483；SEQ ID NO:485；SEQ ID NO:487；和SEQ ID NO:489)；和可变轻链区SEQ ID NO:502的框架区(SEQ ID NO:503；SEQ ID NO:505；SEQ ID NO:507；和SEQ ID NO:509)或与其至少90％或95％相同的序列。

[1001] 在本发明的一特别优选实施方案中，抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:481和SEQ ID NO:501或者由SEQ ID NO:481和SEQ ID NO:501组成的Ab13，或包含Ab13的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段，或为与Ab13竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，优选是含有与Ab13的序列至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的抗体，或与Ab13结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[1002] 在本发明的另一特别优选实施方案中，抗体片段包含以下或者由以下组成：对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab13而言，Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:482和可变轻链序列SEQ ID NO:502或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:482和/或SEQ ID NO:502的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[1003] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab13来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab13的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母，如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1004] 在另一实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸，所述抗体多肽包括Ab13的重链和/或轻链以及片段；变体；上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[1005] 抗体Ab14

[1006] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有包含下述序列的重链序列：QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTGSGFSFSSIAYMCWIRQAPGKGLEWIGCI
GSGSGNTYYANWAKGRFTISKSSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCASDTNNGWLGQFNLWGQGTLVTVSSASTKGPSV
FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH

NHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:521)。

[1007] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变重链序列:QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTGSGFSFSSIAYMCWIRQAPGKGLEWIGCIGSGSGNTYYANWAKGRFTISKSSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCASDTNNGWLGQFNLWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:522)。

[1008] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有与Ab14相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列:ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:530)。

[1009] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的轻链序列:ADIVMTQTPASVSAAVGGTVTINCQASQSISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCQGYYSVTTNTYGNTFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:541)。

[1010] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变轻链序列:ADIVMTQTPASVSAAVGGTVTINCQASQSISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCQGYYSVTTNTYGNTFGGGTEVVVK(SEQ ID NO:542)。

[1011] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其与Ab14结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列:RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:550)。

[1012] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有对应于重链序列SEQ ID NO:521的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:524;SEQ ID NO:526;和SEQ ID NO:528中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:522,和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:541的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:544;SEQ ID NO:546;和SEQ ID NO:548中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:542;或含有与其至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成:上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90%或95%相同的序列中的一个或多个的组合。

[1013] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:521或可变重链序列SEQ ID NO:522的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:523;SEQ ID NO:525;SEQ ID NO:527;和SEQ ID NO:529中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:541或可变轻链序列SEQ ID NO:542的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:543;SEQ ID NO:545;SEQ ID NO:547;和SEQ ID NO:549中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或

与其至少80％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[1014] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成：上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[1015] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:521或SEQ ID NO:522或与其至少90％或95％相同的多肽。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:541或SEQ ID NO:542或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[1016] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:521或可变重链序列SEQ ID NO:522的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:524；SEQ ID NO:526；和SEQ ID NO:528中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1017] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:541或可变轻链序列SEQ ID NO:542的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:544；SEQ ID NO:546；和SEQ ID NO:548中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1018] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:521或可变重链序列SEQ ID NO:522的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:523；SEQ ID NO:525；SEQ ID NO:527；和SEQ ID NO:529中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1019] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:541或可变轻链序列SEQ ID NO:542的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:543；SEQ ID NO:545；SEQ ID NO:547；和SEQ ID NO:549中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1020] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:522；可变轻链区SEQ ID NO:542；可变重链区SEQ ID NO:522的互补决定区(SEQ ID NO:524；SEQ ID NO:526；和SEQ ID NO:528)；和可变轻链区SEQ ID NO:542的互补决定区(SEQ ID NO:544；SEQ ID NO:546；和SEQ ID NO:548)或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[1021] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:522；可变轻链区SEQ ID NO:542；可变重链区SEQ ID NO:522的框架区(SEQ ID NO:523；SEQ ID NO:525；SEQ ID NO:527；和SEQ ID NO:529)；和可变轻链区SEQ ID NO:542的框架区(SEQ ID NO:543；SEQ ID NO:545；SEQ ID NO:547；和SEQ ID NO:549)或与其至少90％或95％相同的序列。

[1022] 在本发明的一特别优选实施方案中，抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:521和SEQ ID NO:541或者由SEQ ID NO:521和SEQ ID NO:541组成的Ab14，或包含Ab14的CDR且具有至少

一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段，或为与Ab14竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，优选是含有与Ab14的序列至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的抗体，或与Ab14结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[1023] 在本发明的另一特别优选实施方案中，抗体片段包含以下或者由以下组成：对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab14而言，Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:522和可变轻链序列SEQ ID NO:542或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:522和/或SEQ ID NO:542的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[1024] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab14来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab14的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母，如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1025] 在另一实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸，所述抗体多肽包括Ab14的重链和/或轻链以及片段；变体；上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[1026] 抗体Ab15

[1027] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有包含下述序列的重链序列：QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSSSYWICWVRQAPGKGLEWIACIDAGNSGSTYYASWAKGRFTISKASSTTVTLQMTSLTAADTATYFCASDLNDGWLGQFNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:561)。

[1028] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变重链序列：QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSSSYWICWVRQAPGKGLEWIACIDAGNSGSTYYASWAKGRFTISKASSTTVTLQMTSLTAADTATYFCASDLNDGWLGQFNLWGPGTLVTVSS(SEQ ID NO:562)。

[1029] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有与Ab15相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列：ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:570)。

[1030] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的轻链序列：ANIVMTQTPSPVSGAVGGTVTIKCQASQSISDYLAWYQQKPGQPPKLLIYRA

STLASGVPSRFRGSGSGTEYTLTITDLECADAATYYCQSYYSVTTNTYGNTFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:581)。

[1031] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变轻链序列:ANIVMTQTPSPVSGAVGGTVTIKCQASQSISDYLAWYQQKPGQPPKLL IYRASTLASGVPSRFRGSGSGTEYTLTITDLECADAATYYCQSYYSVTTNTYGNTFGGGTEVVVK(SEQ ID NO: 582)。

[1032] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其与Ab15结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列:RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:590)。

[1033] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有对应于重链序列SEQ ID NO:561的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO: 564;SEQ ID NO:566;和SEQ ID NO:568中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:562,和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:581的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:584;SEQ ID NO:586;和SEQ ID NO:588中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:582;或含有与其至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成:上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90%或95%相同的序列中的一个或多个的组合。

[1034] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:561或可变重链序列SEQ ID NO:562的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:563;SEQ ID NO:565;SEQ ID NO: 567;和SEQ ID NO:569中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:581或可变轻链序列SEQ ID NO:582的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:583;SEQ ID NO:585;SEQ ID NO:587;和SEQ ID NO:589中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[1035] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成:上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[1036] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:561或SEQ ID NO:562或与其至少90%或95%相同的多肽。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO: 581或SEQ ID NO:582或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的多肽。

[1037] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:561或可变重链序列SEQ ID NO:562的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:564;SEQ ID NO:566;和SEQ ID NO:568中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1038] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以

下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:581或可变轻链序列SEQ ID NO:582的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:584;SEQ ID NO:586;和SEQ ID NO:588中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1039] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:561或可变重链序列SEQ ID NO:562的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:563;SEQ ID NO:565;SEQ ID NO:567;和SEQ ID NO:569中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1040] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:581或可变轻链序列SEQ ID NO:582的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:583;SEQ ID NO:585;SEQ ID NO:587;和SEQ ID NO:589中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1041] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:562;可变轻链区SEQ ID NO:582;可变重链区SEQ ID NO:562的互补决定区(SEQ ID NO:564;SEQ ID NO:566;和SEQ ID NO:568);和可变轻链区SEQ ID NO:582的互补决定区(SEQ ID NO:584;SEQ ID NO:586;和SEQ ID NO:588)或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。

[1042] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:562;可变轻链区SEQ ID NO:582;可变重链区SEQ ID NO:562的框架区(SEQ ID NO:563;SEQ ID NO:565;SEQ ID NO:567;和SEQ ID NO:569);和可变轻链区SEQ ID NO:582的框架区(SEQ ID NO:583;SEQ ID NO:585;SEQ ID NO:587;和SEQ ID NO:589)或与其至少90%或95%相同的序列。

[1043] 在本发明的一特别优选实施方案中,抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:561和SEQ ID NO:581或者由SEQ ID NO:561和SEQ ID NO:581组成的Ab15,或包含Ab15的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段,或为与Ab15竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体,优选是含有与Ab15的序列至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的抗体,或与Ab15结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[1044] 在本发明的另一特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或者由以下组成:对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab15而言,Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:562和可变轻链序列SEQ ID NO:582或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:562和/或SEQ ID NO:582的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[1045] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab15来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab15的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母,如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1046] 在另一实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多

核苷酸，所述抗体多肽包括Ab15的重链和/或轻链以及片段；变体；上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[1047] 抗体Ab16

[1048] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有包含下述序列的重链序列：QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFSSDYWICWVRQAPGKGLEWIGCIRDGGGSYYANWAKGRLTISMTSSTTVGLKMTSLTAADTATYFCASDINDGWLGQFNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:601)。

[1049] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变重链序列：QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFSSDYWICWVRQAPGKGLEWIGCIRDGGGSYYANWAKGRLTISMTSSTTVGLKMTSLTAADTATYFCASDINDGWLGQFNLWGPGTLVTVSS(SEQ ID NO:602)。

[1050] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列：ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:610)。

[1051] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的轻链序列：ADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQSYYSVTTVTYGNTFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:621)。

[1052] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变轻链序列：ADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQSYYSVTTVTYGNTFGGGTEVVVK(SEQ ID NO:622)。

[1053] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其与Ab16结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列：RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:630)。

[1054] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有对应于重链序列SEQ ID NO:601的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:604；SEQ ID NO:606；和SEQ ID NO:608中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ

ID NO:602,和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:621的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:624;SEQ ID NO:626;和SEQ ID NO:628中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:622;或含有与其至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成:上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90%或95%相同的序列中的一个或多个的组合。

[1055] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:601或可变重链序列SEQ ID NO:602的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:603;SEQ ID NO:605;SEQ ID NO:607;和SEQ ID NO:609中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:621或可变轻链序列SEQ ID NO:622的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:623;SEQ ID NO:625;SEQ ID NO:627;和SEQ ID NO:629中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[1056] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成:上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[1057] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:601或SEQ ID NO:602或与其至少90%或95%相同的多肽。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:621或SEQ ID NO:622或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的多肽。

[1058] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:601或可变重链序列SEQ ID NO:602的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:604;SEQ ID NO:606;和SEQ ID NO:608中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1059] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:621或可变轻链序列SEQ ID NO:622的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:624;SEQ ID NO:626;和SEQ ID NO:628中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1060] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:601或可变重链序列SEQ ID NO:602的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:603;SEQ ID NO:605;SEQ ID NO:607;和SEQ ID NO:609中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1061] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:621或可变轻链序列SEQ ID NO:622的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:623;SEQ ID NO:625;SEQ ID NO:627;和SEQ ID NO:629中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1062] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:602;可变轻链区SEQ

ID NO:622;可变重链区SEQ ID NO:602的互补决定区(SEQ ID NO:604;SEQ ID NO:606;和SEQ ID NO:608);和可变轻链区SEQ ID NO:622的互补决定区(SEQ ID NO:624;SEQ ID NO:626;和SEQ ID NO:628)或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。

[1063] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:602;可变轻链区SEQ ID NO:622;可变重链区SEQ ID NO:602的框架区(SEQ ID NO:603;SEQ ID NO:605;SEQ ID NO:607;和SEQ ID NO:609);和可变轻链区SEQ ID NO:622的框架区(SEQ ID NO:623;SEQ ID NO:625;SEQ ID NO:627;和SEQ ID NO:629)或与其至少90%或95%相同的序列。

[1064] 在本发明的一特别优选实施方案中,抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:601和SEQ ID NO:621或者由SEQ ID NO:601和SEQ ID NO:621组成的Ab16,或包含Ab16的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段,或为与Ab16竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体,优选是含有与Ab16的序列至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的抗体,或与Ab16结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[1065] 在本发明的另一特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或者由以下组成:对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab16而言,Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:602和可变轻链序列SEQ ID NO:622或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:602和/或SEQ ID NO:622的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[1066] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab16来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab16的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母,如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1067] 在另一实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸,所述抗体多肽包括Ab16的重链和/或轻链以及片段;变体;上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[1068] 抗体Ab17

[1069] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有包含下述序列的重链序列:QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSSSYWICWVRQAPGKGLEWIGCIRPGSADYYASWAKGRFTISRASSSTVTLQMTSLTAADTATYFCASDINDGWLGQFNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:641)。

[1070] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变重链序列:QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSSSYWICWVRQAPGKGLEW

IGCIRPGSADYYASWAKGRFTISRASSSTVTLQMTSLTAADTATYFCASDINDGWLGQFNLWGPGTLVTVSS(SEQ ID NO:642)。

[1071] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有与Ab17相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列:ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPFPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:650)。

[1072] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的轻链序列:ADVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASLSIADYLAWYLQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFKGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYCQSYYSVTTNTYGNTFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:661)。

[1073] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变轻链序列:ADVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASLSIADYLAWYLQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFKGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYCQSYYSVTTNTYGNTFGGGTEVVVK(SEQ ID NO:662)。

[1074] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其与Ab17结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列:RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:670)。

[1075] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有对应于重链序列SEQ ID NO:641的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:644;SEQ ID NO:646;和SEQ ID NO:648中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:642,和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:661的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:664;SEQ ID NO:666;和SEQ ID NO:668中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:662;或含有与其至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成:上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90%或95%相同的序列中的一个或多个的组合。

[1076] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:641或可变重链序列SEQ ID NO:642的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:643;SEQ ID NO:645;SEQ ID NO:647;和SEQ ID NO:649中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:661或可变轻链序列SEQ ID NO:662的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:663;SEQ ID NO:665;SEQ ID NO:667;和SEQ ID NO:669中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[1077] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由

以下组成：上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[1078] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:641或SEQ ID NO:642或与其至少90％或95％相同的多肽。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:661或SEQ ID NO:662或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[1079] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:641或可变重链序列SEQ ID NO:642的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:644；SEQ ID NO:646；和SEQ ID NO:648中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1080] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:661或可变轻链序列SEQ ID NO:662的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:664；SEQ ID NO:666；和SEQ ID NO:668中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1081] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:641或可变重链序列SEQ ID NO:642的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:643；SEQ ID NO:645；SEQ ID NO:647；和SEQ ID NO:649中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1082] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:661或可变轻链序列SEQ ID NO:662的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:663；SEQ ID NO:665；SEQ ID NO:667；和SEQ ID NO:669中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1083] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:642；可变轻链区SEQ ID NO:662；可变重链区SEQ ID NO:642的互补决定区(SEQ ID NO:644；SEQ ID NO:646；和SEQ ID NO:648)；和可变轻链区SEQ ID NO:662的互补决定区(SEQ ID NO:664；SEQ ID NO:666；和SEQ ID NO:668)或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[1084] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:642；可变轻链区SEQ ID NO:662；可变重链区SEQ ID NO:642的框架区(SEQ ID NO:643；SEQ ID NO:645；SEQ ID NO:647；和SEQ ID NO:649)；和可变轻链区SEQ ID NO:662的框架区(SEQ ID NO:663；SEQ ID NO:665；SEQ ID NO:667；和SEQ ID NO:669)或与其至少90％或95％相同的序列。

[1085] 在本发明的一特别优选实施方案中，抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:641和SEQ ID NO:661或者由SEQ ID NO:641和SEQ ID NO:661组成的Ab17，或包含Ab17的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段，或为与Ab17竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，优选是含有与Ab17的序列至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的抗体，或与Ab17结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[1086] 在本发明的另一特别优选实施方案中，抗体片段包含以下或者由以下组成：对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab17而言，Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:642和可变轻链序列SEQ ID NO:662或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:642和/或SEQ ID NO:662的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[1087] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab17来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab17的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母，如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1088] 在另一实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸，所述抗体多肽包括Ab17的重链和/或轻链以及片段；变体；上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[1089] 抗体Ab18

[1090] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有包含下述序列的重链序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYWICWVRQAPGKGLEWIGCIRDGGGTYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASDINDGWLGQFNLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:681)。

[1091] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变重链序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYWICWVRQAPGKGLEWIGCIRDGGGTYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASDINDGWLGQFNLWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:682)。

[1092] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有与Ab18相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列：ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:690)。

[1093] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的轻链序列：ADIVMTQSPSSLSASVGDRVTIKCQASQSISAYLAWYQQKPGKVPKLLIYRAYTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYYSVTTNTYGNTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:701)。

[1094] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变轻链序列：ADIVMTQSPSSLSASVGDRVTIKCQASQSISAYLAWYQQKPGKVPKLLIYRAYTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYYSVTTNTYGNTFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:702)。

[1095] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其与Ab18结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列：RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:710)。

[1096] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有对应于重链序列SEQ ID NO:681的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:684;SEQ ID NO:686;和SEQ ID NO:688中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:682，和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:701的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:704;SEQ ID NO:706;和SEQ ID NO:708中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:702;或含有与其至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成：上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90％或95％相同的序列中的一个或多个的组合。

[1097] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:681或可变重链序列SEQ ID NO:682的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:683;SEQ ID NO:685;SEQ ID NO:687;和SEQ ID NO:689中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:701或可变轻链序列SEQ ID NO:702的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:703;SEQ ID NO:705;SEQ ID NO:707;和SEQ ID NO:709中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[1098] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成：上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[1099] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:681或SEQ ID NO:682或与其至少90％或95％相同的多肽。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:701或SEQ ID NO:702或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[1100] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:681或可变重链序列SEQ ID NO:682的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:684;SEQ ID NO:686;和SEQ ID NO:688中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1101] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:701或可变轻链序列SEQ ID NO:702的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:704;SEQ ID NO:706;和SEQ ID NO:708中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1102] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:681或可变重链序列SEQ ID NO:682的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:683；SEQ ID NO:685；SEQ ID NO:687；和SEQ ID NO:689中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1103] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:701或可变轻链序列SEQ ID NO:702的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:703；SEQ ID NO:705；SEQ ID NO:707；和SEQ ID NO:709中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1104] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:682；可变轻链区SEQ ID NO:702；可变重链区SEQ ID NO:682的互补决定区(SEQ ID NO:684；SEQ ID NO:686；和SEQ ID NO:688)；和可变轻链区SEQ ID NO:702的互补决定区(SEQ ID NO:704；SEQ ID NO:706；和SEQ ID NO:708)或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[1105] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:682；可变轻链区SEQ ID NO:702；可变重链区SEQ ID NO:682的框架区(SEQ ID NO:683；SEQ ID NO:685；SEQ ID NO:687；和SEQ ID NO:689)；和可变轻链区SEQ ID NO:702的框架区(SEQ ID NO:703；SEQ ID NO:705；SEQ ID NO:707；和SEQ ID NO:709)或与其至少90％或95％相同的序列。

[1106] 在本发明的一特别优选实施方案中，抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:681和SEQ ID NO:701或者由SEQ ID NO:681和SEQ ID NO:701组成的Ab18，或包含Ab18的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段，或为与Ab18竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，优选是含有与Ab18的序列至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的抗体，或与Ab18结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[1107] 在本发明的另一特别优选实施方案中，抗体片段包含以下或者由以下组成：对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab18而言，Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:682和可变轻链序列SEQ ID NO:702或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:682和/或SEQ ID NO:702的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[1108] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab18来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab18的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母，如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1109] 在另一实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸，所述抗体多肽包括Ab18的重链和/或轻链以及片段；变体；上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[1110] 抗体Ab19

[1111] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有包含下述序列的重链序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSSYAMGWVRQAPGKGLEYIGIIVSYGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARDLDAQSSGYYGAFNIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:721)。

[1112] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变重链序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSSYAMGWVRQAPGKGLEYIGIIVSYGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARDLDAQSSGYYGAFNIWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:722)。

[1113] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有与Ab19相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列：ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:730)。

[1114] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的轻链序列：DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYAASPLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYGSSNIAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:741)。

[1115] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变轻链序列：DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYAASPLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYGSSNIAFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:742)。

[1116] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其与Ab19结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列：RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:750)。

[1117] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有对应于重链序列SEQ ID NO:721的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:724;SEQ ID NO:726;和SEQ ID NO:728中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:722，和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:741的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:744;SEQ ID NO:746;和SEQ ID NO:748中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:742;或含有与其至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体

或其片段包含以下或者由以下组成：上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90％或95％相同的序列中的一个或多个的组合。

[1118] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:721或可变重链序列SEQ ID NO:722的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:723;SEQ ID NO:725;SEQ ID NO:727;和SEQ ID NO:729中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:741或可变轻链序列SEQ ID NO:742的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:743;SEQ ID NO:745;SEQ ID NO:747;和SEQ ID NO:749中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[1119] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成：上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[1120] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:721或SEQ ID NO:722或与其至少90％或95％相同的多肽。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:741或SEQ ID NO:742或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[1121] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:721或可变重链序列SEQ ID NO:722的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:724;SEQ ID NO:726;和SEQ ID NO:728中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1122] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:741或可变轻链序列SEQ ID NO:742的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:744;SEQ ID NO:746;和SEQ ID NO:748中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1123] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:721或可变重链序列SEQ ID NO:722的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:723;SEQ ID NO:725;SEQ ID NO:727;和SEQ ID NO:729中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1124] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:741或可变轻链序列SEQ ID NO:742的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:743;SEQ ID NO:745;SEQ ID NO:747;和SEQ ID NO:749中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1125] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:722;可变轻链区SEQ ID NO:742;可变重链区SEQ ID NO:722的互补决定区(SEQ ID NO:724;SEQ ID NO:726;和SEQ ID NO:728)；和可变轻链区SEQ ID NO:742的互补决定区(SEQ ID NO:744;SEQ ID NO:746;和SEQ ID NO:748)或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[1126] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个

实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:722；可变轻链区SEQ ID NO:742；可变重链区SEQ ID NO:722的框架区(SEQ ID NO:723；SEQ ID NO:725；SEQ ID NO:727；和SEQ ID NO:729)；和可变轻链区SEQ ID NO:742的框架区(SEQ ID NO:743；SEQ ID NO:745；SEQ ID NO:747；和SEQ ID NO:749)或与其至少90％或95％相同的序列。

[1127] 在本发明的一特别优选实施方案中，抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:721和SEQ ID NO:741或者由SEQ ID NO:721和SEQ ID NO:741组成的Ab19，或包含Ab19的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段，或为与Ab19竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，优选是含有与Ab19的序列至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的抗体，或与Ab19结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[1128] 在本发明的另一特别优选实施方案中，抗体片段包含以下或者由以下组成：对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab19而言，Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:722和可变轻链序列SEQ ID NO:742或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:722和/或SEQ ID NO:742的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[1129] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab19来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab19的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NS0或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母，如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1130] 在另一实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸，所述抗体多肽包括Ab19的重链和/或轻链以及片段；变体；上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[1131] 抗体Ab20

[1132] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有包含下述序列的重链序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSSYAMGWVRQAPGKGLEYIGIIVSYGPTYYASWAKGRFTISRDNSKSTVYLQMNSLRAEDTATYFCARDLDAQSSGYYGAFNIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:761)。

[1133] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变重链序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSSYAMGWVRQAPGKGLEYIGIIVSYGPTYYASWAKGRFTISRDNSKSTVYLQMNSLRAEDTATYFCARDLDAQSSGYYGAFNIWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:762)。

[1134] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有与Ab20相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:770)。

[1135] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的轻链序列:DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYAAS PLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYGSSNIAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC(SEQ ID NO:781)。

[1136] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变轻链序列:DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLI YAASPLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYGSSNIAFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:782)。

[1137] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其与Ab20结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列:RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:790)。

[1138] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有对应于重链序列SEQ ID NO:761的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:764;SEQ ID NO:766;和SEQ ID NO:768中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:762,和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:781的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:784;SEQ ID NO:786;和SEQ ID NO:788中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:782;或含有与其至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成:上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90%或95%相同的序列中的一个或多个的组合。

[1139] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:761或可变重链序列SEQ ID NO:762的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:763;SEQ ID NO:765;SEQ ID NO:767;和SEQ ID NO:769中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:781或可变轻链序列SEQ ID NO:782的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:783;SEQ ID NO:785;SEQ ID NO:787;和SEQ ID NO:789中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[1140] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成:上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[1141] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:761或SEQ ID NO:762或与其至少90%或95%相同的多肽。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:

781或SEQ ID NO:782或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[1142] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:761或可变重链序列SEQ ID NO:762的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:764；SEQ ID NO:766；和SEQ ID NO:768中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1143] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:781或可变轻链序列SEQ ID NO:782的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:784；SEQ ID NO:786；和SEQ ID NO:788中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1144] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:761或可变重链序列SEQ ID NO:762的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:763；SEQ ID NO:765；SEQ ID NO:767；和SEQ ID NO:769中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1145] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:781或可变轻链序列SEQ ID NO:782的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:783；SEQ ID NO:785；SEQ ID NO:787；和SEQ ID NO:789中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1146] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:762；可变轻链区SEQ ID NO:782；可变重链区SEQ ID NO:762的互补决定区(SEQ ID NO:764；SEQ ID NO:766；和SEQ ID NO:768)；和可变轻链区SEQ ID NO:782的互补决定区(SEQ ID NO:784；SEQ ID NO:786；和SEQ ID NO:788)或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[1147] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:762；可变轻链区SEQ ID NO:782；可变重链区SEQ ID NO:762的框架区(SEQ ID NO:763；SEQ ID NO:765；SEQ ID NO:767；和SEQ ID NO:769)；和可变轻链区SEQ ID NO:782的框架区(SEQ ID NO:783；SEQ ID NO:785；SEQ ID NO:787；和SEQ ID NO:789)或与其至少90％或95％相同的序列。

[1148] 在本发明的一特别优选实施方案中，抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:761和SEQ ID NO:781或者由SEQ ID NO:761和SEQ ID NO:781组成的Ab20，或包含Ab20的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段，或为与Ab20竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，优选是含有与Ab20的序列至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的抗体，或与Ab20结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[1149] 在本发明的另一特别优选实施方案中，抗体片段包含以下或者由以下组成：对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab20而言，Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:762和可变轻链序列SEQ ID NO:782或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:762和/或SEQ ID NO:782的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[1150] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab20来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab20的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NS0或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母,如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1151] 在另一实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸,所述抗体多肽包括Ab20的重链和/或轻链以及片段;变体;上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[1152] 抗体Ab21

[1153] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有包含下述序列的重链序列:QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMNWVRQAPGKGLEWIGAIR SSGATFFASWVNGRFTISKTSTTVDLKITSPTPEDTATYFCARDTNDGWYINRLDLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:801)。

[1154] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变重链序列:QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMNWVRQAPGKGLEWIG AIRSSGATFFASWVNGRFTISKTSTTVDLKITSPTPEDTATYFCARDTNDGWYINRLDLWGPGTLVTVSS(SEQ ID NO:802)。

[1155] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有与Ab21相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列:ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:810)。

[1156] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的轻链序列:AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSKSVYSNYLSWFQQKPGQPPKFLIYKA STLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGGDTNISDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:821)。

[1157] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变轻链序列:AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSKSVYSNYLSWFQQKPGQPPKFL IYKASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGGDTNISDNAFGGGTEVVVK(SEQ ID NO: 822)。

[1158] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其与

Ab21结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列：RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:830)。

[1159] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有对应于重链序列SEQ ID NO:801的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:804;SEQ ID NO:806;和SEQ ID NO:808中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:802，和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:821的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:824;SEQ ID NO:826;和SEQ ID NO:828中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:822;或含有与其至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成：上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90％或95％相同的序列中的一个或多个的组合。

[1160] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:801或可变重链序列SEQ ID NO:802的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:803;SEQ ID NO:805;SEQ ID NO:807;和SEQ ID NO:809中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:821或可变轻链序列SEQ ID NO:822的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:823;SEQ ID NO:825;SEQ ID NO:827;和SEQ ID NO:829中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[1161] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成：上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[1162] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:801或SEQ ID NO:802或与其至少90％或95％相同的多肽。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:821或SEQ ID NO:822或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[1163] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:801或可变重链序列SEQ ID NO:802的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:804;SEQ ID NO:806;和SEQ ID NO:808中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1164] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:821或可变轻链序列SEQ ID NO:822的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:824;SEQ ID NO:826;和SEQ ID NO:828中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1165] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:801或可变重链序列SEQ ID NO:802的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:803;SEQ ID NO:805;SEQ ID NO:807;和SEQ ID NO:809中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1166] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包

含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:821或可变轻链序列SEQ ID NO:822的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:823;SEQ ID NO:825;SEQ ID NO:827;和SEQ ID NO:829中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1167] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:802;可变轻链区SEQ ID NO:822;可变重链区SEQ ID NO:802的互补决定区(SEQ ID NO:804;SEQ ID NO:806;和SEQ ID NO:808);和可变轻链区SEQ ID NO:822的互补决定区(SEQ ID NO:824;SEQ ID NO:826;和SEQ ID NO:828)或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。

[1168] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:802;可变轻链区SEQ ID NO:822;可变重链区SEQ ID NO:802的框架区(SEQ ID NO:803;SEQ ID NO:805;SEQ ID NO:807;和SEQ ID NO:809);和可变轻链区SEQ ID NO:822的框架区(SEQ ID NO:823;SEQ ID NO:825;SEQ ID NO:827;和SEQ ID NO:829)或与其至少90%或95%相同的序列。

[1169] 在本发明的一特别优选实施方案中,抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:801和SEQ ID NO:821或者由SEQ ID NO:801和SEQ ID NO:821组成的Ab21,或包含Ab21的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段,或为与Ab21竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体,优选是含有与Ab21的序列至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的抗体,或与Ab21结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[1170] 在本发明的另一特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或者由以下组成:对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab21而言,Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:802和可变轻链序列SEQ ID NO:822或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:802和/或SEQ ID NO:822的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[1171] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab21来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab21的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母,如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1172] 在另一实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸,所述抗体多肽包括Ab21的重链和/或轻链以及片段;变体;上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[1173] 抗体Ab22

[1174] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有包含下述序列的重链序列:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYAMNWVRQAPGKGLEWIGAIR SSGATFFASSVNGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARDTNDGWYINRLDLWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV

NHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:841)。

[1175] 在一个实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变重链序列:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYAMNWVRQAPGKGLEWI GAIRSSGATFFASSVNGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARDTNDGWYINRLDLWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:842)。

[1176] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其具有与Ab22相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列:ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:850)。

[1177] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的轻链序列:AVLTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSKSVYSNYLSWFQQKPGKAPKFLIYKAS TLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCAGGDTNIADNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(SEQ ID NO:861)。

[1178] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有包含下述序列的可变轻链序列:AVLTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSKSVYSNYLSWFQQKPGKAPKFLI YKASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCAGGDTNIADNAFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:862)。

[1179] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其与Ab22结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列:RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:870)。

[1180] 在另一实施方案中,本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段,其含有对应于重链序列SEQ ID NO:841的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:844;SEQ ID NO:846;和SEQ ID NO:848中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:842,和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:861的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:864;SEQ ID NO:866;和SEQ ID NO:868中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:862;或含有与其至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成:上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90%或95%相同的序列中的一个或多个的组合。

[1181] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:841或可变重链序列SEQ ID NO:842的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:843;SEQ ID NO:845;SEQ ID NO:847;和SEQ ID NO:849中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:861

或可变轻链序列SEQ ID NO:862的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:863;SEQ ID NO:865;SEQ ID NO:867;和SEQ ID NO:869中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[1182] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成:上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[1183] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:841或SEQ ID NO:842或与其至少90%或95%相同的多肽。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:861或SEQ ID NO:862或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的多肽。

[1184] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:841或可变重链序列SEQ ID NO:842的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:844;SEQ ID NO:846;和SEQ ID NO:848中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1185] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:861或可变轻链序列SEQ ID NO:862的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:864;SEQ ID NO:866;和SEQ ID NO:868中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1186] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:841或可变重链序列SEQ ID NO:842的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:843;SEQ ID NO:845;SEQ ID NO:847;和SEQ ID NO:849中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1187] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:861或可变轻链序列SEQ ID NO:862的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:863;SEQ ID NO:865;SEQ ID NO:867;和SEQ ID NO:869中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1188] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:842;可变轻链区SEQ ID NO:862;可变重链区SEQ ID NO:842的互补决定区(SEQ ID NO:844;SEQ ID NO:846;和SEQ ID NO:848);和可变轻链区SEQ ID NO:862的互补决定区(SEQ ID NO:864;SEQ ID NO:866;和SEQ ID NO:868)或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。

[1189] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成:以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):可变重链区SEQ ID NO:842;可变轻链区SEQ ID NO:862;可变重链区SEQ ID NO:842的框架区(SEQ ID NO:843;SEQ ID NO:845;SEQ ID NO:847;和SEQ ID NO:849);和可变轻链区SEQ ID NO:862的框架区(SEQ ID NO:863;SEQ ID NO:865;SEQ ID NO:867;和SEQ ID NO:869)或与其至少90%或95%相同的序列。

[1190] 在本发明的一特别优选实施方案中，抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:841和SEQ ID NO:861或者由SEQ ID NO:841和SEQ ID NO:861组成的Ab22，或包含Ab22的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段，或为与Ab22竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，优选是含有与Ab22的序列至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的抗体，或与Ab22结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[1191] 在本发明的另一特别优选实施方案中，抗体片段包含以下或者由以下组成：对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab22而言，Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:842和可变轻链序列SEQ ID NO:862或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:842和/或SEQ ID NO:862的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[1192] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab22来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab22的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母，如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1193] 在另一实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸，所述抗体多肽包括Ab22的重链和/或轻链以及片段；变体；上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[1194] 抗体Ab23

[1195] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有包含下述序列的重链序列：QSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSFSSGYYMCWVRQAPGKGLEWIACIY AGSGGSTFFANWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDGGYAGYGYAFFNLWGPGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:881)。

[1196] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变重链序列：QSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSFSSGYYMCWVRQAPGKGLEWI ACIYAGSGGSTFFANWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDGGYAGYGYAFFNLWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO:882)。

[1197] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有与Ab23相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列：ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:890)。

[1198] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的轻链序列：DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASERIYSGLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGVPSRFKGSGSGTDFTLTISDLECDDAAIYYCQCTYYGSSYPNVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:901)。

[1199] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变轻链序列：DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASERIYSGLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGVPSRFKGSGSGTDFTLTISDLECDDAAIYYCQCTYYGSSYPNVFGGGTEVVVK(SEQ ID NO:902)。

[1200] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其与Ab23结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列：RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:910)。

[1201] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有对应于重链序列SEQ ID NO:881的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:884;SEQ ID NO:886;和SEQ ID NO:888中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:882，和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:901的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:904;SEQ ID NO:906;和SEQ ID NO:908中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:902;或含有与其至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成：上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90％或95％相同的序列中的一个或多个的组合。

[1202] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:881或可变重链序列SEQ ID NO:882的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:883;SEQ ID NO:885;SEQ ID NO:887;和SEQ ID NO:889中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:901或可变轻链序列SEQ ID NO:902的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:903;SEQ ID NO:905;SEQ ID NO:907;和SEQ ID NO:909中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[1203] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成：上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[1204] 在本发明的另一实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:881或SEQ ID NO:882或与其至少90％或95％相同的多肽。在本发明的另一实施方案中，本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成：多肽序列SEQ ID NO:901或SEQ ID NO:902或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的多肽。

[1205] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:881或可变重链序列SEQ ID NO:882的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:884;SEQ ID NO:886;和SEQ ID NO:888中的

一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1206] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:901或可变轻链序列SEQ ID NO:902的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:904；SEQ ID NO:906；和SEQ ID NO:908中的一个、两个或三个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1207] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于重链序列SEQ ID NO:881或可变重链序列SEQ ID NO:882的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:883；SEQ ID NO:885；SEQ ID NO:887；和SEQ ID NO:889中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1208] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成：对应于轻链序列SEQ ID NO:901或可变轻链序列SEQ ID NO:902的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:903；SEQ ID NO:905；SEQ ID NO:907；和SEQ ID NO:909中的一个、两个、三个或四个或与其至少90％或95％相同的序列。

[1209] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:882；可变轻链区SEQ ID NO:902；可变重链区SEQ ID NO:882的互补决定区(SEQ ID NO:884；SEQ ID NO:886；和SEQ ID NO:888)；和可变轻链区SEQ ID NO:902的互补决定区(SEQ ID NO:904；SEQ ID NO:906；和SEQ ID NO:908)或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[1210] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:882；可变轻链区SEQ ID NO:902；可变重链区SEQ ID NO:882的框架区(SEQ ID NO:883；SEQ ID NO:885；SEQ ID NO:887；和SEQ ID NO:889)；和可变轻链区SEQ ID NO:902的框架区(SEQ ID NO:903；SEQ ID NO:905；SEQ ID NO:907；和SEQ ID NO:909)或与其至少90％或95％相同的序列。

[1211] 在本发明的一特别优选实施方案中，抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:881和SEQ ID NO:901或者由SEQ ID NO:881和SEQ ID NO:901组成的Ab23，或包含Ab23的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段，或为与Ab23竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，优选是含有与Ab23的序列至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的抗体，或与Ab23结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[1212] 在本发明的另一特别优选实施方案中，抗体片段包含以下或者由以下组成：对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab23而言，Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:882和可变轻链序列SEQ ID NO:902或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:882和/或SEQ ID NO:902的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[1213] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab23来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab23的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母，如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。

适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1214] 在另一实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸，所述抗体多肽包括Ab23的重链和/或轻链以及片段；变体；上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[1215] 抗体Ab24

[1216] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有包含下述序列的重链序列：QSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSFSSGYYMCWVRQAPGKGLEWIACIY AGSGGSTFFANWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDGGYAGYGYAFFNLWGPGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:921)。

[1217] 在一个实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变重链序列：QSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSFSSGYYMCWVRQAPGKGLEWI ACIYAGSGGSTFFANWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDGGYAGYGYAFFNLWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO:922)。

[1218] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其具有与Ab24相同的表位特异性且含有包含下述序列的恒定重链序列：ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:930)。

[1219] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的轻链序列：DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASERIYSGLAWYQQKPGQPPKLLIYGAS TLASGVPSRFKGSGSGTDFTLTISDLECDDAAIYYCQATYYGSSYPNVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:941)。

[1220] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含有包含下述序列的可变轻链序列：DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASERIYSGLAWYQQKPGQPPKLLI YGASTLASGVPSRFKGSGSGTDFTLTISDLECDDAAIYYCQATYYGSSYPNVFGGGTEVVVK(SEQ ID NO: 942)。

[1221] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其与Ab24结合相同的表位且含有包含下述序列的恒定轻链序列：RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:950)。

[1222] 在另一实施方案中，本发明包括对PCSK9具有结合特异性的抗体和抗体片段，其含

有对应于重链序列SEQ ID NO:921的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:924;SEQ ID NO:926;和SEQ ID NO:928中的一个、两个或三个或其含有可变重链序列SEQ ID NO:922,和/或其进一步含有对应于轻链序列SEQ ID NO:941的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:944;SEQ ID NO:946;和SEQ ID NO:948中的一个、两个或三个或其含有可变轻链序列SEQ ID NO:942;或含有与其至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗体或片段。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或者由以下组成:上述例示可变重链和可变轻链序列、或重链和轻链序列、或与其至少90%或95%相同的序列中的一个或多个的组合。

[1223] 本发明进一步涵盖包含对应于重链序列SEQ ID NO:921或可变重链序列SEQ ID NO:922的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:923;SEQ ID NO:925;SEQ ID NO:927;和SEQ ID NO:929中的一个、两个、三个或四个;和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:941或可变轻链序列SEQ ID NO:942的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:943;SEQ ID NO:945;SEQ ID NO:947;和SEQ ID NO:949中的一个、两个、三个或四个;或这些多肽序列或与其至少80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列的组合的抗PCSK9抗体和抗体片段。

[1224] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体和抗体片段或其片段包含以下或者由以下组成:上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90%或95%相同的序列的组合。

[1225] 在本发明的另一实施方案中,本发明的抗PCSK9抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:921或SEQ ID NO:922或与其至少90%或95%相同的多肽。在本发明的另一实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或者由以下组成:多肽序列SEQ ID NO:941或SEQ ID NO:942或与其至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的多肽。

[1226] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:921或可变重链序列SEQ ID NO:922的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:924;SEQ ID NO:926;和SEQ ID NO:928中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1227] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:941或可变轻链序列SEQ ID NO:942的互补决定区(CDR或高变区)的多肽序列SEQ ID NO:944;SEQ ID NO:946;和SEQ ID NO:948中的一个、两个或三个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1228] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于重链序列SEQ ID NO:921或可变重链序列SEQ ID NO:922的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:923;SEQ ID NO:925;SEQ ID NO:927;和SEQ ID NO:929中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1229] 在本发明的另一实施方案中,对PCSK9具有结合特异性的主题抗体或抗体片段包含以下或者由以下组成:对应于轻链序列SEQ ID NO:941或可变轻链序列SEQ ID NO:942的框架区(FR或恒定区)的多肽序列SEQ ID NO:943;SEQ ID NO:945;SEQ ID NO:947;和SEQ ID NO:949中的一个、两个、三个或四个或与其至少90%或95%相同的序列。

[1230] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个

实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:922；可变轻链区SEQ ID NO:942；可变重链区SEQ ID NO:922的互补决定区(SEQ ID NO:924；SEQ ID NO:926；和SEQ ID NO:928)；和可变轻链区SEQ ID NO:942的互补决定区(SEQ ID NO:944；SEQ ID NO:946；和SEQ ID NO:948)或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[1231] 本发明也涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的抗体的片段包含以下或者由以下组成：以下抗体片段中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：可变重链区SEQ ID NO:922；可变轻链区SEQ ID NO:942；可变重链区SEQ ID NO:922的框架区(SEQ ID NO:923；SEQ ID NO:925；SEQ ID NO:927；和SEQ ID NO:929)；和可变轻链区SEQ ID NO:942的框架区(SEQ ID NO:943；SEQ ID NO:945；SEQ ID NO:947；和SEQ ID NO:949)或与其至少90％或95％相同的序列。

[1232] 在本发明的一特别优选实施方案中，抗PCSK9抗体是包含SEQ ID NO:921和SEQ ID NO:941或者由SEQ ID NO:921和SEQ ID NO:941组成的Ab24，或包含Ab24的CDR且具有至少一种本文所述生物活性的抗体或抗体片段，或为与Ab24竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，优选是含有与Ab24的序列至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列的抗体，或与Ab24结合PCSK9上的相同或重叠表位的抗体。

[1233] 在本发明的另一特别优选实施方案中，抗体片段包含以下或者由以下组成：对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。就抗体Ab24而言，Fab片段优选包括可变重链序列SEQ ID NO:922和可变轻链序列SEQ ID NO:942或与其至少90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。本发明的这个实施方案还包括含有SEQ ID NO:922和/或SEQ ID NO:942的添加、缺失和变体且保留对PCSK9的结合特异性的Fab。

[1234] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab24来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab24的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如单倍体或二倍体酵母，如单倍体或二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1235] 在另一实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸，所述抗体多肽包括Ab24的重链和/或轻链以及片段；变体；上述FR、CDR、可变重链和可变轻链序列、以及重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部或与其至少90％或95％相同的序列的组合。

[1236] 在另一实施方案中，本发明涵盖一种分离的抗PCSK9抗体，其包含选自以下的V_H多肽序列：SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:242、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:322、SEQ ID NO:362、SEQ ID NO:402、SEQ ID NO:442、SEQ ID NO:482、SEQ ID NO:522、SEQ ID NO:562、SEQ ID NO:602、SEQ ID NO:642、SEQ ID NO:692、SEQ ID NO:732、SEQ ID NO:772、SEQ ID NO:812、SEQ ID NO:852、SEQ ID NO:892、SEQ ID NO:932或其变体；并且还包含选自以下的V_L多肽序列：SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:182、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:342、SEQ ID NO:382、SEQ ID NO:422、SEQ ID NO:462、SEQ ID NO:502、SEQ ID NO:542、SEQ ID NO:582、SEQ ID NO:622、SEQ ID NO:662、

SEQ ID NO:702、SEQ ID NO:742、SEQ ID NO:782、SEQ ID NO:822、SEQ ID NO:862、SEQ ID NO:902、SEQ ID NO:942或其变体，其中所述V_H或V_L多肽中的一个或多个框架残基(FR残基)和/或CDR残基已被另一氨基酸残基取代，从而产生特异性结合PCSK9的抗PCSK9抗体。本发明也包括这些抗体的人源化和嵌合形式。嵌合抗体和人源化抗体可包括源于IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgG5、IgG6、IgG7、IgG8、IgG9、IgG10、IgG11、IgG12、IgG13、IgG14、IgG15、IgG16、IgG17、IgG18或IgG19恒定区的Fc。

[1237] 在本发明的一个实施方案中，嵌合抗体或人源化抗体或片段或V_H或V_L多肽是来源于或源于一种或多种兔抗体，例如自克隆兔B细胞群体分离的兔抗体。

[1238] 在一些方面，本发明包含一种包含编码本发明的抗PCSK9抗体或其片段的核酸分子的载体。在一些实施方案中，本发明包含一种包含编码本发明的抗PCSK9抗体或其片段的核酸分子的宿主细胞。

[1239] 在一些方面，本发明包含一种本发明的分离的抗体或抗体片段，其与本文公开的本发明的抗体或抗体片段竞争结合PCSK9。

[1240] 在一些方面，本发明包含一种编码根据本发明的抗体或抗体片段的核酸分子。

[1241] 在一些方面，本发明包含一种包含至少一种本发明的抗体或抗体片段的药物组合物或诊断组合物。

[1242] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防患者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，其包括向有需要的患者施用有效量的至少一种本发明的分离的抗体或抗体片段。

[1243] 在一些方面，本发明包含一种在受试者中抑制PCSK9与LDLR的结合的方法，其包括施用有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段。

[1244] 在一些方面，本发明包含一种选择性结合PCSK9的本发明的抗体或抗体片段，其中所述本发明的抗体或抗体片段结合PCSK9的K_D小于100pM。

[1245] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与另一活性药剂，例如升高LDLR蛋白质的可用性或降低血清胆固醇的药剂同时或依序施用有需要的受试者。

[1246] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，所述方法包括向受试者施用有效量的至少一种如本文公开的本发明的抗体或抗体片段。

[1247] 在一些方面，本发明涉及本文所述的抗体或与其竞争或具有相同或重叠表位特异性的抗体，优选包含一种例示抗PCSK9抗体或抗体片段的一个或全部CDR的抗体或抗体片段、或更优选包含一种或多种与本文所述的任何VH、VL和CDR多肽具有至少80％、90％或95％同一性的可变或CDR序列的抗体的用途，且涉及编码这些抗体和抗体片段的多核苷酸和含有所述多核苷酸的宿主细胞。本发明的一优选实施方案涉及能够结合PCSK9且优选抑制、阻断或中和PCSK9的生物活性或阻断或抑制PCSK9与LDLR的结合的嵌合或人源化抗体及其片段(如Fab或Fv或单价片段)。

[1248] 在一些方面，本发明包含一种竞争结合PCSK9或与本发明的抗体或抗体片段结合PCSK9上的相同或重叠表位的分离的抗体或抗体片段。

[1249] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防患者的与血清胆固醇水平升高相关的病

状的方法，其包括向有需要的患者施用有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段。

[1250] 在一些方面，本发明包含一种在有需要的受试者中抑制PCSK9与LDLR的结合的方法，其包括施用有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段。

[1251] 在一些方面，本发明包含一种本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段，其结合PCSK9的KD小于100nM。

[1252] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段与另一活性药剂，例如降低胆固醇水平或升高LDLR蛋白质的可用性的药剂同时或依序施用有需要的受试者。

[1253] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，所述方法包括向受试者施用有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段。

[1254] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段与升高LDLR蛋白质的可用性的另一药剂同时或依序施用受试者。

[1255] 在一些方面，本发明包含一种增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法，所述方法包括向受试者施用有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或抗体片段。

[1256] 在一些方面，本发明包含一种增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法，所述方法包括将有效量的至少一种根据本发明的至少一种抗PCSK9抗体或抗体片段与升高LDLR蛋白质的可用性的药剂同时或依序施用受试者。

[1257] 在一些方面，本发明还提供通过与其它药剂组合施用至少一种根据本发明的至少一种抗PCSK9抗体或抗体片段来预防或治疗与PCSK9相关的疾病和病症的方法，所述疾病和病症为例如与PCSK9水平增加或降低和/或PCSK9基因中影响PCSK9蛋白质表达、一级序列和/或功能的突变相关的疾病。

[1258] 在其它方面，本发明提供使用主题抗PCSK9抗体和抗体片段来治疗或预防胆固醇或脂质体内恒定的病症和与其相关的病症和并发症的方法，所述病症和并发症为例如高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、豆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、代谢综合征、急性冠脉综合征、血管发炎、黄瘤和相关病状。

[1259] 在其它特定方面，本发明提供治疗或预防胆固醇或脂质体内恒定的病症和与其相关的病症和并发症的方法，所述病症和并发症为例如高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、豆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、代谢综合征、急性冠脉综合征、血管发炎、黄瘤和如肥胖症、高血压、糖尿病的其它病状，其中受试者用主题抗PCSK9抗体和抗体片段与用于治疗所述病症的其它药物的组合进行治疗，所述药物例如像士他汀、ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂(ARB)、抗心律不整剂、抗血小板药物、阿司匹林、β阻断剂、胺碘达隆、地高辛、阿司匹林、抗凝剂、地高辛、利尿剂、心脏衰竭药物、血管舒张剂、血液稀释剂、其它抗胆固醇药物(如消胆胺(考来烯胺)、吉非罗齐(诺衡、吉考)、欧妙考和泛双硫醇)、其它抗高血压药、抗致糖尿药物(如α-葡萄糖苷酶抑制剂、双胍、二肽基肽酶-4抑制剂、胰岛素疗法、氯茴苯酸、磺酰脲和噻唑啶二酮)和用于治疗其中所治疗个体可能具有高胆固醇的病状的其它药物。

[1260] ACE抑制剂可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用，其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用，ACE抑制剂包括例如：开搏通（卡托普利）、泛利尿（依那普利）、普尼尔、捷赐瑞（赖诺普利）、洛丁新（贝那普利）、蒙诺普利（福辛普利）、阿泰斯（雷米普利）、阿库普利（喹那普利）、阿森（培哚普利）、玛维克（群多普利）、尤瓦斯克（莫西普利）。

[1261] ARB可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用，其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用，ARB包括例如：科扎尔（洛沙坦）、代厄文（缬沙坦）、安博诺（伊贝沙坦）、阿塔坎德（坎地沙坦）和美压定（替米沙坦）。

[1262] 抗心律不整剂可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用，抗心律不整剂包括例如：坦布考（氟卡胺）、普鲁卡比（普鲁卡因胺）、可达龙（胺碘达隆）和贝塔派斯（索他洛尔）。

[1263] 可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用的抗血小板药物包括例如：，其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用。

[1264] 可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用的抗凝剂包括：组织纤维蛋白溶酶原活化剂（TPA）、替奈替普酶、阿替普酶、尿激酶、瑞替普酶和链激酶，其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用。

[1265] β-阻断剂可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用，其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用，β-阻断剂包括例如：塞克洛尔（醋丁洛尔）、泽贝塔（比索洛尔）、普莱洛克（艾司洛尔）、心得尔（普萘洛尔）、天诺敏（阿替洛尔）、乐莫丁、特雷待特（拉贝洛尔）、可里格（卡维洛尔）、诺普色和托普洛尔-XL（美托洛尔）。

[1266] 可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用的钙通道阻断剂包括例如：诺和克（胺氯地平）、波依定（非洛地平）、卡地赞姆、卡地赞姆CD、卡地赞姆SR、代乐卡XR、地尔替XT、地尔扎克（地尔硫卓）、卡兰、卡兰SR、科维拉-HS、异搏定、异搏定SR、维尔宁、维尔宁PM（维拉帕米）、埃达立特、埃达立特CC、普罗卡地、普罗卡地XL（硝苯地平）、卡丁、卡丁SR（尼卡地平）、苏拉（尼索地平）、瓦斯科（苄普地尔）和为士他汀胆固醇药物与胺氯地平的组合的卡度特，其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用。

[1267] 可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用的利尿剂包括：例如速尿（呋塞米）、普麦西（布美他尼）、迪马代克（托塞米）、利尿得（氢氯噻嗪）、扎罗宁（美托拉宗）和安体舒通（螺内酯），其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用。

[1268] 可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用的心脏衰竭药物包括例如独步催（多巴酚丁胺）和普利玛科（米力农），其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用。

[1269] 可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用的血管舒张剂包括例如代拉曲特-SR、艾叟-彼得、艾叟雷特、艾索彼得、艾索地尔、艾叟曲特、索比曲特（二硝酸异山梨醇酯）、依姆多（单硝酸异山梨醇酯）和比地尔（含二硝酸异山梨醇酯的联胺肼），其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用。

[1270] 可与主题抗PCSK9抗体和抗体片段组合使用的血液稀释剂包括例如华法林（库马定）、肝素、洛文诺斯和弗拉格敏，其中所述部分可通过相同或不同施药手段共同或分开施用。

[1271] 在其它方面，本发明还提供与任何上述或其它活性剂联合使用主题抗体和抗体片段来改良与心脏病风险增加相关的血液胆固醇指主题方法，其中所述部分可通过相同或不

同施药手段共同或分开施用。这些指标包括但不限于高总胆固醇、高LDL、高总胆固醇与HDL比率和高LDL-C与HDL比率。

[1272] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体蛋白质或片段和另一活性剂的药物组合物，所述活性剂为例如一种上文鉴定的活性剂，例如升高LDLR蛋白质水平的可用性的药剂或阻断或抑制胆固醇合成的药剂。在一些实施方案中，阻断胆固醇合成的药剂包括士他汀。在一些情况下，士他汀可潜在地进一步升高LDLR水平。在一些实施方案中，士他汀选自由阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素他汀、辛伐他汀及其某一组合组成的组。在一些实施方案中，士他汀进一步与烟酸、吸收抑制剂(依折麦布)、脂质调节剂或其组合进行组合。在一些实施方案中，升高LDLR蛋白质水平的可用性的药剂包括细胞激素(如制瘤素M)或激素(如雌激素)和/或草本部分(如小蘗碱)。

[1273] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体蛋白质或其片段或变体和增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂的药物组合物。在一些实施方案中，增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂包括贝特。在一些实施方案中，贝特选自由苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐、非诺贝特及其某一组合组成的组。

[1274] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体蛋白质或片段和胆汁酸螯合剂的药物组合物。在一些实施方案中，胆汁螯合剂选自由消胆胺、考来维仑、考来替泊及其某一组合组成的组。

[1275] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或抗体片段和降低胆固醇在肠中的吸收的药剂的药物组合物。在一些实施方案中，降低胆固醇在肠中的吸收的药剂是依折麦布。

[1276] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和降低胆固醇水平的药剂的药物组合物。在一些实施方案中，降低胆固醇水平的药剂选自由某些抗精神病药剂、某些HIV蛋白酶抑制剂、膳食要素(如高果糖、蔗糖、胆固醇或某些脂肪酸)和某些针对RXR、RAR、LXR、FXR的核受体激动剂和拮抗剂组成的组。

[1277] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和PPARγ激动剂、PPARα/γ激动剂、角鲨烯(squalene)合成酶抑制剂、CETP抑制剂、抗高血压药、抗糖尿病药剂(如磺酰脲、胰岛素、GLP-1类似物、DDPIV抑制剂)、ApoB调节剂、MTP抑制剂、阻塞性动脉硬化治疗剂或其组合的药物组合物。

[1278] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和增加HDL水平的药剂的药物组合物。在一些实施方案中，增加HDL水平的药剂是也称为烟碱酸的烟酸。在一些实施方案中，烟酸是缓慢释放制剂。

[1279] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂的药物组合物。在一些实施方案中，抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂是阿西莫司。

[1280] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和降低脂质在肠中的吸收的药剂的药物组合物。在一些实施方案中，降低脂质在肠中的吸收的药剂选自由奥利斯泰、利普司他汀及其某一组合组成的组。

[1281] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂的药物组合物。在一些实施方案中，作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的

药剂是胺氯地平。

[1282] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和至少一种其它药剂的药物组合物，其中所述组合允许减轻至少一种其它药剂的不合需要的副作用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂是同时施用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段或其片段或变体和至少一种其它药剂不同时施用，其中本发明的抗体或抗体片段是在施用至少一种其它药剂之前或之后施用。

[1283] 在一些方面，本发明包含一种包含本发明的抗体或片段和至少一种治疗与胆固醇异常相关的病状或治疗其中个体常具有高胆固醇的病状的其它药剂的药物组合物。举例来说，本发明的抗体蛋白质或其片段或变体可与其它药物组合或共施用，所述药物如ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂(ARB)、抗心律不整剂、抗血小板药物、阿司匹林、β阻断剂、胺碘达隆、地高辛、阿司匹林、抗凝剂、地高辛、利尿剂、心脏衰竭药物、血管舒张剂、血液稀释剂、其它抗胆固醇药物(如消胆胺(考来烯胺)、吉非罗齐(诺衡、吉考)、欧妙考和泛双硫醇)、其它抗高血压药、抗致糖尿药物(如α-葡萄糖苷酶抑制剂、双胍、二肽基肽酶-4抑制剂、胰岛素疗法、氯茴苯酸、磺酰脲和噻唑啶二酮)或用于治疗其中所治疗个体可能具有高胆固醇的病状的其它药物。所述药物的实例是在上文中鉴定。在一些实施方案中，本发明的抗体或片段和至少一种其它药剂不同时施用，其中本发明的抗体或抗体片段是在施用至少一种其它药剂之前或之后施用。

[1284] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防患者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，其包括向有需要的患者施用有效量的至少一种如本文公开的本发明的分离的抗体或抗体片段。在一些实施方案中，病状是高胆固醇血症。

[1285] 在一些方面，本发明的抗PCSK9抗体或片段结合PCSK9的KD小于约100nM。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段结合PCSK9的KD在约10与约100nM之间。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段结合PCSK9的KD小于约10nM。在一些实施方案中，结合PCSK9的抗体或片段的KD在约1与约10nM之间。在一些实施方案中，结合PCSK9的本发明的抗PCSK9抗体或片段的KD小于约1nM。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段的KD在约0.1与约1nM之间。在一些实施方案中，结合PCSK9的本发明的抗PCSK9抗体或片段的KD在约0.1与约0.5nM之间。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段结合PCSK9的KD在约0.01与约0.1nM之间。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段结合PCSK9的KD在约0.1与约10nM之间。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段结合PCSK9的KD在0.120与约7.99nM之间。

[1286] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与降低胆固醇且任选进一步升高LDLR蛋白质的可用性的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇且任选升高LDLR蛋白质的可用性的药剂包括士他汀。在一些实施方案中，士他汀选自由阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素他汀、辛伐他汀及其某一组合组成的组。在一些实施方案中，士他汀与烟酸、吸收抑制剂(依折麦布)、脂质调节剂或其组合进行组合。在一些实施方案中，升高LDLR蛋白质水平的可用性的药剂包括某些细胞激素(如制瘤素M)、雌激素和/或某些草本成分(如小檗碱)。

[1287] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂包括贝特。在一些实施方案中，贝特选自由苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐、非诺贝特及其某一组合组成的组。

[1288] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与胆汁螯合剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，胆汁螯合剂选自由消胆胺、考来维仑、考来替泊及其某一组合组成的组。

[1289] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的分离的抗PCSK9抗体或片段与降低胆固醇在肠中的吸收的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇在肠中的吸收的药剂是依折麦布。

[1290] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与降低胆固醇水平的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇水平的药剂选自由某些抗精神病药剂、某些HIV蛋白酶抑制剂、膳食要素(如高果糖、蔗糖、胆固醇或某些脂肪酸)和某些针对RXR、RAR、LXR、FXR的核受体激动剂和拮抗剂组成的组。

[1291] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与增加HDL水平的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，增加HDL水平的药剂是也称为烟碱酸的烟酸。在一些实施方案中，烟酸是缓慢释放制剂。

[1292] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂是阿西莫司。

[1293] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与降低脂质在肠中的吸收的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，降低脂质在肠中的吸收的药剂选自由奥利斯泰、利普司他汀及其某一组合组成的组。

[1294] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂是胺氯地平。

[1295] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与至少一种其它药剂同时或依序施用有需要的受试者，其中所述组合允许减轻至少一种其它药剂的不

合需要的副作用。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段和至少一种其它药剂是同时施用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂不同时施用，其中本发明的抗PCSK9抗体或片段是在施用至少一种其它药剂之前或之后施用。

[1296] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法。所述方法包括向受试者施用有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段。

[1297] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与降低胆固醇且任选进一步升高LDLR蛋白质的可用性的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇且进一步任选升高LDLR蛋白质的可用性的药剂包括士他汀。在一些实施方案中，士他汀选自由阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素他汀、辛伐他汀及其某一组合组成的组。在一些实施方案中，士他汀与烟酸、吸收抑制剂(依折麦布)、脂质调节剂或其组合进行组合。在一些实施方案中，升高LDLR蛋白质水平的可用性的药剂包括某些细胞激素(如制瘤素M)、雌激素和/或某些草本成分(如小檗碱)。

[1298] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂包括贝特。在一些实施方案中，贝特选自由苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐、非诺贝特及其某一组合组成的组。

[1299] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与胆汁酸螯合剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，胆汁螯合剂选自由消胆胺、考来维仑、考来替泊及其某一组合组成的组。

[1300] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种根据本发明的至少一种抗PCSK9抗体或片段与降低胆固醇在肠中的吸收的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇在肠中的吸收的药剂是依折麦布。

[1301] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少本发明的抗PCSK9抗体或片段与降低胆固醇水平的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇水平的药剂选自由某些抗精神病药剂、某些HIV蛋白酶抑制剂、膳食要素(如高果糖、蔗糖、胆固醇或某些脂肪酸)和某些针对RXR、RAR、LXR、FXR的核受体激动剂和拮抗剂组成的组。

[1302] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与增加HDL水平的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，增加HDL水平的药剂是也称为烟碱酸的烟酸。在一些实施方案中，烟酸是缓慢释放制剂。

[1303] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂是阿西莫司。

[1304] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有

效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与降低脂质在肠中的吸收的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，降低脂质在肠中的吸收的药剂选自由奥利斯泰、利普司他汀及其某一组合组成的组。

[1305] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂是胺氯地平。

[1306] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗PCSK9抗体或片段与至少一种其它药剂同时或依序施用受试者，其中所述组合允许减轻至少一种其它药剂的不合需要的副作用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂是同时施用。在一些实施方案中，本发明的抗PCSK9抗体或片段和至少一种其它药剂不同时施用，其中本发明的抗体或抗体片段是在施用至少一种其它药剂之前或之后施用。

[1307] 在一些方面，本发明包含一种通过向受试者施用有效量的至少一种如本文提供的本发明的抗PCSK9抗体或片段来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。

[1308] 在一些方面，本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与升高LDLR蛋白质的可用性或降低胆固醇的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中，降低胆固醇的药剂包括士他汀。在一些实施方案中，士他汀选自由阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素他汀、辛伐他汀及其某一组合组成的组。在一些实施方案中，士他汀与烟酸、吸收抑制剂(依折麦布)、脂质调节剂或其组合进行组合。在一些实施方案中，升高LDLR蛋白质水平的可用性的药剂包括某些细胞激素(如制瘤素M)、雌激素和/或某些草本成分(如小檗碱)。

[1309] 在一些方面，本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中，增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂包括贝特。在一些实施方案中，贝特选自由苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐、非诺贝特及其某一组合组成的组。

[1310] 在一些方面，本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与胆汁酸螯合剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中，胆汁螯合剂选自由消胆胺、考来维仑、考来替泊及其某一组合组成的组。

[1311] 在一些方面，本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与降低胆固醇在肠中的吸收的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中，降低胆固醇在肠中的吸收的药剂是依折麦布。

[1312] 在一些方面，本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与降低胆固醇水平的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中，降低胆固醇水平的药剂选自由某些抗精神病药剂、某些HIV蛋白酶抑制剂、膳食要素(如高果糖、蔗糖、胆固醇或某些脂肪酸)和某些针对RXR、RAR、LXR、FXR的核受体激动剂和拮抗剂组成的组。

[1313] 在一些方面，本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与增加HDL水平的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中，增加HDL水平的药剂是也称为烟碱酸的烟酸。在一些实施方案中，烟酸是缓慢释放制剂。

[1314] 在一些方面，本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中，抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂是阿西莫司。

[1315] 在一些方面，本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与降低脂质在肠中的吸收的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中，降低脂质在肠中的吸收的药剂选自由奥利斯泰、利普司他汀及其某一组合组成的组。

[1316] 在一些方面，本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中，作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂是胺氯地平。

[1317] 在一些方面，本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与至少一种其它药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法，其中所述组合允许减轻至少一种其它药剂的不合需要的副作用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂是同时施用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂不同时施用，其中本发明的抗体或抗体片段是在施用至少一种其它药剂之前或之后施用。

[1318] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，所述方法包括将有效量的至少一种如本文公开的本发明的分离的抗体或抗体片段与升高LDLR蛋白质的可用性或降低血清胆固醇的另一药剂同时或依序施用受试者。

[1319] 在一些方面，本发明包含一种增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法，所述方法包括向受试者施用有效量的至少一种如本文公开的本发明的分离的抗体或抗体片段。

[1320] 在一些方面，本发明包含一种增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法，所述方法包括将有效量的至少一种如本文公开的本发明的分离的抗体或抗体片段与升高LDLR蛋白质的可用性的药剂同时或依序施用受试者。

[1321] 在一些方面，本发明包含一种包含如本文公开的本发明的抗体或抗体片段和阻断或抑制胆固醇合成或升高LDLR可用性的药剂的药物组合物或诊断组合物。在一些实施方案中，阻断或抑制胆固醇合成的药剂包括士他汀且也可增加LDLR的可用性。在一些实施方案中，士他汀选自由阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素他汀、辛伐他汀及其某一组合组成的组。在一些实施方案中，士他汀与烟酸、吸收抑制剂(依折麦布)、脂质调节剂或其组合进行组合。在一些实施方案中，升高LDLR蛋白质水平的可用性的药剂包括某些细胞激素(如制瘤素M)、雌激素和/或某些草本成分(如小檗碱)。

[1322] 在一些方面，本发明包含一种包含如本文公开的本发明的抗体或抗体片段和增加

高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂的药物组合物或诊断组合物。在一些实施方案中，增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂包括贝特。在一些实施方案中，贝特选自由苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐、非诺贝特及其某一组合组成的组。

[1323] 在一些方面，本发明包含一种包含如本文公开的本发明的抗体或抗体片段和胆汁酸螯合剂的药物组合物或诊断组合物。在一些实施方案中，胆汁螯合剂选自由消胆胺、考来维仑、考来替泊及其某一组合组成的组。

[1324] 在一些方面，本发明包含一种包含如本文公开的本发明的抗体或抗体片段和降低胆固醇在肠中的吸收的药剂的药物组合物或诊断组合物。在一些实施方案中，降低胆固醇在肠中的吸收的药剂是依折麦布。

[1325] 在一些方面，本发明包含一种包含如本文公开的本发明的抗体或抗体片段和降低胆固醇水平的药剂的药物组合物或诊断组合物。在一些实施方案中，降低胆固醇水平的药剂选自由某些抗精神病药剂、某些HIV蛋白酶抑制剂、膳食要素(如高果糖、蔗糖、胆固醇或某些脂肪酸)和某些针对RXR、RAR、LXR、FXR的核受体激动剂和拮抗剂组成的组。

[1326] 在一些方面，本发明包含一种包含如本文公开的本发明的抗体或抗体片段和增加HDL水平的药剂的药物组合物或诊断组合物。在一些实施方案中，增加HDL水平的药剂是也称为烟碱酸的烟酸。在一些实施方案中，烟酸是缓慢释放制剂。

[1327] 在一些方面，本发明包含一种包含如本文公开的本发明的抗体或抗体片段和抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂的药物组合物或诊断组合物。在一些实施方案中，抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂是阿西莫司。

[1328] 在一些方面，本发明包含一种包含如本文公开的本发明的抗体或抗体片段和降低脂质在肠中的吸收的药剂的药物组合物或诊断组合物。在一些实施方案中，降低脂质在肠中的吸收的药剂选自由奥利斯泰、利普司他汀及其某一组合组成的组。

[1329] 在一些方面，本发明包含一种包含如本文公开的本发明的抗体或抗体片段和作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂的药物组合物或诊断组合物。在一些实施方案中，作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂是胺氯地平。

[1330] 在一些方面，本发明包含一种包含如本文公开的本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂的药物组合物或诊断组合物，其中所述组合允许减轻至少一种其它药剂的不合需要的副作用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂是同时施用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂不同时施用，其中本发明的抗体或抗体片段是在施用至少一种其它药剂之前或之后施用。

[1331] 在某一方面，本发明包含一种制备如本文所述的本发明的抗体或抗体片段的方法，其包括自分泌所述本发明的抗体或抗体片段的宿主细胞制备所述本发明的抗体或抗体片段的步骤。

[1332] 在某一方面，本发明包含一种包含至少一种如本文所述的本发明的抗体或抗体片段和药学上可接受的赋形剂的药物组合物或诊断组合物。在一些实施方案中，药物组合物或诊断组合物还包含另一活性药剂。在一些实施方案中，所述另一活性药剂选自由放射性同位素、放射性核种、毒素或治疗和化学治疗基团组成的组。

[1333] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防患者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法。所述方法包括向有需要的患者施用有效量的至少一种如本文公开的本发明的分离的抗体或抗体片段。在一些实施方案中，病状是高胆固醇血症。

[1334] 在一些方面，本发明包含一种在患者中抑制PCSK9与LDLR的结合的方法，其包括施用有效量的至少一种依据本文所述的本发明的抗体或抗体片段。

[1335] 在某一方面，本发明包含一种结合PCSK9的KD小于100nM的本发明的抗体或抗体片段。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段进行结合的KD小于10nM。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段进行结合的KD小于5nM。

[1336] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本文所述的本发明的分离的抗体或抗体片段与升高LDLR蛋白质的可用性或阻断或抑制胆固醇合成的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，阻断或抑制胆固醇合成的药剂包括士他汀。在一些实施方案中，士他汀选自由阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素他汀、辛伐他汀及其某一组合组成的组。在一些实施方案中，士他汀与烟酸、吸收抑制剂(依折麦布)、脂质调节剂或其组合进行组合。在一些实施方案中，升高LDLR蛋白质水平的可用性的药剂包括某些细胞激素(如制瘤素M)、雌激素和/或某些草本成分(如小檗碱)。

[1337] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本文所述的本发明的分离的抗体或抗体片段与增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂包括贝特。在一些实施方案中，贝特选自由苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐、非诺贝特及其某一组合组成的组。

[1338] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本文所述的本发明的分离的抗体或抗体片段与胆汁酸螯合剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，胆汁螯合剂选自由消胆胺、考来维仑、考来替泊及其某一组合组成的组。

[1339] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本文所述的本发明的分离的抗体或抗体片段与降低胆固醇在肠中的吸收的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇在肠中的吸收的药剂是依折麦布。

[1340] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本文所述的本发明的分离的抗体或抗体片段与降低胆固醇水平的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇水平的药剂选自由某些抗精神病药剂、某些HIV蛋白酶抑制剂、膳食要素(如高果糖、蔗糖、胆固醇或某些脂肪酸)和某些针对RXR、RAR、LXR、FXR的核受体激动剂和拮抗剂组成的组。

[1341] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本文所述的本发明的分离的抗体或抗体片

段与增加HDL水平的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，增加HDL水平的药剂是也称为烟碱酸的烟酸。在一些实施方案中，烟酸是缓慢释放制剂。

[1342] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本文所述的本发明的分离的抗体或抗体片段与抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂是阿西莫司。

[1343] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本文所述的本发明的分离的抗体或抗体片段与降低脂质在肠中的吸收的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，降低脂质在肠中的吸收的药剂选自由奥利斯泰、利普司他汀及其某一组合组成的组。

[1344] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本文所述的本发明的分离的抗体或抗体片段与作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂同时或依序施用有需要的受试者。在一些实施方案中，作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂是胺氯地平。

[1345] 在一些方面，本发明包含一种治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种本文所述的本发明的分离的抗体或抗体片段与至少一种其它药剂同时或依序施用有需要的受试者，其中所述组合允许减轻至少一种其它药剂的不合需要的副作用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂是同时施用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂不同时施用，其中本发明的抗体或抗体片段是在施用至少一种其它药剂之前或之后施用。

[1346] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法。所述方法包括向受试者施用有效量的至少一种如本文所述的本发明的分离的抗体或抗体片段。

[1347] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与升高LDLR蛋白质的可用性或阻断或抑制胆固醇合成的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，阻断或抑制胆固醇合成的药剂包括士他汀。在一些实施方案中，士他汀选自由阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素他汀、辛伐他汀及其某一组合组成的组。在一些实施方案中，士他汀与烟酸、吸收抑制剂(依折麦布)、脂质调节剂或其组合进行组合。在一些实施方案中，升高LDLR蛋白质水平的可用性的药剂包括某些细胞激素(如制瘤素M)、雌激素和/或某些草本成分(如小檗碱)。

[1348] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂包括贝特。在一些实施方案中，贝特选自由苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐、非诺贝特及其某一组合组成的组。

[1349] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与胆汁酸螯合剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，胆汁螯合剂选自由消胆胺、考来维仑、考来替泊及其某一组合组成的组。

[1350] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与降低胆固醇在肠中的吸收的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇在肠中的吸收的药剂是依折麦布。

[1351] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与降低胆固醇水平的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，降低胆固醇水平的药剂选自由某些抗精神病药剂、某些HIV蛋白酶抑制剂、膳食要素(如高果糖、蔗糖、胆固醇或某些脂肪酸)和某些针对RXR、RAR、LXR、FXR的核受体激动剂和拮抗剂组成的组。

[1352] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与增加HDL水平的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，增加HDL水平的药剂是也称为烟碱酸的烟酸。在一些实施方案中，烟酸是缓慢释放制剂。

[1353] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂是阿西莫司。

[1354] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与降低脂质在肠中的吸收的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，降低脂质在肠中的吸收的药剂选自由奥利斯泰、利普司他汀及其某一组合组成的组。

[1355] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂同时或依序施用受试者。在一些实施方案中，作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂是胺氯地平。

[1356] 在一些方面，本发明包含一种降低受试者的血清胆固醇水平的方法，其包括将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与至少一种其它药剂同时或依序施用受试者，其中所述组合允许减轻至少一种其它药剂的不合需要的副作用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂是同时施用。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂不同时施用，其中本发明的抗体或抗体片段是在施用至少一种其它药剂之前或之后施用。

[1357] 在一些方面，本发明包含一种通过向受试者施用有效量的至少一种如本文提供的本发明的分离的抗体或抗体片段来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。

[1358] 在一些方面，本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与升高LDLR蛋白质的可用性或阻断或抑制胆固醇合成的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中，阻断或抑制胆固醇合成的药剂包括士他汀。在一些实施方案中，士他汀选自由阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素他汀、辛伐他汀及其某一组合组成的组。在一些实施方案中，士他汀与烟酸、吸收抑制剂(依折麦布)、脂质调节剂或其组合进行组合。在一些实施方案中，升高LDLR蛋白质水平的可用性的药剂包括某些细胞激素(如制瘤素M)、雌激素

和/或某些草本成分(如小檗碱)。

[1359] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,增加高密度脂蛋白(HDL)和/或降低三酸甘油酯水平的药剂包括贝特。在一些实施方案中,贝特选自由苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐、非诺贝特及其某一组合组成的组。

[1360] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与胆汁酸螯合剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,胆汁螯合剂选自由消胆胺、考来维仑、考来替泊及其某一组合组成的组。

[1361] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与降低胆固醇在肠中的吸收的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,降低胆固醇在肠中的吸收的药剂是依折麦布。

[1362] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与降低胆固醇水平的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,降低胆固醇水平的药剂选自由某些抗精神病药剂、某些HIV蛋白酶抑制剂、膳食要素(如高果糖、蔗糖、胆固醇或某些脂肪酸)和某些针对RXR、RAR、LXR、FXR的核受体激动剂和拮抗剂组成的组。

[1363] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与增加HDL水平的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,增加HDL水平的药剂是也称为烟碱酸的烟酸。在一些实施方案中,烟酸是缓慢释放制剂。

[1364] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,抑制肝三酸甘油酯产生和/或极低密度脂蛋白(VLDL)分泌的药剂是阿西莫司。

[1365] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与降低脂质在肠中的吸收的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,降低脂质在肠中的吸收的药剂选自由奥利斯泰、利普司他汀及其某一组合组成的组。

[1366] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法。在一些实施方案中,作为抗高血压药和/或治疗绞痛症的药剂是胺氯地平。

[1367] 在一些方面,本发明包含一种通过将有效量的至少一种本发明的抗体或抗体片段与至少一种其它药剂同时或依序施用受试者来增加受试者的LDLR蛋白质水平的方法,其中所述组合允许减轻至少一种其它药剂的不合需要的副作用。在一些实施方案中,本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂是同时施用。在一些实施方案中,本发明的抗体或抗体片段和至少一种其它药剂不同时施用,其中本发明的抗体或抗体片段是在施用至少一种其它药剂之前或之后施用。

[1368] 在一些方面，本发明包含一种结合PCSK9且降低PCSK9对LDLR的低密度脂蛋白受体(LDLR)降低作用的中和抗体。在一些实施方案中，抗体特异性结合PCSK9。在一些实施方案中，抗体结合PCSK9的催化结构域。

[1369] 在一些方面，本发明包含一种结合包含氨基酸序列SEQ ID NO:961的PCSK9蛋白质的本发明的分离的中和抗体或抗体片段，其中所述本发明的中和抗体或抗体片段使PCSK9降低LDLR水平的能力降低。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段是本发明的LDLR非竞争性中和抗体或抗体片段。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段是本发明的LDLR竞争性中和抗体或抗体片段。

[1370] 在一些方面，本发明包含一种结合包含氨基酸序列SEQ ID NO:962的PCSK9蛋白质的本发明的分离的中和抗体或抗体片段，其中所述本发明的中和抗体或抗体片段使PCSK9对LDLR的LDLR降低作用降低。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段是本发明的LDLR非竞争性中和抗体或抗体片段。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段是本发明的LDLR竞争性中和抗体或抗体片段。

[1371] 在一些方面，本发明包含一种包含结晶PCSK9蛋白质和结合PCSK9的本发明的抗体或抗体片段的组合物。所述组合物包含结晶PCSK9蛋白质以使PCSK9蛋白质的三维结构可在约2.2埃或更好的分辨率上加以确定。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段是抗体或其片段。

[1372] 在一些方面，本发明包含如本文所述的本发明的抗体或抗体片段用于制备用于降低血清胆固醇的药剂的用途。

[1373] 在一些方面，本发明包含如本文所述的本发明的抗体或抗体片段用于制备用于治疗或预防受试者的与血清胆固醇水平升高相关的病状的药剂的用途。

[1374] 本发明抗体及其片段可经翻译后修饰以添加效应物部分(如化学接头)、可检测部分(如荧光染料、酶、底物、生物发光物质、放射性物质和化学发光部分)、或功能性部分(如抗生蛋白链菌素、抗生物素蛋白、生物素、细胞毒素、细胞毒性剂和放射性物质)。

[1375] 抗体或其片段也可经化学修饰以提供其它优势，如多肽的溶解度、稳定性和循环时间(体内半衰期)增加或免疫原性降低(参见美国专利号4,179,337)。用于衍生化的化学部分可选自水溶性聚合物，如聚乙二醇、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇等。抗体及其片段可在分子内的随机位置上或在分子内的预定位置上修饰且可包括一个、两个、三个或更多个连接的化学部分。

[1376] 聚合物可具有任何分子量，且可分支或未分支。对于聚乙二醇，优选分子量在约1kDa与约100kDa之间(术语“约”指示在聚乙二醇的制剂中，一些分子的分子量将比所述分子量大，一些将比所述分子量小)以易于处理和制造。视所需治疗概况而定(例如持续释放的所需持续时间、对生物活性的影响(如果有)、处理的容易性、抗原性程度或抗原性的缺乏和聚乙二醇对治疗性蛋白质或类似物的其它已知影响)，可使用其它大小。举例来说，聚乙二醇的平均分子量可为约200、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、8500、9000、9500、10,000、10,500、11,000、11,500、12,000、12,500、13,000、13,500、14,000、14,500、15,000、15,500、16,000、16,500、17,000、17,500、18,000、18,500、19,000、19,500、20,000、25,000、30,000、35,000、40,000、50,000、55,000、60,000、65,000、70,000、75,000、80,000、85,000、90,000、95,000或100,000kDa。分支

聚乙二醇例如描述于美国专利号5,643,575;Morpurgo等,Appl.Biochem.Biotechnol.56:59-72(1996);Vorobjev等,Nucleosides Nucleotides 18:2745-2750(1999);和Caliceti等,Bioconjug.Chem.10:638-646(1999)中,所述文献各自的公开内容以引用的方式并入本文。

[1377] 存在可为本领域技术人员所用的许多连接方法,参见例如以引用的方式并入本文的EP 0 401 384(使PEG偶联于G-CSF),也参见Malik等,Exp.Hematol.20:1028-1035(1992)(报道使用三氟乙基磺酰氯使GM-CSF聚乙二醇化)。举例来说,聚乙二醇可通过如游离氨基或羧基的反应性基团,通过氨基酸残基进行共价结合。反应性基团为活化聚乙二醇分子可结合的基团。具有游离氨基的氨基酸残基可包括赖氨酸残基和N末端氨基酸残基;具有游离羧基的氨基酸残基可包括天冬氨酸残基、谷氨酸残基和C末端氨基酸残基。巯基也可用作用于连接聚乙二醇分子的反应性基团。对于治疗目的而言优选的是在氨基上连接,如在N末端或赖氨酸基团上连接。

