(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201350130 A
(43)公開日： 中華民國 102 (2013) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：102131854 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 08 月 04 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *C12N15/09 (2006.01)*
C07K16/28 (2006.01) *A61P11/06 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01) *A61P13/12 (2006.01)*

(30)優先權：2008/08/05 美國 61/086,355

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：狄芬貝克 史崔柏 畢特 DIEFENBACH-STREIBER, BEATE (DE)；伊伯斯 艾迪娜 EBERTH, ADINA (DE)；基爾德 布雷登 查理 GUILD, BRAYDON CHARLES (US)；金容仁 KIM, YONG-IN (KR)；洛古斯基 麥克 ROGUSKA, MICHAEL (US)；史普拉瓦斯基 伊高 SPLAWSKI, IGOR (PL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：27 共 344 頁

(54)名稱

標靶爲補體蛋白質Ｃ５之抗體之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR ANTIBODIES TARGETING COMPLEMENT PROTEIN C5

(57)摘要

本發明係關於標靶補體蛋白質 C5 之抗體及其組合物及使用方法。

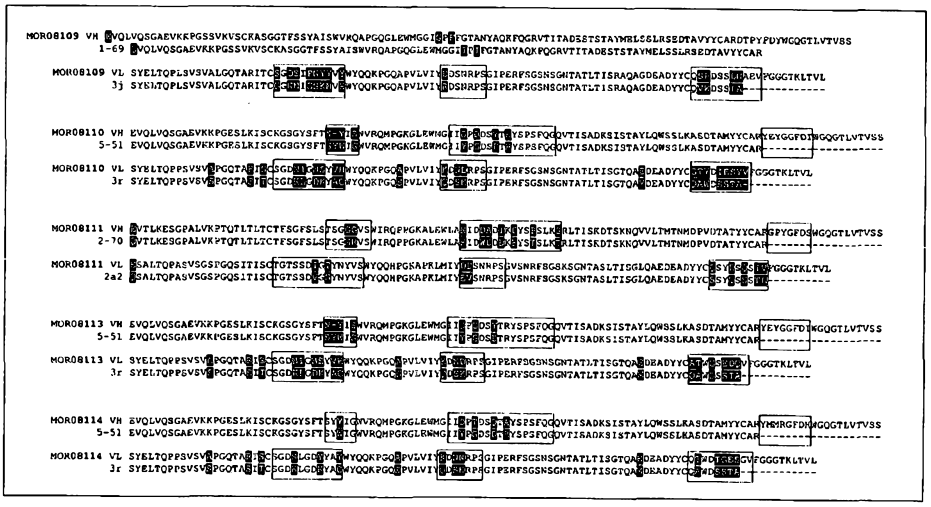


圖 1

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 201350130 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：102131854　(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 08 月 04 日

(51)Int. Cl.：*A61K39/395 (2006.01)*　*C12N15/09 (2006.01)*

C07K16/28 (2006.01)　*A61P11/06 (2006.01)*

A61P37/00 (2006.01)　*A61P13/12 (2006.01)*

(30)優先權：2008/08/05　美國　61/086,355

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG　(CH)

瑞士

(72)發明人：狄芬貝克　史崔柏　畢特 DIEFENBACH-STREIBER, BEATE (DE)；伊伯斯　艾迪娜 EBERTH, ADINA (DE)；基爾德　布雷登　查理 GUILD, BRAYDON CHARLES (US)；金容仁 KIM, YONG-IN (KR)；洛古斯基　麥克 ROGUSKA, MICHAEL (US)；史普拉瓦斯基　伊高 SPLAWSKI, IGOR (PL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有　申請專利範圍項數：39 項　圖式數：27　共 344 頁

(54)名稱

標靶爲補體蛋白質Ｃ５之抗體之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR ANTIBODIES TARGETING COMPLEMENT PROTEIN C5

(57)摘要

本發明係關於標靶補體蛋白質 C5 之抗體及其組合物及使用方法。

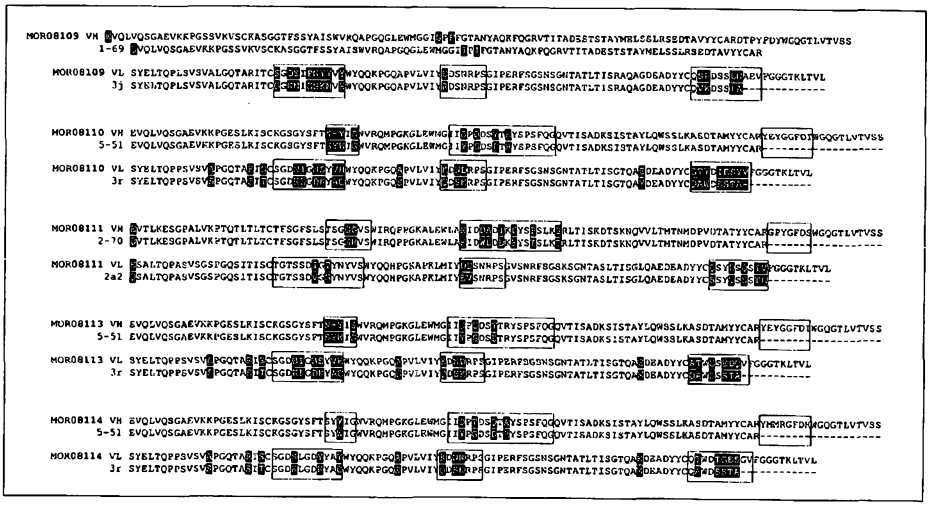


圖 1

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

標靶爲補體蛋白質C5之抗體之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR ANTIBODIES TARGETING COMPLEMENT PROTEIN C5

【技術領域】

本發明係關於標靶爲補體蛋白質C5之抗體及其組合物及使用方法。

【先前技術】

作爲先天免疫系統一部分之補體的正常作用爲宿主體內防禦作用。補體防禦細菌感染，使繼承免疫性與先天免疫性關聯，且處置免疫複合物及發炎性損傷之產物。

防禦功能藉由補體活化過程中所產生之生物活性產物來完成，該等活性產物調理傳染物，促使發炎或溶解易受影響之標靶(Marzari等人，Eur J Immunol 32:2773-2782 (2002))。補體系統由約25-30種在免疫系統中起作用之血漿蛋白質組成。補體級聯藉由至少三條主要路徑來活化。典型路徑通常藉由免疫複合物來活化，替代路徑可藉由未受保護之細胞表面來活化，且甘露糖結合凝集素(mannose binding lectin，MBL)路徑藉由MBL結合細胞表面碳水化合物來啓動(Trendelenburg, Swiss Med Wkly 137:413-417 (2007))。

所有三條路徑均導致C5被C5轉化酶裂解。此裂解之結果爲釋放C5a片段(一種強發炎分子)及引進攻膜複合物(membrane attack complex，MAC)之C5b。補體產物在釋放後不能區分外來標靶與自身標靶，且若不緊密調控，則通常在與無限制之補體活化相關之臨床病

狀中引起旁觀細胞及組織之大範圍損傷(Marzari等人，2002)。

C5在細胞內以1676個胺基酸之單一前C5肽形式表現，該肽由18個殘基信號序列及位於成熟N末端β鏈與C末端α鏈之間的富含Arg之連接子序列(RPRR)組成。成熟C5具有約190 kDa之分子量且由經二硫鍵連接之2條多肽鏈(115 kDa之α鏈及75 kDa之β鏈)組成。C5轉化酶在α鏈之殘基74與75之間裂解C5以釋放74個胺基酸之C5a肽及隨後併入攻膜複合物(MAC)中之C5b片段。

黃斑變性爲一種主要在老年人中出現之醫學病狀，其中眼睛內層中心(稱爲視網膜之黃斑區域)變薄、萎縮且有時候出血。此會導致中心視力降低，以致不能看清細節、閱讀或識別顏面。對新脈絡膜血管形成之發病機制不夠瞭解，但認爲諸如發炎、局部缺血及局部產生血管生成因子之因素較重要。

雖然當前治療與典型或替代組成路徑相關之疾病及病症(尤其AMD)存在多種治療選擇，但仍需要找到使治療有效且良好耐受之特定標靶。

【發明內容】

本發明提供經分離之補體C5結合分子(例如，C5結合抗體或其抗原結合片段)，包含該等分子之醫藥組合物，製備該等分子及組合物之方法，及其使用方法。

在一些實施例中，本發明提供特異性結合C5蛋白質之經分離之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體具有至少1×10^{7} M^{-1}、10^{8} M^{-1}、10^{9} M^{-1}、10^{10} M^{-1}或10^{11} M^{-1}之親和力常數(K_A)。

在一些實施例中，本發明提供經分離之抗體或其抗原結合片段，其特異性結合C5蛋白質且以約20 pM至約200 pM範圍內之IC_{50}抑制替代完整路徑，如藉由活體外溶血檢定所量測。

在一些實施例中，本發明提供經分離之抗體或其抗原結合片

段，其特異性結合C5蛋白質且與下表1中所述之抗體交叉競爭。在一些實施例中，本發明提供經分離之抗體或其抗原結合片段，其結合的C5蛋白質之抗原決定基與下表1中所述之抗體所結合的C5蛋白質之抗原決定基相同。

在一些實施例中，本發明之抗體爲特異性結合C5蛋白質之經分離之單株抗體。在一些實施例中，本發明之抗體爲特異性結合C5蛋白質之經分離之人類或人類化單株抗體。在一些實施例中，本發明之抗體爲特異性結合C5蛋白質之經分離之嵌合抗體。在一些實施例中，本發明之抗體包含人類重鏈恆定區及人類輕鏈恆定區。

在一些實施例中，本發明提供特異性結合C5蛋白質之經分離之抗體或其抗原結合片段，其中該等抗體爲單鏈抗體。在一些實施例中，本發明之抗體爲Fab片段。在一些實施例中，本發明之抗體爲scFv。

在一些實施例中，本發明提供特異性結合人類C5與獼猴C5之經分離之抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，本發明之抗體爲IgG同型。

在一些實施例中，本發明提供經分離之抗體或其抗原結合片段，其所包含之構架中的胺基酸已經來源於相應人類VH或VL生殖系序列之抗體構架取代。

在一些實施例中，本發明提供特異性結合C5蛋白質之經分離之單株抗體或其抗原結合片段，其中該等抗體包含至少一個互補決定(CDR)序列，該序列與SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、17、18、19、20、21、22、33、34、35、36、37、38、49、50、61、62、63、64、65、66、77、78、89、95、101、107、113、119、120、131、132、133、134、135、136、145、146、147、148、149、150、159、160、161、162、163、164、173、174、175、176、177、178、195、

196、197、198、199、200、209、226、235、236、237、238、239或240具有至少90%、95%、97%、98%或至少99%序列一致性。

在一些實施例中，本發明提供特異性結合C5蛋白質之經分離之單株抗體或其抗原結合片段，其中該等抗體包含至少一個重鏈CDR序列，該序列與SEQ ID NO: 1、2、3、17、18、19、33、34、35、49、61、62、63、77、77、95、107、113、119、132、131、133、145、146、147、159、160、161、173、174、175、195、196、197、226、235、236或237一致。

在一些實施例中，本發明提供特異性結合C5蛋白質之經分離之單株抗體或其抗原結合片段，其中該等抗體包含至少一個輕鏈CDR序列，該序列與SEQ ID NO: 4、5、6、20、21、22、36、37、38、50、64、65、66、78、89、101、120、134、135、136、148、149、150、162、163、164、176、177、178、198、199、200、209、238、239或240一致。

在一些實施例中，本發明提供特異性結合C5蛋白質之經分離之單株抗體或其抗原結合片段，其中該等抗體包含選自由SEQ ID NO: 1、17、33、61、131、145、159、173、195及235組成之群的重鏈CDR1；選自由SEQ ID NO: 2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226及236組成之群的重鏈CDR2；及選自由SEQ ID NO: 3、19、35、63、133、147、161、175、197及237組成之群的重鏈CDR3。在一些實施例中，該等抗體或其抗原結合片段進一步包含選自由SEQ ID NO: 4、20、36、64、134、148、162、176、198及238組成之群的輕鏈CDR1；選自由SEQ ID NO: 5、21、37、65、135、149、163、177、199及239組成之群的輕鏈CDR2；及選自由SEQ ID NO: 6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209及240組成之群的輕鏈CDR3。

在一些實施例中，本發明提供特異性結合C5蛋白質之經分離之單株抗體或其抗原結合片段，其中該等抗體包含選自由SEQ ID NO: 4、20、36、64、134、148、162、176、198及238組成之群的輕鏈CDR1；選自由SEQ ID NO: 5、21、37、65、135、149、163、177、199及239組成之群的輕鏈CDR2；及選自由SEQ ID NO: 6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209及240組成之群的輕鏈CDR3。

在一些實施例中，本發明提供特異性結合C5蛋白質之經分離之單株抗體或其抗原結合片段，其中該等抗體包含與SEQ ID NO: 7、23、39、51、67、79、96、108、114、121、137、151、165、179、187、201、210、218、227、241、253、257、273、277或281具有至少90%、95%、97%、98%或至少99%序列一致性之重鏈可變區。在一些實施例中，該等抗體或其抗原結合片段進一步包含與SEQ ID NO: 8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285及289具有至少90%、95%、97%、98%或至少99%序列一致性之輕鏈可變區。

在一些實施例中，本發明提供特異性結合C5蛋白質之經分離之單株抗體或其抗原結合片段，其中該等抗體包含與SEQ ID NO: 8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285及289具有至少90%、95%、97%、98%或至少99%序列一致性之輕鏈可變區。

在一些實施例中，本發明提供特異性結合C5蛋白質之經分離之單株抗體或其抗原結合片段，其中該等抗體包含與SEQ ID NO: 9、25、41、53、69、81、97、109、115、123、139、153、167、181、189、203、212、220、229、243、249、254、258、274、278或282具有至少90%、95%、97%、98%或至少99%序列一致性之重鏈。在一些

實施例中，該等抗體進一步包含與SEQ ID NO: 10、26、42、54、70、82、91、103、124、140、154、168、182、190、204、213、221、230、244、251、262、266、270、286或290具有至少90%、95%、97%、98%或至少99%序列一致性之輕鏈。

在一些實施例中，本發明提供特異性結合C5蛋白質之經分離之單株抗體或其抗原結合片段，其中該等抗體包含與SEQ ID NO: 10、26、42、54、70、82、91、103、124、140、154、168、182、190、204、213、221、230、244、251、262、266、270、286或290具有至少90%、95%、97%、98%或至少99%序列一致性之輕鏈。

本發明亦包含醫藥組合物，其包含本發明之一或多種C5結合分子(例如，C5結合抗體或其抗原結合片段)及醫藥學上可接受之載劑。

在一些實施例中，本發明提供包含編碼多肽之核苷酸序列的核酸，該多肽包含與SEQ ID NO: 7、23、39、51、67、79、96、108、114、121、137、151、165、179、187、201、210、218、227、241、253、257、273、277或281具有至少90%、95%、97%、98%或至少99%序列一致性之重鏈可變區。

在一些實施例中，本發明提供包含編碼多肽之核苷酸序列的核酸，該多肽包含與SEQ ID NO: 8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285及289具有至少90%、95%、97%、98%或至少99%序列一致性之輕鏈可變區。

本發明亦提供包含該等核酸之載體及宿主細胞。在一實施例中，本發明提供經分離之宿主細胞，其包含(1)編碼本發明之抗體之重鏈的重組DNA區段，及(2)編碼本發明之抗體之輕鏈的第二重組DNA區段；其中該等DNA區段分別與第一及第二啓動子可操作性地連接且能夠在該宿主細胞中表現。在另一實施例中，本發明提供經分

離之宿主細胞，其包含分別編碼本發明之抗體之重鏈及輕鏈的重組DNA區段，其中該DNA區段與啓動子可操作性地連接且能夠在該等宿主細胞中表現。在一些實施例中，宿主細胞爲非人類哺乳動物細胞株。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段爲人類單株抗體或其抗原結合片段。