[1378] 如以上所表明,聚乙二醇可通过键联于多种氨基酸残基中的任何残基来连接于蛋白质。举例来说,聚乙二醇可通过与赖氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸或半胱氨酸残基的共价键来连接于多肽。一种或多种反应化学可用于将聚乙二醇连接于特定氨基酸残基(例如赖氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸或半胱氨酸)或一种以上类型的氨基酸残基(例如赖氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、半胱氨酸及其组合)。

[1379] 或者,抗体或其片段可通过与白蛋白(包括但不限于重组人血清白蛋白或其片段或变体(参见例如1999年3月2日签发的美国专利号5,876,969、EP专利0 413 622和1998年6月16日签发的美国专利号5,766,883,以引用的方式整体并入本文))或其它循环血液蛋白质(如转铁蛋白(transferrin)或铁蛋白(ferritin))融合而具有增加的体内半衰期。在一优选实施方案中,本发明的多肽和/或抗体(包括其片段或变体)与人血清白蛋白的成熟形式(即如EP专利0 322 094的图1和2中所示的人血清白蛋白的氨基酸1-585)融合,所述专利以引用的方式整体并入本文。本发明也涵盖编码本发明的融合蛋白的多核苷酸。

[1380] 关于可检测部分,其它例示性酶包括但不限于辣根过氧化酶(horseradish peroxidase)、乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase)、碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶(beta-galactosidase)和荧光素酶(luciferase)。其它例示性荧光物质包括但不限于若丹明(rhodamine)、荧光素(fluorescein)、异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate)、伞形酮(umbelliferone)、二氯三嗪基胺、藻红素(phycoerythrin)和丹磺酰氯(dansyl chloride)。其它例示性化学发光部分包括但不限于流明诺(luminol)。其它例示性生物发光物质包括但不限于荧光素(luciferin)和水母素(aequorin)。其它例示性放射性物质包括但不限于碘125(^{125}I)、碳14(^{14}C)、硫35(^{35}S)、氚(^{3}H)和磷32(^{32}P)。

[1381] 关于功能性部分,例示性细胞毒性剂包括但不限于甲胺蝶呤(met hotrexate)、氨基蝶呤(aminopterin)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、6-硫鸟嘌呤(6-thioguanine)、阿糖胞苷(cytarabine)、5-氟尿嘧啶达卡巴嗪(5-fluorouracil decarbazine);烷基化剂,如二氯甲基二乙胺(mechlo rethamine))、塞替派苯丁酸氮芥(thioepa chlorambucil)、美法仑(melph alan)、卡莫司汀(carmustine)(BSNU)、丝裂霉素C(mitomycin C)、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、1-甲基亚硝基脲(1-methylnitrosourea)、环磷酰胺(cyclothosphamide)、二氯甲基二乙胺、白消安(busulfan)、二溴甘露醇

(dibromomannitol)、链脲佐菌素(streptozotocin)、丝裂霉素C、顺二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂(cisplatin)和卡铂(carboplatin)(伯尔定(para platin));蒽环霉素(anthracycline)包括道诺霉素(daunorubicin)(先前称为道诺霉素(daunomycin))、小红莓(doxorubicin)(阿德力霉素(adriamyc in))、地托比星(detorubicin)、洋红霉素(carminomycin)、伊达比星(ida rubicin)、表柔比星(epirubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)和比生群(bisa ntrene);抗生素包括更生霉素(dactinomycin)(放线菌素D(actinomycin D))、博莱霉素(bleomycin)、卡里奇霉素(calicheamicin)、光神霉素(mithramycin)和安曲霉素(anthramycin)(AMC);以及抗有丝分裂剂,如长春花生物碱(vinca alkaloid)、长春新碱(vincristine)和长春花碱(vinblas tine)。其它细胞毒性剂包括太平洋紫杉醇(paclitaxel)(泰素(taxol))、篦麻毒素(ricin)、假单胞菌外毒素(pseudomonas exotoxin)、吉西他滨(ge mcitabine)、细胞迟缓素B(cytochalasin B)、短杆菌肽D(gramicidin D)、溴化乙锭(ethidium bromide)、吐根碱(emetine)、依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(tenoposide)、秋水仙碱(colchicin)、二羟基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin dione)、1-脱氢睾酮(1-dehydrotestosterone)、糖皮质激素(glucocorticoid)、普鲁卡因(procaine)、四卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛尔(propranolol)、嘌呤霉素(puromycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、羟基脲(hydroxyurea)、天冬酰胺酶(asparaginase)、皮质类固醇(corticosteroid)、米托坦(mytotane)(O,P'-(DDD))、干扰素(i nterferon)和这些细胞毒性剂的混合物。

[1382] 其它细胞毒性剂包括但不限于化学治疗剂,如卡铂、顺铂、太平洋紫杉醇、吉西他滨、卡里奇霉素、小红莓、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素C、放线菌素D、环磷酰胺、长春新碱和博莱霉素。来自植物和细菌的毒性酶(如篦麻毒素、白喉毒素(diphtheria toxin)和假单胞菌毒素)可缀合于人源化或嵌合抗体或其结合片段以产生细胞类型特异性杀伤试剂(Youle等,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:5483(1980);Gilliland等,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:4539(1980);Krolick等,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:5419(1980))。

[1383] 其它细胞毒性剂包括如由Goldenberg在美国专利号6,653,104中所述的细胞毒性核糖核酸酶。本发明的实施方案也涉及放射免疫缀合物,其中在使用或不使用复合物形成剂的情况下使发射α或β粒子的放射性核种稳定偶联于抗体或其结合片段。所述放射性核种包括β发射体,如磷-32(^{32}P)、钪-47(^{47}Sc)、铜-67(^{67}Cu)、镓-67(^{67}Ga)、钇-88(^{88}Y)、钇-90(^{90}Y)、碘-125(^{125}I)、碘-131(^{131}I)、钐-153(^{153}Sm)、镥-177(^{177}Lu)、铼-186(^{186}Re)或铼-188(^{188}Re);和α发射体,如砹-211(^{211}At)、铅-212(^{212}Pb)、铋-212(^{212}Bi)或铋-213(^{213}Bi)或锕-225(^{225}Ac)。

[1384] 本领域中已知用于使抗体或其结合片段缀合于可检测部分等的方法,如Hunter等,Nature 144:945(1962);David等,Biochemistry13:1014(1974);Pain等,J.Immunol.Meth.40:219(1981);和Nygren,J.,Histochem.and Cytochem.30:407(1982)所述的那些方法。

[1385] 本文所述的实施方案还包括与本文所述的抗体、抗体片段、微型双功能抗体、SMIP、骆驼抗体、纳米抗体、IgNAR、多肽、可变区和CDR大致上同源的变体和等效物。这些变体和等效物可含有例如保守取代突变(即一个或多个氨基酸由类似氨基酸取代)。举例来说,保守取代是指一个氨基酸经相同一般性类别内的另一氨基酸取代,例如一个酸性氨基

酸经另一酸性氨基酸取代，一个碱性氨基酸经另一碱性氨基酸取代，或一个中性氨基酸经另一中性氨基酸取代。保守氨基酸取代的目的在本领域中是众所周知的。

[1386] 在另一实施方案中，本发明涵盖与本文所述的抗体片段、可变区和CDR的多肽序列中的任何一个或多个具有至少90％或更大序列同源性的多肽序列。更优选地，本发明涵盖与本文所述的抗体片段、可变区和CDR的多肽序列中的任何一个或多个具有至少95％或更大序列同源性、甚至更优选至少98％或更大序列同源性、且还要更优选至少99％或更大序列同源性的多肽序列。确定核酸和氨基酸序列之间的同源性的方法为本领域普通技术人员所众所周知。

[1387] 在另一实施方案中，本发明进一步涵盖本文所述的抗体片段、可变区和CDR的更具有抗PCSK9活性的上述多肽同源物。抗PCSK9活性的非限制性实例在本文中阐述。

[1388] 在另一实施方案中，本发明进一步涵盖结合任何上述序列的抗独特型抗体的产生和使用。在一例示性实施方案中，所述抗独特型抗体可向已接受抗PCSK9抗体的受试者施用以调节、降低或中和抗PCSK9抗体的作用。所述抗独特型抗体也可适用于治疗特征在于存在抗PCSK9抗体的自体免疫性疾病。这些抗独特型抗体的另一例示性用途在于检测本发明的抗PCSK9抗体，例如以监测受试者的血液或其它体液中存在的抗PCSK9抗体的水平。

[1389] 本发明也涵盖包含被取代成本文所述的任何其它多核苷酸序列的本文所述的任何多肽或多核苷酸序列的抗PCSK9抗体。举例来说且不加限制，本发明涵盖包含本文所述的任何可变轻链和可变重链序列的组合的抗体，且进一步涵盖由本文所述的任何其它CDR序列取代本文所述的任何CDR序列所产生的抗体。

[1390] 本发明的其它例示性实施方案

[1391] 在另一实施方案中，本发明涵盖一种或多种与选自以下的抗人PCSK9抗体特异性结合完整人PCSK9多肽或其片段上的相同线性或构象表位和/或与选自以下的抗人PCSK9抗体竞争结合完整人PCSK9多肽或其片段上的相同或重叠线性或构象表位的抗人PCSK9抗体或其抗体片段：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23或Ab24。在一优选实施方案中，抗人PCSK9抗体或其片段与Ab7特异性结合完整人PCSK9多肽或其片段上的相同线性或构象表位和/或与Ab7竞争结合完整人PCSK9多肽或其片段上的相同线性或构象表位。

[1392] 本发明的一优选实施方案涉及对PCSK9具有结合特异性且抑制由PCSK9与LDLR的结合介导的生物活性的嵌合或人源化抗体及其片段(包括Fab片段)。

[1393] 在某些情况下，PCSK9活性与许多人疾病病况相关。举例来说，在某些情况下，过多或过少PCSK9活性与某些病状，如高胆固醇血症相关。因此，在某些情况下，调节PCSK9活性可在治疗上适用。在某些实施方案中，使用针对PCSK9的本发明的中和抗体或抗体片段来调节至少一种PCSK9活性(例如与LDLR的结合)。这些方法可治疗和/或预防与血清胆固醇水平升高相关或其中胆固醇水平升高具有相关性的病症和/或降低所述病症的风险。

[1394] 如将由本领域技术人员所了解，鉴于本公开，与胆固醇、LDL或LDLR水平变化相关、涉及胆固醇、LDL或LDLR水平变化或可受胆固醇、LDL或LDLR水平变化影响的病症可通过本发明的抗体或抗体片段的各种实施方案来处理。在一些实施方案中，“胆固醇相关病症”(其包括“血清胆固醇相关病症”)包括以下中的任何一个或多个：高胆固醇血症、心脏病、代谢综合征、糖尿病、冠心病、中风、心血管疾病、阿兹海默氏病和通常可表现为例如总血清胆固

醇升高、LDL升高、三酸甘油酯升高、VLDL升高和/或低HDL的血脂异常。可单独或与一种或多种其它药剂组合使用本发明的抗体或抗体片段治疗的原发性和继发性血脂异常的一些非限制性实例包括代谢综合征、糖尿病、家族性组合高脂血症、家族性高三酸甘油酯血症、家族性高胆固醇血症，包括异型接合高胆固醇血症、同型接合高胆固醇血症、家族性缺陷脂蛋白元B-100；多基因高胆固醇血症；残粒移除疾病、肝脂肪酶缺乏症；继发于以下任何疾病的血脂异常：膳食不慎重、甲状腺机能减退、药物(包括雌激素和孕酮疗法、β-阻断剂和噻嗪化物利尿剂)；肾病综合征、慢性肾衰竭、库兴氏综合征、原发性胆汁性硬化、肝糖储积症、肝细胞瘤、胆汁郁积、肢端肥大症、胰岛素瘤、单一性生长激素缺乏症和酒精诱发性高三酸甘油酯血症。本发明的抗体或抗体片段也可适用于预防或治疗动脉粥样硬化疾病，例如像冠心病、冠状动脉疾病、外周动脉疾病、中风(缺血性和出血性)、心绞痛或脑血管疾病和急性冠脉综合征、心肌梗塞。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段适用于降低以下的风险：非致命性心脏病发作、致命性和非致命性中风、某些类型的心脏手术、因心脏衰竭的住院、心脏病患者的胸痛、和/或由已有心脏病引起的心血管事件，所述已有心脏病如先前心脏病发作、先前心脏手术和/或伴有动脉阻塞迹象的胸痛。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和方法可用于降低复发性心血管事件的风险。

[1395] 如将由本领域技术人员所了解，通常可通过使用士他汀来解决(可治疗或可预防)的疾病或病症也可受益于应用本发明的抗体或抗体片段。此外，在一些实施方案中，可受益于阻止胆固醇合成或LDLR表达增加的病症或疾病也可通过本发明的抗体或抗体片段的各种实施方案来治疗。此外，如将由本领域技术人员所了解，抗PCSK9抗体的使用可尤其适用于治疗糖尿病。不仅糖尿病为冠心病的风险因素，而且胰岛素也会增加PCSK9的表达。即，患有糖尿病的人士具有升高的血浆脂质水平(此可与高PCSK9水平相关)且可受益于降低那些水平。这一般性地更详细论述于Costet等(“Hepatic PCSK9Expression is Regulated by Nutritional Status via Insulin and Sterol Regulatory Element-binding Protein 1C”,J.Biol.Chem.,281:6211-6218,2006)中，所述文献的全文以引用的方式并入本文。

[1396] 在一些实施方案中，向患有糖尿病、腹主动脉瘤、动脉粥样硬化和/或外周血管疾病者施用本发明的抗体或抗体片段以使他们的血清胆固醇水平降低至较安全范围。在一些实施方案中，向处于发生任何本文所述病症的风险中的患者施用本发明的抗体或抗体片段。在一些实施方案中，向抽烟、具有高血压或家族性早期心脏病发作病史的受试者施用本发明的抗体或抗体片段。

[1397] 在一些实施方案中，如果根据2004NCEP治疗目标，受试者处于中度或较高风险中，则向他施用本发明的抗体或抗体片段。在一些实施方案中，如果受试者的LDL-C胆固醇水平大于160mg/dL，则向所述受试者施用本发明的抗体或抗体片段。在一些实施方案中，如果受试者LDL-C胆固醇水平大于130(且根据2004NCEP治疗目标，其具有中度或中高度风险)，则施用本发明的抗体或抗体片段。在一些实施方案中，如果受试者LDL-C胆固醇水平大于100(且根据2004NCEP治疗目标，他们具有高度或极高风险)，则施用本发明的抗体或抗体片段。

[1398] 医师将能够根据特定患者的个别概况来选择适当治疗适应症和靶标脂质水平。一种用于指导对高脂血症的治疗的公认标准为国家胆固醇教育计划(NCEP)专家组关于成人高血液胆固醇的检测、评估和治疗的第三次报告(成人治疗组III)最终报告(Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP)Expert Panel on Detection,

Evaluation,and Treatment of the High Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel III)Final Report,国家卫生研究所(National Institutes of Health),NIH出版号02-5215(2002)),其印刷出版物据此以引用的方式整体并入本文。

[1399] 在一些实施方案中,使用针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段来使PCSK9活性的量自异常高水平或甚至正常水平降低。在一些实施方案中,使用针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段来治疗或预防高胆固醇血症和/或制备用于高胆固醇血症和/或其它胆固醇相关病症(如本文所述者)的药剂。在某些实施方案中,使用针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段来治疗或预防其中PCSK9活性正常的病状,如高胆固醇血症。在所述病状中,例如使PCSK9活性降低至正常值以下可提供治疗效果。

[1400] 在一些实施方案中,使用一种以上针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段来调节PCSK9活性。

[1401] 在某些实施方案中,提供治疗如高胆固醇血症的胆固醇相关病症的方法,其包括施用治疗有效量的一种或多种针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段和另一治疗剂。

[1402] 本发明的药物组合物或诊断组合物可以组合疗法,即与其它药剂组合施用。在某些实施方案中,组合疗法包含能够结合PCSK9的本发明的抗体或抗体片段与至少一种抗胆固醇药剂的组合。药剂包括但不限于体外合成制备的化学组合物、抗体、抗原结合区及其组合和缀合物。在某些实施方案中,药剂可充当激动剂、拮抗剂、异位调节剂或毒素。在某些实施方案中,药剂可用于抑制或刺激它的靶标(例如受体或酶活化或抑制),且由此促进LDLR的表达增加或降低血清胆固醇水平。

[1403] 在某些实施方案中,针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段可在用胆固醇降低(血清和/或总胆固醇)药剂治疗之前、同时和之后施用。在某些实施方案中,针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段可防治性地施用以预防或缓和高胆固醇血症、心脏病、糖尿病和/或任何胆固醇相关病症的发作。在某些实施方案中,可施用针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段以治疗现有高胆固醇血症病状。在一些实施方案中,本发明的抗体或抗体片段会延迟病症和/或与病症相关的症状的发作。在一些实施方案中,向缺乏任一胆固醇相关病症或其子集的任何症状的受试者提供本发明的抗体或抗体片段。

[1404] 在某些实施方案中,针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段与特定治疗剂一起使用以治疗各种胆固醇相关病症,如高胆固醇血症。在某些实施方案中,鉴于病状和所需治疗程度,可施用两种、三种或三种以上药剂。在某些实施方案中,所述药剂可通过包括在同一制剂中来一起提供。在某些实施方案中,所述药剂和针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段可通过包括在同一制剂中来一起提供。在某些实施方案中,所述药剂可分别配制且通过包括在治疗试剂盒中来一起提供。在某些实施方案中,所述药剂和针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段可分别配制且通过包括在治疗试剂盒中来一起提供。在某些实施方案中,所述药剂可分开提供。在某些实施方案中,当通过基因疗法施用时,编码蛋白质药剂和/或针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段的基因可包括在同一载体中。在某些实施方案中,编码蛋白质药剂和/或针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段的基因可受同一启动子区控制。在某些实施方案中,编码蛋白质药剂和/或针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段的基因可在单独载体中。

[1405] 在某些实施方案中,本发明提供包含针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段以及

药学上可接受的稀释剂、载体、增溶剂、乳化剂或防腐剂的药物组合物或诊断组合物。

[1406] 在某些实施方案中，本发明提供包含针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段和治疗有效量的至少一种其它治疗剂以及药学上可接受的稀释剂、载体、增溶剂、乳化剂、防腐剂和/或佐剂的药物组合物或诊断组合物。

[1407] 在某些实施方案中，针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段可与至少一种用于发炎的治疗剂一起使用。在某些实施方案中，针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段可与至少一种用于免疫病症的治疗剂一起使用。用于发炎和免疫病症的例示性治疗剂包括但不限于1型环加氧酶(COX-1)和2型环加氧酶(COX-2)抑制剂、38kDa分裂素(mitogen)活化蛋白质激酶(p38-MAPK)的小分子调节剂；发炎路径中涉及的细胞内分子的小分子调节剂，其中这些细胞内分子包括但不限于jnk、IKK、NF-κB、ZAP70和lck。用于发炎的某些例示性治疗剂例如描述于C.A.Dinarello和L.L.Moldawer Proinflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis:A Primer for Clinicians第三版(2001)Amgen Inc.Thousand Oaks,Calif中。

[1408] 在某些实施方案中，药物组合物或诊断组合物将包括一种以上针对PCSK9的本发明的不同抗体或抗体片段。在某些实施方案中，药物组合物或诊断组合物将包括一种以上针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段，其中针对PCSK9的本发明的抗体或抗体片段结合一种以上表位。在一些实施方案中，本发明的各种抗体或抗体片段将不彼此竞争结合PCSK9。

[1409] 在某些实施方案中，可接受的配制物质优选在所用剂量和浓度下对接受者无毒。在一些实施方案中，配制物质是用于皮下和/或静脉内施用。在某些实施方案中，药物组合物或诊断组合物可含有用于调节、维持或保持例如组合物的pH、容积摩尔渗透浓度、粘度、澄清度、颜色、等张性、气味、无菌性、稳定性、溶解或释放速率、吸收或渗透的配制物质。在某些实施方案中，适合配制物质包括但不限于氨基酸(如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸)；抗微生物剂；抗氧化剂(如抗坏血酸(ascorbic acid)、亚硫酸钠或亚硫酸氢钠)；缓冲剂(如硼酸盐、碳酸氢盐、Tris-HCl、柠檬酸盐、磷酸盐或其它有机酸)；增积剂(如甘露糖醇或甘氨酸)；螯合剂(如乙二胺四乙酸(EDTA))；错合剂(如咖啡碱(caffeine)、聚乙烯吡咯啶酮、β-环糊精或羟丙基-β-环糊精)；填充剂；单糖；双糖；和其它碳水化合物(如葡萄糖、甘露糖或糊精)；蛋白质(如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白)；着色剂、调味剂和稀释剂；乳化剂；亲水性聚合物(如聚乙烯吡咯啶酮)；低分子量多肽；成盐相对离子(如钠)；防腐剂(如氯化苯甲烃铵、苯甲酸、水杨酸、硫柳汞(thimerosal)、苯乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯己定(chlorhexidine)、山梨酸(sorbic acid)或过氧化氢)；溶剂(如甘油、丙二醇或聚乙二醇)；糖醇(如甘露糖醇或山梨糖醇)；混悬剂；界面活性剂或湿润剂(如普洛尼克(pluronic)、PEG、脱水山梨醇酯、聚山梨醇酯(如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80)、曲通(triton)、缓血酸胺(tromethamine)、卵磷脂(lecithin)、胆固醇、泰洛沙泊(tyloxapal))；稳定性增强剂(如蔗糖或山梨糖醇)；张力增强剂(如碱金属卤化物(优选氯化钠或氯化钾)、甘露糖醇山梨糖醇)；递送媒介物；稀释剂；赋形剂和/或药物佐剂。(Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,A.R.Gennaro编,Mack Publishing Company(1995)。在一些实施方案中，制剂包含PBS;20mM NaOAC(pH 5.2)、50mM NaCl;和/或10mM NAOAC(pH 5.2)、9％蔗糖。

[1410] 本发明也涉及一种与本文公开的抗体或抗体片段结合相同PCSK9表位和/或与抗

PCSK9抗体竞争结合PCSK9的抗PCSK9抗体，所述本文公开的抗体或抗体片段包括但不限于选自以下的抗PCSK9抗体：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23或Ab24。

[1411] 在另一实施方案中，本发明也涉及一种分离的抗PCSK9抗体或抗体片段，其包含选自以下的VH多肽序列中所含的一个或多个CDR：SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:242、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:322、SEQ ID NO:362、SEQ ID NO:402、SEQ ID NO:442、SEQ ID NO:482、SEQ ID NO:522、SEQ ID NO:562、SEQ ID NO:602、SEQ ID NO:642、SEQ ID NO:682、SEQ ID NO:722、SEQ ID NO:762、SEQ ID NO:802、SEQ ID NO:842、SEQ ID NO:882、SEQ ID NO:922或其变体；和/或选自以下的VL多肽序列中所含的一个或多个CDR：SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:182、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:342、SEQ ID NO:382、SEQ ID NO:422、SEQ ID NO:462、SEQ ID NO:502、SEQ ID NO:542、SEQ ID NO:582、SEQ ID NO:622、SEQ ID NO:662、SEQ ID NO:702、SEQ ID NO:742、SEQ ID NO:782、SEQ ID NO:822、SEQ ID NO:862、SEQ ID NO:902、SEQ ID NO:942或其变体。

[1412] 在本发明的一个实施方案中，抗人PCSK9抗体在各可变轻区和可变重区中包含至少2个与选自以下的抗人PCSK9抗体中所含的互补决定区相同的互补决定区(CDR)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23或Ab24。

[1413] 在一优选实施方案中，抗人PCSK9抗体在各可变轻区和可变重区中包含至少2个与选自以下的抗人PCSK9抗体中所含的CDR相同的互补决定区(CDR)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23或Ab24。在另一实施方案中，抗人PCSK9抗体的全部CDR都与选自以下的抗人PCSK9抗体中所含的CDR相同：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23或Ab24。

[1414] 本发明进一步预期以上论述的一种或多种抗人PCSK9抗体是经去糖基化；或缺乏或大致上缺乏N-糖基化和/或O-糖基化，例如由于Fc区编码。此外，主题抗体可含有已被修饰以改变抗体的效应物功能、半衰期、蛋白水解或其它性质的Fc区；尤其本发明的人、人源化或嵌合抗体可含有所述被修饰Fc区。

[1415] 本发明进一步涵盖一种或多种抗人PCSK9抗体，其中所述抗体的可变轻区和可变重区中的框架区(FR)分别是未修饰或已通过用亲本兔抗体的对应FR残基取代可变轻链或重链区中的一个或多个人FR残基加以修饰的人FR，且其中所述人FR是源于人可变重链和轻链抗体序列，所述人可变重链和轻链抗体序列是基于它们相对于人生殖系抗体序列文库中所含的其它人生殖系抗体序列与对应兔可变重链或轻链区的高同源性程度而选自所述文库。

[1416] 在本发明的一个实施方案中，抗人PCSK9抗体或片段特异性结合PCSK9表达人细胞和/或体内循环可溶性PCSK9分子，包括在患有与表达PCSK9的细胞相关的疾病的患者的人细胞上或由所述人细胞表达的PCSK9。

[1417] 本发明进一步涵盖直接或间接连接于可检测标记或治疗剂的抗人PCSK9抗体或片

段。

[1418] 本发明也涵盖一种或多种导致如上所述的抗人PCSK9抗体或抗体片段表达的核酸序列，包括包含以下或者由以下组成者：酵母或人优选密码子。本发明也涵盖包含所述核酸序列的载体(包括质粒或重组病毒载体)。本发明也涵盖表达至少一种上述抗体的宿主细胞或重组宿主细胞，包括例如哺乳动物、酵母、真菌、细菌、植物、禽类和昆虫细胞。在一优选实施方案中，宿主细胞是酵母或真菌或哺乳动物细胞。在另一优选实施方案中，酵母细胞是二倍体酵母细胞。在一更优选实施方案中，酵母细胞是毕赤酵母。

[1419] 对PCSK9具有结合特异性的本发明的抗PCSK9抗体及其片段的抗PCSK9活性也可通过它们对PCSK9的结合强度或它们对PCSK9的亲和力加以描述。在本发明的一个实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的本发明的抗PCSK9抗体及其片段结合PCSK9的解离常数(K_d)小于或等于10^{-2}M、5×10^{-3}M、10^{-3}M、5×10^{-4}M、10^{-4}M、5×10^{-5}M、10^{-5}M、5×10^{-6}M、10^{-6}M、5×10^{-7}M、10^{-7}M、5×10^{-8}M、10^{-8}M、5×10^{-9}M、10^{-9}M、5×10^{-10}M、10^{-10}M、5×10^{-11}M、10^{-11}M、5×10^{-12}M、10^{-12}M、5×10^{-13}M或10^{-13}M。优选地，抗PCSK9抗体及其片段结合PCSK9的解离常数小于或等于10^{-11}M、5×10^{-12}M或10^{-12}M。在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的本发明的抗PCSK9抗体及其片段结合线性或构象PCSK9表位。

[1420] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的本发明的抗PCSK9抗体及其片段的抗PCSK9活性结合PCSK9的解离速率小于或等于$10^{-4}S^{-1}$、$5\times10^{-5}S^{-1}$、$10^{-5}S^{-1}$、$5\times10^{-6}S^{-1}$、$10^{-6}S^{-1}$、$5\times10^{-7}S^{-1}$或$10^{-7}S^{-1}$。

[1421] 在本发明的另一实施方案中，对PCSK9具有结合特异性的本发明的抗PCSK9抗体及其片段的抗PCSK9活性通过预防、改善或减轻与PCSK9相关的疾病和病症的症状或者治疗与PCSK9相关的疾病和病症来展现抗PCSK9活性。与PCSK9相关的疾病和病症的非限制性实例在本文阐述。

[1422] 编码抗PCSK9抗体多肽的多核苷酸

[1423] 抗体Ab1

[1424] 在一个实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:1的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:1的以下多核苷酸序列组成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggatt
ctccctcagtagctactggatgacttgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatacatcggaatcattagta
gtagtggtagcacatactacgcgacctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgtcgaccacggtggat
ctggaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagactctgcttttagttctggttt
ggaattcaacatctggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccc
tggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccg
gtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggact
ctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcaca
agcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccca
gcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggac
ccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc

gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatga
ccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat
gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagct
caccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccact
acacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:11)。

[1425] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:2的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:2的以下多核苷酸序列组成:cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagt
ctctggattctccctcagtagctactggatgacttgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatacatcggaa
tcattagtagtagtggtagcacatactacgcgacctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgtcgacc
acggtggatctggaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagactctgcttttag
ttctggtttggaattcaacatctggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:12)。

[1426] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:10的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:10的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcaca
gcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccag
cggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctcca
gcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgag
cccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcct
cttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcc
acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggag
gagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagta
caagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaa
ggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcc
cgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacg
tcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
(SEQ ID NO:20)。

[1427] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:21的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:21的以下多核苷酸序列组成:gcctatgatctgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgccaggc
cagtcagagtgtttatagtaactggttatcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatctatg
atgcatccgatctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatc
agcggcgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgtcagcaggggcagagtagtagtgatattgataatacttt
cggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagc
agttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaag
gtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcct
cagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcc

tgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:31)。

[1428] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:22的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:22的以下多核苷酸序列组成:gcctatgatctgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgccaggccagtcagagtgtttatagtaactggttatcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatctatgatgcatccgatctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgtcagcaggggcagagtagtagtgatattgataatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:32)。

[1429] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:30的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:30的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:40)。

[1430] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:1或可变重链序列SEQ ID NO:2的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:14;SEQ ID NO:16;和SEQ ID NO:18中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:21或可变轻链序列SEQ ID NO:22的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:34;SEQ ID NO:36;和SEQ ID NO:38中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1431] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:1或可变重链序列SEQ ID NO:2的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:13;SEQ ID NO:15;SEQ ID NO:17;和SEQ ID NO:19中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:21或可变轻链序列SEQ ID NO:22的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:33;SEQ ID NO:35;SEQ ID NO:37;和SEQ ID NO:39中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1432] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:1的多核苷酸SEQ ID NO:11;编码可变重链序列SEQ ID NO:2的多核苷酸SEQ ID NO:12;编码轻链序列SEQ ID NO:21的多核苷酸SEQ ID NO:31;编码可变轻链序列SEQ ID NO:22的多核苷酸SEQ ID NO:32;编码重链序列SEQ ID

NO:1或可变重链序列SEQ ID NO:2的互补决定区(SEQ ID NO:14;SEQ ID NO:16;和SEQ ID NO:18)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:21或可变轻链序列SEQ ID NO:22的互补决定区(SEQ ID NO:34;SEQ ID NO:36;和SEQ ID NO:38)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:1或可变重链序列SEQ ID NO:2的框架区(SEQ ID NO:13;SEQ ID NO:15;SEQ ID NO:17;和SEQ ID NO:19)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:21或可变轻链序列SEQ ID NO:22的框架区(SEQ ID NO:33;SEQ ID NO:35;SEQ ID NO:37;和SEQ ID NO:39)的多核苷酸。

[1433] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab1而言,编码全长Ab1抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:1的多核苷酸SEQ ID NO:11和编码轻链序列SEQ ID NO:21的多核苷酸SEQ ID NO:31。

[1434] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab1来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab1的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab1多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1435] 抗体Ab2

[1436] 在一个实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:41的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:41的以下多核苷酸序列组成:

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggatt
ctccctcagtagctatgcaatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcggaatcattgatg
ctattgataacacatactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctg
aaaatgaccagtctgacaaccggggacacggccacctatttctgtgccagagcctctattcttggttatagtattgc
tacgggctttaacatctggggcccagggaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttcc
ccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaa
ccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcagg
actctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatc
acaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgc
ccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccg
gacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg
gcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc
accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccat
cgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggaga
tgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagc
aatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaa
gctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc

actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:51)。

[1437] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:42的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:42的以下多核苷酸序列组成:cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcaca gtctctggattctccctcagtagctatgcaatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcgg aatcattgatgctattgataacacatactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgacca cggtggatctgaaaatgaccagtctgacaaccggggacacggccacctatttctgtgccagagcctctattcttggt tatagtattgctacgggctttaacatctggggcccagggaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:52)。

[1438] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:50的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:50的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcaca gcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccag cggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctcca gcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgag cccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcct cttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcc acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggag gagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagta caagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag aaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaa ggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcc cgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacg tcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:60)。

[1439] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:61的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:61的以下多核苷酸序列组成:gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgccaggc cagtcagagcattagtagccacttagcctggtatcagcagaaatcagggcagcctcccaagctcctgatctacaggg catccactctggaatctggggtctcatcaaggttcaaaggcagtggatctgggacagagttcactctcaccatcagc gacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaacagggttatggtgttagtgatgttgataatggtttcgg cggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagt tgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtg gataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcag cagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctga gctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:71)。

[1440] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:62的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:62的以下多核苷酸序列组成:gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaag tgccaggccagtcagagcattagtagccacttagcctggtatcagcagaaatcagggcagcctcccaagctcctgat

ctacagggcatccactctggaatctggggtctcatcaaggttcaaaggcagtggatctgggacagagttcactctca ccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaacagggttatggtgttagtgatgttgataat ggtttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:72)。

[1441] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:70的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:70的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaact gcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctcca atcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgc tgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcaca aagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:80)。

[1442] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:41或可变重链序列SEQ ID NO:42的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:54;SEQ ID NO:56;和SEQ ID NO:58中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:61或可变轻链序列SEQ ID NO:62的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:74;SEQ ID NO:76;和SEQ ID NO:78中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1443] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:41或可变重链序列SEQ ID NO:42的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:53;SEQ ID NO:55;SEQ ID NO:57;和SEQ ID NO:59中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:61或可变轻链序列SEQ ID NO:62的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:73;SEQ ID NO:75;SEQ ID NO:77;和SEQ ID NO:79中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1444] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:41的多核苷酸SEQ ID NO:51;编码可变重链序列SEQ ID NO:42的多核苷酸SEQ ID NO:52;编码轻链序列SEQ ID NO:61的多核苷酸SEQ ID NO:71;编码可变轻链序列SEQ ID NO:62的多核苷酸SEQ ID NO:72;编码重链序列SEQ ID NO:41或可变重链序列SEQ ID NO:42的互补决定区(SEQ ID NO:54;SEQ ID NO:56;和SEQ ID NO:58)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:61或可变轻链序列SEQ ID NO:62的互补决定区(SEQ ID NO:74;SEQ ID NO:76;和SEQ ID NO:78)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:41或可变重链序列SEQ ID NO:42的框架区(SEQ ID NO:53;SEQ ID NO:55;SEQ ID NO:57;和SEQ ID NO:59)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:61或可变轻链序列SEQ ID

NO:62的框架区(SEQ ID NO:73;SEQ ID NO:75;SEQ ID NO:77;和SEQ ID NO:79)的多核苷酸。

[1445] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab2而言,编码全长Ab2抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:41的多核苷酸SEQ ID NO:51和编码轻链序列SEQ ID NO:61的多核苷酸SEQ ID NO:71。

[1446] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab2来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab2的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab2多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于毕赤酵母。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1447] 抗体Ab3

[1448] 在一个实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:81的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:81的以下多核苷酸序列组成:

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctggaggatccctgacactcacctgcacagcctctggatt
ctccctcagtagctactacatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcggaatcatttatc
ctagtggtagcacatactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctg
aaaatcaccagtccgacagtcgaggacacggccacctatttctgtgccagaggaggtgcttatgctactcttaactt
gtggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcct
ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcg
tggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcag
cagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaaca
ccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactc
ctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcac
atgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcata
atgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctc
caaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagg
tcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggag
aacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa(S EQ ID NO:91)。

[1449] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:82的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:82的以下多核苷酸序列组成:cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctggaggatccctgacactcacctgcaca

gcctctggattctccctcagtagctactacatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcgg
aatcatttatcctagtggtagcacatactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgacca
cggtggatctgaaaatcaccagtccgacagtcgaggacacggccacctatttctgtgccagaggaggtgcttatgct
actcttaacttgtggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:92)。

[1450] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:90的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:90的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcaca
gcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccag
cggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctcca
gcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgag
cccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcct
cttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcc
acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggag
gagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagta
caagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaa
ggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcc
cgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacg
tcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
(SEQ ID NO:100)。

[1451] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:101的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:101的以下多核苷酸序列组成:gccgtgctgacccagacaccatcacccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcagttgccagtcc
agtcagagtgtttatcataacaacctcttatcctggtatcagcagaaaccaggtcagcctcccaagctcttgatcta
cgatgcatccaaactgacatctggggtctcatcgcggttcagcggcagtggatctgggacacagttcactctcacca
taagcggcgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgtctaggcggttatgatgatgatgctgataatggtttc
ggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagca
gttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaagg
tggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctc
agcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcct
gagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:111)。

[1452] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:102的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:102的以下多核苷酸序列组成:gccgtgctgacccagacaccatcacccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcagtt
gccagtccagtcagagtgtttatcataacaacctcttatcctggtatcagcagaaaccaggtcagcctcccaagctc
ttgatctacgatgcatccaaactgacatctggggtctcatcgcggttcagcggcagtggatctgggacacagttcac
tctcaccataagcggcgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgtctaggcggttatgatgatgatgctgata
atggtttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:112)。

[1453] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ

ID NO:110的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:110的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:120)。

[1454] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:81或可变重链序列SEQ ID NO:82的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:94;SEQ ID NO:96;和SEQ ID NO:98中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:101或可变轻链序列SEQ ID NO:102的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:114;SEQ ID NO:116;和SEQ ID NO:118中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1455] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:81或可变重链序列SEQ ID NO:82的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:93;SEQ ID NO:95;SEQ ID NO:97;和SEQ ID NO:99中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:101或可变轻链序列SEQ ID NO:102的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:113;SEQ ID NO:115;SEQ ID NO:117;和SEQ ID NO:119中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1456] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:81的多核苷酸SEQ ID NO:91;编码可变重链序列SEQ ID NO:82的多核苷酸SEQ ID NO:92;编码轻链序列SEQ ID NO:101的多核苷酸SEQ ID NO:111;编码可变轻链序列SEQ ID NO:102的多核苷酸SEQ ID NO:112;编码重链序列SEQ ID NO:81或可变重链序列SEQ ID NO:82的互补决定区(SEQ ID NO:94;SEQ ID NO:96;和SEQ ID NO:98)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:101或可变轻链序列SEQ ID NO:102的互补决定区(SEQ ID NO:114;SEQ ID NO:116;和SEQ ID NO:118)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:81或可变重链序列SEQ ID NO:82的框架区(SEQ ID NO:93;SEQ ID NO:95;SEQ ID NO:97;和SEQ ID NO:99)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:101或可变轻链序列SEQ ID NO:102的框架区(SEQ ID NO:113;SEQ ID NO:115;SEQ ID NO:117;和SEQ ID NO:119)的多核苷酸。

[1457] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab3而言,编码全

长Ab3抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:81的多核苷酸SEQ ID NO:91和编码轻链序列SEQ ID NO:101的多核苷酸SEQ ID NO:111。

[1458] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab3来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab3的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab3多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1459] 抗体Ab4

[1460] 在一个实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:121的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:121的以下多核苷酸序列组成:

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggaatcgacctcagtagctatgcaatgatctgggtccgtcaggctccagaaaaggggctggaatacatcggatatattggtggtattgatagcacatactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctgaaaatgaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtggcagatggtccggtactagtggttataataccatctggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:131)。

[1461] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:122的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQID NO:122的以下多核苷酸序列组成:cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggaatcgacctcagtagctatgcaatgatctgggtccgtcaggctccagaaaaggggctggaatacatcggatatattggtggtattgatagcacatactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctgaaaatgaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtggcagatggtccggtactagtggttataataccatctggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:132)。

[1462] 在本发明的另一实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:130的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:130的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggca cagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctc cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttg agcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttc ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg aggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta aa(SEQ ID NO:140)。

[1463] 在本发明的另一实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:141的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:141的以下多核苷酸序列组成:gatgttgtgatgacccagactccagcctccgtggaggcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgccag gccagtcagagcatttatagcaatttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatctatgg tgcatccaatctggcatctggggtctcatcgcggttcaaaggcagtcgatctgggacagagtacactctcaccatca gtgacctggagtgtgccgatgctgccacctactactgtcagtgcactggtggtggtgatagcggtaatactttcggc ggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtgg ataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagc agcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgag ctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:151)。

[1464] 在本发明的另一实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:142的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:142的以下多核苷酸序列组成:gatgttgtgatgacccagactccagcctccgtggaggcagctgtgggaggcacagtcaccatca agtgccaggccagtcagagcatttatagcaatttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctg atctatggtgcatccaatctggcatctggggtctcatcgcggttcaaaggcagtcgatctgggacagagtacactct caccatcagtgacctggagtgtgccgatgctgccacctactactgtcagtgcactggtggtggtgatagcggtaata ctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:152)。

[1465] 在本发明的另一实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:150的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:150的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac

gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtca caaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:160)。

[1466] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:121或可变重链序列SEQ ID NO:122的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:134;SEQ ID NO:136;和SEQ ID NO:138中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:141或可变轻链序列SEQ ID NO:142的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:154;SEQ ID NO:156;和SEQ ID NO:158中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1467] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:121或可变重链序列SEQ ID NO:122的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:133;SEQ ID NO:135;SEQ ID NO:137;和SEQ ID NO:139中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:141或可变轻链序列SEQ ID NO:142的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:153;SEQ ID NO:155;SEQ ID NO:157;和SEQ ID NO:159中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1468] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:121的多核苷酸SEQ ID NO:131;编码可变重链序列SEQ ID NO:122的多核苷酸SEQ ID NO:132;编码轻链序列SEQ ID NO:141的多核苷酸SEQ ID NO:151;编码可变轻链序列SEQ ID NO:142的多核苷酸SEQ ID NO:152;编码重链序列SEQ ID NO:121或可变重链序列SEQ ID NO:122的互补决定区(SEQ ID NO:134;SEQ ID NO:136;和SEQ ID NO:138)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:141或可变轻链序列SEQ ID NO:142的互补决定区(SEQ ID NO:154;SEQ ID NO:156;和SEQ ID NO:158)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:121或可变重链序列SEQ ID NO:122的框架区(SEQ ID NO:133;SEQ ID NO:135;SEQ ID NO:137;和SEQ ID NO:139)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:141或可变轻链序列SEQ ID NO:142的框架区(SEQ ID NO:153;SEQ ID NO:155;SEQ ID NO:157;和SEQ ID NO:159)的多核苷酸。

[1469] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab4而言,编码全长Ab4抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:121的多核苷酸SEQ ID NO:131和编码轻链序列SEQ ID NO:141的多核苷酸SEQ ID NO:151。

[1470] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核

苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab4来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab4的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab4多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1471] 抗体Ab5

[1472] 在一个实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:161的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:161的以下多核苷酸序列组成:cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggattctccctcagtagctatgcaatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcggaatcattagtaatagtggtaccacatactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagaggaatatattggtactggagagttttaacttgtggggcccggggaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcacctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:171)。

[1473] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:162的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:162的以下多核苷酸序列组成:cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggattctccctcagtagctatgcaatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcggaatcattagtaatagtggtaccacatactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagaggaatatattggtactggagagttttaacttgtggggcccggggaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:172)。

[1474] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:170的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:170的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc

agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctc
cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttg
agcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttc
ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag
ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggg
aggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg
agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca
aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct
cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa
cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta
aa(SEQ ID NO:180)。

[1475] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:181的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:181的以下多核苷酸序列组成:gccgtgctgacccagacaccatcgcctgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaattgccaggcc
agtcagagtgtttataacaacctcttatcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatctatga
tgcatccaatctggcatctggggtcccagataggttcagcggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatca
gcggcgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgtctaggcggttatgatgatgatgctgataatgctttcggc
ggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtgg
ataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagc
agcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgag
ctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:191)。

[1476] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:182的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:182的以下多核苷酸序列组成:gccgtgctgacccagacaccatcgcctgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaatt
gccaggccagtcagagtgtttataacaacctcttatcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctg
atctatgatgcatccaatctggcatctggggtcccagataggttcagcggcagtggatctgggacacagttcactct
caccatcagcggcgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgtctaggcggttatgatgatgatgctgataatg
ctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:192)。

[1477] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:190的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:190的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa
ctgcccctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc
caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac
gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtca
caaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:200)。

[1478] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:161或可变重链序列SEQ ID

NO:162的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:174;SEQ ID NO:176;和SEQ ID NO:178中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:181或可变轻链序列SEQ ID NO:182的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:194;SEQ ID NO:196;和SEQ ID NO:198中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1479] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:161或可变重链序列SEQ ID NO:162的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:173;SEQ ID NO:175;SEQ ID NO:177;和SEQ ID NO:179中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:181或可变轻链序列SEQ ID NO:182的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:193;SEQ ID NO:195;SEQ ID NO:197;和SEQ ID NO:199中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1480] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:161的多核苷酸SEQ ID NO:171;编码可变重链序列SEQ ID NO:162的多核苷酸SEQ ID NO:172;编码轻链序列SEQ ID NO:181的多核苷酸SEQ ID NO:191;编码可变轻链序列SEQ ID NO:182的多核苷酸SEQ ID NO:192;编码重链序列SEQ ID NO:161或可变重链序列SEQ ID NO:162的互补决定区(SEQ ID NO:174;SEQ ID NO:176;和SEQ ID NO:178)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:181或可变轻链序列SEQ ID NO:182的互补决定区(SEQ ID NO:194;SEQ ID NO:196;和SEQ ID NO:198)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:161或可变重链序列SEQ ID NO:162的框架区(SEQ ID NO:173;SEQ ID NO:175;SEQ ID NO:177;和SEQ ID NO:179)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:181或可变轻链序列SEQ ID NO:182的框架区(SEQ ID NO:193;SEQ ID NO:195;SEQ ID NO:197;和SEQ ID NO:199)的多核苷酸。

[1481] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab5而言,编码全长Ab5抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:161的多核苷酸SEQ ID NO:171和编码轻链序列SEQ ID NO:181的多核苷酸SEQ ID NO:191。

[1482] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab5来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab5的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例

如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab5多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1483] 抗体Ab6

[1484] 在一个实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:201的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:201的以下多核苷酸序列组成:caggagcagctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctgagggatccctgacactcacctgcacagcctctggattctccttcagtagcaactactggatatgctgggtccgccaggctccagggaagggactggagtggatcggatgcattcgtgatggtggtggcacttactacgcgagctgggcgaaaggccgactcaccatctccatgacctcgtcgaccacggtgactctgcaactgaacagtctgacagccgcggacacggccacctatttttgtgcgagcgatattaatgatgggtggcttggccaattcaacttgtggggcccaggcaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtctcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:211)。

[1485] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:202的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:202的以下多核苷酸序列组成:caggagcagctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctgagggatccctgacactcacctgcacagcctctggattctccttcagtagcaactactggatatgctgggtccgccaggctccagggaagggactggagtggatcggatgcattcgtgatggtggtggcacttactacgcgagctgggcgaaaggccgactcaccatctccatgacctcgtcgaccacggtgactctgcaactgaacagtctgacagccgcggacacggccacctatttttgtgcgagcgatattaatgatgggtggcttggccaattcaacttgttggggcccaggcaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:212)。

[1486] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:210的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:210的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttc

ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag
ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg
aggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg
agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca
aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct
cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa
cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta
aa(SEQ ID NO:220)。

[1487] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:221的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:221的以下多核苷酸序列组成:gctgacattgtgatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
caggccagtcagagcattagtgcgtacttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatcta
cagggcatacactctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcacca
tcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaagctattattccgttactactaatacttatgga
aatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatc
tgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtac
agtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacc
tacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccca
tcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:231)。

[1488] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:222的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:222的以下多核苷酸序列组成:gctgacattgtgatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcacca
tcaagtgccaggccagtcagagcattagtgcgtacttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctc
ctgatctacagggcatacactctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcac
tctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaagctattattccgttactactaata
cttatggaaatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:232)。

[1489] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:230的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:230的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa
ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc
caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac
gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtca
caaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:240)。

[1490] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:201或可变重链序列SEQ ID NO:202的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:214;SEQ ID NO:216;和SEQ ID NO:218中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:221或可变轻链序列SEQ ID NO:222的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:234;SEQ

ID NO:236;和SEQ ID NO:238中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1491] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:201或可变重链序列SEQ ID NO:202的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:213;SEQ ID NO:215;SEQ ID NO:217;和SEQ ID NO:219中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:221或可变轻链序列SEQ ID NO:222的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:233;SEQ ID NO:235;SEQ ID NO:237;和SEQ ID NO:239中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1492] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:201的多核苷酸SEQ ID NO:211;编码可变重链序列SEQ ID NO:202的多核苷酸SEQ ID NO:212;编码轻链序列SEQ ID NO:221的多核苷酸SEQ ID NO:231;编码可变轻链序列SEQ ID NO:222的多核苷酸SEQ ID NO:232;编码重链序列SEQ ID NO:201或可变重链序列SEQ ID NO:202的互补决定区(SEQ ID NO:214;SEQ ID NO:216;和SEQ ID NO:218)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:221或可变轻链序列SEQ ID NO:222的互补决定区(SEQ ID NO:234;SEQ ID NO:236;和SEQ ID NO:238)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:201或可变重链序列SEQID NO:202的框架区(SEQ ID NO:213;SEQ ID NO:215;SEQ ID NO:217;和SEQ ID NO:219)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:221或可变轻链序列SEQ ID NO:222的框架区(SEQ ID NO:233;SEQ ID NO:235;SEQ ID NO:237;和SEQ ID NO:239)的多核苷酸。

[1493] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab6而言,编码全长Ab6抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:201的多核苷酸SEQ ID NO:211和编码轻链序列SEQ ID NO:221的多核苷酸SEQ ID NO:231。

[1494] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab6来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab6的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab6多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1495] 抗体Ab7

[1496] 在一个实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:241的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:241的以下多核苷酸序列组成：gaggtgcagcttgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtagcaactactggatatgctgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtggatcggatgcattcgtgatggtggtggcacttactacgctagctctgctaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctagcgatatcaatgatggtggcttggccaattcaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:251)。

[1497] 在本发明的另一实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:242的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:242的以下多核苷酸序列组成：gaggtgcagcttgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtagcaactactggatatgctgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtggatcggatgcattcgtgatggtggtggcacttactacgctagctctgctaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacacgctgtgtattactgtgctagcgatatcaatgatgggtggcttggccaattcaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:252)。

[1498] 在本发明的另一实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:250的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:250的以下多核苷酸序列组成：gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag

tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta aa(SEQ ID NO:260)。

[1499] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:261的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:261的以下多核苷酸序列组成:gctgacattgtgatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcaagtgc caggccagtcagagcattagtgcttacttagcctggtatcagcagaaaccagggaaagtccctaagctcctgatcta tagggcatacactctggcatctggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcacca tcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtcaaagctactattccgttactactaatacttatgga aatactttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatc tgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtac agtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacc tacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccca tcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:271)。

[1500] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:262的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:262的以下多核苷酸序列组成:gctgacattgtgatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcacca tcaagtgccaggccagtcagagcattagtgcttacttagcctggtatcagcagaaaccagggaaagtccctaagctc ctgatctatagggcatacactctggcatctggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttcac tctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtcaaagctactattccgttactactaata cttatggaaatactttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaa(SEQ ID NO:272)。

[1501] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:270的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:270的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtca caaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:280)。

[1502] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:241或可变重链序列SEQ ID NO:242的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:254;SEQ ID NO:256;和SEQ ID NO:258中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:261或可变轻链序列SEQ ID NO:262的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:274;SEQ ID NO:276;和SEQ ID NO:278中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在

内的多核苷酸的组合。

[1503] 在本发明的另一实施方案中，编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成：对应于编码重链序列SEQ ID NO:241或可变重链序列SEQ ID NO:242的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:253；SEQ ID NO:255；SEQ ID NO:257；和SEQ ID NO:259中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:261或可变轻链序列SEQ ID NO:262的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:273；SEQ ID NO:275；SEQ ID NO:277；和SEQ ID NO:279中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中，编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成：上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1504] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中，编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：编码重链序列SEQ ID NO:241的多核苷酸SEQ ID NO:251；编码可变重链序列SEQ ID NO:242的多核苷酸SEQ ID NO:252；编码轻链序列SEQ ID NO:261的多核苷酸SEQ ID NO:271；编码可变轻链序列SEQ ID NO:262的多核苷酸SEQ ID NO:272；编码重链序列SEQ ID NO:241或可变重链序列SEQ ID NO:242的互补决定区(SEQ ID NO:254；SEQ ID NO:256；和SEQ ID NO:258)的多核苷酸；编码轻链序列SEQ ID NO:261或可变轻链序列SEQ ID NO:262的互补决定区(SEQ ID NO:274；SEQ ID NO:276；和SEQ ID NO:278)的多核苷酸；编码重链序列SEQ ID NO:241或可变重链序列SEQID NO:242的框架区(SEQ ID NO:253；SEQ ID NO:255；SEQ ID NO:257；和SEQ ID NO:259)的多核苷酸；和编码轻链序列SEQ ID NO:261或可变轻链序列SEQ ID NO:262的框架区(SEQ ID NO:273；SEQ ID NO:275；SEQ ID NO:277；和SEQ ID NO:279)的多核苷酸。

[1505] 在本发明的一优选实施方案中，本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab7而言，编码全长Ab7抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码重链序列SEQ ID NO:241的多核苷酸SEQ ID NO:251和编码轻链序列SEQ ID NO:261的多核苷酸SEQ ID NO:271。

[1506] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统，如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后，酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab7来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab7的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母，如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab7多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1507] 抗体Ab8

[1508] 在一个实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:281的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:281的以下多核苷酸序列组成：

caggagcagctggtggagtccgggggaggcctggtccagcctgagggatccctgacactcacctgcacagcttctgg
attctccttcactagcgactattacatgtgctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcggatgca
tttctactggtgatggcagcacatactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaccctcgtcgacc
acggtgactctgcaaatgaccaggctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgcgagagatcgatactatag
ttatgcttatggtgcttatgtttatgctagcgacttgtggggcccaggcaccctcgtcaccgtctcgagcgcctcca
ccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctg
gtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccc
ggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccaga
cctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaa
actcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaa
ggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtca
agttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacg
taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaa
caaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccc
tgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgac
atcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgg
ctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtga
tgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:291)。

[1509] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:282的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:282的以下多核苷酸序列组成:caggagcagctggtggagtccgggggaggcctggtccagcctgagggatccctgacactcacct
gcacagcttctggattctccttcactagcgactattacatgtgctgggtccgccaggctccagggaaggggctggag
tggatcggatgcatttctactggtgatggcagcacatactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaa
accctcgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccaggctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgcgagag
atcgatactatagttatgcttatggtgcttatgtttatgctagcgacttgtggggcccaggcaccctcgtcaccgtc
tcgagc(SEQ ID NO:292)。

[1510] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:290的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:290的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggca
cagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc
agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctc
cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttg
agcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag
ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg
aggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg
agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca
aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct

cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:300)。

[1511] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:301的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:301的以下多核苷酸序列组成:gctgacattgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacagtcaccatcaattgccaggccagtgaaagcattaggaactacttatcctggtatcaacagaaaccagggcagcgtcccaagctcctgatctatggtgcatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaagcaattatggtattagtagtcgtagttatgttaatggtttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:311)。

[1512] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:302的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:302的以下多核苷酸序列组成:gctgacattgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacagtcaccatcaattgccaggccagtgaaagcattaggaactacttatcctggtatcaacagaaaccagggcagcgtcccaagctcctgatctatggtgcatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaagcaattatggtattagtagtcgtagttatgttaatggtttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:312)。

[1513] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:310的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:310的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:320)。

[1514] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:281或可变重链序列SEQ ID NO:282的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:294;SEQ ID NO:296;和SEQ ID NO:298中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:301或可变轻链序列SEQ ID NO:302的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:314;SEQ ID NO:316;和SEQ ID NO:318中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1515] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:281或可变重链序列SEQ ID

NO:282的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:293;SEQ ID NO:295;SEQ ID NO:297;和SEQ ID NO:299中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:301或可变轻链序列SEQ ID NO:302的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:313;SEQ ID NO:315;SEQ ID NO:317;和SEQ ID NO:319中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1516] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:281的多核苷酸SEQ ID NO:291;编码可变重链序列SEQ ID NO:282的多核苷酸SEQ ID NO:292;编码轻链序列SEQ ID NO:301的多核苷酸SEQ ID NO:311;编码可变轻链序列SEQ ID NO:302的多核苷酸SEQ ID NO:312;编码重链序列SEQ ID NO:281或可变重链序列SEQ ID NO:282的互补决定区(SEQ ID NO:294;SEQ ID NO:296;和SEQ ID NO:298)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:301或可变轻链序列SEQ ID NO:302的互补决定区(SEQ ID NO:314;SEQ ID NO:316;和SEQ ID NO:318)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:281或可变重链序列SEQID NO:282的框架区(SEQ ID NO:293;SEQ ID NO:295;SEQ ID NO:297;和SEQ ID NO:299)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:301或可变轻链序列SEQ ID NO:302的框架区(SEQ ID NO:313;SEQ ID NO:315;SEQ ID NO:317;和SEQ ID NO:319)的多核苷酸。

[1517] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab8而言,编码全长Ab8抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:281的多核苷酸SEQ ID NO:291和编码轻链序列SEQ ID NO:301的多核苷酸SEQ ID NO:311。

[1518] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab8来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab8的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab8多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1519] 抗体Ab9

[1520] 在一个实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:321的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:321的以下多核苷酸序列组成:

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtaacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggaatcgacctcagtagctatgcaatgggctgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatacatcggaatcattgttagttatgggcccacatactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctg

aaaatcaccagtccgacggccgaggacacggccacctatttctgtgccagagatctggatgctaatagtagtggtta
ttatggatgctttaacatctggggccaggggaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtct
tccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttcccc
gaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctc
aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtga
atcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccg
tgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtgg
acggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtc
ctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg
agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacag
caagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcaca
accactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:331)。

[1521] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:322的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:322的以下多核苷酸序列组成:cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtaacgcctgggacacccctgacactcacctgca
cagtctctggaatcgacctcagtagctatgcaatgggctgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatacatc
ggaatcattgttagttatgggcccacatactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgac
cacggtggatctgaaaatcaccagtccgacggccgaggacacggccacctatttctgtgccagagatctggatgcta
atagtagtggttattatggatgctttaacatctggggccaggggaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:
332)。

[1522] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:330的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:330的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggca
cagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc
agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctc
cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttg
agcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag
ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg
aggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg
agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca
aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct
cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa
cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta
aa(SEQ ID NO:340)。

[1523] 在本发明的另一实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:341的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:341的以下多核苷酸序列组成:gccgtcgtgctgacccagactccagcctccgtgtctgcagctgtgggtggcacagtcaccatcaagtgccaggccagtcagagcattagcactgcattagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatctatgctgcatcccctctggcatctggggtctcatcgcggttcaagagcagtggatctgggacagagttcactctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttattactgtcaaagctattatggtagtagcaatattgctttcggcggagggaccgagctggagatcctacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:351)。

[1524] 在本发明的另一实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:342的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:342的以下多核苷酸序列组成:gccgtcgtgctgacccagactccagcctccgtgtctgcagctgtgggtggcacagtcaccatcaagtgccaggccagtcagagcattagcactgcattagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatctatgctgcatcccctctggcatctggggtctcatcgcggttcaagagcagtggatctgggacagagttcactctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttattactgtcaaagctattatggtagtagcaatattgcttcggcggagggaccgagctggagatccta(SEQ ID NO:352)。

[1525] 在本发明的另一实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:350的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:350的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:360)。

[1526] 在本发明的另一实施方案中，编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:321或可变重链序列SEQ ID NO:322的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:334;SEQ ID NO:336;和SEQ ID NO:338中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:341或可变轻链序列SEQ ID NO:342的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:354;SEQ ID NO:356;和SEQ ID NO:358中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中，编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1527] 在本发明的另一实施方案中，编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:321或可变重链序列SEQ ID NO:322的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:333;SEQ ID NO:335;SEQ ID NO:337;和SEQ ID NO:339中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:341或可变轻链序列SEQ ID NO:342的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:

353;SEQ ID NO:355;SEQ ID NO:357;和SEQ ID NO:359中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1528] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:321的多核苷酸SEQ ID NO:331;编码可变重链序列SEQ ID NO:322的多核苷酸SEQ ID NO:332;编码轻链序列SEQ ID NO:341的多核苷酸SEQ ID NO:351;编码可变轻链序列SEQ ID NO:342的多核苷酸SEQ ID NO:352;编码重链序列SEQ ID NO:321或可变重链序列SEQ ID NO:322的互补决定区(SEQ ID NO:334;SEQ ID NO:336;和SEQ ID NO:338)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:341或可变轻链序列SEQ ID NO:342的互补决定区(SEQ ID NO:354;SEQ ID NO:356;和SEQ ID NO:358)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:321或可变重链序列SEQ ID NO:322的框架区(SEQ ID NO:333;SEQ ID NO:335;SEQ ID NO:337;和SEQ ID NO:339)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:341或可变轻链序列SEQ ID NO:342的框架区(SEQ ID NO:353;SEQ ID NO:355;SEQ ID NO:357;和SEQ ID NO:359)的多核苷酸。

[1529] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab9而言,编码全长Ab9抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:321的多核苷酸SEQ ID NO:331和编码轻链序列SEQ ID NO:341的多核苷酸SEQ ID NO:351。

[1530] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab9来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab9的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab9多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1531] 抗体Ab10

[1532] 在一个实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:361的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:361的以下多核苷酸序列组成:

caggagcagctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctgagggatccctgacactcacctgcacagcctctgg
attctccttcagtagcagttactggatatgctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcgcatgca
ttcgtgctggtggtgggaattactacgcgaactgggcgaaaggccgattcaccatctccagaacctcgtcgaccacg
gtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttttgtgcgagcgatattaatgatgggtg
gcttggccaattcaacttgtggggcccgggcaccctggtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtct
tccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttcccc

gaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctc aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtga atcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccg tgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc ccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtgg acggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtc ctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggag agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacag caagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcaca accactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:371)。

[1533] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:362的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:362的以下多核苷酸序列组成:caggagcagctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctgagggatccctgacactcacct gcacagcctctggattctccttcagtagcagttactggatatgctgggtccgccaggctccagggaaggggctggag tggatcgcatgcattcgtgctggtggtgggaattactacgcgaactgggcgaaaggccgattcaccatctccagaac ctcgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttttgtgcgagcgata ttaatgatgggtggcttggccaattcaacttgtggggcccgggcaccctggtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO: 372)。在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:370的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:370的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagc ggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcg gcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcc caaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctct tcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggagga gcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtaca agtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa ccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaagg cttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccg tgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtc ttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:380)。

[1534] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:381的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:381的以下多核苷酸序列组成:gccaacattgtgatgacccagactccagcctccgtggaggcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc caggccagtcagagcattagtaattacttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatcta

caggacatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatccgggacacagttcactctcacca tcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaagctattattccgttactactgttgcttatgga aatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatc tgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtac agtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacc tacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccca tcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:391)。

[1535] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:382的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:382的以下多核苷酸序列组成:gccaacattgtgatgacccagactccagcctccgtggaggcagctgtgggaggcacagtcacca tcaagtgccaggccagtcagagcattagtaattacttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctc ctgatctacaggacatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatccgggacacagttcac tctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaagctattattccgttactactgttg cttatggaaatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:392)。

[1536] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:390的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:390的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtca caaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:400)。

[1537] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:361或可变重链序列SEQ ID NO:362的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:374;SEQ ID NO:376;和SEQ ID NO:378中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:381或可变轻链序列SEQ ID NO:382的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:394;SEQ ID NO:396;和SEQ ID NO:398中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1538] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:361或可变重链序列SEQ ID NO:362的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:373;SEQ ID NO:375;SEQ ID NO:377;和SEQ ID NO:379中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:381或可变轻链序列SEQ ID NO:382的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:393;SEQ ID NO:395;SEQ ID NO:397;和SEQ ID NO:399中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1539] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中，编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：编码重链序列SEQ ID NO:361的多核苷酸SEQ ID NO:371；编码可变重链序列SEQ ID NO:362的多核苷酸SEQ ID NO:372；编码轻链序列SEQ ID NO:381的多核苷酸SEQ ID NO:391；编码可变轻链序列SEQ ID NO:382的多核苷酸SEQ ID NO:392；编码重链序列SEQ ID NO:361或可变重链序列SEQ ID NO:362的互补决定区(SEQ ID NO:374；SEQ ID NO:376；和SEQ ID NO:378)的多核苷酸；编码轻链序列SEQ ID NO:381或可变轻链序列SEQ ID NO:382的互补决定区(SEQ ID NO:394；SEQ ID NO:396；和SEQ ID NO:398)的多核苷酸；编码重链序列SEQ ID NO:361或可变重链序列SEQID NO:362的框架区(SEQ ID NO:373；SEQ ID NO:375；SEQ ID NO:377；和SEQ ID NO:379)的多核苷酸；和编码轻链序列SEQ ID NO:381或可变轻链序列SEQ ID NO:382的框架区(SEQ ID NO:393；SEQ ID NO:395；SEQ ID NO:397；和SEQ ID NO:399)的多核苷酸。

[1540] 在本发明的一优选实施方案中，本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab10而言，编码全长Ab10抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码重链序列SEQ ID NO:361的多核苷酸SEQ ID NO:371和编码轻链序列SEQ ID NO:381的多核苷酸SEQ ID NO:391。

[1541] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统，如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后，酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab10来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab10的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母，如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab10多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1542] 抗体Ab11

[1543] 在一个实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:401的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:401的以下多核苷酸序列组成：

gaggtgcagcttgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctgg
attcaccgtcagtagcagttactggatatgctgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtggatcgcatgca
ttcgtgctggtggtgggaattactacgctaactctgctaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaac
accctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctagcgatatcaatgatgg
gtggcttggccaattcaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcgg
tcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc
cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtc
ctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacg
tgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccca
ccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgat

ctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacg tggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagc gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagc ccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccggg aggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgg gagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctcta cagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgc acaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:411)。

[1544] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:402的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:402的以下多核苷酸序列组成:gaggtgcagcttgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcct gtgcagcctctggattcaccgtcagtagcagttactggatatgctgggtccgtcaggctccagggaaggggctggag tggatcgcatgcattcgtgctggtggtgggaattactacgctaactctgctaaaggccgattcaccatctccagaga caattccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctagcg atatcaatgatgggtggcttggccaattcaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:412)。

[1545] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:410的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:410的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggca cagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctc cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttg agcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttc ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg aggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta aa(SEQ ID NO:420)。

[1546] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:421的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:421的以下多核苷酸序列组成:gccaacattgtgatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgc caggccagtcagagcattagtaattacttagcctggtatcagcagaaaccagggaaagtccctaagctcctgatcta taggacatccactctggcatctggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcacca tcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtcaaagctactattccgttactactgttgcttatgga aatactttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatc

tgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtac agtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacc tacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccca tcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:431)。

[1547] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:422的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:422的以下多核苷酸序列组成:gccaacattgtgatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcacca tcacttgccaggccagtcagagcattagtaattacttagcctggtatcagcagaaaccagggaaagtccctaagctc ctgatctataggacatccactctggcatctggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttcac tctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtcaaagctactattccgttactactgttg cttatggaaatactttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaa(SEQ ID NO:432)。

[1548] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:430的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:430的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtca caaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:440)。

[1549] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:401或可变重链序列SEQ ID NO:402的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:414;SEQ ID NO:416;和SEQ ID NO:418中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:421或可变轻链序列SEQ ID NO:422的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:434;SEQ ID NO:436;和SEQ ID NO:438中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1550] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:401或可变重链序列SEQ ID NO:402的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:413;SEQ ID NO:415;SEQ ID NO:417;和SEQ ID NO:419中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:421或可变轻链序列SEQ ID NO:422的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:433;SEQ ID NO:435;SEQ ID NO:437;和SEQ ID NO:439中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1551] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更

多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:401的多核苷酸SEQ ID NO:411;编码可变重链序列SEQ ID NO:402的多核苷酸SEQ ID NO:412;编码轻链序列SEQ ID NO:421的多核苷酸SEQ ID NO:431;编码可变轻链序列SEQ ID NO:422的多核苷酸SEQ ID NO:432;编码重链序列SEQ ID NO:401或可变重链序列SEQ ID NO:402的互补决定区(SEQ ID NO:414;SEQ ID NO:416;和SEQ ID NO:418)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:421或可变轻链序列SEQ ID NO:422的互补决定区(SEQ ID NO:434;SEQ ID NO:436;和SEQ ID NO:438)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:401或可变重链序列SEQ ID NO:402的框架区(SEQ ID NO:413;SEQ ID NO:415;SEQ ID NO:417;和SEQ ID NO:419)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:421或可变轻链序列SEQ ID NO:422的框架区(SEQ ID NO:433;SEQ ID NO:435;SEQ ID NO:437;和SEQ ID NO:439)的多核苷酸。

[1552] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab11而言,编码全长Ab11抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:401的多核苷酸SEQ ID NO:411和编码轻链序列SEQ ID NO:421的多核苷酸SEQ ID NO:431。

[1553] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab11来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab11的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab11多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1554] 抗体Ab12

[1555] 在一个实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:441的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:441的以下多核苷酸序列组成:

gaggtgcagcttgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctgg
attcaccgtcagtagcagttactggatatgctgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtggatcgcatgca
ttcgtgctggtggtgggaattactacgctaactctgctaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaac
accctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctagcgatatcaatgatgg
gtggcttggccaattcaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcgg
tcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc
cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtc
ctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacg
tgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccca
ccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgat
ctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacg
tggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagc
gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagc

ccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccggg aggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgg gagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctcta cagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgc acaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:451)。

[1556] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:442的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:442的以下多核苷酸序列组成:gaggtgcagcttgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcct gtgcagcctctggattcaccgtcagtagcagttactggatatgctgggtccgtcaggctccagggaaggggctggag tggatcgcatgcattcgtgctggtggtgggaattactacgctaactctgctaaaggccgattcaccatctccagaga caattccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctagcg atatcaatgatgggtggcttggccaattcaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:452)。

[1557] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:450的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:450的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggca cagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctc cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttg agcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttc ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg aggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta aa(SEQ ID NO:460)。

[1558] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:461的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:461的以下多核苷酸序列组成:gccaacattgtgatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcaagtgc caggccagtcagagcattagtaattacttagcctggtatcagcagaaaccagggaaagtccctaagctcctgatcta taggacatccactctggcatctggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcacca tcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtcaaagctactattccgttactactgttgcttatgga aatactttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatc tgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtac agtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacc tacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccca

tcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:471)。

[1559] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:462的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:462的以下多核苷酸序列组成:gccaacattgtgatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcacca tcaagtgccaggccagtcagagcattagtaattacttagcctggtatcagcagaaaccagggaaagtccctaagctc ctgatctataggacatccactctggcatctggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttcac tctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtcaaagctactattccgttactactgttg cttatggaaatactttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaa(SEQ ID NO:472)。

[1560] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:470的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:470的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtca caaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:480)。

[1561] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:441或可变重链序列SEQ ID NO:442的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:454;SEQ ID NO:456;和SEQ ID NO:458中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:461或可变轻链序列SEQ ID NO:462的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:474;SEQ ID NO:476;和SEQ ID NO:478中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1562] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:441或可变重链序列SEQ ID NO:442的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:453;SEQ ID NO:455;SEQ ID NO:457;和SEQ ID NO:459中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:461或可变轻链序列SEQ ID NO:462的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:473;SEQ ID NO:475;SEQ ID NO:477;和SEQ ID NO:479中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1563] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:441的多核苷酸SEQ ID NO:451;编码可变重链序列SEQ ID NO:442的多核苷酸SEQ ID NO:452;编码轻链序列SEQ ID NO:461的多核苷酸SEQ ID NO:471;编码可变轻链序列SEQ ID NO:462的多核苷酸SEQ ID NO:472;编码重链序

列SEQ ID NO:441或可变重链序列SEQ ID NO:442的互补决定区(SEQ ID NO:454;SEQ ID NO:456;和SEQ ID NO:458)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:461或可变轻链序列SEQ ID NO:462的互补决定区(SEQ ID NO:474;SEQ ID NO:476;和SEQ ID NO:478)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:441或可变重链序列SEQ ID NO:442的框架区(SEQ ID NO:453;SEQ ID NO:455;SEQ ID NO:457;和SEQ ID NO:459)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:461或可变轻链序列SEQ ID NO:462的框架区(SEQ ID NO:473;SEQ ID NO:475;SEQ ID NO:477;和SEQ ID NO:479)的多核苷酸。

[1564] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab12而言,编码全长Ab12抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:441的多核苷酸SEQ ID NO:451和编码轻链序列SEQ ID NO:461的多核苷酸SEQ ID NO:471。

[1565] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab12来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab12的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab12多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1566] 抗体Ab13

[1567] 在一个实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:481的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:481的以下多核苷酸序列组成:

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggaat
cgacctcagtacctatggagtgggctgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatacatcggaatcattagta
gtagtggtagcacatactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgtcgaccacggtggat
ctgaaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagattggtctagtactactggtta
ttatgggtattttaatatgtggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtct
tccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttcccc
gaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctc
aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtga
atcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccg
tgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtgg
acggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtc
ctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg
agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacag

caagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:491)。

[1568] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:482的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:482的以下多核苷酸序列组成:cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggaatcgacctcagtacctatggagtgggctgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatacatcggaatcattagtagtagtggtagcacatactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgtcgaccacggtggatctgaaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagattggtctagtactactggttattatgggtattttaatatgtggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:492)。

[1569] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:490的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:490的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:500)。

[1570] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:501的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:501的以下多核苷酸序列组成:gcattcgaattgacccagactccatcccccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgccaggccagtcagagcattagcactgcattagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatctatggtgcatccaatctggaatctggggtcccatcgcggttcagcggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccatttactactgtcaaagctcttatggtagtagtacttggctttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:511)。

[1571] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:502的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:502的以下多核

苷酸序列组成:gcattcgaattgacccagactccatcccccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatca agtgccaggccagtcagagcattagcactgcattagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctg atctatggtgcatccaatctggaatctggggtcccatcgcggttcagcggcagtggatctgggacacagttcactct caccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccatttactactgtcaaagctcttatggtagtagtactttggctt tcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:512)。

[1572] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:510的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:510的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtca caaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:520)。

[1573] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:481或可变重链序列SEQ ID NO:482的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:494;SEQ ID NO:496;和SEQ ID NO:498中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:501或可变轻链序列SEQ ID NO:502的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:514;SEQ ID NO:516;和SEQ ID NO:518中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1574] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:481或可变重链序列SEQ ID NO:482的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:493;SEQ ID NO:495;SEQ ID NO:497;和SEQ ID NO:499中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:501或可变轻链序列SEQ ID NO:502的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:513;SEQ ID NO:515;SEQ ID NO:517;和SEQ ID NO:519中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1575] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:481的多核苷酸SEQ ID NO:491;编码可变重链序列SEQ ID NO:482的多核苷酸SEQ ID NO:492;编码轻链序列SEQ ID NO:501的多核苷酸SEQ ID NO:511;编码可变轻链序列SEQ ID NO:502的多核苷酸SEQ ID NO:512;编码重链序列SEQ ID NO:481或可变重链序列SEQ ID NO:482的互补决定区(SEQ ID NO:494;SEQ ID NO:496;和SEQ ID NO:498)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:501或可变轻链序列SEQ ID NO:502的互补决定区(SEQ ID NO:514;SEQ ID NO:516;和SEQ ID NO:518)的多核苷酸;

编码重链序列SEQ ID NO:481或可变重链序列SEQ ID NO:482的框架区(SEQ ID NO:493;SEQ ID NO:495;SEQ ID NO:497;和SEQ ID NO:499)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:501或可变轻链序列SEQ ID NO:502的框架区(SEQ ID NO:513;SEQ ID NO:515;SEQ ID NO:517;和SEQ ID NO:519)的多核苷酸。

[1576] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab13而言,编码全长Ab13抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:481的多核苷酸SEQ ID NO:491和编码轻链序列SEQ ID NO:501的多核苷酸SEQ ID NO:511。

[1577] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab13来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab13的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab13多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1578] 抗体Ab14

[1579] 在一个实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:521的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:521的以下多核苷酸序列组成:

caggagcagctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctgagggatccctgacactcacctgcacaggttctgg
attctccttcagtagcatcgcctacatgtgctggatccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcggatgca
ttggttctggtagtgggaacacttactacgcgaactgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaagctcgtcgacc
acggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacttatttctgtgcgagcgatactaataatgg
gtggcttggccaattcaacttgtggggccagggcaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcgg
tcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc
cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtc
ctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacg
tgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccca
ccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgat
ctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacg
tggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagc
gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagc
ccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccggg
aggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgg
gagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctcta
cagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgc
acaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:531)。

[1580] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ

ID NO:522的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:522的以下多核苷酸序列组成:caggagcagctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctgagggatccctgacactcacctgcacaggttctggattctccttcagtagcatcgcctacatgtgctggatccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcggatgcattggttctggtagtgggaacacttactacgcgaactgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaagctcgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacttatttctgtgcgagcgatactaataatgggtggcttggccaattcaacttgtggggccagggcaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:532)。

[1581] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:530的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:530的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcgggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:540)。

[1582] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:541的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:541的以下多核苷酸序列组成:gctgacattgtgatgacccagactccagcctcggtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaattgccaggccagtcagagcattagtagctacttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatctacagggcatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaggctattattccgttactactaatacttatggaaatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:551)。

[1583] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:542的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:542的以下多核苷酸序列组成:gctgacattgtgatgacccagactccagcctcggtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaattgccaggccagtcagagcattagtagctacttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatctacagggcatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcac

tctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaggctatattccgtactactaatact tatggaaatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:552)。

[1584] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:550的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:550的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtca caaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:560)。

[1585] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:521或可变重链序列SEQ ID NO:522的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:534;SEQ ID NO:536;和SEQ ID NO:538中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:541或可变轻链序列SEQ ID NO:542的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:554;SEQ ID NO:556;和SEQ ID NO:558中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1586] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:521或可变重链序列SEQ ID NO:522的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:533;SEQ ID NO:535;SEQ ID NO:537;和SEQ ID NO:539中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:541或可变轻链序列SEQ ID NO:542的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:553;SEQ ID NO:555;SEQ ID NO:557;和SEQ ID NO:559中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1587] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:521的多核苷酸SEQ ID NO:531;编码可变重链序列SEQ ID NO:522的多核苷酸SEQ ID NO:532;编码轻链序列SEQ ID NO:541的多核苷酸SEQ ID NO:551;编码可变轻链序列SEQ ID NO:542的多核苷酸SEQ ID NO:552;编码重链序列SEQ ID NO:521或可变重链序列SEQ ID NO:522的互补决定区(SEQ ID NO:534;SEQ ID NO:536;和SEQ ID NO:538)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:541或可变轻链序列SEQ ID NO:542的互补决定区(SEQ ID NO:554;SEQ ID NO:556;和SEQ ID NO:558)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:521或可变重链序列SEQ ID NO:522的框架区(SEQ ID NO:533;SEQ ID NO:535;SEQ ID NO:537;和SEQ ID NO:539)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:541或可变轻链序列SEQ ID NO:542的框架区(SEQ ID NO:553;SEQ ID NO:555;SEQ ID

NO:557;和SEQ ID NO:559)的多核苷酸。

[1588] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab14而言,编码全长Ab14抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:521的多核苷酸SEQ ID NO:531和编码轻链序列SEQ ID NO:541的多核苷酸SEQ ID NO:551。

[1589] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab14来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab14的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab14多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1590] 抗体Ab15

[1591] 在一个实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:561的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:561的以下多核苷酸序列组成:

caggagcagctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctgagggatccctgacactcacctgcacagcctctgg
attctccttcagtagcagctactggatatgctgggtccgccaggctccagggaagggactggagtggatcgcatgca
ttgatgctggtaatagtggtagcacttactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaggcctcgtcg
accacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttttgtgcgagcgatcttaatga
tgggtggcttggccaattcaacttgtggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccat
cggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactac
ttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctaca
gtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgca
acgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgc
ccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcat
gatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggt
acgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtc
agcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctccc
agcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatccc
gggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcct
ctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:571)。

[1592] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:562的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:562的以下多核苷酸序列组成:caggagcagctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctgagggatccctgacactcacct
gcacagcctctggattctccttcagtagcagctactggatatgctgggtccgccaggctccagggaagggactggag

tggatcgcatgcattgatgctggtaatagtggtagcacttactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctc caaggcctcgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttttgtgcga gcgatcttaatgatgggtggcttggccaattcaacttgtggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:572)。

[1593] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:570的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:570的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggca cagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctc cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttg agcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttc ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg aggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta aa(SEQ ID NO:580)。

[1594] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:581的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:581的以下多核苷酸序列组成:gccaacatcgtgatgacccagactccatccccgtgtctggagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc caggccagtcagagcattagtgactacttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaaactcctgatcta cagggcatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcagaggcagtggatctgggacagagtacactctcacca tcaccgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaagctattattccgttactactaatacttatgga aatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatc tgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtac agtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacc tacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccca tcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:591)。

[1595] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:582的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:582的以下多核苷酸序列组成:gccaacatcgtgatgacccagactccatccccgtgtctggagctgtgggaggcacagtcacca tcaagtgccaggccagtcagagcattagtgactacttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaaactc ctgatctacagggcatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcagaggcagtggatctgggacagagtacac tctcaccatcaccgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaagctattattccgttactactaata cttatggaaatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:592)。

[1596] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ

ID NO:590的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:590的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:600)。

[1597] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:561或可变重链序列SEQ ID NO:562的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:574;SEQ ID NO:576;和SEQ ID NO:578中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:581或可变轻链序列SEQ ID NO:582的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:594;SEQ ID NO:596;和SEQ ID NO:598中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1598] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:561或可变重链序列SEQ ID NO:562的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:573;SEQ ID NO:575;SEQ ID NO:577;和SEQ ID NO:579中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:581或可变轻链序列SEQ ID NO:582的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:593;SEQ ID NO:595;SEQ ID NO:597;和SEQ ID NO:599中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1599] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:561的多核苷酸SEQ ID NO:571;编码可变重链序列SEQ ID NO:562的多核苷酸SEQ ID NO:572;编码轻链序列SEQ ID NO:581的多核苷酸SEQ ID NO:591;编码可变轻链序列SEQ ID NO:582的多核苷酸SEQ ID NO:592;编码重链序列SEQ ID NO:561或可变重链序列SEQ ID NO:562的互补决定区(SEQ ID NO:574;SEQ ID NO:576;和SEQ ID NO:578)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:581或可变轻链序列SEQ ID NO:582的互补决定区(SEQ ID NO:594;SEQ ID NO:596;和SEQ ID NO:598)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:561或可变重链序列SEQ ID NO:562的框架区(SEQ ID NO:573;SEQ ID NO:575;SEQ ID NO:577;和SEQ ID NO:579)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:581或可变轻链序列SEQ ID NO:582的框架区(SEQ ID NO:593;SEQ ID NO:595;SEQ ID NO:597;和SEQ ID NO:599)的多核苷酸。

[1600] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab15而言,编码

全长Ab15抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:561的多核苷酸SEQ ID NO:571和编码轻链序列SEQ ID NO:581的多核苷酸SEQ ID NO:591。

[1601] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab15来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab15的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab15多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1602] 抗体Ab16

[1603] 在一个实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:601的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:601的以下多核苷酸序列组成:

caggagcagctggtggagtccgggggaggcctggtccagcctgagggatccctgacactcacctgcacagcctctgg
attctcctttagtagtgattactggatatgctgggtccgccaggctccagggaagggcctggagtggatcggatgca
ttcgtgatggtggtgggagttactacgcgaactgggcgaaaggccgactcaccatctccatgacctcgtcgaccacg
gtgggtctgaaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacgtatttttgtgcgagcgatattaatgatgggtg
gcttggccaattcaacttgtggggcccagggaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtct
tcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttcccc
gaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctc
aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtga
atcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccg
tgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtgg
acggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtc
ctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg
agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacag
caagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcaca
accactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:611)。

[1604] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:602的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:602的以下多核苷酸序列组成:caggagcagctggtggagtccgggggaggcctggtccagcctgagggatccctgacactcacct
gcacagcctctggattctcctttagtagtgattactggatatgctgggtccgccaggctccagggaagggcctggag
tggatcggatgcattcgtgatggtggtgggagttactacgcgaactgggcgaaaggccgactcaccatctccatgac
ctcgtcgaccacggtgggtctgaaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacgtatttttgtgcgagcgata
ttaatgatgggtggcttggccaattcaacttgtggggcccagggaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:

612)。

[1605] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:610的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:610的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggca cagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctc cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttg agcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttc ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg aggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta aa(SEQ ID NO:620)。

[1606] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:621的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:621的以下多核苷酸序列组成:gctgacattgtgatgacccagactccagcctccgtggaggcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc caggccagtcagagcattagtagctacttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatcta cagggcatccactctggcctctggggtcccatcgcggttcagcggcagtggatctgggacagagttcactctcacca tcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaagctattattccgttactactgttacttatgga aatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatc tgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtac agtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacc tacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccca tcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:631)。

[1607] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:622的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:622的以下多核苷酸序列组成:gctgacattgtgatgacccagactccagcctccgtggaggcagctgtgggaggcacagtcacca tcaagtgccaggccagtcagagcattagtagctacttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctc ctgatctacagggcatccactctggcctctggggtcccatcgcggttcagcggcagtggatctgggacagagttcac tctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaagctattattccgttactactgtta cttatggaaatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:632)。

[1608] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:630的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:630的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc

caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:640)。

[1609] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:601或可变重链序列SEQ ID NO:602的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:614;SEQ ID NO:616;和SEQ ID NO:618中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:621或可变轻链序列SEQ ID NO:622的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:634;SEQ ID NO:636;和SEQ ID NO:638中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1610] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:601或可变重链序列SEQ ID NO:602的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:613;SEQ ID NO:615;SEQ ID NO:617;和SEQ ID NO:619中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:621或可变轻链序列SEQ ID NO:622的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:633;SEQ ID NO:635;SEQ ID NO:637;和SEQ ID NO:639中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1611] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:601的多核苷酸SEQ ID NO:611;编码可变重链序列SEQ ID NO:602的多核苷酸SEQ ID NO:612;编码轻链序列SEQ ID NO:621的多核苷酸SEQ ID NO:631;编码可变轻链序列SEQ ID NO:622的多核苷酸SEQ ID NO:632;编码重链序列SEQ ID NO:601或可变重链序列SEQ ID NO:602的互补决定区(SEQ ID NO:614;SEQ ID NO:616;和SEQ ID NO:618)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:621或可变轻链序列SEQ ID NO:622的互补决定区(SEQ ID NO:634;SEQ ID NO:636;和SEQ ID NO:638)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:601或可变重链序列SEQ ID NO:602的框架区(SEQ ID NO:613;SEQ ID NO:615;SEQ ID NO:617;和SEQ ID NO:619)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:621或可变轻链序列SEQ ID NO:622的框架区(SEQ ID NO:633;SEQ ID NO:635;SEQ ID NO:637;和SEQ ID NO:639)的多核苷酸。

[1612] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab16而言,编码全长Ab16抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:601的多核苷酸SEQ ID NO:611和编码轻链序列SEQ ID NO:621的多核苷酸SEQ ID NO:631。

[1613] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动

物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统，如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后，酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab16来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab16的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母，如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab16多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1614] 抗体Ab17

[1615] 在一个实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:641的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:641的以下多核苷酸序列组成：caggagcagctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctgagggatccctgacactcacctgcacagcctctggattctccttcagtagcagctactggatatgctgggtccgccaggctccagggaagggactggagtggatcggatgcattcgtcctggtagtgcggattactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccagagcctcgtcgtccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttttgtgcgagcgatattaatgatgggtggcttggccaattcaacttgtggggcccaggcaccctggtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:651)。

[1616] 在本发明的另一实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:642的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:642的以下多核苷酸序列组成：caggagcagctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctgagggatccctgacactcacctgcacagcctctggattctccttcagtagcagctactggatatgctgggtccgccaggctccagggaagggactggagtggatcggatgcattcgtcctggtagtgcggattactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccagagcctcgtcgtccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttttgtgcgagcgatattaatgatgggtggcttggccaattcaacttgtggggcccaggcaccctggtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:652)。

[1617] 在本发明的另一实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:650的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:650的以下多核

苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggca
cagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc
agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctc
cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttg
agcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag
ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg
aggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg
agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca
aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct
cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa
cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta
aa(SEQ ID NO:660)。

[1618] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:661的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:661的以下多核苷酸序列组成:gccgatgttgtgatgacccagactccagcctccgtggaggcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
caggccagtctgagcattgctgactacttagcctggtatctccagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatcta
cagggcatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcaagggcagtggatctgggacagagtacactctcacca
tcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaagctattattccgttactactaatacttatgga
aatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatc
tgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtac
agtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacc
tacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccca
tcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:671)。

[1619] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:662的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:662的以下多核苷酸序列组成:gccgatgttgtgatgacccagactccagcctccgtggaggcagctgtgggaggcacagtcacca
tcaagtgccaggccagtctgagcattgctgactacttagcctggtatctccagaaaccagggcagcctcccaagctc
ctgatctacagggcatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcaagggcagtggatctgggacagagtacac
tctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccactt actactgtcaaagctattattccgttactactaat
acttatggaaatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:672)。

[1620] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:670的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:670的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa
ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc
caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac
gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtca
caaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:680)。

[1621] 在本发明的另一实施方案中，编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成：对应于编码重链序列SEQ ID NO:641或可变重链序列SEQ ID NO:642的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:654；SEQ ID NO:656；和SEQ ID NO:658中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:661或可变轻链序列SEQ ID NO:662的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:674；SEQ ID NO:676；和SEQ ID NO:678中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中，编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1622] 在本发明的另一实施方案中，编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成：对应于编码重链序列SEQ ID NO:641或可变重链序列SEQ ID NO:642的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:653；SEQ ID NO:655；SEQ ID NO:657；和SEQ ID NO:659中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:661或可变轻链序列SEQ ID NO:662的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:673；SEQ ID NO:675；SEQ ID NO:677；和SEQ ID NO:679中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中，编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成：上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1623] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中，编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：编码重链序列SEQ ID NO:641的多核苷酸SEQ ID NO:651；编码可变重链序列SEQ ID NO:642的多核苷酸SEQ ID NO:652；编码轻链序列SEQ ID NO:661的多核苷酸SEQ ID NO:671；编码可变轻链序列SEQ ID NO:662的多核苷酸SEQ ID NO:672；编码重链序列SEQ ID NO:641或可变重链序列SEQ ID NO:642的互补决定区(SEQ ID NO:654；SEQ ID NO:656；和SEQ ID NO:658)的多核苷酸；编码轻链序列SEQ ID NO:661或可变轻链序列SEQ ID NO:662的互补决定区(SEQ ID NO:674；SEQ ID NO:676；和SEQ ID NO:678)的多核苷酸；编码重链序列SEQ ID NO:641或可变重链序列SEQ ID NO:642的框架区(SEQ ID NO:653；SEQ ID NO:655；SEQ ID NO:657；和SEQ ID NO:659)的多核苷酸；和编码轻链序列SEQ ID NO:661或可变轻链序列SEQ ID NO:662的框架区(SEQ ID NO:673；SEQ ID NO:675；SEQ ID NO:677；和SEQ ID NO:679)的多核苷酸。

[1624] 在本发明的一优选实施方案中，本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab17而言，编码全长Ab17抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码重链序列SEQ ID NO:641的多核苷酸SEQ ID NO:651和编码轻链序列SEQ ID NO:661的多核苷酸SEQ ID NO:671。

[1625] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统，如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后，酶促消化(例如木

瓜蛋白酶)Ab17来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab17的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab17多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1626] 抗体Ab18

[1627] 在一个实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:681的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:681的以下多核苷酸序列组成:gaggtgcagcttgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtagcaactactggatatgctgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtggatcggatgcattcgtgatggtggtggcacttactacgctagctctgctaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctagcgatatcaatgatgggtggcttggccaattcaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacgcgagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:691)。

[1628] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:682的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:682的以下多核苷酸序列组成:gaggtgcagcttgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtagcaactactggatatgctgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtggatcggatgcattcgtgatggtggtggcacttactacgctagctctgctaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctagcgatatcaatgatgggtggcttggccaattcaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:692)。

[1629] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:690的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:690的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctc

cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacgcgagagttg
agcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag
ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg
aggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg
agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca
aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct
cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa
cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta
aa(SEQ ID NO:700)。

[1630] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:701的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:701的以下多核苷酸序列组成:gctgacattgtgatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcaagtgc
caggccagtcagagcattagtgcttacttagcctggtatcagcagaaaccagggaaagtccctaagctcctgatcta
tagggcatacactctggcatctggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcacca
tcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtcaaagctactattccgttactactaatacttatgga
aatactttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatc
tgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtac
agtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacc
tacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccca
tcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:711)。

[1631] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:702的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:702的以下多核苷酸序列组成:gctgacattgtgatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcacca
tcaagtgccaggccagtcagagcattagtgcttacttagcctggtatcagcagaaaccagggaaagtccctaagctc
ctgatctatagggcatacactctggcatctggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttcac
tctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtcaaagctactattccgttactactaata
cttatggaaatactttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaa(SEQ ID NO:712)。

[1632] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:710的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:710的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa
ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc
caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac
gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtca
caaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:720)。

[1633] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:681或可变重链序列SEQ ID NO:682的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:694;SEQ ID

NO:696;和SEQ ID NO:698中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:701或可变轻链序列SEQ ID NO:702的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:714;SEQ ID NO:716;和SEQ ID NO:718中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1634] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:681或可变重链序列SEQ ID NO:682的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:693;SEQ ID NO:695;SEQ ID NO:697;和SEQ ID NO:699中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:701或可变轻链序列SEQ ID NO:702的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:713;SEQ ID NO:715;SEQ ID NO:717;和SEQ ID NO:719中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1635] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:681的多核苷酸SEQ ID NO:691;编码可变重链序列SEQ ID NO:682的多核苷酸SEQ ID NO:692;编码轻链序列SEQ ID NO:701的多核苷酸SEQ ID NO:711;编码可变轻链序列SEQ ID NO:702的多核苷酸SEQ ID NO:712;编码重链序列SEQ ID NO:681或可变重链序列SEQ ID NO:682的互补决定区(SEQ ID NO:694;SEQ ID NO:696;和SEQ ID NO:698)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:701或可变轻链序列SEQ ID NO:702的互补决定区(SEQ ID NO:714;SEQ ID NO:716;和SEQ ID NO:718)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:681或可变重链序列SEQ ID NO:682的框架区(SEQ ID NO:693;SEQ ID NO:695;SEQ ID NO:697;和SEQ ID NO:699)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:701或可变轻链序列SEQ ID NO:702的框架区(SEQ ID NO:713;SEQ ID NO:715;SEQ ID NO:717;和SEQ ID NO:719)的多核苷酸。

[1636] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab18而言,编码全长Ab18抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:681的多核苷酸SEQ ID NO:691和编码轻链序列SEQ ID NO:701的多核苷酸SEQ ID NO:711。

[1637] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab18来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab18的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab18多核苷酸来产生。适合

毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1638] 抗体Ab19

[1639] 在一个实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:721的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:721的以下多核苷酸序列组成：gaggtgcagcttgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggaatcgacctcagtagctatgcaatgggctgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtacatcggaatcattgttagttatgggcccacatactacgctagctgggctaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacaccgtgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgccacctatttctgtgccagagatctggatgctcaaagtagtggttactatggagcttttaacatctggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:731)。

[1640] 在本发明的另一实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:722的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:722的以下多核苷酸序列组成:gaggtgcagcttgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggaatcgacctcagtagctatgcaatgggctgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtacatcggaatcattgttagttatgggcccacatactacgctagctgggctaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacaccgtgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgccacctatttctgtgccagagatctggatgctcaaagtagtggttactatggagcttttaacatctggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:732)。

[1641] 在本发明的另一实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:730的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:730的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag

ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:740)。

[1642] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:741的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:741的以下多核苷酸序列组成:gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgtcaggccagtcagagcattagcactgcattagcctggtatcagcagaaaccaggaaaagcccctaagctcctgatctatgctgcatcccctctggcatctggagtcccatcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttactactgtcaaagctattatggtagtagcaacattgctttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:751)。

[1643] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:742的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:742的以下多核苷酸序列组成:gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgtcaggccagtcagagcattagcactgcattagcctggtatcagcagaaaccaggaaaagcccctaagctcctgatctatgctgcatcccctctggcatctggagtcccatcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttactactgtcaaagctattatggtagtagcaacattgcttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaa(SEQ ID NO:752)。

[1644] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:750的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:750的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:760)。

[1645] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:721或可变重链序列SEQ ID NO:722的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:734;SEQ ID NO:736;和SEQ ID NO:738中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:741或可变轻链序列SEQ ID NO:742的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:754;SEQ

ID NO:756;和SEQ ID NO:758中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1646] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:721或可变重链序列SEQ ID NO:722的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:733;SEQ ID NO:735;SEQ ID NO:737;和SEQ ID NO:739中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:741或可变轻链序列SEQ ID NO:742的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:753;SEQ ID NO:755;SEQ ID NO:757;和SEQ ID NO:759中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1647] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:721的多核苷酸SEQ ID NO:731;编码可变重链序列SEQ ID NO:722的多核苷酸SEQ ID NO:732;编码轻链序列SEQ ID NO:741的多核苷酸SEQ ID NO:751;编码可变轻链序列SEQ ID NO:742的多核苷酸SEQ ID NO:752;编码重链序列SEQ ID NO:721或可变重链序列SEQ ID NO:722的互补决定区(SEQ ID NO:734;SEQ ID NO:736;和SEQ ID NO:738)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:741或可变轻链序列SEQ ID NO:742的互补决定区(SEQ ID NO:754;SEQ ID NO:756;和SEQ ID NO:758)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:721或可变重链序列SEQ ID NO:722的框架区(SEQ ID NO:733;SEQ ID NO:735;SEQ ID NO:737;和SEQ ID NO:739)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:741或可变轻链序列SEQ ID NO:742的框架区(SEQ ID NO:753;SEQ ID NO:755;SEQ ID NO:757;和SEQ ID NO:759)的多核苷酸。

[1648] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab19而言,编码全长Ab19抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:721的多核苷酸SEQ ID NO:731和编码轻链序列SEQ ID NO:741的多核苷酸SEQ ID NO:751。

[1649] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab19来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab19的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab19多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1650] 抗体Ab20

[1651] 在一个实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:761的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:761的以下多核苷酸序列组成：gaggtgcagcttgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggaatcgacctcagtagctatgcaatgggctgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtacatcggaatcattgttagttatgggcccacatactacgctagctgggctaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagtccaccgtgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgccacctatttctgtgccagagatctggatgctcaaagtagtggttactatggagcttttaacatctggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:771)。

[1652] 在本发明的另一实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:762的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:762的以下多核苷酸序列组成：gaggtgcagcttgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggaatcgacctcagtagctatgcaatgggctgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtacatcggaatcattgttagttatgggcccacatactacgctagctgggctaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagtccaccgtgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgccacctatttctgtgccagagatctggatgctcaaagtagtggttactatggagcttttaacatctggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:772)。

[1653] 在本发明的另一实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:770的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:770的以下多核苷酸序列组成：gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag

tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta aa(SEQ ID NO:780)。

[1654] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:781的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:781的以下多核苷酸序列组成:gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgtcag gccagtcagagcattagcactgcattagcctggtatcagcagaaaccaggaaaagcccctaagctcctgatctatgc tgcatcccctctggcatctggagtcccatcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattcactctcaccatca gcagcctgcagcctgatgattttgcaacttactactgtcaaagctattatggtagtagcaacattgctttcggcgga ggaaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaa atctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggata acgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagc accctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctc gcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:791)。

[1655] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:782的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:782的以下多核苷酸序列组成:gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca cttgtcaggccagtcagagcattagcactgcattagcctggtatcagcagaaaccaggaaaagcccctaagctcctg atctatgctgcatcccctctggcatctggagtcccatcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattcactct caccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttactactgtcaaagctattatggtagtagcaacattgctt tcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaa(SEQ ID NO:792)。

[1656] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:790的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:790的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtca caaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:800)。

[1657] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:761或可变重链序列SEQ ID NO:762的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:774;SEQ ID NO:776;和SEQ ID NO:778中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:781或可变轻链序列SEQ ID NO:782的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:794;SEQ ID NO:796;和SEQ ID NO:798中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在

内的多核苷酸的组合。

[1658] 在本发明的另一实施方案中，编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成：对应于编码重链序列SEQ ID NO:761或可变重链序列SEQ ID NO:762的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:773;SEQ ID NO:775;SEQ ID NO:777;和SEQ ID NO:779中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:781或可变轻链序列SEQ ID NO:782的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:793;SEQ ID NO:795;SEQ ID NO:797;和SEQ ID NO:799中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中，编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成：上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1659] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中，编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：编码重链序列SEQ ID NO:761的多核苷酸SEQ ID NO:771;编码可变重链序列SEQ ID NO:762的多核苷酸SEQ ID NO:772;编码轻链序列SEQ ID NO:781的多核苷酸SEQ ID NO:791;编码可变轻链序列SEQ ID NO:782的多核苷酸SEQ ID NO:792;编码重链序列SEQ ID NO:761或可变重链序列SEQ ID NO:762的互补决定区(SEQ ID NO:774;SEQ ID NO:776;和SEQ ID NO:778)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:781或可变轻链序列SEQ ID NO:782的互补决定区(SEQ ID NO:794;SEQ ID NO:796;和SEQ ID NO:798)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:761或可变重链序列SEQ ID NO:762的框架区(SEQ ID NO:773;SEQ ID NO:775;SEQ ID NO:777;和SEQ ID NO:779)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:781或可变轻链序列SEQ ID NO:782的框架区(SEQ ID NO:793;SEQ ID NO:795;SEQ ID NO:797;和SEQ ID NO:799)的多核苷酸。

[1660] 在本发明的一优选实施方案中，本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab20而言，编码全长Ab20抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码重链序列SEQ ID NO:761的多核苷酸SEQ ID NO:771和编码轻链序列SEQ ID NO:781的多核苷酸SEQ ID NO:791。

[1661] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统，如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后，酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab20来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab20的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母，如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab20多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1662] 抗体Ab21

[1663] 在一个实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:801的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:801的以下多核苷酸序列组成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggatt
ctccctcagtagttatgcaatgaattgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcggggccattcgta
gtagtggtgccacattcttcgcgagctgggtgaatggccgtttcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctg
aaaatcaccagtccgacacccgaggacacggccacctatttctgtgccagagatactaatgatggttggtatattaa
tcggttggatctctggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccc
tggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccg
gtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggact
ctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcaca
agcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccca
gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggac
ccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatga
ccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat
gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagct
caccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccact
acacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:811)。

[1664] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:802的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:802的以下多核苷酸序列组成:cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgca
cagtctctggattctccctcagtagttatgcaatgaattgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggatc
ggggccattcgtagtagtggtgccacattcttcgcgagctgggtgaatggccgtttcaccatctccaaaacctcgac
cacggtggatctgaaaatcaccagtccgacacccgaggacacggccacctatttctgtgccagagatactaatgatg
gttggtatattaatcggttggatctctggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:812)。

[1665] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:810的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:810的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggca
cagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc
agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctc
cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttg
agcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttc
ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag
ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg
aggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg
agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca
aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct
cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa

cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:820)。

[1666] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:821的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:821的以下多核苷酸序列组成:gccgccgtgctgacccagactccatctcccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcagcatcagtgccagtccagtaagagtgtttatagtaactacttatcctggtttcagcagaaaccagggcagcctcccaagttcctgatctacaaggcatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcgacgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgtgcaggcggtgatactaatattagtgataatgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:831)。

[1667] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:822的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:822的以下多核苷酸序列组成:gccgccgtgctgacccagactccatctcccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcagcatcagttgccagtccagtaagagtgtttatagtaactacttatcctggtttcagcagaaaccagggcagcctcccaagttcctgatctacaaggcatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcgacgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgtgcaggcggtgatactaatattagtgataatgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:832)。

[1668] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:830的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:830的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:840)。

[1669] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:801或可变重链序列SEQ ID NO:802的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:814;SEQ ID NO:816;和SEQ ID NO:818中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:821或可变轻链序列SEQ ID NO:822的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:834;SEQ ID NO:836;和SEQ ID NO:838中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1670] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:801或可变重链序列SEQ ID NO:802的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:813;SEQ ID NO:

815;SEQ ID NO:817;和SEQ ID NO:819中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:821或可变轻链序列SEQ ID NO:822的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:833;SEQ ID NO:835;SEQ ID NO:837;和SEQ ID NO:839中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1671] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:801的多核苷酸SEQ ID NO:811;编码可变重链序列SEQ ID NO:802的多核苷酸SEQ ID NO:812;编码轻链序列SEQ ID NO:821的多核苷酸SEQ ID NO:831;编码可变轻链序列SEQ ID NO:822的多核苷酸SEQ ID NO:832;编码重链序列SEQ ID NO:801或可变重链序列SEQ ID NO:802的互补决定区(SEQ ID NO:814;SEQ ID NO:816;和SEQ ID NO:818)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:821或可变轻链序列SEQ ID NO:822的互补决定区(SEQ ID NO:834;SEQ ID NO:836;和SEQ ID NO:838)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:801或可变重链序列SEQ ID NO:802的框架区(SEQ ID NO:813;SEQ ID NO:815;SEQ ID NO:817;和SEQ ID NO:819)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:821或可变轻链序列SEQ ID NO:822的框架区(SEQ ID NO:833;SEQ ID NO:835;SEQ ID NO:837;和SEQ ID NO:839)的多核苷酸。

[1672] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab21而言,编码全长Ab21抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:801的多核苷酸SEQ ID NO:811和编码轻链序列SEQ ID NO:821的多核苷酸SEQ ID NO:831。

[1673] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab21来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab21的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab21多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1674] 抗体Ab22

[1675] 在一个实施方案中,本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:841的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:841的以下多核苷酸序列组成:

gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctgg
attctccctcagtagttatgcaatgaattgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcggggccattc
gtagtagtggtgccacattcttcgcgagctccgtgaatggcagattcaccatctccagagacaattccaagaacacg
gtgtatcttcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagatactaatgatggttg

gtatattaatcggttggatctctggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcgg
tcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc
cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtc
ctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacg
tgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacgcgagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccca
ccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgat
ctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacg
tggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagc
gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagc
ccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccggg
aggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgg
gagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctcta
cagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgc
acaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:851)。

[1676] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:842的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:842的以下多核苷酸序列组成:gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcct
gtgcagcctctggattctccctcagtagttatgcaatgaattgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgg
atcggggccattcgtagtagtggtgccacattcttcgcgagctccgtgaatggcagattcaccatctccagagacaa
ttccaagaacacggtgtatcttcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagata
ctaatgatggttggtatattaatcggttggatctctggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc(SEQ ID NO:852)。

[1677] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:850的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:850的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggca
cagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc
agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctc
cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacgcgagagttg
agcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttc
ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag
ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg
aggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg
agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca
aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct
cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa
cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta
aa(SEQ ID NO:860)。

[1678] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID

NO:861的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:861的以下多核苷酸序列组成:gccgtgctgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccagtccagtaagagtgtttatagtaactacttatcctggtttcagcagaaaccagggaaagcccctaagttcctgatctataaggcatccactctggcatctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgcgcaggcggtgatactaatattgctgataatgctttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:871)。

[1679] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:862的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:862的以下多核苷酸序列组成:gccgtgctgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccagtccagtaagagtgtttatagtaactacttatcctggtttcagcagaaaccagggaaagcccctaagttcctgatctataaggcatccactctggcatctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgcgcaggcggtgatactaatattgctgataatgctttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaa(SEQ ID NO:872)。

[1680] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:870的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:870的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:880)。

[1681] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:841或可变重链序列SEQ ID NO:842的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:854;SEQ ID NO:856;和SEQ ID NO:858中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:861或可变轻链序列SEQ ID NO:862的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:874;SEQ ID NO:876;和SEQ ID NO:878中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1682] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:841或可变重链序列SEQ ID NO:842的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:855;SEQ ID NO:857;和SEQ ID NO:859中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:861或可变轻链序列SEQ ID NO:862的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:873;SEQ ID NO:875;SEQ ID NO:877;和SEQ ID NO:879中的一个或多个、或这些多核苷酸

序列的组合。在本发明的另一实施方案中，编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成：上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1683] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中，编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：编码重链序列SEQ ID NO:841的多核苷酸SEQ ID NO:851；编码可变重链序列SEQ ID NO:842的多核苷酸SEQ ID NO:852；编码轻链序列SEQ ID NO:861的多核苷酸SEQ ID NO:871；编码可变轻链序列SEQ ID NO:862的多核苷酸SEQ ID NO:872；编码重链序列SEQ ID NO:841或可变重链序列SEQ ID NO:842的互补决定区(SEQ ID NO:854；SEQ ID NO:856；和SEQ ID NO:858)的多核苷酸；编码轻链序列SEQ ID NO:861或可变轻链序列SEQ ID NO:862的互补决定区(SEQ ID NO:874；SEQ ID NO:876；和SEQ ID NO:878)的多核苷酸；编码重链序列SEQ ID NO:841或可变重链序列SEQ ID NO:842的框架区(SEQ ID NO:853；SEQ ID NO:855；SEQ ID NO:857；和SEQ ID NO:859)的多核苷酸；和编码轻链序列SEQ ID NO:861或可变轻链序列SEQ ID NO:862的框架区(SEQ ID NO:873；SEQ ID NO:875；SEQ ID NO:877；和SEQ ID NO:879)的多核苷酸。

[1684] 在本发明的一优选实施方案中，本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab22而言，编码全长Ab22抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码重链序列SEQ ID NO:841的多核苷酸SEQ ID NO:851和编码轻链序列SEQ ID NO:861的多核苷酸SEQ ID NO:871。

[1685] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统，如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后，酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab22来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab22的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母，如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab22多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1686] 抗体Ab23

[1687] 在一个实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:881的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:881的以下多核苷酸序列组成：

cagtcgttggaggagtccgggggagacctggtcaagcctggggcatccctgacactcacctgcaaagcctctggatt
ctccttcagtagcggctactacatgtgctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcgcatgcattt
atgctggtagtggtggtagcactttcttcgcgaactgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgtcgacc
acggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgcgagagatggtggttatgc
tggctatggttatgctttctttaacttgtggggcccggggaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcc
catcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggac
tacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcct

acagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatct
gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca
tgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccct
catgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaact
ggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtg
gtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccat
cccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg
gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttctt
cctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagg
ctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:891)。

[1688] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:882的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:882的以下多核苷酸序列组成:cagtcgttggaggagtccgggggagacctggtcaagcctggggcatccctgacactcacctgca
aagcctctggattctccttcagtagcggctactacatgtgctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgg
atcgcatgcatttatgctggtagtggtggtagcactttcttcgcgaactgggcgaaaggccgattcaccatctccaa
aacctcgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgcgagag
atggtggttatgctggctatggttatgctttctttaacttgtggggcccggggaccctcgtcaccgtctcgagc
(SEQ ID NO:892)。

[1689] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:890的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:890的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggca
cagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc
agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctc
cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttg
agcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttc
ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag
ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg
aggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg
agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca
aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct
cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa
cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta
aa(SEQ ID NO:900)。

[1690] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:901的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:901的以下多核苷酸序列组成:gatgttgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgccag
gccagtgagaggatttatagtggtttggcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatctatgg

tgcatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatca
gcgacctggagtgtgacgatgctgccatttactactgtcaatgtacttattatggttctagttatcctaatgttttc
ggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagca
gttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaagg
tggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctc
agcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcct
gagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:911)。

[1691] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:902的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:902的以下多核苷酸序列组成:gatgttgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacagtcaccatca
agtgccaggccagtgagaggatttatagtggtttggcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctg
atctatggtgcatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagatttcactct
caccatcagcgacctggagtgtgacgatgctgccatttactactgtcaatgtacttattatggttctagttatccta
atgttttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:912)。

[1692] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:910的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:910的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa
ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc
caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac
gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtca
caaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:920)。

[1693] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:881或可变重链序列SEQ ID NO:882的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:894;SEQ ID NO:896;和SEQ ID NO:898中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:901或可变轻链序列SEQ ID NO:902的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:914;SEQ ID NO:916;和SEQ ID NO:918中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1694] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:881或可变重链序列SEQ ID NO:882的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:893;SEQ ID NO:895;SEQ ID NO:897;和SEQ ID NO:899中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:901或可变轻链序列SEQ ID NO:902的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:913;SEQ ID NO:915;SEQ ID NO:917;和SEQ ID NO:919中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1695] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中，编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更多个(包括全部)：编码重链序列SEQ ID NO:881的多核苷酸SEQ ID NO:891；编码可变重链序列SEQ ID NO:882的多核苷酸SEQ ID NO:892；编码轻链序列SEQ ID NO:901的多核苷酸SEQ ID NO:911；编码可变轻链序列SEQ ID NO:902的多核苷酸SEQ ID NO:912；编码重链序列SEQ ID NO:881或可变重链序列SEQ ID NO:882的互补决定区(SEQ ID NO:894；SEQ ID NO:896；和SEQ ID NO:898)的多核苷酸；编码轻链序列SEQ ID NO:901或可变轻链序列SEQ ID NO:902的互补决定区(SEQ ID NO:914；SEQ ID NO:916；和SEQ ID NO:918)的多核苷酸；编码重链序列SEQ ID NO:881或可变重链序列SEQ ID NO:882的框架区(SEQ ID NO:893；SEQ ID NO:895；SEQ ID NO:897；和SEQ ID NO:899)的多核苷酸；和编码轻链序列SEQ ID NO:901或可变轻链序列SEQ ID NO:902的框架区(SEQ ID NO:913；SEQ ID NO:915；SEQ ID NO:917；和SEQ ID NO:919)的多核苷酸。

[1696] 在本发明的一优选实施方案中，本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab23而言，编码全长Ab23抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成：编码重链序列SEQ ID NO:881的多核苷酸SEQ ID NO:891和编码轻链序列SEQ ID NO:901的多核苷酸SEQ ID NO:911。

[1697] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统，如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后，酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab23来产生。在本发明的另一实施方案中，如Ab23的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母，如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab23多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1698] 抗体Ab24

[1699] 在一个实施方案中，本发明还涉及编码对PCSK9具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码重链序列SEQ ID NO:921的以下多核苷酸序列或者由编码重链序列SEQ ID NO:921的以下多核苷酸序列组成：

cagtcgttggaggagtccgggggagacctggtcaagcctggggcatccctgacactcacctgcaaagcctctggatt
ctccttcagtagcggctactacatgtgctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcgcatgcattt
atgctggtagtggtggtagcactttcttcgcgaactgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgtcgacc
acggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgcgagagatggtggttatgc
tggctatggttatgctttctttaacttgtggggcccggggaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcc
catcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggac
tacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcct
acagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatct
gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca
tgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccct

catgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaact
ggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtg
gtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccat
cccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg
gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttctt
cctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagg
ctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa(SEQ ID NO:931)。

[1700] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:922的以下多核苷酸序列或者由编码可变重链多肽序列SEQ ID NO:922的以下多核苷酸序列组成:cagtcgttggaggagtccgggggagacctggtcaagcctggggcatccctgacactcacctgca
aagcctctggattctccttcagtagcggctactacatgtgctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgg
atcgcatgcatttatgctggtagtggtggtagcactttcttcgcgaactgggcgaaaggccgattcaccatctccaa
aacctcgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgcgagag
atggtggttatgctggctatggttatgctttctttaacttgtggggcccggggaccctcgtcaccgtctcgagc
(SEQ ID NO:932)。

[1701] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:930的以下多核苷酸序列或者由编码恒定重链多肽序列SEQ ID NO:930的以下多核苷酸序列组成:gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggca
cagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc
agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctc
cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttg
agcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag
ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg
aggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg
agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca
aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct
cccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa
cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta
aa(SEQ ID NO:940)。

[1702] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码轻链多肽序列SEQ ID NO:941的以下多核苷酸序列或者由编码轻链多肽序列SEQ ID NO:941的以下多核苷酸序列组成:gatgttgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgccag
gccagtgagaggatttatagtggtttggcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatctatgg
tgcatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatca
gcgacctggagtgtgacgatgctgccatttactactgtcaagctacttattatggttctagttatcctaatgttttc
ggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagca

gttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:951)。

[1703] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:942的以下多核苷酸序列或者由编码可变轻链多肽序列SEQ ID NO:942的以下多核苷酸序列组成:gatgttgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgccaggccagtgagaggatttatagtggtttggcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatctatggtgcatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcgacctggagtgtgacgatgctgccatttactactgtcaagctacttattatggttctagttatcctaatgttttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa(SEQ ID NO:952)。

[1704] 在本发明的另一实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:950的以下多核苷酸序列或者由编码恒定轻链多肽序列SEQ ID NO:950的以下多核苷酸序列组成:cgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(SEQ ID NO:960)。

[1705] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:921或可变重链序列SEQ ID NO:922的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:934;SEQ ID NO:936;和SEQ ID NO:938中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:941或可变轻链序列SEQ ID NO:942的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:954;SEQ ID NO:956;和SEQ ID NO:958中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码上述CDR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的多核苷酸的组合。

[1706] 在本发明的另一实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:对应于编码重链序列SEQ ID NO:921或可变重链序列SEQ ID NO:922的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸的多核苷酸序列SEQ ID NO:933;SEQ ID NO:935;SEQ ID NO:937;和SEQ ID NO:939中的一个或多个、和/或对应于轻链序列SEQ ID NO:941或可变轻链序列SEQ ID NO:942的框架区(FR或恒定区)的多核苷酸序列SEQ ID NO:953;SEQ ID NO:955;SEQ ID NO:957;和SEQ ID NO:959中的一个或多个、或这些多核苷酸序列的组合。在本发明的另一实施方案中,编码根据本发明的抗体或其片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:上述FR、可变重链和可变轻链序列和重链和轻链序列中的一个或多个、包括它们全部在内的组合。

[1707] 本发明也涵盖包括编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列中的一个或多个的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对PCSK9具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码抗体片段的以下多核苷酸中的一个、两个、三个或更

多个(包括全部):编码重链序列SEQ ID NO:921的多核苷酸SEQ ID NO:931;编码可变重链序列SEQ ID NO:922的多核苷酸SEQ ID NO:932;编码轻链序列SEQ ID NO:941的多核苷酸SEQ ID NO:951;编码可变轻链序列SEQ ID NO:942的多核苷酸SEQ ID NO:952;编码重链序列SEQ ID NO:921或可变重链序列SEQ ID NO:922的互补决定区(SEQ ID NO:934;SEQ ID NO:936;和SEQ ID NO:938)的多核苷酸;编码轻链序列SEQ ID NO:941或可变轻链序列SEQ ID NO:942的互补决定区(SEQ ID NO:954;SEQ ID NO:956;和SEQ ID NO:958)的多核苷酸;编码重链序列SEQ ID NO:921或可变重链序列SEQ ID NO:922的框架区(SEQ ID NO:933;SEQ ID NO:935;SEQ ID NO:937;和SEQ ID NO:939)的多核苷酸;和编码轻链序列SEQ ID NO:941或可变轻链序列SEQ ID NO:942的框架区(SEQ ID NO:953;SEQ ID NO:955;SEQ ID NO:957;和SEQ ID NO:959)的多核苷酸。

[1708] 在本发明的一优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码对PCSK9具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。就抗体Ab24而言,编码全长Ab24抗体的多核苷酸包含以下或者由以下组成:编码重链序列SEQ ID NO:921的多核苷酸SEQ ID NO:931和编码轻链序列SEQ ID NO:941的多核苷酸SEQ ID NO:951。

[1709] 本发明的另一实施方案涵盖并入表达载体中以供在如CHO、NSO、HEK-293的哺乳动物细胞中或在真菌、昆虫或微生物系统,如酵母细胞(如酵母毕赤酵母)中表达的这些多核苷酸。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在于适合宿主中表达全长多核苷酸之后,酶促消化(例如木瓜蛋白酶)Ab24来产生。在本发明的另一实施方案中,如Ab24的抗PCSK9抗体或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞(如CHO、NSO或HEK 293细胞)、真菌、昆虫或微生物系统(如酵母细胞(例如二倍体酵母,如二倍体毕赤酵母)和其它酵母菌株)中表达Ab24多核苷酸来产生。适合毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[1710] 在一个实施方案中,本发明涉及一种分离的多核苷酸,其包含选自SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:332、SEQ ID NO:372、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:452、SEQ ID NO:492、SEQ ID NO:532、SEQ ID NO:572、SEQ ID NO:612、SEQ ID NO:652、SEQ ID NO:692、SEQ ID NO:732、SEQ ID NO:772、SEQ ID NO:812、SEQ ID NO:852、SEQ ID NO:892、SEQ ID NO:932的编码抗PCSK9V_H抗体氨基酸序列的多核苷酸或编码其中至少一个框架残基(FR残基)已被存在于兔抗PCSK9抗体V_H多肽中的相应位置上的氨基酸取代或经保守氨基酸取代进行取代的其变体的多核苷酸。

[1711] 在另一实施方案中,本发明涉及一种分离的多核苷酸,其包含选自SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:352、SEQ ID NO:392、SEQ ID NO:432、SEQ ID NO:472、SEQ ID NO:512、SEQ ID NO:552、SEQ ID NO:592、SEQ ID NO:632、SEQ ID NO:672、SEQ ID NO:712、SEQ ID NO:752、SEQ ID NO:792、SEQ ID NO:832、SEQ ID NO:872、SEQ ID NO:912、SEQ ID NO:952的编码抗PCSK9V_L抗体氨基酸的多核苷酸序列或编码其中至少一个框架残基(FR残基)已被存在于兔抗PCSK9抗体V_L多肽中的相应位置上的氨基酸取代或经保守氨基酸取代进行取代的其变体的多核苷酸序列。

[1712] 在另一实施方案中,本发明涉及一种或多种异源多核苷酸,其包含编码以下中所

含的多肽的序列:SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:22;SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:62;SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:102;SEQ ID NO:122和SEQ ID NO:142;SEQ ID NO:162和SEQ ID NO:182;SEQ ID NO:202和SEQ ID NO:222;SEQ ID NO:242和SEQ ID NO:262;SEQ ID NO:282和SEQ ID NO:302;SEQ ID NO:322和SEQ ID NO:342;SEQ ID NO:362和SEQ ID NO:382;SEQ ID NO:402和SEQ ID NO:422;SEQ ID NO:442和SEQ ID NO:462;SEQ ID NO:482和SEQ ID NO:502;SEQ ID NO:522和SEQ ID NO:542;SEQ ID NO:562和SEQ ID NO:582;SEQ ID NO:602和SEQ ID NO:622;SEQ ID NO:642和SEQ ID NO:662;SEQ ID NO:682和SEQ ID NO:702;SEQ ID NO:722和SEQ ID NO:742;SEQ ID NO:762和SEQ ID NO:782;SEQ ID NO:802和SEQ ID NO:822;SEQ ID NO:842和SEQ ID NO:862;SEQ ID NO:882和SEQ ID NO:902;或SEQ ID NO:922和SEQ ID NO:942。

[1713] 在另一实施方案中,本发明涉及一种表达含有至少一个源于抗PCSK9抗体的CDR多肽的多肽的分离的多核苷酸,其中所述表达的多肽单独特异性结合PCSK9或在与表达含有至少一个源于抗PCSK9抗体的CDR多肽的多肽的另一多核苷酸序列联合表达时特异性结合PCSK9,其中所述至少一个CDR选自以下V_L或V_H多肽中所含者:SEQ ID NO:2、22、42、62、82、102、122、142、162、182、202、222、242、262、282、302、322、342、362、382、402、422、442、462、482、502、522、542、562、582、602、622、642、662、682、702、722、742、762、782、802、822、842、862、882、902、922或942。更具体来说,至少一个CDR包含SEQ ID NO:4、6、8、24、26、28、44、46、48、64、66、68、84、86、88、104、106、108、124、126、128、144、146、148、164、166、168、184、186、188、204、206、208、224、226、228、244、246、248、264、266、268、284、286、288、304、306、308、324、326、328、344、346、348、364、366、368、384、386、388、404、406、408、424、426、428、444、446、448、464、466、468、484、486、488、504、506、508、524、526、528、544、546、548、564、566、568、584、586、588、604、606、608、624、626、628、644、646、648、664、666、668、684、686、688、704、706、708、724、726、728、744、746、748、764、766、768、784、786、788、804、806、808、824、826、828、844、846、848、864、866、884、886、888、904、906、908、924、926、928、944、946或948。

[1714] 也涵盖包含所述多核苷酸的宿主细胞和载体。

[1715] 本发明进一步涵盖包含编码如本文所述的可变重链和轻链多肽序列以及个别互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列的载体以及包含所述载体序列的宿主细胞。在本发明的一个实施方案中,宿主细胞是酵母细胞。在本发明的另一实施方案中,酵母宿主细胞属于毕赤酵母属。

[1716] B细胞筛选和分离

[1717] 在一个实施方案中,本发明涵盖制备和分离抗原特异性B细胞的克隆群体,其可用于分离至少一种PCSK9抗原特异性细胞,可用于产生针对PCSK9的单克隆抗体,对所需PCSK9抗原或对应于所述抗体的核酸序列具有特异性。制备和分离所述抗原特异性B细胞克隆群体的方法例如教导于Carvalho-Jensen等的美国专利公布号US2007/0269868中,所述专利公布的公开内容以引用的方式整体并入本文。制备和分离所述抗原特异性B细胞克隆群体的方法也在本文实例中加以教导。就数量或密度而言使细胞群体“增浓”的方法在本领域中是已知的。参见例如美国专利5,627,052。除通过抗原特异性使细胞群体增浓之外,也可使用这些步骤。

[1718] 使抗体人源化的方法

[1719] 在另一实施方案中，本发明涵盖使抗体重链和轻链人源化的方法。可应用于抗PCSK9抗体的使抗体重链和轻链人源化的方法例如教导于Olson等的美国专利申请公布号US 2009/0022659和Garcia-Martinez等的美国专利号7,935,340中，所述专利文献各自的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[1720] 产生抗体及其片段的方法

[1721] 在另一实施方案中，本发明涵盖产生抗PCSK9抗体及其片段的方法。产生自多倍体，优选二倍体或四倍体接合感受态酵母菌株分泌的抗PCSK9抗体及其片段的方法例如教导于Olson等的美国专利申请公布号US 2009/0022659和Garcia-Martinez等的美国专利号7,935,340中，所述专利文献各自的公开内容以引用的方式整体并入本文。用于制造抗体的一优选酵母是毕赤酵母属，且更优选是巴斯德毕赤酵母。然而，本发明的抗体潜在地可在其它酵母中制备，所述其它酵母如酵母菌科的其它接合感受态酵母，包括以下属：阿斯霉属；Ascobotryozyma；固囊酵母属；德巴利酵母属；德克酵母属；假囊酵母属；伊萨酵母属；哈萨克酵母属；克鲁维酵母属；柯达酵母属；路德酵母属；管囊酵母属；毕赤酵母属；酵母属；双孢土星形酵母属；Tetrapisispora；有抱圆酵母属；拟威尔酵母属；和接合酵母属。潜在适用于制备本发明的抗体蛋白质的其它酵母类型包括耶罗威亚酵母属；红冬孢酵母属；念珠菌属；汉逊酵母属；线黑粉酵母属；锁掷孢酵母属；布勒掷孢酵母属；白冬孢酵母属和线黑粉菌属。

[1722] 产生抗体的其它方法为本领域普通技术人员所众所周知。举例来说，产生嵌合抗体的方法目前在本领域中是众所周知的(参见例如Cabilly等的美国专利号4,816,567；Morrison等，P.N.A.S.USA,81:8651-55(1984)；Neuberger,M.S.等，Nature,314:268-270(1985)；Boulianne,G.L.等，Nature,312:643-46(1984)，其各自的公开内容以引用的方式整体并入本文)。

[1723] 同样，产生人源化抗体的其它方法目前在本领域中是众所周知的(参见例如Queen等的美国专利号5,530,101、5,585,089、5,693,762和6,180,370；Winter的美国专利号5,225,539和6,548,640；Carter等的美国专利号6,054,297、6,407,213和6,639,055；Adair的美国专利号6,632,927；Jones,P.T.等，Nature,321:522-525(1986)；Reichmann,L.等，Nature,332:323-327(1988)；Verhoeyen,M等，Science,239:1534-36(1988)，其各自的公开内容以引用的方式整体并入本文)。

[1724] 具有PCSK9结合特异性的本发明抗体多肽也可通过使用为本领域普通技术人员所众所周知的常规技术构建含有操纵子和编码抗体重链的DNA序列的表达载体来产生，其中编码为抗体特异性所需的CDR的DNA序列是来源于非人细胞来源，优选兔B细胞来源，而编码抗体链的其余部分的DNA序列是来源于人细胞来源。

[1725] 使用为本领域普通技术人员所众所周知的相同常规手段产生第二表达载体，所述表达载体含有操纵子和编码抗体轻链的DNA序列，其中编码为抗体特异性所需的CDR的DNA序列是来源于非人细胞来源，优选兔B细胞来源，而编码抗体链的其余部分的DNA序列是来源于人细胞来源。

[1726] 通过为本领域普通技术人员所众所周知的常规技术将表达载体转染至宿主细胞中以产生转染宿主细胞，通过为本领域普通技术人员所众所周知的常规技术培养所述转染宿主细胞以产生所述抗体多肽。

[1727] 宿主细胞可用上述两种表达载体共转染，其中第一表达载体含有编码操纵子和轻链来源多肽的DNA且第二载体含有编码操纵子和重链来源多肽的DNA。两种载体含有不同可选择标记，但优选达成重链和轻链多肽的大致上相等的表达。或者，可使用单一载体，所述载体包括编码重链多肽与轻链多肽两者的DNA。重链和轻链的编码序列可包括cDNA、基因组DNA或两者。

[1728] 潜在地可用于表达主题抗体多肽的宿主细胞可包括细菌细胞，如大肠杆菌；或真核细胞，如巴斯德毕赤酵母、其它酵母细胞、真菌、昆虫细胞、哺乳动物细胞和植物细胞。在本发明的一个实施方案中，具有明确确定类型的哺乳动物细胞可用于这个目的，如骨髓瘤细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系、NSO细胞系或HEK293细胞系。

[1729] 可借以构建载体的一般方法、为产生宿主细胞所需的转染方法和为自所述宿主细胞产生抗体多肽所需的培养方法都包括常规技术。尽管用于产生抗体的细胞系优选是哺乳动物细胞系，但可替代地使用任何其它适合细胞系，如细菌细胞系(如大肠杆菌来源的细菌菌株)或酵母细胞系。

[1730] 类似地，一经产生，抗体多肽即可根据本领域中的标准程序加以纯化，所述程序如交叉流过滤、硫酸铵沉淀、亲和管柱层析等。

[1731] 本文所述的抗体多肽也可用于设计和合成将与本发明的抗体多肽适用于相同治疗应用的肽或非肽模拟物。参见例如Saragobi等，Science，253:792-795(1991)，其内容以引用的方式整体并入本文。

[1732] 筛选测定

[1733] 本发明也包括旨在有助于鉴定展现PCSK9相关疾病或病症的症状的患者的与PCSK9相关的疾病和病症的筛选测定。

[1734] 在一些实施方案中，抗体用作诊断工具。抗体可用于测定样本和/或受试者中存在的PCSK9的量。如将由本领域技术人员所了解，所述抗体无需为中和抗体。在一些实施方案中，诊断抗体不为中和抗体。在一些实施方案中，诊断抗体所结合的表位与中和抗体结合的表位不同。在一些实施方案中，两种抗体不彼此竞争。

[1735] 在一些实施方案中，本文公开的抗体用于或提供于用于检测哺乳动物组织或细胞中的PCSK9以筛选/诊断与PCSK9水平变化相关的疾病或病症的测定试剂盒和/或方法中。试剂盒包括结合PCSK9的抗体和用于指示抗体与PCSK9(如果存在)结合和任选PCSK9蛋白质水平的手段。可使用用于指示抗体存在的各种手段。举例来说，荧光团、其它分子探针或酶可连接于抗体且可以多种方式观察抗体的存在。筛选所述病症的方法可涉及使用试剂盒或仅使用一种公开的抗体且确定抗体是否结合样本中的PCSK9。如将由本领域技术人员所了解，PCSK9的水平较高或升高将导致较大量的抗体结合样本中的PCSK9。因此，抗体结合程度可用于确定样本中有多少PCSK9。PCSK9的量大于预定量(例如未患PCSK9相关病症的人士将具有的量或范围)的受试者或样本可表征为患有PCSK9介导的病症。在一些实施方案中，向服用士他汀的受试者施用抗体以确定士他汀是否已影响所述受试者体内PCSK9的量。

[1736] 本发明也涉及一种检测表达PCSK9的细胞的存在的体内成像方法，其包括施用诊断有效量的诊断组合物。所述体内成像适用于检测或成像例如表达PCSK9的细胞或器官，且可适用作用于设计有效癌症治疗方案的计划方案的一部分。治疗方案可包括例如放射、化学疗法、细胞激素疗法、基因疗法和抗体疗法中的一个或多个以及抗PCSK9抗体或其片段。

[1737] 本发明还提供一种用于检测本发明的抗PCSK9抗体与PCSK9的结合的试剂盒。具体来说，试剂盒可用于检测可与本发明的抗PCSK9抗体或其免疫反应性片段特异性反应的PCSK9的存在。试剂盒也可包括结合于基质的抗体、可与抗原反应的二次抗体和用于检测所述二次抗体与抗原的反应的试剂。所述试剂盒可为ELISA试剂盒且可包括基质、一次和二次抗体(适当时)、和例如如本文所述的任何其它必要试剂，如可检测部分、酶底物和显色试剂。诊断试剂盒也可呈免疫印迹试剂盒形式。诊断试剂盒也可呈化学发光试剂盒(Meso ScaleDiscovery,Gaithersburg,MD)形式。诊断试剂盒也可为基于镧系元素的检测试剂盒(PerkinElmer,San Jose,CA)。

[1738] 熟练临床医师将了解，生物样本包括但不限于血清、血浆、尿液、唾液、粘液、胸膜液、滑液和脊髓液。

[1739] 改善或减轻与PCSK9相关的疾病和病症的症状或治疗或预防与PCSK9相关的疾病和病症的方法

[1740] 在本发明的另一实施方案中，本文所述的抗PCSK9抗体或其片段适用于改善或减轻与PCSK9相关的疾病和病症的症状或治疗或预防与PCSK9相关的疾病和病症。本文所述的抗PCSK9抗体或其片段以及组合也可以如以下更详细描述的药物组合物或诊断组合物形式以治疗有效量向需要治疗与PCSK9相关的疾病和病症的患者施用。

[1741] 在本发明的另一实施方案中，本文所述的抗PCSK9抗体或其片段在存在或不存在第二药剂下适用于改善或减轻与胆固醇、LDL或LDLR水平变化相关、涉及胆固醇、LDL或LDLR水平变化或可受胆固醇、LDL或LDLR水平变化影响的病症的症状或治疗或预防所述病症。在一些实施方案中，“胆固醇相关病症”(其包括“血清胆固醇相关病症”)包括以下中的任何一个或多个：高胆固醇血症、心脏病、代谢综合征、糖尿病、冠心病、中风、心血管疾病、阿兹海默氏病和通常可例如显现为总血清胆固醇升高、LDL升高、三酸甘油酯升高、VLDL升高和/或低HDL的血脂异常。可单独或与一种或多种其它药剂组合使用本发明的抗体或抗体片段治疗的原发性和继发性血脂异常的一些非限制性实例包括代谢综合征、糖尿病、家族性组合高脂血症、家族性高三酸甘油酯血症、家族性高胆固醇血症，包括异型接合高胆固醇血症、同型接合高胆固醇血症、家族性缺陷脂蛋白元B-100；多基因高胆固醇血症；残粒移除疾病、肝脂肪酶缺乏症；继发于以下任何疾病的血脂异常：膳食不慎重、甲状腺机能减退、药物(包括雌激素和孕酮疗法、β-阻断剂和噻嗪化物利尿剂)；肾病综合征、慢性肾衰竭、库兴氏综合征、原发性胆汁性硬化、肝糖储积症、肝细胞瘤、胆汁郁积、肢端肥大症、胰岛素瘤、单一性生长激素缺乏症和酒精诱发性高三酸甘油酯血症。本发明的抗体或抗体片段也可适用于预防或治疗动脉粥样硬化疾病，如冠心病、冠状动脉疾病、外周动脉疾病、中风(缺血性和出血性)、心绞痛或脑血管疾病和急性冠脉综合征、心肌梗塞。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段适用于降低以下的风险：非致命性心脏病发作、致命性和非致命性中风、某些类型的心脏手术、因心脏衰竭的住院、心脏病患者的胸痛、和/或由已有心脏病引起的心血管事件，所述已有心脏病如先前心脏病发作、先前心脏手术和/或伴有动脉阻塞迹象的胸痛。在一些实施方案中，本发明的抗体或抗体片段和方法可用于降低复发性心血管事件的风险。

[1742] 施药

[1743] 在本发明的一个实施方案中，本文所述的抗PCSK9抗体或其PCSK9结合片段以及所

述抗体或抗体片段的组合是以介于每公斤接受者受试者体重约0.1mg与100.0mg之间的浓度施用受试者。在本发明的一优选实施方案中，本文所述的抗PCSK9抗体或其PCSK9结合片段以及所述抗体或抗体片段的组合是以每公斤接受者受试者体重约0.4mg的浓度施用受试者。在本发明的一优选实施方案中，本文所述的抗PCSK9抗体或其PCSK9结合片段以及所述抗体或抗体片段的组合是以每26周或小于每26周一次，如每16周或小于每16周一次、每8周或小于每8周一次、每4周或小于每4周一次、每2周或小于每2周一次、每周或小于每周一次、或每日或小于每日一次的频率施用接受者受试者。

[1744] Fab片段可每2周或小于每2周、每周或小于每周、每日或小于每日一次、每日多次和/或每数小时一次施用。在本发明的一个实施方案中，患者每日接受以1天1至6次的分次剂量形式或以有效获得所需结果的持续释放形式给与的每天0.1mg/kg至40mg/kg的Fab片段。

[1745] 应了解向指定患者施用的抗体或Fab的浓度可大于或低于上述例示性施药浓度。

[1746] 本领域技术人员将能够通过例如由本文公开内容和以下中的教义指导的常规实验确定有效施药剂量和频率:Goodman,L.S.,Gilman,A.,Brunton,L.L.,Lazo,J.S.和Parker,K.L.(2006).Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.New York:McGraw-Hill;Howland,R.D.,Mycek,M.J.,Harvey,R.A.,Champe,P.C.和Mycek,M.J.(2006).Pharmacology.Lippincott's illustrated reviews.Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins;和Golan,D.E.(2008).Principles of pharmacology:the pathophysiologic basis of drug therapy.Philadelphia,Pa.,[等]:Lippincott Williams&Wilkins。

[1747] 在本发明的另一实施方案中，本文所述的抗PCSK9抗体或其PCSK9结合片段以及所述抗体或抗体片段的组合是以药物制剂形式施用受试者。

[1748] "药物组合物"是指适于施用哺乳动物的化学或生物组合物。所述组合物可经特定配制以供通过许多途径中的一个或多个施用，所述途径包括但不限于经颊、上皮、硬膜外、吸入、动脉内、心脏内、脑室内、皮内、肌肉内、鼻内、眼内、腹膜内、脊柱内、鞘内、静脉内、经口、胃肠外、通过灌肠剂或栓剂的经直肠、皮下、真皮下、舌下、经皮和经粘膜。此外，施药可借助于注射、粉末、液体、凝胶剂、滴剂或其它施药手段来进行。

[1749] 在本发明的一个实施方案中，本文所述的抗PCSK9抗体或其PCSK9结合片段以及所述抗体或抗体片段的组合可任选与一种或多种活性药剂组合施用。所述活性药剂包括止痛剂、抗组胺剂、退热剂、消炎剂、抗生素、抗病毒剂和抗细胞激素剂。活性药剂包括TNF-α、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-13、IL-18、IFN-α、IFN-γ、BAFF、CXCL13、IP-10、VEGF、EPO、EGF、HRG、肝细胞生长因子(HGF)、铁调素(Hepcidin)的激动剂、拮抗剂和调节剂，包括针对任何上述者具有反应性的抗体和针对任何它们的受体具有反应性的抗体。活性药剂也包括但不限于2-芳基丙酸、乙酰氯芬酸(Aceclofenac)、阿西美辛(Acemetacin)、乙酰水杨酸(Acetylsalicylic acid)(阿司匹林)、阿氯芬酸(Alclofenac)、阿明洛芬(Alminoprofen)、阿洛泼林(Amoxiprin)、氨基安替比林(Ampyrone)、芳基烷酸、阿扎丙酮(Azapropazone)、贝诺酯(Benorylate/Benorilate)、苯恶洛芬(Benoxaprofen)、溴芬酸(Bromfenac)、卡洛芬(Carprofen)、塞来昔布(Celecoxib)、胆碱水杨酸镁(Choline magnesium salicylate)、氯非宗(Clofezone)、COX-2抑制剂、右布洛芬(Dexibuprofen)、右酮洛芬(Dexketoprofen)、双

氯芬酸(Diclofenac)、二氟苯水杨酸(Diflunisal)、哚昔康(Droxicam)、乙柳酰胺(Ethenzamide)、依托度酸(Etodolac)、依托昔布(Etoricoxib)、菲斯胺(Faislamine)、灭酸(fenamic acid)、芬布芬(Fenbufen)、非诺洛芬(Fenoprofen)、氟灭酸(Flufenamic acid)、氟诺洛芬(Flunoxaprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofen)、布洛芬(Ibuprofen)、异丁普生(Ibuproxam)、吲哚美辛(Indometacin)、吲哚洛芬(Indoprofen)、酮保泰松(Kebuzone)、酮洛芬(Ketoprofen)、酮咯酸(Ketorolac)、氯诺昔康(Lornoxicam)、氯索洛芬(Loxoprofen)、罗美昔布(Lumiracoxib)、水杨酸镁、甲氯灭酸(Meclofenamic acid)、甲灭酸(Mefenamic acid)、美洛昔康(Meloxicam)、安乃近(Metamizole)、水杨酸甲酯、莫非保松(Mofebutazone)、萘普酮(Nabumetone)、萘普生(Naproxen)、N-芳基邻胺苯甲酸、神经生长因子(NGF)、奥沙美辛(Oxametacin)、奥沙普秦(Oxaprozin)、氧昔康(Oxicams)、羟保泰松(Oxyphenbutazone)、帕瑞昔布(Parecoxib)、非那宗(Phenazone)、苯基丁氮酮(Phenylbutazone)、苯基丁氮酮、毗罗昔康(Piroxicam)、吡洛芬(Pirprofen)、洛芬(profens)、丙谷美辛(Proglumetacin)、吡唑啶衍生物、罗非昔布(Rofecoxib)、水杨酸水杨酯、水杨酰胺(Salicylamide)、水杨酸盐、P物质(Substance P)、磺吡酮(Sulfinpyrazone)、舒林酸(Sulindac)、舒洛芬(Suprofen)、替诺昔康(Tenoxicam)、噻洛芬酸(Tiaprofenic acid)、托芬那酸(Tolfenamic acid)、托美丁(Tolmetin)和伐地昔布(Valdecoxib)。

[1750] 抗组胺剂可为对抗组胺的作用或它自细胞(例如肥大细胞)的释放的任何化合物。抗组胺剂包括但不限于阿伐斯汀(acrivastine)、阿司咪唑(astemizole)、阿扎他定(azatadine)、氮卓斯汀(azelastine)、贝他斯汀(betatastine)、溴非尼腊明(brompheniramine)、布克立嗪(buclizine)、西替利嗪(cetirizine)、西替利嗪类似物、氯芬胺(chlorpheniramine)、氯马斯汀(clemastine)、CS 560、赛庚啶(cyproheptadine)、地氯雷他定(d esloratadine)、右氯苯那敏(dexchlorpheniramine)、苯海拉明(diphenhydramine)、依巴斯汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、非索非那定(fexo fenadine)、HSR 609、羟嗪(hydroxyzine)、左卡巴斯汀(levocabastine)、氯雷他定(loratidine)、甲基东莨菪碱(methscopolamine)、咪唑斯汀(mi zolastine)、诺阿司咪唑(norastemizole)、苯茚胺(phenindamine)、异丙嗪(promethazine)、吡拉明(pyrilamine)、特非那定(terfenadine)和曲尼司特(tranilast)。

[1751] 抗生素包括但不限于阿米卡星(Amikacin)、氨基糖苷(Aminoglyc oside)、阿莫西林(Amoxicillin)、胺苄青霉素(Ampicillin)、安沙霉素(A nsamycin)、肿凡纳明(Arsphenamine)、阿奇霉素(Azithromycin)、阿洛西林(Azlocillin)、胺曲南(Aztreonam)、杆菌肽(Bacitracin)、碳头孢烯(C arbacephem)、碳青霉烯(Carbapenems)、羧苄青霉素(Carbenicillin)、头孢克洛(Cefaclor)、头孢羟胺苄(Cefadroxil)、头孢立新(Cefalexin)、头孢噻吩(Cefalothin)、先锋霉素I(Cefalotin)、头孢羟唑(Cefamandole)、头孢唑啉(Cefazolin)、头孢地尼(Cefdinir)、头孢托仑(Cefditoren)、头孢吡肟(Cefepime)、头孢克肟(Cefixime)、头孢哌酮(Cefoperazone)、头孢噻肟(Cefotaxime)、头孢西丁(Cefoxitin)、头孢泊肟(Cefpodoxime)、头孢罗齐(Cefprozil)、头孢他啶(Ceftazidime)、头孢布坦(Ceftibuten)、头孢唑肟(Ceftizoxime)、头孢吡普(Ceftobiprole)、头孢曲松(Ceftriaxo ne)、头孢呋辛(Cefuroxime)、头孢菌素(Cephalosporin)、氯胺苯醇(Ch loramphenicol)、西司他丁(Cilastatin)、环丙沙星

(Ciprofloxacin)、克拉霉素(Clarithromycin)、克林达霉素(Clindamycin)、氯唑西林(Cloxacill in)、粘菌素(Colistin)、复方磺胺甲恶唑(Co-trimoxazole)、达福普汀(Dalfopristin)、地美环素(Demeclocycline)、双氯青霉素(Dicloxacillin)、地红霉素(Dirithromycin)、多利培南(Doripenem)、多西环素(Doxycycl ine)、依诺沙星(Enoxacin)、厄他培南(Ertapenem)、红霉素(Erythromy cin)、乙胺丁醇(Ethambutol)、氟氯西林(Flucloxacillin)、磷霉素(Fosfo mycin)、呋喃唑酮(Furazolidone)、梭链孢酸(Fusidic acid)、加替沙星(G atifloxacin)、格尔德霉素(Geldanamycin)、庆大霉素(Gentamicin)、糖肽(Glycopeptide)、除莠霉素(Herbimycin)、亚胺培南(Imipenem)、异烟肼(Isoniazid)、康霉素(Kanamycin)、左氧氟沙星(Levofloxacin)、林肯霉素(Lincomycin)、利奈唑胺(Linezolid)、洛美沙星(Lomefloxacin)、氯拉卡比(Loracarbef)、巨环内酯(Macrolide)、磺胺米隆(Mafenide)、美罗培南(Meropenem)、甲氧西林(Meticillin)、甲硝哒唑(Metronidazol e)、美洛西林(Mezlocillin)、米诺环素(Minocycline)、单环β-内酰胺(M onobactam)、莫西沙星(Moxifloxacin)、莫匹罗星(Mupirocin)、萘夫西林(Nafcillin)、新霉素(Neomycin)、奈替米星(Netilmicin)、硝呋妥因(N itrofurantoin)、诺氟沙星(Norfloxacin)、氧氟沙星(Ofloxacin)、恶西林(Oxacillin)、氧四环素(Oxytetracycline)、巴龙霉素(Paromomycin)、青霉素(Penicillin)、青霉素类(Penicillins)、哌拉西林(Piperacillin)、平板霉素(Platensimycin)、多粘菌素B(Polymyxin B)、多肽、百浪多息(Pron tosil)、吡嗪酰胺(Pyrazinamide)、喹诺酮(Quinolone)、奎奴普丁(Quin upristin)、利福平(Rifampicin)、利福平(Rifampin)、罗红霉素(Roxithr omycin)、大观霉素(Spectinomycin)、链霉素(Streptomycin)、乙酰磺胺(Sulfacetamide)、磺胺甲噻二唑(Sulfamethizole)、磺胺(Sulfanilimide)、硫氮磺胺吡啶(Sulfasalazine)、磺胺异恶唑(Sulfisoxazole)、磺酰胺(S ulfonamide)、替考拉宁(Teicoplanin)、泰利霉素(Telithromycin)、四环素(Tetracycline)、四环素类(Tetracyclines)、提卡西林(Ticarcillin)、磺甲硝咪唑(Tinidazole)、妥布霉素(Tobramycin)、甲氧苄啶(Trimethopri m)、甲氧苄啶-磺胺甲恶唑、醋竹桃霉素(Troleandomycin)、曲伐沙星(Trovafloxacin)和万古霉素(Vancomycin)。

[1752] 活性药剂也包括醛固酮(Aldosterone)、倍氯米松(Beclometasone)、倍他米松(Betamethasone)、皮质类固醇(Corticosteroid)、皮质醇(Corti sol)、乙酸皮质酮(Cortisone acetate)、乙酸脱氧皮质酮(Deoxycorticost erone acetate)、地塞米松(Dexamethasone)、乙酸氟氢皮质酮(Fludroco rtisone acetate)、糖皮质素(Glucocorticoid)、氢化皮质酮(Hydrocortiso ne)、甲泼尼龙(Methylprednisolone)、泼尼松龙(Prednisolone)、泼尼松(Prednisone)、类固醇和曲安奈德(Triamcinolone)。也涵盖这些活性药剂的任何适合组合。

[1753] “药物赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”是于其中配制活性治疗剂的载体,通常是液体。在本发明的一个实施方案中,活性治疗剂是本文所述的人源化抗体或其一种或多种片段。赋形剂通常不对制剂提供任何药理学活性,但它可提供化学和/或生物稳定性和释放特征。例示性制剂可见于例如以引用的方式并入本文的Remington's Pharmaceutical Sciences,第19版,Grennaro,A.编,1995中。

[1754] 如本文所用,“药学上可接受的载体”或“赋形剂”包括生理上相容的任何和所有溶

剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等张剂和吸收延迟剂。在一个实施方案中，载体适于胃肠外施药。或者，载体可适于静脉内、腹膜内、肌肉内或舌下施药。药学上可接受的载体包括无菌水性溶液或分散液和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。使用所述介质和试剂用于药物活性物质在本领域中是众所周知的。除非任何常规介质或试剂与活性化合物不相容，否则涵盖其用于本发明的药物组合物中。补充性活性化合物也可并入组合物中。

[1755] 药物组合物通常在制造和储存条件下必须无菌且稳定。本发明预期药物组合物以冻干形式存在。组合物可配制成溶液、微乳液、脂质体或适于高药物浓度的其它有序结构。载体可为溶剂或分散介质，其含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)及其适合混合物。本发明进一步预期在药物组合物中包括稳定剂。适当流动性可例如通过在分散液的情况下维持所需粒度和通过使用界面活性剂加以维持。

[1756] 在许多情况下，在组合物中优选包括等张剂，例如糖、多元醇(如甘露糖醇或山梨糖醇)或氯化钠。可注射组合物的延长吸收可通过在组合物中包括延迟吸收的试剂，例如单硬脂酸盐和明胶来达成。此外，碱性多肽可以延时释放制剂形式，例如以包括缓慢释放聚合物的组合物形式配制。活性化合物可用将防止化合物快速释放的载体制备，如控制释放制剂，包括植入物和微囊封递送系统。可使用生物可降解的生物相容性聚合物，如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白(collagen)、聚原酸酯、聚乳酸和聚乳酸聚乙醇酸共聚物(PLG)。制备所述制剂的许多方法为本领域技术人员所已知。

[1757] 对于各所述实施方案，化合物可通过多种剂型施用。涵盖为本领域普通技术人员所已知的任何生物学上可接受的剂型及其组合。所述剂型的实例包括但不限于可复原粉末、酏剂、液体、溶液、混悬液、乳液、粉末、颗粒剂、粒子、微粒、可分散颗粒剂、扁囊剂、吸入剂、气雾剂吸入剂、贴片、粒子吸入剂、植入物、储槽植入物、可注射剂(包括皮下、肌肉内、静脉内和皮内)、输注及其组合。

[1758] 以上对本发明的各种所说明实施方案的描述不意图是详尽的或将本发明限于所公开的精确形式。尽管本文出于说明目的描述了本发明的特定实施方案和实例，但如熟习相关技术者所将认识到，在本发明的范围内，各种等效修改是可能的。本文提供的本发明的教义可应用于除上述实例以外的其它目的。

[1759] 可根据以上详细描述对本发明作出这些和其它变化。一般来说，在以下权利要求中，所用术语不应解释为将本发明限于说明书和权利要求中所公开的特定实施方案。因此，本发明不受公开内容限制，而是本发明的范围将完全由以下权利要求确定。

[1760] 本发明可以除上文描述和实例中特别描述的方式以外的方式实施。根据以上教义，本发明的众多修改和变化形式是可能的，且因此在随附权利要求的范围内。

[1761] 与兔源性单克隆抗体的人源化和用以维持抗原结合亲和力的优选序列修饰相关的某些教义公开于2008年5月21日提交的名称为“Novel Rabbit Antibody Humanization Methods and Humanized Rabbit Antibodies”的对应于国际公布号WO/2008/144757的国际申请号PCT/US2008/064421中，所述专利文献的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[1762] 与使用接合感受态酵母和相应方法产生抗体或其片段相关的某些教义公开于2006年5月8日提交的美国专利申请号11/429,053(美国专利申请公布号US2006/0270045)中，所述专利文献的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[1763] 某些PCSK9抗体多核苷酸和多肽公开于随附于本专利申请档案的序列表中，且所述序列表的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[1764] 在发明背景、详细描述和实施例中引用的各文件(包括专利、专利申请、期刊文章、摘要、手册、书籍或其它公开内容)的全部公开内容以引用的方式整体并入本文。

[1765] 提供以下实施例以便向本领域普通技术人员提供如何制备和使用本发明的完全公开和描述，且以下实施例不意图限制被视为本发明物的事物的范围。已努力确保关于所用数值(例如量、温度、浓度等)的准确性，但应允许一些实验误差和偏差。除非另外指示，否则份是重量份，分子量是平均分子量，温度是以摄氏度计；并且压力是大气压或接近大气压。

实施例

[1766] 实施例1 制备结合PCSK9的抗体

[1767] 通过使用大致上如本文所述的抗体选择方案，产生一组对PCSK9具有特异性的抗体。

[1768] 免疫策略

[1769] 用人PCSK9(R&D和内部产生)免疫兔。免疫由以下组成：首先皮下(sc)注射含100μg抗原的完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuv ant，CFA)(Sigma)，随后相隔两周进行两次加强免疫，各自含有与含50μg的不完全弗氏佐剂(IFA)(Sigma)混合的50μg抗原。在第55天将动物放血，且通过ELISA(抗原识别)测定血清效价。

[1770] 通过在多个部位进行反复免疫来进行另外的免疫。根据以下时程对动物给与高剂量或低剂量抗原：第1天初始剂量(400μg或100μg)以及第3、6、9和12天加强免疫(200μg或50μg)。在第13天进行组织收集。

[1771] 抗体选择效价评估

[1772] 为鉴定和表征结合人PCSK9的抗体，通过ELISA测试含抗体的溶液。简要来说，将中和亲和素(neutravidin)涂布的各板(Thermo Sci entific)用于PBS中稀释的生物素化人PCSK9(每孔50μL，1μg/mL)在室温下涂布约1小时或者在4℃下涂布过夜。各板接着在室温下用ELISA缓冲液阻断1小时且使用洗涤缓冲液(PBS，0.05％吐温20(twe en 20))洗涤。使用ELISA缓冲液(含0.5％鱼皮明胶的PBS，pH 7.4)连续稀释所测试的血清样本。将50微升稀释血清样本转移于各孔上且在室温下孵育1小时。在这个孵育之后，用洗涤缓冲液洗涤板。对于显色，将抗兔特异性Fc-HRP(于ELISA缓冲液中以1:5000稀释)添加于各孔上且在室温下孵育45分钟。在用洗涤溶液进行3次洗涤步骤之后，使用TMB底物在室温下使板显色2分钟且使用0.5M HCl淬灭反应。在450nm下读取孔吸光度。

[1773] 组织收集

[1774] 一旦产生可接受的效价，即将兔处死。收集脾、淋巴结和全血且如下处理：

[1775] 通过离解组织且用20cc注射器的柱塞将其推过70μm无菌丝网(Fisher)来将脾和淋巴结处理成单细胞混悬液。将细胞收集于PBS中。通过离心来将细胞洗涤两次。在末次洗涤之后，通过锥虫蓝(trypan blue)测定细胞密度。在1500RPM下离心细胞10分钟；丢弃上清液。将细胞再混悬于适当体积的含10％二甲亚砜(DMSO，Sigma)的FBS(Hyclone)中且以1毫升/小瓶分配。小瓶在-70℃下于缓慢冷冻室中储存24小时且储存于液氮中。

[1776] B细胞选择、增浓和培养条件

[1777] 在建立B细胞培养物当天，使PBMC、脾细胞或淋巴结小瓶解冻以供使用。将小瓶自LN2槽移除且放置在37℃水浴中直至解冻。将小瓶的内含物转移至15mL锥形离心管(Corning)中且缓慢添加10mL上述改良RPMI至管中。在2K RPM下离心细胞5分钟，且丢弃上清液。将细胞再混悬于10mL新鲜培养基中。通过锥虫蓝测定细胞密度和活力。

[1778] 如下将生物素化人PCSK9预装载于抗生蛋白链菌素珠粒上。将75微升抗生蛋白链菌素珠粒(Milteny Biotec,Auburn CA)与N末端生物素化huPCSK9(10μg/mL最终浓度)和300μl PBF混合。在4℃下孵育此混合物30分钟且使用MACS®分离管柱(Miltenyi Biotec移除未结合的生物素化人PCSK9，以1ml冲洗来移除未结合物质。接着浸出物质，随后用于将来自以上的细胞以每1E7个细胞100μL进行再混悬，接着在4℃下孵育混合物30分钟且用10mL PBF洗涤一次。在洗涤之后，将细胞再混悬于500μL PBF中且搁置。将MACS® MS管柱(Miltenyi Biotec,Auburn CA)在磁性台架(Milteni)上用500mL PBF预冲洗。将细胞混悬液通过预过滤器施加于管柱上，且收集未结合部分。管柱用2.5mL PBF缓冲液洗涤。将管柱自磁性台架移除且放置于清洁无菌1.5mL eppendorf管上。添加1mL PBF缓冲液至管柱顶部，且收集阳性选择细胞。通过锥虫蓝染色测定阳性细胞部分的产率和活力。阳性选择产生平均1％的起始细胞浓度。

[1779] 建立试验性细胞筛选(pilot cell screen)以提供关于培养物的接种量的信息。以每孔10、25、50、100或200个增浓B细胞接种各板。此外，各孔含有25-50K个细胞/孔的经照射EL-4.B5细胞(5,000雷得(Rad))和最终体积250微升/孔的含适当水平活化兔T细胞上清液(参见美国专利申请公布号20070269868)(视制剂而定，在1-5％的范围内)的高葡萄糖改良RPMI培养基。在37℃下于4％CO_2中孵育培养物5至7天。

[1780] 通过抗原识别(ELISA)进行B细胞培养物筛选

[1781] 为鉴定产生抗人PCSK9抗体的孔，使用与对于通过抗原识别(ELISA)测定血清样本效价所述相同且具有以下变化的方案。简要来说，将中和亲和素涂布的各板用生物素化人PCSK9(每孔50μL，各自1μg/mL)涂布。在不进行预先稀释下即测试B细胞上清液样本(50μL)。

[1782] 使用一种或多种测定鉴定B细胞上清液中的功能活性

[1783] 在通过抗原识别ELISA进行鉴定之后，使用PCSK9阻断ELISA鉴定靶向PCSK9的功能改良表位的抗体。将生物素化PCSK9涂布于抗生蛋白链菌素板上且接着使用一组具有人Fc区的重组功能改良抗PCSK9抗体(内部产生)来阻断功能性表位。一旦表位被阻断，即将B细胞培养物上清液置于孔上且通过抗兔Fc-HRP(Jackson ImmunoRes earch)来检测抗体结合。

[1784] 来自抗原特异性B细胞的抗体序列的扩增和序列测定

[1785] 在实施用以鉴定含有具有所需功能性质的抗PCSK9抗体的B细胞上清液的功能性测定之后，接着分离分泌这些抗体的抗原特异性B细胞。此后使用自单一分离的B细胞分离抗体序列的基于RT-PCR的组合方法自这些分离的B细胞回收抗体序列。设计含有限制酶识别位点的引物以便在如兔免疫球蛋白序列的靶标免疫球蛋白基因(重和轻)的保守区和恒定区中粘接，且使用两步巢式PCR回收来扩增抗体序列。分析来自各孔的扩增子的回收率和尺寸完整性。所得片段接着用AluI消化以获得序列克隆性指纹。相同序列在它们的电泳分

析中显示共同断裂样式。接着使用PCR引物内所含的限制酶位点消化原始重链和轻链扩增子片段且克隆至表达载体中。扩增含有亚克隆DNA片段的载体且纯化。在表达之前对亚克隆的重链和轻链的序列进行验证。

[1786] 重组产生具有所需抗原特异性和/或功能性质的单克隆抗体

[1787] 为测定自特异性B细胞回收的抗体的抗原特异性和功能性质，将驱动所需成对重链和轻链序列表达的载体转染至HEK-293细胞中。

[1788] 通过ELISA测定重组抗体对抗原的识别

[1789] 为表征重组表达抗体结合人PCSK9的能力，通过ELISA测试含抗体的溶液。所有孵育都在室温下进行。简要来说，将中和亲和素板(Pierce)用ELISA缓冲液(PBS，0.5％鱼皮明胶，0.05％吐温-20)阻断1小时。在阻断之后，各板用含生物素化PCSK9的溶液(1μg/mL于ELISA缓冲液中)涂布1小时。PCSK9涂布的板接着于洗涤缓冲液(PBS，0.05％吐温-20)中洗涤3次。在涂布之后，各板再次用ELISA缓冲液阻断1小时。移除阻断溶液且各板接着与一系列所测试抗体的稀释液一起孵育约1小时。在这个孵育结束时，将板用洗涤缓冲液洗涤3次且进一步与含二次抗体的溶液(过氧化酶缀合的亲和纯F(ab')2片段山羊抗人IgG，对Fc片段具有特异性[Jackson Immunoresearch])一起孵育约45分钟且洗涤3次。接着添加底物溶液(TMB过氧化酶底物，BioFx)且在黑暗中孵育3至5分钟。通过添加0.5M HCl来停止反应且于板读取器中在450nm下读取板。