本發明進一步提供使用本發明之C5結合分子(例如，C5結合抗體或其抗原結合片段)進行治療或診斷的方法。在一實施例中，本發明提供治療年齡相關黃斑變性之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之包含本發明之抗體或其抗原結合片段的組合物。

在另一實施例中，本發明提供治療疾病之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之包含本發明之抗體或其抗原結合片段的組合物，其中該疾病爲哮喘、關節炎、自體免疫心臟病、多發性硬化症、發炎性腸病、局部缺血再灌注損傷、巴瑞可氏-西蒙斯氏症候群(Barraquer-Simons Syndrome)、血液透析、全身性狼瘡、紅斑狼瘡、牛皮癬、多發性硬化症、移植、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、絲球體腎炎或MPGN II。

本發明亦提供治療陣發性夜間血紅素尿(PNH)之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之包含本發明之抗體或其抗原結合片段的組合物。

本發明進一步提供改善與體外循環相關之症狀的方法，其包含向有需要之個體投與有效量之包含本發明之抗體或其抗原結合片段的組合物。

定義

除非另有定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本發明所屬之技術者通常所瞭解之含義相同的含義。

如本文中所使用，術語「抗體」包括完整抗體及其任何抗原結

合片段(亦即，「抗原結合部分」)或單鏈。天然存在之「抗體」爲包含由二硫鍵相互連接之至少兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈的醣蛋白。各重鏈包含重鏈可變區(本文中縮寫爲VH)及重鏈恆定區。該重鏈恆定區包含3個域CH1、CH2及CH3。各輕鏈包含輕鏈可變區(本文中縮寫爲VL)及輕鏈恆定區。該輕鏈恆定區域包含一個域CL。VH及VL區可進一步細分爲散布了更爲保守之區(稱爲構架區(FR))的高變區(稱爲互補決定區(CDR))。VH及VL各由三個CDR及四個FR組成，該等CDR及FR依以下順序自胺基末端至羧基末端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鏈及輕鏈之可變區含有與抗原相互作用之結合域。抗體之恆定區可介導免疫球蛋白結合宿主組織或因子，包括免疫系統之各種細胞(例如效應細胞)及典型補體系統之第一組份(C1q)。

如本文中所使用，術語抗體之「抗原結合部分」係指保留特異性結合特定抗原(例如C5)之能力的完整抗體之一或多個片段。抗體之抗原結合功能可藉由完整抗體之片段執行。涵蓋於術語抗體之「抗原結合部分」中之結合片段的實例包括Fab片段，其爲由VL、VH、CL及CH1域組成之單價片段；$F(ab)_2$片段，其爲包含兩個Fab片段的二價片段，該兩個Fab片段在鉸鏈區藉由雙硫橋連接；由VH及CH1域組成之Fd片段；由抗體單臂之VL及VH域組成的Fv片段；由VH域組成之單域抗體(dAb)片段(Ward等人，1989 Nature 341:544-546)；及經分離之互補決定區(CDR)。

此外，儘管Fv片段之兩個域(VL及VH)由獨立基因編碼，但其可使用重組方法藉由人工肽連接子接合，該連接子能夠使其形成單蛋白質鏈(其中VL與VH區配對形成單價分子)(稱爲單鏈Fv(scFv)；參見例如Bird等人，1988 Science 242:423-426；及Huston等人，1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883)。該等單鏈抗體包括抗體之一或多個「抗原結合部分」。此等抗體片段係使用熟習此項技術者已知之習知

技術獲得，且針對效用篩檢片段的方式與完整抗體相同。

抗原結合部分亦可併入單域抗體、最大抗體(maxibody)、微型抗體、胞內抗體、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體、v-NAR及雙scFv中(參見例如Hollinger及Hudson, 2005, Nature Biotechnology, 23, 9, 1126-1136)。抗體之抗原結合部分可移植於基於諸如III型纖維結合蛋白(Fn3)之多肽的骨架中(參見美國專利第6,703,199號，其描述纖維結合蛋白多肽單株抗體)。

抗原結合部分可併入包含一對串聯Fv區段(VH-CH1-VH-CH1)之單鏈分子中，該等Fv區段與互補輕鏈多肽一起形成一對抗原結合區(Zapata等人，1995 Protein Eng. 8(10):1057-1062；及美國專利第5,641,870號)。

如本文中所使用，術語「親和力」係指單一抗原位點處抗體與抗原之間相互作用的強度。在各抗原位點內，抗體「臂」之可變區經由微弱的非共價力與抗原在多個位點處相互作用；相互作用愈多，親和力愈強。

如本文中所使用，術語「親和力強度」係指抗體-抗原複合物之總體穩定性或強度之資訊性度量。其受三個主要因素控制：抗體抗原決定基親和力；抗原與抗體之價數；及相互作用部分之結構排列。此等因素最終限定抗體之特異性，亦即，特定抗體結合抗原之準確抗原決定基的可能性。

術語「胺基酸」係指天然存在之胺基酸及合成胺基酸，以及胺基酸類似物及以類似於天然存在之胺基酸之方式起作用的胺基酸模擬物。天然存在之胺基酸爲由遺傳密碼子編碼之胺基酸，以及隨後經修飾之胺基酸，例如羥脯胺酸、γ-羧基麩胺酸及O-磷絲胺酸。胺基酸類似物係指具有與天然存在之胺基酸相同之基本化學結構(亦即，α碳與氫、羧基、胺基及R基團結合)的化合物，例如高絲胺酸、正白胺酸、

甲硫胺酸亞碸、甲硫胺酸甲基銃。該等類似物具有經修飾之R基團(例如正白胺酸)或經修飾之肽主鏈，但保留與天然存在之胺基酸相同的基本化學結構。胺基酸模擬物係指具有不同於胺基酸之一般化學結構的結構、但以類似於天然存在之胺基酸之方式起作用的化合物。

如本文中所使用，術語「結合特異性」係指個別抗體結合位點與僅一個抗原決定子反應的能力。抗體之結合位點位於分子之Fab部分中且由重鏈及輕鏈之高變區構建。抗體之結合親和力爲抗體上單一抗原決定子與單一結合位點之間的反應強度。其爲在抗體之抗原決定子與結合位點之間起作用的吸引力及排斥力之總和。

兩個實體之間的特異性結合意謂以至少1×10^{7} M^{-1}、10^{8} M^{-1}、10^{9} M^{-1}、10^{10} M^{-1}或10^{11} M^{-1}之平衡常數(K_A)結合。片語「特異性(或選擇性)結合」抗體(例如C5結合抗體)係指判定蛋白質及其他生物製劑之異源群體中是否存在同源抗原(例如人類C5或獼猴C5)的結合反應。除以上所示之平衡常數(K_A)外，本發明之C5結合抗體通常亦具有約1×10^{-2} s^{-1}、1×10^{-3} s^{-1}、1×10^{-4} s^{-1}或低於1×10^{-4} s^{-1}之解離速率常數(Kd)且與C5結合之親和力爲其與非特異性抗原(例如C3、C4、BSA)結合之親和力的至少兩倍。片語「識別抗原之抗體」及「對抗原具有特異性之抗體」與術語「特異性結合抗原之抗體」在本文中可互換使用。

術語「嵌合抗體」爲抗體分子，其中(a)恆定區或其一部分經改變、置換或交換以使抗原結合位點(可變區)連接至不同或經改變之種類、效應功能及/或物種或賦予嵌合抗體新特性之完全不同分子(例如酶、毒素、激素、生長因子、藥物等)的恆定區；或(b)可變區或其一部分改變、置換或交換爲具有不同或經改變之抗原特異性的可變區。舉例而言，小鼠抗體可藉由用來自人類免疫球蛋白之恆定區置換其恆定區來修飾。嵌合抗體因人類恆定區置換而可保留其識別抗原之特異性，同時在人體內具有與初始小鼠抗體相比更低之抗原性。

術語「補體C5蛋白質」或「C5」可互換使用，且係指不同物種之C5蛋白質。舉例而言，人類C5具有SEQ ID NO: 296中所示之序列，獼猴C5具有SEQ ID NO: 297中所示之序列(食蟹猴(*Macaca fascicularis*))(參見表1)。人類C5可自Quidel(目錄號A403)獲得。獼猴C5可如以下實例部分中所說明來製造。

術語「經保守修飾之變異體」適用於胺基酸與核酸序列。關於特定核酸序列，經保守修飾之變異體係指編碼一致或基本上一致之胺基酸序列的核酸，或其中核酸並不將胺基酸序列編碼成基本上一致之序列。由於遺傳密碼子之簡併，大量功能上相同之核酸編碼任何特定蛋白質。舉例而言，密碼子GCA、GCC、GCG及GCU均編碼胺基酸丙胺酸。因此，在丙胺酸由密碼子指定之每一位置處，密碼子可在不改變所編碼之多肽的情況下變爲所述任何相應密碼子。該等核酸變異爲「沉默變異」，其爲一種經保守修飾之變異。本文中編碼多肽之每一核酸序列亦描述核酸之每種可能的沉默變異。熟習此項技術者將瞭解，核酸中之各密碼子(通常爲甲硫胺酸之唯一密碼子的AUG除外及通常爲色胺酸之唯一密碼子的TGG除外)可經修飾以獲得功能上相同之分子。因此，編碼多肽之核酸的各沉默變異隱含於各所述序列中。

對於多肽序列而言，「經保守修飾之變異體」包括多肽序列的個別取代、缺失或添加，其導致胺基酸經化學上類似之胺基酸取代。提供功能上類似之胺基酸的保守性取代表已熟知於此項技術中。該等經保守修飾之變異體包括(但不限於)本發明之多型性變異體、種間同源物及等位基因。以下8個群組含有互爲保守性取代之胺基酸：1)丙胺酸(A)、甘胺酸(G)；2)天冬胺酸(D)、麩胺酸(E)；3)天冬醯胺(N)、麩醯胺酸(Q)；4)精胺酸(R)、離胺酸(K)；5)異白胺酸(I)、白胺酸(L)、甲硫胺酸(M)、纈胺酸(V)；6)苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)、色胺酸(W)；7)絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)；及8)半胱胺酸(C)、甲硫胺酸(M)(參見例如

Creighton, Proteins (1984))。在一些實施例中，術語「保守性序列修飾」用於指不顯著影響或改變含有胺基酸序列之抗體之結合特徵的胺基酸修飾。

術語「交叉阻斷」意謂在標準競爭性結合檢定中抗體或其他結合劑干擾其他抗體或結合劑結合C5之能力。

可使用標準競爭結合檢定來測定抗體或其他結合劑能夠干擾另一抗體或結合分子與C5結合之能力或程度，且因此可判定其能否視爲本發明之交叉阻斷。一種合適之檢定包括使用Biacore技術(例如使用BIAcore 3000儀器(Biacore, Uppsala, Sweden))，其可使用表面電漿共振技術量測相互作用之程度。另一種量測交叉阻斷之檢定係使用基於ELISA之方法。

術語「抗原決定基」意謂能夠與抗體特異性結合之蛋白質決定子。抗原決定基通常由諸如胺基酸或糖側鏈之分子的化學活性表面群組成，且通常具有特定三維結構特徵以及特定電荷特徵。構形與非構形抗原決定基之區別在於，在變性溶劑存在下，與前者之結合減小，而與後者之結合不減小。

如本文中所使用，術語IgG抗體之「高親和力」係指抗體對標靶抗原具有10^{-8} M或小於10^{-8} M、10^{-9} M或小於10^{-9} M或10^{-10} M或小於10^{-10} M、或10^{-11} M或小於10^{-11} M之K_D。之K_D。然而，「高親和力」結合可因其他抗體同型而改變。舉例而言，IgM同型之「高親和力」結合係指抗體具有10^{-7} M或小於10^{-7} M、或10^{-8} M或小於10^{-8} M之K_D。

如本文中所使用，術語「人類抗體」意欲包括具有構架區與CDR區皆源自人類來源之序列之可變區的抗體。此外，若抗體含有恆定區，則該恆定區亦源自該等人類序列，例如人類生殖系序列或人類生殖系序列之突變形式。本發明之人類抗體可包括不由人類序列編碼之胺基酸殘基(例如藉由活體外隨機或定點誘變或藉由活體內體細胞突

變所引入之突變)。

術語「人類單株抗體」係指顯示單一結合特異性之抗體，其具有構架區與CDR區均源自人類序列之可變區。在一實施例中，人類單株抗體由包括與永生化細胞融合之B細胞的融合瘤產生，該B細胞自具有包含人類重鏈轉殖基因及輕鏈轉殖基因之基因組的轉殖基因非人類動物(例如轉殖基因小鼠)獲得。

「人類化」抗體爲保留非人類抗體之反應性同時具有較低人類免疫原性的抗體。此抗體可如下獲得：例如保留非人類CDR區且用其人類對應部分(亦即恆定區，以及可變區之構架部分)置換抗體之剩餘部分。參見例如，Morrison等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855, 1984；Morrison及Oi, Adv. Immunol., 44:65-92, 1988；Verhoeyen等人，Science, 239:1534-1536, 1988；Padlan, Molec. Immun., 28:489-498, 1991；及Padlan, Molec. Immun., 31:169-217, 1994。人類工程改造技術之其他實例包括(但不限於)US 5,766,886中所揭示之Xoma技術。

在兩個或兩個以上核酸或多肽序列之情況下，術語「一致」或「一致性」百分數係指兩個或兩個以上序列或子序列相同。如使用以下序列比較算法之一者或藉由手動比對及肉眼檢查所量測，在比較窗或指定區域內比較及比對最大一致性時，若兩個序列具有指定百分數之相同胺基酸殘基或核苷酸(亦即，在指定區域內或未指定時在整個序列內具有60%一致性，視情況爲65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%一致性)，則兩個序列爲「實質上一致」。一致性視情況存在於長度爲至少約50個核苷酸(或10個胺基酸)之區域中，或更佳存在於長度爲100個至500個或1000個或1000個以上核苷酸(或20個、50個、200個或200個以上胺基酸)之區域中。

比較序列時，通常一個序列充當與測試序列作比較之參考序

列。當使用序列比較算法時，將測試及參考序列輸入電腦中，指定子序列座標(必要時)且指定序列算法程式參數。可使用預設程式參數，或者可指定替代參數。接著序列比較算法基於程式參數計算測試序列相對於參考序列之序列一致性百分數。

如本文中所使用，「比較窗」包括具有選自由20至600、通常約50至約200、更通常約100至約150組成之群之任一個連續位置數目的參考區段，其中在最佳對準兩個序列後，可將序列與具有相同連續位置數目之參考序列作比較。爲比較而對準序列之方法熟知於此項技術中。爲比較可如下進行序列之最佳對準：例如Smith及Waterman (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c之局部同源算法；Needleman及Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443, 1970之同源比對算法；Pearson及Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444, 1988之相似性搜尋方法；此等算法之電腦化實施(Wisconsin Genetics套裝軟體中之GAP、BESTFIT、FASTA及TFASTA，Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI)；或人工比對及肉眼檢查(參見例如Brent等人，Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc. (ringbou編，2003))。

適合於測定序列一致性及序列相似性百分數之算法的兩個實例爲BLAST及BLAST 2.0算法，其分別描述於Altschul等人，Nuc. Acids Res. 25:3389-3402, 1977及Altschul等人，J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990中。執行BLAST分析之軟體可經由國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information)公開獲得。此算法包括首先藉由鑑別查詢序列中長度爲W之短字來鑑別高分序列對(HSP)，其中該短字與資料庫序列中相同長度之字比對時匹配或滿足一些正值化臨限分數T。T稱爲鄰近字臨限分數(Altschul等人，同上)。此等初始鄰近匹配字(word hit)充當起始搜尋之種子(seed)以發現含有其之較長HSP。該等匹配字沿各序列雙向擴展直至可增加累積比對分數。對