[1790] 结果：图13-26说明抗PCSK9抗体Ab1-Ab24结合且识别人PCSK9。

[1791] 通过调节HepG2细胞对LDL-C的摄取对重组抗体进行功能表征

[1792] 在细胞基分析中测试抗PCSK9抗体中和PCSK9对HepG2细胞中的LDL-C摄取的抑制的能力。将HepG2细胞接种(30,000个细胞/孔)在胶原蛋白涂布的96孔板中。24小时后，培养基用含有0.5％低脂质FBS的新鲜培养基替换。在室温下将各种浓度的抗PCSK9抗体与3μg/mL PCSK9一起孵育1小时且接着添加至HepG2细胞中并在37℃下孵育5小时。添加BODIPY-LDL至各孔中且在37℃下孵育过夜。移除培养基且用RIPA缓冲液溶解细胞并在板读取器(激发485nm；发射535nm)上测量由细胞摄取的BODIPY-LDL的量。

[1793] 结果：图27-46说明抗PCSK9抗体中和PCSK9抑制LDL-C摄取的能力。

[1794] 通过ELISA测定重组抗体对食蟹猕猴(Cynomolgus monkey)抗原的识别

[1795] 为表征重组表达抗体结合食蟹猕猴PCSK9的能力，通过ELISA测试含抗体的溶液。程序是如对于人PCSK9ELISA所述，例外之处为利用食蟹猕猴PCSK9。

[1796] 结果：图47-60说明抗PCSK9抗体结合且识别食蟹猕猴PCSK9。

[1797] 实施例2 酵母细胞表达

[1798] 构建重链和轻链的巴斯德毕赤酵母表达载体。

[1799] 人源化轻链和重链片段是商业合成且亚克隆至pGAP表达载体中。pGAP表达载体使用GAP启动子来驱动免疫球蛋白链和用于输出的分泌前导序列的表达。此外，这个载体含有常用元件，如细菌复制起点和在巴斯德毕赤酵母中赋予对抗生素G418的抗性的康霉素抗性基因的拷贝。G418提供一种选择含有所需表达载体整合至基因组中的菌株的手段。

[1800] 表达载体转化至单倍体met1和lys3巴斯德毕赤酵母宿主菌株中

[1801] 用于转化单倍体巴斯德毕赤酵母菌株和操纵巴斯德毕赤酵母生殖周期的所有方法都如Pichia Protocols(Methods in Molecular Biology Higgings，DR和Cregg，JM编

1998.Humana Press,Totowa,NJ)中所述来进行。在转化之前，各载体在GAP启动子序列内线性化以引导载体整合至巴斯德毕赤酵母基因组的GAP启动子基因座中。使用电穿孔转染单倍体菌株且在YPDS(酵母萃取物、蛋白胨右旋糖和山梨糖醇)G418琼脂板上选择成功转化体。通过DNA印迹分析测定单倍体菌株的重链和轻链基因的拷贝数。接着使单倍体菌株接合且针对其在不存在氨基酸标记(即Lys和Met)下生长的能力进行选择。所得二倍体克隆接着经受最终DNA印迹以确认重链和轻链的拷贝数。使用用于监测表达的生物层干涉测量术蛋白质-A生物传感器(Octet,ForteBio)来选择表达目标抗体的克隆。使用美国申请号61/525,307中公开的方法产生双重基因座菌株，所述申请的内容以引用的方式整体并入本文。

[1802] 实施例3 在巴斯德毕赤酵母中表达Ab18

[1803] 制备用于表达全长抗体的毕赤酵母菌株。对于所有全长抗体表达菌株，都产生单倍体菌株且随后使其接合。一种单倍体菌株表达全长轻链序列且另一单倍体菌株表达全长重链序列。使用各二倍体菌株来产生研究细胞库且用于在生物反应器中进行表达。

[1804] 首先使用包含以下养分(%w/v)的培养基利用研究细胞库扩增接种物：酵母萃取物3%、无水右旋糖4%、YNB 1.34%、生物素0.004%和100mM磷酸钾。为产生用于发酵槽的接种物，在振荡孵育箱中在30℃和300RPM下扩增细胞库约24小时。接着添加10%接种物至含有1L无菌生长培养基的Labfors 2.5L工作体积容器中。生长培养基包含以下养分：硫酸钾18.2g/L、磷酸二氢铵36.4g/L、磷酸氢二钾12.8g/L、七水硫酸镁3.72g/L、二水合柠檬酸钠10g/L、甘油40g/L、酵母萃取物30g/L、PTM1痕量金属4.35mL/L和消泡剂2041.67mL/L。PTM1痕量金属溶液包含以下组分：五水硫酸铜6g/L、碘化钠0.08g/L、水合硫酸锰3g/L、脱水钼酸钠0.2g/L、硼酸0.02g/L、氯化钴0.5g/L、氯化锌20g/L、七水硫酸亚铁65g/L、生物素0.2g/L和硫酸5mL/L。

[1805] 如下设置生物反应器过程控制参数：搅拌1,000RPM，空气流每分钟1.35标准升，温度28℃且使用氢氧化铵控制pH在6下。不提供氧气补充。

[1806] 使发酵培养物生长约12至16小时直至初始甘油耗乏，如通过溶解氧尖峰所指示。在溶解氧尖峰之后使培养物饥饿约3小时。在这个饥饿时期之后，添加团式乙醇添加物至反应器中以达到1%乙醇(w/v)。使发酵培养物平衡15至30分钟。在乙醇团注后30分钟启始进料添加且设置在恒定速率1mL/min下持续40分钟，接着通过使用乙醇感测探针保持乙醇浓度在1%下持续剩余操作时间的乙醇传感器(RavenBiotech)来控制进料泵。进料包含以下组分：酵母萃取物50g/L、右旋糖500g/L、七水硫酸镁3g/L和PTM1痕量金属12mL/L。总发酵时间为约90小时。

[1807] 实施例4 使抗体人源化的方法

[1808] 使抗体人源化的方法先前已描述于签发的美国专利号7935340中，所述专利的公开内容以引用的方式整体并入本文。在一些情况下，有必要确定其它兔框架残基是否为维持活性所需。在一些情况下，人源化抗体仍然需要保留一些关键兔框架残基以使亲和力或活性的损失最小。在这些情况下，必须使人生殖系序列的单一个或多个框架氨基酸再变为原始兔氨基酸以具有所需活性。以实验方式测定这些变化以鉴定哪些兔残基为保持亲和力和活性所必需。

[1809] 实施例5

[1810] 抗PCSK9抗体的结合亲和力

[1811] 使用生物层干涉测量术(BLI)在Octet QK(ForteBio)上估计单克隆抗体对PCSK9的结合亲和力。将生物素化抗体以不同密度固定于抗生蛋白链菌素(SA)生物传感器的表面。使用于自制造商(ForteBio)购买的1x动力学缓冲液(NaCl 0.0138M;KCl 0.00027M;0.1mg/mL BSA,0.002%吐温和0.005%迭氮化钠;pH 7.4,在25℃下)中制备的一系列人PCSK9稀释液来研究抗体。在我们的所选抗原浓度(约0.25μg/mL-2μg/mL)下,缔合时间15分钟和解离时间25分钟用于Octet分析软件(v6.4,ForteBio)以使用1:1朗缪尔(Langmuir)结合模型全面拟合数据。这个技术不允许传感器再生且测试的各抗体需要一组独特传感器。抗体亲和力的实例列于表1中。

[1812] 表1

[1813]

抗体	K_D (pM)	$k_{缔合}$ (1/Ms)	$k_{解离}$ (1/s)
Ab1	7990	1.62E+05	1.30E-03
Ab2	4250	1.07E+05	4.53E-04
Ab3	5870	9.44E+04	5.54E-04
Ab4	6000	7.03E+04	4.22E-04
Ab5	3160	8.81E+04	2.78E-04
Ab6	531	7.53E+04	4.00E-05
Ab7	379	7.07E+04	2.68E-05
Ab8	637	7.70E+04	4.91E-05
Ab9	637	7.70E+04	4.91E-05
Ab10	676	7.53E+04	5.09E-05
Ab11	332	6.68E+04	2.22E-05
Ab12	120	1.00E+05	1.21E-05
Ab13	2230	1.59E+05	3.53E-04

[1814]

Ab14	3700	9.79E+04	3.62E-04
Ab15	839	6.92E+04	5.80E-05
Ab16	1280	7.75E+04	9.92E-05
Ab17	609	1.03E+05	6.27E-05
Ab18	215	9.70E+04	2.09E-05
Ab19	1300	8.80E+04	1.16E-04
Ab20	600	1.08E+05	6.63E-05

[1815] 使用SPR测定抗PCSK9抗体(Ab21-24)的结合亲和力

[1816] 使用表面等离子体共振(SPR)在ProteOn XPR36(Bio-Rad)上估计单克隆抗体对PCSK9的结合亲和力。将生物素化抗体以逐渐递增的密度固定于中和亲和素(NLC)芯片的表面。使用于自Thermo Scientific购买且补充有0.2mg/mL来自Jackson ImmunoResearch的牛血清白蛋白(BSA)和0.005%来自VWR的迭氮化钠的1xHBS-EP+缓冲液(10mM Hepes;150mM NaCl;3mM EDTA,0.05%聚山梨醇酯20;pH 7.6,在25℃下)中制备的一系列人PCSK9稀释液来研究抗体。在我们的所选抗原浓度(约0.08μg/mL-6.7μg/mL)下,缔合时间4分钟和解离时

间30-120分钟用于ProteOn管理软件(v3.1.0.6,Bio-Rad)以对数据分组且使用1:1朗缪尔结合模型拟合数据。在分析物研究之间和在使抗体结合于表面之后使用10mM甘氨酸(pH 2.0)再生表面。所有4个不同密度的数据进行平均化且计算各抗体的单一K_D和标准误差传播。这些值报道于表2中。

[1817] 表2

[1818]

抗体	K_D(M)	平均hu k_d(1/s)	平均huk_a(1/Ms)
Ab21	6.1E-10	3.54E-04	5.80E+05
Ab22	4.9E-10	2.59E-04	5.29E+05
Ab23	4.0E-11	3.71E-05	9.28E+05
Ab24	9.0E-11	6.16E-05	6.84E+05

[1819] 实施例6 PCSK9抗体抑制PCSK9与LDLR的相互作用

[1820] 用ELISA基免疫测定评估所述组抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR的相互作用的能力。简要来说,在4℃下将LDLR(0.5μg/mL)涂布在4HBX板上过夜。在室温下用含0.5%鱼皮明胶的PBS(pH 7.4)阻断各板1小时,随后用PBS洗涤3次。在室温下在连续抗PCSK9抗体稀释液存在下孵育生物素化PCSK9(0.3μg/ml)1小时且接着添加至LDLR涂布的板中。在室温下孵育1小时之后,洗涤各板(用PBS洗涤3次)。对于显色,添加抗生蛋白链菌素-HRP,在室温下孵育1小时,洗涤(于PBS中3次)且在室温下添加TMB底物持续3分钟。使用0.5M HCl淬灭反应且在450nm下读取吸光度。

[1821] 结果:图61-84说明抗PCSK9抗体阻断PCSK9与LDLR的相互作用。

[1822] 实施例7 抗PCSK9抗体降低非人灵长类动物的血浆LDL-C水平

[1823] 在年龄3-4岁且重3-4kg的未处理雄性食蟹猕猴中进行药效学(PD)和药物动力学(PK)研究。

[1824] 对3只食蟹猕猴注射媒介物(15mM组氨酸,250mM山梨糖醇,pH 5.5)且对3只猴注射Ab18(5mg/kg)。通过在第1天进行静脉内团式施药来进行注射。

[1825] 通过静脉穿刺收集血液且处理成血清用于进行临床化学分析。将血液收集于K_3EDTA管中且处理成血浆用于进行PK分析。在注射前、注射后24小时和接着每三天直至第30天自禁食动物收集血液样本用于进行临床化学分析。在注射前、5分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、18小时、24小时、36小时、48小时、96小时和接着每3天直至第30天收集血液样本用于进行PK分析。所有样本都储存在-70℃下或-70℃以下。

[1826] 临床化学分析包括以下参数:丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、γ-麸胺酰基转移酶、乳酸脱氢酶、总胆红素、尿素氮、C反应性蛋白质、钙、肌酸酐(creatinine)、磷、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、总蛋白质、白蛋白、球蛋白、白蛋白/球蛋白比率、葡萄糖、胆固醇、三酸甘油酯、钠、钾、氯化物和碳酸氢盐。

[1827] 结果:图85说明Ab18导致LDL-C水平历经14天时期降低多达60%。LDL-C水平随后快速返回至给药前水平。在第30天注射Ab18之后,观察到LDL-C水平的类似降低。观察到胆固醇降低20-25%(图86),而HDL-C水平保持不变(图87)。

[1828] 通过ELISA测定总抗体水平。简要来说,将多数组96孔高结合板在4℃下用0.5μg/mL山羊抗人IgG(猴吸附)涂布过夜。在室温下用含3%阻断剂A的PBS+0.5%吐温20阻断各板

1小时。洗涤(于PBS+0.5%吐温中3次)各板且添加样本,随后在室温下孵育1小时。洗涤各板3次且用生物素化人重链/轻链抗体和磺基-TAG抗生蛋白链菌素检测Ab18。洗涤各板3次且用MSD读取。

[1829] 结果:表3显示3只食蟹猕猴中的总抗体水平的结果

[1830] 表3

[1831]

动物	C_{max}(mg/ml)	T_{max}(h)	$T_{1/2}$(h)
1	72.93	4	71.35
2	110.35	4	63.46
3	98.99	4	69.01

[1832] 实施例8 抗PCSK9抗体降低非人灵长类动物的血浆LDL-C水平

[1833] 在年龄3-4岁且重3-4.5kg的雄性食蟹猕猴中进行药效学(PD)研究。

[1834] 对3只食蟹猕猴注射Ab11(5mg/kg)。通过在第1天进行静脉内团式施药来进行注射。

[1835] 通过静脉穿刺收集血液且处理成血清用于进行临床化学分析。将血液收集于K3EDTA管中且处理成血浆用于进行PK分析。在注射前、注射后24小时和接着每三天自禁食动物收集血液样本用于进行临床化学分析。在注射前、5分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、18小时、24小时、36小时、48小时、96小时、168小时、240小时、312小时、384小时、528小时和696小时收集血液样本用于进行PK分析。所有样本都储存在-70℃下或-70℃以下。

[1836] 临床化学分析包括以下参数:丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、γ-麸胺酰基转移酶、乳酸脱氢酶、总胆红素、尿素氮、C反应性蛋白质、钙、肌酸酐、磷、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、总蛋白质、白蛋白、球蛋白、白蛋白/球蛋白比率、葡萄糖、胆固醇、三酸甘油酯、钠、钾、氯化物和碳酸氢盐。

[1837] 结果:图88说明Ab11导致LDL-C水平历经16天时期降低多达60%。LDL-C水平随后返回至给药前水平。观察到胆固醇降低25-30%(图89),而HDL-C水平保持不变(图90)。

[1838] 实施例9 抗PCSK9抗体降低非人灵长类动物的血浆LDL-C水平

[1839] 在年龄3-5岁且重2.8-4.0kg的雄性食蟹猕猴中进行药效学(PD)研究。

[1840] 对3只食蟹猕猴注射Ab19(5mg/kg)。通过在第1天进行静脉内团式施药来进行注射。

[1841] 通过静脉穿刺收集血液且处理成血清用于进行临床化学分析。将血液收集于K3EDTA管中且处理成血浆用于进行PK分析。在注射前、注射后24小时、48小时和96小时和接着每三天直至第34天自禁食动物收集血液样本用于进行临床化学分析。在注射前、5分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、24小时、48小时、96小时和接着每三天直至第34天收集血液样本用于进行PK分析。所有样本都储存在-70℃下或-70℃以下。

[1842] 临床化学分析包括以下参数:丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、γ-麸胺酰基转移酶、乳酸脱氢酶、总胆红素、尿素氮、C反应性蛋白质、钙、肌酸酐、磷、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、总蛋白质、白蛋白、球蛋白、白蛋白/球蛋白比率、葡萄糖、胆固醇、三酸甘油酯、钠、钾、氯化物和碳酸氢盐。

[1843] 结果：图91说明Ab19导致LDL-C水平历经19天时期降低多达65％。LDL-C水平随后返回至给药前水平。

[1844] 实施例10 抗PCSK9抗体降低非人灵长类动物的血浆LDL-C水平

[1845] 在年龄3-5岁且重2.8-4.0kg的雄性食蟹猕猴中进行药效学(PD)研究。

[1846] 对3只食蟹猕猴注射Ab20(5mg/kg)。通过在第1天进行静脉内团式施药来进行注射。

[1847] 通过静脉穿刺收集血液且处理成血清用于进行临床化学分析。将血液收集于K3EDTA管中且处理成血浆用于进行PK分析。在注射前、注射后24小时、48小时和96小时和接着每三天直至第34天自禁食动物收集血液样本用于进行临床化学分析。在注射前、5分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、24小时、48小时、96小时和接着每三天直至第34天收集血液样本用于进行PK分析。所有样本都储存在-70℃下或-70℃以下。

[1848] 临床化学分析包括以下参数：丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、γ-麸胺酰基转移酶、乳酸脱氢酶、总胆红素、尿素氮、C反应性蛋白质、钙、肌酸酐、磷、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、总蛋白质、白蛋白、球蛋白、白蛋白/球蛋白比率、葡萄糖、胆固醇、三酸甘油酯、钠、钾、氯化物和碳酸氢盐。

[1849] 结果：图92说明Ab20导致LDL-C水平历经22天时期降低多达70％。LDL-C水平随后返回至给药前水平。

[1850] 实施例11 抗PCSK9抗体降低非人灵长类动物的血浆LDL-C水平

[1851] 在年龄3-5岁且重2.8-4.0kg的雄性食蟹猕猴中进行药效学(PD)研究。

[1852] 对3只食蟹猕猴注射Ab22和Ab24(5mg/kg)。通过在第1天进行静脉内团式施药来进行注射。

[1853] 通过静脉穿刺收集血液且处理成血清用于进行临床化学分析。将血液收集于K3EDTA管中且处理成血浆用于进行PK分析。在注射前、注射后24小时、48小时和96小时和接着每三天直至第46天(Ab22)或第37天(Ab24)自禁食动物收集血液样本用于进行临床化学分析。在注射前、5分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、24小时、48小时、96小时和接着每三天直至第46天(Ab22)或第37天(Ab24)收集血液样本用于进行PK分析。所有样本都储存在-70℃下或-70℃以下。

[1854] 临床化学分析包括以下参数：丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、γ-麸胺酰基转移酶、乳酸脱氢酶、总胆红素、尿素氮、C反应性蛋白质、钙、肌酸酐、磷、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、总蛋白质、白蛋白、球蛋白、白蛋白/球蛋白比率、葡萄糖、胆固醇、三酸甘油酯、钠、钾、氯化物和碳酸氢盐。

[1855] 结果：图93说明Ab22导致LDL-C水平历经22天时期降低多达60％。LDL-C水平随后返回至给药前水平。图94说明Ab24导致LDL-C水平历经22天时期降低多达70％。LDL-C水平随后返回至给药前水平。

序列表

<110> Alder Biopharmaceuticals Inc.
Feldhaus, Andrew
Garcia-Martinez, Leon
Dutzar, Ben
Ojala, Ethan
Kovacevich, Brian
Olson, Katie
Fan, Pei
Billgren, Jens
Stewart, Erica Ann
Akatsuka, Corrine
McNeill, Patti
Mitchell, Danielle
Allison, Dan
Latham, John

<120> 抗PCSK9组合物及其用途

<130> 67858.791000

<160> 963

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 1

[0001]

```
Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1               5                  10                  15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Trp
            20                  25                  30

Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
        35                  40                  45

Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

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

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

Ser Ala Phe Ser Ser Gly Leu Glu Phe Asn Ile Trp Gly Pro Gly Thr
            100                 105                 110

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

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160
```

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

[0002]

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 2
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 2

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Trp
20 25 30

Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
35 40 45

Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

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

Ser Ala Phe Ser Ser Gly Leu Glu Phe Asn Ile Trp Gly Pro Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

[0003] <210> 3
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 3

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 4

Ser Tyr Trp Met Thr
1 5

<210> 5
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 5

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
1 5 10

<210> 6

<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 6

Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 7
<211> 31
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 7

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Glu Ile
1 5 10 15

Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 8
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 8

Asp Ser Ala Phe Ser Ser Gly Leu Glu Phe Asn Ile
1 5 10

[0004]

<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 9

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 10
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 10

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

[0005]

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 11
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 11
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60
tgcacagtct ctggattctc cctcagtagc tactggatga cttgggtccg ccaggctcca 120
gggaagggge tggaatacat cggaatcatt agtagtagtg gtagcacata ctacgcgacc 180
tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctggaaatc 240
accagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagactc tgcttttagt 300
tctggtttgg aattcaacat ctggggcccg ggcaccctcg tcaccgtctc gagcgcctcc 360
accaagggcc catcggtctt ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 420
gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480
tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 540
tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 600
tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttga gcccaaatct 660
tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 720
gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 780
acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 840
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta cgccagcacg 900
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 960
aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1020
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1080
[0006] aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1140
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1200
tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1260
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1320
agcctctccc tgtctccggg taaa 1344

<210> 12
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 12
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60
tgcacagtct ctggattctc cctcagtagc tactggatga cttgggtccg ccaggctcca 120
gggaaggggc tggaatacat cggaatcatt agtagtagtg gtagcacata ctacgcgacc 180
tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctggaaatc 240
accagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagactc tgcttttagt 300
tctggtttgg aattcaacat ctggggcccg ggcaccctcg tcaccgtctc gagc 354

<210> 13
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 13

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagt 87

<210> 14
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 14
agctactgga tgact 15

<210> 15
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 15
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatacatcg ga 42

<210> 16
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 16
atcattagta gtagtggtag cacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 17
<211> 93
<212> DNA
<213> 穴兔

[0007] <400> 17
cgattcacca tctccaaaac ctcgtcgacc acggtggatc tggaaatcac cagtccgaca 60

accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga 93

<210> 18
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 18
gactctgctt ttagttctgg tttggaattc aacatc 36

<210> 19
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 19
tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 20
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 20
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 21
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0008] <223> 人源化抗体序列

<400> 21

Ala Tyr Asp Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Asn
20 25 30

Trp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Ser Ser
85 90 95

Asp Ile Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 22
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 22

Ala Tyr Asp Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Asn
20 25 30

[0009]

Trp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Ser Ser
85 90 95

Asp Ile Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 23
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 23

Ala Tyr Asp Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 24

<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 24

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 25
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 25

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 26

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
1 5

<210> 27
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

[0010] <400> 27

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 28
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 28

Gln Gln Gly Gln Ser Ser Ser Asp Ile Asp Asn Thr
1 5 10

<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 29

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
1 5 10

<210> 30
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 30

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

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

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

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

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

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

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

<210> 31
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

[0011]

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 31
gcctatgatc tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagtgtttat agtaactggt tatcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctat gatgcatccg atctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcag caggggcaga gtagtagtga tattgataat 300

actttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgtacgg tagcggcccc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 32
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 32
gcctatgatc tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagtgtttat agtaactggt tatcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctat gatgcatccg atctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcag caggggcaga gtagtagtga tattgataat 300

actttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaa 333

<210> 33
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 33
gcctatgatc tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 34
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 34
caggccagtc agagtgttta tagtaactgg ttatcc 36

<210> 35
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 35
[0012] tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctat 45

<210> 36
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 36
gatgcatccg atctggcatc t 21

<210> 37
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 37
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 38
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 38
cagcaggggc agagtagtag tgatattgat aatact 36

<210> 39
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗体序列

<400> 39
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

<210> 40
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 40
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 41
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 41

[0013]

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

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

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Ala Ile Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Ser
85 90 95

Ile Leu Gly Tyr Ser Ile Ala Thr Gly Phe Asn Ile Trp Gly Pro Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

[0014] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 42
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 42

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

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

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Ala Ile Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Ser
85 90 95

Ile Leu Gly Tyr Ser Ile Ala Thr Gly Phe Asn Ile Trp Gly Pro Gly
100 105 110

[0015]

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 43

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 44

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 45
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 45

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 46
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 46

Ile Ile Asp Ala Ile Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 47
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 47

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
1 5 10 15

Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 48
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 48

[0016] Ala Ser Ile Leu Gly Tyr Ser Ile Ala Thr Gly Phe Asn Ile
1 5 10

<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 49

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 50
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 50

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

[0017] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

〈210〉 51
〈211〉 1347

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 51

[0018]

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtagc tatgcaatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt gatgctattg ataacacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 240

agtctgacaa ccggggacac ggccacctat ttctgtgcca gagcctctat tcttggttat 300

agtattgcta cgggctttaa catctggggc ccagggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc 360

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc 900

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

〈210〉 52
〈211〉 357
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 52

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtagc tatgcaatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt gatgctattg ataacacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 240

agtctgacaa ccggggacac ggccacctat ttctgtgcca gagcctctat tcttggttat 300

agtattgcta cgggctttaa catctggggc ccagggaccc tcgtcaccgt ctcgagc 357

<210> 53
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 53
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagt 87

<210> 54
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 54
agctatgcaa tgagc 15

<210> 55
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 55
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 56
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 56
atcattgatg ctattgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

[0019]

<210> 57
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 57
cgattcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatgaccag tctgacaacc 60

ggggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 58
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 58
gcctctattc ttggttatag tattgctacg ggctttaaca tc 42

<210> 59
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 59
tggggcccag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 60
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗体序列

<400> 60

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

[0020]

<210> 61
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 61

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser His
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Gly Val Ser Asp
85 90 95

Val Asp Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 62
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 62

[0021]

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser His
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Gly Val Ser Asp
85 90 95

Val Asp Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 63
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 63

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 64
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 64

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser His Leu Ala
1 5 10

<210> 65
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 65

Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 66

Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

[0022]

<210> 67
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 67

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 68
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 68

Gln Gln Gly Tyr Gly Val Ser Asp Val Asp Asn Gly
1 5 10

<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 69

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
1 5 10

<210> 70
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 70

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

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

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

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

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

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

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

[0023]

<210> 71
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 71
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattagt agccacttag cctggtatca gcagaaatca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctacagg gcatccactc tggaatctgg ggtctcatca 180

aggttcaaag gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggttatggtg ttagtgatgt tgataatggt 300

ttcggcggag gaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 72
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 72
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattagt agccacttag cctggtatca gcagaaatca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctacagg gcatccactc tggaatctgg ggtctcatca 180

aggttcaaag gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggttatggtg ttagtgatgt tgataatggt 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 330

<210> 73
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 73
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 74
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 74
caggccagtc agagcattag tagccactta gcc 33

[0024]

<210> 75
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 75
tggtatcagc agaaatcagg gcagcctccc aagctcctga tctac 45

<210> 76
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 76
agggcatcca ctctggaatc t 21

<210> 77
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 77
ggggtctcat caaggttcaa aggcagtgga tctgggacag agttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 78
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 78
caacagggtt atggtgttag tgatgttgat aatggt 36

<210> 79
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 79
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

<210> 80
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 80
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 81
<211> 444
<212> PRT
[0025] <213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 81

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ile Ile Tyr Pro Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Val Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly
85 90 95

Ala Tyr Ala Thr Leu Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

[0026] Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 82
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 82

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ile Ile Tyr Pro Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Val Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly
85 90 95

[0027]

Ala Tyr Ala Thr Leu Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 83
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 83

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 84
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 84

Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 85
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 85

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 86
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 86

Ile Ile Tyr Pro Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 87
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 87

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Val Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> 穴兔

[0028]

<400> 88

Gly Gly Ala Tyr Ala Thr Leu Asn Leu
1 5

<210> 89
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 89

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 90
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 90

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

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

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

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

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

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

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

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

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

[0029]

```
Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 91
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 91
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagtagc tactacatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt tatcctagtg gtagcacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacag tcgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggaggtgc ttatgctact 300

cttaacttgt ggggcccggg caccctcgtc accgtctcga gcgcctccac caagggccca 360

tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc 420

tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg 480

accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc 540

agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat 600

cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact 660

cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc 720

cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 780

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840

[0030] gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtacg ccagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 960

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1320

tctccgggta aa 1332

<210> 92
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 92
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagtagc tactacatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt tatcctagtg gtagcacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacag tcgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggaggtgc ttatgctact 300

cttaacttgt ggggcccggg caccctcgtc accgtctcga gc 342

<210> 93
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 93
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagt 87

<210> 94
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 94
agctactaca tgagc 15

<210> 95
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 95
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 96
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 96
atcatttatc ctagtggtag cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

[0031]

<210> 97
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 97
cgattcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatcaccag tccgacagtc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 98
<211> 27
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 98
ggaggtgctt atgctactct taacttg 27

<210> 99
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 99
tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 100
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 100
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

[0032]

<210> 101
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 101

Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Asn
20 25 30

Leu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser
50 55 60

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 102
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0033]

<400> 102

Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Asn
20 25 30

Leu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser
50 55 60

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp
85 90 95

Ala Asp Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 103
<211> 22
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 103

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys
20

<210> 104
<211> 13
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 104

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Asn Leu Leu Ser
1 5 10

<210> 105
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 105

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 106

Asp Ala Ser Lys Leu Thr Ser
[0034] 1 5

<210> 107
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 107

Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 108
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 108

Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Gly
1 5 10

<210> 109
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 109

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
1 5 10

<210> 110
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 110

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

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

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

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

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

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

[0035]

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

<210> 111
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 111
gccgtgctga cccagacacc atcacccgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

agttgccagt ccagtcagag tgtttatcat aacaacctct tatcctggta tcagcagaaa 120

ccaggtcagc ctcccaagct cttgatctac gatgcatcca aactgacatc tggggtctca 180

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccataag cggcgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcggttatg atgatgatgc tgataatggt 300

ttcggcggag gaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 112
<211> 330

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 112
gccgtgctga cccagacacc atcacccgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

agttgccagt ccagtcagag tgtttatcat aacaacctct tatcctggta tcagcagaaa 120

ccaggtcagc ctcccaagct cttgatctac gatgcatcca aactgacatc tggggtctca 180

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccataag cggcgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcggttatg atgatgatgc tgataatggt 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 330

<210> 113
<211> 66
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 113
gccgtgctga cccagacacc atcacccgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

agttgc 66

<210> 114
<211> 39
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 114
[0036] cagtccagtc agagtgttta tcataacaac ctcttatcc 39

<210> 115
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 115
tggtatcagc agaaaccagg tcagcctccc aagctcttga tctac 45

<210> 116
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 116
gatgcatcca aactgacatc t 21

<210> 117
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 117
ggggtctcat cgcggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccataagc 60

ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 118
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 118
ctaggcggtt atgatgatga tgctgataat ggt 33

<210> 119
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 119
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

<210> 120
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 120
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttccccgcca tctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagaggagc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 121
<211> 445
<212> PRT
[0037] <213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 121

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

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

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

Tyr Ile Gly Gly Ile Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly Arg Trp Ser
85 90 95

Gly Thr Ser Gly Tyr Asn Thr Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

[0038] Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 122
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 122

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

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

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

Tyr Ile Gly Gly Ile Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly Arg Trp Ser
85 90 95

[0039]

Gly Thr Ser Gly Tyr Asn Thr Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 123
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 123

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25

<210> 124
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 124

Ser Tyr Ala Met Ile
1 5

<210> 125
<211> 14

<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 125

Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
1 5 10

<210> 126
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 126

Tyr Ile Gly Gly Ile Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 127
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 127

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly Arg
20 25 30

<210> 128
<211> 10
[0040] <212> PRT
<213> 穴兔

<400> 128

Trp Ser Gly Thr Ser Gly Tyr Asn Thr Ile
1 5 10

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 129

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 130
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 130

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

[0041] Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 131
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 131

[0042]

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtagc tatgcaatga tctgggtccg tcaggctcca 120

gaaaaggggc tggaatacat cggatatatt ggtggtattg atagcacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtggca gatggtccgg tactagtggt 300

tataatacca tctggggccc gggcaccctc gtcaccgtct cgagcgcctc caccaagggc 360

ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 420

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 480

ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 540

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaatc ttgtgacaaa 660

actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 720

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 780

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acgccagcac gtaccgtgtg 900

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 960

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1080

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1320

ctgtctccgg gtaaa 1335

<210> 132
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 132

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtagc tatgcaatga tctgggtccg tcaggctcca 120

gaaaaggggc tggaatacat cggatatatt ggtggtattg atagcacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtggca gatggtccgg tactagtggt 300

tataatacca tctggggccc gggcaccctc gtcaccgtct cgagc 345

<210> 133
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 133
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagt 87

<210> 134
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 134
agctatgcaa tgatc 15

<210> 135
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 135
tgggtccgtc aggctccaga aaaggggctg gaatacatcg ga 42

<210> 136
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

[0043] <400> 136
tatattggtg gtattgatag cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 137
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 137
cgattcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatgaccag tccgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtggcaga 90

<210> 138
<211> 30
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 138
tggtccggta ctagtggtta taataccatc 30

<210> 139
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 139
tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 140
<211> 990

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 140

[0044]

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

〈210〉 141
〈211〉 216
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 141

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Gly Gly Gly Asp Ser
85 90 95

Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr Val
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 142
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

[0045] <220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 142

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Gly Gly Gly Asp Ser
85 90 95

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

<210> 143
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 143

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 144
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 144

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

<210> 145
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 145

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 146

[0046]

Gly Ala Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 147
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 147

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Arg Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 148
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 148

Gln Cys Thr Gly Gly Gly Asp Ser Gly Asn Thr
1 5 10

<210> 149
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 149

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
1 5 10

<210> 150
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 150

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

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

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

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

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

[0047] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

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

<210> 151
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 151
gatgttgtga tgacccagac tccagcctcc gtggaggcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcatttat agcaatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatggt gcatccaatc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtcgatc tgggacagag tacactctca ccatcagtga cctggagtgt 240

gccgatgctg ccacctacta ctgtcagtgc actggtggtg gtgatagcgg taatactttc 300

ggcggaggga ccgaggtggt ggtcaaacgt acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc 360

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 480

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 152
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 152
gatgttgtga tgacccagac tccagcctcc gtggaggcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcatttat agcaatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatggt gcatccaatc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtcgatc tgggacagag tacactctca ccatcagtga cctggagtgt 240

gccgatgctg ccacctacta ctgtcagtgc actggtggtg gtgatagcgg taatactttc 300

ggcggaggga ccgaggtggt ggtcaaa 327

<210> 153
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 153
gatgttgtga tgacccagac tccagcctcc gtggaggcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 154
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

[0048]

<400> 154
caggccagtc agagcattta tagcaattta gcc 33

<210> 155
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 155
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctat 45

<210> 156
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 156
ggtgcatcca atctggcatc t 21

<210> 157
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 157
ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtcga tctgggacag agtacactct caccatcagt 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacctac tactgt 96

<210> 158
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 158
cagtgcactg gtggtggtga tagcggtaat act 33

<210> 159
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 159
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

<210> 160
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 160
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

[0049]

<210> 161
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 161

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

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

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ile Ile Ser Asn Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Ile
85 90 95

Tyr Trp Tyr Trp Arg Val Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

[0050] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 162
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 162

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

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

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ile Ile Ser Asn Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

[0051]

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Ile
85 90 95

Tyr Trp Tyr Trp Arg Val Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 163
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 163

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 164
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 164

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 165
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 165

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 166
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 166

Ile Ile Ser Asn Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 167
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 167

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

[0052]

<210> 168
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 168

Gly Ile Tyr Trp Tyr Trp Arg Val Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 169

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 170
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 170

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

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

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

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

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

[0053] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 171
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 171
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtagc tatgcaatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt agtaatagtg gtaccacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggaatata ttggtactgg 300

agagttttta acttgtgggg cccggggacc ctcgtcaccg tctcgagcgc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccc ggcacctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 720

[0054] ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacgccag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 172
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 172
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtagc tatgcaatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt agtaatagtg gtaccacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggaatata ttggtactgg 300

agagttttta acttgtgggg cccggggacc ctcgtcaccg tctcgagc 348

<210> 173
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 173
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagt 87

<210> 174
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 174
agctatgcaa tgagc 15

<210> 175
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 175
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

[0055]

<210> 176
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 176
atcattagta atagtggtac cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 177
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 177
cgattcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatcaccag tccgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 178
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 178
ggaatatatt ggtactggag agtttttaac ttg 33

<210> 179
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 179
tggggcccgg ggaccctcgt cacgtctcg agc 33

<210> 180
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 180
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

[0056] ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 181
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 181

Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 182
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

[0057]

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 182

Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala
85 90 95

Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105

<210> 183
<211> 22
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 183

Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 184
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 184

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Leu Leu Ser
1 5 10

<210> 185
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 185

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

[0058] <400> 186

Asp Ala Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 187
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 187

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 188
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 188

Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 189
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗体序列

<400> 189

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
1 5 10

<210> 190
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 190

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

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

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

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

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

[0059]

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

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

<210> 191
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 191
gccgtgctga cccagacacc atcgcctgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttataac aacctcttat cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatgat gcatccaatc tggcatctgg ggtcccagat 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtgcagtgt 240

gacgatgctg ccacttacta ctgtctaggc ggttatgatg atgatgctga taatgctttc 300

ggcggaggga ccgaggtggt ggtcaaacgt acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc 360

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 480

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 192
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 192
gccgtgctga cccagacacc atcgcctgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttataac aacctcttat cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatgat gcatccaatc tggcatctgg ggtcccagat 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtgcagtgt 240

gacgatgctg ccacttacta ctgtctaggc ggttatgatg atgatgctga taatgctttc 300

ggcggaggga ccgaggtggt ggtcaaa 327

<210> 193
<211> 66
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 193
gccgtgctga cccagacacc atcgcctgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 194
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

[0060]

<400> 194
caggccagtc agagtgttta taacaacctc ttatcc 36

<210> 195
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 195
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctat 45

<210> 196
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 196
gatgcatcca atctggcatc t 21

<210> 197
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 197
ggggtcccag ataggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 198
<211> 33
<212> DNA

<213> 穴兔

<400> 198
ctaggcggtt atgatgatga tgctgataat gct 33

<210> 199
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 199
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

<210> 200
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 200
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

[0061] agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 201
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 201

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Asn
20 25 30

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

Ile Gly Cys Ile Arg Asp Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Met Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
65 70 75 80

Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly Pro
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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

[0062] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 202
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 202

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Asn
20 25 30

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

Ile Gly Cys Ile Arg Asp Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

[0063]

Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Met Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
65 70 75 80

Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly Pro
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 203
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 203

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
20 25 30

<210> 204
<211> 6
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 204

Ser Asn Tyr Trp Ile Cys
1 5

<210> 205
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 205

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 206
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 206

Cys Ile Arg Asp Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 207
<211> 31
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 207

Arg Leu Thr Ile Ser Met Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Leu
1 5 10 15

[0064]

Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Ser
20 25 30

<210> 208
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 208

Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 209
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 209

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 210
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 210

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

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

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

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

[0065]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 211
caggagcagc tggaggagtc cggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag cctctggatt ctccttcagt agcaactact ggatatgctg ggtccgccag 120

gctccaggga agggactgga gtggatcgga tgcattcgtg atggtggtgg cacttactac 180

gcgagctggg cgaaaggccg atcaccatc tccatgacct cgtcgaccac ggtgactctg 240

caactgaaca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatt tttgtgcgag cgatattaat 300

gatgggtggc ttggccaatt caacttgtgg ggcccaggca ccctcgtcac cgtctcgagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

[0066] tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 212
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 212
caggagcagc tggaggagtc cggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag cctctggatt ctccttcagt agcaactact ggatatgctg ggtccgccag 120

gctccaggga agggactgga gtggatcgga tgcattcgtg atggtggtgg cacttactac 180

gcgagctggg cgaaaggccg actcaccatc tccatgacct cgtcgaccac ggtgactctg 240

caactgaaca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatt tttgtgcgag cgatattaat 300

gatgggtggc ttggccaatt caacttgtgg ggcccaggca ccctcgtcac cgtctcgagc 360

<210> 213
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 213
caggagcagc tggaggagtc cgggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag cctctggatt ctccttcagt 90

<210> 214
<211> 18
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 214
agcaactact ggatatgc 18

<210> 215
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 215
[0067] tgggtccgcc aggctccagg gaagggactg gagtggatcg ga 42

<210> 216
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 216
tgcattcgtg atggtggtgg cacttactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 217
<211> 93
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 217
cgactcacca tctccatgac ctcgtcgacc acggtgactc tgcaactgaa cagtctgaca 60

gccgcggaca cggccaccta tttttgtgcg agc 93

<210> 218
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 218
gatattaatg atgggtggct tggccaattc aacttg 36

<210> 219
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗体序列

<400> 219
tggggcccag gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 220
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 220
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

[0068]

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 221
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 221

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ala
20 25 30

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

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

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr
85 90 95

Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

[0069]

<210> 222
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 222

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ala
20 25 30

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

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

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr
85 90 95

Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys

<210> 223
<211> 24
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 223

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 224
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 224

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

<210> 225
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 225

[0070]

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 226

Arg Ala Tyr Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 227
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 227

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 228
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 228

Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr
1 5 10

<210> 229
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 229

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
1 5 10

<210> 230
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 230

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

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

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

[0071]

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

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

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

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

<210> 231
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 231
gctgacattg tgatgaccca gactccagcc tctgtggagg tagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtgcgtact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctac agggcataca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa agctattatt ccgttactac taatacttat 300

ggaaatactt tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaac gtacggtagc ggccccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 232
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 232
gctgacattg tgatgaccca gactccagcc tctgtggagg tagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtgcgtact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctac agggcataca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa agctattatt ccgttactac taatacttat 300

ggaaatactt tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaa 339

<210> 233
<211> 72
<212> DNA
<213> 穴兔

[0072]

<400> 233
gctgacattg tgatgaccca gactccagcc tctgtggagg tagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gc 72

<210> 234
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 234
caggccagtc agagcattag tgcgtactta gcc 33

<210> 235
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 235
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctac 45

<210> 236
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 236
agggcataca ctctggcatc t 21

<210> 237
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 237
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 238
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 238
caaagctatt attccgttac tactaatact tatggaaata ct 42

<210> 239
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 239
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

<210> 240
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 240
[0073] cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 241
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 241

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 Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Ile Gly Cys Ile Arg Asp Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro 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

[0074] Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

<210> 242
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 242

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

[0075]

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

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

Ile Gly Cys Ile Arg Asp Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 243
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 243

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 Val Ser
20 25 30

<210> 244
<211> 6
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 244

Ser Asn Tyr Trp Ile Cys
1 5

<210> 245
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 245

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 246
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

[0076]

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 246

Cys Ile Arg Asp Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 247
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 247

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

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

<210> 248
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 248

Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 249
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 249

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 250
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 250

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

[0077]

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 251
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

[0078]

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 251
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaactact ggatatgctg ggtccgtcag 120

gctccaggga aggggctgga gtggatcgga tgcattcgtg atggtggtgg cacttactac 180

gctagctctg ctaaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agctgaggac actgctgtgt attactgtgc tagcgatatc 300

aatgatgggt ggcttggcca attcaacttg tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 252
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 252
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaactact ggatatgctg ggtccgtcag 120

gctccaggga aggggctgga gtggatcgga tgcattcgtg atggtggtgg cacttactac 180

gctagctctg ctaaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agctgaggac actgctgtgt attactgtgc tagcgatatc 300

aatgatgggt ggcttggcca ttcaacttg tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agc 363

[0079]

<210> 253
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 253
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt 90

<210> 254
<211> 18
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 254
agcaactact ggatatgc 18

<210> 255
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 255
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42

<210> 256
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 256
tgcattcgtg atggtggtgg cacttactac gctagctctg ctaaaggc 48

<210> 257
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 257
cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtattactgt gctagc 96

<210> 258
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 258
gatatcaatg atgggtggct tggccaattc aacttg 36

<210> 259
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

[0080]

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 259
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 260
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 260
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 261
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 261

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

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

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

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

[0081]

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

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

Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Glu Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

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

210 215 220

<210> 262
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 262

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

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

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

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

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

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

[0082] Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 263
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 263

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

Gly Asp Arg Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 264
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 264

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

<210> 265
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 265

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 266
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 266

Arg Ala Tyr Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 267
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 267

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

[0083] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 268
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 268

Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr
1 5 10

<210> 269
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 269

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 270
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 270

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

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

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

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

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

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

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

<210> 271
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 271
[0084] gctgacattg tgatgaccca gtctccatcc tccctgtctg catctgtagg agacagagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtgcttact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag tccctaagct cctgatctat agggcataca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcaa agctactatt ccgttactac taatacttat 300

ggaaatactt tcggcggagg aaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 272
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 272
gctgacattg tgatgaccca gtctccatcc tccctgtctg catctgtagg agacagagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtgcttact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag tccctaagct cctgatctat agggcataca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcaa agctactatt ccgttactac taatacttat 300

ggaaatactt tcggcggagg aaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 273
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 273
gctgacattg tgatgaccca gtctccatcc tccctgtctg catctgtagg agacagagtc 60

accatcaagt gc 72

<210> 274
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 274
caggccagtc agagcattag tgcttactta gcc 33

<210> 275
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0085] <223> 人源化抗体序列

<400> 275
tggtatcagc agaaaccagg gaaagtccct aagctcctga tctat 45

<210> 276
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 276
agggcataca ctctggcatc t 21

<210> 277
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 277
ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 278
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 278

caaagctact attccgttac tactaatact tatggaaata ct 42

<210> 279
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 279
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa 30

<210> 280
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 280
cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

[0086]

<210> 281
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 281

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Cys Ile Ser Thr Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Pro Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Arg Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Tyr Tyr Ser Tyr Ala Tyr Gly Ala Tyr Val Tyr Ala
100 105 110

Ser Asp Leu Trp Gly Pro 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 Arg Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

[0087]

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

420 425 430

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 282
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 282

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Cys Ile Ser Thr Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

[0088] Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Pro Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Arg Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Tyr Tyr Ser Tyr Ala Tyr Gly Ala Tyr Val Tyr Ala
100 105 110

Ser Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 283
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 283

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr
20 25 30

<210> 284
<211> 6
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 284

Ser Asp Tyr Tyr Met Cys

1 5

<210> 285
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 285

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 286
<211> 17
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 286

Cys Ile Ser Thr Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 287
<211> 31
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 287

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Pro Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met
1 5 10 15

[0089]

Thr Arg Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 288
<211> 17
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 288

Asp Arg Tyr Tyr Ser Tyr Ala Tyr Gly Ala Tyr Val Tyr Ala Ser Asp
1 5 10 15

Leu

<210> 289
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 289

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 290
<211> 330
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 290

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

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

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

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

[0090]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
```

275 280 285

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

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

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

<210> 291
<211> 1368
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 291

[0091]

caggagcagc tggtggagtc cgggggaggc ctggtccagc ctgagggatc cctgacactc 60
acctgcacag cttctggatt ctccttcact agcgactatt acatgtgctg ggtccgccag 120
gctccaggga aggggctgga gtggatcgga tgcatttcta ctggtgatgg cagcacatac 180
tacgcgagct gggcgaaagg ccgattcacc atctccaaac cctcgtcgac cacggtgact 240
ctgcaaatga ccaggctgac agccgcggac acggccacct atttctgtgc gagagatcga 300
tactatagtt atgcttatgg tgcttatgtt tatgctagcg acttgtgggg cccaggcacc 360
ctcgtcaccg tctcgagcgc ctccaccaag ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc 420
tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc 480
gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg 540
gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc 600
agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660
gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720
cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc 780
atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840
gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg 900
cgggaggagc agtacgccag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 960
gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 1020
atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080
cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140
ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200
aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260
gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320
ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 292
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 292
caggagcagc tggtggagtc cgggggaggc ctggtccagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag cttctggatt ctccttcact agcgactatt acatgtgctg ggtccgccag 120

gctccaggga aggggctgga gtggatcgga tgcatttcta ctggtgatgg cagcacatac 180

tacgcgagct gggcgaaagg ccgattcacc atctccaaac cctcgtcgac cacggtgact 240

ctgcaaatga ccaggctgac agccgcggac acggccacct atttctgtgc gagagatcga 300

tactatagtt atgcttatgg tgcttatgtt tatgctagcg acttgtgggg cccaggcacc 360

ctcgtcaccg tctcgagc 378

<210> 293
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 293
caggagcagc tggtggagtc cgggggaggc ctggtccagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag cttctggatt ctccttcact 90

<210> 294
<211> 18
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 294
agcgactatt acatgtgc 18

[0092]

<210> 295
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 295
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42

<210> 296
<211> 51
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 296
tgcatttcta ctggtgatgg cagcacatac tacgcgagct gggcgaaagg c 51

<210> 297
<211> 93
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 297
cgattcacca tctccaaacc ctcgtcgacc acggtgactc tgcaaatgac caggctgaca 60

gccgcggaca cggccaccta tttctgtgcg aga 93

<210> 298
<211> 51
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 298
gatcgatact atagttatgc ttatggtgct tatgtttatg ctagcgactt g 51

<210> 299
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 299
tggggcccag gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 300
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 300
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

[0093] tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 301
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 301

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Arg Asn
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Asn Tyr Gly Ile Ser
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Val Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

[0094]

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 302
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 302

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Arg Asn
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Asn Tyr Gly Ile Ser
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Val Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys

<210> 303
<211> 24
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 303

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 304
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 304

Gln Ala Ser Glu Ser Ile Arg Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

[0095]

<210> 305
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 305

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 306
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 306

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 307
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 307

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 308
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 308

Gln Ser Asn Tyr Gly Ile Ser Ser Arg Ser Tyr Val Asn Gly
1 5 10

<210> 309
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 309

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
1 5 10

<210> 310
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 310

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

[0096]

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

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

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

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

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

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

<210> 311
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 311
gctgacattg tgatgaccca gactccagcc tccgtgtctg aacctgtggg aggcacagtc 60

accatcaatt gccaggccag tgaaagcatt aggaactact tatcctggta tcaacagaaa 120

ccagggcagc gtcccaagct cctgatctat ggtgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa agcaattatg gtattagtag tcgtagttat 300

gttaatggtt tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaac gtacggtagc ggccccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 312
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 312
gctgacattg tgatgaccca gactccagcc tccgtgtctg aacctgtggg aggcacagtc 60

accatcaatt gccaggccag tgaaagcatt aggaactact tatcctggta tcaacagaaa 120

ccagggcagc gtcccaagct cctgatctat ggtgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa agcaattatg gtattagtag tcgtagttat 300

[0097] gttaatggtt tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaa 339

<210> 313
<211> 72
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 313
gctgacattg tgatgaccca gactccagcc tccgtgtctg aacctgtggg aggcacagtc 60

accatcaatt gc 72

<210> 314
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 314
caggccagtg aaagcattag gaactactta tcc 33

<210> 315
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 315
tggtatcaac agaaaccagg gcagcgtccc aagctcctga tctat 45

<210> 316
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 316

ggtgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 317
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 317
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 318
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 318
caaagcaatt atggtattag tagtcgtagt tatgttaatg gt 42

<210> 319
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 319
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

[0098]

<210> 320
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 320
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 321
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 321

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

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

Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly

35 40 45

Ile Ile Val Ser Tyr Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

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

Asp Ala Asn Ser Ser Gly Tyr Tyr Gly Cys Phe Asn Ile 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

[0099]

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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 322
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0100]

<400> 322

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

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

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

Ile Ile Val Ser Tyr Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

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

Asp Ala Asn Ser Ser Gly Tyr Tyr Gly Cys Phe Asn Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 323
<211> 29
<212> PRT

<213> 穴兔

<400> 323

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25

<210> 324
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 324

Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 325
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 325

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
1 5 10

<210> 326
<211> 16
<212> PRT
[0101] <213> 穴兔

<400> 326

Ile Ile Val Ser Tyr Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 327
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 327

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 328
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 328

Asp Leu Asp Ala Asn Ser Ser Gly Tyr Tyr Gly Cys Phe Asn Ile
1 5 10 15

<210> 329
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 329

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 330
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 330

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

[0102]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

<210> 331
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 331

[0103]

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtaacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtagc tatgcaatgg gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggaatcatt gttagttatg ggcccacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacgg ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatctgga tgctaatagt 300

agtggttatt atggatgctt taacatctgg ggcccagggga ccctcgtcac cgtctcgagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 332
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 332
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtaacgcctg ggacaccgct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtagc tatgcaatgg gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggaatcatt gttagttatg ggcccacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacgg ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatctgga tgctaatagt 300

agtggttatt atggatgctt taacatctgg ggccagggga ccctcgtcac cgtctcgagc 360

<210> 333
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 333
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtaacgcctg ggacaccgct gacactcacc 60

[0104] tgcacagtct ctggaatcga cctcagt 87

<210> 334
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 334
agctatgcaa tgggc 15

<210> 335
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 335
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatacatcg ga 42

<210> 336
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 336
atcattgtta gttatgggcc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 337
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 337
cgattcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatcaccag tccgacggcc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 338
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 338
gatctggatg ctaatagtag tggttattat ggatgcttta acatc 45

<210> 339
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 339
tggggccagg ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 340
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 340
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

[0105] ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 341
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 341

```
Ala Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1               5                  10                  15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ala
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65                  70                  75                  80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Gly Ser Ser Asn
                85                  90                  95

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

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

[0106]

<210> 342
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 342

```
Ala Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1               5                  10                  15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ala
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
```

35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Gly Ser Ser Asn
85 90 95

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

<210> 343
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 343

Ala Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 344
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

[0107]

<400> 344

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 345
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 345

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 346

Ala Ala Ser Pro Leu Ala Ser
1 5

<210> 347
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 347

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Ser Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 348
<211> 10
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 348

Gln Ser Tyr Tyr Gly Ser Ser Asn Ile Ala
1 5 10

<210> 349
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 349

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Leu
1 5 10

<210> 350
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0108]

<400> 350

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

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

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

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

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

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

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

<210> 351
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 351
gccgtcgtgc tgacccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggtgg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattagc actgcattag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatgct gcatccctc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaga gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gccgatgctg ccacttatta ctgtcaaagc tattatggta gtagcaatat tgctttcggc 300

ggagggaccg agctggagat cctacgtacg gtagcggccc catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 352
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 352
gccgtcgtgc tgacccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggtgg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattagc actgcattag cctggtatca gcagaaacca 120

[0109]

gggcagcctc ccaagctcct gatctatgct gcatccctc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaga gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gccgatgctg ccacttatta ctgtcaaagc tattatggta gtagcaatat tgctttcggc 300

ggagggaccg agctggagat ccta 324

<210> 353
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 353
gccgtcgtgc tgacccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggtgg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 354
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 354
caggccagtc agagcattag cactgcatta gcc 33

<210> 355
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 355
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctat 45

<210> 356
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 356
gctgcatccc ctctggcatc t 21

<210> 357
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 357
ggggtctcat cgcggttcaa gagcagtgga tctgggacag agttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacttat tactgt 96

<210> 358
<211> 30
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 358
caaagctatt atggtagtag caatattgct 30

<210> 359
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0110] <400> 359
ttcggcggag ggaccgagct ggagatccta 30

<210> 360
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 360
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 361
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 361

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Cys Ile Arg Ala Gly Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
65 70 75 80

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly Pro
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

[0111] 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

[0112]

<210> 362
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 362

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Cys Ile Arg Ala Gly Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
65 70 75 80

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly Pro
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 363
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 363

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
20 25 30

<210> 364
<211> 6
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 364

Ser Ser Tyr Trp Ile Cys
1 5

<210> 365
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 365

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala
[0113] 1 5 10

<210> 366
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 366

Cys Ile Arg Ala Gly Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 367
<211> 31
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 367

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met
1 5 10 15

Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Ser
20 25 30

<210> 368
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 368

Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu
1 5 10

〈210〉 369
〈211〉 11
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 369

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

〈210〉 370
〈211〉 330
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 370

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

[0114] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

〈210〉 371
〈211〉 1350
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0115]

〈220〉
〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 371
caggagcagc tggaggagtc cggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc 60
acctgcacag cctctggatt ctccttcagt agcagttact ggatatgctg ggtccgccag 120
gctccaggga aggggctgga gtggatcgca tgcattcgtg ctggtggtgg gaattactac 180
gcgaactggg cgaaaggccg attcaccatc tccagaacct cgtcgaccac ggtgactctg 240
caaatgacca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatt tttgtgcgag cgatattaat 300
gatgggtggc ttggccaatt caacttgtgg ggcccgggca ccctggtcac cgtctcgagc 360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 660
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 900
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 372
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 372
caggagcagc tggaggagtc cgggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag cctctggatt ctccttcagt agcagttact ggatatgctg ggtccgccag 120

gctccaggga aggggctgga gtggatcgca tgcattcgtg ctggtggtgg gaattactac 180

gcgaactggg cgaaaggccg attcaccatc tccagaacct cgtcgaccac ggtgactctg 240

caaatgacca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatt tttgtgcgag cgatattaat 300

gatgggtggc ttggccaatt caacttgtgg ggcccgggca ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 373
<211> 90
<212> DNA
[0116] <213> 穴兔

<400> 373
caggagcagc tggaggagtc cgggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag cctctggatt ctccttcagt 90

<210> 374
<211> 18
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 374
agcagttact ggatatgc 18

<210> 375
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 375
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ca 42

<210> 376
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 376
tgcattcgtg ctggtggtgg gaattactac gcgaactggg cgaaaggc 48

<210> 377
<211> 93
<212> DNA

<213> 穴兔

<400> 377
cgattcacca tctccagaac ctcgtcgacc acggtgactc tgcaaatgac cagtctgaca 60

gccgcggaca cggccaccta ttttgtgcg agc 93

<210> 378
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 378
gatattaatg atgggtggct tggccaattc aacttg 36

<210> 379
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 379
tggggcccgg gcaccctggt caccgtctcg agc 33

<210> 380
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0117] <400> 380
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 381
<211> 220
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 381

Ala Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

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

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

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

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr
85 90 95

Thr Val Ala Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

[0118]

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 382
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 382

Ala Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

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

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

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

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr
85 90 95

Thr Val Ala Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys

<210> 383
<211> 24
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 383

Ala Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

[0119]

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 384
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 384

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

<210> 385
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 385

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 386
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 386

Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 387
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 387

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 388
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 388

Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr Thr Val Ala Tyr Gly Asn Thr
1 5 10

<210> 389
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 389

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[0120] 1 5 10

<210> 390
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 390

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

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

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

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

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 391
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 391
gccaacattg tgatgaccca gactccagcc tccgtggagg cagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtaattact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctac aggacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atccgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa agctattatt ccgttactac tgttgcttat 300

ggaaatactt tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaac gtacggtagc ggccccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 392
<211> 339
[0121] <212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 392
gccaacattg tgatgaccca gactccagcc tccgtggagg cagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtaattact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctac aggacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atccgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa agctattatt ccgttactac tgttgcttat 300

ggaaatactt tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaa 339

<210> 393
<211> 72
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 393
gccaacattg tgatgaccca gactccagcc tccgtggagg cagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gc 72

<210> 394
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 394
caggccagtc agagcattag taattactta gcc 33

<210> 395
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 395
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctac 45

<210> 396
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 396
aggacatcca ctctggcatc t 21

<210> 397
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 397
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tccgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 398
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 398
caaagctatt attccgttac tactgttgct tatggaaata ct 42

[0122]

<210> 399
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 399
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

<210> 400
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 400
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 401
<211> 451
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 401

```
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 Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

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

Ile Ala Cys Ile Arg Ala Gly Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Asn Ser Ala
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly
            100                 105                 110

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

[0123]

```
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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
```

275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0124]

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

Pro Gly Lys
450

<210> 402
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 402

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 Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Cys Ile Arg Ala Gly Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Asn Ser Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 403
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 403

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 Val Ser
20 25 30

<210> 404
<211> 6
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 404

[0125] Ser Ser Tyr Trp Ile Cys
1 5

<210> 405
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 405

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala
1 5 10

<210> 406
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 406

Cys Ile Arg Ala Gly Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Asn Ser Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 407
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗体序列

<400> 407

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

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

<210> 408
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 408

Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 409
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 409

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
I 5 10

[0126]

<210> 410
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 410

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

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

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0127]

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

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

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

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

<210> 411
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 411
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcagttact ggatatgctg ggtccgtcag 120

gctccaggga aggggctgga gtggatcgca tgcattcgtg ctggtggtgg gaattactac 180

gctaactctg ctaaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agctgaggac actgctgtgt attactgtgc tagcgatatc 300

aatgatgggt ggcttggcca ttcaacttg tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

[0128]

<210> 412
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 412
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcagttact ggatatgctg ggtccgtcag 120

gctccaggga aggggctgga gtggatcgca tgcattcgtg ctggtggtgg gaattactac 180

gctaactctg ctaaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agctgaggac actgctgtgt attactgtgc tagcgatatc 300

aatgatgggt ggcttggcca ttcaacttg tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agc 363

<210> 413
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 413
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt 90

<210> 414
<211> 18
<212> DNA

<213> 穴兔

<400> 414
agcagttact ggatatgc 18

<210> 415
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 415
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ca 42

<210> 416
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 416
tgcattcgtg ctggtggtgg gaattactac gctaactctg ctaaaggc 48

<210> 417
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0129]

<400> 417
cgatteacca tctccagaga caattccaag aacaccctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtattactgt gctagc 96

<210> 418
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 418
gatatcaatg atgggtggct tggccaattc aacttg 36

<210> 419
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 419
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 420
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

[0130]

<210> 421
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 421

Ala Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Val Ala Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 422
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 422

Ala Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

[0131]

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

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

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

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

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

Thr Val Ala Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 423
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 423

Ala Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 424
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 424

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

<210> 425
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 425

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 426
<211> 7
[0132] <212> PRT
<213> 穴兔

<400> 426

Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 427
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 427

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 428
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 428

Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr Thr Val Ala Tyr Gly Asn Thr
1 5 10

<210> 429

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 429

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 430
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 430

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

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

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

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

[0133]

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

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

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

<210> 431
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 431
gccaacattg tgatgaccca gtctccatcc tccctgtctg catctgtagg agacagagtc 60

accatcactt gccaggccag tcagagcatt agtaattact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag tccctaagct cctgatctat aggacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgttica gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcaa agctactatt ccgttactac tgttgcttat 300

ggaaatactt tcggcggagg aaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc agagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

cnatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 432
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 432
gccaacattg tgatgaccca gtctccatcc tccctgtctg catctgtagg agacagagtc 60

accatcactt gccaggccag tcagagcatt agtaattact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag tccctaagct cctgatctat aggacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcaa agctactatt ccgttactac tgttgcttat 300

ggaaatactt tcggcggagg aaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 433
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0134] <400> 433
gccaacattg tgatgaccca gtctccatcc tccctgtctg catctgtagg agacagagtc 60

accatcactt gc 72

<210> 434
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 434
caggccagtc agagcattag taattactta gcc 33

<210> 435
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 435
tggtatcagc agaaaccagg gaaagtccct aagctcctga tctat 45

<210> 436
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 436
aggacatcca ctctggcatc t 21

<210> 437
<211> 96
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 437
ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 438
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 438
caaagctact attccgttac tactgttgct tatggaaata ct 42

<210> 439
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 439
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa 30

<210> 440
<211> 321
<212> DNA
[0135] <213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 440
cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 441
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 441

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 Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Ala Cys Ile Arg Ala Gly Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Asn Ser Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro 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

[0136]

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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

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

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

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

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

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

<210> 442
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0137]

<400> 442

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 Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Cys Ile Arg Ala Gly Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Asn Ser Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 443
<211> 30
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 443

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 Val Ser
20 25 30

<210> 444
<211> 6
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 444

Ser Ser Tyr Trp Ile Cys
1 5

<210> 445
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 445

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala
1 5 10

[0138]

<210> 446
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 446

Cys Ile Arg Ala Gly Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Asn Ser Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 447
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 447

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

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

<210> 448
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 448

Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 449
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 449

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 450
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 450

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

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

[0139]

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Scr Scr Val Val Thr Val Pro Ser Scr Scr Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0140]

<210> 451
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 451
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcagttact ggatatgctg ggtccgtcag 120

gctccaggga aggggctgga gtggatcgca tgcattcgtg ctggtggtgg gaattactac 180

gctaactctg ctaaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agctgaggac actgctgtgt attactgtgc tagcgatatc 300

aatgatgggt ggcttggcca attcaacttg tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc ccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 452
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 452
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcagttact ggatatgctg ggtccgtcag 120

gctccaggga aggggctgga gtggatcgca tgcattcgtg ctggtggtgg gaattactac 180

gctaactctg ctaaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agctgaggac actgctgtgt attactgtgc tagcgatatc 300

[0141] aatgatgggt ggctggccca attcaacttg tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agc 363

<210> 453
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 453
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt 90

<210> 454
<211> 18
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 454
agcagttact ggatatgc 18

<210> 455
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 455
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ca 42

<210> 456
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 456
tgcattcgtg ctggtggtgg gaattactac gctaactctg ctaaaggc 48

<210> 457
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 457
cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtattactgt gctagc 96

<210> 458
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 458
gatatcaatg atgggtggct tggccaattc aacttg 36

[0142]

<210> 459
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 459
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 460
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 460
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 461
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 461

Ala Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

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

[0143] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

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

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

Thr Val Ala Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 462
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 462

Ala Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

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

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

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

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

[0144]

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

Thr Val Ala Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 463
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 463

Ala Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 464
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 464

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

<210> 465
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 465

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 466
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 466

Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 467
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0145] <400> 467

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 468
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 468

Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr Thr Val Ala Tyr Gly Asn Thr
1 5 10

<210> 469
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 469

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 470
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 470

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

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

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

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

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

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

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

<210> 471
<211> 660
<212> DNA
[0146] <213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 471
gccaacattg tgatgaccca gtctccatcc tccctgtctg catctgtagg agacagagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtaattact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag tccctaagct cctgatctat aggacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcaa agctactatt ccgttactac tgttgcttat 300

ggaaatactt tcggcggagg aaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 472
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 472

gccaacattg tgatgaccca gtctccatcc tccctgtctg catctgtagg agacagagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtaattact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag tccctaagct cctgatctat aggacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcaa agctactatt ccgttactac tgttgcttat 300

ggaaatactt tcggcggagg aaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 473
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 473
gccaacattg tgatgaccca gtctccatcc tccctgtctg catctgtagg agacagagtc 60

accatcaagt gc 72

<210> 474
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 474
caggccagtc agagcattag taattactta gcc 33

[0147]

<210> 475
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 475
tggtatcagc agaaaccagg gaaagtccct aagctcctga tctat 45

<210> 476
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 476
aggacatcca ctctggcatc t 21

<210> 477
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 477
ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 478
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 478
caaagctact attccgttac tactgttgct tatggaaata ct 42

<210> 479
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 479
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa 30

<210> 480
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 480
cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

[0148] agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 481
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 481

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

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

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

Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

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

Trp Ser Ser Thr Thr Gly Tyr Tyr Gly Tyr Phe Asn Met Trp Gly Pro

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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

[0149]

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415

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

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

Gly Lys
450

<210> 482
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 482

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

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

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

[0150] Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

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

Trp Ser Ser Thr Thr Gly Tyr Tyr Gly Tyr Phe Asn Met Trp Gly Pro
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 483
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 483

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25

<210> 484
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 484

Thr Tyr Gly Val Gly
1 5

<210> 485
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 485

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
1 5 10

<210> 486
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 486

Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 487
<211> 31
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 487

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
1 5 10 15

[0151]

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 488
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 488

Asp Trp Ser Ser Thr Thr Gly Tyr Tyr Gly Tyr Phe Asn Met
1 5 10

<210> 489
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 489

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 490
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 490

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

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

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

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

[0152]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

290 295 300

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

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

<210> 491
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 491
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccccl gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtacc tatggagtgg gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggaatcatt agtagtagtg gtagcacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagattg gtctagtact 300

actggttatt atgggtattt taatatgtgg ggcccgggca ccctcgtcac cgtctcgagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

[0153] ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 492
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 492

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtacc tatggagtgg gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggaatcatt agtagtagtg gtagcacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagattg gtctagtact 300

actggttatt atgggtattt taatatgtgg ggcccgggca ccctcgtcac cgtctcgagc 360

<210> 493
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 493
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagt 87

<210> 494
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 494
acctatggag tgggc 15

<210> 495
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

[0154]

<400> 495
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatacatcg ga 42

<210> 496
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 496
atcattagta gtagtggtag cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 497
<211> 93
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 497
cgattcacca tctccaaaac ctcgtcgacc acggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca 60

accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga 93

<210> 498
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 498
gattggtcta gtactactgg ttattatggg tattttaata tg 42

<210> 499
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 499
tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 500
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 500
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

[0155]

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 501
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 501

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Ala Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Ser Ser Tyr Gly Ser Ser Thr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

[0156] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 502
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 502

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

Ala Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Ser Ser Tyr Gly Ser Ser Thr
85 90 95

Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys

100 105

<210> 503
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 503

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 504
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 504

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 505
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 505

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[0157] 1 5 10 15

<210> 506
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 506

Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 507
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 507

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 508
<211> 10
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 508

Gln Ser Ser Tyr Gly Ser Ser Thr Leu Ala
1 5 10

〈210〉 509
〈211〉 10
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 509

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
1 5 10

〈210〉 510
〈211〉 107
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 510

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

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

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

[0158]

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

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

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

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

〈210〉 511
〈211〉 645
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 511
gcattcgaat tgacccagac tccatccccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattagc actgcattag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatggt gcatccaatc tggaatctgg ggtcccatcg 180

cggttcagcg gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gccgatgctg ccatttacta ctgtcaaagc tcttatggta gtagtacttt ggctttcggc 300

ggagggaccg aggtggtggt caaacgtacg gtagcggccc catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 512
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 512
gcattcgaat tgacccagac tccatccccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattagc actgcattag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatggt gcatccaatc tggaatctgg ggtcccatcg 180

cggttcagcg gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gccgatgctg ccatttacta ctgtcaaagc tcttatggta gtagtacttt ggctttcggc 300

ggagggaccg aggtggtggt caaa 324

<210> 513
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 513
[0159] gcattcgaat tgacccagac tccatccccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 514
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 514
caggccagtc agagcattag cactgcatta gcc 33

<210> 515
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 515
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctat 45

<210> 516
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 516
ggtgcatcca atctggaatc t 21

<210> 517
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 517
ggggtcccat cgcggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccatttac tactgt 96

<210> 518
<211> 30
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 518
caaagctctt atggtagtag tactttggct 30

<210> 519
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 519
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

<210> 520
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 520
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

[0160]

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 521
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 521

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Gly Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ile
20 25 30

Ala Tyr Met Cys Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Cys Ile Gly Ser Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp
50 55 60

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

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Asp Thr Asn Asn Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

[0161]

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

<210> 522
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 522

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Gly Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ile
20 25 30

[0162]

Ala Tyr Met Cys Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Cys Ile Gly Ser Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp
50 55 60

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

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Asp Thr Asn Asn Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 523
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 523

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Gly Ser Gly Phe Ser Phe Ser
20 25 30

<210> 524
<211> 6
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 524

Ser Ile Ala Tyr Met Cys
1 5

<210> 525
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 525

Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 526
<211> 17
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 526

Cys Ile Gly Ser Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys
1 5 10 15

Gly

[0163]

<210> 527
<211> 31
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 527

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ser Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met
1 5 10 15

Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Ser
20 25 30

<210> 528
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 528

Asp Thr Asn Asn Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 529
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 529

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 530
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 530

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

[0164] Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 531
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 531

[0165]

caggagcagc tggaggagtc cggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc 60
acctgcacag gttctggatt ctccttcagt agcatcgcct acatgtgctg gatccgccag 120
gctccaggga aggggctgga gtggatcgga tgcattggtt ctggtagtgg gaacacttac 180
tacgcgaact gggcgaaagg ccgattcacc atctccaaaa gctcgtcgac cacggtgact 240
ctgcaaatga ccagtctgac agccgcggac acggccactt atttctgtgc gagcgatact 300
aataatgggt ggcttggcca ttcaacttg tggggccagg gcaccctcgt caccgtctcg 360
agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 660
cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720
ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780
cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900
gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc 1020
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 532
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 532
caggagcagc tggaggagtc cgggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag gttctggatt ctccttcagt agcatcgcct acatgtgctg gatccgccag 120

gctccaggga aggggctgga gtggatcgga tgcattggtt ctggtagtgg gaacacttac 180

tacgcgaact gggcgaaagg ccgattcacc atctccaaaa gctcgtcgac cacggtgact 240

ctgcaaatga ccagtctgac agccgcggac acggccactt atttctgtgc gagcgatact 300

aataatgggt ggcttggcca ttcaacttg tggggccagg gcaccctcgt caccgtctcg 360

agc 363

<210> 533
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 533
caggagcagc tggaggagtc cgggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag gttctggatt ctccttcagt 90

<210> 534
<211> 18
[0166] <212> DNA
<213> 穴兔

<400> 534
agcatcgcct acatgtgc 18

<210> 535
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 535
tggatccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42

<210> 536
<211> 51
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 536
tgcattggtt ctggtagtgg gaacacttac tacgcgaact gggcgaaagg c 51

<210> 537
<211> 93
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 537
cgattcacca tctccaaaag ctcgtcgacc acggtgactc tgcaaatgac cagtctgaca 60

gccgcggaca cggccactta tttctgtgcg agc 93

<210> 538
<211> 36

<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 538
gatactaata atgggtggct tggccaattc aacttg 36

<210> 539
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 539
tggggccagg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 540
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 540
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

[0167]

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 541
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 541

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Tyr Tyr Ser Val Thr
85 90 95

Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

[0168]

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 542
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 542

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys

50 55 60

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Tyr Tyr Ser Val Thr
85 90 95

Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys

<210> 543
<211> 24
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 543

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 544
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

[0169]

<400> 544

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

<210> 545
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 545

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 546
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 546

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 547
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 547

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 548
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 548

Gln Gly Tyr Tyr Ser Val Thr Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr
1 5 10

<210> 549
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 549

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
1 5 10

<210> 550
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0170]

<400> 550

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

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

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

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

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

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

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

<210> 551
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 551
gctgacattg tgatgaccca gactccagcc tcggtgtctg cagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaatt gccaggccag tcagagcatt agtagctact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctac agggcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa ggctattatt ccgttactac taatacttat 300

ggaaatactt tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaac gtacggtagc ggccccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 552
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 552
gctgacattg tgatgaccca gactccagcc tcggtgtctg cagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaatt gccaggccag tcagagcatt agtagctact tagcctggta tcagcagaaa 120

[0171]

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctac agggcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa ggctattatt ccgttactac taatacttat 300

ggaaatactt tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaa 339

<210> 553
<211> 72
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 553
gctgacattg tgatgaccca gactccagcc tcggtgtctg cagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaatt gc 72

<210> 554
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 554
caggccagtc agagcattag tagctactta gcc 33

<210> 555
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 555
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctac 45

<210> 556
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 556
agggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 557
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 557
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 558
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 558
caaggctatt attccgttac tactaatact tatggaaata ct 42

<210> 559
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0172] <400> 559
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

<210> 560
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 560
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 561
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 561

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Cys Ile Asp Ala Gly Asn Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ala Ser Ser Thr Thr Val
65 70 75 80

Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Ser Asp Leu Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp
100 105 110

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

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

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

[0173] Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

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

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
450

[0174]

<210> 562
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 562

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Cys Ile Asp Ala Gly Asn Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ala Ser Ser Thr Thr Val
65 70 75 80

Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Ser Asp Leu Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp
100 105 110

Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 563
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 563

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
20 25 30

<210> 564
<211> 6
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 564

Ser Ser Tyr Trp Ile Cys
1 5

<210> 565
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 565

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala
1 5 10

[0175]

<210> 566
<211> 18
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 566

Cys Ile Asp Ala Gly Asn Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 567
<211> 31
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 567

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ala Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met
1 5 10 15

Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Ser
20 25 30

<210> 568
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 568

Asp Leu Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 569
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 569

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 570
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 570

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

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

[0176] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0177]

<210> 571
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 571

```
caggagcagc tggaggagtc cggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc      60

acctgcacag cctctggatt ctccttcagt agcagctact ggatatgctg ggtccgccag     120

gctccaggga agggactgga gtggatcgca tgcattgatg ctggtaatag tggtagcact     180

tactacgcga gctgggcgaa aggccgattc accatctcca aggcctcgtc gaccacggtg     240

actctgcaaa tgaccagtct gacagccgcg gacacggcca cctatttttg tgcgagcgat     300

cttaatgatg ggtggcttgg ccaattcaac ttgtggggcc cgggcaccct cgtcaccgtc     360

tcgagcgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccccctgg caccctcctc caagagcacc     420

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg     480

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag     540

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc     600

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt     660

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg     720

gggggaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg     780

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc     840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag     900
```

tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1260

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1356

<210> 572
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 572
caggagcagc tggaggagtc cgggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag cctctggatt ctccttcagt agcagctact ggatatgctg ggtccgccag 120

gctccaggga agggactgga gtggatcgca tgcattgatg ctggtaatag tggtagcact 180

tactacgcga gctgggcgaa aggccgattc accatctcca aggcctcgtc gaccacggtg 240

actctgcaaa tgaccagtct gacagccgcg gacacggcca cctatttttg tgcgagcgat 300

cttaatgatg ggtggcttgg ccaattcaac ttgtggggcc cgggcaccct cgtcaccgtc 360

[0178] tcgagc 366

<210> 573
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 573
caggagcagc tggaggagtc cgggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag cctctggatt ctccttcagt 90

<210> 574
<211> 18
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 574
agcagctact ggatatgc 18

<210> 575
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 575
tgggtccgcc aggctccagg gaagggactg gagtggatcg ca 42

<210> 576
<211> 54
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 576

tgcattgatg ctggtaatag tggtagcact tactacgcga gctgggcgaa aggc 54

<210> 577
<211> 93
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 577
cgattcacca tctccaaggc ctcgtcgacc acggtgactc tgcaaatgac cagtctgaca 60

gccgcggaca cggccaccta tttttgtgcg agc 93

<210> 578
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 578
gatcttaatg atgggtggct tggccaattc aacttg 36

<210> 579
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 579
tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 580
<211> 990
[0179] <212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 580
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 581
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 581

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

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

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Asp Leu Glu
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr
85 90 95

[0180] Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 582
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 582

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

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

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Asp Leu Glu
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr
85 90 95

Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys

<210> 583
<211> 24
<212> PRT
[0181] <213> 穴兔

<400> 583

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 584
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 584

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

<210> 585
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 585

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 586
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 586

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 587
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 587

Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Thr Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 588
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 588

Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr
1 5 10

<210> 589
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0182]

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 589

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
1 5 10

<210> 590
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 590

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

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

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

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

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

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

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

<210> 591
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 591
gccaacatcg tgatgaccca gactccatcc cccgtgtctg gagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtgactact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaaact cctgatctac agggcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca gaggcagtgg atctgggaca gagtacactc tcaccatcac cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa agctattatt ccgttactac taatacttat 300

ggaaatactt tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaac gtacggtagc ggccccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

[0183] gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 592
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 592
gccaacatcg tgatgaccca gactccatcc cccgtgtctg gagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtgactact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaaact cctgatctac agggcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca gaggcagtgg atctgggaca gagtacactc tcaccatcac cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa agctattatt ccgttactac taatacttat 300

ggaaatactt tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaa 339

<210> 593
<211> 72
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 593
gccaacatcg tgatgaccca gactccatcc cccgtgtctg gagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gc 72

<210> 594
<211> 33

<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 594
caggccagtc agagcattag tgactactta gcc 33

<210> 595
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 595
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aaactcctga tctac 45

<210> 596
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 596
agggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 597
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 597
ggggtcccat cgcggttcag aggcagtgga tctgggacag agtacactct caccatcacc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

[0184]

<210> 598
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 598
caaagctatt attccgttac tactaatact tatggaaata ct 42

<210> 599
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 599
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

<210> 600
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 600
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 601
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 601

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Cys Ile Arg Asp Gly Gly Gly Ser Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Met Thr Ser Ser Thr Thr Val Gly Leu
65 70 75 80

Lys Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

[0185] Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly Pro
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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

[0186] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

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

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

Gly Lys
450

<210> 602
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 602

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Cys Ile Arg Asp Gly Gly Gly Ser Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala

50 55 60

Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Met Thr Ser Ser Thr Thr Val Gly Leu
65 70 75 80

Lys Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly Pro
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 603
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 603

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
20 25 30

[0187]

<210> 604
<211> 6
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 604

Ser Asp Tyr Trp Ile Cys
1 5

<210> 605
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 605

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 606
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 606

Cys Ile Arg Asp Gly Gly Gly Ser Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 607
<211> 31
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 607

Arg Leu Thr Ile Ser Met Thr Ser Ser Thr Thr Val Gly Leu Lys Met
1 5 10 15

Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Ser
20 25 30

<210> 608
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 608

Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 609
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 609

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 610
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0188]

<400> 610

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

[0189] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

〈210〉 611
〈211〉 1350
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 611
caggagcagc tggtggagtc cgggggaggc ctggtccagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag cctctggatt ctcctttagt agtgattact ggatatgctg ggtccgccag 120

gctccaggga agggcctgga gtggatcgga tgcattcgtg atggtggtgg gagttactac 180

gcgaactggg cgaaaggccg actcaccatc tccatgacct cgtcgaccac ggtgggtctg 240

aaaatgacca gtctgacagc cgcggacacg gccacgtatt tttgtgcgag cgatattaat 300

gatgggtggc ttggccaatt caacttgtgg ggcccaggga ccctcgtcac cgtctcgagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 612
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0190] <400> 612
caggagcagc tggtggagtc cgggggaggc ctggtccagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag cctctggatt ctcctttagt agtgattact ggatatgctg ggtccgccag 120

gctccaggga agggcctgga gtggatcgga tgcattcgtg atggtggtgg gagttactac 180

gcgaactggg cgaaaggccg actcaccatc tccatgacct cgtcgaccac ggtgggtctg 240

aaaatgacca gtctgacagc cgcggacacg gccacgtatt tttgtgcgag cgatattaat 300

gatgggtggc ttggccaatt caacttgtgg ggcccaggga ccctcgtcac cgtctcgagc 360

<210> 613
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 613
caggagcagc tggtggagtc cgggggaggc ctggtccagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag cctctggatt ctcctttagt 90

<210> 614
<211> 18
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 614
agtgattact ggatatgc 18

<210> 615
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 615
tgggtccgcc aggctccagg gaagggcctg gagtggatcg ga 42

<210> 616
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 616
tgcattcgtg atggtggtgg gagttactac gcgaactggg cgaaaggc 48

<210> 617
<211> 93
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 617
cgactcacca tctccatgac ctcgtcgacc acggtgggtc tgaaaatgac cagtctgaca 60

gccgcggaca cggccacgta tttttgtgcg agc 93

<210> 618
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 618
gatattaatg atgggtggct tggccaattc aacttg 36

<210> 619
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

[0191]

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 619
tggggcccag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 620
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 620
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 621
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 621

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

[0192]

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr
85 90 95

Thr Val Thr Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Glu Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 622
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 622

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr
85 90 95

[0193] Thr Val Thr Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys

<210> 623
<211> 24
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 623

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 624
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 624

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 625
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 625

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 626
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 626

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 627
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 627

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 628
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

[0194]

<400> 628

Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr Thr Val Thr Tyr Gly Asn Thr
1 5 10

<210> 629
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 629

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
1 5 10

<210> 630
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 630

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 631
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 631
gctgacattg tgatgaccca gactccagcc tccgtggagg cagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtagctact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctac agggcatcca ctctggcctc tggggtccca 180

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca gagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa agctattatt ccgttactac tgttacttat 300

[0195] ggaaatactt tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaac gtacggtagc ggccccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 632
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 632
gctgacattg tgatgaccca gactccagcc tccgtggagg cagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtagctact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctac agggcatcca ctctggcctc tggggtccca 180

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca gagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa agctattatt ccgttactac tgttacttat 300

ggaaatactt tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaa 339

<210> 633
<211> 72
<212> DNA

<213> 穴兔

<400> 633
gctgacattg tgatgaccca gactccagcc tccgtggagg cagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gc 72

<210> 634
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 634
caggccagtc agagcattag tagctactta gcc 33

<210> 635
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 635
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctac 45

<210> 636
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 636
agggcatcca ctctggcctc t 21

<210> 637
<211> 96
[0196] <212> DNA
<213> 穴兔

<400> 637
ggggtcccat cgcggttcag cggcagtgga tctgggacag agttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 638
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 638
caaagctatt attccgttac tactgttact tatggaaata ct 42

<210> 639
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 639
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

<210> 640
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 640

cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 641
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 641

Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Glu Gly
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Cys Ile Arg Pro Gly Ser Ala Asp Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

[0197]

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Ser Thr Val Thr Leu
65 70 75 80

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly Pro
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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

[0198]

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 642
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 642

Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Glu Gly
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Cys Ile Arg Pro Gly Ser Ala Asp Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Ser Thr Val Thr Leu
65 70 75 80

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly Pro
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 643
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 643

Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Glu Gly
1 5 10 15

[0199]

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
20 25 30

<210> 644
<211> 6
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 644

Ser Ser Tyr Trp Ile Cys
1 5

<210> 645
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 645

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 646
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 646

Cys Ile Arg Pro Gly Ser Ala Asp Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 647
<211> 31
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 647

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Ser Thr Val Thr Leu Gln Met
1 5 10 15

Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Ser
20 25 30

<210> 648
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 648

Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 649
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 649

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0200] 1 5 10

<210> 650
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 650

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

[0201]

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 651
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 651
caggagcagc tggaggagtc cgggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag cctctggatt ctccttcagt agcagctact ggatatgctg ggtccgccag 120

gctccaggga agggactgga gtggatcgga tgcattcgtc ctggtagtgc ggattactac 180

gcgagctggg cgaaaggccg attcaccatc tccagagcct cgtcgtccac ggtgactctg 240

caaatgacca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatt tttgtgcgag cgatattaat 300

gatgggtggc ttggccaatt caacttgtgg ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

[0202]

<210> 652
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 652
caggagcagc tggaggagtc cgggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag cctctggatt ctccttcagt agcagctact ggatatgctg ggtccgccag 120

gctccaggga agggactgga gtggatcgga tgcattcgtc ctggtagtgc ggattactac 180

gcgagctggg cgaaaggccg attcaccatc tccagagcct cgtcgtccac ggtgactctg 240

caaatgacca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatt tttgtgcgag cgatattaat 300

gatgggtggc ttggccaatt caacttgtgg ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 653
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 653
caggagcagc tggaggagtc cgggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc 60

acctgcacag cctctggatt ctccttcagt 90

<210> 654
<211> 18
<212> DNA
<213> 穴兔

〈400〉 654
agcagctact ggatatgc 18

〈210〉 655
〈211〉 42
〈212〉 DNA
〈213〉 穴兔

〈400〉 655
tgggtccgcc aggctccagg gaagggactg gagtggatcg ga 42

〈210〉 656
〈211〉 48
〈212〉 DNA
〈213〉 穴兔

〈400〉 656
tgcattcgtc ctggtagtgc ggattactac gcgagctggg cgaaaggc 48

〈210〉 657
〈211〉 93
〈212〉 DNA
〈213〉 穴兔

〈400〉 657
cgattcacca tctccagagc ctcgtcgtcc acggtgactc tgcaaatgac cagtctgaca 60

gccgcggaca cggccaccta tttttgtgcg agc 93

〈210〉 658
〈211〉 36
〈212〉 DNA
〈213〉 穴兔

[0203]

〈400〉 658
gatattaatg atgggtggct tggccaattc aacttg 36

〈210〉 659
〈211〉 33
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 659
tggggcccag gcaccctggt caccgtctcg agc 33

〈210〉 660
〈211〉 990
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 660
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 661
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 661

Ala Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

[0204] Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Leu Ser Ile Ala Asp
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr
85 90 95

Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 662
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 662

Ala Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Leu Ser Ile Ala Asp
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
50 55 60

[0205]

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr
85 90 95

Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys

<210> 663
<211> 24
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 663

Ala Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 664
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 664

Gln Ala Ser Leu Ser Ile Ala Asp Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 665
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 665

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 666
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 666

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 667
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 667

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

[0206] Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 668
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 668

Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr
1 5 10

<210> 669
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 669

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
1 5 10

<210> 670
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 670

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 671
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0207] <400> 671
gccgatgttg tgatgaccca gactccagcc tccgtggagg cagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tctgagcatt gctgactact tagcctggta tctccagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctac agggcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca agggcagtgg atctgggaca gagtacactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa agctattatt ccgttactac taatacttat 300

ggaaatactt tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaac gtacggtagc ggccccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 672
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 672
gccgatgttg tgatgaccca gactccagcc tccgtggagg cagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tctgagcatt gctgactact tagcctggta tctccagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctac agggcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca agggcagtgg atctgggaca gagtacactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa agctattatt ccgttactac taatacttat 300

ggaaatactt tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaa 339

<210> 673
<211> 72
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 673
gccgatgttg tgatgaccca gactccagcc tccgtggagg cagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gc 72

<210> 674
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 674
caggccagtc tgagcattgc tgactactta gcc 33

<210> 675
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 675
tggtatctcc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctac 45

[0208]

<210> 676
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 676
agggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 677
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 677
ggggtcccat cgcggttcaa gggcagtgga tctgggacag agtacactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 678
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 678
caaagctatt attccgttac tactaatact tatggaaata ct 42

<210> 679
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 679
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

<210> 680
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 680
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttccccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 681
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 681

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0209] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Cys Ile Arg Asp Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Ala Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

[0210]

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 682
<211> 121
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<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 Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Cys Ile Arg Asp Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

[0211]

<210> 683
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 683

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 Val Ser
20 25 30

<210> 684
<211> 6
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 684

Ser Asn Tyr Trp Ile Cys
1 5

<210> 685
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 685

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 686
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 686

Cys Ile Arg Asp Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 687
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 687

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser
20 25 30

[0212]

<210> 688
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 688

Asp Ile Asn Asp Gly Trp Leu Gly Gln Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 689
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 689

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 690
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 690

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

```
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160
```

[0213]

```
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

〈210〉 691
〈211〉 1353
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 691
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaactact ggatatgctg ggtccgtcag 120

gctccaggga aggggctgga gtggatcgga tgcattcgtg atggtggtgg cacttactac 180

gctagctctg ctaaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agctgaggac actgctgtgt attactgtgc tagcgatatc 300

aatgatgggt ggcttggcca ttcaacttg tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacgc gagagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

[0214] ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

〈210〉 692
〈211〉 363
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 692
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaactact ggatatgctg ggtccgtcag 120

gctccaggga aggggctgga gtggatcgga tgcattcgtg atggtggtgg cacttactac 180

gctagctctg ctaaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agctgaggac actgctgtgt attactgtgc tagcgatatc 300

aatgatgggt ggcttggcca attcaacttg tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agc 363

<210> 693
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 693
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt 90

<210> 694
<211> 18
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 694
agcaactact ggatatgc 18

<210> 695
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

[0215]

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 695
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42

<210> 696
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 696
tgcattcgtg atggtggtgg cacttactac gctagctctg ctaaaggc 48

<210> 697
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 697
cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtattactgt gctagc 96

<210> 698
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗体序列

<400> 698
gatatcaatg atgggtggct tggccaattc aacttg 36

<210> 699
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 699
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 700
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 700
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300

[0216]

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 701
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 701

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ala
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Ala Tyr Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr
85 90 95

Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

[0217]

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 702
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 702

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ala
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Ala Tyr Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr
85 90 95

Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 703
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 703

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 704
<211> 11
<212> PRT
[0218] <213> 穴兔

<400> 704

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ala Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 705
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 705

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 706
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 706

Arg Ala Tyr Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 707
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 707

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 708
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 708

Gln Ser Tyr Tyr Ser Val Thr Thr Asn Thr Tyr Gly Asn Thr
1 5 10

<210> 709
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 709

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

[0219]

<210> 710
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 710

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 711
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 711
gctgacattg tgatgaccca gtctccatcc tccctgtctg catctgtagg agacagagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtgcttact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag tccctaagct cctgatctat agggcataca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcaa agctactatt ccgttactac taatacttat 300

ggaaatactt tcggcggagg aaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 712
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

[0220] <220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 712
gctgacattg tgatgaccca gtctccatcc tccctgtctg catctgtagg agacagagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtgcttact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag tccctaagct cctgatctat agggcataca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcaa agctactatt ccgttactac taatacttat 300

ggaaatactt tcggcggagg aaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 713
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 713
gctgacattg tgatgaccca gtctccatcc tccctgtctg catctgtagg agacagagtc 60

accatcaagt gc 72

<210> 714
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 714
caggccagtc agagcattag tgcttactta gcc 33

<210> 715
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 715
tggtatcagc agaaaccagg gaaagtccct aagctcctga tctat 45

<210> 716
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 716
agggcataca ctctggcatc t 21

<210> 717
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 717
ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

[0221]

<210> 718
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 718
caaagctact attccgttac tactaatact tatggaaata ct 42

<210> 719
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 719
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa 30

<210> 720
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 720
cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 721
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 721

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 Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Val Ser Tyr Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

[0222] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Leu Asp Ala Gln Ser Ser Gly Tyr Tyr Gly Ala Phe Asn Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

[0223]

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 722
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<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 Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Val Ser Tyr Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Leu Asp Ala Gln Ser Ser Gly Tyr Tyr Gly Ala Phe Asn Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 723
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 723

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0224]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 724
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 724

Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 725
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 725

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
1 5 10

<210> 726
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 726

Ile Ile Val Ser Tyr Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 727
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 727

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 728
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 728

Asp Leu Asp Ala Gln Ser Ser Gly Tyr Tyr Gly Ala Phe Asn Ile
1 5 10 15

[0225]

<210> 729
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 729

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 730
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 730

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

[0226] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 731
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 731
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cgacctcagt agctatgcaa tgggctgggt ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggctggagta catcggaatc attgttagtt atgggcccac atactacgct 180
agctgggcta aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gccacctatt tctgtgccag agatctggat 300
gctcaaagta gtggttacta tggagctttt aacatctggg gccaagggac cctcgtcacc 360
gtctcgagcg cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 720
ctgggggGac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaacCca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacgcca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
[0227] cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 1359

<210> 732
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 732
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cgacctcagt agctatgcaa tgggctgggt ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggctggagta catcggaatc attgttagtt atgggcccac atactacgct 180
agctgggcta aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gccacctatt tctgtgccag agatctggat 300
gctcaaagta gtggttacta tggagctttt aacatctggg gccaagggac cctcgtcacc 360
gtctcgagc 369

<210> 733
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 733
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaat cgacctcagt 90

<210> 734
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 734
agctatgcaa tgggc 15

<210> 735
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 735
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtacatcg ga 42

<210> 736
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0228]

<400> 736
atcattgtta gttatgggcc cacatactac gctagctggg ctaaaggc 48

<210> 737
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 737
cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccgtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgccac ctatttctgt gccaga 96

<210> 738
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 738
gatctggatg ctcaaagtag tggttactat ggagctttta acatc 45

<210> 739
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 739
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 740
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 740
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

[0229] atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 741
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 741

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ala
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 Pro Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Gly Ser Ser Asn
85 90 95

Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

[0230]

<210> 742
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 742

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ala
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 Pro Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Gly Ser Ser Asn
85 90 95

Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 743
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 743

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 744
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 744

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 745
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0231] <400> 745

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 746
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 746

Ala Ala Ser Pro Leu Ala Ser
1 5

<210> 747
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 747

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 748
<211> 10
<212> PRT

<213> 穴兔

<400> 748

Gln Ser Tyr Tyr Gly Ser Ser Asn Ile Ala
1 5 10

<210> 749
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 749

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 750
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 750

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

[0232]

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 751
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 751
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc aggccagtca gagcattagc actgcattag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccctc tggcatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttacta ctgtcaaagc tattatggta gtagcaacat tgctttcggc 300

ggaggaacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 752
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 752
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc aggccagtca gagcattagc actgcattag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatcccctc tggcatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttacta ctgtcaaagc tattatggta gtagcaacat tgctttcggc 300

ggaggaacca aggtggaaat caaa 324

[0233]

<210> 753
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 753
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgt 69

<210> 754
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 754
caggccagtc agagcattag cactgcatta gcc 33

<210> 755
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 755
tggtatcagc agaaaccagg aaaagccccc aagctcctga tctat 45

<210> 756
<211> 21
<212> DNA

<213> 穴兔

<400> 756
gctgcatccc ctctggcatc t 21

<210> 757
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 757
ggagtcccat caaggttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttac tactgt 96

<210> 758
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 758
caaagctatt atggtagtag caacattgct 30

<210> 759
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

[0234] <220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 759
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa 30

<210> 760
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 760
cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 761
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 761

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 Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Val Ser Tyr Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Leu Asp Ala Gln Ser Ser Gly Tyr Tyr Gly Ala Phe Asn Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

[0235] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

[0236]

<210> 762
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 762

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 Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Val Ser Tyr Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Leu Asp Ala Gln Ser Ser Gly Tyr Tyr Gly Ala Phe Asn Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 763
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 763

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 Ile Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 764
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 764

Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 765
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

[0237]

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 765

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
1 5 10

<210> 766
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 766

Ile Ile Val Ser Tyr Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 767
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 767

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 768
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 768

Asp Leu Asp Ala Gln Ser Ser Gly Tyr Tyr Gly Ala Phe Asn Ile
1 5 10 15

<210> 769
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 769

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 770
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0238]

<400> 770

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

[0239]

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 771
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 771
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaat cgacctcagt agctatgcaa tgggctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagta catcggaatc attgttagtt atgggcccac atactacgct 180

agctgggcta aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagtccac cgtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gccgcctatt tctgtgccag agatctggat 300

gctcaaagta gtggttacta tggagctttt aacatctggg gccaagggac cctcgtcacc 360

gtctcgagcg cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 720

ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacgcca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 1359

<210> 772
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 772
[0240] gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaat cgacctcagt agctatgcaa tgggctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagta catcggaatc attgttagtt atgggcccac atactacgct 180

agctgggcta aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagtccac cgtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gccacctatt tctgtgccag agatctggat 300

gctcaaagta gtggttacta tggagctttt aacatctggg gccaagggac cctcgtcacc 360

gtctcgagc 369

<210> 773
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 773
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaat cgacctcagt 90

<210> 774
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 774
agctatgcaa tgggc 15

<210> 775

<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 775
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtacatcg ga 42

<210> 776
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 776
atcattgtta gttatgggcc cacatactac gctagctggg ctaaaggc 48

<210> 777
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 777
cgattcacca tctccagaga caattccaag tccaccgtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgccac ctatttctgt gccaga 96

[0241] <210> 778
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 778
gatctggatg ctcaaagtag tggttactat ggagctttta acatc 45

<210> 779
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 779
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 780
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 780
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 781
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0242] <400> 781

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ala
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 Pro Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Gly Ser Ser Asn
85 90 95

Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 782
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 782

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ala
20 25 30

[0243] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Pro Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Gly Ser Ser Asn
85 90 95

Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 783
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 783

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 784

<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 784

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 785
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 785

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 786
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 786

Ala Ala Ser Pro Leu Ala Ser
1 5

<210> 787
<211> 32
[0244] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 787

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 788
<211> 10
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 788

Gln Ser Tyr Tyr Gly Ser Ser Asn Ile Ala
1 5 10

<210> 789
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 789

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 790
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 790

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

[0245]

<210> 791
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 791
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc aggccagtca gagcattagc actgcattag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccctc tggcatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttacta ctgtcaaagc tattatggta gtagcaacat tgctttcggc 300

ggaggaacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 792
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 792
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc aggccagtca gagcattagc actgcattag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccctc tggcatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttacta ctgtcaaagc tattatggta gtagcaacat tgctttcggc 300

ggaggaacca aggtggaaat caaa 324

<210> 793
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 793
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgt 69

<210> 794
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

[0246] <400> 794
caggccagtc agagcattag cactgcatta gcc 33

<210> 795
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 795
tggtatcagc agaaaccagg aaaagccccc aagctcctga tctat 45

<210> 796
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 796
gctgcatccc ctctggcatc t 21

<210> 797
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 797
ggagtcccat caaggttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttac tactgt 96

<210> 798
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 798
caaagctatt atggtagtag caacattgct 30

<210> 799
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 799
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa 30

<210> 800
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 800
cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

[0247]

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 801
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 801

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
20 25 30

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ala Ile Arg Ser Ser Gly Ala Thr Phe Phe Ala Ser Trp Val Asn Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Thr
85 90 95

Asn Asp Gly Trp Tyr Ile Asn Arg Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

[0248] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 802
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 802

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
20 25 30

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

[0249]

Ala Ile Arg Ser Ser Gly Ala Thr Phe Phe Ala Ser Trp Val Asn Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Thr
85 90 95

Asn Asp Gly Trp Tyr Ile Asn Arg Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 803
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 803

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 804
<211> 5
<212> PRT

<213> 穴兔

<400> 804

Ser Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 805
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 805

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 806
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 806

Ala Ile Arg Ser Ser Gly Ala Thr Phe Phe Ala Ser Trp Val Asn Gly
1 5 10 15

<210> 807
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 807

[0250] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 808
<211> 13
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 808

Asp Thr Asn Asp Gly Trp Tyr Ile Asn Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 809
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 809

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 810
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 人源化抗体序列

〈400〉 810

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

[0251] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 811
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 811
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtagt tatgcaatga attgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cggggccatt cgtagtagtg gtgccacatt cttcgcgagc 180

tgggtgaatg gccgtttcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacac ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatactaa tgatggttgg 300

tatattaatc ggttggatct ctggggcccg ggcaccctcg tcaccgtctc gagcgcctcc 360

accaagggcc catcggtctt ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 420

gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480

[0252] tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 540

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttga gcccaaatct 660

tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 720

gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 780

acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta cgccagcacg 900

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 960

aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1020

aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1080

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1140

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1200

tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1260

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1320

agcctctccc tgtctccggg taaa 1344

<210> 812
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 812
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtagt tatgcaatga attgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cggggccatt cgtagtagtg gtgccacatt cttcgcgagc 180

tgggtgaatg gccgtttcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacac ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatactaa tgatggttgg 300

tatattaatc ggttggatct ctggggcccg ggcaccctcg tcaccgtctc gagc 354

<210> 813
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 813
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagt 87

<210> 814
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 814
agttatgcaa tgaat 15

<210> 815
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

[0253]

<400> 815
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg gg 42

<210> 816
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 816
gccattcgta gtagtggtgc cacattcttc gcgagctggg tgaatggc 48

<210> 817
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 817
cgtttcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatcaccag tccgacaccc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 818
<211> 39
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 818
gatactaatg atggttggta tattaatcgg ttggatctc 39

<210> 819
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 819
tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 820
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 820
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

[0254]

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 821
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 821

Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Lys Ser Val Tyr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Phe Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Thr Asn Ile
85 90 95

Ser Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

[0255]

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 822
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 822

Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Lys Ser Val Tyr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Phe Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Thr Asn Ile
85 90 95

Ser Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 823
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 823

Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys
20

<210> 824
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 824

Gln Ser Ser Lys Ser Val Tyr Ser Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 825
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 825

[0256] Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Phe Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 826
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 826

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 827
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 827

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 828
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 828

Ala Gly Gly Asp Thr Asn Ile Ser Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 829
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 829

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
1 5 10

<210> 830
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 830

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

[0257] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 831
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 831
gccgccgtgc tgacccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcagc 60

atcagttgcc agtccagtaa gagtgtttat agtaactact tatcctggtt tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagtt cctgatctac aaggcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtgca ggcggtgata ctaatattag tgataatgct 300

ttcggcggag gaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 832
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 832
gccgccgtgc tgacccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcagc 60

atcagttgcc agtccagtaa gagtgtttat agtaactact tatcctggtt tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagtt cctgatctac aaggcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtgca ggcggtgata ctaatattag tgataatgct 300

ttcggcggag gaccgaggt ggtggtcaaa 330

<210> 833
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 833
[0258] gccgccgtgc tgacccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcagc 60

atcagttgc 69

<210> 834
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 834
cagtccagta agagtgttta tagtaactac ttatcc 36

<210> 835
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 835
tggtttcagc agaaaccagg gcagcctccc aagttcctga tctac 45

<210> 836
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 836
aaggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 837
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 837

ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 838
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 838
gcaggcggtg atactaatat tagtgataat gct 33

<210> 839
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 839
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

<210> 840
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 840
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

[0259] ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 841
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 841

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 Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Arg Ser Ser Gly Ala Thr Phe Phe Ala Ser Ser Val Asn
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Asn Asp Gly Trp Tyr Ile Asn Arg Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Ala Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

[0260]

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 842
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<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 Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

[0261]

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Arg Ser Ser Gly Ala Thr Phe Phe Ala Ser Ser Val Asn
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Asn Asp Gly Trp Tyr Ile Asn Arg Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 843
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 843

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 Leu Ser
20 25 30

<210> 844
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 844

Ser Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 845
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 845

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 846
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0262]

<400> 846

Ala Ile Arg Ser Ser Gly Ala Thr Phe Phe Ala Ser Ser Val Asn Gly
1 5 10 15

<210> 847
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 847

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 848
<211> 13
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 848

Asp Thr Asn Asp Gly Trp Tyr Ile Asn Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 849
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 849

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 850
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 850

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

[0263]

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 851
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0264] <400> 851
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt ctccctcagt agttatgcaa tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatcggggcc attcgtagta gtggtgccac attcttcgcg 180
agctccgtga atggcagatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac ggtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agatactaat 300
gatggttggt atattaatcg gttggatctc tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg 360
agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacgc gagagttgag 660
cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720
ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780
cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900
gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc 1020
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 852
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 852
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt ctccctcagt agttatgcaa tgaattgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatcgggggcc attcgtagta gtggtgccac attcttcgcg 180

agctccgtga atggcagatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agatactaat 300

gatggttggt atattaatcg gttggatctc tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agc 363

<210> 853
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工序列

[0265]

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 853
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt ctccctcagt 90

<210> 854
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 854
agttatgcaa tgaat 15

<210> 855
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 855
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg gg 42

<210> 856
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 856
gccattcgta gtagtggtgc cacattcttc gcgagctccg tgaatggc 48

<210> 857
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 857
agattcacca tctccagaga caattccaag aacacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagccgagg acacggctgt gtattactgt gcgaga 96

<210> 858
<211> 39
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 858
gatactaatg atggttggta tattaatcgg ttggatctc 39

<210> 859
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 859
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

[0266]

<210> 860
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 860
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 861
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 861

Ala Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Lys Ser Val Tyr Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

[0267] Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Thr Asn Ile Ala
85 90 95

Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 862
<211> 109

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 862

Ala Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Lys Ser Val Tyr Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Thr Asn Ile Ala
85 90 95

Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

[0268]

<210> 863
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 863

Ala Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 864
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 864

Gln Ser Ser Lys Ser Val Tyr Ser Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 865
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 865

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 866
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 866

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 867
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 867

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 868
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

[0269] <220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 868

Ala Gly Gly Asp Thr Asn Ile Ala Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 869
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 869

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 870
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 870

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 871
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 871
gccgtgctga cccagtctcc ttccaccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

acttgccagt ccagtaagag tgtttatagt aactacttat cctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctataag gcatccactc tggcatctgg ggtcccatca 180

[0270] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgcgcaggc ggtgatacta atattgctga taatgctttc 300

ggcggaggaa ccaaggtgga aatcaaacgt acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc 360

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 480

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 872
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 872
gccgtgctga cccagtctcc ttccaccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

acttgccagt ccagtaagag tgtttatagt aactacttat cctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctataag gcatccactc tggcatctgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgcgcaggc ggtgatacta atattgctga taatgctttc 300

ggcggaggaa ccaaggtgga aatcaaa 327

<210> 873
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 873
gccgtgctga cccagtctcc ttccaccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

acttgc 66

<210> 874
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 874
cagtccagta agagtgttta tagtaactac ttatcc 36

<210> 875
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 875
tggtttcagc agaaaccagg gaaagcccct aagttcctga tctat 45

<210> 876
<211> 21
<212> DNA
[0271] <213> 穴兔

<400> 876
aaggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 877
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 877
ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgc 96

<210> 878
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 878
gcaggcggtg atactaatat tgctgataat gct 33

<210> 879
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗体序列

<400> 879
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa 30

<210> 880
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 880
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagaggagc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 881
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 881

[0272]

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Ala Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Phe Ala Asn Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Gly Tyr Ala Phe Phe Asn Leu
100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser
290 295 300

[0273] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 882
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 882

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Ala Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Phe Ala Asn Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Gly Tyr Ala Phe Phe Asn Leu
100 105 110

[0274]

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 883
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 883

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
20 25

<210> 884
<211> 6
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 884

Ser Gly Tyr Tyr Met Cys
1 5

<210> 885
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 885

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala
1 5 10

<210> 886
<211> 18
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 886

Cys Ile Tyr Ala Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Phe Ala Asn Trp Ala
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 887
<211> 31
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 887

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met
1 5 10 15

Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 888
<211> 14
<212> PRT
[0275] <213> 穴兔

<400> 888

Asp Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Gly Tyr Ala Phe Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 889
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 889

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 890
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 890

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

[0276] Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 891
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 891

[0277]

cagtcgttgg aggagtccgg gggagacctg gtcaagcctg gggcatccct gacactcacc 60

tgcaaagcct ctggattctc cttcagtagc ggctactaca tgtgctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatcgcatgc atttatgctg gtagtggtgg tagcactttc 180

ttcgcgaact gggcgaaagg ccgattcacc atctccaaaa cctcgtcgac cacggtgact 240

ctgcaaatga ccagtctgac agccgcggac acggccacct atttctgtgc gagagatggt 300

ggttatgctg gctatggtta tgctttcttt aacttgtggg gcccggggac cctcgtcacc 360

gtctcgagcg cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 720

ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaacccа aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacgcca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 1359

<210> 892
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 892
cagtcgttgg aggagtccgg gggagacctg gtcaagcctg gggcatccct gacactcacc 60

tgcaaagcct ctggattctc cttcagtagc ggctactaca tgtgctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatcgcatgc atttatgctg gtagtggtgg tagcactttc 180

ttcgcgaact gggcgaaagg ccgattcacc atctccaaaa cctcgtcgac cacggtgact 240

ctgcaaatga ccagtctgac agccgcggac acggccacct atttctgtgc gagagatggt 300

ggttatgctg gctatggtta tgctttcttt aacttgtggg gcccggggac cctcgtcacc 360

gtctcgagc 369

<210> 893
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 893
cagtcgttgg aggagtccgg gggagacctg gtcaagcctg gggcatccct gacactcacc 60

tgcaaagcct ctggattctc cttcagt 87

<210> 894
<211> 18
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 894
agcggctact acatgtgc 18

<210> 895
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 895
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ca 42

[0278]

<210> 896
<211> 54
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 896
tgcatttatg ctggtagtgg tggtagcact ttcttcgcga actgggcgaa aggc 54

<210> 897
<211> 93
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 897
cgattcacca tctccaaaac ctcgtcgacc acggtgactc tgcaaatgac cagtctgaca 60

gccgcggaca cggccaccta tttctgtgcg aga 93

<210> 898
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 898
gatggtggtt atgctggcta tggttatgct ttctttaact tg 42

<210> 899
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 899
tggggcccgg ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 900
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 900

[0279]

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 901
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 901

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Arg Ile Tyr Ser Gly
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Tyr Tyr Gly Ser Ser
85 90 95

```
Tyr Pro Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
        195                 200                 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 902
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

[0280]

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 902

```
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
1               5                   10                  15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Arg Ile Tyr Ser Gly
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65                  70                  75                  80

Asp Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Tyr Tyr Gly Ser Ser
                85                  90                  95

Tyr Pro Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
            100                 105                 110
```

<210> 903
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 903

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 904
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 904

Gln Ala Ser Glu Arg Ile Tyr Ser Gly Leu Ala
1 5 10

<210> 905
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 905

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 906
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

[0281] <400> 906

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 907
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 907

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Asp Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 908
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 908

Gln Cys Thr Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Pro Asn Val
1 5 10

<210> 909
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗体序列

<400> 909

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
1 5 10

<210> 910
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 910

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

[0282]

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 911
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 911
gatgttgtga tgacccagac tccagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtga gaggatttat agtggtttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatggt gcatccactc tggcatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gacgatgctg ccatttacta ctgtcaatgt acttattatg gttctagtta tcctaatgtt 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 912
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 912
gatgttgtga tgacccagac tccagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtga gaggatttat agtggtttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatggt gcatccactc tggcatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gacgatgctg ccatttacta ctgtcaatgt acttattatg gttctagtta tcctaatgtt 300

ttcggcggag gaccgaggt ggtggtcaaa 330

<210> 913
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 913
gatgttgtga tgacccagac tccagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 914
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

[0283]

<400> 914
caggccagtg agaggattta tagtggtttg gcc 33

<210> 915
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 915
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctat 45

<210> 916
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 916
ggtgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 917
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 917
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgacgatgc tgccatttac tactgt 96

<210> 918
<211> 36
<212> DNA

<213> 穴兔

<400> 918
caatgtactt attatggttc tagttatcct aatgtt 36

<210> 919
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 919
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

<210> 920
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 920
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

[0284] agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 921
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 921

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Ala Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Phe Ala Asn Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Gly Tyr Ala Phe Phe Asn Leu
100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

[0285]

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 922
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 922

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Ala Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Phe Ala Asn Trp
50 55 60

[0286]

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Gly Tyr Ala Phe Phe Asn Leu
100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 923
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 923

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
20 25

<210> 924
<211> 6

<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 924

Ser Gly Tyr Tyr Met Cys
1 5

<210> 925
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 925

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala
1 5 10

<210> 926
<211> 18
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 926

Cys Ile Tyr Ala Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Phe Ala Asn Trp Ala
1 5 10 15

Lys Gly

[0287]

<210> 927
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 927

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met
1 5 10 15

Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 928
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 928

Asp Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Gly Tyr Ala Phe Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 929
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 929

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 930
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 930

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

[0288]

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 931
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0289]

<400> 931
cagtcgttgg aggagtccgg gggagacctg gtcaagcctg gggcatccct gacactcacc 60
tgcaaagcct ctggattctc cttcagtagc ggctactaca tgtgctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatcgcatgc atttatgctg gtagtggtgg tagcactttc 180
ttcgcgaact gggcgaaagg ccgattcacc atctccaaaa cctcgtcgac cacggtgact 240
ctgcaaatga ccagtctgac agccgcggac acggccacct atttctgtgc gagagatggt 300
ggttatgctg gctatggtta tgctttcttt aacttgtggg gcccggggac cctcgtcacc 360
gtctcgagcg cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 720
ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacgcca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 1359

<210> 932
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 932
cagtcgttgg aggagtccgg gggagacctg gtcaagcctg gggcatccct gacactcacc 60

tgcaaagcct ctggattctc cttcagtagc ggctactaca tgtgctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatcgcatgc atttatgctg gtagtggtgg tagcactttc 180

ttcgcgaact gggcgaaagg ccgattcacc atctccaaaa cctcgtcgac cacggtgact 240

ctgcaaatga ccagtctgac agccgcggac acggccacct atttctgtgc gagagatggt 300

ggttatgctg gctatggtta tgctttcttt aacttgtggg gcccggggac cctcgtcacc 360

gtctcgagc 369

<210> 933
<211> 87
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 933
cagtcgttgg aggagtccgg gggagacctg gtcaagcctg gggcatccct gacactcacc 60

[0290]

tgcaaagcct ctggattctc cttcagt 87

<210> 934
<211> 18
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 934
agcggctact acatgtgc 18

<210> 935
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 935
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ca 42

<210> 936
<211> 54
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 936
tgcatttatg ctggtagtgg tggtagcact ttcttcgcga actgggcgaa aggc 54

<210> 937
<211> 93
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 937
cgattcacca tctccaaaac ctcgtcgacc acggtgactc tgcaaatgac cagtctgaca 60

gccgcggaca cggccaccta tttctgtgcg aga 93

<210> 938
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 938
gatggtggtt atgctggcta tggttatgct ttctttaact tg 42

<210> 939
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 939
tggggcccgg ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 940
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

[0291]

<400> 940
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 941
<211> 217

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 941

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Arg Ile Tyr Ser Gly
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Ala Thr Tyr Tyr Gly Ser Ser
85 90 95

Tyr Pro Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

[0292]

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 942
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 942

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Arg Ile Tyr Ser Gly
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Ala Thr Tyr Tyr Gly Ser Ser
85 90 95

Tyr Pro Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 943
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 943

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
1 5 10 15

[0293]

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 944
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 944

Gln Ala Ser Glu Arg Ile Tyr Ser Gly Leu Ala
1 5 10

<210> 945
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 945

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 946
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 946

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 947
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 947

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Asp Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 948
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 948

Gln Ala Thr Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Pro Asn Val
1 5 10

[0294]

<210> 949
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 949

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
1 5 10

<210> 950
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 950

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 951
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 951
gatgttgtga tgacccagac tccagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtga gaggatttat agtggtttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatggt gcatccactc tggcatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gacgatgctg ccatttacta ctgtcaagct acttattatg gttctagtta tcctaatgtt 300

ttcggcggag gaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

[0295] aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 952
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 952
gatgttgtga tgacccagac tccagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtga gaggatttat agtggtttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatggt gcatccactc tggcatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gacgatgctg ccatttacta ctgtcaagct acttattatg gttctagtta tcctaatgtt 300

ttcggcggag gaccgaggt ggtggtcaaa 330

<210> 953
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 953
gatgttgtga tgacccagac tccagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 954
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 954
caggccagtg agaggattta tagtggtttg gcc 33

<210> 955
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 955
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctat 45

<210> 956
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 956
ggtgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 957
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

[0296]

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 957
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgacgatgc tgccatttac tactgt 96

<210> 958
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 958
caagctactt attatggttc tagttatcct aatgtt 36

<210> 959
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 959
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 30

<210> 960
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗体序列

<400> 960
cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 961
<211> 692
<212> PRT
<213> 智人

<400> 961

Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
20 25 30

Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
35 40 45

[0297] Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe
50 55 60

His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
65 70 75 80

Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
85 90 95

Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
100 105 110

His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
115 120 125

Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
130 135 140

Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
145 150 155 160

Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly
165 170 175

Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
180 185 190

His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val
195 200 205

Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
210 215 220

Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
225 230 235 240

Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
245 250 255

Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
260 265 270

Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
275 280 285

Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
290 295 300

Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305 310 315 320

Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
325 330 335

Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
340 345 350

[0298] Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
355 360 365

Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly
370 375 380

Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385 390 395 400

Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
405 410 415

His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
420 425 430

Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
435 440 445

His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
450 455 460

Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Pro Asp
465 470 475 480

Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
485 490 495

Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His
500 505 510

Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
515 520 525

Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala
530 535 540

Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545 550 555 560

Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
565 570 575

Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
580 585 590

Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
595 600 605

Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Thr Val
610 615 620

Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
625 630 635 640

Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
645 650 655

[0299] Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Gly Ala Val
660 665 670

Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser
675 680 685

Gln Glu Leu Gln
690

<210> 962
<211> 662
<212> PRT
<213> 智人

<400> 962

Gln Glu Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg
1 5 10 15

Ser Glu Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala
20 25 30

Thr Phe His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr
35 40 45

Val Val Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr
50 55 60

Ala Arg Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys
65 70 75 80

Ile Leu His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met
85 90 95

Ser Gly Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr
100 105 110

Ile Glu Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu
115 120 125

Glu Arg Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro
130 135 140

Asp Gly Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln
145 150 155 160

Ser Asp His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu
165 170 175

Asn Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys
180 185 190

Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp
195 200 205

Ala Gly Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn
210 215 220

[0300] Cys Gln Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe
225 230 235 240

Ile Arg Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu
245 250 255

Leu Pro Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln
260 265 270

Arg Leu Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe
275 280 285

Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile
290 295 300

Thr Val Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr
305 310 315 320

Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu
325 330 335

Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln
340 345 350

Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met
355 360 365

Met Leu Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg
370 375 380

Leu Ile His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro
385 390 395 400

Glu Asp Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro
405 410 415

Ser Thr His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser
420 425 430

Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala
435 440 445

Pro Asp Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys
450 455 460

Arg Arg Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg
465 470 475 480

Ala His Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys
485 490 495

Cys Leu Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala
500 505 510

Glu Ala Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val
515 520 525

Leu Thr Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His
530 535 540

[0301]

Lys Pro Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly
545 550 555 560

His Arg Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu
565 570 575

Glu Cys Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val
580 585 590

Thr Val Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu
595 600 605

Pro Gly Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys
610 615 620

Val Val Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Gly
625 630 635 640

Ala Val Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln
645 650 655

Ala Ser Gln Glu Leu Gln
660

<210> 963
<211> 25378
<212> DNA
<213> 智人

〈400〉 963

gtccgatggg gctctggtgg cgtgatctgc gcgccccagg cgtcaagcac ccacacccta 60

gaaggtttcc gcagcgacgt cgaggcgctc atggttgcag gcgggcgccg ccgttcagtt 120

cagggtctga gcctggagga gtgagccagg cagtgagact ggctcgggcg ggccgggacg 180

cgtcgttgca gcagcggctc ccagctccca gccaggattc cgcgcgcccc ttcacgcgcc 240

ctgctcctga acttcagctc ctgcacagtc ctccccaccg caaggctcaa ggcgccgccg 300

gcgtggaccg cgcacggcct ctaggtctcc tcgccaggac agcaacctct cccctggccc 360

tcatgggcac cgtcagctcc aggcggtcct ggtggccgct gccactgctg ctgctgctgc 420

tgctgctcct gggtcccgcg ggcgcccgtg cgcaggagga cgaggacggc gactacgagg 480

agctggtgct agccttgcgt tccgaggagg acggcctggc cgaagcaccc gagcacggaa 540

ccacagccac cttccaccgc tgcgccaagg tgcgggtgta gggatgggag gccggggcga 600

acccgcagcc gggacggtgc ggtgctgttt cctctcgggc ctcagtttcc ccccatgtaa 660

gagaggaagt ggagtgcagg tcgccgaggg ctcttcgctt ggcacgatct tggggactgc 720

aggcaaggcg gcgggggagg acgggtagtg gggagcacgg tggagagcgg ggacggccgg 780

ctctttgggg acttgctggg gcgtgcggct gcgctattca gtgggaaggt tcgcggggtt 840

gggagacccg gaggccgagg aagggcgagc agagcactgc caggatatcc tgcccagatt 900

tcccagtttc tgcctcgccg cggcacaggt gggtgaagga gtgaatgcct ggaacgtact 960

gggaactgca ccaggcacag agaaagcggg cttgccatta tagtgggttc cgatttggtt 1020

tggaaaacat gggcagcgga gggtggaggg cctggagaga aggccctacc cgagacaggg 1080

[0302] gcggggtggg aaggacggca gatgctggga gcacgaggca atttctttat gacacagaac 1140

tcatgctcta gtattccatc tgtttcagcc gaagaaaaga accagctgaa ggggcagggg 1200

agaaggggcg gaggtattct cgaggcccat tggcgtcctt taggactcag gcagggaagg 1260

gcccttggtg ctctggagcc ggaggtggtg cgcctggtac tgggaccccg gagctgagcc 1320

cggcgcctca gcccacctgg ctgtctgccg accgtgtgcg gggcgagttt gctcaacaac 1380

tctgccagct tctggccctc aggctgtggg aagcttcttc ccggggcgag accactagct 1440

ttttctaagt attaccagcc caggacttgg ctgaggttct gtgtccccca gcttggagtc 1500

agatgtgggg ttgaatcttg gcttcctctc actagctgtg gtgcttgaca agtcacttat 1560

ccttgagcct ccattgccta atctttaaaa gggaggtgac aatcgtccct acggctcagt 1620

ggcagcagat ggggagatga agggaaagtt ctgttgacca tgagtgaact tacaatgcaa 1680

gccccggggg gatcacttgc agttttgtcc ctgtctgcag tgtgacctgt tggtgacatt 1740

gtctttgctc caaaccacag ctcctggggc agaggggaaa attctgccac tcacagctgc 1800

ctgcccacgc ttctgtctga gtgtgctggg tggcaggatg gcaagtcctt actcagctca 1860

gtatagccct cttccttgtt ccctgagcct ttgactttct cgagggatgt tgtggggttg 1920

tggccaggat aagaaagggc atttcaagtt accactgctc caaaacaact gttctggaaa 1980

tagtgagtac cccatcctga gaggtgagta agcaggaggt gtatgaccac ctgaaccaag 2040

cccttgagga tgtttcttct ctggtggaag tttggaacag gagcctcctc aagttcattt 2100

attcattcat tcaatggtta ttttgtggga atcgaattta gaatgaaaat atttttggc 2160

aagcagaaaa taatttttag accaatcctt ttcttttagt catgagaaac tgaggcccag 2220

[0303]

agagaggagg tcaccccagg tgcattagaa ctgggtttcc agaactgaca ctccactgca 2280
cagagtactc tcccaattca ttcaattttt atttagcgga aggcattttc agatgggtct 2340
ttgaagcatt agtaggagtt cagcgatgat ggtgtcatga gaattttatt ctaggattag 2400
gaggtaccat gaacaaagat acagagctgg gaaaaccaga ggtggaagat aaggagcaca 2460
tgtccacagt tcttttttct ttttttttga gatggagttt cgctcttgtt gcccaggctg 2520
gagtgcaatg gtgcagtctc agctcactgc aacatctgtc tcccgggttc aagtggttct 2580
cctgcctcag cctcccaaga agctgggatt acaggtacct gccaccacgc ccggctaatt 2640
tttgtatttt tagtagagaa ggggtttcac cacgttggcc aggctagtcg caaactcctg 2700
acctcctcag tggatccgag gaggtgatcc tcccgcctca gcctcccaaa gtgctcgaat 2760
tacaggtgtg agccaccacg cctggcctcc acagttcttt atccaccgtc tgaaatgtaa 2820
aatgttacga aaaccaaaag tttttttttgt gatttatttg atggtagcac ctgacgtgaa 2880
ctgacatgag attattttta atttagttgt gtgaatatgc atattcatat attttgctgc 2940
atagattaca gtatgcagct ccagattctt ccaagcagac tctgattgcc cattactgcc 3000
tttctaaaat ccaaacaagt tctgaggttc aaaaccgttt tggccctaag gctttgggta 3060
aaggggtgg actctgttct actctgactg gagtccaaga tgcatatata cagagatatg 3120
ggtgatgggg ctgcaaggta ggttgaggta ggggccaagg aggagcatgg agtttggact 3180
tgattcatga ggctgtgggg agccagtgaa ggttcttaag caggtatgtc tgcctgagag 3240
cagttggagc agacaagagc taaaaaccaa acaaatcacc atagatagtg gctgctataa 3300
tttgtttgtc ccctccaaat ctcatgtgga aatttggtcc tcagtgttgg aagtggggcc 3360
taatgggagg tgtttgggtc atgggggagg aacccctgtg aaaggcttgg tgccgtcctt 3420
gtgataatga gtaagttctc ccgctatgat ttcccttgaa ggctgattat taaaaagagc 3480
ttggcacctc cctctcttct ctcttgcttc ttctcttgcc atgtgattga tctctgcaca 3540
tgtaggctcc ccttcacctt ctgccatcag tgaaagcagc ttaaggccct caccagaagc 3600
agatgctggt gccatgcttc ctggagagct tgcagaatca tgagctgaat aaatcccttt 3660
tccttgtaaa ttactcacct tcaggtattc ctttatatag caacacaaaa ggactaagac 3720
agtggccttg acttttctct ctctttaaga agtgttgcct ttgctcactt agtcatccct 3780
tctgcctgca tttgtagagc atctggatgg gagatttata taaccgtcac tcttgacttt 3840
cccagcaggc ctatgtcata ggtactgtgg tctctacaat acagcagagg tatctgaggc 3900
tccgagaggt tgagtgactt gctcatggct gcacaaccag taaatattgg agctggaatt 3960
caggtccacg gtttcctggc tccaaagccc atgatttttt ccctcaattt attctgactg 4020
gggcatgggg gaggggtgg cctttgggca gggccaccag gagcgaccag gcccgtagag 4080
agctgggtgc aggtacagag gaaaacctgt tgtcgagtgt ggcccgtagt tcccattttt 4140
gcctgaatgg cacatttgaa agtgttatat aaccatgtga ataataatag ttggcctata 4200
tgagttcttt aatttgcttt ttggtccgca tttggtaact tctttatcat ctactatact 4260
ctgttgtgtc tcttttgttg taatttgtaa gtaggggtga gataaagtac acctagggtt 4320
tgctgggttt cttccatgtc atcatgttcc tccttgcatg gggccaggat ccgtggaggt 4380
tgcctggcac ctacgtggtg gtgctgaagg aggagaccca cctctcgcag tcagagcgca 4440
ctgcccgccg cctgcaggcc caggctgccc gccggggata cctcaccaag atcctgcatg 4500

tcttccatgg ccttcttcct ggcttcctgg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg 4560

tgagccaccc tttttgggaa tggcacttcc tgatagggct gggccactgc atatacactg 4620

gggactgtgc ttagtaggcc cattgctgaa aatcagaagg ggacagcaag tatgtattga 4680

gcacttatcg ggtaccaagc acagtaacta ctggctttct gtatagaatt ccctttaagc 4740

ctggccatgc cccagtggta cgtctatctt catttgaaag acgaggagac tgaagttcag 4800

aggggaccac acagacagct aggggtagag cctggatcaa acccattggt ctgcctgcca 4860

gccattcttg tgccaatgca tctgctgcct acggaaacct gtagggacaa ggccctggga 4920

tgttcagtgg agcctgagtc attttataaa aaagcatgac tctagggtcc aaaattcctt 4980

tgaagctgtt gctatccaga gtgaagtccc ttctttagga cagggtggcc ctcctccctc 5040

ctggatgtca catcttcggt ggaggggcag aaaggggact gggtattctc ctcaccctgg 5100

ccctagtgct tcaaatctta aaaaaacgtt tttatttgtg cttctgcacc accttctagc 5160

ccacctcgtt tcctggcctc taacttgatg agagcgtgtg tcattttcac actgattctc 5220

cacatggcag gcggtgcttc ttagcctcct gcagacagtg aggccccacg gtcttgtcca 5280

aggtcacaca gcgtgtaatg ggcagggtca gagtctggag tctggacctg ggtctcctag 5340

ctgcactgca ctgctgcccc atgggttaat cagctcagca taccgtggct gaacagctac 5400

ctcataccaa ggcctgtggc gccatgacag ggattgacag ggtccctgcc ttggaaaccc 5460

gtagtctaag tagaggagac tgacaagtca atgccttcca tcagtctgct caacacacgt 5520

ttaccaagtg cctactgtgt gctgcagagg cgaagatgac acagctcagg cctttccctt 5580

gagcttacag ttcaggagga gagactgacc agtgactgcc agtacagttg actatgggac 5640

[0304]

aatgtgctca gccttgggga gagacgaaga aggtacccgt atagcaccag atgacaggca 5700

cgagccccac aggccagggc agctgctcag aggagagtag gccaagcaga aggcaaacag 5760

aaggctgcag gcatttgcca tcgagagctg gacttcaaac tgggcatcat accagcctgg 5820

gttcgagtcc tgcccagccc cttattggct gtctaaccct gagcaaatcc cttcacctct 5880

ctgagcctca ttcctctatc tgtaaaccag ttataataat tggaacattc atttaaggac 5940

taaatgaggt cgtgaagcat tcagcagatg ctaggtacgg aaactcgctg aagtgggggc 6000

aggttaagaa gcctctgggg atacgaaggc atccagggac tagttgtggc aggaggctgt 6060

taccacttag gtctgaaggg taaggagagg gaatagcttt ccctctgccc agttggagcc 6120

ggtggcatgg aggagaggct gcctgtgggg aatcacccga gggttcaccg ctgccatgcg 6180

cagggagtca ggaggtaggg agggagtggg gcagatgcac accatttttt tttttttttg 6240

agactctgtt gcccagactg gagtgcagtg gtgccatatc tgcacctctg cctcccgggt 6300

tcaagctcac tgcaacctct gcctcccggg ttcaagcgat tctcctgcct cagcctcccg 6360

agtagctggg actacaggtg tgtgccacca tgcctggcta atttttgtat ttttaataga 6420

gatggggttt caccatgttg gccaggctgg tctcgaactc tcgacctcag gtgatccccc 6480

acctcggcct cccaaagtgc tgggattaca ggcgtgagtc accgctccca gctgctgatg 6540

cactcttgtc cttctaactc ctgctagtgc ctcccattgg ctgagcccaa ctggaagctt 6600

tgcaagggag ctggtgctgc agtttgcact gagcaggctg gagaaggctg gagaatagac 6660

taggggacaa accgaattgc cagtgctgtt atgtcatgat ttaggcatgg agtccagggc 6720

ctgagcttca ctccatgtcc atcctgccca gagccttggc acagcctggc tcccagacaa 6780

[0305]

gatgtcaagt tcagaatcct tcctaaaagg aatcctctat gccagaccgt gttgcaggga 6840
tatgggagtg ctgggctccc agcctgatca aggagcgaga aaactcaggc tcctagtctg 6900
tcctccgggg cactagcagg gacaaggtgg gaggctgctg ggctgggatg tggggacagg 6960
ttlgatcagg taaggccagg ctglggctgt gtttgctgct gtccaaatgg cttaagcaga 7020
gtcccccggc ctctctggct tctgcaggcc ttgaagttgc cccatgtcga ctacatcgag 7080
gaggactcct ctgtctttgc ccagagcatc ccgtggaacc tggagcggat taccctccca 7140
cggtaccggg cggatgaata ccagcccccc ggtaagaccc ccatctgtgc cctgccccac 7200
cccatctgag ctgaatccat ttgctctgcc ctggcctggc ctccctgctg gtggtttcca 7260
cttctcgggg ggctttggga ctcagcacct ccactgaccc ctttttttct gtcccatccc 7320
catcccctgc agccccccact gcctgccttc ctgttgcccc acaaatgcaa aagtcttgcc 7380
ttaaatgatc ctcttttcct tcttttctct tgttttcctt ttctcaccat ttggaatggc 7440
ccagcaggct gcacttacct tggaaggagg gttcatctga tggtgactct acctagggcc 7500
cccaggcctc tataactccc agtgccctgc agactggacc agatccttta atgggataga 7560
cacaaccctg tctgggatgc ctctgcctac cttcctgttt tgctgctcca cctgcctcca 7620
gctccgtttg gcttcctggg gctccctgcc tgggccactt tgtgtcttcc ctctaggcct 7680
ttctttccac tgttccctct gcctggtgtg gcctggctat ggaagggagg gaggaggagc 7740
ggccatggaa aacggtctgc attctagcag ggacttgcag gtggcaattc agtcggggaa 7800
gactctagat gcacctggcc tgaggagaga atgaagggtt ctagttggac tgtgttaagt 7860
ttgaggtgcc catggtgtga ggtctggagc tcagcgcaga gatgatgcaa tgtggtgggt 7920
ccatgcaaca tggtgccagg acgcagagct tggggtgaac tcagctttca ccccttaccg 7980
gttctcgtgg gatcttggga agccactttc ttctatgagc tttgtcgttc ttgtctgtaa 8040
aatgggcaca taaccctgtc cctgtccttc tcacaggttg ctgtgagact ccaatgagtt 8100
gaaggatgtg cagatgcttt tggaagtgaa aagttggggg gctactgtgt gactttgcat 8160
acacccaaac tgtgtgacct tgcatatgtc tgagttgctg ccattgcaac agatcagagc 8220
tggtgggctg ggtgtggaga aagggtttgt gtgggggaca tcctctggca agggtggcag 8280
cagcagaagt gaggggcctg gtcggtcatg tgtgctgacc cggcctgggc agcctgtggc 8340
cagggagagg acagctcctc tgtaggaaga gcctgttcct ttccaaccag gtgagacctc 8400
ttcagtggag ccctggagcc ccctgtactc cacatcagtg cctcagggac ctcccggagc 8460
aggctaatat cagagaccaa gagggacact ggcagaggat cacagagacc ccagtccagg 8520
cagggactga gaagatcttg ccccctaagt tagtttccta gcactgctgt gacaaattac 8580
cacccccteg gttggaacaa gttgattctc tgcagtcctg gaggccagaa gcctgaatca 8640
gtgtcggcag gaccactttc tcccgggggg ctccagggag aagcttctct tgcctcttcc 8700
gtgtcccaac agcggcagca caccaatccc agcctctgtc ttcacacagc cttctctgtg 8760
tctctctcct cttcattgtc tcataaggac acttgtcatt ggatttaggg cccactggat 8820
cctccaggat gatctcatgt ggggaacctt aaccacatct gcaaggaccc ttttccaaaa 8880
taaggtcaca gccacaggtt gtgggggtta ggatgtgagt gtatctcttt ggcagccact 8940
gttccctcct ctcccttggg ccagaagcag acgtggggcc ctttcttccc cataggatgc 9000
ccatggattg ccccccttcc cgcttccccc gagtgtctgt gggaggtggc aggaatggca 9060

[0306]

ggcaggggtg tggaacccct tctggagtca tatcaagggc ttggctggag gaagtcctcc 9120
tggagctgtt gggctggcat ggggcaggct ggctgggccc agcagcagct tcttcattca 9180
tggggaggcc acaagcatgg gccctagagc tggctgccgc cctcaaaccc agaccctgca 9240
ctcttaactg tgtgaccttg catacgtcac tcaccctctc tgatcttcag gttcctctgc 9300
aaaagggagg taatgataac cctcactctg ggggctgttt tggagggtta aatcagttat 9360
tgctgtagca tgcatttctc tgtcaggtat tgagtgaggt gctgtgattt tagccctgca 9420
ttttttcttt cttaccattc aataataacg ttttgagcac ccactgtgcg ccaggcacca 9480
tattaggtgc tggggataca aatgtgaatg aaatgaatgt ggtctcttcc cccaacagtg 9540
tatccagaag attaatccat tccttaaaca aatgctactt gacacagatt agttctggat 9600
aggctgagag ctctgaagga gtgcaggcag ctgcgagcct gtgtatccag cagaaggatc 9660
aggaaaggat tcctggagga agcgctgttc tagccaagac ctacgggggc attattaacc 9720
aggcaaaggg gacggtgtcc aagcagtgga atgaacgtgg attgaagctg tgaggcagga 9780
gggagtgtgg cctgtgcaga agggaccgag gctggtgaga ccaggagggc ctgggtggcc 9840
tccaggtcag atgtgaaagg aagaacttgg ccacagtctg agcttctcag gcgtatggca 9900
gggctgcctg gtgagaggga atgagctccc tgctctggag gtatgcaagc aggactgggc 9960
tctcacctgc cagaggccac agagctttcc agaggctgga agaggccact ccaaggcctc 10020
tttgcccctg agagtggtgg ctcttcttga ggccaccttg ccacgctgtc acagggaact 10080
agcagccccc gcctcacccg gggtttgga agatagaggg aggcctagga agggccctgt 10140
gtctcatccg agctgggccc ctttccagcc tctcactgga aggaagccca aggatgttcc 10200
tgtgggggct tttaccaggc ccacctgccc tctgctggcc atgcttgcag cctcctgacc 10260
ctgtcccagc aggacagtgg gctggtgtga gcgggcagga accgcctgca cttagaaggt 10320
gtggggctgc ctccccgagc ttccatctgc cgctggggcc acaccccagg cccagggatg 10380
ggaccccaca gtggtcacat catcttgcag cagaacccag gtacagctcc tggagcagat 10440
ggtggtccca agcacgggtg ggaccagaaa ggactctcac ctgggctaac tcagctgcag 10500
cctcagttcc ctcctcacac acgacgagga acatggactg gaagcctgcc cagcaggcct 10560
tctgctcgat gtgcgttgtg tggcttacgt ccagggaggg aagcagcctc tgtgctgtct 10620
tctagataag cctgtattcc ccgggctgtc tgccaatgta tccagttgtc ccgtcagcct 10680
ggaagctctg agggaaaacc ttgggctgct tcctgagcac ctgtatcccc tgcagccagc 10740
ccggggcctc tgctaggagc agactgagca tggcttatgg gcctggcacc atctggcctc 10800
tgcccacctt gctggccttg tcttgtgtct gccccttcga cattccatag cccagctcaa 10860
tatctagtgg ttcctctagg gtggcgagca ctgtttggtc tccagatgtc ttcaggtcgg 10920
agctcacagc gctctcagcc accccttccc agtgtagcac cgggcacatg gtagatgcct 10980
attgatgagt gaaagctcct aacacactca gagagcaagg actccgcctc atcccacagc 11040
ctgggaggag aggcagactg ccaaggacct gctcagcatg ctacagaaga aaccaaagtg 11100
cccacgggac tgatcagtgg agcttcctgc cgagactgga ggccttaggg cagggtagac 11160
agtgtgtgtg caggctgggg actcacagtt cggactgtgc ccagacctac tagcatagtg 11220
ggtgggtggg aggatgcggg actgggggcc gaccttgcct gaaattcatg tgggatctcn 11280
gagcagccac tgaattgctc tgtaggggggc taaatagtgg cccccacaga tacacacacc 11340

[0307]

cagacagagc ctgtgagcca gaccttattt ggagaaaagg tctttgtaga tgtaattaag 11400
catctcaaga tggcatcatc tggattatgc ggtgggctgt aagtcctgtg atgtgtcttt 11460
atgagagaaa ggcagaggga gatttgacac acacaggagg ggccacgtgg agacagaggt 11520
ggagattgga gaaatgtggc cacaagccag ggaacaccag cagccaccag aagccggaag 11580
acgtgaggca gggttcttcc cagagccttc gctgctgagt ctgggaattt gtgaccgaag 11640
ccataagaag tgggtacacg ccctgagcct cccacacttg ctcacctgtc ctgagatgag 11700
aatctctact ctgcagcata tttggaggat cactgcgggg gccacagagg tgctgttcag 11760
atggcacttc agaagactca ggagaccctg gggcaggagc agtttgactg acagcccaga 11820
gggctgccct ctgattccac ctgaggccct gcttttcctg gctgcagggg ttccagggcc 11880
aggccatttc cgctggcgca ggactctgct agcagcaacc tgcctgaagt cttcctttgg 11940
cctggctgag agtttctgag acctgcgctg gagcggaggt gcttccttcc ttgcttcctt 12000
tcttcctctc tcccttctcc atccagcagg ctggacctgc ctggcatctg tgagctctcc 12060
ctactttctc ctatacccta acctttgtcc tgcatgggcg actcccccag tgagtctctt 12120
gcagctttta ccccagtgcc tgcttcttgg agaatccaaa ctgatccagt tagggatgat 12180
aaagtgtagg gtaggcgctc ggtgactgtt ttctctgagg ttgtgactcg tgtgaggcag 12240
aagcagtccc cgtgagccct cctggtatct tgtggagtgg agaacgcttg gacctggagc 12300
caggaggccc agacatacat cctgtccgag ctgcagcttc ctgtctctaa aatgagccgg 12360
ccagcgcagg tggccagaca tcactgttat tctcctttga gtctttaaat cttgttgtct 12420
ttcttgcaga ctcggtgagc tgtgaaaggc tataataggg gctttatttt acactttgat 12480
actatttttt gaacattcat attattgtta gatattgata ttcatatgaa ggagcaggat 12540
gacttgggtc cttcttggca gtagcattgc cagctgatgg ccttggacag ttacctgccc 12600
tctctaggcc tccctttcct tgtctatgaa atacattata gaataggatg tagtgtgtga 12660
ggatttttttg gaggttaaac gagtgaatat atttaaggcg ctttcaccag tgcctgggat 12720
gtgctctgta gtttctgtgt gttaactata aggttgactt tatgctcatt ccctcctctc 12780
ccacaaatgt cgccttggaa agacggaggc agcctggtgg aggtgtatct cctagacacc 12840
agcatacaga gtgaccaccg ggaaatcgag ggcagggtca tggtcaccga cttcgagaat 12900
gtgcccgagg aggacgggac ccgcttccac agacaggtaa gcacggccgt ctgatgggag 12960
ggctgcctct gcccatatcc ccatcctgga ggtgggtggg gactgccacc ccagagcgtt 13020
gcagctgtac tcctgggttg caccccccca agctgtcact gtcccctccc tgccatcagt 13080
tgtgggaagg gcgttcatcc atccagccac ctgctgattt gttatagggt ggaggggggg 13140
tctttctcat gtggtccttg tgttcgtcga gcaggccagc aagtgtgaca gtcatggcac 13200
ccacctggca ggggtggtca gcggccggga tgccggcgtg gccaagggtg ccagcatgcg 13260
cagcctgcgc gtgctcaact gccaagggaa gggcacggtt agcggcaccc tcataggtaa 13320
gtgatggccc cagacgctgg tctctctcca tctggacctg gcctgggagg tggcttgggc 13380
tgggcccagg gagagctaat gtctcctaac caagaatgct gtggcagcct ctgccgcaga 13440
gccagagaac cagagtgcca aggctggcag ggttcccagt ggccacgagt gcagatgaag 13500
aaacccaggc cccaagaggg tcatgcaggt agcccaggga gttcagcctt gaccctgggt 13560
caatgacctt tccacagttc cacactgctc ccctttaaa atccggtgat gtctttatgt 13620

[0308]

ctttttgttat gttatcttca atgtggaggg actcgaggtg atctaagcaa acttttttcta 13680
tcttctgctt gcatacctct gagaccaggg gactcactca cttgcatgac tgggccctgc 13740
aggtcacact ggccaggcag atgtggtgga ggaactggca gaggactttt tctagactgt 13800
gactacattt agtccaccca gcggcccccc tatgaagtcc agttgagaac taggactctg 13860
ggggccggtg gacagagaag agggagggtt ctctccctta ctgacttcct tctgtggcca 13920
gacattgagc aaggcctctg tacagcatgt cctggggctg gccttgccgt agctgctaaa 13980
tagttgacga aaccagtcca gagaggggag gtgactgcca gggtcgcaca gctcaagctg 14040
gggaactcgc tgggaaaact gtcagctctg ggcagcagct tgacttccac tgtaagcccc 14100
agcccccagg gtcaaacact ggctctggtg ctggcagagg cagcccacta gcctgtttca 14160
aaggctgaga aggcccagga gtctgccctg tgctccacca gttctgccct gagactttcc 14220
tacagagtac aggttttgat gttcagtttt aaaggcaaga atcaataacc ttctgcccca 14280
tcaggtgacc ccttgtgcct gtcccacccc tttattgact gacctcggct cagtcaggtc 14340
agttcctgaa ggtcagtgtg tggaggggag gctgttcttt cccagaaagg ccttccccag 14400
gcctggtgct ctggcctctg gaggacttcc tggagaagtc ccttctttgg ggtcccagtc 14460
agtgtatggg aagcccttat tgcatgacct ggcacggggc aggggctcaa cagtcactat 14520
tgccttcctt gccactgcca tttcctcctc tgtaagcagg tgattgtgtg tccagtctga 14580
gcacagagat aagcacacag caggtgctta ataactagca gctgtaggct gggcgcggtg 14640
gctcatgcct gtaatcccag cactttggga ggccgaggtg ggcagatcac ctgaggtcag 14700
gagttcgaga ccagcctgtt caacatggtg aaaccccgtc tctactaaaa atacaaaaat 14760
tagccaggca tggtggtggg tgtctgtatc ccagctactt gggaggctaa ggcaggagaa 14820
tcgcttgaac ccaggaggtg gaggttgcag tgagctgaga tcgtgccact gcaatccagc 14880
ctgagtgata gagcgagatt ccatctcaaa aataaataag taaataacta gcagctgtaa 14940
atgtggctgt tgttcttcac ctccacactc agtgccactc cactccctcc ctccgtggtg 15000
tgaggggcct cactagctgt ctcctaggag gagcatggct gtgagattcc agctccatcc 15060
ttggccacgg ctcctggaga catcttagag gccaggatcc agaaggctcc cacacctcat 15120
ttgacagggg agaagctgtc agttccaggt cccccttgcac atcagggcca gagctgcgtt 15180
aggcctccag tctccaggcc actgggccag agctcacagg ctggcagagg gttagaactg 15240
ttactggtgg ctgggtgcag tggctcacgc ctgtaatctt agcactttgg gagggcaagg 15300
cgggaggatc atgaggtcag gacatcgaga ccatccttgc taacacggtg aagccccgtc 15360
tctactaaaa ctacaaaaaa ttagccgggc gtggtggcag gcgcctgtag tcccagctac 15420
tcaggaggct gaggcaggag aatggcgtga acccgggagg cggagcttgc agtgagccga 15480
gattgcgcca ctgcactcca gcctgggcaa tagagcgaga ctccgtctgg aaagaaaaaa 15540
aaaaaaaaga gctgttactg ttgacagtag catgaggtag accatggcct gcaccaaaat 15600
gggggagtgg agtgccactg aggccagaag gaaccacacc ctcaagggtg gggagttatg 15660
gtatgggggg tcctaggcat ggagtctttt aattctttag acaatcctgg gagcaactgt 15720
ccctgtttca cagagggcgg ggccacacag ctggtgagtg ggcagccaag actctgttca 15780
agtttgtgtg ggtccaacac ttgcggccac ggtggagggg catctgagcc aggcctcaga 15840
gagtggcggg ggaagttggg tggggaagtg tgcccttctc attcctctga ggctcatcct 15900

cttggtgcct ctctttcatg gaaagggata ataaggttat tgtgaggatc ccctgagttc 15960

gtatattcag acgcttagac agagccaggc acagagaagg gcccggggtt ggctagtttg 16020

attgctggtg taattgctaa tatcttccag tttgtattgg tcaaggttct gcagagaagc 16080

agaaccagta ggatgtatat attaagagtt tcaagctcat gtgaccgtgc gggctggcaa 16140

gtctgaaatc cgcagggcag gccaggcagg ctggcaattc ctgcagaatt tgatgttgca 16200

atactgagtc ctaaggcagt cctggggcag aattccttct tccctgggag gcctcagtct 16260

gttctcttaa ggccttcaac tgattaaatg aggcctgccc aagttataga gagtaacctg 16320

ccttactccg tcttctgatt taaatgttag tcacatctaa aaaatatttt cgcagcagca 16380

tttccactgg cttttgacca aacatcaggc cacaaagttg atccccaaaa ttaaccatca 16440

ctctgtgcct gtaagggagg ggctgggaaa ggggagcagg tctccccaag gggtgacctt 16500

ggctttgttc ctcccaggcc tggagtttat tcggaaaagc cagctggtcc agcctgtggg 16560

gccactggtg gtgctgctgc ccctggcggg tgggtacagc cgcgtcctca acgccgcctg 16620

ccagcgcctg gcgagggctg gggtcgtgct ggtcaccgct gccggcaact tccgggacga 16680

tgcctgcctc tactccccag cctcagctcc cgaggtaggt gctggggctg ctgccccaag 16740

gcgcgggtag ggggcggagg gcggagggcg gagggagggc gggcgggcag gcgggcttct 16800

tgtggcacgt gggcttcttg tggcacgttc ctggaggccg aacccttctg gctttggaag 16860

gagtcgtcag agacccccgc catgcgggag gctggggagg aaggggctcg aaacctccat 16920

catcgcagag tctgaatagc agtggccccg ccatgcgccc acgtagcggc gcctacgtag 16980

ccacgccccc acaccccgtc ctggccactc tccctcctga aggtcttctg gtacccgccc 17040

[0309]

cctccccatc tccatcccca ggccctgcgt cctctgccca atactctttg ggcctccctg 17100

ttgtccagct ctctccgcgg ctccatgact gacaacttga gcaaggctaa tgtgaatggg 17160

agcggttgag ggctcagacc tctcacccga ggaacatcca cagagtgtgc cgcatgcccg 17220

gtgcagtgtg gctgcgggga cacagacacg gagcctcggc cctgaggagc tgggggcagg 17280

tgaccgtccc tcctctgacc caccactcct ccagtgtcag gacactgcgg gtatctaggg 17340

gaaggaatct tgttccactt caagtctgga acttcaagtc tgtgtgtgtg cgtgcgcgcg 17400

cgcgcgttgg gggtgggggt tgcagagcag atgcgtacct gacagcggta acctaggtcc 17460

cccctggcct atcaaggctt ccctggcggc cgaatttaaa ggcatcaagc aaacaaagcc 17520

caacacatct ctgccttgtc ctctcagttt ccccccgtgg cacttagaac cacttgatac 17580

accgaatagt ttcctatctc ccccactagg atgtaaactc cacagggcca ttgggaatgc 17640

tgcctggcta tggtagggac agaggggagc accagggcgg ggcaggggtg ccagagttct 17700

gcctgggcag tcagattttc cttaggaggg gacatttgag tgggacccaa acaggtgtat 17760

agcagttgtc cagcccagct ggcaaggcct gagtctgcct ctgcaacccc tctcttgggc 17820

tcctttctct gccacccacc tcctcacctt tccaggtcat cacagttggg gccaccaatg 17880

cccaagacca gccggtgacc ctggggactt tggggaccaa ctttggccgc tgtgtggacc 17940

tctttgcccc aggggaggac atcattggtg cctccagcga ctgcagcacc tgctttgtgt 18000

cacagagtgg gacatcacag gctgctgccc acgtggctgg taagtcacca ccccactgcc 18060

tcggccaccg tgatgctaac agccccttg gcagtcaggg tctgtgccgg gacctccagt 18120

gccaggctct gtgcaggggg accagagatg aagtaggcct gatggtgcct tcaaggacac 18180

tcagtctgat gagggaggcg agtgcacaga ggaaacacga ggtcagggct gtattagagg 18240

gagcccagag gaggcacctg cccagcccga gggtcagaga aggcatcttg gaggagggac 18300

atttgatcgg gagcttgatg gatgaatagg agttcacctg gccgataaga cagcaactac 18360

caaggcttag aggtgtgaga ggaggctgtc ttacctcact gagtaaggac tgcaggcggc 18420

ttaccttcga gaagagagct tagtgtctgt gtgcacgtgt gtttgtgtgt atgtgtgtgc 18480

gtgtgtgcac tggcaggagt cccctgctgg ggcaggaggg ccgggccatc accatcttic 18540

accattcacc cctgcaccag gcattgcagc catgatgctg tctgccgagc cggagctcac 18600

cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc aaagatgtca tcaatgaggc 18660

ctggttccct gaggaccagc gggtactgac ccccaacctg gtggccgccc tgccccccag 18720

cacccatggg gcaggtaagc aggatggcag ggtgggcaag tccaggctgg ggcttgggag 18780

gtctgtgtga ccttgacagt ctctcccttc tcccttgtct gtgtaaggag gatgacgcca 18840

ccttaaatag gattaaatga gaatggggct ctgaaagggc tgtgcaatat tttcataacg 18900

tgtttttata gagacagttg agtatgttct ttaagccctc ctctctccta ccatgaacta 18960

aagatttctg tggaggtccc ctcactccca gcacccccic ctcatcccag gccctttttg 19020

caggttggca gctgttttgc aggactgtat ggtcagcaca ctcggggcct acacggatgg 19080

ccacagccgt cgcccgctgc gccccagatg aggagctgct gagctgctcc agtttctcca 19140

ggagtgggaa gcggcggggc gagcgcatgg aggtgactgt accccicctt cgtgtgtgtg 19200

tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtcagtgct gggcccicag 19260

ggacccccag caagccccic catcctccag actccagctc ttctgtaagc ttacagggct 19320

[0310]

ggccagacca ggagtggggc actcctcact tcacgcggct gggggctgct ggagagagcc 19380

acagcgggaa gggtttccta gaggctgcag gacagtgctg gatggatttt caatgctcac 19440

ctgggtgtga gcgtgcggca gggccgcgtg agggtcagcg atctgctact ctggactcag 19500

ccatctctag gcccctctca ctcaggtgct ccatggttct gggagctgag aaatctcaaa 19560

ccagcaaaaa agtggaattg atgttgatgc tacaggatag tgcacagatg ccatctggtt 19620

gcagcatttt ggtggaaggg cagtgcccag ctaggagagt gaggaggggc aggcatttct 19680

ggcttgagga gatggggtct taatgctcgt gtgagaggca gagtgggtgg agtggagctg 19740

gctggatcct tgctttggcc tcctggattt ctctctatct ccattttgaa accactctgt 19800

gtttggaaga acttttgagt attcagagct gcccactggc agaacagtct tccttgggca 19860

ggagtgagct ccttgtcccc agaaggctgg gtctggctgg cccctggcag ggacactgat 19920

gagggtgctt gagttgatcc tgtctagtcc ctttctgtgt tttcaaagcc cattctaaag 19980

cagattccca tttccgtctt tgactctaag gcccaagggg gcaagctggt ctgccgggcc 20040

cacaacgctt ttgggggtga gggtgtctac gccattgcca ggtgctgcct gctaccccag 20100

gccaactgca gcgtccacac agctccacca gctgaggcca gcatggggac ccgtgtccac 20160

tgccaccaac agggccacgt cctcacaggt aggaggctgg gcttgccctg gggtgaggag 20220

gggtctcttt ctccttatgc acccactgcc cgcgaggctt ggtcctcaca agtgtgatcc 20280

atgagactca agcctgactt gcagttccat actctggttc tgccacttcc atgccctttg 20340

agcctgggca ggtgacctta cttctcctca tctcagcttc ctcctccata agagggaaaa 20400

aggtattacc tgcctcattg tgttgcaagg agatgggcag catctagggc actggcctgg 20460

agtatcgcag gtgctttgcc taaggtggtg cagtccagga gaggcagctc cagagagagg 20520
cccccggctg gggctgaaag gagggcagac ctcggtttga atttcaccct gccgctctat 20580
agctgtgtga cttgggcaaa ttacttaaca tctctgtatg aggaaatgat gagtgctaag 20640
cacttagctt agtgccggga caatataaat tctagctatc gttactattg ttttcatcac 20700
ccgttgcttt aaaatccagc ctctggtata ggcaactatt gacgggctac cctgtgtcga 20760
aaacatgccc aggcaggtag caggaagtca cagatgggga cctcttgggg catcaaggga 20820
tggtgccctg aggctgagct gttctggttg ggtggagcat gagaggtctg ggaagacagt 20880
gggactccag cctggaataa gaggctcaga gttgattctc gtctgagcac gtccagggga 20940
accactgagg gtttgggaac aggagagtga gggtgagaac ctggttctgg gcacagcagg 21000
ctggcatgta ggatggatgt tcaggaaaga tgagcatagt caggtggctg gtgcccttgt 21060
ccaggggaga ggctccgtca ggttcagggg tcctggcttg gagggaagtc cgccatgctc 21120
taatcacgct ccccttgga agtgctcagc cgatgagctc acaggcacat gtcagtttga 21180
agtcatggaa tctgactcca tgaagcgcac ctcaaagagc accattttgc agctaaggga 21240
actgcaggct ggacatgctg agtggctgcc ccgagccctt gcagctagga catagagaat 21300
gctagtaacc acaaccctac catgttcaga gcacatgcca ggctccatgc tggggcttcg 21360
cacgtgtcat cttcacagtg tccctgtgag taggtgtggt ttctctttcc atcttacaaa 21420
tgagtaaaca gagcctcagt gtagctaagt aaccactatt ttaggtttct tagccaatgg 21480
gtgtgtctga ctcctaagcc catggagggc attctgaggt ggttcagaca gaccccggct 21540
taccttgaa cttctgcctg ctggctgcat agggaggggc tgggggagt ttgagcatct 21600
[0311] caggccatag agcccctgcc tcactgtctc catctctggg tggaaagatg gtgttttccc 21660
tgagaaacta aggctcagag aggttgaatg gctctcccaa ggtcacacag ctggtcagct 21720
gcagagttga gaacacagga gtcctggtgc tcaggccagc atctcttttt ttctttgagt 21780
tgtttctagg tttcctagct cttgcctcag accttaaaga gagagggtct gatggggatg 21840
ggcactggag acggagcatc ccagcatttc acatctgagc tggctttcct ctgccccagg 21900
ctgcagctcc cactgggagg tggaggacct tggcacccac aagccgcctg tgctgaggcc 21960
acgaggtcag cccaaccagt gcgtgggcca cagggaggcc agcatccacg cttcctgctg 22020
ccatgcccca ggtctggaat gcaaagtcaa ggagcatgga atcccggccc ctcaggagca 22080
ggtgaagagg cccgtgaggc cgggtgggtg gggtgctgcg tgtctctcct gcacagcttt 22140
tctgtgtcag tttgtgccac caccataccg ccatgcatca gggtggcggt ttgccaggta 22200
gatgctgtgg gcagcttccg ccattgtgtg gacagcatgt atatgtgtct ctgtgtggct 22260
gggtctgttt ttgcttttgt ccagatcagt aaggtttgct acctgggtac cccactccac 22320
ttggagtaga atgtgcataa atatggcata aagaaatgca atatgcatgc atttattgat 22380
tgatctattt ttttctgaga tggggtcttg ctgtgttgcc caggctggtc tcaaattcct 22440
gggctcaagc aatcctctgg tctcagcctc cccaagtgtt gggattatag gcatgagccg 22500
ctgcacctgg cctctctgat ctatttaaca aacctgctgg gagggtctca gggtcaggag 22560
cagcactggg ctctgaggac acagagctca ctcagccgtg acccagaggg ggtgcctgag 22620
ctgcatgctg aaggttgtta gcatgaccag caaggcaaga aaaggccctg ccgagattag 22680
caaggcatgt gccaagccct ggaatgtgac agccgggcct tctagaaacc tgagtgtata 22740

[0312]

actctcctta aaagccagta ggagctcctc aaaaggcagc cctaaggagt ccactcttaa 22800
atgaactcag agtcagtttt aaaatgcaag tctgtgttga ttctggtctg gatggtgcat 22860
tcctcgagag caaaagacag tcttggtctt ggatccactt gccctgggta cactgagggc 22920
tgctaggttc cagglgctct tcclggcact ggggagggat acaggcccaa gagacatgct 22980
gttctccctc ctggagcatc tattttagtg gaggaagaca gaaaacaaac cattaatata 23040
gagtactgaa aagatgcgat ggagaaaact atagcaagga agggaatggg gtgggagaga 23100
ggtcaggaga ggtctcgctg acaaggtgga cgaaacaggc catgaggcag agaacatgtt 23160
ccaggcaaag caaaggcccc caggtgggga tgtgcaggga gtaccaggaa accagagagg 23220
tgggaatagt tatgagatgg ggggtgcctc agaggggaca gggccaagtc aggtgagacc 23280
tgagggtcac agtcagcagt gagctggggc catgcagggg tctggcctca gaggagtgtg 23340
gtctggcctg gatctgaacc tctcactgtg gcctagctgc tgagctgaga agagatgaca 23400
aggaccttgg gcagaagcag ggagactgga gggaggcggt ggagggtcca ggcgttgggg 23460
cggggctcag gctggagtct gaagggagcc tgcaggcctg gtgggtggat gtgggtggga 23520
gagggggagg atggcaccaa ggctcgggcc cctggacaga tggagttgcc attaagtggg 23580
atggggcagg ctatggggcc atcagtttca gagggatgag tttggcactg gcatggtagg 23640
catctgtcta tctccacggc cctcaaacca ggcatgaagc aggagctcac gtgtttggtc 23700
agccatggtg cagaaccgcc tgggtgggag gtgcggggtg ggagatacac ggttgtgtcc 23760
caaatgggct ctgagccagc gagggccgtc tgcactttgg cctcacagaa ggatgtcgga 23820
gggagaaatg aagtgtgggt gggggtcccg ggccacgcta gacatgtgct ttcttttcct 23880
cgggctctgg caggtgaccg tggcctgcga ggagggctgg accctgactg gctgcagtgc 23940
cctccctggg acctcccacg tcctgggggc ctacgccgta gacaacacgt gtgtagtcag 24000
gagccgggac gtcagcacta caggcagcac cagcgaaggg gccgtgacag ccgttgccat 24060
ctgctgccgg agccggcacc tggcgcaggc ctcccaggag ctccagtgac agccccatcc 24120
caggatgggt gtctggggag ggtcaagggc tggggctgag ctttaaaatg gttccgactt 24180
gtccctctct cagccctcca tggcctggca cgaggggatg gggatgcttc cgcctttccg 24240
gggctgctgg cctggcccct gagtggggca gcctccttgc ctggaactca ctcactctgg 24300
gtgcctcctc cccaggtgga ggtgccagga agctccctcc ctcactgtgg ggcatttcac 24360
cattcaaaca ggtcgagctg tgctcgggtg ctgccagctg ctcccaatgt gccgatgtcc 24420
gtgggcagaa tgacttttat tgagctcttg ttccgtgcca ggcattcaat cctcaggtct 24480
ccaccaagga ggcaggattc ttcccatgga taggggaggg ggcggtaggg gctgcaggga 24540
caaacatcgt tgggggggtga gtgtgaaagg tgctgatggc cctcatctcc agctaactgt 24600
ggagaagccc ctgggggctc cctgattaat ggaggcttag ctttctggat ggcatctagc 24660
cagaggctgg agacaggtgc gcccctggtg gtcacaggct gtgccttggt ttcctgagcc 24720
acctttactc tgctctatgc caggctgtgc tagcaacacc caaaggtggc ctgcggggag 24780
ccatcaccta ggactgactc ggcagtgtgc agtggtgcat gcactgtctc agccaacccg 24840
ctccactacc cggcagggta cacattcgca cccctacttc acagaggaag aaacctggaa 24900
ccagaggggg cgtgcctgcc aagctcacac agcaggaact gagccagaaa cgcagattgg 24960
gctggctctg aagccaagcc tcttcttact tcacccggct gggctcctca tttttacggg 25020