於核苷酸序列而言，使用參數M(一對匹配殘基之獎勵分數；始終大於0)及N(錯配殘基之處罰分數；始終小於0)來計算累積分數。對於胺基酸序列而言，使用計分矩陣來計算累積分數。各方向上之匹配字的擴展在以下情況下中止：累積比對得分自其所達成之最大值減少量X；由於一或多個負分殘基比對之累積，累積分數變爲零或零以下；或達到序列之任一末端。BLAST算法參數W、T及X決定比對之敏感性及速度。BLASTN程式(對於核苷酸序列而言)係使用字長(W)11、期望值(E)10、M=5、N=-4及兩股之比較作爲預設值。對於胺基酸序列而言，BLASTP程式係使用字長3及期望值(E)10且BLOSUM62計分矩陣(參見Henikoff及Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915, 1989)係使用比對(B)50、期望值(E)10、M=5、N=-4及兩股之比較作爲預設值。

BLAST算法亦執行兩個序列之間相似性的統計分析(參見例如Karlin及Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5787, 1993)。由BLAST算法提供之一種對相似性之度量爲最小和概率(P(N))，其提供兩個核苷酸或胺基酸序列之間將偶然發生匹配之概率的指標。舉例而言，若在測試核酸與參考核酸比較時最小和概率小於約0.2，更佳小於約0.01，且最佳小於約0.001，則認爲該核酸與參考序列類似。

兩個胺基酸序列之間的一致性百分數亦可使用已併入ALIGN程式(2.0版)中之E. Meyers及W. Miller之算法(Comput. Appl. Biosci., 4:11-17, 1988)，使用PAM120權重殘基表(weight residue table)、間隙長度處罰12及間隙處罰4來測定。另外，兩個胺基酸序列之間的一致性百分數可使用已併入GCG套裝軟體(可在www.gcg.com上獲得)中之GAP程式中的Needleman及Wunsch(J. Mol, Biol. 48:444-453, 1970)算法，使用Blossom 62矩陣或PAM250矩陣及間隙權重16、14、12、10、8、6或4及長度權重1、2、3、4、5或6來測定。

除以上所示之序列一致性百分數外，兩個核酸序列或多肽爲實

質上一致之另一指標爲如下所述由第一核酸所編碼之多肽與針對由第二核酸所編碼之多肽所產生的抗體具有免疫交叉反應性。因此，一多肽通常與第二多肽例如當此兩個肽僅保守性取代不同時實質上一致。兩個核酸序列實質上一致之另一指標爲如下所述兩個分子或其補體在嚴格條件下彼此雜交。兩個核酸序列實質上一致之另一指標爲可使用相同引子來擴增序列。

術語「經分離之抗體」係指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體(例如特異性結合C5之經分離之抗體實質上不含特異性結合除C5以外之抗原之抗體)。然而，特異性結合C5之經分離之抗體可與其他抗原具有交叉反應性。此外，經分離之抗體可實質上不含其他細胞物質及/或化學物質。

術語「同型」係指由重鏈恆定區基因所提供之抗體種類(例如IgM、IgE、IgG，諸如IgG1或IgG4)。同型亦包括此等種類之一者的經修飾形式，其中已進行修飾以改變Fc功能，例如增強或降低效應功能或Fc受體結合。

如本文中所使用，術語「Kassoc」或「Ka」欲指特定抗體-抗原相互作用之結合速率，而如本文中所使用，術語「Kdis」或「Kd」欲指特定抗體-抗原相互作用之解離速率。如本文中所使用，術語「K_D」欲指解離常數，其自Kd與Ka之比率(亦即Kd/Ka)獲得且以莫耳濃度(M)表示。抗體之K_D值可使用此項技術中公認之方法來測定。一種測定抗體K_D之方法係使用表面電漿共振或使用生物感應器系統，諸如Biacore®系統。

如本文中所使用，術語「單株抗體」或「單株抗體組份」係指具有單一分子組份之抗體分子的製劑。單株抗體組份對特定抗原決定基顯示單一結合特異性及親和力。

術語「核酸」與術語「聚核苷酸」在本文中可互換使用且係指

呈單股或雙股形式之去氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。該術語涵蓋含有已知核苷酸類似物或經修飾之主鏈殘基或鍵聯的核酸，該等核酸爲合成核酸、天然存在之核酸及非天然存在之核酸，具有與參考核酸類似之結合特性且以類似於參考核苷酸之方式代謝。該等類似物之實例包括(但不限於)硫代磷酸酯、胺基磷酸酯、膦酸甲酯、對掌性膦酸甲酯、2-O-甲基核糖核苷酸、肽-核酸(PNA)。

除非另有指示，否則特定核酸序列亦隱含地涵蓋其經保守修飾之變異體(例如簡併密碼子取代)及互補序列，以及經明確指明之序列。具體言之，如下文所詳述，簡併密碼子取代可藉由產生一或多個所選(或所有)密碼子之第三個位置經混合鹼基及/或去氧肌苷殘基取代的序列來達成(Batzer等人，Nucleic Acid Res. 19:5081, 1991; Ohtsuka等人，J. Biol. Chem. 260:2605-2608, 1985；及Rossolini等人，Mol. Cell. Probes 8:91-98, 1994)。

術語「可操作性地連接」係指兩個或兩個以上聚核苷酸(例如DNA)區段之間的功能關係。其通常係指轉錄調控序列與所轉錄序列之功能關係。舉例而言，若啓動子或增強子序列在適當宿主細胞或其他表現系統中刺激或調節編碼序列之轉錄，則其與該編碼序列可操作性地連接。一般而言，與轉錄序列可操作性地連接之啓動子轉錄調控序列在實體上鄰接所轉錄之序列，亦即其爲順式作用。然而，一些轉錄調控序列(諸如增強子)不必在實體上鄰接或緊鄰編碼序列，其增強該等編碼序列之轉錄。

如本文中所使用，術語「最佳化」意謂核苷酸序列經改變以使用優選用於產生細胞或生物體(通常爲真核細胞，例如畢赤酵母(Pichia)之細胞、中國倉鼠卵細胞(CHO)或人類細胞)之密碼子編碼胺基酸序列。最佳化核苷酸序列經工程改造以完全或儘可能多地保留最初由起始核苷酸序列編碼之胺基酸序列，其亦稱爲「親本」序列。本

文中之最佳化序列經工程改造以具有優選用於哺乳動物細胞之密碼子。然而，本文亦預想此等序列在其他真核細胞或原核細胞中之最佳化表現。由最佳化核苷酸序列編碼之胺基酸序列亦稱爲最佳化。

術語「多肽」及「蛋白質」在本文中可互換地用於指胺基酸殘基之聚合物。該等術語適用於一或多個胺基酸殘基爲相應天然存在之胺基酸之人工化學模擬物的胺基酸聚合物，以及天然存在之胺基酸聚合物及非天然存在之胺基酸聚合物。除非另有指示，否則特定多肽序列亦隱含地涵蓋其經保守修飾之變異體。

如本文中所使用，術語「重組人類抗體」包括藉由重組方式製備、表現、形成或分離之所有人類抗體，諸如自針對人類免疫球蛋白基因之轉殖基因或轉染色體動物(例如小鼠)或由其製備之融合瘤所分離的抗體，自經轉化以表現人類抗體之宿主細胞(例如由轉染瘤)分離之抗體，自重組組合人類抗體文庫分離之抗體，及藉由任何其他方式(包括將人類免疫球蛋白基因序列之全部或一部分與其他DNA序列拼接)所製備、表現、形成或分離的抗體。該等重組人類抗體具有構架區及CDR區源自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區。然而，在某些實施例中，該等重組人類抗體可進行活體外突變誘發(或使用人類Ig序列之轉殖基因動物時，進行活體內體細胞突變誘發)且因此重組抗體之VH及VL區的胺基酸序列爲雖然源自人類生殖系VH及VL序列且與之相關、但可不天然存在於活體內人類抗體生殖系譜系內之序列。

術語「重組宿主細胞」(或簡稱爲「宿主細胞」)係指已引入重組表現載體之細胞。應瞭解該等術語不僅欲指特定個體細胞，而且指該細胞之子代。由於在後代中因突變或環境影響可發生某些改變，因此事實上該子代可能不與親本細胞一致，但仍包括於本文中所使用之術語「宿主細胞」的範疇內。

術語「個體」包括人類及非人類動物。非人類動物包括所有脊

椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類、綿羊、狗、牛、雞、兩棲動物及爬行動物。除非另有指示，否則術語「患者」或「個體」在本文中可互換使用。

術語「治療」包括投與組合物或抗體以預防或延遲疾病(例如AMD)之症狀、併發症或生化標誌的發作，減輕症狀或阻止或抑制疾病、病狀或病症之進一步進展。治療可爲預防性(預防或延遲疾病之發作，或預防其臨床或亞臨床症狀之表現)或在疾病表現後治療性抑制或減輕症狀。

術語「載體」欲指能夠轉運與其連接之另一聚核苷酸的聚核苷酸分子。一類載體爲「質體」，質體係指其他DNA區段可接合於其中之環狀雙股DNA環。另一類載體爲病毒載體，其中其他DNA區段可接合於病毒基因組中。某些載體能夠在引入該等載體之宿主細胞中自主複製(例如，具有細菌複製起點之細菌載體及游離型哺乳動物載體)。其他載體(例如，非游離型哺乳動物載體)可在引入宿主細胞中後整合於宿主細胞之基因組中，且藉此與宿主基因組一起複製。此外，某些載體能夠導引與其可操作地連接之基因的表現。該等載體在本文中稱爲「重組表現載體」(或簡稱爲「表現載體」)。一般而言，用於重組DNA技術中之表現載體通常爲質體形式。在本說明書中，由於質體爲最常用之載體形式，故「質體」與「載體」可互換使用。然而，本發明意欲包括表現載體之該等其他形式，諸如起等效作用之病毒載體(例如複製缺陷型反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)。

【圖式簡單說明】

圖1顯示所選抗體與其最密切相關之人類生殖系序列之可變區比對；

圖2顯示溶血檢定，其中將人類C5滴定於人類C5耗乏血清中以測定C5活性；

圖3顯示將獼猴血清滴定於人類C5耗乏血清中以測定對於替代路徑溶血檢定最佳之獼猴C5濃度；

圖4顯示使用20%人類血清之典型路徑溶血檢定的實例；

圖5顯示使用添加至人類C5耗乏血清中之100 pM經純化之人類C5的替代路徑溶血檢定之實例；

圖6顯示使用添加至人類C5耗乏血清中之0.025%獼猴血清的替代路徑溶血檢定之實例；

圖7顯示使用成熟Fab(與其相應親本Fab相比)之典型路徑溶血檢定(20%人類血清)的實例；

圖8顯示使用成熟Fab之典型路徑溶血檢定(5%獼猴血清)的實例；

圖9顯示使用添加至20%人類C5耗乏血清中之100 pM人類C5的替代路徑溶血檢定中之親和力成熟Fab表徵；

圖10顯示使用20%人類血清之替代路徑溶血檢定中的親和力成熟Fab表徵；

圖11顯示使用添加至20%人類C5耗乏血清中之100 pM獼猴C5的替代路徑溶血檢定中之親和力成熟Fab表徵；

圖12顯示使用20%人類血清之典型路徑溶血檢定中之生殖系化IgG表徵；

圖13顯示在使用5%獼猴血清之典型路徑溶血檢定中之生殖系化IgG表徵；

圖14顯示替代路徑溶血檢定(100 pM人類C5)中之生殖系化IgG表徵；

圖15顯示使用20%人類血清之替代路徑溶血檢定及C5a產生ELISA中之最終生殖系化IgG表徵；

圖16顯示使用來自20%人類血清溶血檢定之上清液的C5a ELISA

中之親和力成熟Fab表徵；

圖17顯示對人類C3、C4、C5及獼猴C5測試抗體7091及其衍生物之特異性溶液ELISA；

圖18顯示使用Fab之血清穩定性檢定(在50%血清存在下結合人類C5)；

圖19顯示一些親和力改良之Fab的抗原決定基分組；

圖20顯示針對抗體結合小鼠-人類嵌合C5或人類C5以測定α鏈與β鏈結合物的ELISA。C5由5G1.1呈遞以測定與5G1.1之競爭；

圖21顯示使用5G1.1捕捉來測試α鏈與β鏈結合物之ELISA；

圖22顯示測試α鏈與β鏈結合物之溶血檢定的結果；

圖23顯示親本Fab在37℃下、在嗜熱菌蛋白酶作用下之蛋白分解(0、30、60及90分鐘)；

圖24顯示親本Fab在55℃下、在嗜熱菌蛋白酶作用下之蛋白分解(0、30、60及90分鐘)；

圖25顯示37℃下成熟Fab之嗜熱菌蛋白酶敏感性；

圖26顯示55℃下成熟Fab之嗜熱菌蛋白酶敏感性；及

圖27顯示MAC沈積檢定中替代路徑之Fab抑制的實例。

【實施方式】

本發明提供特異性結合補體C5蛋白質(例如人類C5、獼猴C5)之抗體，醫藥組合物，製造方法，及使用該等抗體及組合物之方法。

1. C5抗體

本發明提供特異性結合C5(例如人類C5、獼猴C5)之抗體。在一些實施例中，本發明提供特異性結合人類C5與獼猴C5之抗體。本發明之抗體包括(但不限於)經分離之人類單株抗體，如實例中所述(參見下文實例部分)。

本發明提供特異性結合C5蛋白質(例如人類及/或獼猴C5)之抗

體，該等抗體包含具有SEQ ID NO: 7、23、39、51、67、79、96、108、114、121、137、151、165、179、187、201、210、218、227、241、253、257、273、277或281之胺基酸序列的VH域。本發明亦提供特異性結合C5蛋白質(例如人類及/或獼猴C5)之抗體，該等抗體包含具有下文表1中所列之任一VH CDR之胺基酸序列的VH CDR。詳言之，本發明提供特異性結合C5蛋白質(例如人類及/或獼猴C5)之抗體，該等抗體包含(或由以下組成)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上具有下文表1中所列之任何VH CDR之胺基酸序列的VH CDR。

本發明提供特異性結合C5蛋白質(例如人類及/或獼猴C5)之抗體，該等抗體包含具有SEQ ID NO: 8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285或289之胺基酸序列的VL域。本發明亦提供特異性結合C5蛋白質(例如人類及/或獼猴C5)之抗體，該等抗體包含具有下文表1中所列之任一VL CDR之胺基酸序列的VL CDR。詳言之，本發明提供特異性結合C5蛋白質(例如人類及/或獼猴C5)之抗體，該等抗體包含(或由以下組成)一個、兩個、三個或三個以上具有下文表1中所列之任何VL CDR之胺基酸序列的VL CDR。

本發明之其他抗體包括已突變、但在CDR區中具有與表1中所述之序列中所示的CDR區至少60%、70%、80%、90%或95%一致性之胺基酸。在一些實施例中，其包括突變胺基酸序列，其中與表1中所述之序列中所示的CDR區相比，CDR區中已突變的胺基酸不超過1、2、3、4或5個。

本發明亦提供編碼特異性結合C5蛋白質(例如人類及/或獼猴C5)之抗體之VH、VL、全長重鏈及全長輕鏈的核酸序列。該等核酸序列可經最佳化以在哺乳動物細胞中表現(例如，表1顯示用於抗體8109、8110、8111、8113、8114、8112、8125、8126、8127、8128、8129、8130、8131、8132及8091之重鏈及輕鏈的最佳化核酸序列)。

表1：本發明之C5抗體及C5蛋白質之實例

抗體 8109	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	1: SYAIS
CDRH2	2: GIGPFFGTANYAQKFQG
CDRH3	3:DTPYFDY
CDRL1	4:SGDSIPNYYVY
CDRL2	5: DDSNRPS
CDRL3	6:QSFDSSLNAEV
VH	7:EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGTLVTVSS
VL	8:SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRA QAGDEADYYCQSFDSSLNAEVFGGGTKLTVL
重鏈	9:EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
輕鏈	10:SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISR AQAGDEADYYCQSFDSSLNAEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
編碼 SEQ ID NO:7 之 PN	11:GAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGAT GGGCGGTATCGGTCCGTTTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCG GATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:8 之 PN	12:TCCTATGAACTCACACAGCCCCTGAGCGTGAGCGTGGCCCTGGGCCAGACCGCCCGGATCACCTGCTCCG GCGACAGCATCCCCAACTACTACGTGTACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATCTA CGACGACAGCAACCGGCCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCC TGACCATTTCCAGAGCACAGGCAGGCGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGAGCTTCGACAGCAGCCTGAACGC CGAGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGTTAACCGTCCTA
編碼 SEQ ID NO:9 之 PN	13:GAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGAT GGGCGGTATCGGTCCGTTTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCG GATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGT CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC TTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGG CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
編碼 SEQ ID	14:TCCTATGAACTCACACAGCCCCTGAGCGTGAGCGTGGCCCTGGGCCAGACCGCCCGGATCACCTGCTCCG

NO:10 之 PN	GCGACAGCATCCCCAACTACTACGTGTACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATCTA CGACGACAGCAACCGGCCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCC TGACCATTTCCAGAGCACAGGCAGGCGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGAGCTTCGACAGCAGCCTGAACGC CGAGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTC CCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAG CCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAAC AAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTA CAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
編碼 SEQ ID NO:9 之最佳化 PN	15:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGTAGCAGCGTCAAGGTGTCCTGCAAG GCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAGCTACGCCATCAGCTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGCCAGGGCCTGGAGTG GATGGGCGGCATCGGCCCATTCTTCGGCACCGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTCACCATCAC CGCCGACGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAGCTGTCCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCGCCAGAGACACCCCCTACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCTAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCT GCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCA GCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGA GCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGT GTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATC AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCA AGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
編碼 SEQ ID NO:10 之最佳化 PN	16:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCTGAGCGTGAGCGTGGCCCTGGGCCAGACCGCCAGGATCACCTGCAGCG GCGACAGCATCCCCAACTACTACGTGTACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATCTA CGACGACAGCAACAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCCT GACCATCAGCAGAGCCCAGGCCGGCGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGAGCTTCGACAGCTCACTGAACGC CGAGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTT CCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGG CGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCA AGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGT CCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
抗體 8110	**序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解**
CDRH1	17: NYIS
CDRH2	18: IIDPDDSYTEYSPSFQG
CDRH3	19: YEYGGFDI
CDRL1	20: SGDNIGNSYVH
CDRL2	21: KDNDRPS
CDRL3	22: GTYDIESYV
VH	23:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	24:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTVL
重鏈	25:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC

	PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
輕鏈	26:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
編碼 SEQ ID NO:23 之 PN	27:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCA TTATTGATCCTGATGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAAG CATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATG AGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:24 之 PN	28:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTACTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTGG CGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
編碼 SEQ ID NO:25 之 PN	29:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCA TTATTGATCCTGATGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAAG CATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATG AGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATC GGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGC TGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
編碼 SEQ ID NO:26 之 PN	30:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTACTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTGG CGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCT GAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGG CCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA AGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGG TCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
編碼 SEQ ID NO:25 之最佳化 PN	31:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGG GCAGCGGCTACAGCTTCACCAACTACATCAGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGG GCATCATCGACCCCGACGACAGCTACACCGAGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCCG ACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCG CCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC

	ACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAGC CTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGC CCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGT TCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCAG CAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGG CCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAG CTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
編碼 SEQ ID NO:26 之最佳化 PN	32:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGC GGCGACAACATCGGCAACAGCTACGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATC TACAAGGACAACGACAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTCAGCGGCAGCAACTCCGGCAACACCGCCACC CTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCGGCACCTACGACATCGAGTCATAC GTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCC CCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCC GTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCA GAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTA CAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
抗體 8111	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	33: TSGGGVS
CDRH2	34: NIDDADIKDYSPSLKS
CDRH3	35:GPYGFDS
CDRL1	36:TGTSSDIGTYNYVS
CDRL2	37: DDSNRPS
CDRL3	38:QSYDSQSIV
VH	39:EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLANIDDADIKDYSPSLKSRLTISKDTSK NQVVLTMTNMDPVDTATYYCARGPYGFDSWGQGTLVTVSS
VL	40:ESALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDDSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASL TISGLQAEDEADYYCQSYDSQSIVFGGGTKLTVL
重鏈	41:EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLANIDDADIKDYSPSLKSRLTISKDTSK NQVVLTMTNMDPVDTATYYCARGPYGFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
輕鏈	42:ESALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDDSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASL TISGLQAEDEADYYCQSYDSQSIVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
編碼 SEQ ID NO:39 之 PN	43:GAGGTGACATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGTACCTT TTCCGGATTTAGCCTGTCTACTTCTGGTGGTGGTGTGTCTTGGATTCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGT GGCTGGCTAATATTGATGATGCTGATATTAAGGATTATTCTCCTTCTCTTAAGTCTCGTCTGACCATTAGCAAAGA TACTTCGAAAAATCAGGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGC GTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:40 之 PN	44:GAAAGCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGGG TACTAGCAGCGATATTGGTACTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTTA TGATTTATGATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGCG AGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTAT

	TGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
編碼 SEQ ID NO:41 之 PN	45:GAGGTGACATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGTACCTT TTCCGGATTTAGCCTGTCTACTTCTGGTGGTGGTGTGTCTTGGATTCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGT GGCTGGCTAATATTGATGATGCTGATATTAAGGATTATTCTCCTTCTCTTAAGTCTCGTCTGACCATTAGCAAAGA TACTTCGAAAAATCAGGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGC GTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTG TGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
編碼 SEQ ID NO:42 之 PN	46:GAAAGCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGGG TACTAGCAGCGATATTGGTACTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTTA TGATTTATGATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGCG AGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTAT TGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCG CCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCG TGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAA GCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAG CTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
編碼 SEQ ID NO:41 之最佳化 PN	47:GAGGTGACCCTGAAGGAGAGCGGCCCAGCCCTGGTGAAGCCCACCCAGACCCTGACCCTGACTTGCACCT TCAGCGGCTTCAGCCTGAGCACCAGCGGACGGGGCGTGAGCTGGATCAGGCAGCCCCCAGGTAAGGCCCTG GAGTGGCTGGCCAATATCGACGACGCCGATATCAAGGACTACAGCCCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCA GCAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTGGTGCTGACCATGACCAATATGGACCCCGTGGACACCGCCACCTACTA CTGCGCCAGAGGCCCCTACGGCTTCGACAGCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCT GCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCA GCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGA GCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGT GTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATC AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCA AGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
編碼 SEQ ID NO:42 之最佳化 PN	48:GAGAGCGCCCTGACCCAGCCCGCCAGCGTGAGCGGCAGCCCAGGCCAGTCTATCACAATCAGCTGCACCG GCACCTCCAGCGATATCGGCACCTACAACTACGTGAGCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCCCCCAAGCT GATGATCTACGACGACAGCAACAGGCCCAGCGGCGTGAGCAACAGGTTCAGCGGCAGCAAGAGCGGCAACAC

	CGCCAGCCTGACAATCAGCGGCCTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGAGCTACGACAGCCA GTCAATCGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCT GTTCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCC AGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCA GCAAGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACA GGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
抗體 8113	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	49: IIDPDDSYTRYSPSFQG
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	50:ATWGSEDQV
VH	51:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTRYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	52:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCATWGSEDQVFGGGTKLTVL
重鏈	53:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTRYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
輕鏈	54:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCATWGSEDQVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
編碼 SEQ ID NO:51 之 PN	55:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCA TTATCGATCCGGATGATAGCTATACCCGTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGACAGGTGACCATTAGCGCGGATAAA AGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTA TGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:52 之 PN	56:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGCTACTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTTG GCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
編碼 SEQ ID NO:53 之 PN	57:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCA TTATCGATCCGGATGATAGCTATACCCGTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGACAGGTGACCATTAGCGCGGATAAA AGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTA TGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGA AGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG

	CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
編碼 SEQ ID NO:54 之 PN	58:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGCTACTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTTG GCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTC TGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAAC AAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAG GTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
編碼 SEQ ID NO:53 之最佳化 PN	59:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGG GCAGCGGCTACAGCTTCACCAACTACATCAGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGG GCATCATCGACCCCGACGACAGCTACACCAGGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCCG ACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCG CCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAGC CTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGC CCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGT TCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCAG CAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGG CCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAG CTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
編碼 SEQ ID NO:54 之最佳化 PN	60:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGC GGCGACAATATCGGCAACAGCTACGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATC TACAAGGACAACGACAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTCAGCGGCAGCAACTCCGGCAACACCGCCACC CTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCGCCACCTGGGGCTCAGAGGACCAG GTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCC CCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCC GTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCA GAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTA CAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
抗體 8114	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	61: SYYIG
CDRH2	62: IIDPTDSQTAYSPSFQG
CDRH3	63:YMMRGFDH
CDRL1	64:SGDSLGDYYAY
CDRL2	65: KDNNRPS
CDRL3	66:QTWDTGESGV
VH	67:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSQTAYSPSFQGQVTISADKS

	ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSS
VL	68:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTWDTGESGVFGGGTKLTVL
重鏈	69:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSQTAYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
輕鏈	70:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTWDTGESGVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
編碼 SEQ ID NO:67 之 PN	71:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGG GCATTATTGATCCTACTGATTCTCAGACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATA AAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGT TATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:68 之 PN	72:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTGTT TGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
編碼 SEQ ID NO:69 之 PN	73:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGG GCATTATTGATCCTACTGATTCTCAGACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATA AAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGT TATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCC CGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT GTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCC CCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCC TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
編碼 SEQ ID NO:70 之 PN	74:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTGTT TGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCC TCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAG TGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACA ACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCA GGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
編碼 SEQ ID	75:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGG

NO:69 之最佳化 PN	GCAGCGGCTACAGCTTCACCAGCTACTACATCGGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGA TGGGCATCATCGACCCCACCGACAGCCAGACCGCCTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCG CCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACT GCGCCCGGTACATGATGAGGGGCTTCGACCACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCA CCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGC AGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGG AGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCG TGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATC AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCA AGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
編碼 SEQ ID NO:70 之最佳化 PN	76:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGC GGCGACAGCCTGGGCGACTACTACGCCTACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATC TACAAGGACAACAACAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACC CTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGACCTGGGACACCGGCGAGTCA GGCGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGTCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTC CCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGC GCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAA GCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGTC CTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
抗體 8112	**序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解**
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	77: IIDPSDSHTTYSPSFQG
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	78:QTWDILPHGLV
VH	79:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSHTTYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSS
VL	80:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYC QTWDILPHGLVFGGGTKLTVL
重鏈	81:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSHTTYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
輕鏈	82:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTWDILPHGLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
編碼 SEQ ID NO:79 之 PN	83:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGG GCATTATCGATCCGTCTGATAGCCATACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGAT

	AAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:80 之 PN	84:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATATTCTTCCTCATGGTCTTGT GTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
編碼 SEQ ID NO:81 之 PN	85:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGG GCATTATCGATCCGTCTGATAGCCATACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGAT AAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGG TCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAT CTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTT CCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
編碼 SEQ ID NO:82 之 PN	86:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATATTCTTCCTCATGGTCTTGT GTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCC TCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGA CAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCA ACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTG CCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
編碼 SEQ ID NO:81 之最佳化 PN	87:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGG GCAGCGGCTACAGCTTCACCAGCTACTACATCGGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGA TGGGCATTATCGATCCGTCTGATAGCCATACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCC GACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGC GCCCGGTACATGATGAGGGGCTTCGACCACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACC AAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAG CCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAG CCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG

	GCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
編碼 SEQ ID NO:82 之最佳化 PN	88:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGC GGCGACAGCCTGGGCGACTACTACGCCTACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATC TACAAGGACAACAACAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACC CTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGACTTGGGATATTCTTCCTCATG GTCTTGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGTCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGT TCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAG GCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGC AAGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGG TCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
抗體 8125	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:77
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	89:QAWTDSPTGLV
VH	SEQ ID NO:79
VL	90:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQAWTDSPTGLVFGGGTKLTVL
重鏈	SEQ ID NO:81
輕鏈	91:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQAWTDSPTGLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
編碼 SEQ ID NO:79 之 PN	SEQ ID NO:83
編碼 SEQ ID NO:90 之 PN	92:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGGCTTGGACTGATTCTCCTACTGGTCTTGT GTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
編碼 SEQ ID NO:81 之 PN	SEQ ID NO:85
編碼 SEQ ID NO:91 之 PN	93:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGGCTTGGACTGATTCTCCTACTGGTCTTGT GTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCC TCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGA CAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCA ACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTG CCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
編碼 SEQ ID NO:81 之經最佳化 PN	SEQ ID NO:87
編碼 SEQ ID NO:91 之最佳化 PN	94:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGC GGCGACAGCCTGGGCGACTACTACGCCTACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATC TACAAGGACAACAACAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACC CTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGGCTTGGACTGATTCTCCTACTG GTCTTGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGTCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGT

	TCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAG GCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGC AAGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGG TCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
抗體 8126	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:62
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:89
VH	SEQ ID NO:67
VL	SEQ ID NO:90
重鏈	SEQ ID NO:69
輕鏈	SEQ ID NO:91
編碼 SEQ ID NO:79 之 PN	SEQ ID NO:71
編碼 SEQ ID NO:90 之 PN	SEQ ID NO:92
編碼 SEQ ID NO:81 之 PN	SEQ ID NO:73
編碼 SEQ ID NO:91 之 PN	SEQ ID NO:93
編碼 SEQ ID NO:81 之最佳化 PN	SEQ ID NO:75
編碼 SEQ ID NO:91 之最佳化 PN	SEQ ID NO:94
抗體 8127	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	95: IIDPTDSYTVYSPSFQG
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:89
VH	96:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSYTVYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO:90
重鏈	97:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSYTVYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
輕鏈	SEQ ID NO:91
編碼 SEQ ID NO:96 之 PN	98:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGG GCATTATTGATCCTACTGATTCTTATACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAA AAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTT ATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGC
編碼 SEQ ID NO:90 之 PN	SEQ ID NO:92

編碼 SEQ ID NO:97 之 PN	99:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGG GCATTATTGATCCTACTGATTCTTATACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAA AAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTT ATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGCCTCCACCAAGGGT CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC TTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGG CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
編碼 SEQ ID NO:91 之 PN	SEQ ID NO:93
編碼 SEQ ID NO:97 之最佳化 PN	100:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAG GGCAGCGGCTACAGCTTCACCAGCTACTACATCGGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGG ATGGGCATTATTGATCCTACTGATTCTTATACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATCAGCGCC GACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGC GCCCGGTACATGATGAGGGGCTTCGACCACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACC AAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAG CCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAG CCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
編碼 SEQ ID NO:91 之最佳化 PN	SEQ ID NO:94
抗體 8128	**序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解**
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:49
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	101:STWDIEPTYV
VH	SEQ ID NO:51

VL	102:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVL
重鏈	SEQ ID NO:53
輕鏈	103:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
編碼 SEQ ID NO:51 之 PN	SEQ ID NO:55
編碼 SEQ ID NO:102 之 PN	104:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGT TTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
編碼 SEQ ID NO:53 之 PN	SEQ ID NO:57
編碼 SEQ ID NO:103 之 PN	105:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGT TTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTC CTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACA GTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAAC AACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCC AGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
編碼 SEQ ID NO:53 之最佳化 PN	SEQ ID NO:59
編碼 SEQ ID NO:103 之最佳化 PN	106:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGC GGCGACAATATCGGCAACAGCTACGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATC TACAAGGACAACGACAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTCAGCGGCAGCAACTCCGGCAACACCGCCACC CTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTT ATGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCC CCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCG CCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAG CAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGTCC TACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
抗體 8129	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	107: IIDPQDSYTEYSPSFQG
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
VH	108:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPQDSYTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO:24
重鏈	109:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPQDSYTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

輕鏈	SEQ ID NO:26
編碼 SEQ ID NO:108 之 PN	110:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTCAGGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAA GCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTAT GAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:24 之 PN	SEQ ID NO:28
編碼 SEQ ID NO:109 之 PN	111:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTCAGGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAA GCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTAT GAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCAT CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGG CTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTG ACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGA CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
編碼 SEQ ID NO:26 之 PN	SEQ ID NO:30
編碼 SEQ ID NO:109 之最佳化 PN	112:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAG GGCAGCGGCTACAGCTTCACCAACTACATCAGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATG GGCATCATCGACCCCCAGGACAGCTACACCGAGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCC GACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGC GCCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACC AAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAG CCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAG CCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
編碼 SEQ ID NO:26 之最佳化 PN	SEQ ID NO:32
抗體 8130	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解

CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:107
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:101
VH	SEQ ID NO:108
VL	SEQ ID NO:102
重鏈	SEQ ID NO:109
輕鏈	SEQ ID NO:103
編碼 SEQ ID NO:108 之 PN	SEQ ID NO:110
編碼 SEQ ID NO:102 之 PN	SEQ ID NO:104
編碼 SEQ ID NO:109 之 PN	SEQ ID NO:111
編碼 SEQ ID NO:103 之 PN	SEQ ID NO:105
編碼 SEQ ID NO:109 之最佳化 PN	SEQ ID NO:112
編碼 SEQ ID NO:103 之最佳化 PN	SEQ ID NO:106
抗體 8131	**序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解**
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	113: IIDPEDSHTEYSPSFQG
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
VH	114:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPEDSHTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO:24
重鏈	115:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPEDSHTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
輕鏈	SEQ ID NO:26
編碼 SEQ ID NO:114 之 PN	116:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTGAGGATTCTCATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAA AGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTA TGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:24 之 PN	SEQ ID NO:28
編碼 SEQ ID NO:115 之 PN	117:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTGAGGATTCTCATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAA AGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTA TGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG

	GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGA AGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
編碼 SEQ ID NO:26 之 PN	SEQ ID NO:30
編碼 SEQ ID NO:115 之最佳化 PN	118:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAG GGCAGCGGCTACAGCTTCACCAACTACATCAGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATG GGCATCATCGACCCCGAGGACAGCCATACCGAGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCC GACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGC GCCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACC AAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAG CCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAG CCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
編碼 SEQ ID NO:26 之最佳化 PN	SEQ ID NO:32
抗體 8132	**序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解**
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:113
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:101
VH	SEQ ID NO:114
VL	SEQ ID NO:102
重鏈	SEQ ID NO:115
輕鏈	SEQ ID NO:103
編碼 SEQ ID	SEQ ID NO:116

NO:114 之 PN	
編碼 SEQ ID NO:102 之 PN	SEQ ID NO:104
編碼 SEQ ID NO:115 之 PN	SEQ ID NO:117
編碼 SEQ ID NO:103 之 PN	SEQ ID NO:105
編碼 SEQ ID NO:115 之最佳化 PN	SEQ ID NO:118
編碼 SEQ ID NO:103 之最佳化 PN	SEQ ID NO:106
抗體 8091	**序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解**
CDRH1	SEQ ID NO:1
CDRH2	119: NIGPFFGIANYAQKFQG
CDRH3	SEQ ID NO:3
CDRL1	SEQ ID NO:4
CDRL2	SEQ ID NO:5
CDRL3	120:QTYDDGSTAEV
VH	121:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIGPFFGIANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGTLVTVSS
VL	122:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTYDDGSTAEVFGGGTKLTVL
重鏈	123:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIGPFFGIANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTV VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
輕鏈	124:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTYDDGSTAEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
編碼 SEQ ID NO:121 之 PN	125:CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGAT GGGCAATATCGGTCCGTTTTTTGGCATTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCG GATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:122 之 PN	126:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTATTCCTAATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATG ATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTATGATGATGGTTCTACTGCTGAGG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
編碼 SEQ ID NO:123 之 PN	127:CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGAT GGGCAATATCGGTCCGTTTTTTGGCATTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCG GATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCTTCCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCAGCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTG AAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAACTTCGGC ACCCAGACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGGAAG TGCTGCGTGGAGTGCCCCCCCTGCCCTGCCCCTCCTGTGGCCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAG CCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGAC

	CCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAA CAGTTCAACAGCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAAT ACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGACAAAGGGCCAGCC CAGGGAACCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG TCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTA CAAGACCACCCCCCCCATGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGAGC CGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG AGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAA
編碼 SEQ ID NO:124 之 PN	128:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTATTCCTAATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATG ATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTATGATGATGGTTCTACTGCTGAGG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCC CTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCT GCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
編碼 SEQ ID NO:123 之最佳化 PN	129:CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCTCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAG GCCTCCGGCGGCACCTTCTCCTCCTACGCCATCTCCTGGGTGCGGCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGG ATGGGCAACATCGGCCCCTTCTTCGGCATCGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCCGGGTGACCATCACCG CCGACGAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCTCCCTGCGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTG CGCCCGGGACACCCCCTACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCCGCCTCCACCAA GGGCCCCTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCCACCGCCGCCCTGGGCTGCCT GGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCCGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACAC CTTCCCCGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACCGTGCCCTCCTCCAACTTC GGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGG AAGTGCTGCGTGGAGTGCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAG GACCCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAG GAGCAGTTCAACTCCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGACCAAGGGC CAGCCCCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCTCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG ACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAAC AACTACAAGACCACCCCCCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAA GTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAG
編碼 SEQ ID NO:124 之最佳化 PN	130:GACATCGAGCTGACCCAGCCCCCCTCCGTGTCCGTGGCCCCCGGCCAGACCGCCCGGATCTCCTGCTCC GGCGACTCCATCCCCAACTACTACGTGTACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATCT ACGACGACTCCAACCGGCCCTCCGGCATCCCCGAGCGGTTCTCCGGCTCCAACTCCGGCAACACCGCCACCC TGACCATCTCCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGACCTACGACGACGGCTCCACCG CCGAGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGT TCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAG GCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGC AAGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGG TCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
抗體 6525	**序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解**
CDRH1	131: SYWIS
CDRH2	132: IIDPDDSKTNYSPSFQG
CDRH3	133:RSYYPMDY
CDRL1	134:TGTSSDVVGVYNFVS
CDRL2	135: YVDNRPS

CDRL3	136:QSFDGFGIDMV
VH	137:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSKTNYSPSFQGQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARRSYYPMDYWGQGTLVTVSS
VL	138:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVVGVYNFVSWYQQHPGKAPKLMIYYVDNRPSGVSNRFSGSKSGNTA SLTISGLQAEDEADYYCQSFDGFGIDMVFGGGTKLTVL
重鏈	139:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSKTNYSPSFQGQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARRSYYPMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X 可為 C、EF 或 CEF)
輕鏈	140:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVVGVYNFVSWYQQHPGKAPKLMIYYVDNRPSGVSNRFSGSKSGNTA SLTISGLQAEDEADYYCQSFDGFGIDMVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X 可為 CS 或 A)
編碼 SEQ ID NO:137 之 PN	141:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTGGATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATCGATCCGGATGATAGCAAGACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGA TAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTCGTTCTTATTATCCTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:138 之 PN	142:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATGTTGTTGGTGTTTATAATTTTGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAA CTTATGATTTATTATGTTGATAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACC GCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTTTGATGGTTTTGG TATTGATATGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
編碼 SEQ ID NO:139 之 PN	143:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTGGATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATCGATCCGGATGATAGCAAGACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGA TAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTCGTTCTTATTATCCTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGT CCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTT AAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC CGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCA CTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGC X (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
編碼 SEQ ID NO:140 之 PN	144:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATGTTGTTGGTGTTTATAATTTTGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAA CTTATGATTTATTATGTTGATAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACC GCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTTTGATGGTTTTGG TATTGATATGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACG CTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATC CGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCC TCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACA GAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X 可為 TGCAGC 或 GCC)
抗體 6756	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	145: SYWIA
CDRH2	146: IIYPGDSDTNYSPSFQG
CDRH3	147:SKYGSFDY
CDRL1	148:TGTSSDVGGYNYVS
CDRL2	149: NVNSRPS
CDRL3	150:QSYDDGQDNEV
VH	151:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTNYSPSFQGQVTISAD

	KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSKYGSFDYWGQGTLVTVSS
VL	152:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYNVNSRPSGVSNRFSGSKSGNTAS LTISGLQAEDEADYYCQSYDDGQDNEVFGGGTKLTVL
重鏈	153:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTNYSPSFQGQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSKYGSFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X 可為 C、EF 或 CEF)
輕鏈	154:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYNVNSRPSGVSNRFSGSKSGNTAS LTISGLQAEDEADYYCQSYDDGQDNEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X 可為 CS 或 A)
編碼 SEQ ID NO:151 之 PN	155:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTGGATTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATCTATCCGGGTGATAGCGATACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGA TAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTCTAAGTATGGTTCTTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:152 之 PN	156:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATGTTGGTGGTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTT ATGATTTATAATGTTAATTCTCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGC GAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTATGATGATGGTCAG GATAATGAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
編碼 SEQ ID NO:153 之 PN	157:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTGGATTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATCTATCCGGGTGATAGCGATACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGA TAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTCTAAGTATGGTTCTTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGT CCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTT AAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC CGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCA CTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGC X (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
編碼 SEQ ID NO:154 之 PN	158:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATGTTGGTGGTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTT ATGATTTATAATGTTAATTCTCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGC GAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTATGATGATGGTCAG GATAATGAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGC TGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCC GGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCT CCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAG AAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X 可為 TGCAGC 或 GCC)
抗體 6757	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	159: SYAMH
CDRH2	160: AISSSGSSTYYADSVKG
CDRH3	161:ESWFLDL
CDRL1	162:RASQSISNWLA
CDRL2	163: LASSLQS
CDRL3	164:QQYYDFSDT
VH	165:QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMHWVRQAPGKGLEWVSAISSSGSSTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESWFLDLWGQGTLVTVSS

VL	166:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFAVYYCQQYYDFSDTFGQGTKVEIK
重鏈	167:QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMHWVRQAPGKGLEWVSAISSSGSSTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESWFLDLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X 可為 C、EF 或 CEF)
輕鏈	168:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFAVYYCQQYYDFSDTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEX (X 可為 C 或 A)
編碼 SEQ ID NO:165 之 PN	169:CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGC GGCCTCCGGATTTACCTTTACTTCTTATGCTATGCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGCTATCTCTTCTTCTGGTAGCTCTACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCACGT GATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGC GCGTGAGTCTTGGTTTCTTGATCTTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:166 之 PN	170:GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCA GAGCGAGCCAGTCTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATT TATCTTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCT GACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTATGATTTTTCTGATACCTTT GGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
編碼 SEQ ID NO:167 之 PN	171:CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGC GGCCTCCGGATTTACCTTTACTTCTTATGCTATGCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGCTATCTCTTCTTCTGGTAGCTCTACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCACGT GATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGC GCGTGAGTCTTGGTTTCTTGATCTTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGT CCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTT AAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC CGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCA CTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGC X (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
編碼 SEQ ID NO:168 之 PN	172:GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCA GAGCGAGCCAGTCTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATT TATCTTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCT GACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTATGATTTTTCTGATACCTTT GGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAACGTACGGTGGCTGCTCCGAGCGTGTTTATTTTTCCGCCGAGCGATGA ACAACTGAAAAGCGGCACGGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTTTATCCGCGTGAAGCGAAAGTTCAG TGGAAAGTAGACAACGCGCTGCAAAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCA CCTATTCTCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAACATAAAGTGTATGCGTGCGAAGTG ACCCATCAAGGTCTGAGCAGCCCGGTGACTAAATCTTTTAATCGTGGCGAGX (X 可為 TGC 或 GCC)
抗體 6763	**序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解**
CDRH1	173: NYGMH
CDRH2	174: VSYAGSFTNYADSVKG
CDRH3	175:SWLFGYPDIFDY
CDRL1	176:TGTSSDVGGYNYVS
CDRL2	177: DVNNRPS
CDRL3	178:SSYDKFQTV
VH	179:QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVSVSYAGSFTNYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSWLFGYPDIFDYWGQGTLVTVSS
VL	180:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTA SLTISGLQAEDEADYYCSSYDKFQTVFGGGTKLTVL
重鏈	181:QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVSVSYAGSFTNYADSVKGRFTISRD

	NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSWLFGYPDIFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X 可為 C、EF 或 CEF)
輕鏈	182:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTA SLTISGLQAEDEADYYCSSYDKFQTVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X 可為 CS 或 A)
編碼 SEQ ID NO:179 之 PN	183:CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGC GGCCTCCGGATTTACCTTTTCTAATTATGGTATGCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGTTTCTTATGCTGGTAGCTTTACCAATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCACGTGAT AATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCG TTCTTGGCTTTTTGGTTATCCTGATATTTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:180 之 PN	184:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATGTTGGTGGTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTT ATGATTTATGATGTTAATAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGC GAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTTCTTATGATAAGTTTCAGA CTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
編碼 SEQ ID NO:181 之 PN	185:CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGC GGCCTCCGGATTTACCTTTTCTAATTATGGTATGCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGTTTCTTATGCTGGTAGCTTTACCAATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCACGTGAT AATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCG TTCTTGGCTTTTTGGTTATCCTGATATTTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTC GACCAAAGGTCCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGG CTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTG CATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCA GCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAA CCGAAAAGCX (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
編碼 SEQ ID NO:182 之 PN	186:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATGTTGGTGGTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTT ATGATTTATGATGTTAATAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGC GAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTTCTTATGATAAGTTTCAGA CTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCC GCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCC GTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAA AGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACA GCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X 可為 TGCAGC 或 GCC)
抗體 7086	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:1
CDRH2	SEQ ID NO:2
CDRH3	SEQ ID NO:3
CDRL1	SEQ ID NO:4
CDRL2	SEQ ID NO:5
CDRL3	SEQ ID NO:6
VH	187:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQGRVTITA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGTLVTVSS
VL	188:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQSFDSSLNAEVFGGGTKLTVL
重鏈	189:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQGRVTITA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X 可為

	C、EF 或 CEF)
輕鏈	190:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQSFDSSLNAEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X 可為 CS 或 A)
編碼 SEQ ID NO:187 之 PN	191:CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGAT GGGCGGTATCGGTCCGTTTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCG GATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:188 之 PN	192:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTATTCCTAATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATG ATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTTTGATTCTTCTCTTAATGCTGAGGT GTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
編碼 SEQ ID NO:189 之 PN	193:CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGAT GGGCGGTATCGGTCCGTTTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCG GATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGT CCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTT AAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC CGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCA CTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGC X (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
編碼 SEQ ID NO:190 之 PN	194:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTATTCCTAATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATG ATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTTTGATTCTTCTCTTAATGCTGAGGT GTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCC GAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCT GCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X 可為 TGCAGC 或 GCC)
抗體 7087	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	195: SYYIS
CDRH2	196: GIIPIFGTANYAQKFQG
CDRH3	197: GEIWHVHQPYKSGVYGAAY
CDRL1	198: RASQGISNWLN
CDRL2	199: GTSSLQS
CDRL3	200: QQLDSFPAT
VH	201:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGEIWHVHQPYKSGVYGAAYWGQGTLVTVSS
VL	202:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQLDSFPATFGQGTKVEIK
重鏈	203:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGEIWHVHQPYKSGVYGAAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSX (X 可為 C、EF 或 CEF)
輕鏈	204:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQLDSFPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN

	ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEX (X 可為 C 或 A)
編碼 SEQ ID NO:201 之 PN	205:CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATTATATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATG GGCGGTATCATTCCGATTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGG ATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGC GCGTGGTGAGATTTGGCATGTTCATCAGCCTTATAAGTCTGGTGTTTATGGTGCTGCTTATTGGGGCCAAGGCA CCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:202 之 PN	206:GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCA GAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGAATTGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATT TATGGTACTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCT GACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGACTTATTATTGCCAGCAGCTTGATTCTTTTCCTGCTACCTT TGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
編碼 SEQ ID NO:203 之 PN	207:CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATTATATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATG GGCGGTATCATTCCGATTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGG ATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGC GCGTGGTGAGATTTGGCATGTTCATCAGCCTTATAAGTCTGGTGTTTATGGTGCTGCTTATTGGGGCCAAGGCA CCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCAC CAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAAC AGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGC AGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAA CACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
編碼 SEQ ID NO:204 之 PN	208:GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCA GAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGAATTGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATT TATGGTACTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCT GACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGACTTATTATTGCCAGCAGCTTGATTCTTTTCCTGCTACCTT TGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAACGTACGGTGGCTGCTCCGAGCGTGTTTATTTTTCCGCCGAGCGATG AACAACTGAAAAGCGGCACGGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTTTATCCGCGTGAAGCGAAAGTTCA GTGGAAAGTAGACAACGCGCTGCAAAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAG CACCTATTCTCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAACATAAAGTGTATGCGTGCGAAG TGACCCATCAAGGTCTGAGCAGCCCGGTGACTAAATCTTTTAATCGTGGCGAGX (X 可為 TGC 或 GCC)
抗體 7091	**序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解**
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:77
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	209:QSWTDSPNTLV
VH	210:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSHTTYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSS
VL	211:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQSWTDSPNTLVFGGGTKLTVL
重鏈	212:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSHTTYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X 可為 C、EF 或 CEF)
輕鏈	213:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQSWTDSPNTLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X 可為 CS 或 A)
編碼 SEQ ID	214:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG

NO:210 之 PN	GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATCGATCCGTCTGATAGCCATACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGA TAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:211 之 PN	215:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTGGACTGATTCTCCTAATACTCTTG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
編碼 SEQ ID NO:212 之 PN	216:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATCGATCCGTCTGATAGCCATACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGA TAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGG TCCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGT TAAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTT CCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGC ACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAG CX (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
編碼 SEQ ID NO:213 之 PN	217:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTGGACTGATTCTCCTAATACTCTTG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCC GAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCT GCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X 可為 TGCAGC 或 GCC)
抗體 7092	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:49
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
VH	218:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTRYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	219:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTVL
重鏈	220:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTRYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X 可為 C、 EF 或 CEF)
輕鏈	221:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X 可為 CS 或 A)
編碼 SEQ ID NO:218 之 PN	222:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATCGATCCGGATGATAGCTATACCCGTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGACAGGTGACCATTAGCGCGGATAA AAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTT

	ATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:219 之 PN	223:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTACTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTG GCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
編碼 SEQ ID NO:220 之 PN	224:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATCGATCCGGATGATAGCTATACCCGTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGACAGGTGACCATTAGCGCGGATAA AAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTT ATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCC AAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAA AGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCG GCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACT CAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
編碼 SEQ ID NO:221 之 PN	225:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTACTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTG GCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCA GCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTGACAGT GGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAA CAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCA GGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X 可為 TGCAGC 或 GCC)
抗體 7093	**序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解**
CDRH1	SEQ ID NO:33
CDRH2	226: HIFSDDDKYYSTSLKT
CDRH3	SEQ ID NO:35
CDRL1	SEQ ID NO:36
CDRL2	SEQ ID NO:37
CDRL3	SEQ ID NO:38
VH	227:QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSDDDKYYSTSLKTRLTISKDT SKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARGPYGFDSWGQGTLVTVSS
VL	228:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDDSNRPSGVSNRFSGSKSGNTAS LTISGLQAEDEADYYCQSYDSQSIVFGGGTKLTVL
重鏈	229:QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSDDDKYYSTSLKTRLTISKDT SKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARGPYGFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X 可為 C、EF 或 CEF)
輕鏈	230:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDDSNRPSGVSNRFSGSKSGNTAS LTISGLQAEDEADYYCQSYDSQSIVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X 可為 CS 或 A)
編碼 SEQ ID NO:227 之 PN	231:CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGTACCT TTTCCGGATTTAGCCTGTCTACTTCTGGTGGTGGTGTGTCTTGGATTCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAG TGGCTGGCTCATATCTTTTCTGATGATGATAAGTATTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCATTAGCAAA GATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGC GCGTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:228 之 PN	232:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATATTGGTACTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTT

	ATGATTTATGATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGC GAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTA TTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
編碼 SEQ ID NO:229 之 PN	233:CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGTACCT TTTCCGGATTTAGCCTGTCTACTTCTGGTGGTGGTGTGTCTTGGATTCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAG TGGCTGGCTCATATCTTTTCTGATGATGATAAGTATTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCATTAGCAAA GATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGC GCGTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGT CCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTT AAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC CGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCA CTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGC X (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
編碼 SEQ ID NO:230 之 PN	234:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATATTGGTACTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTT ATGATTTATGATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGC GAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTA TTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCC GCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCC GTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAA AGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACA GCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X 可為 TGCAGC 或 GCC)
抗體 7094	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	235: TSGMSVG
CDRH2	236: LIDWDEDKSYSTSLKT
CDRH3	237:YNWYNPPGFDN
CDRL1	238:SGSSSNIGSNYVS
CDRL2	239: RNDKRPS
CDRL3	240: QSADSSSMV
VH	241:QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMSVGWIRQPPGKALEWLALIDWDEDKSYSTSLKTRLTISKDT SKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARYNWYNPPGFDNWGQGTLVTVSS
VL	242:DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRNDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQSEDEADYYCQSADSSSMVFGGGTKLTVL
重鏈	243:QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMSVGWIRQPPGKALEWLALIDWDEDKSYSTSLKTRLTISKDT SKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARYNWYNPPGFDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X 可為 C、EF 或 CEF)
輕鏈	244:DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRNDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQSEDEADYYCQSADSSSMVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X 可為 CS 或 A)
編碼 SEQ ID NO:241 之 PN	245:CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGTACCT TTTCCGGATTTAGCCTGTCTACTTCTGGTATGTCTGTGGGTTGGATTCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAG TGGCTGGCTCTTATCGATTGGGATGAGGATAAGTCTTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCATTAGCAA AGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCG CGCGTTATAATTGGTATAATCCTCCTGGTTTTGATAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:242 之 PN	246:GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCG GCAGCAGCAGCAACATTGGTTCTAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCT GATTTATCGTAATGATAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCG AGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTGCTGATTCTTCTTCTAT

	GGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
編碼 SEQ ID NO:243 之 PN	247:CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGTACCT TTTCCGGATTTAGCCTGTCTACTTCTGGTATGTCTGTGGGTTGGATTCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAG TGGCTGGCTCTTATCGATTGGGATGAGGATAAGTCTTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCATTAGCAA AGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCG CGCGTTATAATTGGTATAATCCTCCTGGTTTTGATAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCG TCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTG GGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGC GTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCA GCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTG GAACCGAAAAGCX (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
編碼 SEQ ID NO:244 之 PN	248:GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCG GCAGCAGCAGCAACATTGGTTCTAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCT GATTTATCGTAATGATAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCG AGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTGCTGATTCTTCTTCTAT GGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCG CCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCG TGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAA GCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAG CTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X 可為 TGCAGC 或 GCC)
抗體 7821	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:1
CDRH2	SEQ ID NO:119
CDRH3	SEQ ID NO:3
CDRL1	SEQ ID NO:4
CDRL2	SEQ ID NO:5
CDRL3	SEQ ID NO:6
VH	SEQ ID NO:121
VL	SEQ ID NO:188
重鏈	249:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIGPFFGIANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X 可為 C、EF 或 CEF)
輕鏈	SEQ ID NO:190
編碼 SEQ ID NO:121 之 PN	SEQ ID NO:125
編碼 SEQ ID NO:188 之 PN	SEQ ID NO:192
編碼 SEQ ID NO:249 之 PN	250:CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGAT GGGCAATATCGGTCCGTTTTTTGGCATTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCG GATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGT CCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTT AAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC CGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCA CTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGC X (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
編碼 SEQ ID NO:190 之 PN	SEQ ID NO:194

抗體 7865	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:1
CDRH2	SEQ ID NO:2
CDRH3	SEQ ID NO:3
CDRL1	SEQ ID NO:4
CDRL2	SEQ ID NO:5
CDRL3	SEQ ID NO:120
VH	SEQ ID NO:187
VL	SEQ ID NO:122
重鏈	SEQ ID NO:189
輕鏈	251:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTYDDGSTAEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X 可為 CS 或 A)
編碼 SEQ ID NO:187 之 PN	SEQ ID NO:191
編碼 SEQ ID NO:122 之 PN	SEQ ID NO:126
編碼 SEQ ID NO:189 之 PN	SEQ ID NO:193
編碼 SEQ ID NO:251 之 PN	252:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTATTCCTAATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATG ATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTATGATGATGGTTCTACTGCTGAGG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCC GAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCT GCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X 可為 TGCAGC 或 GCC)
抗體 7829	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:62
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:209
VH	253:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSQTAYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO:211
重鏈	254:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSQTAYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X 可為 C、EF 或 CEF)
輕鏈	SEQ ID NO:213
編碼 SEQ ID NO:253 之 PN	255:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATTGATCCTACTGATTCTCAGACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGAT AAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:211 之 PN	SEQ ID NO:215
編碼 SEQ ID NO:254 之 PN	256:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG

	GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATTGATCCTACTGATTCTCAGACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGAT AAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGG TCCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGT TAAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTT CCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGC ACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAG CX (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
編碼 SEQ ID NO:213 之 PN	SEQ ID NO:217
抗體 7830	**序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解**
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:95
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:209
VH	257:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSYTVYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO:211
重鏈	258:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSYTVYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X 可為 C、EF 或 CEF)
輕鏈	SEQ ID NO:213
編碼 SEQ ID NO:257 之 PN	259:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATTGATCCTACTGATTCTTATACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATA AAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGT TATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:211 之 PN	SEQ ID NO:215
編碼 SEQ ID NO:258 之 PN	260:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATTGATCCTACTGATTCTTATACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATA AAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGT TATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTC CAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTA AAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCC GGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCAC TCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
編碼 SEQ ID NO:213 之 PN	SEQ ID NO:217
抗體 7871	**序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解**
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:77
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65

CDRL3	SEQ ID NO:66
VH	SEQ ID NO:210
VL	261:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTWDTGESGVFGGGTKLTVL
重鏈	SEQ ID NO:212
輕鏈	262:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTWDTGESGVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X 可為 CS 或 A)
編碼 SEQ ID NO:210 之 PN	SEQ ID NO:214
編碼 SEQ ID NO:261 之 PN	263:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTG TTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
編碼 SEQ ID NO:212 之 PN	SEQ ID NO:216
編碼 SEQ ID NO:262 之 PN	264:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTG TTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGA GCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTGAC AGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAA CAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGC CAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X 可為 TGCAGC 或 GCC)
抗體 7872	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:77
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:78
VH	SEQ ID NO:210
VL	265:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTWDILPHGLVFGGGTKLTVL
重鏈	SEQ ID NO:212
輕鏈	266:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTWDILPHGLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X 可為 CS 或 A)
編碼 SEQ ID NO:210 之 PN	SEQ ID NO:214
編碼 SEQ ID NO:265 之 PN	267:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATATTCTTCCTCATGGTCTTG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
編碼 SEQ ID NO:212 之 PN	SEQ ID NO:216
編碼 SEQ ID NO:266 之 PN	268:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC

	CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATATTCTTCCTCATGGTCTTG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCC GAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCT GCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X 可為 TGCAGC 或 GCC)
抗體 7873	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:77
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:89
VH	SEQ ID NO:210
VL	269:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQAWTDSPTGLVFGGGTKLTVL
重鏈	SEQ ID NO:212
輕鏈	270:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQAWTDSPTGLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X 可為 CS 或 A)
編碼 SEQ ID NO:210 之 PN	SEQ ID NO:214
編碼 SEQ ID NO:269 之 PN	271:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGGCTTGGACTGATTCTCCTACTGGTCTTG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
編碼 SEQ ID NO:212 之 PN	SEQ ID NO:216
編碼 SEQ ID NO:270 之 PN	272:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGGCTTGGACTGATTCTCCTACTGGTCTTG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCC GAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCT GCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X 可為 TGCAGC 或 GCC)
抗體 7832	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:18
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
VH	273:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO:219
重鏈	274:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE

	PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X 可為 C、EF 或 CEF)
輕鏈	SEQ ID NO:221
編碼 SEQ ID NO:273 之 PN	275:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTGATGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAA GCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTAT GAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:219 之 PN	SEQ ID NO:223
編碼 SEQ ID NO:274 之 PN	276:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTGATGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAA GCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTAT GAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAA GCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAAG ATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGC GGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCA GACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
抗體 7909	序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:107
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
VH	277:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPQDSYTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO:219
重鏈	278:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPQDSYTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X 可為 C、EF 或 CEF)
輕鏈	SEQ ID NO:221
編碼 SEQ ID NO:277 之 PN	279:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTCAGGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAA GCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTAT GAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:219 之 PN	SEQ ID NO:223
編碼 SEQ ID NO:278 之 PN	280:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTCAGGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAA GCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTAT GAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAA GCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAAG ATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGC GGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCA

	GACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
抗體 7910	序列識別號 (SEQ ID NO:) 或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:113
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
VH	281:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPEDSHTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO:219
重鏈	282:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPEDSHTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X 可為 C、EF 或 CEF)
輕鏈	SEQ ID NO:221
編碼 SEQ ID NO:281 之 PN	283:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTGAGGATTCTCATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAA AGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTA TGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
編碼 SEQ ID NO:219 之 PN	SEQ ID NO:223
編碼 SEQ ID NO:282 之 PN	284:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTGAGGATTCTCATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAA AGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTA TGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCA AGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAA GATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGG CGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTC AGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X 可為 TGC、GAATTC 或 TGCGAATTC)
抗體 7876	序列識別號 (SEQ ID NO:) 或詳細註解
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:49
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:50
VH	SEQ ID NO:218
VL	285:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCATWGSEDQVFGGGTKLTVL
重鏈	SEQ ID NO:220
輕鏈	286:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCATWGSEDQVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X 可為 CS 或 A)
編碼 SEQ ID NO:218 之 PN	SEQ ID NO:222

編碼 SEQ ID NO:285 之 PN	287:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGCTACTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTT GGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
編碼 SEQ ID NO:220 之 PN	SEQ ID NO:224
編碼 SEQ ID NO:286 之 PN	288:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGCTACTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTT GGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGC AGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTGACAG TGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACA ACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCA GGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X 可為 TGCAGC 或 GCC)
抗體 7878	**序列識別號（SEQ ID NO:）或詳細註解**
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:49
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:101
VH	SEQ ID NO:218
VL	289:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVL
重鏈	SEQ ID NO:220
輕鏈	290:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X 可為 CS 或 A)
編碼 SEQ ID NO:218 之 PN	SEQ ID NO:222
編碼 SEQ ID NO:289 之 PN	291:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGT TTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
編碼 SEQ ID NO:220 之 PN	SEQ ID NO:224
編碼 SEQ ID NO:290 之 PN	292:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGT TTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGA GCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTGAC AGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAA CAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGC CAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X 可為 TGCAGC 或 GCC)
人類（智人）C5	296:MGLLGILCFLIFLGKTWGQEQTYVISAPKIFRVGASENIVIQVYGYTEAFDATISIKSYPDKKFSYSSGHVHLSSENK FQNSAILTIQPKQLPGGQNPVSYVYLEVVSKHFSKSKRMPITYDNGFLFIHTDKPVYTPDQSVKVRVYSLNDDLKPAK RETVLTFIDPEGSEVDMVEEIDHIGIISFPDFKIPSNPRYGMWTIKAKYKEDFSTTGTAYFEVKEYVLPHFSVSIEPEYNF