[0313]

taacagtgag gctgggaagg ggaacacaga ccaggaagct cggtgagtga tggcagaacg 25080

atgcctgcag gcatggaact ttttccgtta tcacccaggc ctgattcact ggcctggcgg 25140

agatgcttct aaggcatggt cgggggagag ggccaacaac tgtccctcct tgagcaccag 25200

ccccacccaa gcaagcagac atttatcttt tgggtctgtc ctctctgttg ccttttttaca 25260

gccaactttt ctagacctgt tttgcttttg taacttgaag atatttattc tgggttttgt 25320

agcattttta ttaatatggt gacttttttaa aataaaaaca aacaaacgtt gtcctaac 25378

抗体重链蛋白质特征

序列名称	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SYWMT	WVRQAPGKGLEYIG	IISSSGSTYYATWAKG
Ab2	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SYAMS	WVRQAPGKGLEWIG	IIDAIDNTYYASWAKG
Ab3	QSVEESGGRLVTPGGSLTLTCTASGFSLS	SYIMS	WVRQAPGKGLEWIG	IIYPSGSTYYASWAKG
Ab4	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLS	SYAMI	WVRQAPEKGLEYIG	YIGGIDSTYYASWAKG
Ab5	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SYAMS	WVRQAPGKGLEWIG	IISNSGTTYYASWAKG
Ab6	QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFS	SNYWIC	WVRQAPGKGLEWIG	CIRDGGGTYYASWAKG
Ab7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SNYWIC	WVRQAPGKGLEWIG	CIRDGGGTYYASSAKG
Ab8	QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFT	SDYYMC	WVRQAPGKGLEWIG	CISTGDGSTYYASWAKG
Ab9	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLS	SYAMG	WVRQAPGKGLEYIG	IIVSYGPTYYASWAKG
Ab10	QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFS	SSYWIC	WVRQAPGKGLEWIA	CIRAGGGNYYANWAKG
Ab11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SSYWIC	WVRQAPGKGLEWIA	CIRAGGGNYYANSAKG
Ab12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SSYWIC	WVRQAPGKGLEWIA	CIRAGGGNYYANSAKG
Ab13	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLS	TYGVG	WVRQAPGKGLEYIG	IISSSGSTYYASWAKG
Ab14	QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTGSGFSFS	SIAYMC	WIRQAPGKGLEWIG	CIGSGSGNTYYANWAKG
Ab15	QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFS	SSYWIC	WVRQAPGKGLEWIA	CIDAGNSGSTYYASWAKG
Ab16	QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFS	SDYWIC	WVRQAPGKGLEWIG	CIRDGGGSYYANWAKG
Ab17	QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFS	SSYWIC	WVRQAPGKGLEWIG	CIRPGSADYYASWAKG
Ab18	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SNYWIC	WVRQAPGKGLEWIG	CIRDGGGTYYASSAKG
Ab19	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLS	SYAMG	WVRQAPGKGLEYIG	IIVSYGPTYYASWAKG
Ab20	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLS	SYAMG	WVRQAPGKGLEYIG	IIVSYGPTYYASWAKG
Ab21	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SYAMN	WVRQAPGKGLEWIG	AIRSSGATFFASWVNG
Ab22	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	SYAMN	WVRQAPGKGLEWIG	AIRSSGATFFASSVNG
Ab23	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSFS	SGYYMC	WVRQAPGKGLEWIA	CIYAGSGGSTFFANWAKG
Ab24	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSFS	SGYYMC	WVRQAPGKGLEWIA	CIYAGSGGSTFFANWAKG

图1A

抗体重链蛋白质特征

序列名称	FR3	CDR3	FR4
Ab1	RFTISKTSSTTVDLEITSPTTEDTATYFCAR	DSAFSSGLEFNI	WGPGTLVTVSS
Ab2	RFTISKTSTTVDLKMTSLTTGDTATYFCAR	ASILGYSIATGFNI	WGPGTLVTVSS
Ab3	RFTISKTSTTVDLKITSPTVEDTATYFCAR	GGAVAILNL	WGPGTLVTVSS
Ab4	RFTISKTSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCGR	WSGTSGYNTI	WGPGTLVTVSS
Ab5	RFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAR	GIYWYWRVFNL	WGPGTLVTVSS
Ab6	RLTISMTSSTTVTLQLNSLTAADTATYFCAS	DIMDGWLGQFNL	WGPGTLVTVSS
Ab7	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS	DINDGWLGQFNL	WGQGTLVTVSS
Ab8	RFTISKPSSTTVTLQMTRLTAADTATYFCAR	DRYYSYAYGAYVYASDL	WGPGTLVTVSS
Ab9	RFTISKTSTTVDLKITSPTAEDTATYFCAR	DLDAMSSGYYGCFNI	WGQGTLVTVSS
Ab10	RFTISRTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAS	DIMDGWLGQFNL	WGPGTLVTVSS
Ab11	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS	DINDGWLGQFNL	WGQGTLVTVSS
Ab12	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS	DINDGWLGQFNL	WGQSTLVTVSS
Ab13	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	DWSSITGYIGYIFNM	WGPGTLVTVSS
Ab14	RFTISKSSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAS	DTNNGWLGQFNL	WGQGTLVTVSS
Ab15	RFTISKASSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAS	DLNDGWLGQFNL	WGPGTLVTVSS
Ab16	RLTISMTSSTTVGLKMTSLTAADTATYFCAS	DINDGWLGQFNL	WGPGTLVTVSS
Ab17	RFTISRASSSTVTLQMTSLTAADTATYFCAS	DINDGWLGQFNL	WGPGTLVTVSS
Ab18	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS	DINDGWLGQFNL	WGQGTLVTVSS
Ab19	RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCAR	DLDAQSSGYYGAFNI	WGQGTLVTVSS
Ab20	RFTISRDNSKSTVYLQMNSLRAEDTATYFCAR	DLDAQSSGYYGAFNI	WGQGTLVTVSS
Ab21	RFTISKTSTTVDLKITSPTPEDTATYFCAR	DTNDGWYINRLIDL	WGPGTLVTVSS
Ab22	RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DTNDGWYINRLIDL	WGQGTLVTVSS
Ab23	RFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAR	DGGYAGYGYAFFNL	WGPGTLVTVSS
Ab24	RFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAR	DGGYAGYGYAFFNL	WGPGTLVTVSS

图1B

抗体重链蛋白质特征

恒定区

序列名称	
Ab1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab3	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab4	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab5	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab6	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab7	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab8	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab9	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab10	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab11	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab12	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab13	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab14	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab15	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab16	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab17	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab18	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab19	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab20	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab21	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab22	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab23	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab24	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL

图1C

抗体重链蛋白质特征

序列名称	恒定区
Ab1	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab2	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab3	GTQTYICNVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab4	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab5	GTQTYICNVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab6	GTQTYICNVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab7	GTQTYICNVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab8	GTQTYICNVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab9	GTQTYICNVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab10	GTQTYIINVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab11	GTQTYICNVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab12	GTQTYICNVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab13	GTQTYIINVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab14	GTQTYICNVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab15	GTQTYICNVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab16	GTQTYIINVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab17	GTQTYIINVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab18	GTQTYIINVMHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab19	GTQTYIINVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab20	GTQTYIINVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab21	GTQTYICNVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab22	GTQTYIINVMHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab23	GTQTYICNVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab24	GTQTYICNVMHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH

图1D

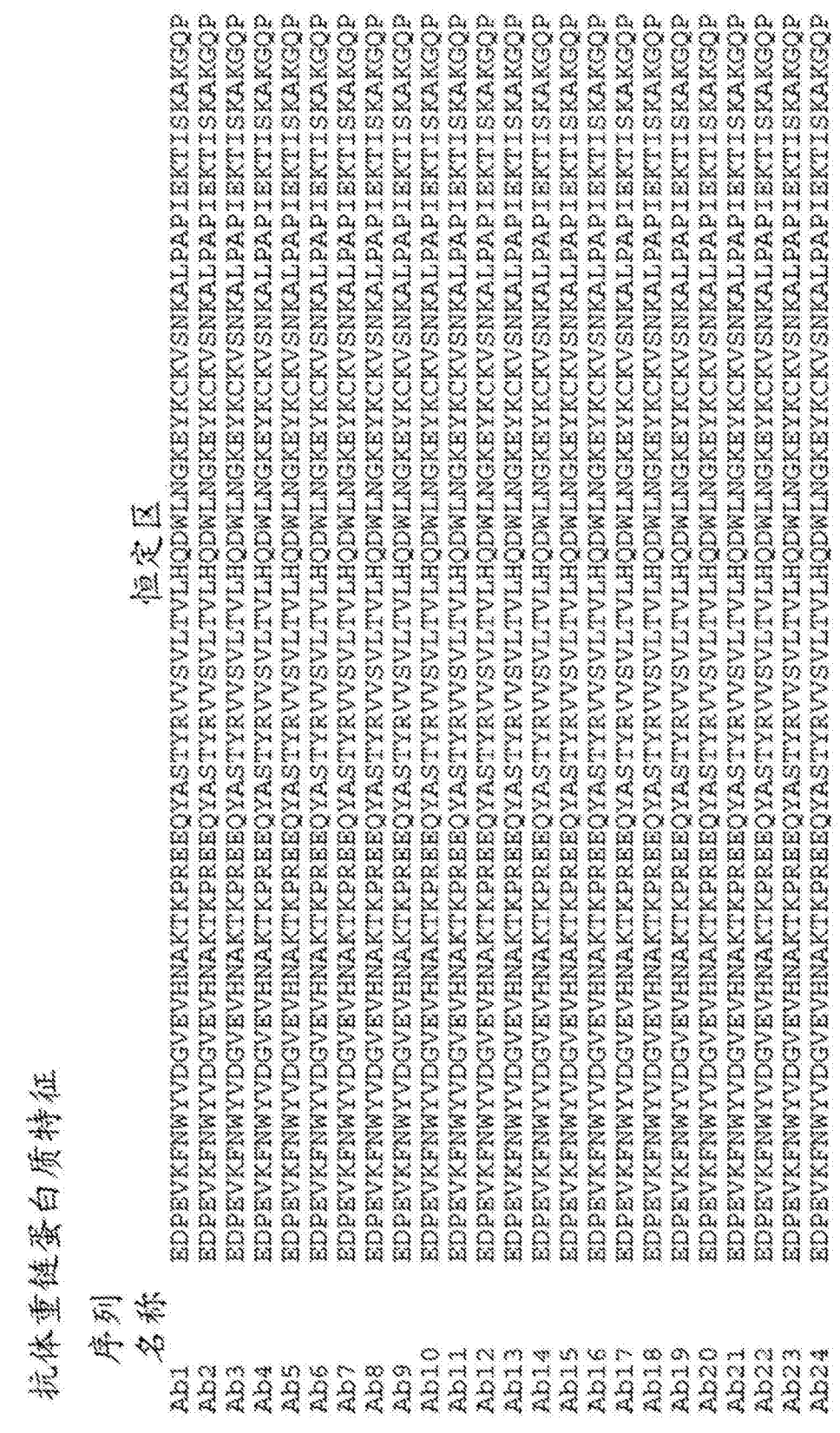

抗体重链蛋白质特征
序列名称
恒定区
Ab1 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab2 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab3 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab4 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab5 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab6 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab7 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab8 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab9 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab10 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab11 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab12 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab13 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab14 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab15 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab16 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab17 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab18 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab19 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab20 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab21 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab22 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab23 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
Ab24 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP

图1E

抗体重链蛋白质特征

序列名称	恒定区
Ab1	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab2	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab3	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab4	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab5	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab6	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab7	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab8	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab9	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab10	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab11	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab12	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab13	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab14	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab15	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab16	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab17	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab18	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab19	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab20	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab21	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab22	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab23	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab24	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

图1F

抗体重链蛋白质特征

序列名称	恒定区	
Ab1	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:1)
Ab2	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:41)
Ab3	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:81)
Ab4	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:121)
Ab5	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:161)
Ab6	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:201)
Ab7	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:241)
Ab8	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:281)
Ab9	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:321)
Ab10	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:361)
Ab11	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:401)
Ab12	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:441)
Ab13	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:481)
Ab14	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:521)
Ab15	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:561)
Ab16	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:601)
Ab17	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:641)
Ab18	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:681)
Ab19	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:721)
Ab20	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:761)
Ab21	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:801)
Ab22	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:841)
Ab23	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:881)
Ab24	QGMVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ_ID_NO:921)

图1G

抗体轻链蛋白质特征

序列名称	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	AYDLTQTPASVEVAVGGTVTIKC	QASQSVYSNWLS	WYQQKPGQPPKLLIY	DASDLAS
Ab2	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKC	QASQSISSHLA	WYQQKSGQPPKLLIY	RASTLES
Ab3	AVLTQTPSPVSAAVGGTVTISC	QSSQSVYHNNLLS	WYQQKPGQPPKLLIY	DASKLTS
Ab4	DVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKC	QASQSIYSNLA	WYQQKPGQPPKLLIY	GASNLAS
Ab5	AVLTQTPSPVSAAVGGTVTINC	QASQSVYNNLLS	WYQQKPGQPPKLLIY	DASNLAS
Ab6	ADIVMTQTPASVEVAVGGTVTIKC	QASQSISAYLA	WYQQKPGQPPKLLIY	RAYTLAS
Ab7	ADIVMTQSPSSLSASVGDRVTIKC	QASQSISAYLA	WYQQKPGKVPKLLIY	RAYTLAS
Ab8	ADIVMTQTPASVSEPVGGTVTIMC	QASESIRNYLS	WYQQKPGQRPKLLIY	GASTLAS
Ab9	AVVLTQTPASVSAAVGGTVTIKC	QASQSISTALA	WYQQKPGQPPKLLIY	AASPLAS
Ab10	ANIVMTQTPASVEAAVGSTVTIKC	QASQSISNYLA	WYQQKPGQPPKLLIY	RTSTLAS
Ab11	ANIVMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSISNYLA	WYQQKPGKVPKLLIY	RTSTLAS
Ab12	ANIVMTQSPSSLSASVGDRVTIKC	QASQSISNYLA	WYQQKPGKVPKLLIY	RTSTLAS
Ab13	AFELTQTPSPVSAAVGGTVTIKC	QASQSISTALA	WYQQKPGQPPKLLIY	GASNLES
Ab14	ADIVMTQTPASVSAAVGGTVTINC	QASQSISSYLA	WYQQKPGQPPKLLIY	RASTLAS
Ab15	ANIVMTQTPSPVSGAVGGTVTIKC	QASQSISDYLA	WYQQKPGQPPKLLIY	RASTLAS
Ab16	ADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKC	QASQSISSYLA	WYQQKPGQPPKLLIY	RASTLAS
Ab17	ADVVMTQTPASVEAAVGSTVTIKC	QASLSIADYLA	WYLQKPGQPPKLLIY	RASTLAS
Ab18	ADIVMTQSPSSLSASVGDRVTIKC	QASQSISAYLA	WYQQKPGKVPKLLIY	RAYTLAS
Ab19	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	QASQSISTALA	WYQQKPGKAPKLLIY	AASPLAS
Ab20	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	QASQSISTALA	WYQQKPGKAPKLLIY	AASPLAS
Ab21	AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISC	QSSKSVYSNYLS	WFQQKPGQPPKFLIY	KASTLAS
Ab22	AVLTQSPSTLSASVGDRVTITC	QSSKSVYSNYLS	WFQQKPGKAPKFLIY	KASTLAS
Ab23	DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKC	QASERIYSGLA	WYQQKPGQPPKLLIY	GASTLAS
Ab24	DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKC	QASERIYSGLA	WYQQKPGQPPKLLIY	GASTLAS

图2A

抗体轻链蛋白质特征

序列名称	FR3	CDR3	FR4
Ab1	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC	QQGQSSSDIDNT	FGGGTEVVVK
Ab2	GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC	QQGYGVSDVDNG	FGGGTEVVVK
Ab3	GVSSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC	LGGYDDDADNG	FGGGTEVVVK
Ab4	GVSSRFKGSRSGTEYTLTISDLECADAATYYC	QCTGGGDSGNT	FGGGTEVVVK
Ab5	GVPDRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC	LGGYDDDADNA	FGGGTEVVVK
Ab6	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYC	QSYYSVTTINTYGNT	FGGGTEVVVK
Ab7	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	QSYYSVTTMTYGNT	FGGGIKVEIK
Ab8	GVPSRFKGSGSGTDFTLTISDLECADAATYYC	QSNYGISSRSYVNG	FGGGTEVVVK
Ab9	GVSSRFKSSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC	QSYYGSSNIA	FGGGTELEIL
Ab10	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYC	QSYYSVTTIVAYGNT	FGGGTEVVVK
Ab11	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	QSYYSVTTTVAYGNT	FGGGIKVEIK
Ab12	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	QSYYSVTLTVAYGNT	FGGGTKVEIK
Ab13	GVPSRFSGSGSGTQFTLTISDLECADAAIYYC	QSSYGSSTLA	FGGGTEVVVK
Ab14	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYC	QGYYSVTTMTYGNT	FGGGTEVVVK
Ab15	GVPSRFRGSGSGTEYTLTITDLECADAATYYC	QSYYSVLTMTYGNT	FGGGTEVVVK
Ab16	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC	QSYYSVTVTYGNT	FGGGTEVVVK
Ab17	GVPSRFKGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYC	QSYYSVTTMTYGNT	FGGGTEVVVK
Ab18	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	QSYYSVTTMTYGNT	FGGGIKVEIK
Ab19	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC	QSYYGSSNIA	FGGGTKVEIK
Ab20	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC	QSYYGSSNIA	PGGGTKVEIK
Ab21	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYC	AGGDTNISDNA	FGGGTEVVVK
Ab22	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC	AGGDTNIADNA	FGGGIKVEIK
Ab23	GVPSRFKGSGSGTDFTLTISDLECDDAATYYC	QCTYYGSSYPNV	FGGGTEVVVK
Ab24	GVPSRFKGSGSGTDFTLTISDLECDDAAIYYC	QATYYGSSYPNV	FGGGTEVVVK

图2B

抗体轻链蛋白质特征

序列名称	恒定区
Ab1	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab2	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab3	KTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab4	KTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab5	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab6	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab7	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab8	KTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab9	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab10	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab11	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab12	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab13	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab14	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab15	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab16	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab17	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab18	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab19	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab20	KTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab21	KTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab22	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab23	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab24	KTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK

图2C

抗体轻链蛋白质特征

序列名称	恒定区	
Ab1	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ_ID_NO:21)
Ab2	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFMRGEC	(SEQ_ID_NO:61)
Ab3	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ_ID_NO:101)
Ab4	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ_ID_NO:141)
Ab5	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFMRGEC	(SEQ_ID_NO:181)
Ab6	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFMRGEC	(SEQ_ID_NO:221)
Ab7	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ_ID_NO:261)
Ab8	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ_ID_NO:301)
Ab9	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFMRGEC	(SEQ_ID_NO:341)
Ab10	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ_ID_NO:381)
Ab11	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ_ID_NO:421)
Ab12	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFMRGEC	(SEQ_ID_NO:461)
Ab13	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFMRGEC	(SEQ_ID_NO:501)
Ab14	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSFVTKSFNRGEC	(SEQ_ID_NO:541)
Ab15	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ_ID_NO:581)
Ab16	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFMRGEC	(SEQ_ID_NO:621)
Ab17	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSFVTKSFMRGEC	(SEQ_ID_NO:661)
Ab18	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSFVTKSFNRGEC	(SEQ_ID_NO:701)
Ab19	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ_ID_NO:741)
Ab20	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFMRGEC	(SEQ_ID_NO:781)
Ab21	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFMRGEC	(SEQ_ID_NO:821)
Ab22	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ_ID_NO:861)
Ab23	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFMRGEC	(SEQ_ID_NO:901)
Ab24	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ_ID_NO:941)

图2D

抗体重链DNA特征

序列名称	FR1
Ab1	caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc
Ab2	caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc
Ab3	caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggatc
Ab4	caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggaa
Ab5	caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggat
Ab6	caggagcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctg
Ab7	gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctg
Ab8	caggaggagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctg
Ab9	caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctgga
Ab10	caggagcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggatccctgagactctcctgtgcagcctctg
Ab11	gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctg
Ab12	gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctg
Ab13	caggtggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggacacccctgagactctcctgcacagtctggaa
Ab14	caggagcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggatccctgagactctcctgtgcagcctctg
Ab15	caggagcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgaggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctg
Ab16	caggagcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggatccctgagactctcctgtgcagcctctg
Ab17	caggagcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgaggaggatccctgagactctcctgtgcagcctctg
Ab18	gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctg
Ab19	gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctg
Ab20	gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctg
Ab21	caggtgcagctggaggagtccgggggtcctggtccagcctggggacacccctgacactcacctgcacagtctctgga
Ab22	gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctg
Ab23	caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgcaagcctctgga
Ab24	caggtgcagctggaggagtccgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgcaagcctctgga

图3A

抗体重链DNA特征

序列名称	FR1	CDR1	FR2
Ab1	tctcccttcagt	agctactggatgcact	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaggattagttggaatagtggtcacatagactatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctgaggacacggccgtatattactgtgcaaaagatcgggcctggggcccagggaaccctggtcaccgtctcctca
Ab2	tctcccttcagt	agctatgccatgagc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagctattagtggtagtggtggtagcacatactacgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgaaagatcgtaactggggccaggggaccctggtcaccgtctcgagt
Ab3	tctcccttcagt	agctactacatgagc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtttcatacattagtagtagtggtagtaccatatactacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagacgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagatcgtgactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctca
Ab4	tcgacccttcagt	agctatggcatcagc	tgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagagatcgtgactggggccagggaaccctggtcaccgtctcgagt
Ab5	tctcccttcagt	agctatggcatcagc	tgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtctcaggattagttggaatagtggtcacatagactatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctgaggacacggccgtatattactgtgcaaaagatcgggcctggggcccagggaaccctggtcaccgtctcctca
Ab6	gatctccttcagt	agcaactatggcatgcac	tgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatcatatgatggaagtaataaatactatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagatcgtgactggggccagggaaccctggtcaccgtctcgagt
Ab7	gatcaccgttcagt	agcaactatggcatgcac	tgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatcatatgatggaagtaataaatactatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagatcgtgactggggccagggaaccctggtcaccgtctcgagt
Ab8	gatcttcttcact	agctatgccatgagc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagctattagtggtagtggtggtagcacatactacgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgaaagatcgtaactggggccaggggaccctggtcaccgtctcgagt
Ab9	tcgaccttcagt	agctatggcatgcac	tgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatcatatgatggaagtaataaatactatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagatcgtgactggggccagggaaccctggtcaccgtctcgagt
Ab10	gatctccttcagt	agcagttactggatgagc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtggccaacataaagcaagatggaagtgagaaatactatgtggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagatcgtgactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctca
Ab11	gatcaccgttcagt	agcagttactggatgagc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtggccaacataaagcaagatggaagtgagaaatactatgtggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagatcgtgactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctca
Ab12	gatcaccgttcagt	agcagttactggatgagc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtggccaacataaagcaagatggaagtgagaaatactatgtggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagatcgtgactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctca
Ab13	tcgacctcagt	acctatggtgtgggc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaggattagttggaatagtggtcacatagactatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctgaggacacggccgtatattactgtgcaaaagatcgggcctggggcccagggaaccctggtcaccgtctcctca
Ab14	gatctccttcagt	agcatggctacatgtgc	tgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtctcaggattagttggaatagtggtcacatagactatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctgaggacacggccgtatattactgtgcaaaagatcgggcctggggcccagggaaccctggtcaccgtctcctca
Ab15	gatctccttcagt	agcaggctacatgtgc	tgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtctcaggattagttggaatagtggtcacatagactatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctgaggacacggccgtatattactgtgcaaaagatcgggcctggggcccagggaaccctggtcaccgtctcctca
Ab16	gatctccttcagt	agtgattactggatgagc	tgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggccaacataaagcaagatggaagtgagaaatactatgtggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagatcgtgactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctca
Ab17	gatctccttcagt	agcagctactggatgagc	tgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggccaacataaagcaagatggaagtgagaaatactatgtggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagatcgtgactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctca
Ab18	gatcaccgttcagt	agcaactatggcatgcac	tgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatcatatgatggaagtaataaatactatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagatcgtgactggggccagggaaccctggtcaccgtctcgagt
Ab19	gaatcgaccttcagt	agctatggcatgagc	tgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtctcagctattagtggtagtggtggtagcacatactacgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgaaagatcgtaactggggccaggggaccctggtcaccgtctcgagt
Ab20	gaatcgaccttcagt	agctatggcaatgagc	tgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtctcaggattagttggaatagtggtcacatagactatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctgaggacacggccgtatattactgtgcaaaagatcgggcctggggcccagggaaccctggtcaccgtctcctca
Ab21	tctcccttcagt	agttatggcatgaat	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaggattagttggaatagtggtcacatagactatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctgaggacacggccgtatattactgtgcaaaagatcgggcctggggcccagggaaccctggtcaccgtctcctca
Ab22	gatctccttcagt	agctatggcaatgcac	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaggattagttggaatagtggtcacatagactatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctgaggacacggccgtatattactgtgcaaaagatcgggcctggggcccagggaaccctggtcaccgtctcctca
Ab23	tctcccttcagt	agctactacatgagc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtttcatacattagtagtagtggtagtaccatatactacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagacgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagatcgtgactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctca
Ab24	tctcccttcagt	agcggctacatgtgc	tgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtctcaggattagttggaatagtggtcacatagactatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctgaggacacggccgtatattactgtgcaaaagatcgggcctggggcccagggaaccctggtcaccgtctcctca

图3B

抗体重链DNA特征

序列名称	CDR2	FR3
Ab1	atcattagtagtggtagcacatactacgcgacctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaacct
Ab2	atcattgatgctattgataacacatactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaacct
Ab3	atcattatcctagtggtagcacatactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaacct
Ab4	catattggtggtattgatagcacatactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaacct
Ab5	atcattagtaatagtggtaccacatactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaacct
Ab6	tgcattcgtgatggtggtggcactactacgcgagctgggcgaaaggc	cgactcaccatctccatgacct
Ab7	tgcattcgtgatggtggtggcactactacgcgagctcctgctaaaggc	cgattcaccatctccagagaca
Ab8	tgcattcttactggtgatgggcagcacatactacgcgagcttgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaacct
Ab9	atcattgctagtcatgggcccacatactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccagagaca
Ab10	tgcattcgtgctggtgggtggaattactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccagaacct
Ab11	tgcattcgtgctggtgggtgggaattactacgctgaactcctgctaaaggc	cgattcaccatctccagagaca
Ab12	tgcattcgtgctggtgggtgggaattactacgctgaactcctgctaaaggc	cgattcaccatctccagagaca
Ab13	atcattagtagtggtagtgcacatactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaacct
Ab14	tgcattggttctggtaggtggaacactactacgcgaactgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaagct
Ab15	tgcattgatgctggtggtaaatagtggtagcactactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaggcct
Ab16	tgcattcgtgattggtggtggagttactacgcgaactgggcgaaaggc	cgactcaccatctccatgacct
Ab17	tgcattcgtccttggtattactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccagaggct
Ab18	tgcattcgtgatggtggccactactacgcgagctcctgctaaaggc	cgattcaccatctccagagaca
Ab19	atcattgttagtattatgggcccacatactacgcgagctgggcgctaaaggc	cgattcaccatctccagagaca
Ab20	atcattgttagtctatgggcccacatactacgctagcttgggctaaaggc	cgattcaccatctccagagaca
Ab21	gcattcgtagtagtggtgccacattcttcgcgagctgggtgaatggc	cgttcaccatctccaaaacct
Ab22	gcattcgtagtagtggtgccacattcttcgcgagctccgtgaatggc	agattcaccatctccagagaca
Ab23	tgcattatgctggtggtagtggtggtagcactttcttcgcgaactgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaacct
Ab24	tgcattatgctggtagtggtggtagcactttcttcgcgaactgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaacct

图3C

抗体重链DNA特征

序列名称	FR3
Ab1	cgtcgaccacggtggatctggaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga
Ab2	cgaccacggtggatctgaaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga
Ab3	cgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacagtccgaggacacggccacctatttctgtgccaga
Ab4	cgaccacggtggatctgaaaatgaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga
Ab5	cgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga
Ab6	cgtcgaccacggtgactctgaacagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgccagc
Ab7	atccaagaacaccctgtatcttcaaaatgaacagcctgagagctgaggacacggctgtgtattactgtgctagc
Ab8	cgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagcctgcggacacggccacctatttctgtgccaga
Ab9	cgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccggacggacaccgccacctatttctgtgccaga
Ab10	cgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgagc
Ab11	atccaagaacaccctgtatcttcaaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtactagc
Ab12	atccaagaacaccctgtatcttcaaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgctagc
Ab13	cgtcgaccacggtggaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga
Ab14	cgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgagc
Ab15	cgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgagc
Ab16	cgtcgaccacggtggaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgagc
Ab17	cgtcgtccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgagc
Ab18	atccaagaacaccctgtatcttcaaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgctagc
Ab19	atccaagaacaccctgtatcttcaaaatgaacagcctgagagctgaggacactgccacctatttctgtgccaga
Ab20	atccaagtccaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgccacctatttctgtgccaga
Ab21	cgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccggacacccgaggacacggccacctactactgtgccaga
Ab22	atccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgccaga
Ab23	cgtcgaccacggtggaaatgaccagtctgacaaccgcggacacggccacctatttctgtgga
Ab24	cgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgaga

图3D

抗体重链DNA特征

序列名称	CDR3	FR4
Ab1	gactctggcttactactctggtgaatccaacatc	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab2	gcctctatttctggtactacgtgggcttttaacatc	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab3	ggaggtgcttactactcaactg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab4	tggtccggtactatggttataaatccatc	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab5	ggaatatatggtactggagagtttttaactg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab6	gatatcaatgatgggtatggctggcaattcaactg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab7	gatatcaatgatgggtatggctggccaattcaactg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab8	gatcgatactatggtattatgggtgcttatgttatgctagcgactg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab9	gatctggatgctaatagtgggtattatggaatgctttaacatc	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab10	gatatcaatgatgggctatggccaattcaactg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab11	gatatcaatgatgggtatggccaattcaactg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab12	gatatcaatgatgggtatggccaattcaactg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab13	gatggttctagtactatgggtactatttaatatg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab14	gatactaatatgggctatggccaattcaactg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab15	gatctaatgatgggtatggccaattcaactg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab16	gatctaatgatgggtatggccaattcaactg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab17	gatctaatgatgggtatggccaattcaactg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab18	gatccaatgatgggtatggccaattcaactg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab19	gatctggatgctccaaagtatgggtactatggagctttaacatc	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab20	gatctggatgctccaaagtatgggtactatggagctttaacatc	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab21	gatctaatgatgggtatgtaatcgggtatggatcc	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab22	gatctaatgatgggtatgtaatcgggtatggatcc	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab23	gatgtggtatatgctatggctatgctttctttaactg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag
Ab24	gatggtggtatatgctatggctatgctttctttaactg	tggggccaggggaccacggtcaccgtctcctcag

图3E

抗体重链DNA特征

序列名称	FR4	恒定区
Ab1	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab2	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab3	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab4	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab5	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab6	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab7	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab8	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab9	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab10	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab11	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab12	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab13	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab14	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab15	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab16	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab17	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab18	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab19	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab20	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab21	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab22	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab23	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab24	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag

图3F

抗体重链DNA特征

序列名称	恒定区
Ab1	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab2	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab3	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab4	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab5	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab6	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab7	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab8	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab9	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab10	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab11	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab12	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab13	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab14	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab15	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab16	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab17	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab18	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab19	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab20	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab21	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab22	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab23	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
Ab24	cgggcccaaggtcaccgtctcctcagaggagtctgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccaaactaactccatggtgaccctgggatgcctggtcaagggctacttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtctgacctctacactctgagcagctcagtgactgtcccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaaggtggacaagaaaattgtgcccagggattgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctccctgtctccgggtaaa

图3G

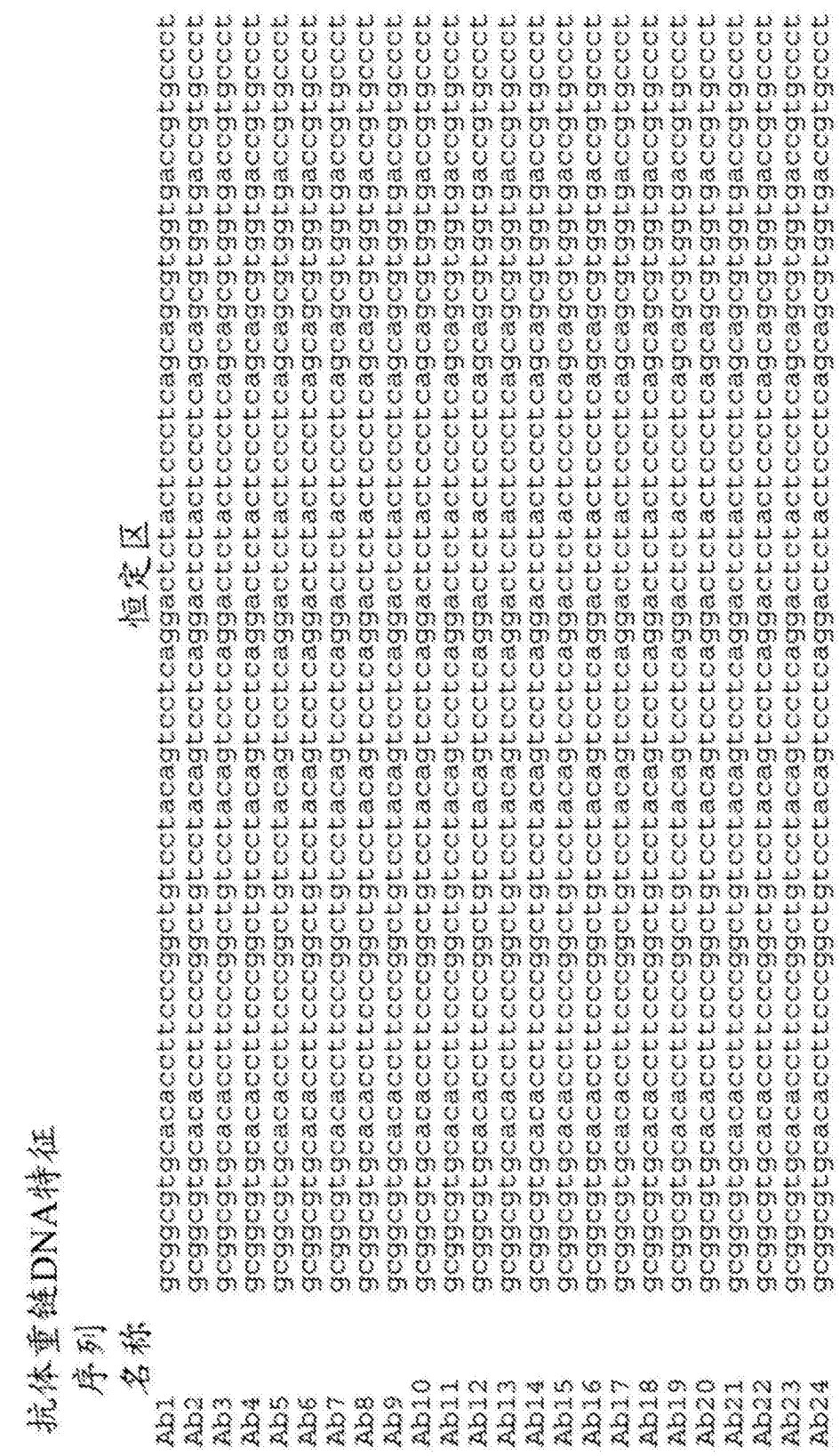

抗体重链DNA特征
序列
名称
恒定区
Ab1
Ab2
Ab3
Ab4
Ab5
Ab6
Ab7
Ab8
Ab9
Ab10
Ab11
Ab12
Ab13
Ab14
Ab15
Ab16
Ab17
Ab18
Ab19
Ab20
Ab21
Ab22
Ab23
Ab24

图3H

抗体重链DNA特征

序列名称	恒定区
Ab1	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab2	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab3	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab4	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab5	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab6	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab7	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab8	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab9	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab10	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab11	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab12	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab13	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab14	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab15	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab16	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab17	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab18	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab19	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab20	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab21	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab22	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab23	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag
Ab24	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagag

图3I

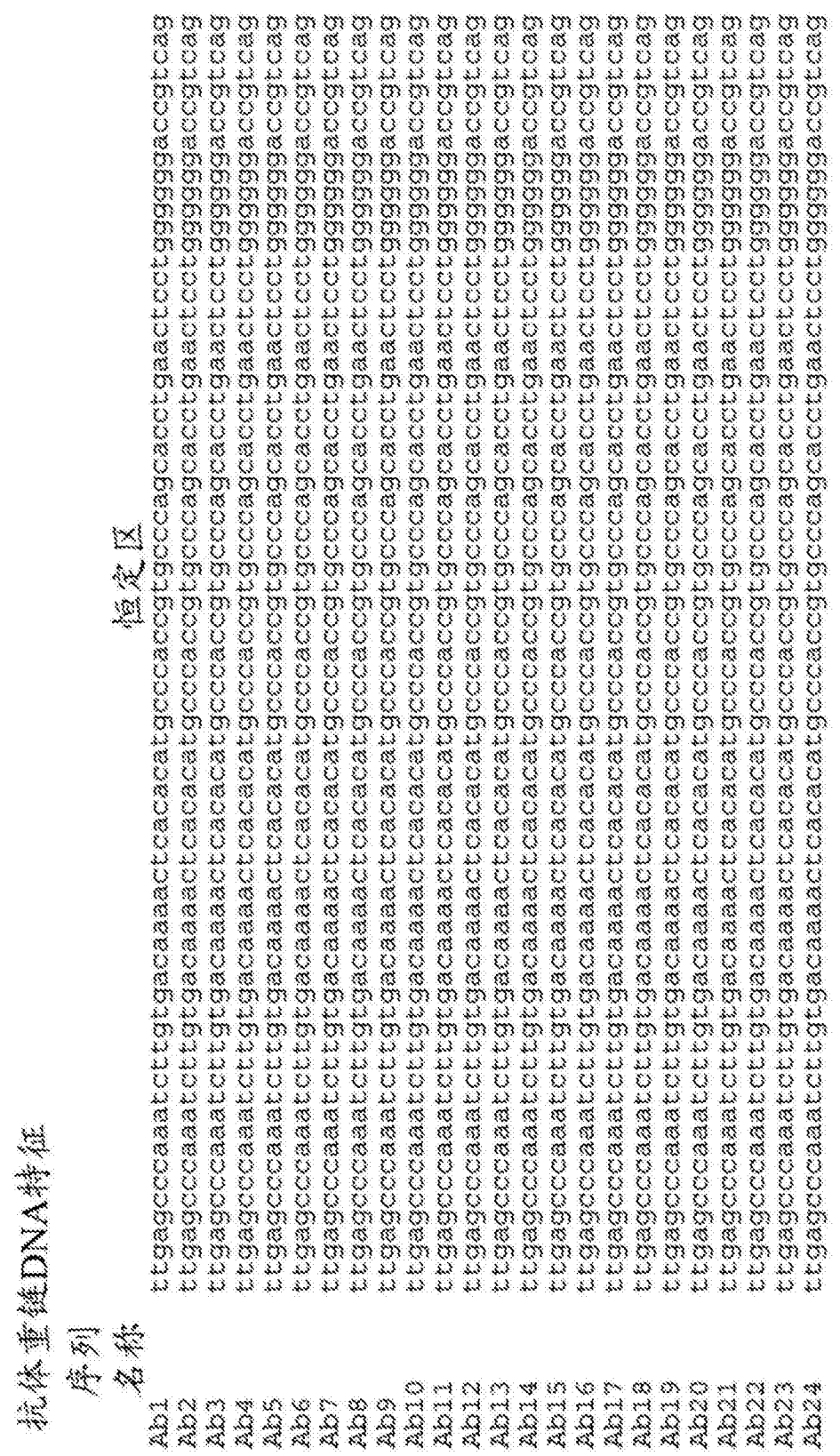

抗体重链DNA特征
序列
名称
恒定区
Ab1 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab2 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab3 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab4 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab5 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab6 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab7 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab8 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab9 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab10 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab11 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab12 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab13 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab14 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab15 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab16 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab17 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab18 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab19 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab20 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab21 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab22 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab23 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag
Ab24 ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcag

图3J

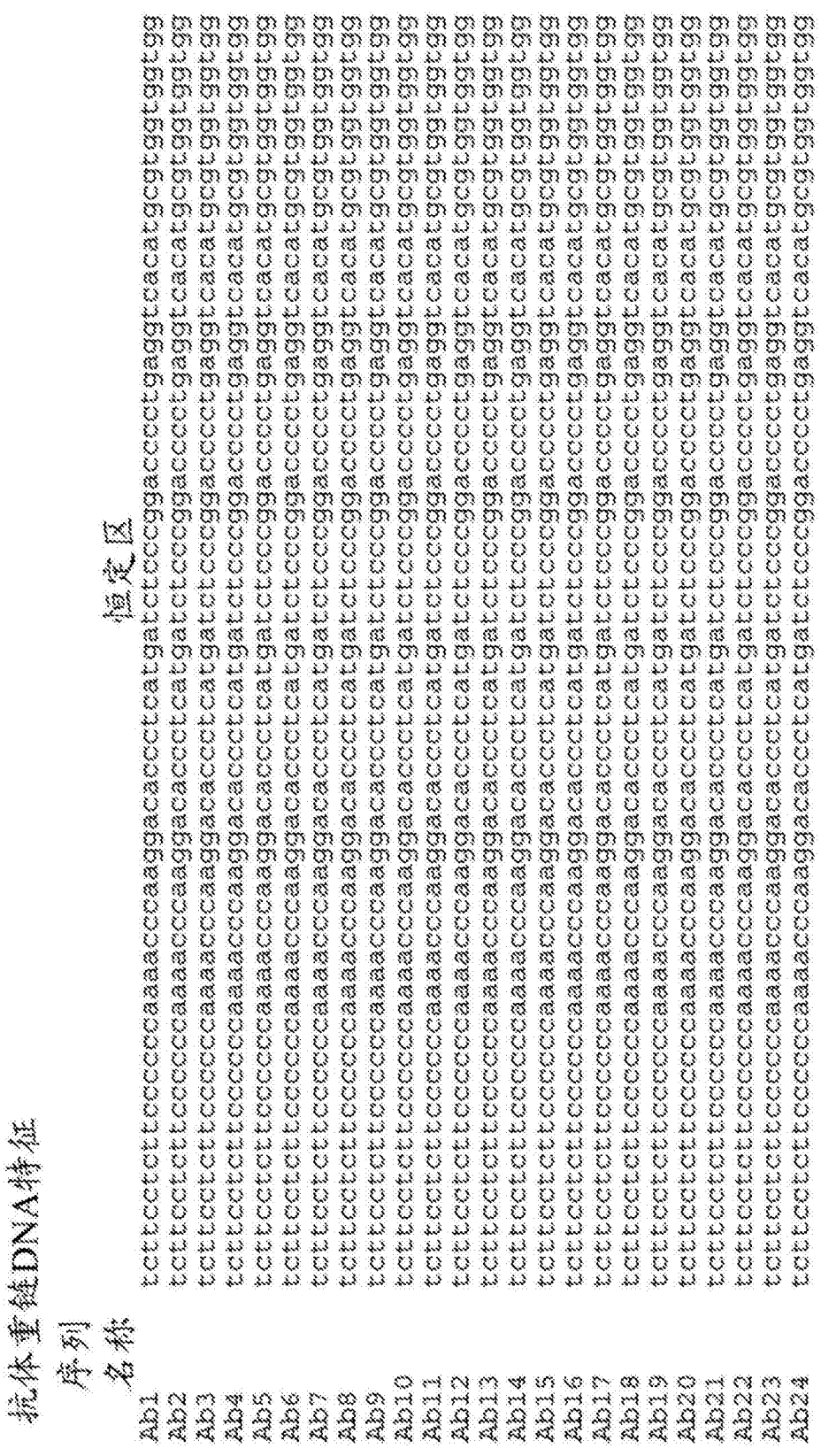

抗体重链DNA特征
序列
名称
恒定区
Ab1
Ab2
Ab3
Ab4
Ab5
Ab6
Ab7
Ab8
Ab9
Ab10
Ab11
Ab12
Ab13
Ab14
Ab15
Ab16
Ab17
Ab18
Ab19
Ab20
Ab21
Ab22
Ab23
Ab24

图3K

抗体重链DNA特征

序列名称	恒定区
Ab1	acgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab2	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab3	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab4	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab5	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab6	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab7	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab8	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab9	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab10	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab11	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab12	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab13	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab14	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab15	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab16	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab17	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab18	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab19	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab20	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab21	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab22	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab23	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
Ab24	acgtgagccacgaagaccctgaggttaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa

图3L

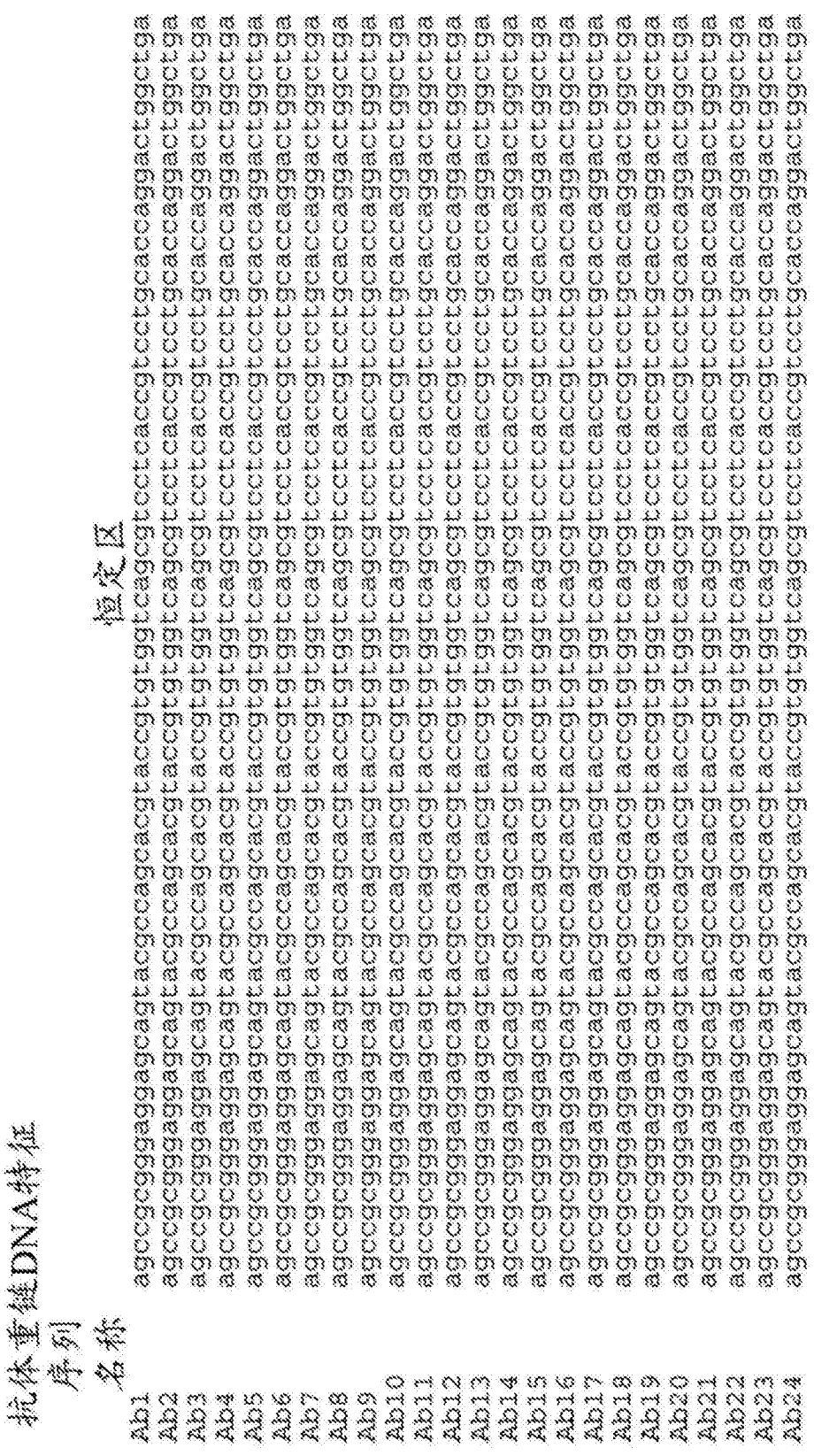

抗体重链DNA特征
序列
名称
恒定区
Ab1
Ab2
Ab3
Ab4
Ab5
Ab6
Ab7
Ab8
Ab9
Ab10
Ab11
Ab12
Ab13
Ab14
Ab15
Ab16
Ab17
Ab18
Ab19
Ab20
Ab21
Ab22
Ab23
Ab24

图3M

抗体重链DNA特征

序列名称	恒定区
Ab1	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab2	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab3	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab4	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab5	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab6	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab7	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab8	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab9	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab10	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab11	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab12	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab13	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab14	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab15	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab16	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab17	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab18	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab19	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab20	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab21	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab22	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab23	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
Ab24	atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca

图3N

抗体重链DNA特征	恒定区
序列名称	
Ab1	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab2	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab3	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab4	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab5	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab6	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab7	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab8	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab9	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab10	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab11	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab12	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab13	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab14	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab15	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab16	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab17	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab18	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab19	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab20	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab21	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab22	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab23	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
Ab24	aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc

图30

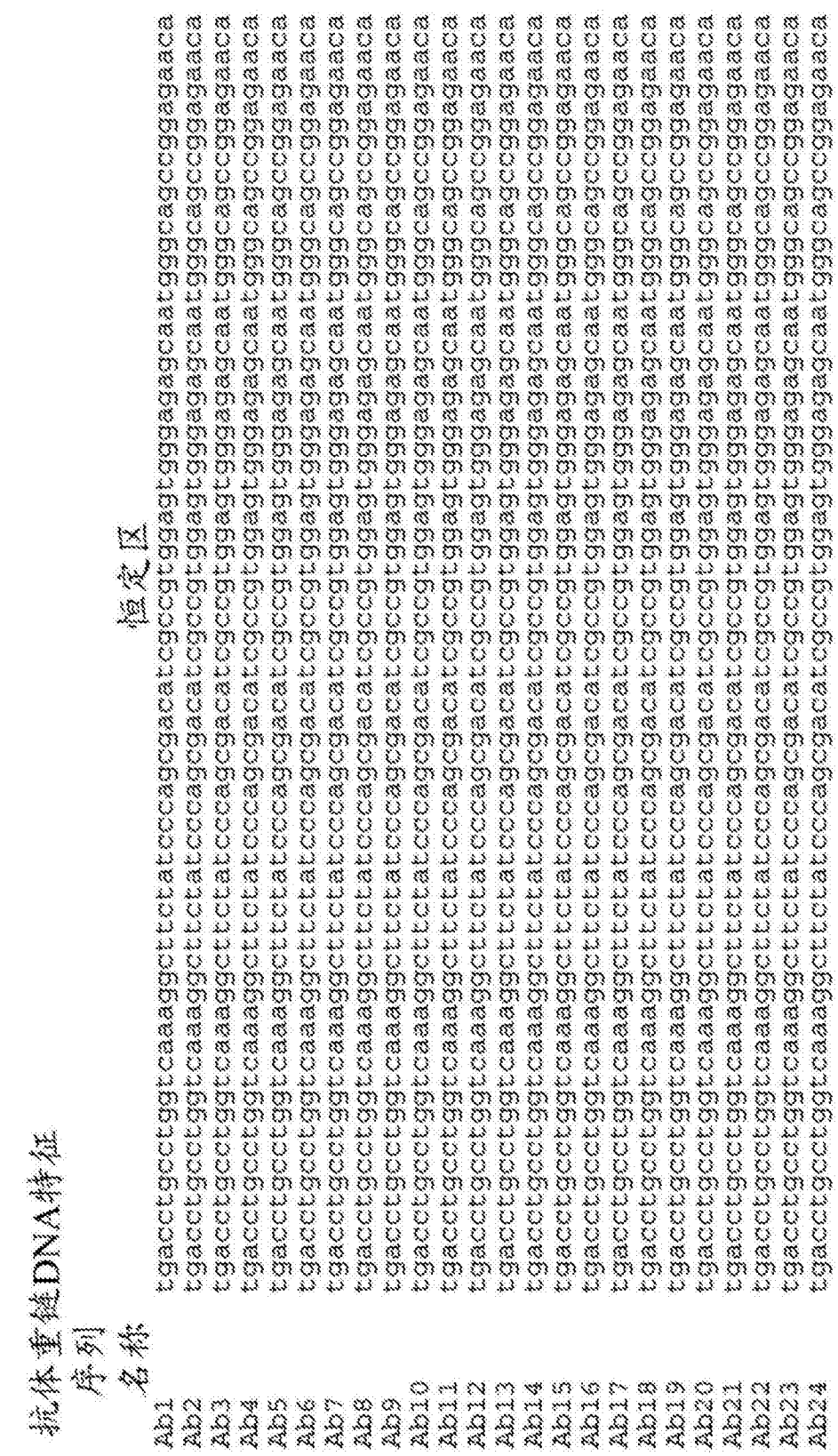

抗体重链DNA特征
序列
名称
恒定区
Ab1
Ab2
Ab3
Ab4
Ab5
Ab6
Ab7
Ab8
Ab9
Ab10
Ab11
Ab12
Ab13
Ab14
Ab15
Ab16
Ab17
Ab18
Ab19
Ab20
Ab21
Ab22
Ab23
Ab24

图3P

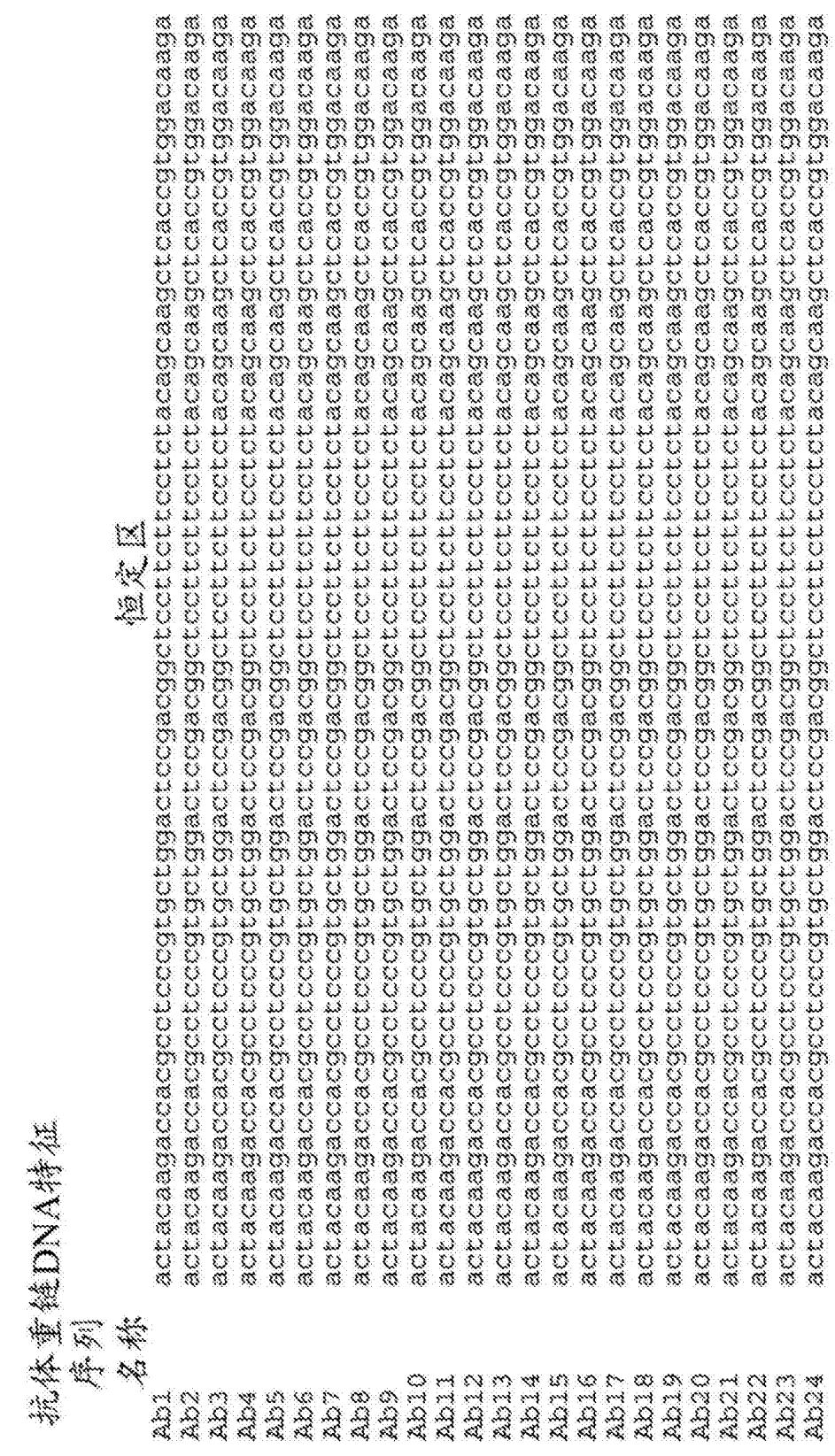

抗体重链DNA特征
序列
名称
恒定区
Ab1 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab2 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab3 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab4 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab5 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab6 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab7 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab8 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab9 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab10 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab11 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab12 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab13 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab14 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab15 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab16 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab17 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab18 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab19 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab20 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab21 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab22 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab23 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
Ab24 actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga

图3Q

抗体重链DNA特征序列名称	恒定区
Ab1	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab2	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab3	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab4	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab5	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab6	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab7	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab8	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab9	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab10	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab11	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab12	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab13	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab14	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab15	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab16	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab17	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab18	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab19	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab20	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab21	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab22	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab23	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga
Ab24	gcaggtggcaggaggaacgtcttccatgctgaggctctgcacaaccactacacggcagaaga

图3R

抗体重链DNA特征

序列名称	恒定区
Ab1	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:11)
Ab2	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:51)
Ab3	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:91)
Ab4	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:131)
Ab5	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:171)
Ab6	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:211)
Ab7	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:251)
Ab8	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:291)
Ab9	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:331)
Ab10	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:371)
Ab11	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:411)
Ab12	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:451)
Ab13	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:491)
Ab14	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:531)
Ab15	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:571)
Ab16	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:611)
Ab17	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:651)
Ab18	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:691)
Ab19	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:731)
Ab20	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:771)
Ab21	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:811)
Ab22	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:851)
Ab23	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:891)
Ab24	gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ_ID_NO:931)

图3S

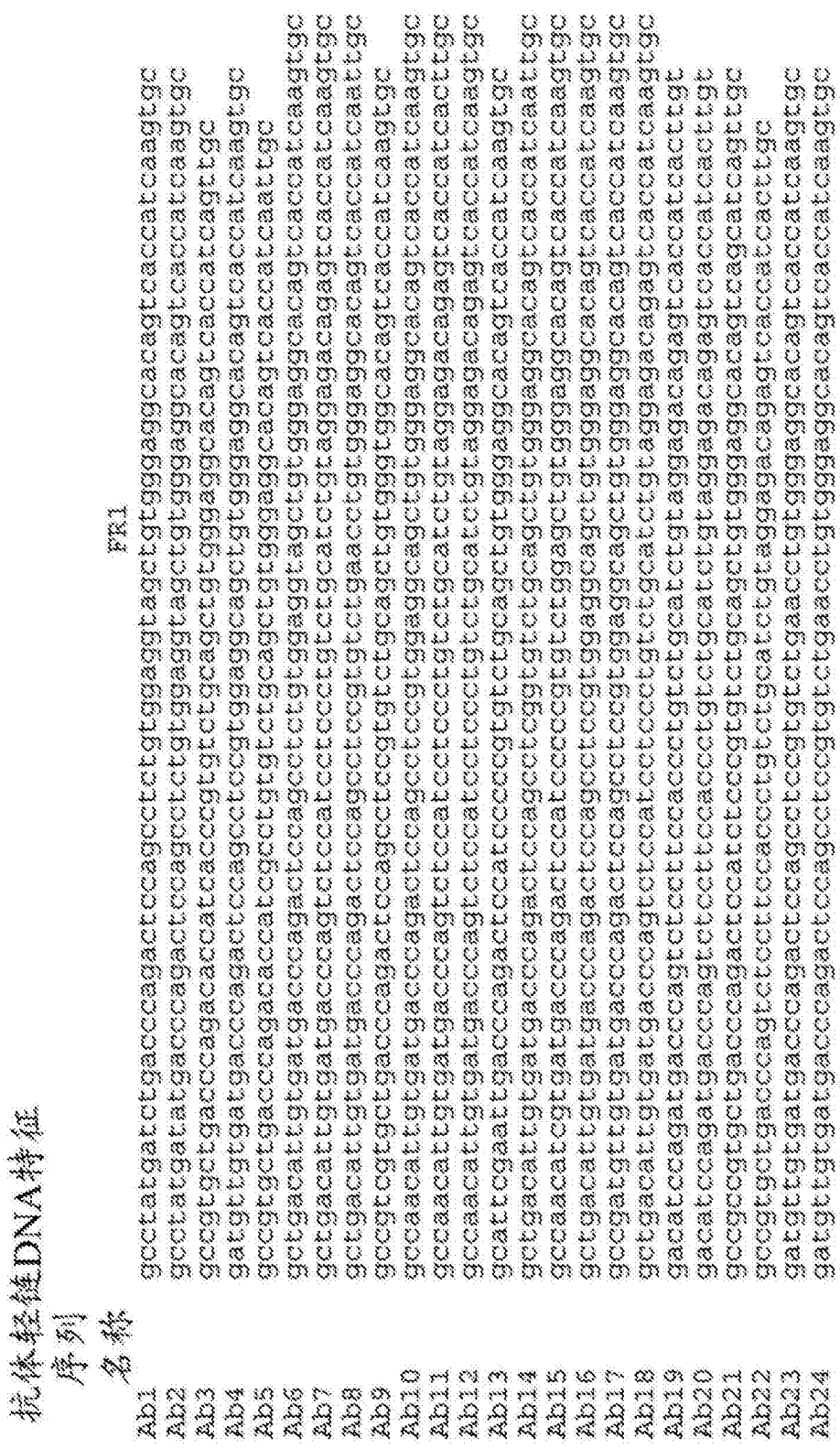

抗体轻链DNA特征
序列
名称
FR1
Ab1
Ab2
Ab3
Ab4
Ab5
Ab6
Ab7
Ab8
Ab9
Ab10
Ab11
Ab12
Ab13
Ab14
Ab15
Ab16
Ab17
Ab18
Ab19
Ab20
Ab21
Ab22
Ab23
Ab24

图4A

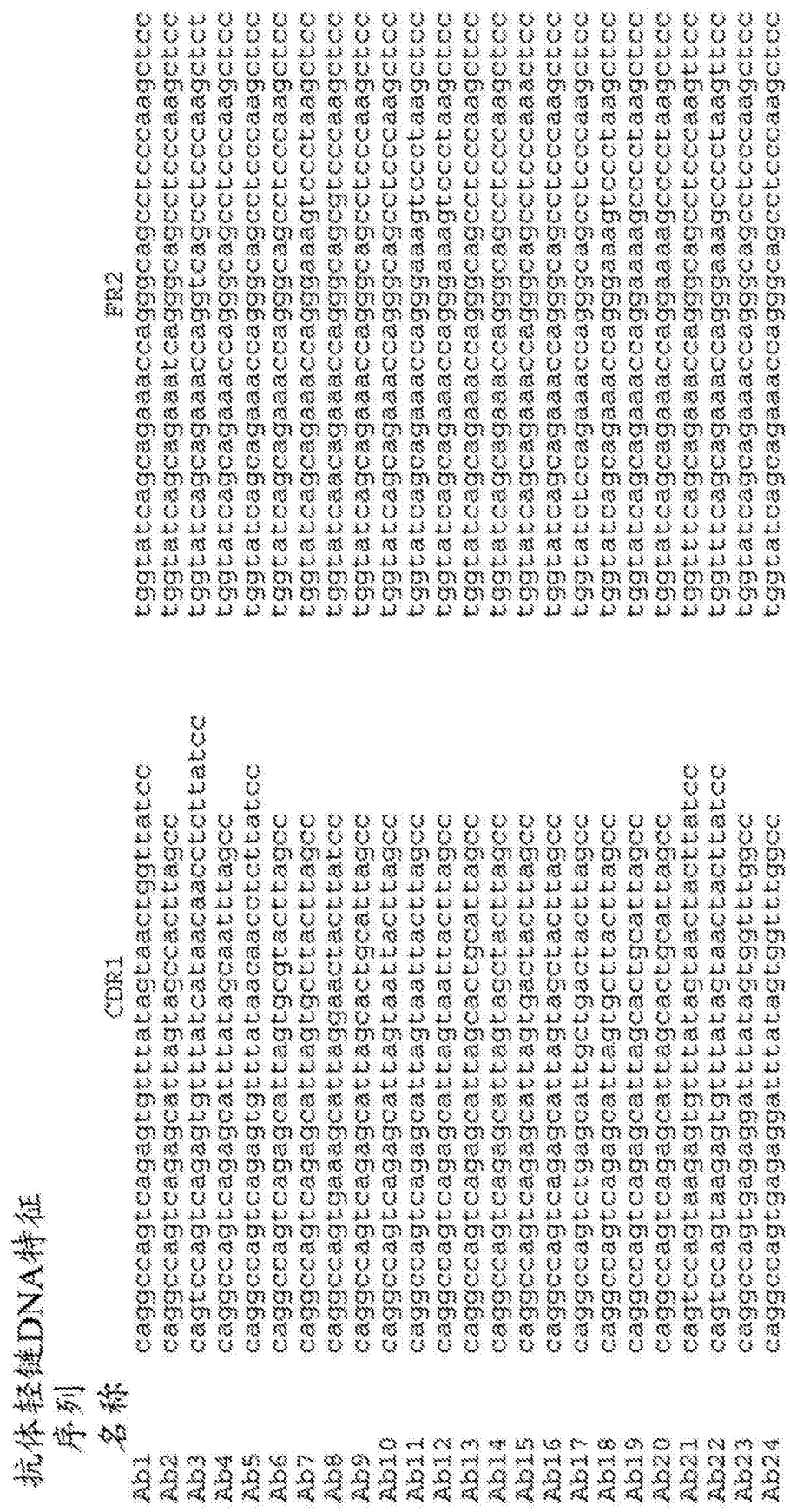

抗体轻链DNA特征
序列
名称
CDR1
FR2
Ab1 caggccagtcagagtgttagtaactggttatcc tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab2 caggccagtcagagtattagcaactactta gcc tggtatcagcagaaatcagggcagcctcccaagctcc
Ab3 caggccagtcagagtgttatcataacaacctttatcc tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctct
Ab4 caggccagtcagagcattatagcaatttagcc tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab5 caggccagtcagagtgttatacacaacctttatcc tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab6 caggccagtcagagcattagtggtactagcc tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab7 caggccagtcagagcattagtgctactagcc tggtatcaacagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab8 caggccagtgaaagcattagaactatacc tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab9 caggccagtcagagcattagcactgcattagcc tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab10 caggccagtcagagcattaattactagcc tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab11 caggccagtcagagcattagtaattactagcc tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab12 caggccagtcagagcattagtaattactagcc tggtatcagcagaaaccagggaagtcccctaagctcc
Ab13 caggccagtcagagcattagcactgcattagcc tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab14 caggccagtcagagcattagctactttagcc tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab15 caggccagtcagagcattagtagctactagcc tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaaactcc
Ab16 caggccagtcagagcattagtagctactagcc tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab17 caggccagtctgagcatgctagcactagcc tggtatcaacagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab18 caggccagtcagagcattagtacttacttagcc tggtatcagcagaaagcagggaaagtcccttaagctcc
Ab19 caggccagtcagagcattagcactgcattagcc tggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcc
Ab20 caggccagtcagagcattagcactgcattagcc tggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcc
Ab21 cagtccagtaagagtgttatagtaactactatcc tggtttcagcagaaaccagggcagcctcccaagtcc
Ab22 cagtccagtaagagtgttatagtaactactatcc tggtttcagcagaaaccagggaaagcccctaagtcc
Ab23 caggccagtgagagtattagtggttttggcc tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab24 caggccagtgagagtattagtggttttggcc tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc

图4B

抗体轻链DNA特征序列

名称	FR2	CDR2	FR3
Ab1	tgatctat	gatgcatccgatctggcatct	ggggtcccatcgcggttccaaaggcagtggatctgggacagagttca
Ab2	tgatctac	aggggatccactctggaatct	ggggtcccatcaaggttcaaaggcagtggatctgggacagagttca
Ab3	tgatctac	gatgcatccaaaactggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagttca
Ab4	tgatctat	ggtgcatccaatctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagttaca
Ab5	tgatctat	gatgcatccaatctggcatct	ggggtcccaagtaggttcagtggcagtggatctgggacagagttca
Ab6	tgatctac	aggggatacactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagttca
Ab7	tgatctat	aggggatacactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagaattca
Ab8	tgatctat	ggtgcatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagaattca
Ab9	tgatctat	gctgcatccactctggcatct	ggggtcccaagaggttcagtggcagtggatctgggacagagttca
Ab10	tgatctac	aggacatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagttca
Ab11	tgatctat	aggacatccactctggcatct	ggggtcccatcgtttcagtggcagtggatctgggacagaattca
Ab12	tgatctat	aggacatccactctggcatct	ggggtcccatcgtttcagtggcagtggatctgggacagagttca
Ab13	tgatctat	ggtgcatccaatctggaatct	ggggtcccaagcggttcagtggcagtggatctgggacagagttca
Ab14	tgatctac	aggggatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagaattca
Ab15	tgatctac	aggggatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagttaca
Ab16	tgatctac	aggggatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagttca
Ab17	tgatctac	aggggatccactctggaatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagtaca
Ab18	tgatctat	aggggatacactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagaattca
Ab19	tgatctat	gctgcatccactctggcatct	ggagtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagaattca
Ab20	tgatctat	gctgcatccactctggcatct	ggagtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagaattca
Ab21	tgatctac	aaggcatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagaattca
Ab22	tgatctat	aaggcatccactctggcatct	ggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagaattca
Ab23	tgatctat	ggtgcatccactctggcatct	ggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagaattca
Ab24	tgatctat	ggtgcatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagaattca

图4C

抗体轻链DNA特征

序列名称	FR3	CDR3
Ab1	ctctcaccatcagcggcgtccagtgtgacggatgctgccactactactgt	cagcagggcagagtagtagtata
Ab2	ctctcaccatcagcggacctggagtgtgccgatgctgccactactactgt	caacagggctatggtggtatgatg
Ab3	ctctcaccataagcggcgtcagtgtgacgatgctgccactactactgt	ctaggcgggttatgatgatgatgctg
Ab4	ctctcaccatcagtgacctggagtgtgccgatgctgccactactactgt	cagtgcactgggggtggatagcg
Ab5	ctctcaccatcagcggcgtccagtgtgacgatgctgccactactactgt	ctaggcggctatgatgatgatgctg
Ab6	ctctcaccatcagcggacctggagtgtgccgatgctgccactactactgt	caaagctactttccgtactacta
Ab7	ctctcaccatcagccgcctgcagcctgaaagatgctgccaactactactgt	caaagctactatccgtactacta
Ab8	ctctcaccatcagcggacctggagtgtgccgatgctgccactactactgt	caaagcaactatgggtactagtagtgtc
Ab9	ctctcaccatcagcggacctggagtgtgccgatgctgccactattactgt	caaagctatatgggcagtagcaata
Ab10	ctctcaccatcagcggacctggagtgtgccgatgctgccactactactgt	caaagctattatccgtactactg
Ab11	ctctcaccatcagccgcctgcagcctgaaagatgctgccaactattactgt	caaagctactatccgtactactg
Ab12	ctctcaccatcagcagcctgcagcctgaaagatgttgcaactattactgt	caaagctactatccgtactactg
Ab13	ctctcaccatcagcggacctggagtgtgccgatgctgccattactactgt	caaagctctatgggtagtagtgctact
Ab14	ctctcaccatcagcggacctggagtgtgccgatgctgccactactactgt	caaggctatatccgtactacta
Ab15	ctctcaccatcagcggacctggagtgtgccgatgctgccactactactgt	caaagctatatccgtactacta
Ab16	ctctcaccatcagcggacctggagtgtgccgatgctgccactactactgt	caaagctatatccgtactacg
Ab17	ctctcaccatcagcggacctggagtgtgccgatgctgccactactactgt	caaagctatatccgtactacta
Ab18	ctctcaccatcagccgcctgcagcctgaaagatgttgcaactattactgt	caaagctatatccgtactacta
Ab19	ctctcaccatcagcggacctggagtgtgccgatgctgccactactactgt	caaagctattatgggtagtagcaaca
Ab20	ctctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaactactactgt	caaagctattatgggtagtagcaaca
Ab21	ctctcaccatcagcgacgtgtgcagtgtgacgatgctgccactactactgt	gcaggcgggtatactaatattagtg
Ab22	ctctcaccatcagccgcctgcagcctgatgattttgcaactatattactgc	gcaggcgggtatactaatatatgctg
Ab23	ctctcaccatcagcggacctggagtgtgacgatgctgccattactactgt	caatgtactatatgggtctagtc
Ab24	ctctcaccatcagcggacctggagtgtgacgatgctgccattactactgt	caagctactatatgggtctagtc

图4D

抗体轻链DNA特征

序列名称	CDR3	FR4	恒定区
Ab1	ctgaataact	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab2	ctgaataagt	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab3	ataatggt	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab4	gtaatact	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab5	ataatggt	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab6	atactatggaaatact	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab7	atactatggaaatact	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab8	gtagttatggt	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab9	ttgct	ttcggcggagggaccaagctggagatccta	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab10	ttgctatggaaatact	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab11	ttgctatggaaatact	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab12	ttgctatggaaatact	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab13	tggct	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab14	atactatggaaatact	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab15	atactatggaaatact	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab16	atactatggaaatact	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab17	atactatggaaatact	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab18	atactatggaaatact	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab19	ttgct	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab20	ttgct	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab21	ataatggct	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab22	ataatggct	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab23	atctaatgtt	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab24	atcctaatggt	ttcggcggagggaccaagctggagatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

图4E

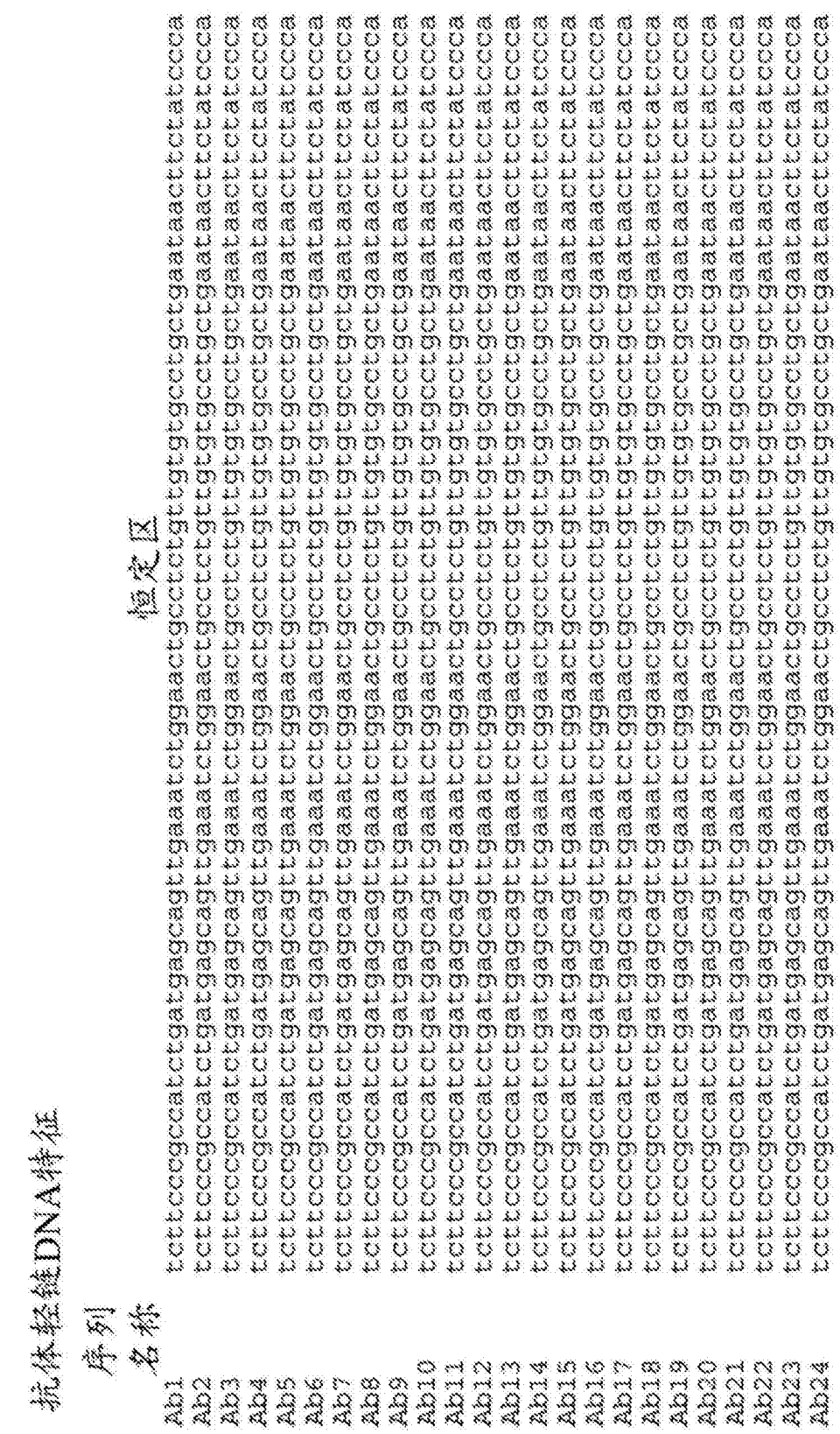

抗体轻链DNA特征
序列
名称
恒定区
Ab1
Ab2
Ab3
Ab4
Ab5
Ab6
Ab7
Ab8
Ab9
Ab10
Ab11
Ab12
Ab13
Ab14
Ab15
Ab16
Ab17
Ab18
Ab19
Ab20
Ab21
Ab22
Ab23
Ab24

图4F

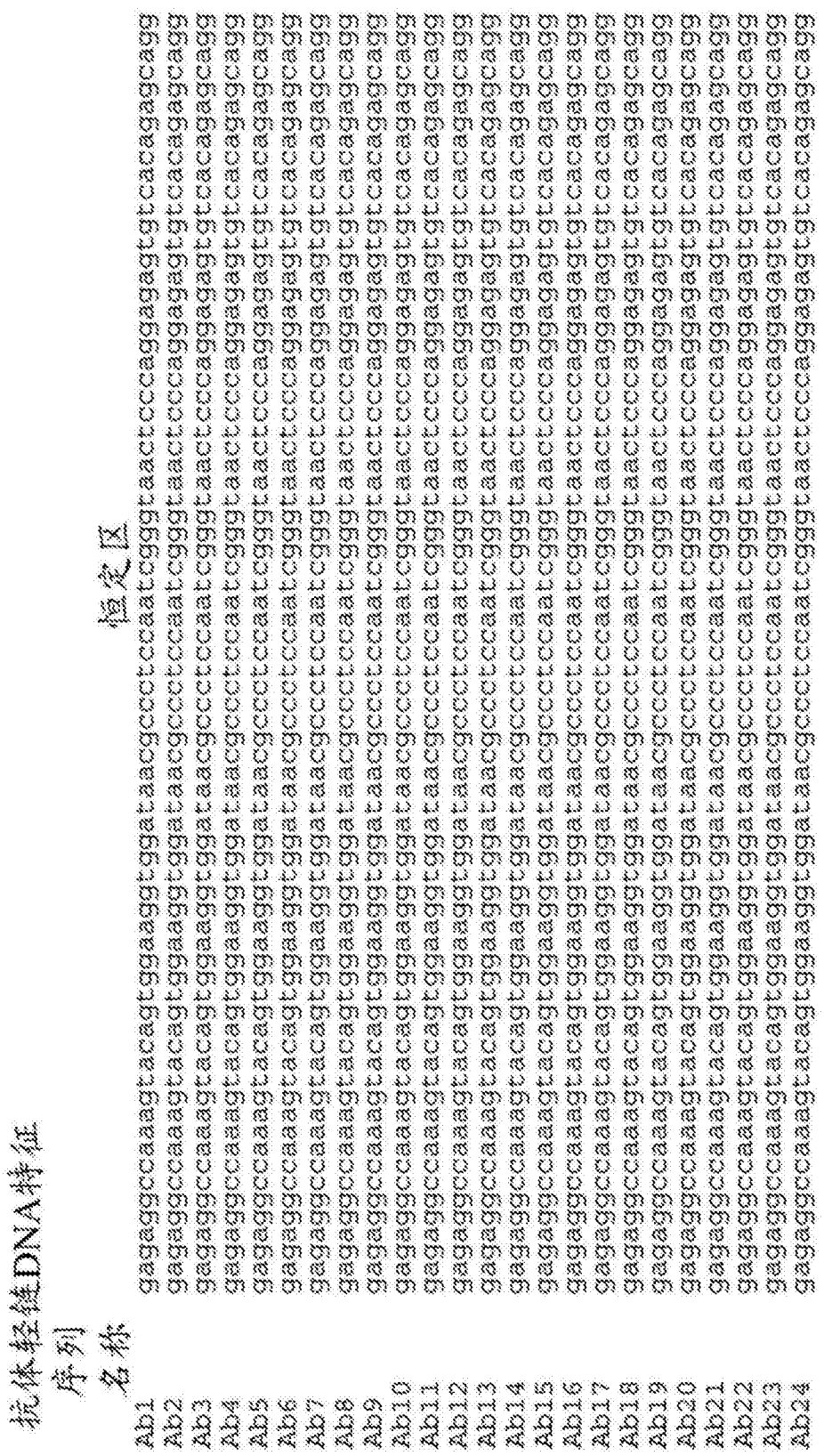

抗体轻链DNA特征
序列
名称
恒定区
Ab1
Ab2
Ab3
Ab4
Ab5
Ab6
Ab7
Ab8
Ab9
Ab10
Ab11
Ab12
Ab13
Ab14
Ab15
Ab16
Ab17
Ab18
Ab19
Ab20
Ab21
Ab22
Ab23
Ab24

图4G

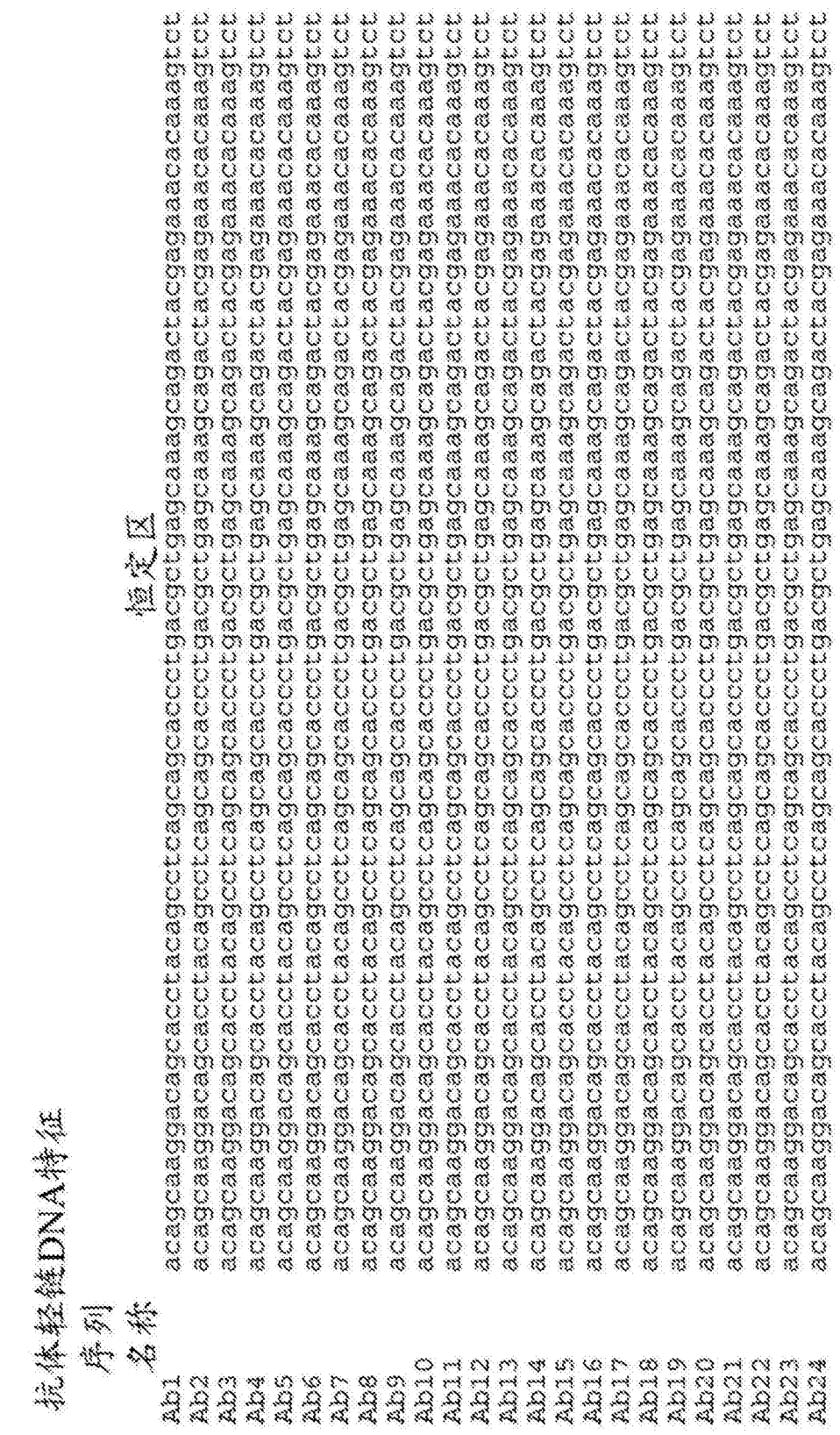

抗体轻链DNA特征
序列
名称
恒定区
Ab1 acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab2 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab3 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab4 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab5 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab6 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab7 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab8 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab9 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab10 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab11 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab12 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab13 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab14 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab15 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab16 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab17 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab18 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab19 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab20 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab21 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab22 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab23 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab24 acagcaaggacagcacctacagcctgagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct

图4H

抗体轻链DNA特征	恒定区
序列名称	
Ab1	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab2	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab3	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab4	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab5	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab6	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab7	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab8	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab9	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab10	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab11	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab12	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab13	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab14	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab15	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab16	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab17	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab18	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab19	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab20	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab21	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab22	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab23	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt
Ab24	acgcctgcgaagtcaccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagctcaacaggggagagtgtt

图4I

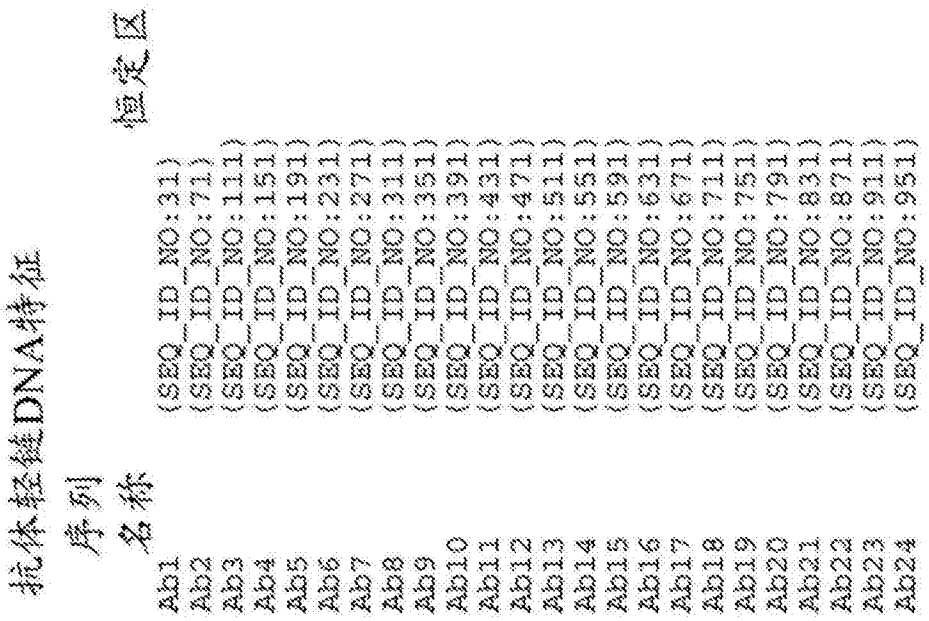

抗体轻链DNA特征
序列
名称
恒定区
Ab1 (SEQ_ID_NO:31)
Ab2 (SEQ_ID_NO:71)
Ab3 (SEQ_ID_NO:111)
Ab4 (SEQ_ID_NO:151)
Ab5 (SEQ_ID_NO:191)
Ab6 (SEQ_ID_NO:231)
Ab7 (SEQ_ID_NO:271)
Ab8 (SEQ_ID_NO:311)
Ab9 (SEQ_ID_NO:351)
Ab10 (SEQ_ID_NO:391)
Ab11 (SEQ_ID_NO:431)
Ab12 (SEQ_ID_NO:471)
Ab13 (SEQ_ID_NO:511)
Ab14 (SEQ_ID_NO:551)
Ab15 (SEQ_ID_NO:591)
Ab16 (SEQ_ID_NO:631)
Ab17 (SEQ_ID_NO:671)
Ab18 (SEQ_ID_NO:711)
Ab19 (SEQ_ID_NO:751)
Ab20 (SEQ_ID_NO:791)
Ab21 (SEQ_ID_NO:831)
Ab22 (SEQ_ID_NO:871)
Ab23 (SEQ_ID_NO:911)
Ab24 (SEQ_ID_NO:951)

图4J

抗体重链蛋白质特征

序列名称	可变区坐标	SEQ ID NO:	CDR1坐标	SEQ ID NO:	CDR2坐标	SEQ ID NO:	CDR3坐标	SEQ ID NO:
Ab1	1-118	2	30-34	4	49-64	6	96-107	8
Ab2	1-119	42	30-34	44	49-64	46	95-108	48
Ab3	1-114	82	30-34	84	49-64	86	95-103	88
Ab4	1-115	122	30-34	124	49-64	126	95-104	128
Ab5	1-116	162	30-34	164	49-64	166	95-105	168
Ab6	1-120	202	31-36	204	51-66	206	98-109	208
Ab7	1-121	242	31-36	244	51-66	246	99-110	248
Ab8	1-126	282	31-36	284	51-67	286	99-115	288
Ab9	1-120	322	30-34	324	49-64	326	95-109	328
Ab10	1-120	362	31-36	364	51-66	366	98-109	368
Ab11	1-121	402	31-36	404	51-66	406	99-110	408
Ab12	1-121	442	31-36	444	51-66	446	99-110	448
Ab13	1-120	482	30-34	484	49-64	486	96-109	488
Ab14	1-121	522	31-36	524	51-67	526	99-110	528
Ab15	1-122	562	31-36	564	51-68	566	100-111	568
Ab16	1-120	602	31-36	604	51-66	606	98-109	608
Ab17	1-120	642	31-36	644	51-66	646	98-109	648
Ab18	1-121	682	31-36	684	51-66	686	99-110	688
Ab19	1-123	722	31-35	724	50-65	726	98-112	728
Ab20	1-123	762	31-35	764	50-65	766	98-112	768
Ab21	1-118	802	30-34	804	49-64	806	95-107	808
Ab22	1-121	842	31-35	844	50-65	846	98-110	848
Ab23	1-123	882	30-35	884	50-67	886	99-112	888
Ab24	1-123	922	30-35	924	50-67	926	99-112	928

图5

抗体重链蛋白质特征

序列名称	恒定区坐标	SEQ ID NO:	FR1 坐标	SEQ ID NO:	FR2 坐标	SEQ ID NO:	FR3 坐标	SEQ ID NO:	FR4 坐标	SEQ ID NO:
Ab1	1-29	3	35-48	5	65-95	7	108-118	9	119-448	10
Ab2	1-29	43	35-48	45	65-94	47	109-119	49	120-449	50
Ab3	1-29	83	35-48	85	65-94	87	104-114	89	115-444	90
Ab4	1-29	123	35-48	125	65-94	127	105-115	129	116-445	130
Ab5	1-29	163	35-48	165	65-94	167	106-116	169	117-446	170
Ab6	1-30	203	37-50	205	67-97	207	110-120	209	121-450	210
Ab7	1-30	243	37-50	245	67-98	247	111-121	249	122-451	250
Ab8	1-30	283	37-50	285	68-98	287	116-126	289	127-456	290
Ab9	1-29	323	35-48	325	65-94	327	110-120	329	121-450	330
Ab10	1-30	363	37-50	365	67-97	367	110-120	369	121-450	370
Ab11	1-30	403	37-50	405	67-98	407	111-121	409	122-451	410
Ab12	1-30	443	37-50	445	67-98	447	111-121	449	122-451	450
Ab13	1-29	483	35-48	485	65-95	487	110-120	489	121-450	490
Ab14	1-30	523	37-50	525	68-98	527	111-121	529	122-451	530
Ab15	1-30	563	37-50	565	69-99	567	112-122	569	123-452	570
Ab16	1-30	603	37-50	605	67-97	607	110-120	609	121-450	610
Ab17	1-30	643	37-50	645	67-97	647	110-120	649	121-450	650
Ab18	1-30	683	37-50	685	67-98	687	111-121	689	122-451	690
Ab19	1-30	723	36-49	725	66-97	727	113-123	729	124-453	730
Ab20	1-30	763	36-49	765	66-97	767	113-123	769	124-453	770
Ab21	1-29	803	35-48	805	65-94	807	108-118	809	119-448	810
Ab22	1-30	843	36-49	845	66-97	847	111-121	849	122-451	850
Ab23	1-29	883	36-49	885	68-98	887	113-123	889	124-453	890
Ab24	1-29	923	36-49	925	68-98	927	113-123	929	124-453	930

图6

抗体轻链蛋白质特征

序列名称	可变区坐标	SEQ ID NO:	CDR1坐标	SEQ ID NO:	CDR2坐标	SEQ ID NO:	CDR3坐标	SEQ ID NO:
Ab1	1-111	22	24-35	24	51-57	26	90-101	28
Ab2	1-110	62	24-34	64	50-56	66	89-100	68
Ab3	1-110	102	23-35	104	51-57	106	90-100	108
Ab4	1-109	142	24-34	144	50-56	146	89-99	148
Ab5	1-109	182	23-34	184	50-56	186	89-99	188
Ab6	1-113	222	25-35	224	51-57	226	90-103	228
Ab7	1-113	262	25-35	264	51-57	266	90-103	268
Ab8	1-113	302	25-35	304	51-57	306	90-103	308
Ab9	1-108	342	24-34	344	50-56	346	89-98	348
Ab10	1-113	382	25-35	384	51-57	386	90-103	388
Ab11	1-113	422	25-35	424	51-57	426	90-103	428
Ab12	1-113	462	25-35	464	51-57	466	90-103	468
Ab13	1-108	502	24-34	504	50-56	506	89-98	508
Ab14	1-113	542	25-35	544	51-57	546	90-103	548
Ab15	1-113	582	25-35	584	51-57	586	90-103	588
Ab16	1-113	622	25-35	624	51-57	626	90-103	628
Ab17	1-113	662	25-35	664	51-57	666	90-103	668
Ab18	1-113	702	25-35	704	51-57	706	90-103	708
Ab19	1-108	742	24-34	744	50-56	746	89-98	748
Ab20	1-108	782	24-34	784	50-56	786	89-98	788
Ab21	1-110	822	24-35	824	51-57	826	90-100	828
Ab22	1-109	862	23-34	864	50-56	866	89-99	868
Ab23	1-110	902	24-34	904	50-56	906	89-100	908
Ab24	1-110	942	24-34	944	50-56	946	89-100	948

图7

抗体轻链蛋白质特征

序列名称	恒定区坐标	SEQ ID NO:	FR1坐标	SEQ ID NO:	FR2坐标	SEQ ID NO:	FR3坐标	SEQ ID NO:	FR4坐标	SEQ ID NO:
Ab1	1-23	23	36-50	25	58-89	27	102-111	29	112-218	30
Ab2	1-23	63	35-49	65	57-88	67	101-110	69	111-217	70
Ab3	1-22	103	36-50	105	58-89	107	101-110	109	111-217	110
Ab4	1-23	143	35-49	145	57-88	147	100-109	149	110-216	150
Ab5	1-22	183	35-49	185	57-88	187	100-109	189	110-216	190
Ab6	1-24	223	36-50	225	58-89	227	104-113	229	114-220	230
Ab7	1-24	263	36-50	265	58-89	267	104-113	269	114-220	270
Ab8	1-24	303	36-50	305	58-89	307	104-113	309	114-220	310
Ab9	1-23	343	35-49	345	57-88	347	99-108	349	109-215	350
Ab10	1-24	383	36-50	385	58-89	387	104-113	389	114-220	390
Ab11	1-24	423	36-50	425	58-89	427	104-113	429	114-220	430
Ab12	1-24	463	36-50	465	58-89	467	104-113	469	114-220	470
Ab13	1-23	503	35-49	505	57-88	507	99-108	509	109-215	510
Ab14	1-24	543	36-50	545	58-89	547	104-113	549	114-220	550
Ab15	1-24	583	36-50	585	58-89	587	104-113	589	114-220	590
Ab16	1-24	623	36-50	625	58-89	627	104-113	629	114-220	630
Ab17	1-24	663	36-50	665	58-89	667	104-113	669	114-220	670
Ab18	1-24	703	36-50	705	58-89	707	104-113	709	114-220	710
Ab19	1-23	743	35-49	745	57-88	747	99-108	749	109-215	750
Ab20	1-23	783	35-49	785	57-88	787	99-108	789	109-215	790
Ab21	1-23	823	36-50	825	58-89	827	101-110	829	111-217	830
Ab22	1-22	863	35-49	865	57-88	867	100-109	869	110-216	870
Ab23	1-23	903	35-49	905	57-88	907	101-110	909	111-217	910
Ab24	1-23	943	35-49	945	57-88	947	101-110	949	111-217	950

图8

抗体重链DNA特征

序列名称	可变区坐标	SEQ ID NO:	CDR1坐标	SEQ ID NO:	CDR2坐标	SEQ ID NO:	CDR3坐标	SEQ ID NO:
Ab1	1-354	12	88-102	14	145-192	16	286-321	18
Ab2	1-357	52	88-102	54	145-192	56	283-324	58
Ab3	1-342	92	88-102	94	145-192	96	283-309	98
Ab4	1-345	132	88-102	134	145-192	136	283-312	138
Ab5	1-348	172	88-102	174	145-192	176	283-315	178
Ab6	1-360	212	91-108	214	151-198	216	292-327	218
Ab7	1-363	252	91-108	254	151-198	256	295-330	258
Ab8	1-378	292	91-108	294	151-201	296	295-345	298
Ab9	1-360	332	88-102	334	145-192	336	283-327	338
Ab10	1-360	372	91-108	374	151-198	376	292-327	378
Ab11	1-363	412	91-108	414	151-198	416	295-330	418
Ab12	1-363	452	91-108	454	151-198	456	295-330	458
Ab13	1-360	492	88-102	494	145-192	496	286-327	498
Ab14	1-363	532	91-108	534	151-201	536	295-330	538
Ab15	1-366	572	91-108	574	151-204	576	298-333	578
Ab16	1-360	612	91-108	614	151-198	616	292-327	618
Ab17	1-360	652	91-108	654	151-198	656	292-327	658
Ab18	1-363	692	91-108	694	151-198	696	295-330	698
Ab19	1-369	732	91-105	734	148-195	736	292-336	738
Ab20	1-369	772	91-105	774	148-195	776	292-336	778
Ab21	1-354	812	88-102	814	145-192	816	283-321	818
Ab22	1-363	852	91-105	854	148-195	856	292-330	858
Ab23	1-369	892	88-105	894	148-201	896	295-336	898
Ab24	1-369	932	88-105	934	148-201	936	295-336	938

图9

抗体重链DNA特征

序列名称	恒定区坐标	SEQ ID NO:	FR1坐标	SEQ ID NO:	FR2坐标	SEQ ID NO:	FR3坐标	SEQ ID NO:	FR4坐标	SEQ ID NO:
Ab1	1-87	13	103-144	15	193-285	17	322-354	19	355-1344	20
Ab2	1-87	53	103-144	55	193-282	57	325-357	59	358-1347	60
Ab3	1-87	93	103-144	95	193-282	97	310-342	99	343-1332	100
Ab4	1-87	133	103-144	135	193-282	137	313-345	139	346-1335	140
Ab5	1-87	173	103-144	175	193-282	177	316-348	179	349-1338	180
Ab6	1-90	213	109-150	215	199-291	217	328-360	219	351-1350	220
Ab7	1-90	253	109-150	255	199-294	257	331-363	259	364-1353	260
Ab8	1-90	293	109-150	295	202-294	297	346-378	299	379-1368	300
Ab9	1-87	333	103-144	335	193-282	337	328-360	339	361-1350	340
Ab10	1-90	373	109-150	375	199-291	377	328-360	379	361-1350	380
Ab11	1-90	413	109-150	415	199-294	417	331-363	419	364-1353	420
Ab12	1-90	453	109-150	455	199-294	457	331-363	459	364-1353	460
Ab13	1-87	493	103-144	495	193-285	497	328-360	499	361-1350	500
Ab14	1-90	533	109-150	535	202-294	537	331-363	539	364-1353	540
Ab15	1-90	573	109-150	575	205-297	577	334-366	579	367-1356	580
Ab16	1-90	613	109-150	615	199-291	617	328-360	619	361-1350	620
Ab17	1-90	653	109-150	655	199-291	657	328-360	659	361-1350	660
Ab18	1-90	693	109-150	695	199-294	697	331-363	699	364-1353	700
Ab19	1-90	733	106-147	735	196-291	737	337-369	739	370-1359	740
Ab20	1-90	773	106-147	775	196-291	777	337-369	779	370-1359	780
Ab21	1-87	813	103-144	815	193-282	817	322-354	819	355-1344	820
Ab22	1-90	853	106-147	855	196-291	857	331-363	859	364-1353	860
Ab23	1-87	893	106-147	895	202-294	897	337-369	899	370-1359	900
Ab24	1-87	933	106-147	935	202-294	937	337-369	939	370-1359	940

图10

抗体轻链DNA特征

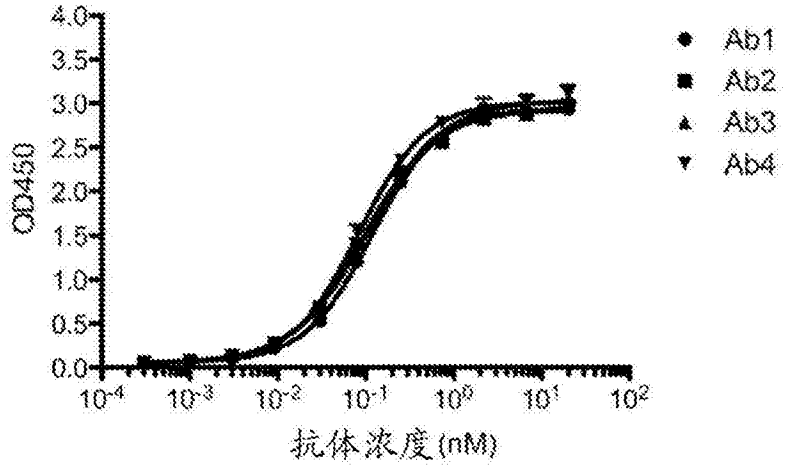
序列名称	可变区坐标	SEQ ID NO:	CDR1坐标	SEQ ID NO:	CDR2坐标	SEQ ID NO:	CDR3坐标	SEQ ID NO:
Ab1	1-333	32	70-105	34	151-171	36	268-303	38
Ab2	1-330	72	70-102	74	148-168	76	265-300	78
Ab3	1-330	112	67-105	114	151-171	116	268-300	118
Ab4	1-327	152	70-102	154	148-168	156	265-297	158
Ab5	1-327	192	67-102	194	148-168	196	265-297	198
Ab6	1-339	232	73-105	234	151-171	236	268-309	238
Ab7	1-339	272	73-105	274	151-171	276	268-309	278
Ab8	1-339	312	73-105	314	151-171	316	268-309	318
Ab9	1-324	352	70-102	354	148-168	356	265-294	358
Ab10	1-339	392	73-105	394	151-171	396	268-309	398
Ab11	1-339	432	73-105	434	151-171	436	268-309	438
Ab12	1-339	472	73-105	474	151-171	476	268-309	478
Ab13	1-324	512	70-102	514	148-168	516	265-294	518
Ab14	1-339	552	73-105	554	151-171	556	268-309	558
Ab15	1-339	592	73-105	594	151-171	596	268-309	598
Ab16	1-339	632	73-105	634	151-171	636	268-309	638
Ab17	1-339	672	73-105	674	151-171	676	268-309	678
Ab18	1-339	712	73-105	714	151-171	716	268-309	718
Ab19	1-324	752	70-102	754	148-168	756	265-294	758
Ab20	1-324	792	70-102	794	148-168	796	265-294	798
Ab21	1-330	832	70-105	834	151-171	836	268-300	838
Ab22	1-327	872	67-102	874	148-168	876	265-297	878
Ab23	1-330	912	70-102	914	148-168	916	265-300	918
Ab24	1-330	952	70-102	954	148-168	956	265-300	958

图11

抗体轻链DNA特征

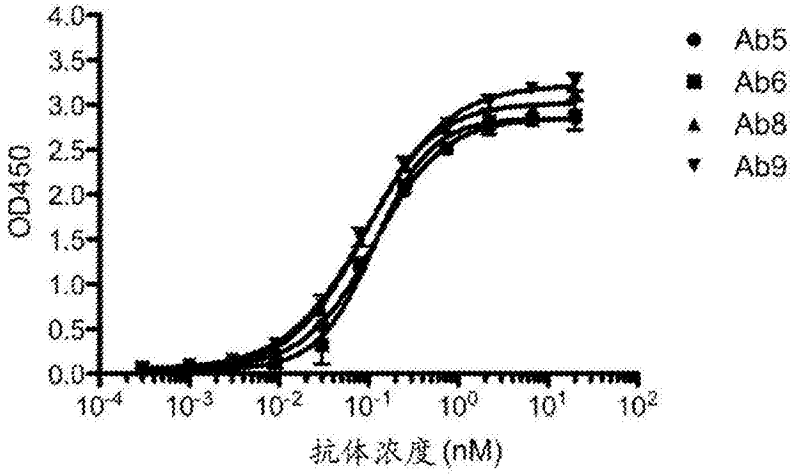
序列名称	恒定区坐标	SEQ ID NO:	FR1坐标	SEQ ID NO:	FR2坐标	SEQ ID NO:	FR3坐标	SEQ ID NO:	FR4坐标	SEQ ID NO:
Ab1	1-69	33	106-150	35	172-267	37	304-333	39	334-654	40
Ab2	1-69	73	103-147	75	169-264	77	301-330	79	331-651	80
Ab3	1-66	113	106-150	115	172-267	117	301-330	119	331-651	120
Ab4	1-69	153	103-147	155	169-264	157	298-327	159	328-648	160
Ab5	1-66	193	103-147	195	169-264	197	298-327	199	328-648	200
Ab6	1-72	233	106-150	235	172-267	237	310-339	239	340-660	240
Ab7	1-72	273	106-150	275	172-267	277	310-339	279	340-660	280
Ab8	1-72	313	106-150	315	172-267	317	310-339	319	340-660	320
Ab9	1-69	353	103-147	355	169-264	357	295-324	359	325-645	360
Ab10	1-72	393	106-150	395	172-267	397	310-339	399	340-660	400
Ab11	1-72	433	106-150	435	172-267	437	310-339	439	340-660	440
Ab12	1-72	473	106-150	475	172-267	477	310-339	479	340-660	480
Ab13	1-69	513	103-147	515	169-264	517	295-324	519	325-645	520
Ab14	1-72	553	106-150	555	172-267	557	310-339	559	340-660	560
Ab15	1-72	593	106-150	595	172-267	597	310-339	599	340-660	600
Ab16	1-72	633	106-150	635	172-267	637	310-339	639	340-660	640
Ab17	1-72	673	106-150	675	172-267	677	310-339	679	340-660	680
Ab18	1-72	713	106-150	715	172-267	717	310-339	719	340-660	720
Ab19	1-69	753	103-147	755	169-264	757	295-324	759	325-645	760
Ab20	1-69	793	103-147	795	169-264	797	295-324	799	325-645	800
Ab21	1-69	833	106-150	835	172-267	837	301-330	839	331-651	840
Ab22	1-66	873	103-147	875	169-264	877	298-327	879	328-648	880
Ab23	1-69	913	103-147	915	169-264	917	301-330	919	331-651	920
Ab24	1-69	953	103-147	955	169-264	957	301-330	959	331-651	960

图12



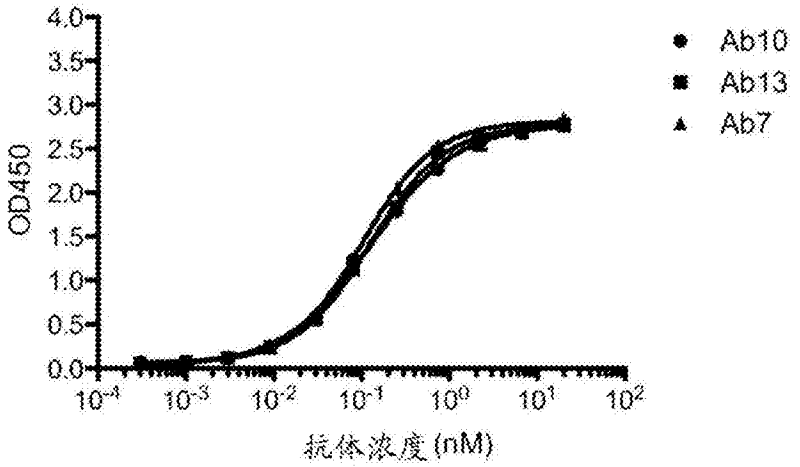
	EC50 (pM)
Ab1	117.0
Ab2	93.6
Ab3	105.2
Ab4	84.3

图13.由PCSK9抗体Ab1-Ab4对人PCSK9的识别。



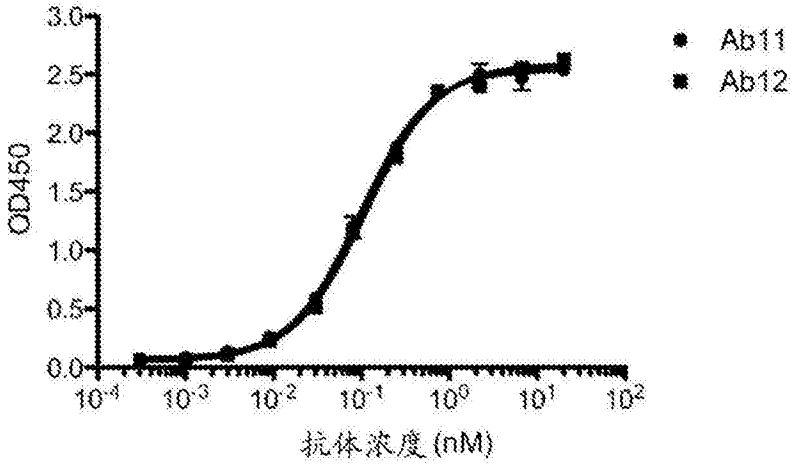
	EC50 (pM)
Ab5	116.2
Ab6	116.6
Ab8	87.4
Ab9	98.0

图14.由PCSK9抗体Ab5、Ab6、Ab8和Ab9对人PCSK9的识别。



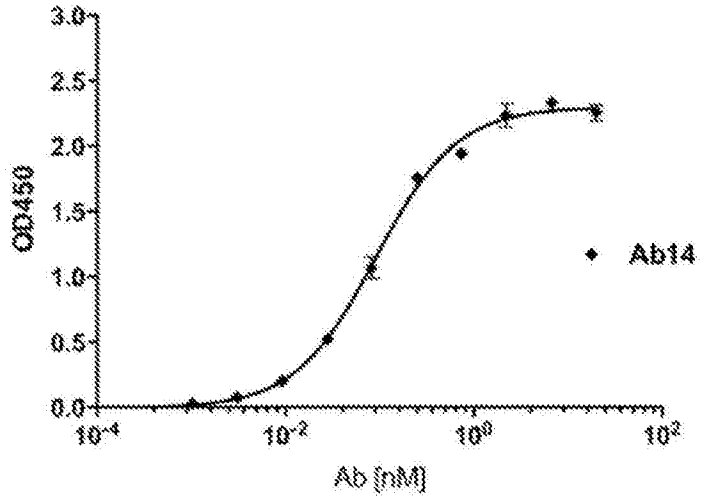
	EC50 (pM)
Ab10	126.4
Ab13	123.9
Ab7	103.5

图15.由PCSK9抗体Ab7、Ab10和Ab13对人PCSK9的识别。



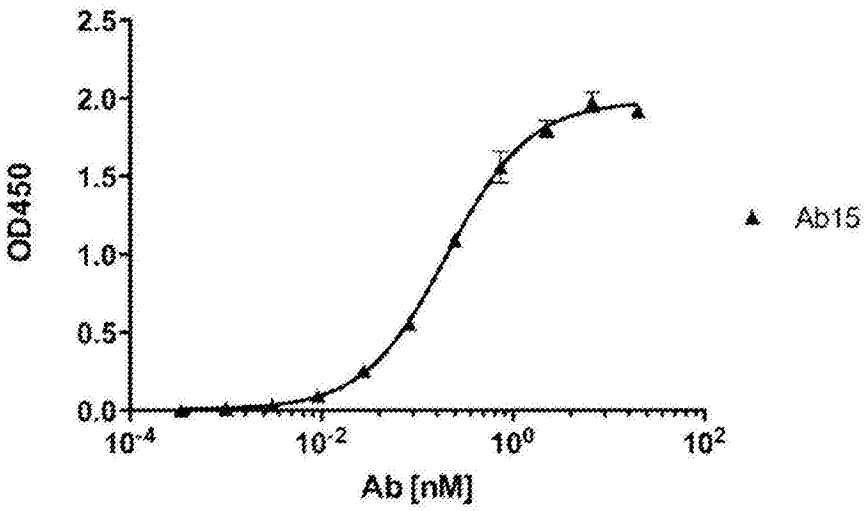
	EC50 (pM)
Ab11	95.8
Ab12	111.1

图16.由PCSK9抗体Ab11和Ab12对人PCSK9的识别。



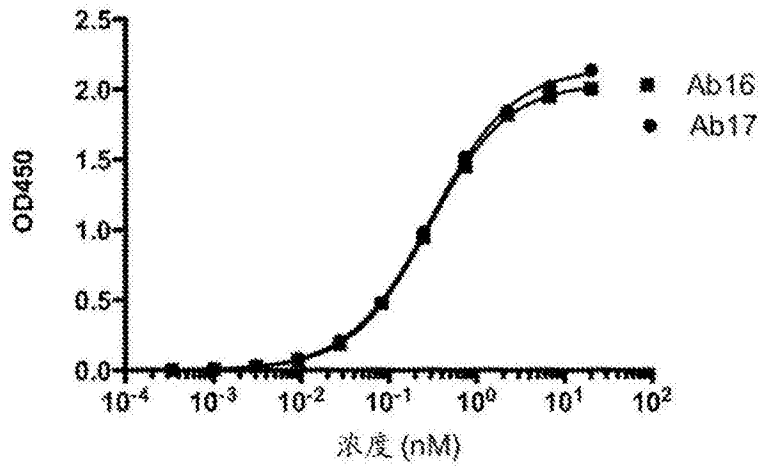
	EC50 (pM)
Ab14	91

图17.由PCSK9抗体Ab14对人PCSK9的识别。



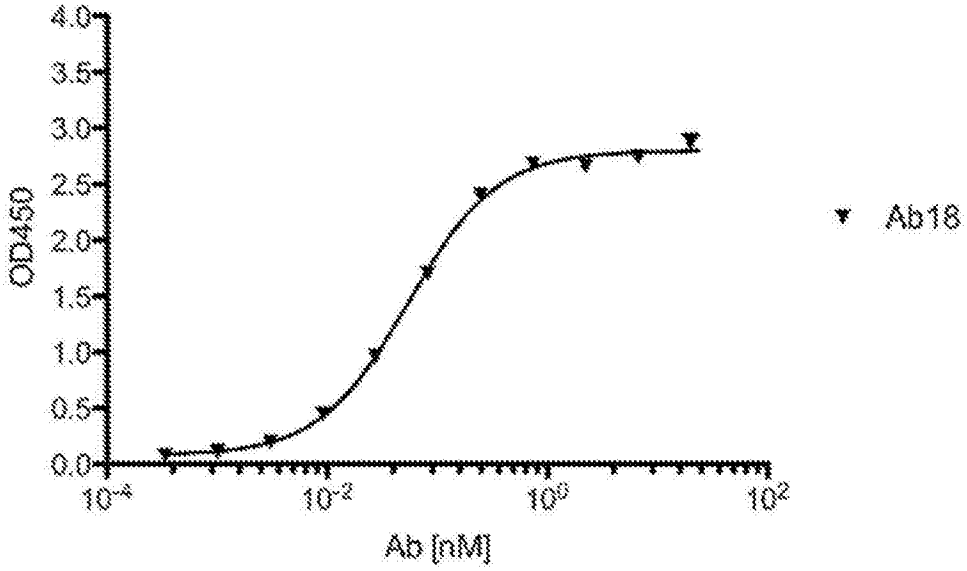
	EC50 (pM)
Ab15	203

图18.由PCSK9抗体Ab15对人PCSK9的识别。



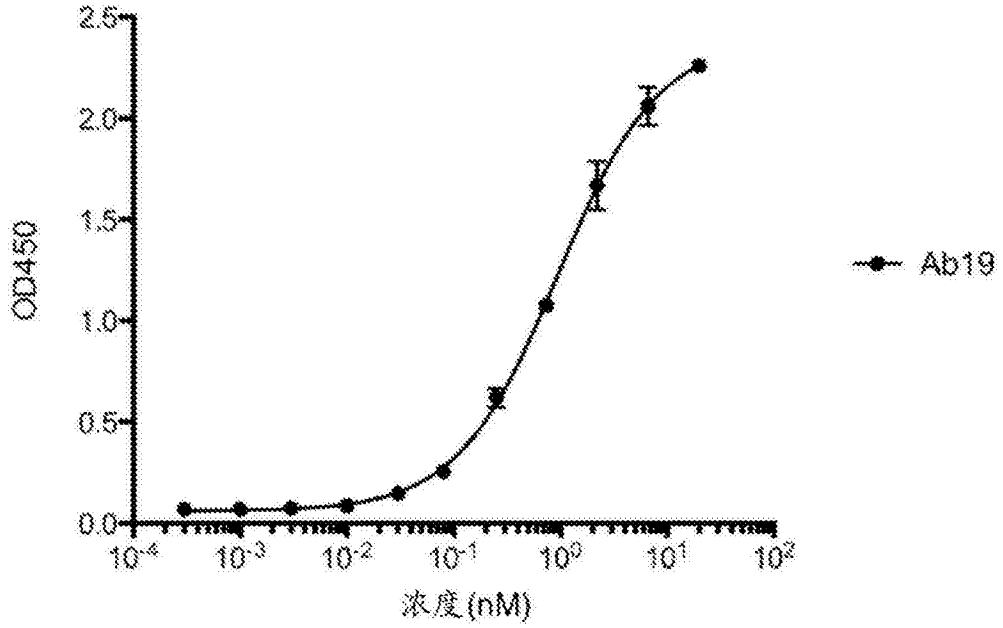
	EC50 (pM)
Ab16	286
Ab17	301

图19.由PCSK9抗体Ab16和Ab17对人PCSK9的识别。



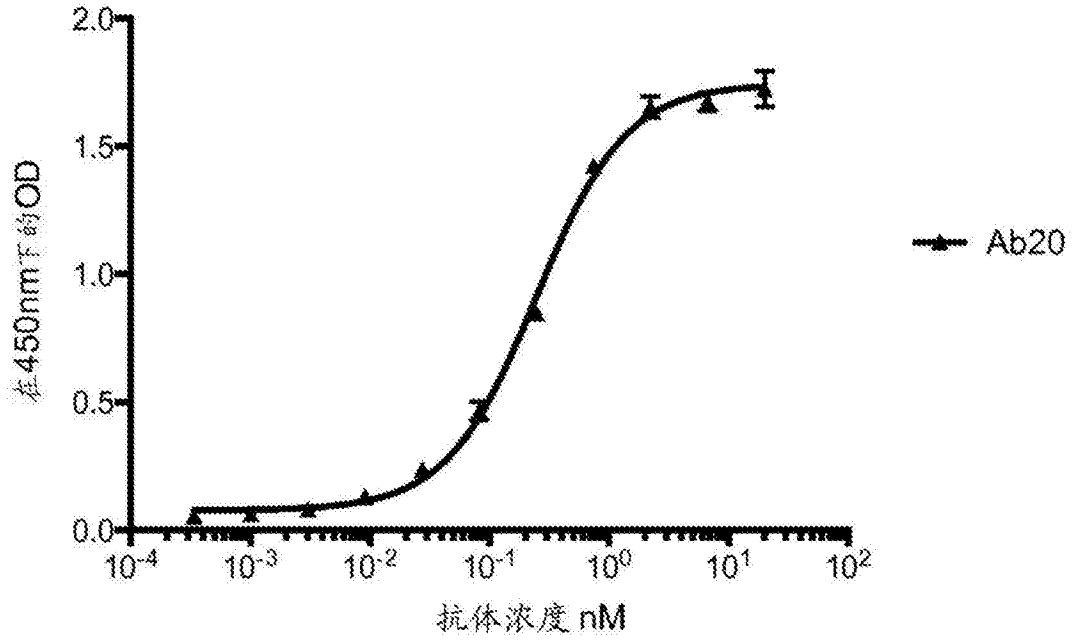
	EC50 (pM)
Ab18	54.2

图20.由PCSK9抗体Ab18对人PCSK9的识别。



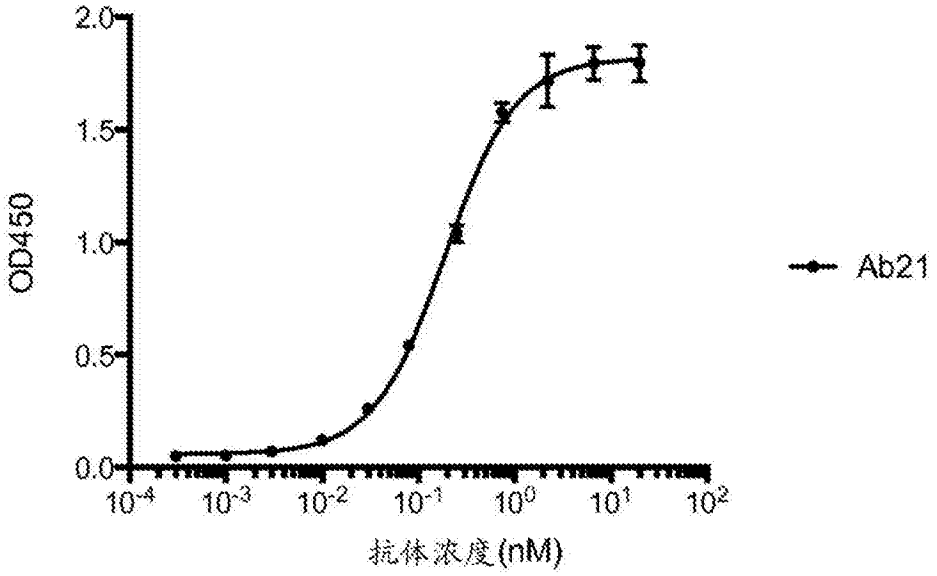
EC50 (pM) 943

图21.由PCSK9抗体Ab19对人PCSK9的识别



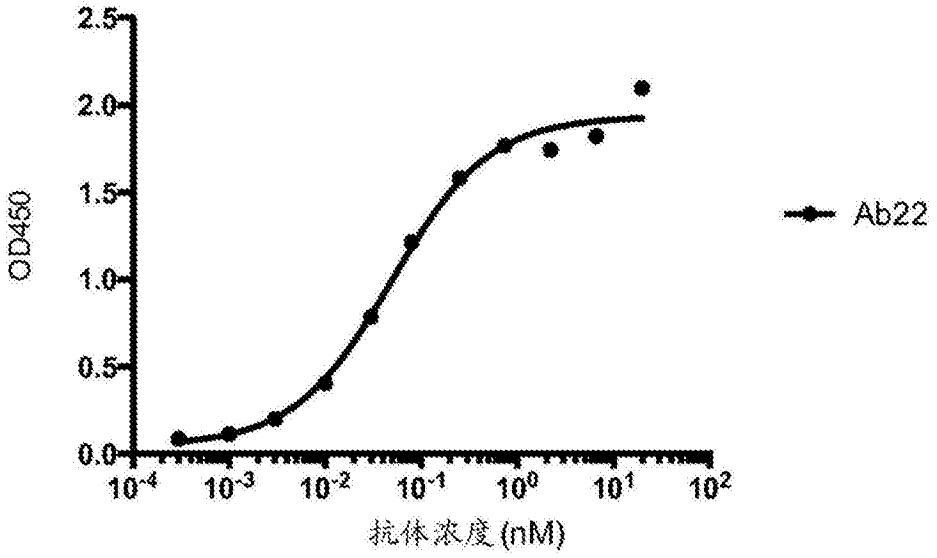
EC50 (pM) 247

图22.由PCSK9抗体Ab20对人PCSK9的识别



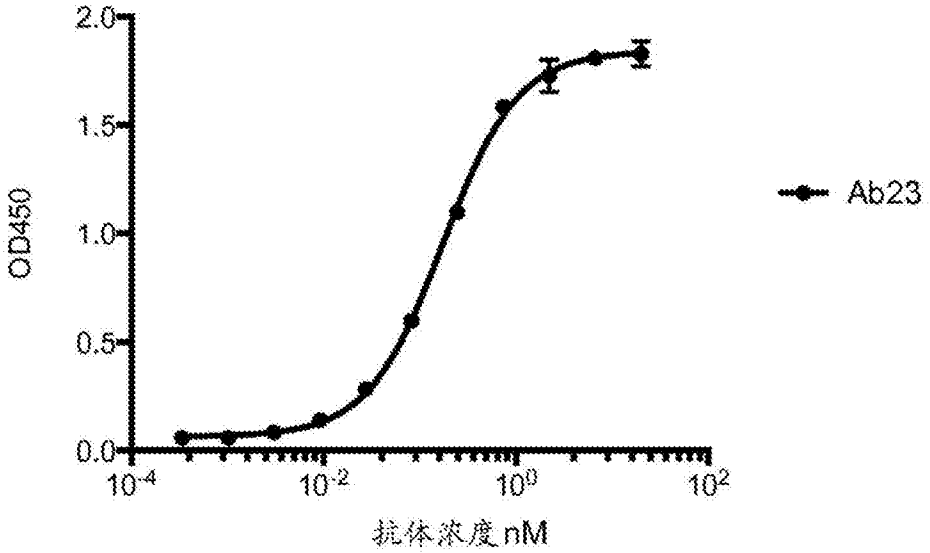
	EC50 (nM)
Ab21	188.3

图23.由PCSK9抗体Ab21对人PCSK9的识别。



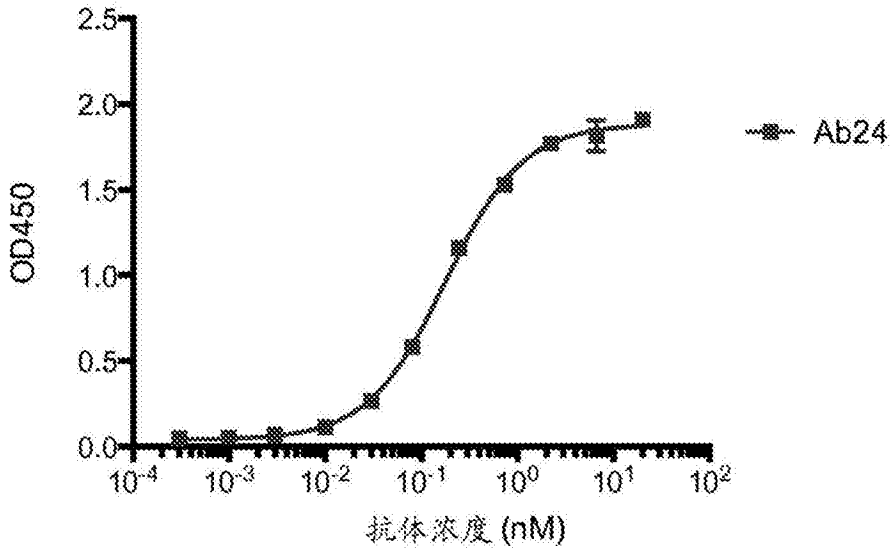
	EC50 (pM)
Ab22	49.23

图24.由PCSK9抗体Ab22对人PCSK9的识别。



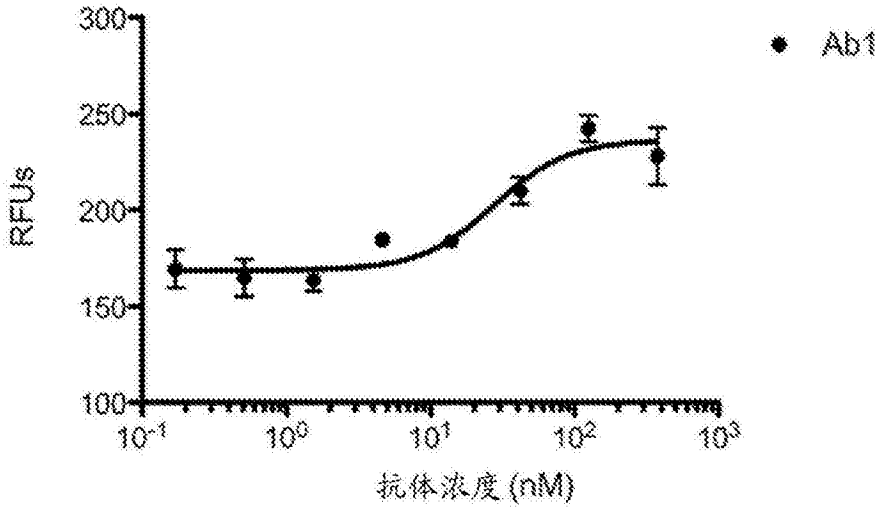
	EC50 (pM)
Ab23	174.0

图25.由PCSK9抗体Ab23对人PCSK9的识别。



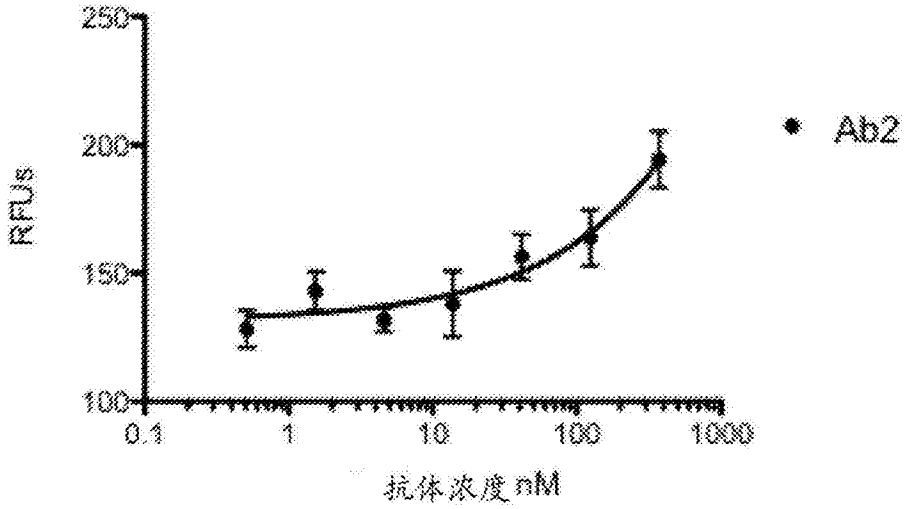
	EC50 (pM)
Ab24	177.8

图26.由PCSK9抗体Ab24对人PCSK9的识别。



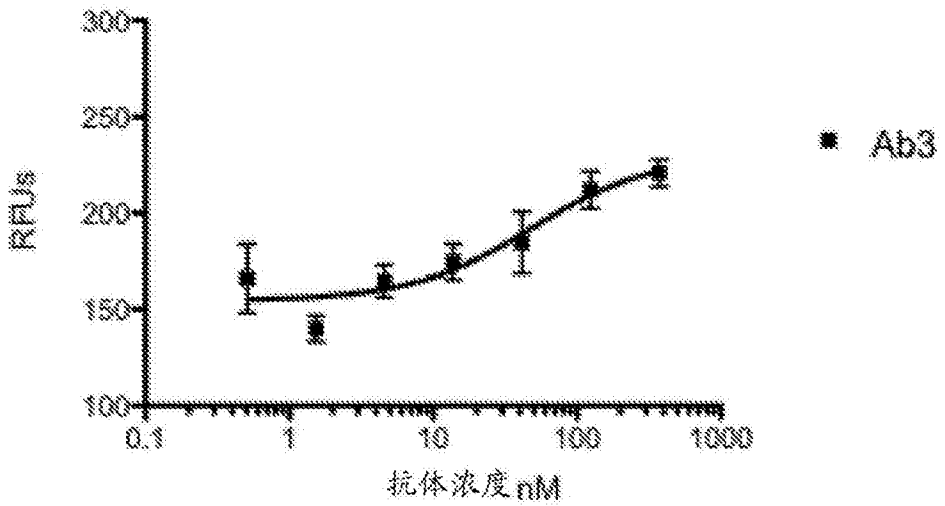
	IC50 (nM)
Ab1	28

图27.用抗体Ab1抑制LDL摄取。



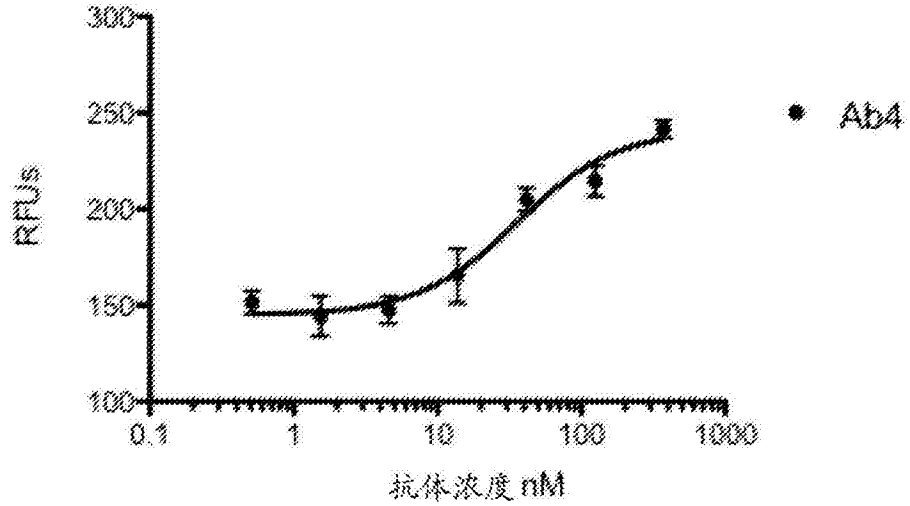
	IC50 (nM)
Ab2	45

图28.用抗体Ab2抑制LDL摄取。



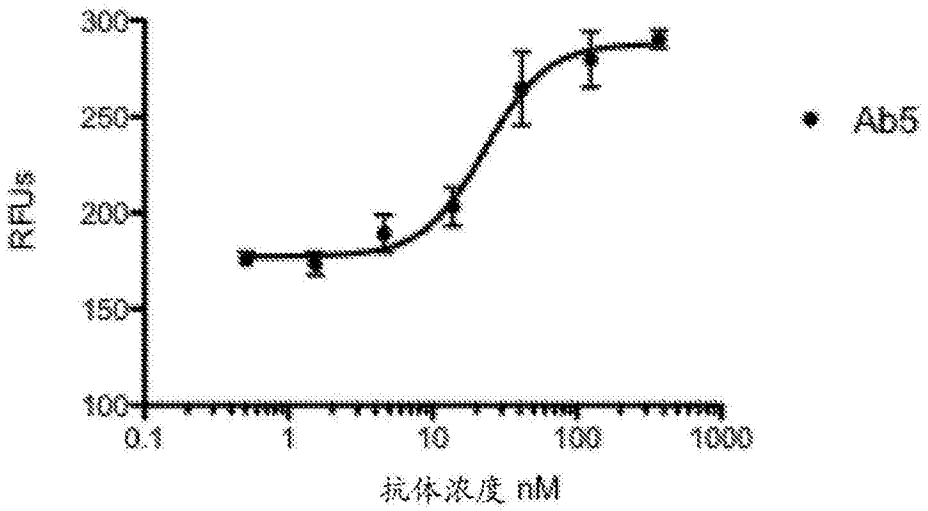
	IC50 (nM)
Ab3	48

图29.用抗体Ab3抑制LDL摄取。



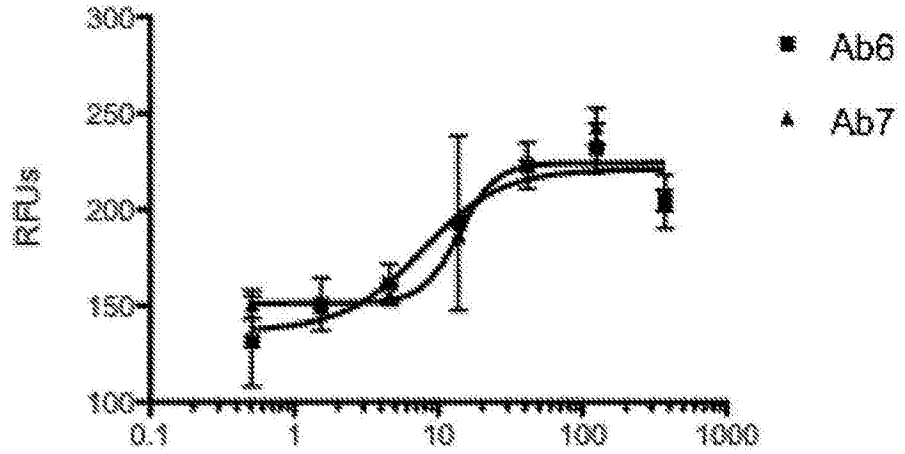
	IC50 (nM)
Ab4	34

图30.用抗体Ab4抑制LDL摄取。



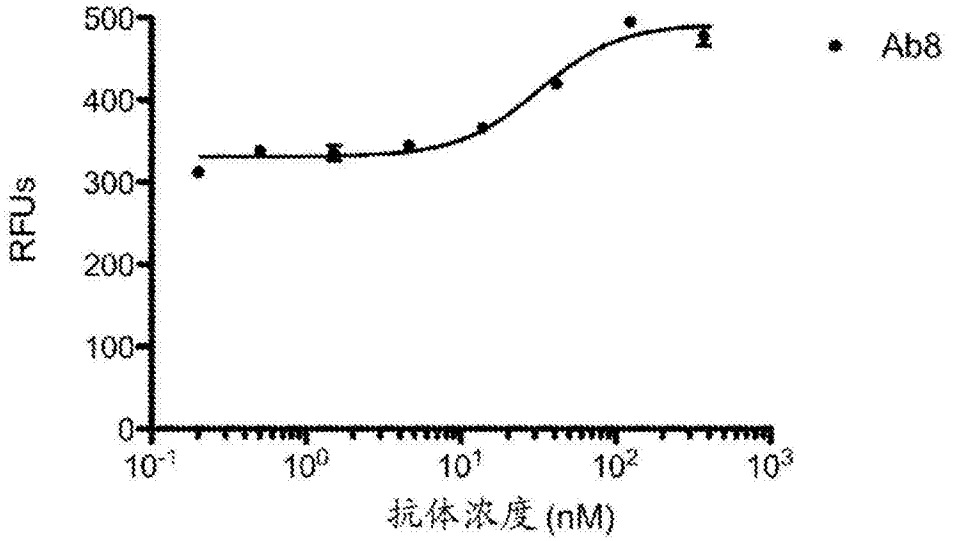
	IC50 (nM)
Ab5	22

图31.用抗体Ab5抑制LDL摄取。



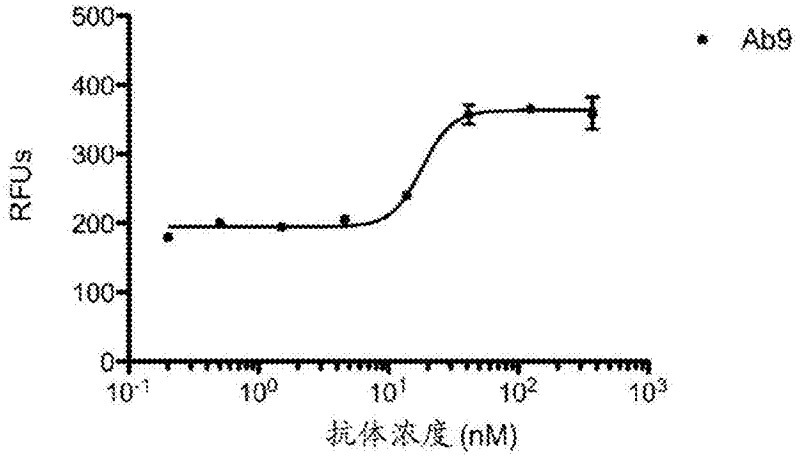
	IC50 (nM)
Ab6	7
Ab7	13

图32.用抗体Ab6和Ab7抑制LDL摄取。



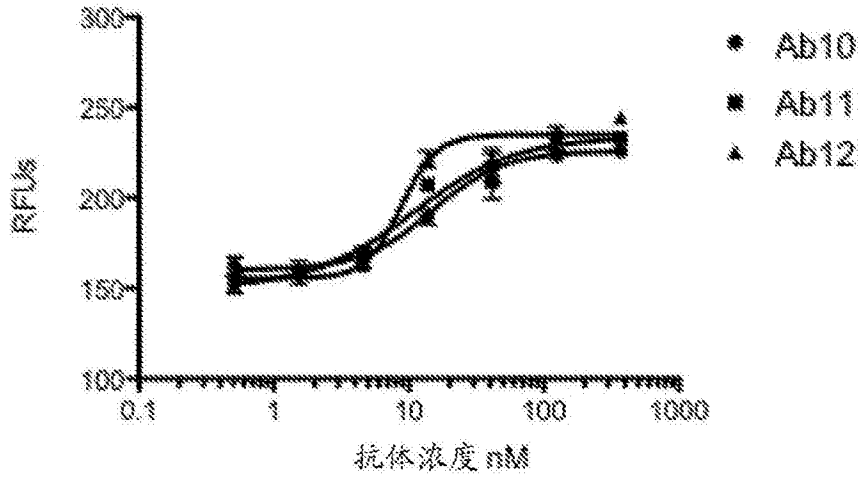
	IC50 (nM)
Ab 8	32

图33.用抗体Ab8抑制LDL摄取。



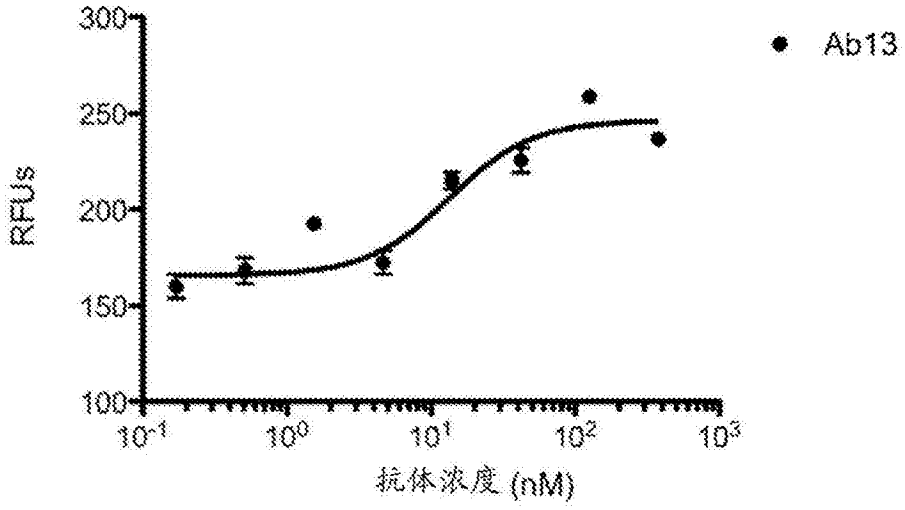
	IC50 (nM)
Ab 9	18

图34.用抗体Ab9抑制LDL摄取。



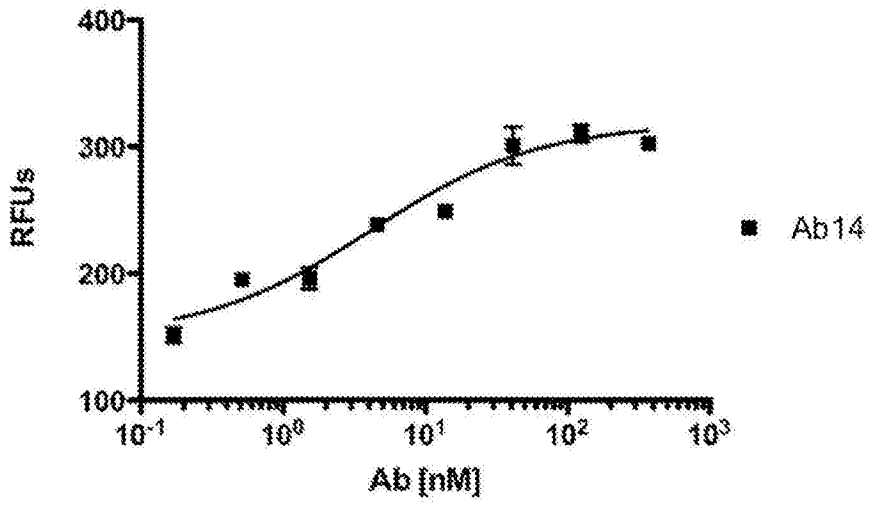
	IC50 (nM)
Ab10	15
Ab11	10
Ab12	9

图35.用抗体Ab10、Ab11和Ab12抑制LDL摄取。



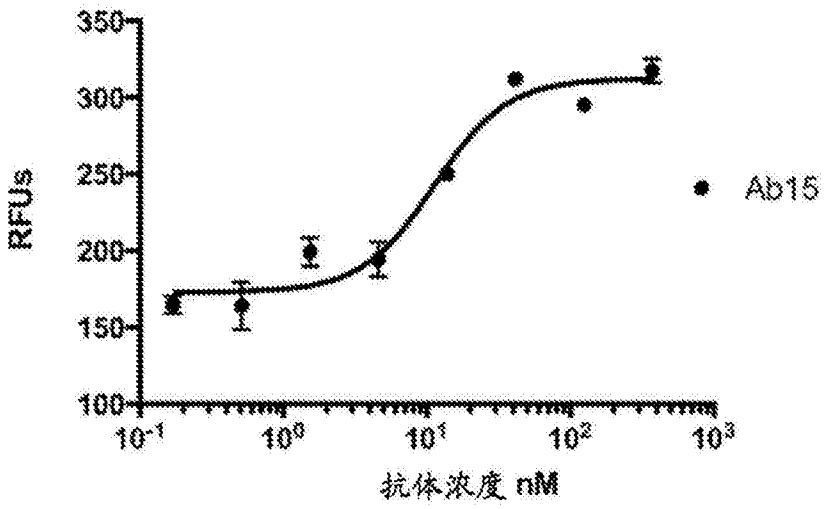
	IC50 (nM)
Ab13	13

图36.用抗体Ab13抑制LDL摄取。



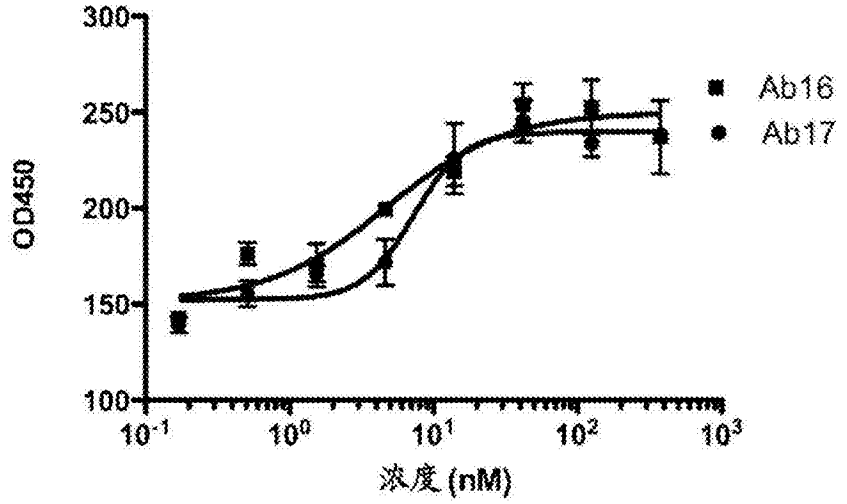
	IC50 (nM)
Ab14	4.1

图37.用抗体Ab14抑制LDL摄取。



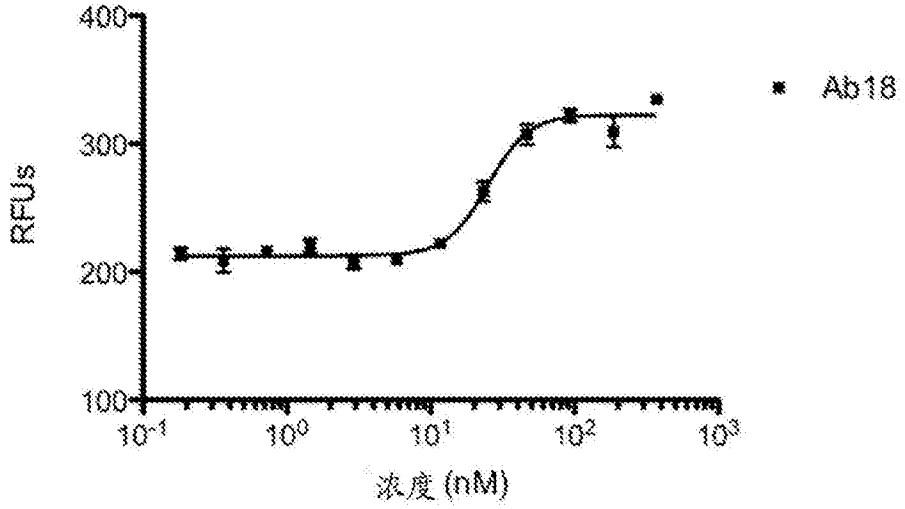
	IC50 (nM)
Ab15	7.5

图38.用抗体Ab15抑制LDL摄取。



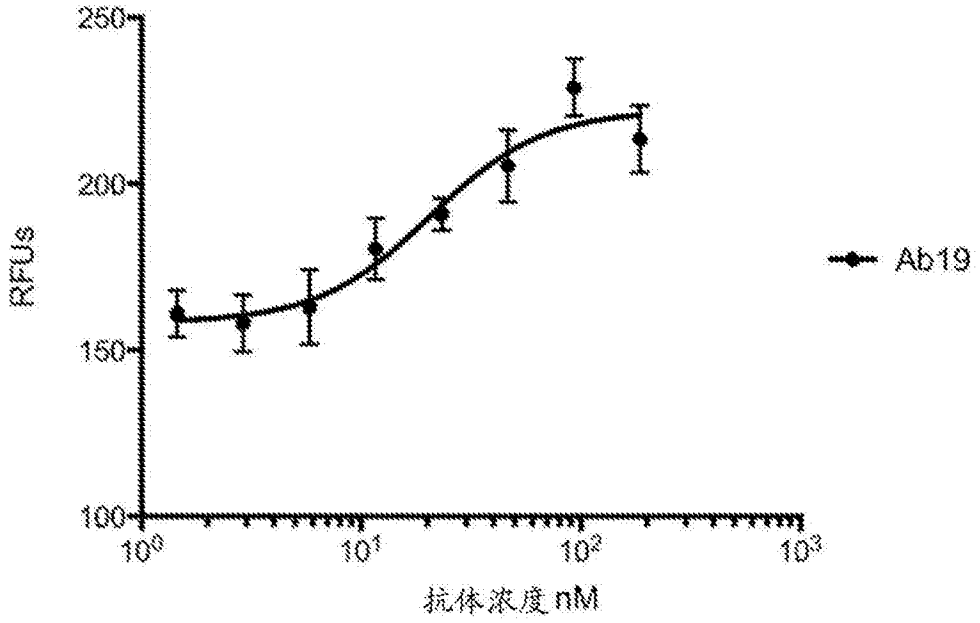
	IC50 (nM)
Ab16	4.8
Ab17	7.2

图39.用抗体Ab16和Ab17抑制LDL摄取。



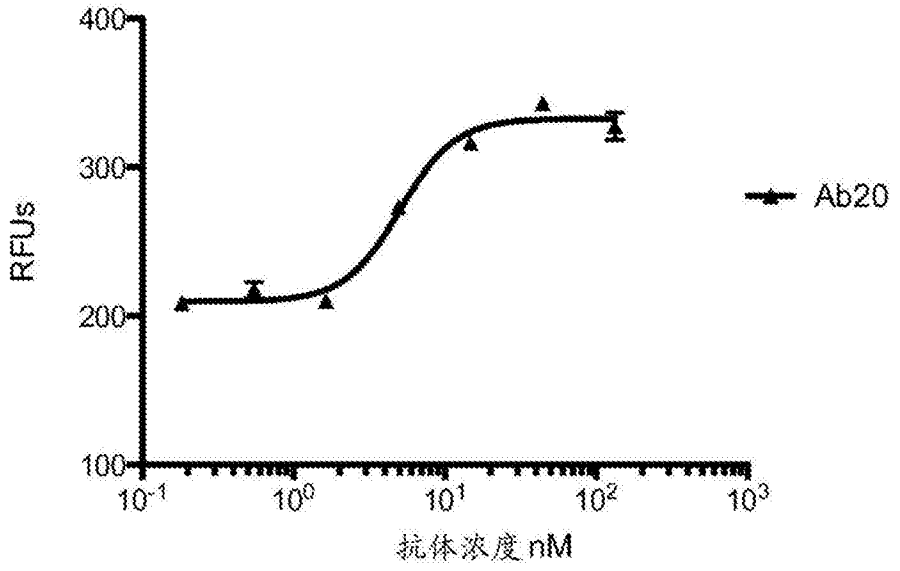
	IC50 (nM)
Ab18	24.9

图40.用抗体Ab18抑制LDL摄取。



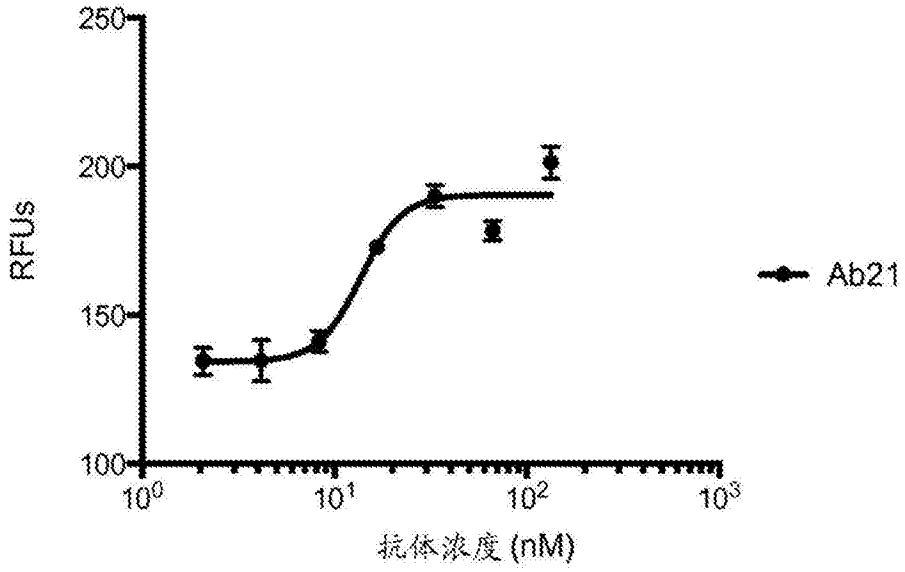
IC50 20.6nM

图41.用抗体Ab19抑制LDL摄取。



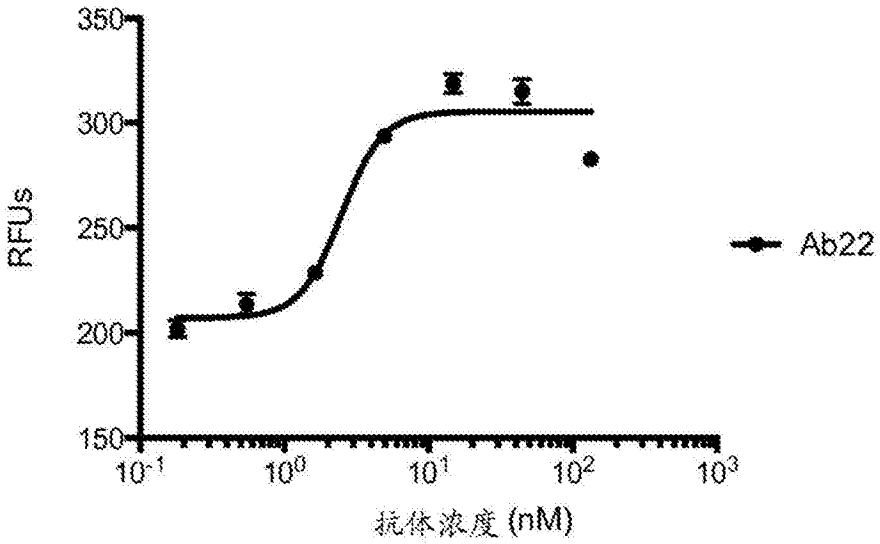
IC50 5.0nM

图42.用抗体Ab20抑制LDL摄取。



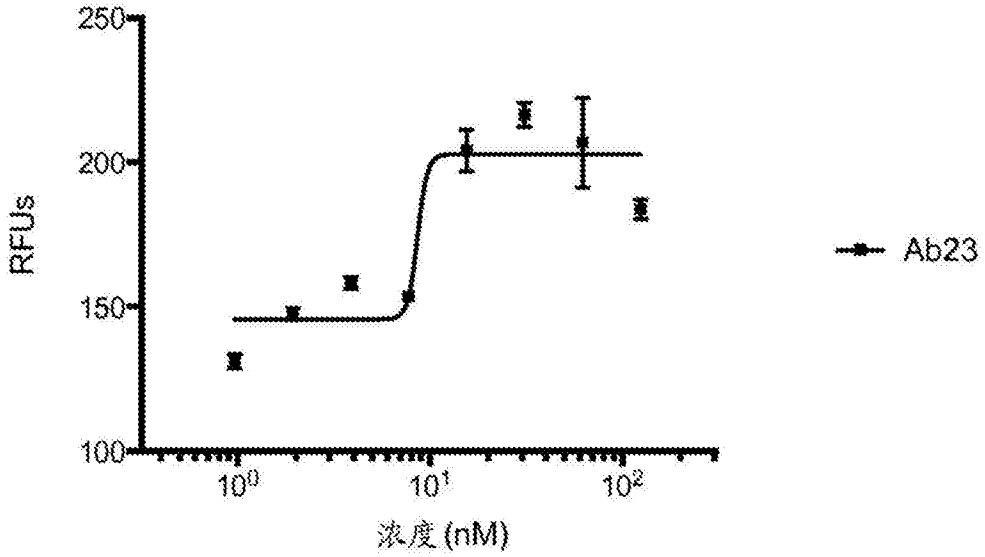
	IC50 (nM)
Ab21	13.6

图43.用抗体Ab21抑制LDL摄取。



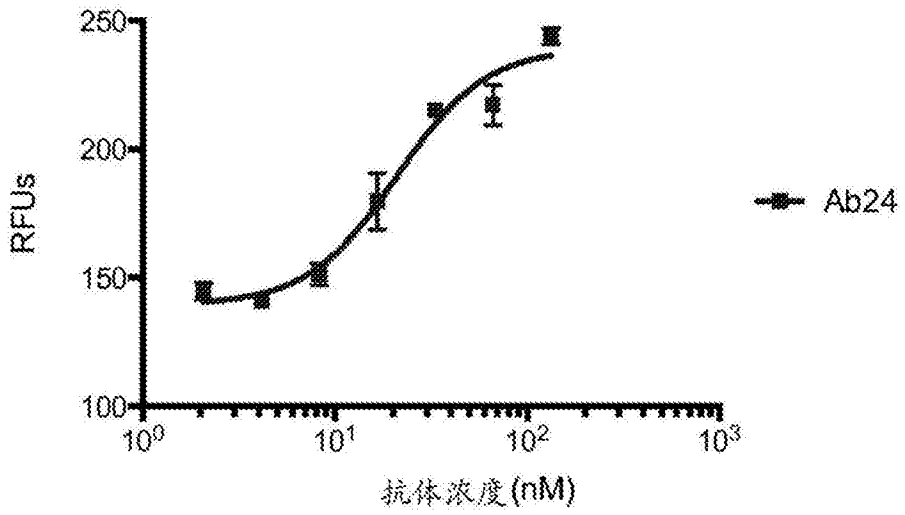
	IC50 (nM)
Ab22	24.9

图44.用抗体Ab22抑制LDL摄取。



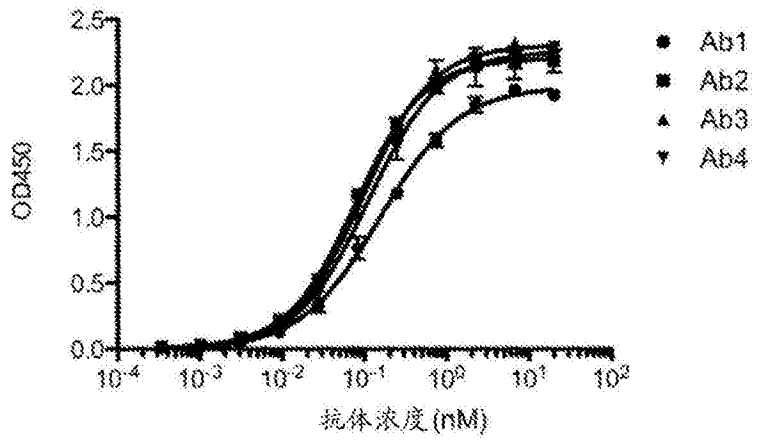
	IC50 (nM)
Ab23	8.62

图45.用抗体Ab23抑制LDL摄取。



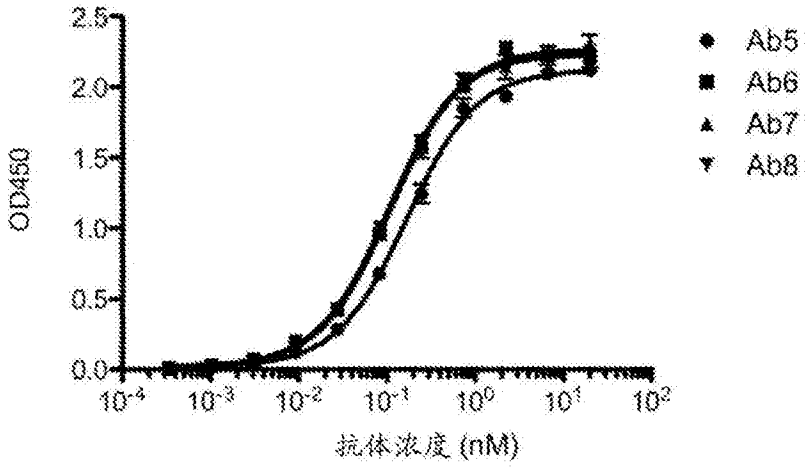
	IC50 (nM)
Ab24	20.9

图46.用抗体Ab24抑制LDL摄取。



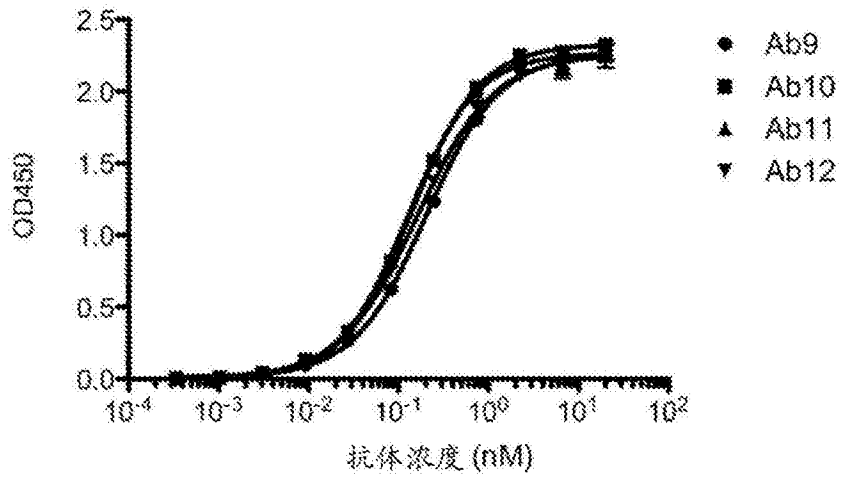
	EC50 (pM)
Ab1	152
Ab2	78
Ab3	95
Ab4	111