	IGYKNFKNFEITIKARYFYNKVVTEADVYITFGIREDLKDDQKEMMQTAMQNTMLINGIAQVTFDSETAVKELSYYSLED LNNKYLYIAVTVIESTGGFSEEAEIPGIKYVLSPYKLNLVATPLFLKPGIPYPIKVQVKDSLDQLVGGVPVTLNAQTIDVN QETSDLDPSKSVTRVDDGVASFVLNLPSGVTVLEFNVKTDAPDLPEENQAREGYRAIAYSSLSQSYLYIDWTDNHKA LLVGEHLNIIVTPKSPYIDKITHYNYLILSKGKIIHFGTREKFSDASYQSINIPVTQNMVPSSRLLVYYIVTGEQTAELVSD SVWLNIEEKCGNQLQVHLSPDADAYSPGQTVSLNMATGMDSWVALAAVDSAVYGVQRGAKKPLERVFQFLEKSDL GCGAGGGLNNANVFHLAGLTFLTNANADDSQENDEPCKEILRPRRTLQKKIEEIAAKYKHSVVKKCCYDGACVNNDE TCEQRAARISLGPRCIKAFTECCVVASQLRANISHKDMQLGRLHMKTLLPVSKPEIRSYFPESWLWEVHLVPRRKQL QFALPDSLTTWEIQGVGISNTGICVADTVKAKVFKDVFLEMNIPYSVVRGEQIQLKGTVYNYRTSGMQFCVKMSAVE GICTSESPVIDHQGTKSSKCVRQKVEGSSSHLVTFTVLPLEIGLHNINFSLETWFGKEILVKTLRVVPEGVKRESYSGV TLDPRGIYGTISRRKEFPYRIPLDLVPKTEIKRILSVKGLLVGEILSAVLSQEGINILTHLPKGSAEAELMSVVPVFYVFHY LETGNHWNIFHSDPLIEKQKLKKKLKEGMLSIMSYRNADYSYSVWKGGSASTWLTAFALRVLGQVNKYVEQNQNSIC NSLLWLVENYQLDNGSFKENSQYQPIKLQGTLPVEARENSLYLTAFTVIGIRKAFDICPLVKIDTALIKADNFLLENTLPA QSTFTLAISAYALSLGDKTHPQFRSIVSALKREALVKGNPPIYRFWKDNLQHKDSSVPNTGTARMVETTAYALLTSLNL KDINYVNPVIKWLSEEQRYGGGFYSTQDTINAIEGLTEYSLLVKQLRLSMDIDVSYKHKGALHNYKMTDKNFLGRPVE VLLNDDLIVSTGFGSGLATVHVTTVVHKTSTSEEVCSFYLKIDTQDIEASHYRGYGNSDYKRIVACASYKPSREESSSG SSHAVMDISLPTGISANEEDLKALVEGVDQLFTDYQIKDGHVILQLNSIPSSDFLCVRFRIFELFEVGFLSPATFTVYEY HRPDKQCTMFYSTSNIKIQKVCEGAACKCVEADCGQMQEELDLTISAETRKQTACKPEIAYAYKVSITSITVENVFVKY KATLLDIYKTGEAVAEKDSEITFIKKVTCTNAELVKGRQYLIMGKEALQIKYNFSFRYIYPLDSLTWIEYWPRDTTCSSC QAFLANLDEFAEDIFLNGC
獼猴（食蟹猴）C5	297:MGLLGILCFLIFLGKTWGQEQTYVISAPKIFRVGASENIVIQVYGYTEAFDATISIKSYPDKKFSYSSGHVHLSSENK FQNSAVLTIQPKQLPGGQNQVSYVYLEVVSKHFSKSKKIPITYDNGFLFIHTDKPVYTPDQSVKVRVYSLNDDLKPAK RETVLTFIDPEGSEIDMVEEIDHIGIISFPDFKIPSNPRYGMWTIQAKYKEDFSTTGTAFFEVKEYVLPHFSVSVEPESNF IGYKNFKNFEITIKARYFYNKVVTEADVYITFGIREDLKDDQKEMMQTAMQNTMLINGIAQVTFDSETAVKELSYYSLED LNNKYLYIAVTVIESTGGFSEEAEIPGIKYVLSPYKLNLVATPLFLKPGIPYSIKVQVKDALDQLVGGVPVTLNAQTIDVN QETSDLEPRKSVTRVDDGVASFVVNLPSGVTVLEFNVKTDAPDLPDENQAREGYRAIAYSSLSQSYLYIDWTDNHKA LLVGEYLNIIVTPKSPYIDKITHYNYLILSKGKIIHFGTREKLSDASYQSINIPVTQNMVPSSRLLVYYIVTGEQTAELVSDS VWLNIEEKCGNQLQVHLSPDADTYSPGQTVSLNMVTGMDSWVALTAVDSAVYGVQRRAKKPLERVFQFLEKSDLG CGAGGGLNNANVFHLAGLTFLTNANADDSQENDEPCKEIIRPRRMLQEKIEEIAAKYKHLVVKKCCYDGVRINHDETC EQRAARISVGPRCVKAFTECCVVASQLRANNSHKDLQLGRLHMKTLLPVSKPEIRSYFPESWLWEVHLVPRRKQLQ FALPDSVTTWEIQGVGISNSGICVADTIKAKVFKDVFLEMNIPYSVVRGEQVQLKGTVYNYRTSGMQFCVKMSAVEGI CTSESPVIDHQGTKSSKCVRQKVEGSSNHLVTFTVLPLEIGLQNINFSLETSFGKEILVKSLRVVPEGVKRESYSGITLD PRGIYGTISRRKEFPYRIPLDLVPKTEIKRILSVKGLLVGEILSAVLSREGINILTHLPKGSAEAELMSVVPVFYVFHYLET GNHWNIFHSDPLIEKRNLEKKLKEGMVSIMSYRNADYSYSVWKGGSASTWLTAFALRVLGQVHKYVEQNQNSICNS LLWLVENYQLDNGSFKENSQYQPIKLQGTLPVEARENSLYLTAFTVIGIRKAFDICPLVKINTALIKADTFLLENTLPAQS TFTLAISAYALSLGDKTHPQFRSIVSALKREALVKGNPPIYRFWKDSLQHKDSSVPNTGTARMVETTAYALLTSLNLKD INYVNPIIKWLSEEQRYGGGFYSTQDTINAIEGLTEYSLLVKQLRLNMDIDVAYKHKGPLHNYKMTDKNFLGRPVEVLL NDDLVVSTGFGSGLATVHVTTVVHKTSTSEEVCSFYLKIDTQDIEASHYRGYGNSDYKRIVACASYKPSKEESSSGSS HAVMDISLPTGINANEEDLKALVEGVDQLFTDYQIKDGHVILQLNSIPSSDFLCVRFRIFELFEVGFLSPATFTVYEYHR PDKQCTMFYSTSNIKIQKVCEGATCKCIEADCGQMQKELDLTISAETRKQTACNPEIAYAYKVIITSITTENVFVKYKAT LLDIYKTGEAVAEKDSEITFIKKVTCTNAELVKGRQYLIMGKEALQIKYNFTFRYIYPLDSLTWIEYWPRDTTCSSCQAF LANLDEFAEDIFLNGC

本發明之其他抗體包括胺基酸或編碼胺基酸之核酸已突變、但與表1中所述之序列具有至少60%、70%、80%、90%或95%一致性的抗體。在一些實施例中，其包括突變胺基酸序列，其中與表1所述之序列中所示的可變區相比，可變區中已突變的胺基酸不超過1個、2個、3個、4個或5個，同時該序列保留實質上相同治療活性。

由於此等抗體各可結合C5，故可將VH、VL、全長輕鏈及全長重鏈序列(胺基酸序列及編碼胺基酸序列之核苷酸序列)「混合及匹配」以形成本發明之其他C5結合分子。該等「經混合及匹配」之C5結合抗體可使用此項技術中已知之結合檢定(例如ELISA及實例部分中所述之其他檢定)來測試。當將此等鏈混合及匹配時，來自特定VH/VL對之VH序列應用結構上類似之VH序列置換。同樣，來自特定全長重鏈/全長輕鏈對之全長重鏈序列應用結構上類似之全長重鏈序列置換。同樣，來自特定VH/VL對之VL序列應用結構上類似之VL序列置換。同樣，來自特定全長重鏈/全長輕鏈對之全長輕鏈序列應用結構上類似之全長輕鏈序列置換。因此，在一態樣中，本發明提供一種經分離之單株抗體或其抗原結合區，其具有：包含選自由以下組成之群之胺基酸序列的重鏈可變區：SEQ ID NO: 7、23、39、51、67、79、96、108、114、121、137、151、165、179、187、201、210、218、227、241、253、257、273、277及281；及包含選自由以下組成之群之胺基酸序列的輕鏈可變區：SEQ ID NO: 8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285及289；其中該抗體特異性結合C5(例如人類及/或獼猴C5)。

在另一態樣中，本發明提供(i)一種經分離之單株抗體，其具有：包含胺基酸序列之全長重鏈，該胺基酸序列經最佳化以在哺乳動物細胞中表現且選自由SEQ ID NO: 9、25、41、53、69、81、97、109、115、123、139、153、167、181、189、203、212、220、229、243、249、254、258、274、278及282組成之群；及包含胺基酸序列之全長輕鏈，該胺基酸序列經最佳化以在哺乳動物細胞中表現且選自由SEQ ID NO: 10、26、42、54、70、82、91、103、124、140、154、168、182、190、204、213、221、230、244、251、262、266、

270、286及290組成之群；或(ii)一種包含其抗原結合部分之功能蛋白。

在另一態樣中，本發明提供包含如表1中所述之重鏈及輕鏈CDR1、CDR2及CDR3或其組合的C5結合抗體。抗體之VH CDR1的胺基酸序列顯示於SEQ ID NO: 1、17、33、61、131、145、159、173、195及235中。抗體之VH CDR2的胺基酸序列顯示於SEQ ID NO: 2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226及236中。抗體之VH CDR3的胺基酸序列顯示於SEQ ID NO: 3、19、35、63、133、147、161、175、197及237中。抗體之VL CDR1的胺基酸序列顯示於SEQ ID NO: 4、20、36、64、134、148、162、176、198及238中。抗體之VL CDR2的胺基酸序列顯示於SEQ ID NO: 5、21、37、65、135、149、163、177、199及239中。抗體之VL CDR3的胺基酸序列顯示於SEQ ID NO: 6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209及240中。使用Kabat系統(Kabat, E. A.等人，1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號)描繪CDR區。

假定此等抗體各可結合C5且抗原結合特異性主要由CDR1、CDR2及CDR3區提供，則可將VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3序列與VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列「混合及匹配」(亦即，可將不同抗體之CDR混合及匹配，但各抗體必須均含有VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3及VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3)以形成本發明之其他C5結合分子。該等「經混合及匹配」之C5結合抗體可使用此項技術中已知之結合檢定及實例中所述之檢定(例如ELISA)來測試。當將VH CDR序列混合及匹配時，來自特定VH序列之CDR1、CDR2及/或CDR3序列應用結構上類似之CDR序列置換。同樣，當將VL CDR序

列混合及匹配時，來自特定VL序列之CDR1、CDR2及/或CDR3序列應用結構上類似之CDR序列置換。一般技術者將明顯易懂，可藉由用與本文中所示之本發明之單株抗體的CDR序列結構類似之序列取代一或多個VH及/或VL CDR區序列來形成新穎的VH及VL序列。

因此，本發明提供一種經分離之單株抗體或其抗原結合區，其包含：含有選自由以下組成之群之胺基酸序列的重鏈可變區CDR1：SEQ ID NO: 1、17、33、61、131、145、159、173、195及235；含有選自由以下組成之群之胺基酸序列的重鏈可變區CDR2：SEQ ID NO: 2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226及236；含有選自由以下組成之群之胺基酸序列的重鏈可變區CDR3：SEQ ID NO: 3、19、35、63、133、147、161、175、197及237；含有選自由以下組成之群之胺基酸序列的輕鏈可變區CDR1：SEQ ID NO: 4、20、36、64、134、148、162、176、198及238；含有選自由以下組成之群之胺基酸序列的輕鏈可變區CDR2：SEQ ID NO: 5、21、37、65、135、149、163、177、199及239；及含有選自由以下組成之群之胺基酸序列的輕鏈可變區CDR3：SEQ ID NO: 6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209及240；其中該抗體特異性結合C5。

在一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO:1之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 2之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 3之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 4之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 5之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 6之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 17之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 18之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 19之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 20之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 21之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 22之輕鏈可變區CDR3。

在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 33之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 34之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 35之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 36之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 37之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 38之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 17之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 49之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 19之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 20之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 21之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 50之輕鏈可變區CDR3。

在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 61之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 62之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 63之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 65之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 66之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 61之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 77之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 63之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 65之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 78之輕鏈可變區CDR3。

在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 61之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 77之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 63之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 65之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 89之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 61之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 62之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 63之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 65之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 89之輕鏈可變區

CDR3。

在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 61之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 95之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 63之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 65之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 89之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 17之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 49之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 19之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 20之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 21之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 101之輕鏈可變區CDR3。

在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 17之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 107之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 19之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 20之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 21之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 22之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 17之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 107之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 19之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 20之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 21之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 101之輕鏈可變區CDR3。

在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 17之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 113之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 19之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 20之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 21之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 22之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 17之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 113之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 19之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 20之輕鏈可變區CDR1；

SEQ ID NO: 21之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 101之輕鏈可變區CDR3。

在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 1之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 119之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 3之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 4之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 5之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 120之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 131之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 132之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 133之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 134之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 135之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 136之輕鏈可變區CDR3。

在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 145之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 146之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 147之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 148之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 149之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 150之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 159之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 160之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 161之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 162之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 163之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 164之輕鏈可變區CDR3。

在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 173之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 174之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 175之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 176之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 177之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 178之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 195之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 196之重鏈可變區

CDR2；SEQ ID NO: 197之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 198之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 199之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 200之輕鏈可變區CDR3。

在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 61之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 77之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 63之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 65之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 209之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 17之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 49之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 19之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 20之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 21之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 22之輕鏈可變區CDR3。

在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 33之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 226之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 35之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 36之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 37之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 38之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 235之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 236之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 237之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 238之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 239之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 240之輕鏈可變區CDR3。

在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 1之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 119之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 3之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 4之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 5之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 6之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 1之重鏈

可變區CDR1；SEQ ID NO: 2之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 3之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 4之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 5之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 120之輕鏈可變區CDR3。

在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 61之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 62之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 63之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 65之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 209之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 61之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 95之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 63之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 65之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 209之輕鏈可變區CDR3。

在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 61之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 77之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 63之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 65之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 66之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 61之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 77之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 63之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 65之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 78之輕鏈可變區CDR3。

在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO: 61之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 77之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 63之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 65之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 89之輕鏈可變區CDR3。在另一特定實施例中，特異性結合C5之抗體包含SEQ ID NO:

17之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 107之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 19之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 20之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 21之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 22之輕鏈可變區CDR3。

在某些實施例中，特異性結合C5之抗體爲表1中所述之抗體。

如本文中所使用，人類抗體包含重鏈或輕鏈可變區或全長重鏈或輕鏈，若該抗體之可變區或全長鏈自使用人類生殖系免疫球蛋白基因之系統獲得，則其爲特定生殖系序列「之產物」或「源自」該特定生殖系序列。該等系統包括用所關注之抗原使帶有人類免疫球蛋白基因之轉殖基因小鼠免疫，或用所關注之抗原篩檢噬菌體上所呈現之人類免疫球蛋白基因文庫。作爲人類生殖系免疫球蛋白序列「之產物」或「源自」人類生殖系免疫球蛋白序列的人類抗體同樣可如下鑑別：將人類抗體之胺基酸序列與人類生殖系免疫球蛋白之胺基酸序列作比較，及選擇在序列上最接近(亦即，最大一致性%)人類抗體序列的人類生殖系免疫球蛋白序列。與生殖系序列相比，作爲特定人類生殖系免疫球蛋白序列「之產物」或源自特定人類生殖系免疫球蛋白序列的人類抗體可含有胺基酸差異，此係歸因於例如天然存在之體細胞突變或定點突變之故意引入。然而，在VH或VL構架區中，所選人類抗體之胺基酸序列通常與人類生殖系免疫球蛋白基因所編碼之胺基酸序列至少90%一致，且與其他物種之生殖系免疫球蛋白胺基酸序列(例如鼠類生殖系序列)相比，該人類抗體含有使人類抗體得以鑑別爲人類抗體之胺基酸殘基。在某些情況下，人類抗體之胺基酸序列可與生殖系免疫球蛋白基因所編碼之胺基酸序列至少60%、70%、80%、90%或至少95%或甚至至少96%、97%、98%或99%一致。重組人類抗體與人類生殖系免疫球蛋白基因所編碼之胺基酸序列相比通常將在VH或VL構架區中顯示不超過10個胺基酸差異。在某些情況下，與生殖系