图47.由PCSK9抗体Ab1-Ab4对食蟹猕猴PCSK9的识别。



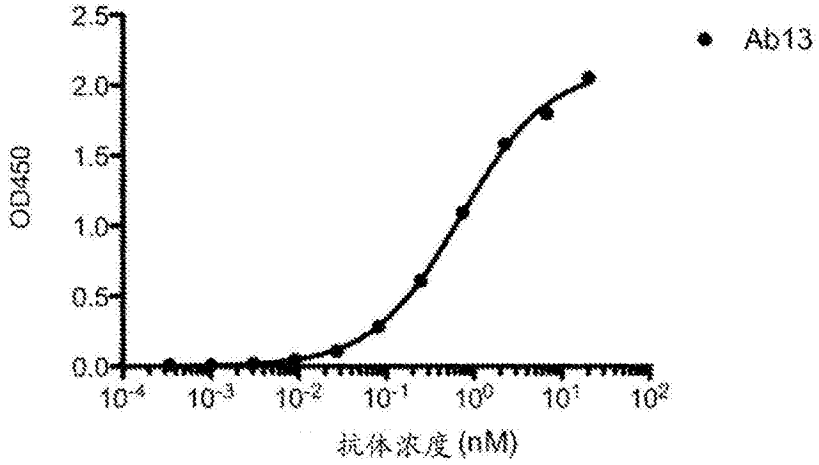
	EC50 (pM)
Ab5	169
Ab6	112
Ab7	103
Ab8	106

图48.由PCSK9抗体Ab5、Ab6、Ab7和Ab8对食蟹猕猴PCSK9的识别。



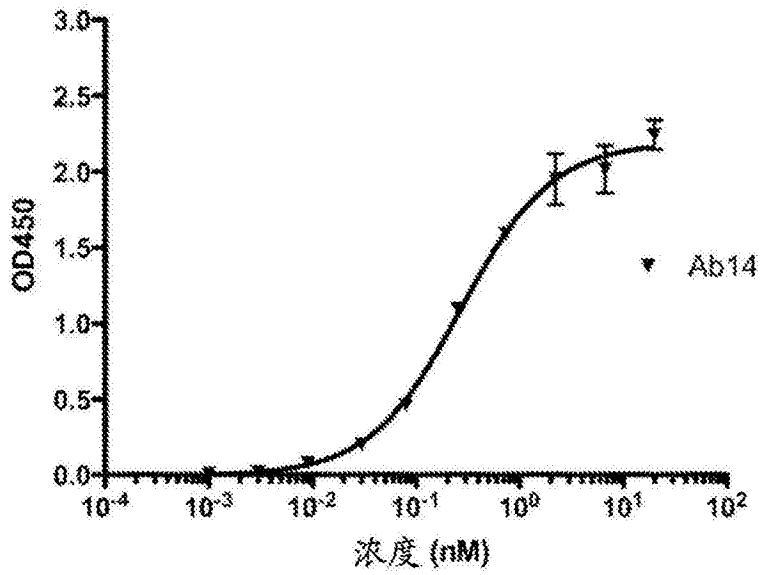
	EC50 (pM)
Ab9	203
Ab10	141
Ab11	129
Ab12	161

图49.由PCSK9抗体Ab9、Ab10、Ab11和Ab12对食蟹猕猴PCSK9的识别。



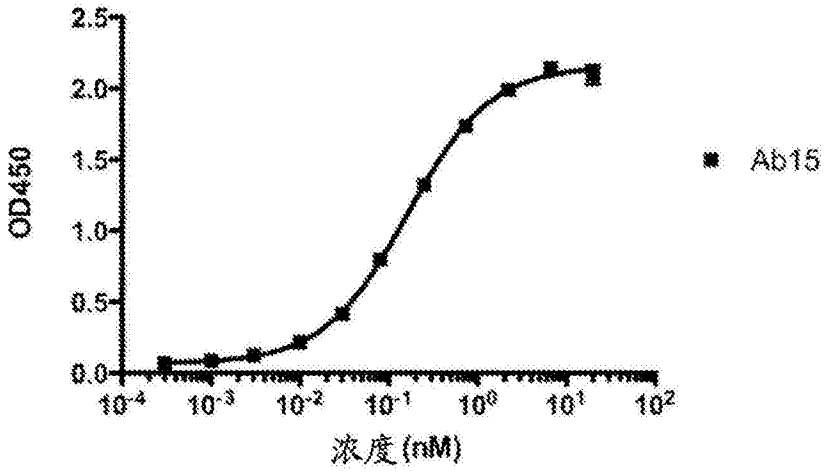
	EC50 (pM)
Ab13	702

图50.由PCSK9抗体Ab13对食蟹猕猴PCSK9的识别。



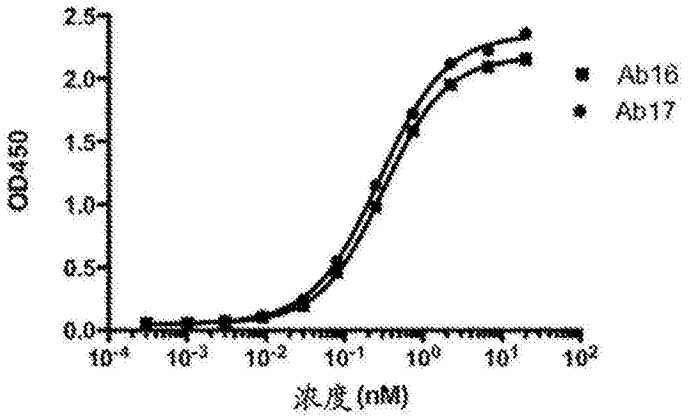
	EC50 (pM)
Ab14	269.4

图51.由PCSK9抗体Ab14对食蟹猕猴PCSK9的识别。



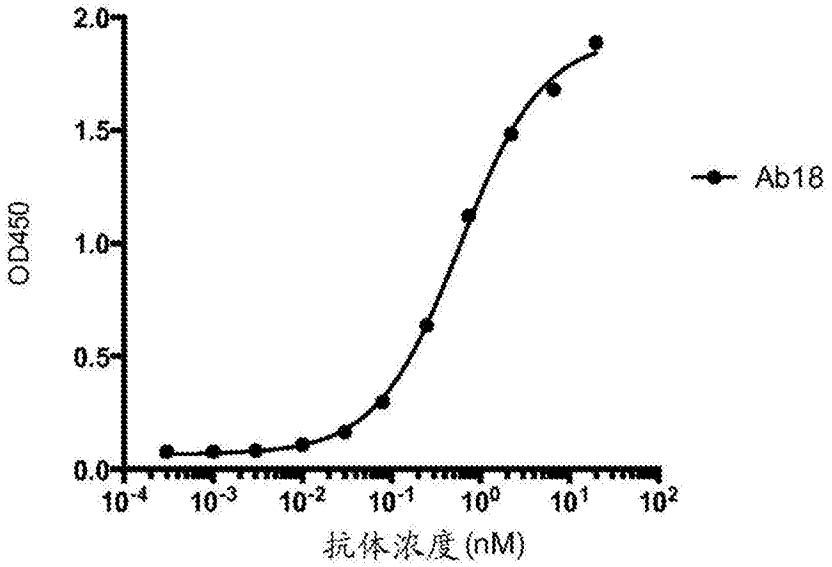
	EC50 (pM)
Ab15	161.1

图52.由PCSK9抗体Ab15对食蟹猕猴PCSK9的识别。



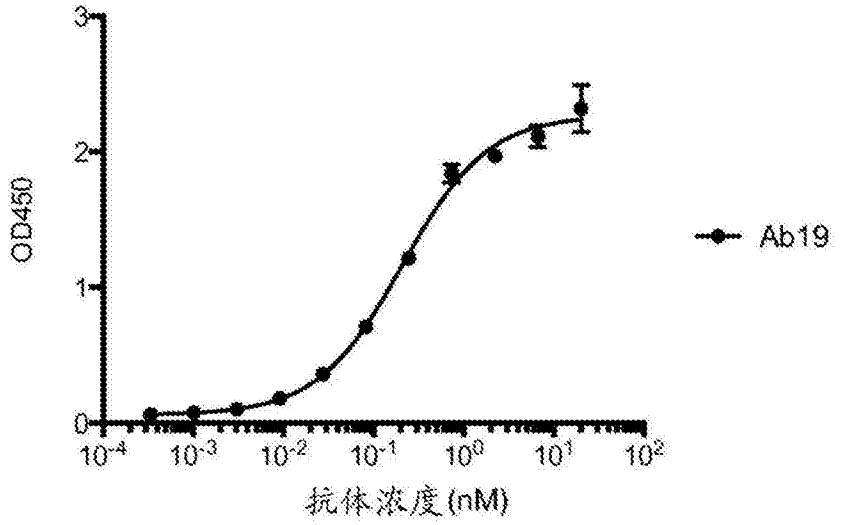
	EC50 (pM)
Ab16	310
Ab17	278

图53.由PCSK9抗体Ab16和Ab17对食蟹猕猴PCSK9的识别。



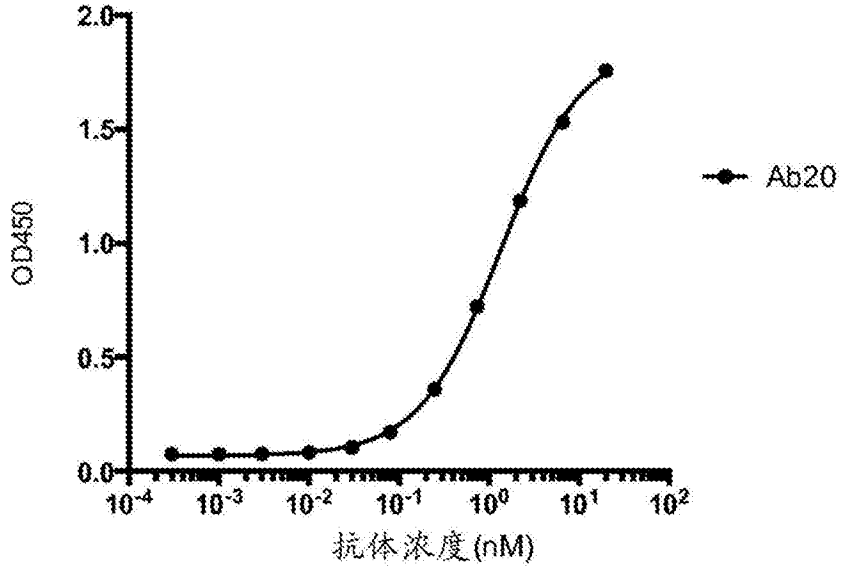
	EC50 (pM)
Ab18	135

图54.由PCSK9抗体Ab18对食蟹猕猴PCSK9的识别。



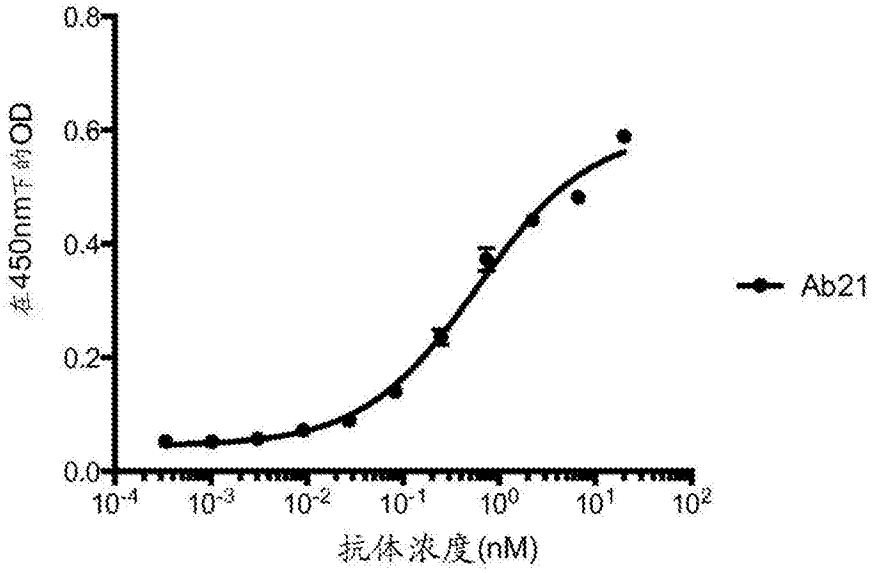
	EC50 (pM)
Ab19	201

图55.由PCSK9抗体Ab19对食蟹猕猴PCSK9的识别。



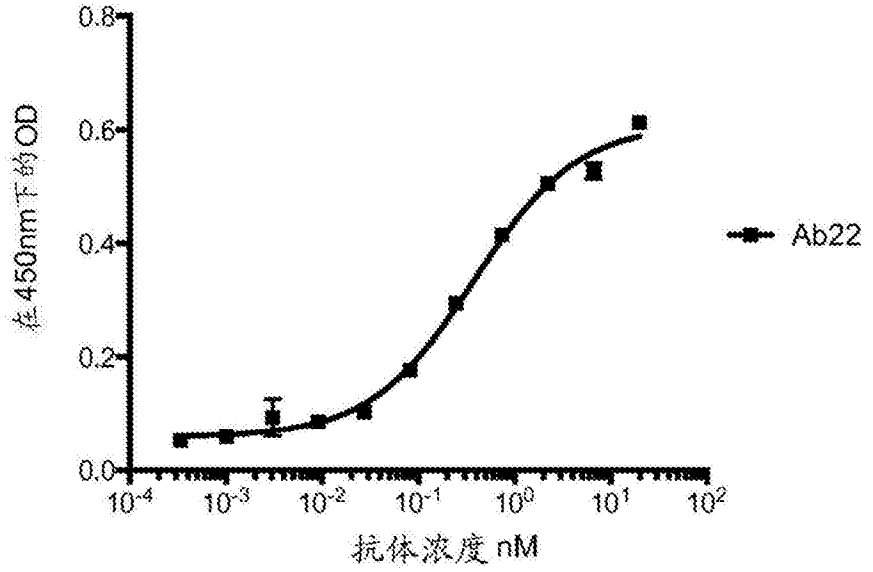
	EC50 (pM)
Ab20	587

图56.由PCSK9抗体Ab20对食蟹猕猴PCSK9的识别。



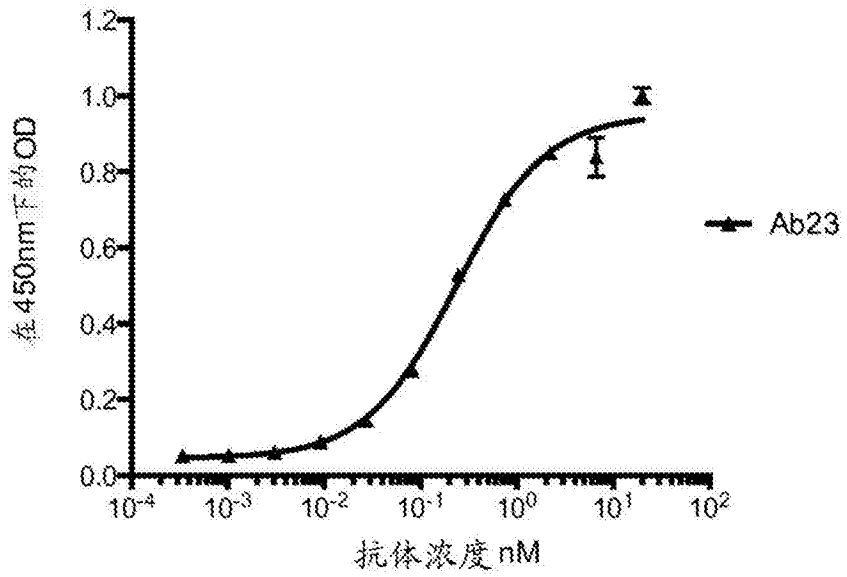
	EC50 (pM)
Ab21	590

图57.由PCSK9抗体Ab21对食蟹猕猴PCSK9的识别。



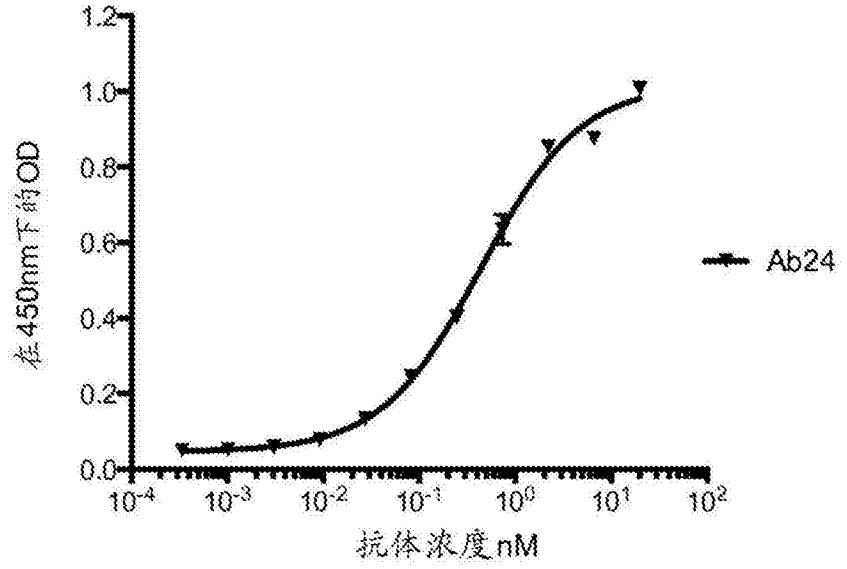
	EC50 (pM)
Ab22	376

图58.由PCSK9抗体Ab22对食蟹猕猴PCSK9的识别。



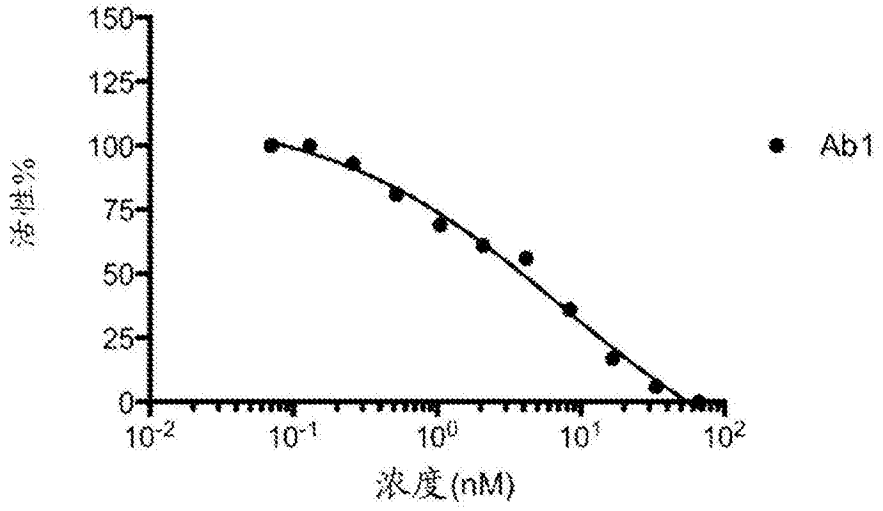
	EC50 (pM)
Ab23	376

图59.由PCSK9抗体Ab23对食蟹猕猴PCSK9的识别。



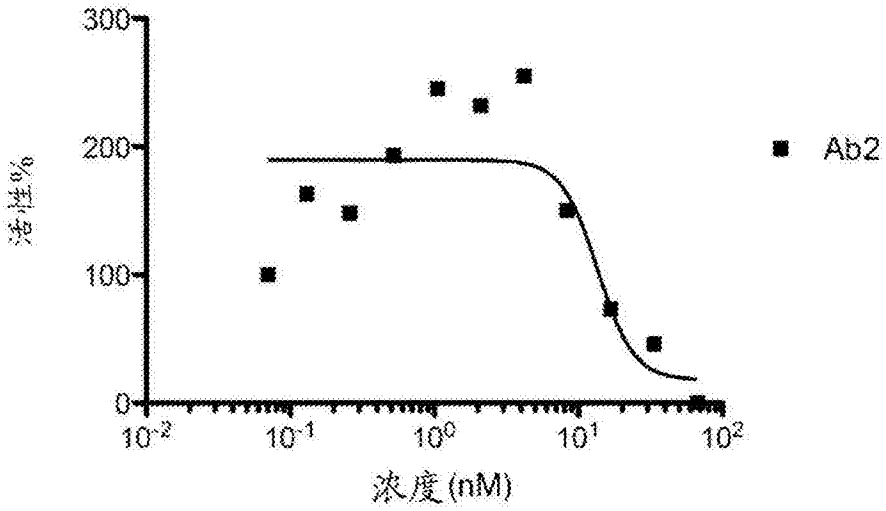
	EC50 (pM)
Ab24	376

图60.由PCSK9抗体Ab24对食蟹猕猴PCSK9的识别。



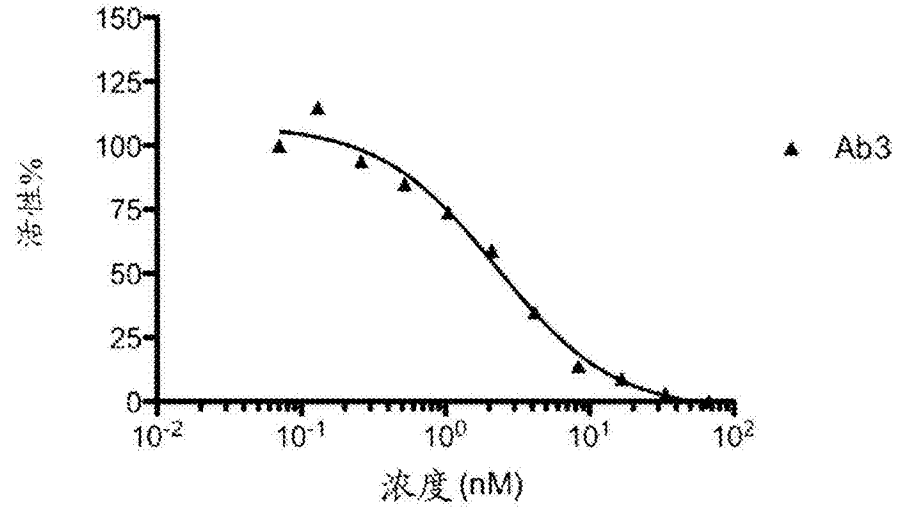
IC50 7.44nM

图61.由抗体Ab1抑制PCSK9与LDLR相互作用。



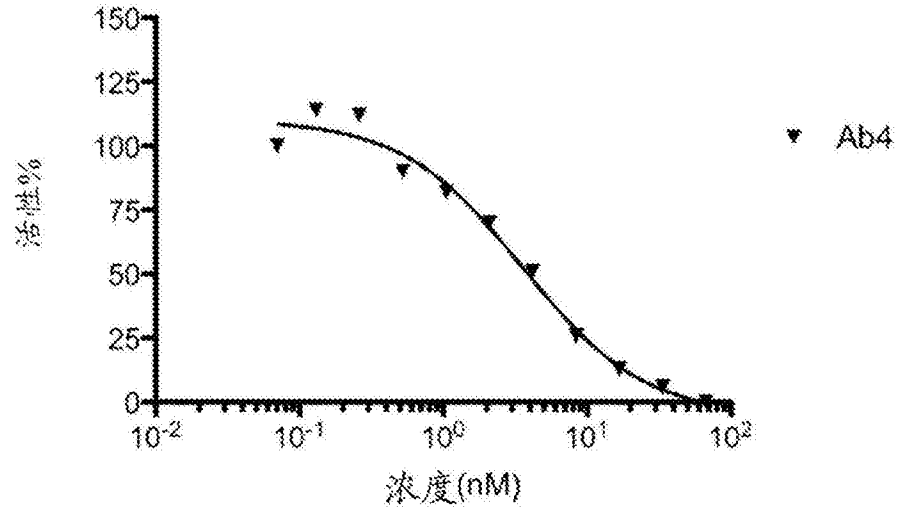
IC50 13.6nM

图62.由抗体Ab2抑制PCSK9与LDLR相互作用。



IC50 2.27nM

图63.由抗体Ab3抑制PCSK9与LDLR相互作用。



IC50 3.57nM

图64.由抗体Ab4抑制PCSK9与LDLR相互作用。

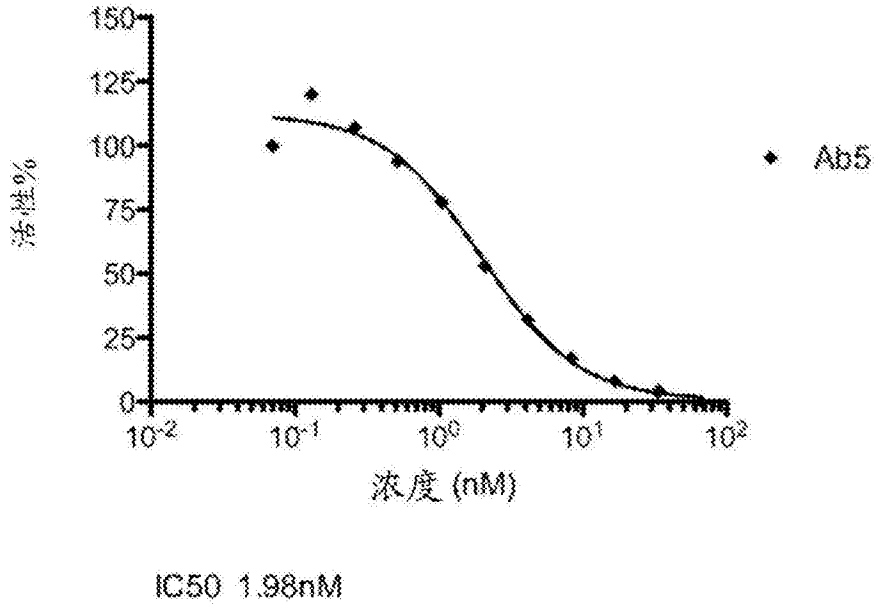


图65.由抗体Ab5抑制PCSK9与LDLR相互作用。

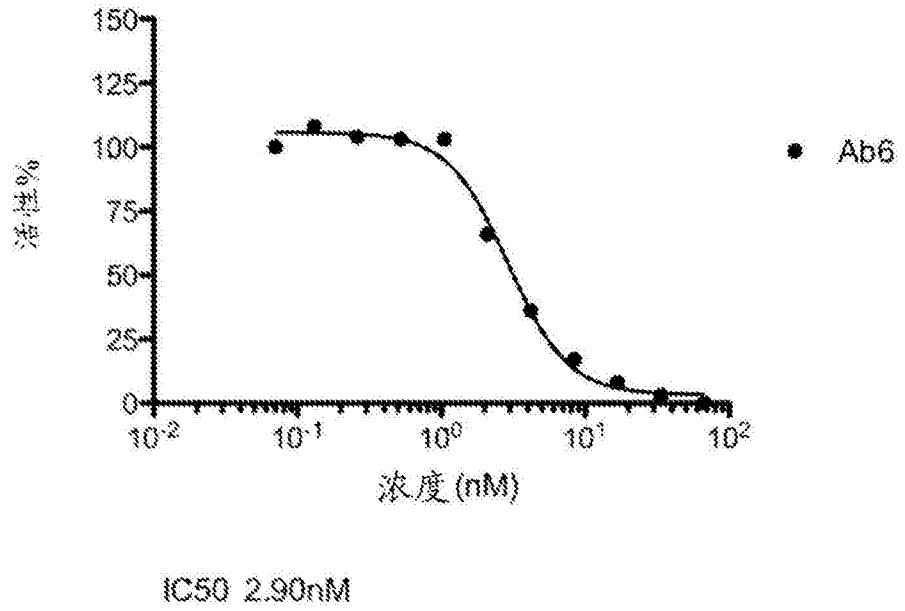
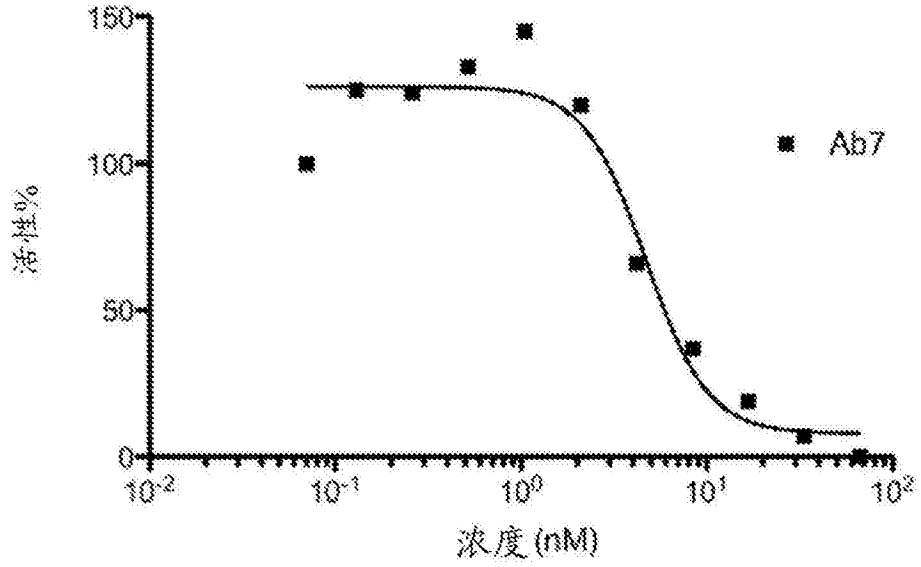
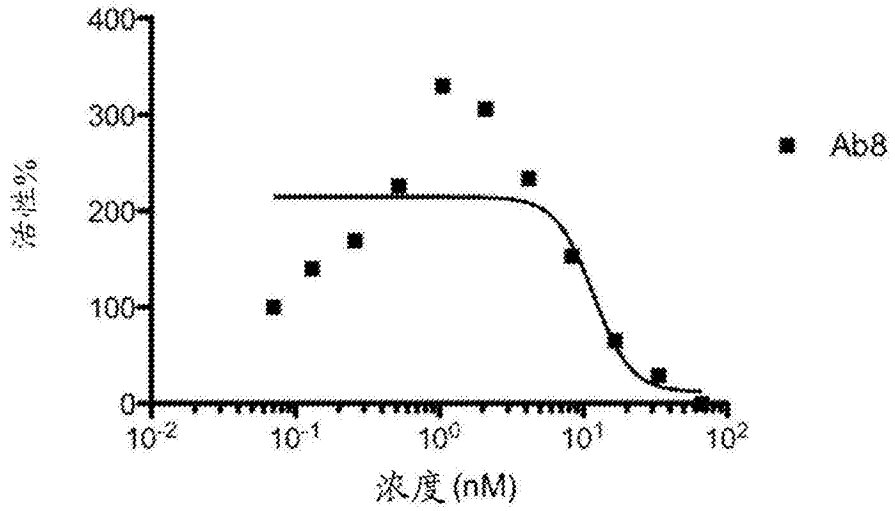


图66.由抗体Ab6抑制PCSK9与LDLR相互作用。



IC50 4.7nM

图67.由抗体Ab7抑制PCSK9与LDLR相互作用。



IC50 11.77nM

图68.由抗体Ab8抑制PCSK9与LDLR相互作用。

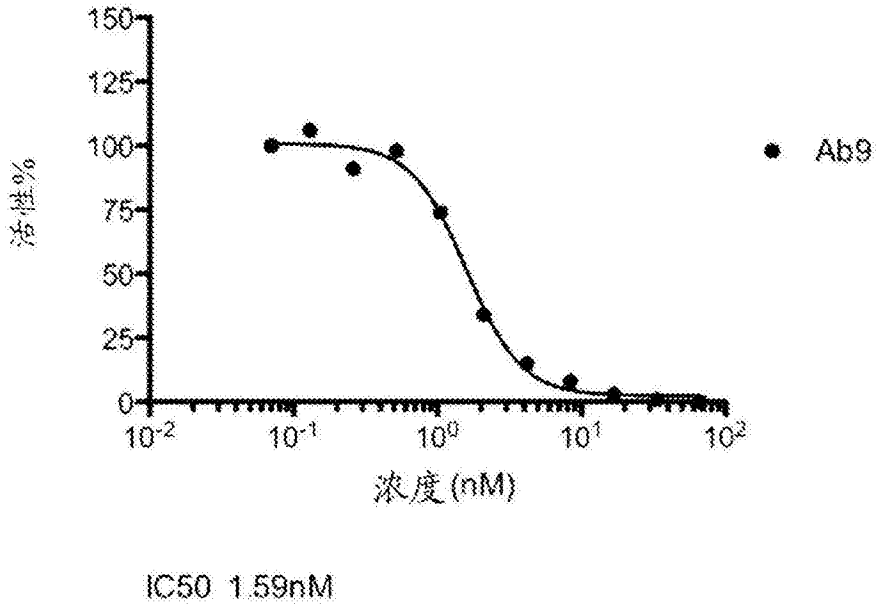


图69.由抗体Ab9抑制PCSK9与LDLR相互作用。

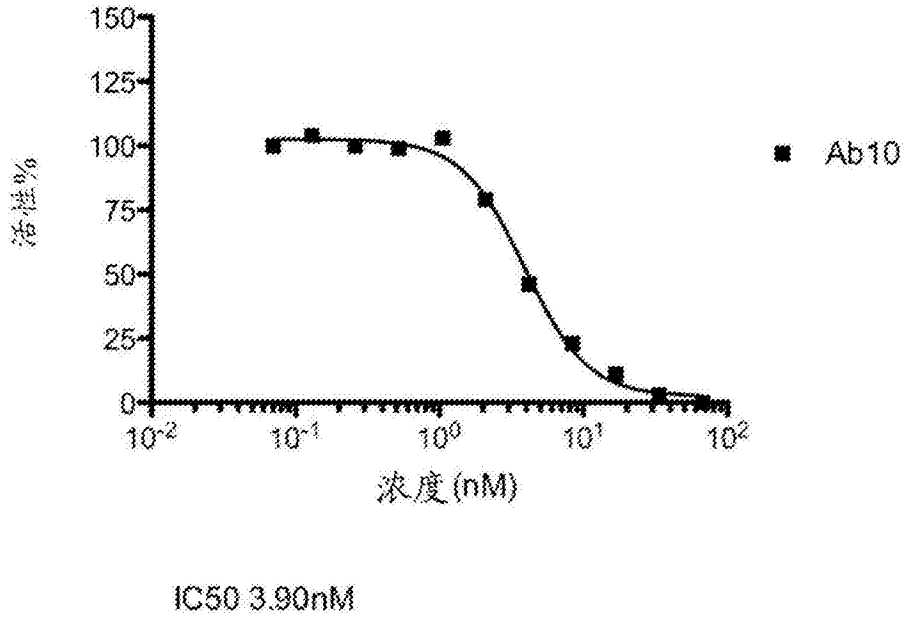


图70.由抗体Ab10抑制PCSK9与LDLR相互作用。

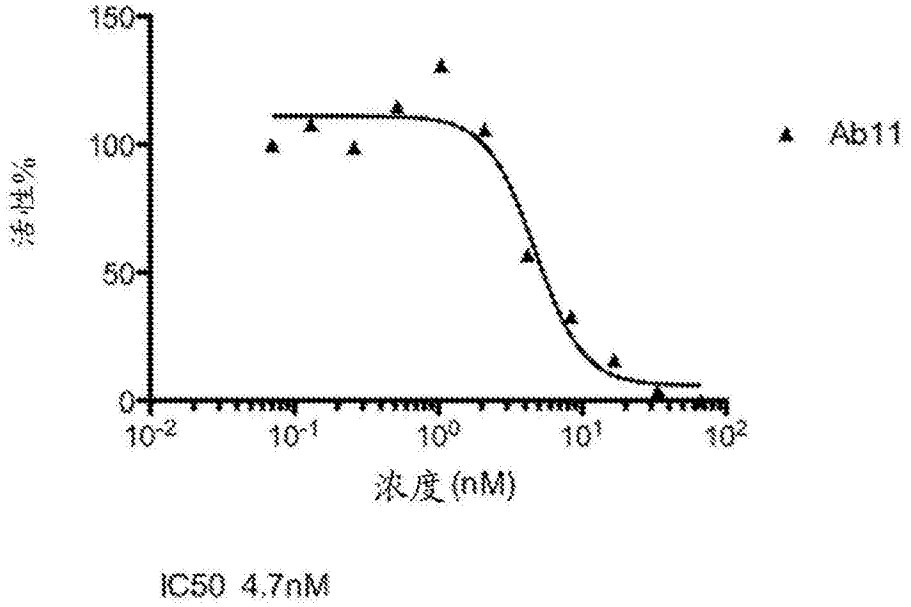


图71.由抗体Ab11抑制PCSK9与LDLR相互作用。

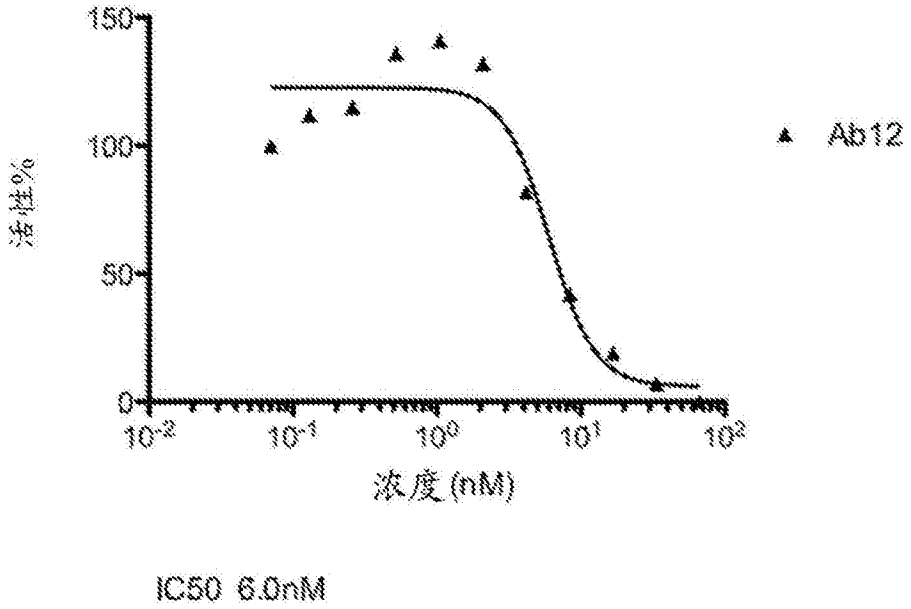


图72.由抗体Ab12抑制PCSK9与LDLR相互作用。

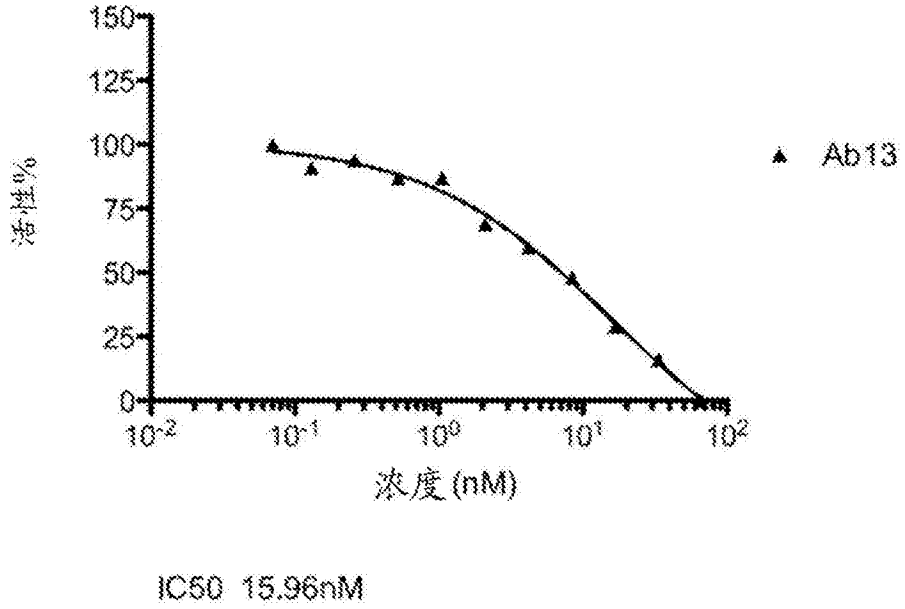


图73.由抗体Ab13抑制PCSK9与LDLR相互作用。

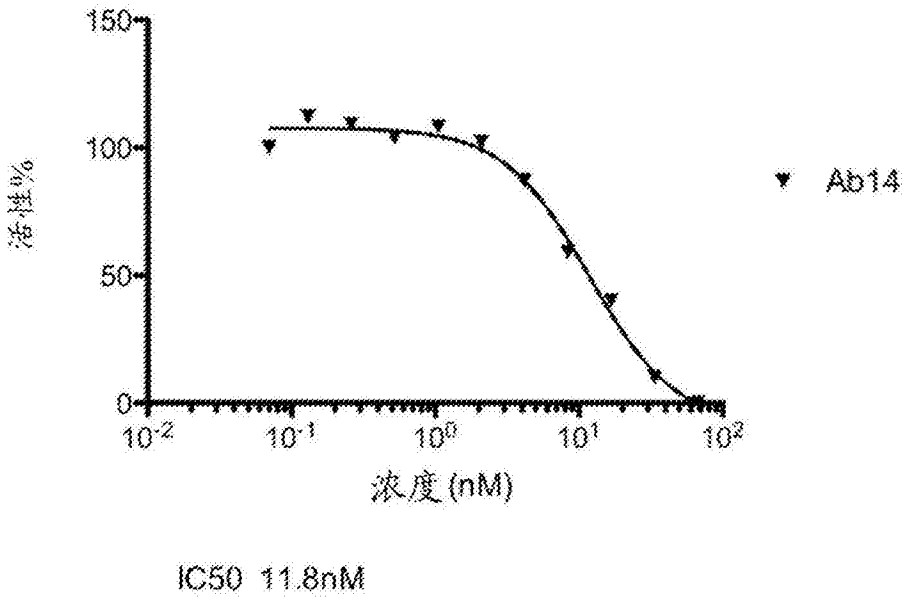
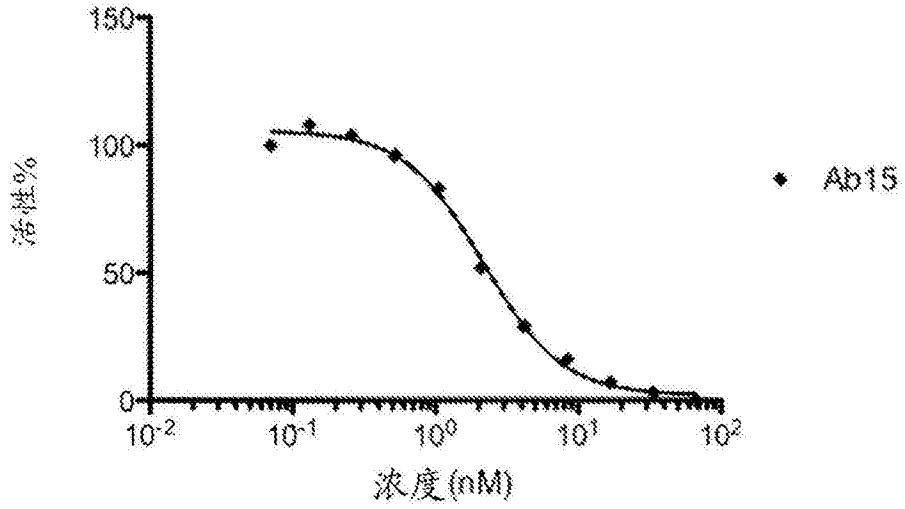
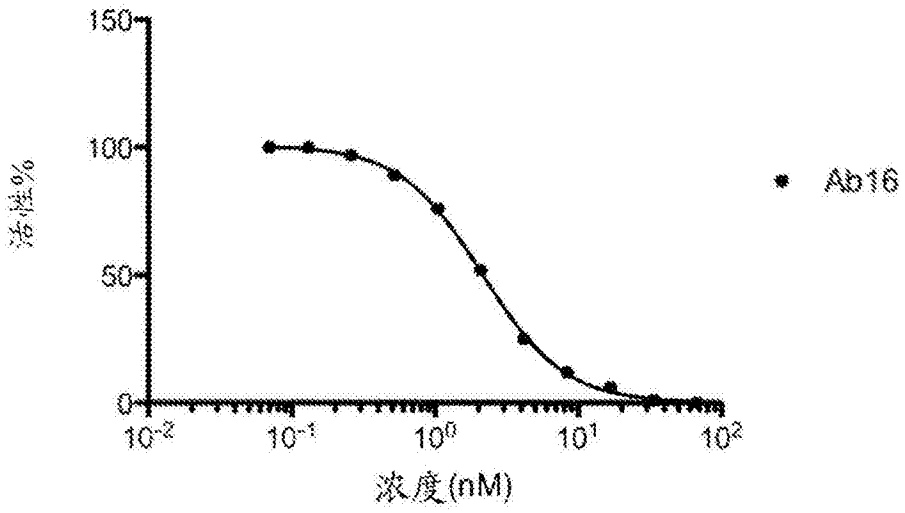


图74.由抗体Ab14抑制PCSK9与LDLR相互作用。



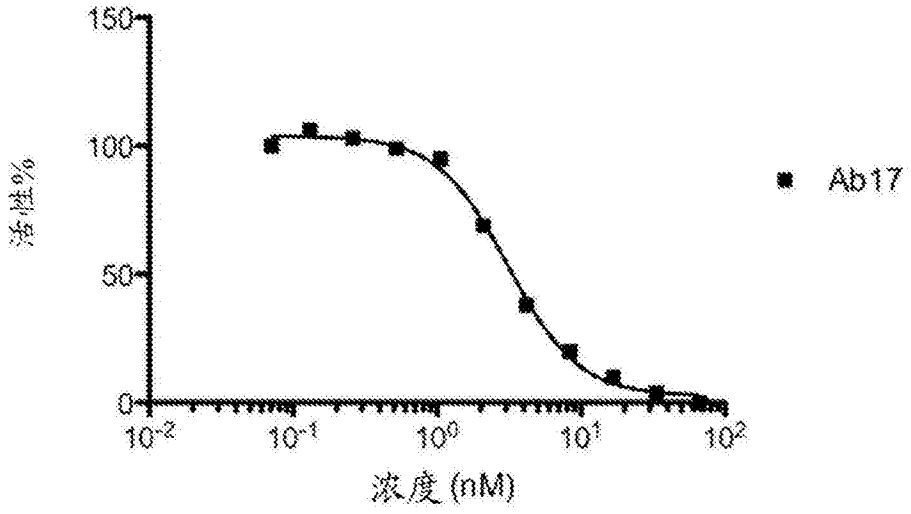
IC50 2.16nM

图75.由抗体Ab15抑制PCSK9与LDLR相互作用。



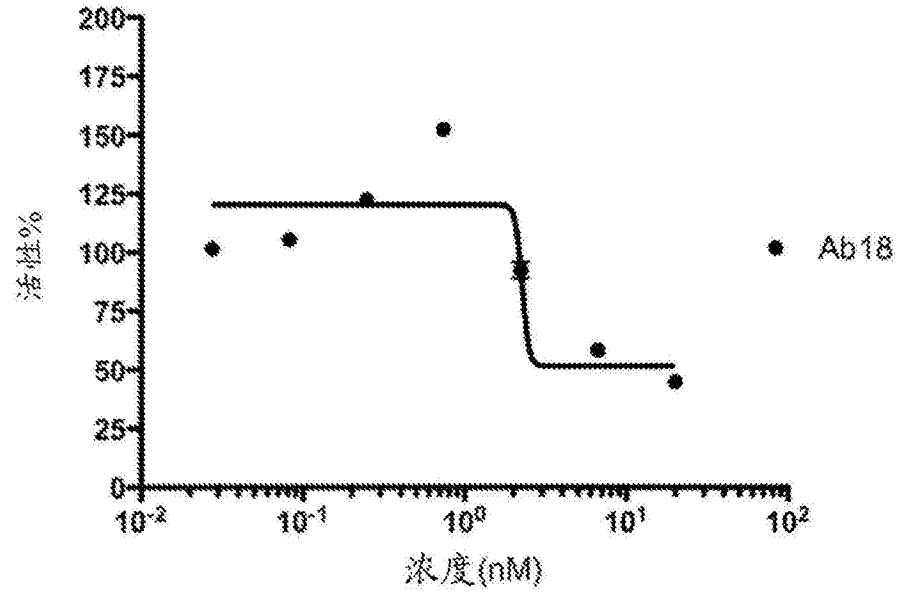
IC50 2.14nM

图76.由抗体Ab16抑制PCSK9与LDLR相互作用。



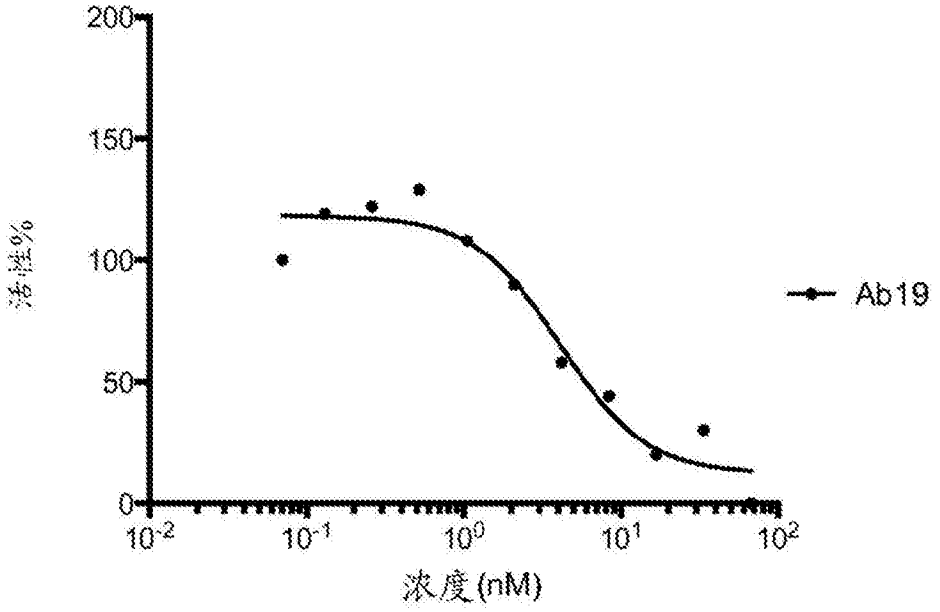
IC50 3.11nM

图77.由抗体Ab17抑制PCSK9与LDLR相互作用。



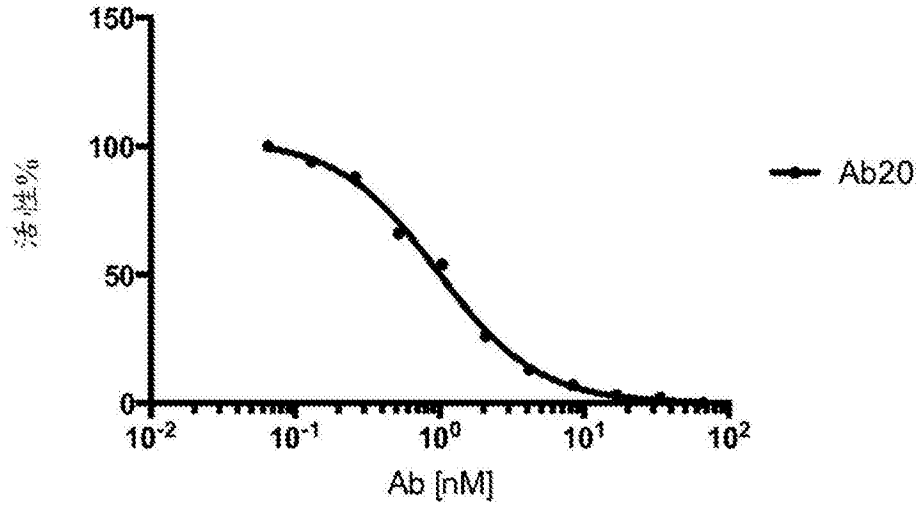
IC50 2.27nM

图78.由抗体Ab18抑制PCSK9与LDLR相互作用。



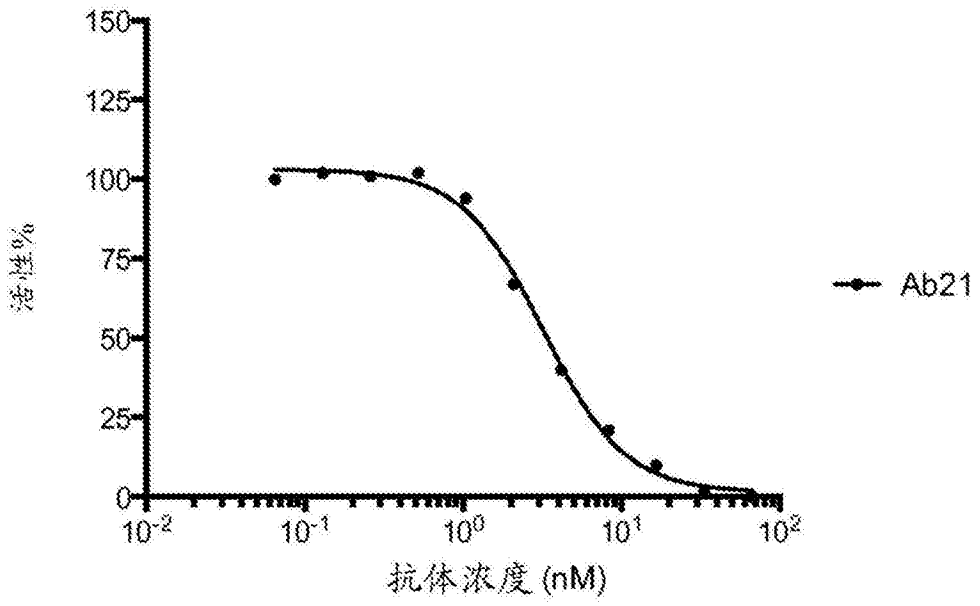
IC50 4.1nM

图79.由抗体Ab19抑制PCSK9与LDLR相互作用。



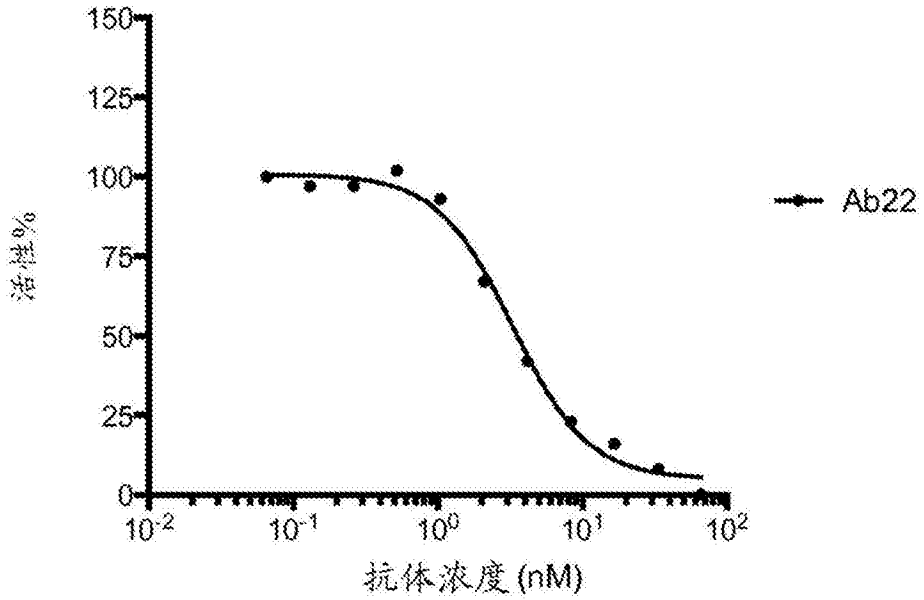
IC50 0.97nM

图80.由抗体Ab20抑制PCSK9与LDLR相互作用。



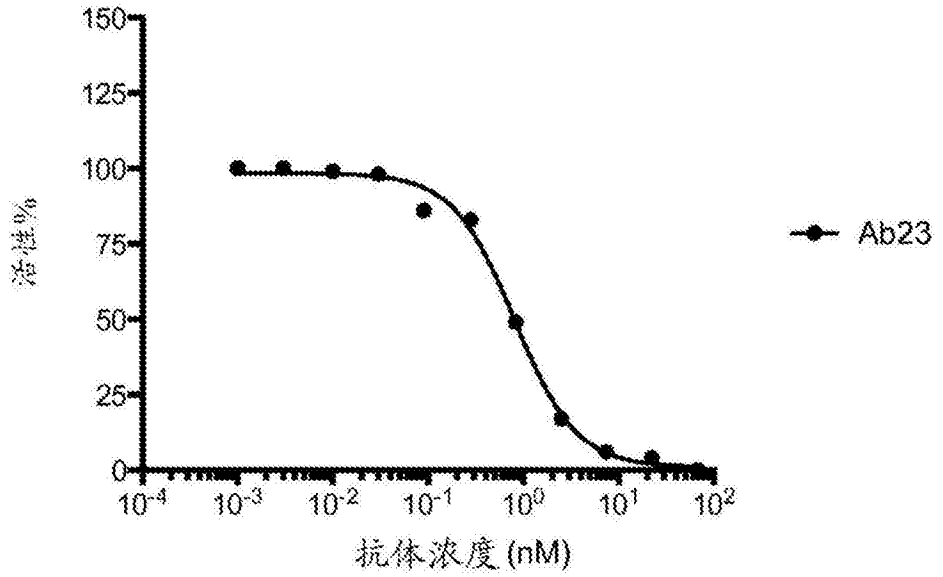
IC50 3.22nM

图81.由抗体Ab21抑制PCSK9与LDLR相互作用。



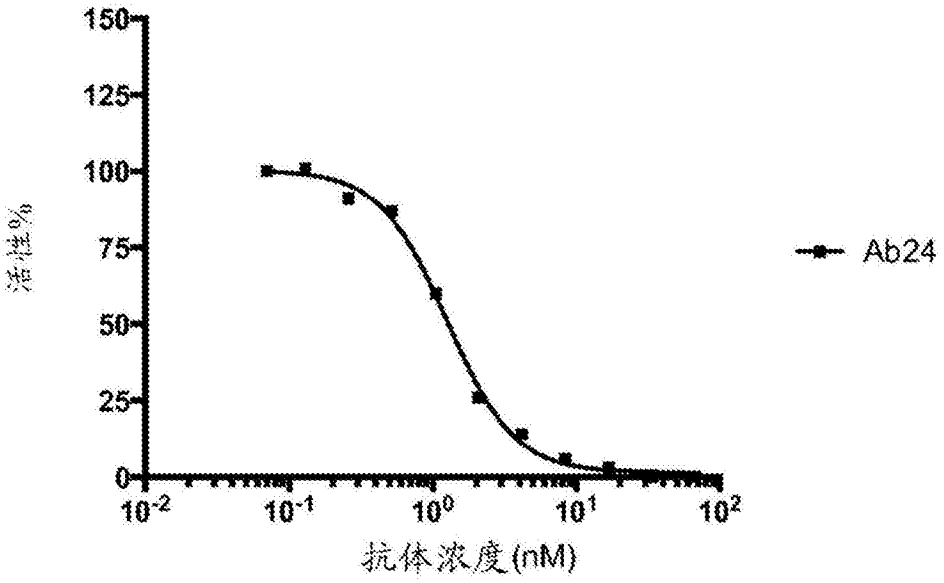
IC50 3.30nM

图82.由抗体Ab22抑制PCSK9与LDLR相互作用。



IC50 0.81nM

图83.由抗体Ab23抑制PCSK9与LDLR相互作用。



IC50 1.26nM

图84.由抗体Ab24抑制PCSK9与LDLR相互作用。

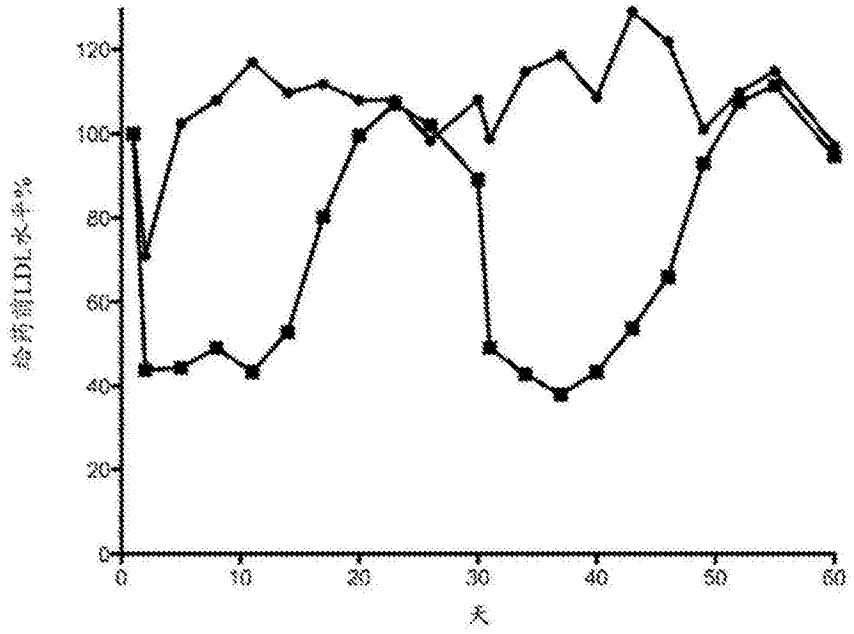


图85.作为自给药前水平的变化百分比的血清LDL胆固醇水平。缓冲液对照(●);Ab18(■)

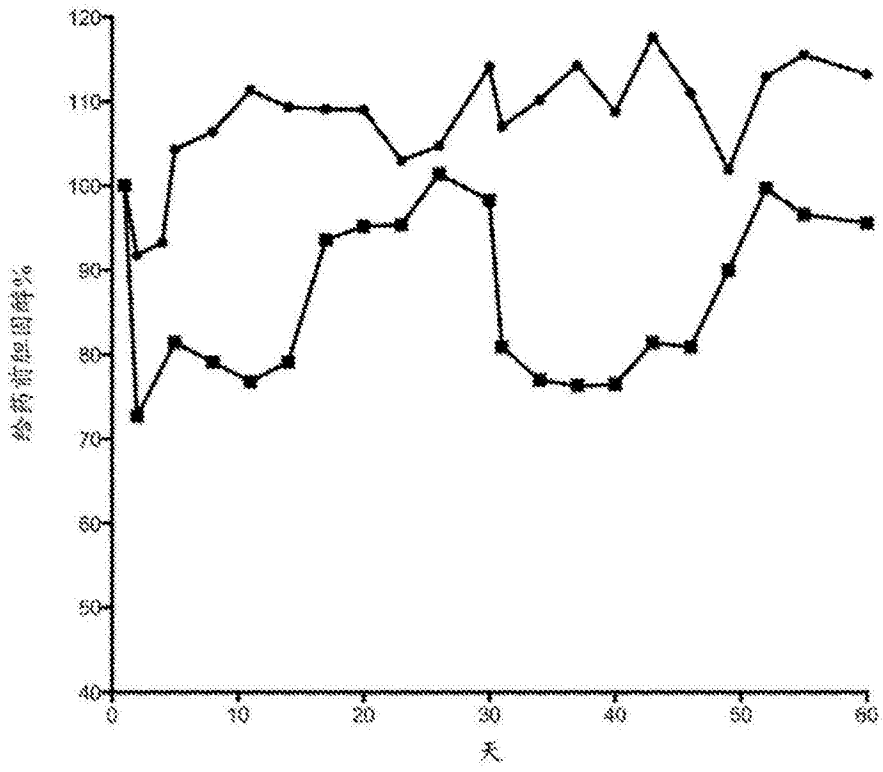


图86.作为自给药前水平的变化百分比的血清总胆固醇水平。缓冲液对照(●);Ab18(■)

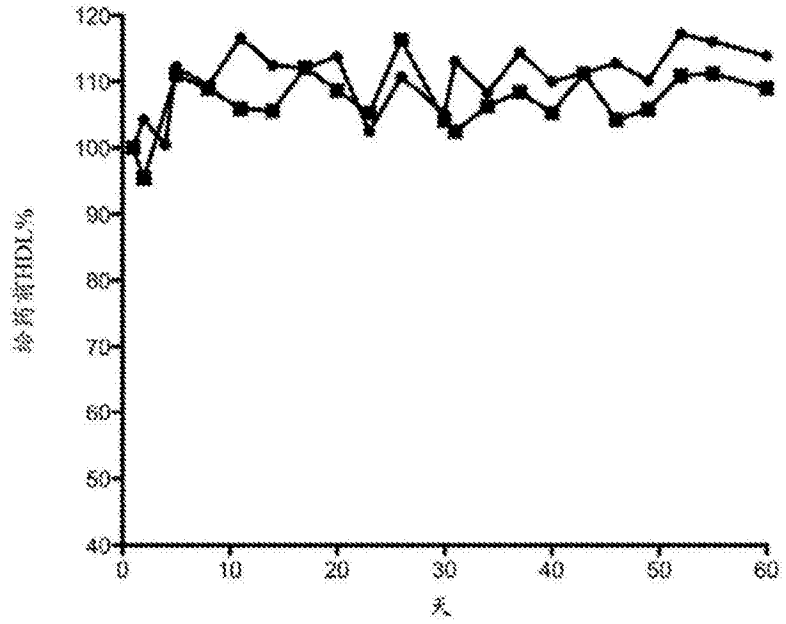


图87.作为自给药前水平的变化百分比的血清HDL胆固醇水平。缓冲液对照(●);Ab18(■)

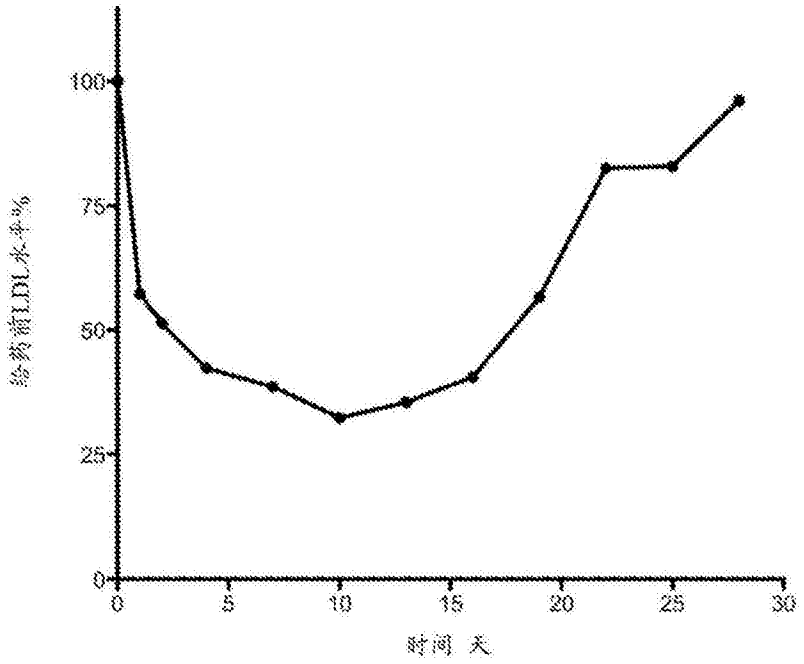


图88.作为自给药前水平的变化百分比的血清LDL胆固醇水平。Ab11(●)

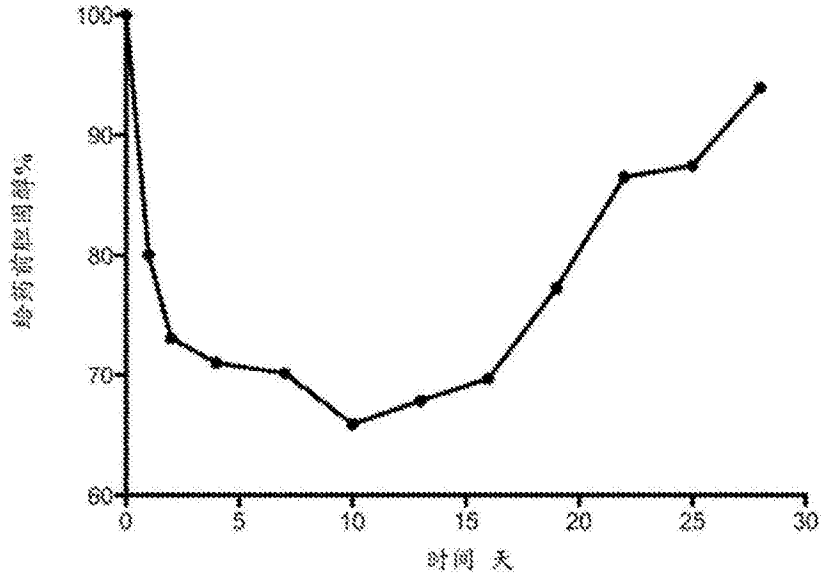


图89.作为自给药前水平的变化百分比的血清总胆固醇水平。Ab11(●)

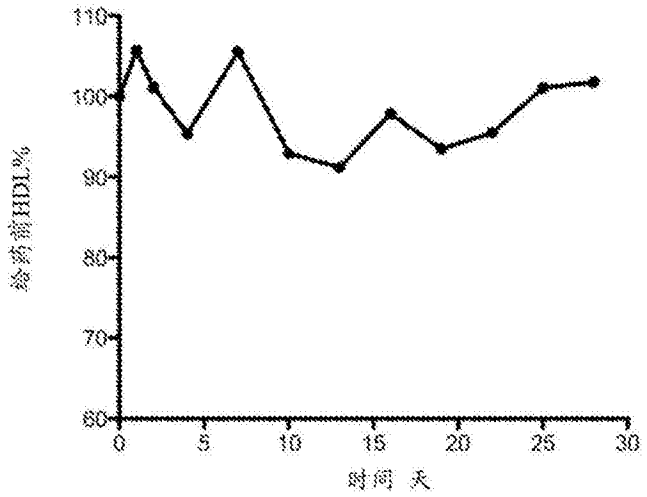


图90.作为自给药前水平的变化百分比的血清HDL胆固醇水平。Ab11(●)

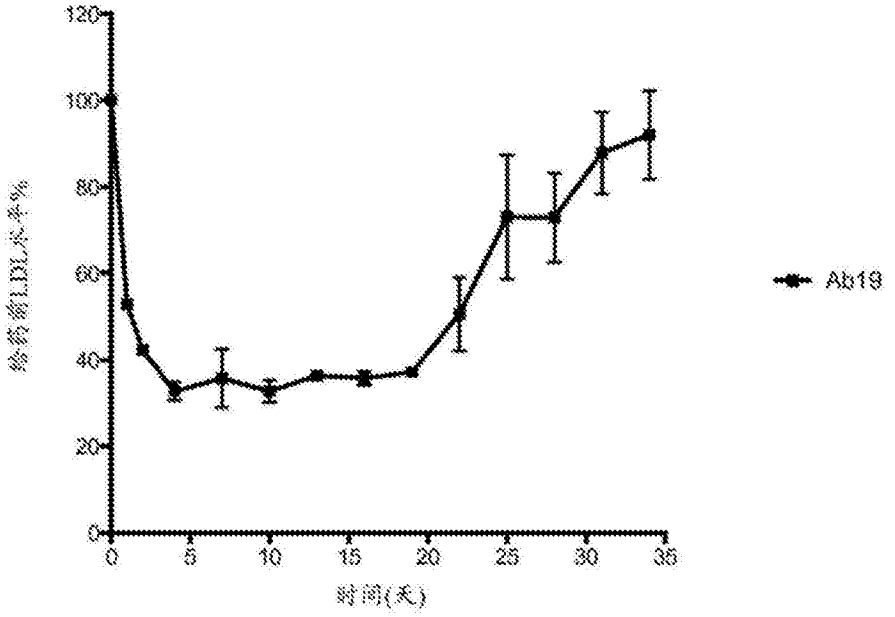


图91.作为自给药前水平的变化百分比的血清LDL胆固醇水平。Ab19.

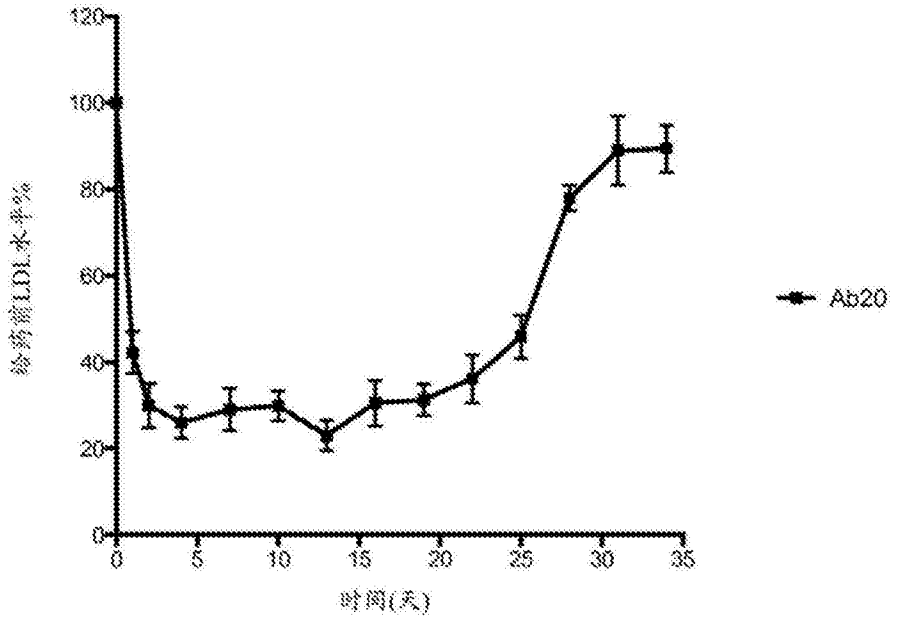


图92.作为自给药前水平的变化百分比的血清LDL胆固醇水平。Ab20.

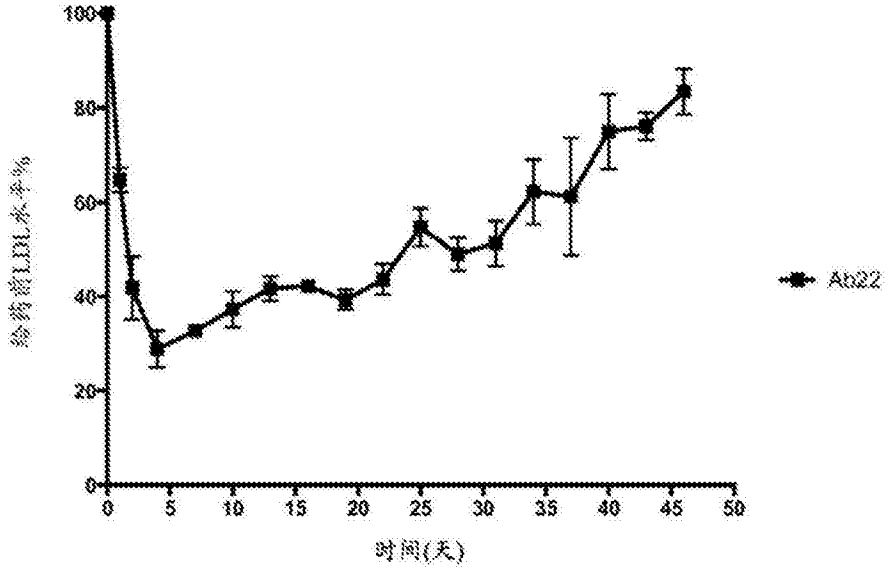


图93.作为自给药前水平的变化百分比的血清LDL胆固醇水平。Ab22.

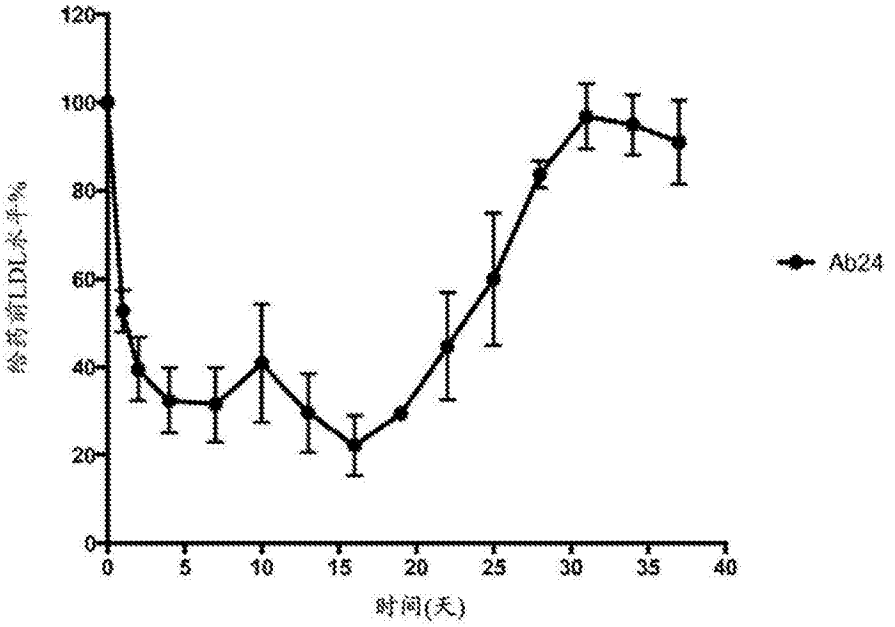


图94.作为自给药前水平的变化百分比的血清LDL胆固醇水平。Ab24