免疫球蛋白基因所編碼之胺基酸序列相比，人類抗體可顯示不超過5個或甚至不超過4個、3個、2個或1個胺基酸差異。

同源抗體

在又一實施例中，本發明提供一種抗體或其抗原結合片段，其包含與表1中所述之序列同源的胺基酸序列，且該抗體結合C5蛋白質(例如人類及/或獼猴C5)且保留表1中所述之彼等抗體的所需功能特性。

舉例而言，本發明提供一種包含重鏈可變區及輕鏈可變區的經分離單株抗體(或其功能性抗原結合片段)，其中該重鏈可變區包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 7、23、39、51、67、79、96、108、114、121、137、151、165、179、187、201、210、218、227、241、253、257、273、277或281；該輕鏈可變區包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285或289；該抗體特異性結合C5(例如人類及/或獼猴C5)，且在溶血檢定中該抗體可抑制紅血球溶解。在一特定實例中，在溶血檢定中，當使用經100 pM人類C5復原之人類C5耗乏血清時，該等抗體具有20-200 pM之IC_{50}值。

在其他實施例中，VH及/或VL胺基酸序列可與表1中所述之序列50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。在其他實施例中，除不超過1個、2個、3個、4個或5個胺基酸位置處之胺基酸取代外，VH及/或VL胺基酸序列可爲一致的。具有與表1中所述之抗體之VH及VL區高度(亦即，80%或大於80%)一致之VH及VL區的抗體可如下獲得：使編碼SEQ ID NO: 7、23、39、51、67、79、

96、108、114、121、137、151、165、179、187、201、210、218、227、241、253、257、273、277或281及8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285或289之核酸分子分別發生突變(例如定點誘變或PCR介導之誘變)，隨後使用本文所述之功能性檢定測試所編碼之變異抗體的保留功能。

在其他實施例中，全長重鏈及/或全長輕鏈胺基酸序列可與表1中所述之序列50% 60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。具有分別與SEQ ID NO: 9、25、41、53、69、81、97、109、115、123、139、153、167、181、189、203、212、220、229、243、249、254、258、274、278及282中之任一者的全長重鏈及SEQ ID NO: 10、26、42、54、70、82、91、103、124、140、154、168、182、190、204、213、221、230、244、251、262、266、270、286及290中之任一者的全長輕鏈高度(亦即，80%或大於80%)一致之全長重鏈及全長輕鏈的抗體可藉由使編碼該等多肽之核酸分子分別發生突變(例如定點誘變或PCR介導之誘變)獲得，隨後使用本文所述之功能性檢定測試所編碼之變異抗體的保留功能。

在其他實施例中，全長重鏈及/或全長輕鏈核苷酸序列可與上述序列60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。

在其他實施例中，重鏈及/或輕鏈核苷酸序列之可變區可與上述序列60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。

如本文中所使用，兩個序列之間的一致性百分數爲該等序列所共有之一致位置數的函數(亦即，一致性%等於一致位置數/位置總數×100)，考量爲達成兩個序列之最佳對準所需引入之間隙數及各間隙之長度。兩個序列之間的序列比較及一致性百分數測定可使用如以下非限制性實例中所述之數學算法來完成。

或者或另外，本發明之蛋白質序列可進一步用作「查詢序列」以對照公開資料庫進行搜尋以例如鑑別相關序列。舉例而言，該等搜尋可使用Altschul等人，1990 J.Mol. Biol. 215:403-10之BLAST程式(2.0版)執行。

具有保守性修飾之抗體

在某些實施例中，本發明之抗體具有包含CDR1、CDR2及CDR3序列之重鏈可變區及包含CDR1、CDR2及CDR3序列之輕鏈可變區，其中此等CDR序列中之一或多者具有基於本文中所述抗體之特定胺基酸序列或其保守性修飾，且其中該等抗體保留本發明之C5結合抗體的所需功能特性。因此，本發明提供一種經分離之單株抗體或其功能性抗原結合片段，其由包含CDR1、CDR2及CDR3序列之重鏈可變區及包含CDR1、CDR2及CDR3序列之輕鏈可變區組成，其中：該重鏈可變區CDR1胺基酸序列係選自由SEQ ID NO: 1、17、33、61、131、145、159、173、195及235及其保守性修飾組成之群；該重鏈可變區CDR2胺基酸序列係選自由SEQ ID NO: 2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226及236及其保守性修飾組成之群；該重鏈可變區CDR3胺基酸序列係選自由SEQ ID NO: 3、19、35、63、133、147、161、175、197及237及其保守性修飾組成之群；該輕鏈可變區CDR1胺基酸序列係選自由SEQ ID NO: 4、20、36、64、134、148、162、176、198及238及其保守性修飾組成之群；該輕鏈可變區CDR2胺基酸序列係選自由SEQ ID NO: 5、21、37、65、135、149、163、177、199及239及其保守性修飾組成之群；該輕鏈可變區CDR3胺基酸序列係選自由SEQ ID NO: 6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209及240及其保守性修飾組成之群；該抗體或其抗原結合片段特異性結合C5，且在如本文中所述之溶血檢定中抑制紅血球溶解。

在其他實施例中，本發明之經最佳化以在哺乳動物細胞中表現之抗體具有全長重鏈序列及全長輕鏈序列，其中此等序列中之一或多者具有基於本文中所述抗體之特定胺基酸序列或其保守性修飾，且其中該等抗體保留本發明之C5結合抗體的所需功能特性。因此，本發明提供一種經最佳化以在哺乳動物細胞中表現之經分離之單株抗體，其由全長重鏈及全長輕鏈組成，其中：該全長重鏈具有選自SEQ ID NO: 9、25、41、53、69、81、97、109、115、123、139、153、167、181、189、203、212、220、229、243、249、254、258、274、278及282及其保守性修飾之群的胺基酸序列；且該全長輕鏈具有選自SEQ ID NO: 10、26、42、54、70、82、91、103、124、140、154、168、182、190、204、213、221、230、244、251、262、266、270、286及290及其保守性修飾之群的胺基酸序列；該抗體特異性結合C5(例如人類及/或獼猴C5)；且在如本文中所述之溶血檢定中該抗體抑制紅血球溶解。在一特定實施例中，在溶血檢定中，當使用經100 pM人類C5復原之人類C5耗乏血清時，該等抗體具有20-200 pM之IC_{50}值。

結合相同抗原決定基之抗體

本發明提供的抗體所結合的抗原決定基與表1中所述之C5結合抗體所結合的抗原決定基相同。因此，其他抗體可基於其在C5結合檢定中與本發明之其他抗體交叉競爭(例如以統計顯著方式競爭性抑制結合)的能力來鑑別。測試抗體能夠抑制本發明之抗體結合C5蛋白質(例如人類及/或獼猴C5)說明該測試抗體可與彼抗體競爭結合C5；根據非限制性理論，該抗體可與其競爭抗體結合C5蛋白質上相同或相關(例如結構上類似或空間上接近)的抗原決定基。在某一實施例中，與本發明之抗體結合C5上相同之抗原決定基的抗體爲人類單株抗體。該等人類單株抗體可如本文中所述來製備及分離。

經工程改造及修飾之抗體

此外，本發明之抗體可使用具有一或多個如本文中所示之VH序列及/或VL序列的抗體作爲起始物來製備，以工程改造經修飾之抗體，該經修飾之抗體可具有與起始抗體不同之特性。抗體可如下工程改造：修飾一或兩個可變區(亦即，VH及/或VL)(例如一或多個CDR區及/或一或多個構架區內之可變區)內之一或多個殘基來。或者或另外，抗體可如下工程改造：修飾例如恆定區中之殘基以改變該抗體之效應功能。

可執行之一類可變區工程改造方式爲CDR移植。抗體主要經由位於六個重鏈及輕鏈互補決定區(CDR)中之胺基酸殘基與標靶抗原相互作用。因此，在個別抗體之間，CDR內之胺基酸序列比CDR外之序列差異更大。由於CDR序列引起大部分抗體-抗原相互作用，故可藉由構建表現載體來表現模擬特定天然存在之抗體之特性的重組抗體，該等表現載體包括移植於具有不同特性之不同抗體之構架序列上、來自特定的天然存在之抗體的CDR序列(參見例如Riechmann, L.等人，1998 Nature 332:323-327；Jones, P.等人，1986 Nature 321:522-525；Queen, C.等人，1989 Proc. Natl. Acad. U.S.A. 86:10029-10033；Winter之美國專利第5,225,539號；及Queen等人之美國專利第5,530,101號、第5,585,089號、第5,693,762號及第6,180,370號)。

因此，本發明之另一實施例係關於一種經分離之單株抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區分別包含具有選自由SEQ ID NO: 1、17、33、61、131、145、159、173、195及235組成之群之胺基酸序列的CDR1序列；具有選自由SEQ ID NO: 2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226及236組成之群之胺基酸序列的CDR2序列；具有選自由SEQ ID NO: 3、19、35、63、133、147、161、175、197及237組成之群之胺

基酸序列的CDR3序列；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區分別包含具有選自由SEQ ID NO: 4、20、36、64、134、148、162、176、198及238組成之群之胺基酸序列的CDR1序列；具有選自由SEQ ID NO: 5、21、37、65、135、149、163、177、199及239組成之群之胺基酸序列的CDR2序列；及由選自由SEQ ID NO: 6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209及240組成之群之胺基酸序列組成的CDR3序列。因此，該等抗體含有單株抗體之VH及VL CDR序列，亦可含有與此等抗體不同之構架序列。

該等構架序列可自包括生殖系抗體基因序列之公開DNA資料庫或公開參考文獻獲得。舉例而言，人類重鏈及輕鏈可變區基因之生殖系DNA序列可見於「VBase」人類生殖系序列資料庫(可在網際網路www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase上獲得)及Kabat, E. A.等人，1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號；Tomlinson, I. M.等人，1992 J. fol. Biol. 227:776-798；及Cox, J. P. L.等人，1994 Eur. J Immunol. 24:827-836中；該等各文獻之內容均以引用的方式明確地併入本文中。

用於本發明之抗體之構架序列實例爲結構上類似於本發明之所選抗體所用之構架序列(例如一致序列)及/或本發明之單株抗體所用之構架序列的序列。VH CDR1、VH CD2及VH CD3序列及VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列可移植於構架區上，該等構架區具有與構架序列所來源之生殖系免疫球蛋白基因中所存在一致的序列，或者該等CDR序列可移植於與生殖系序列相比含有一或多個突變之構架區上。舉例而言，已發現在某些情況下，使構架區內之殘基突變對於保持或增強抗體之抗原結合能力爲有益的(參見例如Queen等人之美國專利第5,530,101號、第5,585,089號、第5,693,762號及第6,180,370號)。

另一類可變區修飾方式爲使VH及/或VL CDR1、CDR2及/或CDR3區中之胺基酸殘基突變，藉此改良所關注抗體之一或多種結合特性(例如親和力)，稱爲「親和力成熟」。可執行定點誘變或PCR介導之誘變以引入突變，且對抗體結合或所關注之其他功能特性之影響可在如本文中所述及實例中所提供之活體外或活體內檢定中評估。可引入保守性修飾(如上文所述)。該等突變可爲胺基酸取代、添加或缺失。此外，通常使CDR區內不超過1個、2個、3個、4個或5個殘基變異。

因此，在另一實施例中，本發明提供經分離之C5結合單株抗體或其抗原結合片段，其由以下組成：重鏈可變區，該重鏈可變區具有：由選自由SEQ ID NO: 1、17、33、61、131、145、159、173、195及235組成之群之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 1、17、33、61、131、145、159、173、195及235相比具有1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列組成的VH CDR1區；具有選自由SEQ ID NO: 2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226及236組成之群之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226及236相比具有1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列的VH CDR2區；具有選自由SEQ ID NO: 3、19、35、63、133、147、161、175、197及237組成之群之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 3、19、35、63、133、147、161、175、197及237相比具有1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列的VH CDR3區；輕鏈可變區，該輕鏈可變區具有選自由SEQ ID NO: 4、20、36、64、134、148、162、176、198及238組成之群之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 4、20、36、64、134、148、162、176、198及238相比具有1個、2個、3個、4個或5個胺基酸

取代、缺失或添加之胺基酸序列的VL CDR1區；具有選自由SEQ ID NO: 5、21、37、65、135、149、163、177、199及239組成之群之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 5、21、37、65、135、149、163、177、199及239相比具有1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列的VL CDR2區；及具有選自由SEQ ID NO: 6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209及240組成之群之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209及240相比具有1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列的VL CDR3區。

抗原結合域移植於替代構架或骨架中

可使用多種抗體/免疫球蛋白構架或骨架，只要所得多肽包括至少一個特異性結合C5之結合區即可。該等構架或骨架包括5種主要個體基因型之人類免疫球蛋白或其片段，且包括其他動物物種之免疫球蛋白，較佳具有人類化特徵。單一重鏈抗體(諸如駱駝科動物(camelid)體內所鑑別之抗體)在此方面備受關注。熟習此項技術者不斷地發現及開發新穎構架、骨架及片段。

在一態樣中，本發明係關於使用可移植有本發明之CDR的非免疫球蛋白骨架來產生基於非免疫球蛋白之抗體。可使用已知或未來的非免疫球蛋白構架及骨架，只要其包含對標靶C5蛋白質(亦即，人類及/或獼猴C5)具有特異性之結合區即可。已知的非免疫球蛋白構架或骨架包括(但不限於)纖維結合蛋白(Compound Therapeutics, Inc., Waltham, MA)、錨蛋白(Molecular Partners AG, Zurich, Switzerland)、域抗體(Domantis, Ltd., Cambridge, MA及Ablynx nv, Zwijnaarde, Belgium)、脂質運載蛋白(lipocalin)(Pieris Proteolab AG, Freising, Germany)、小分子免疫藥物(Trubion Pharmaceuticals Inc., Seattle,

WA)、最大抗體(maxybody)(Avidia, Inc., Mountain View, CA)、蛋白質A(Affibody AG, Sweden)及affilin(γ-晶狀體球蛋白或泛素)(Scil Proteins GmbH, Halle, Germany)。

纖維結合蛋白骨架係基於III型纖維結合蛋白域(例如，III型纖維結合蛋白之第十個模組(10 Fn3域))。該III型纖維結合蛋白域具有分布於兩個β摺疊之間的7條或8條β股，該等β摺疊自身彼此緊挨以形成該蛋白質之核心，且進一步含有使β股彼此連接且暴露於溶劑之環(類似於CDR)。在β摺疊夾層之各邊緣處存在至少三個該等環，其中該邊緣爲垂直於β股方向之蛋白質邊界(參見US 6,818,418)。此等基於纖維結合蛋白之骨架不爲免疫球蛋白，儘管總體摺疊與包含駱駝及美洲駝IgG中之整個抗原識別單元之最小功能性抗體片段(重鏈可變區)的總體摺疊密切相關。由於此結構，非免疫球蛋白抗體模擬在性質及親和力方面類似於抗體之抗原結合特性。此等骨架可用於類似於活體內抗體之親和力成熟過程之活體外環隨機化及改組策略中。此等基於纖維結合蛋白之分子可用作骨架，其中可使用標準選殖技術用本發明之CDR置換該分子之環區。

錨蛋白技術係基於使用具有錨蛋白衍生重複模組之蛋白質作爲攜帶可變區之骨架，該等可變區可用於結合不同標靶。該錨蛋白重複模組爲由兩個反平行α螺旋及β轉角組成之33個胺基酸的多肽。可變區之結合主要藉由使用核糖體呈現來最佳化。

高親和性多聚體(avimer)源自含天然A域之蛋白質，諸如LRP-1。此等域天然用於蛋白質-蛋白質相互作用且人體內逾250種蛋白質在結構上係基於A域。高親和性多聚體由多個經由胺基酸連接子連接之不同「A域」單體(2-10個)組成。可使用例如美國專利申請公開案第20040175756號、第20050053973號、第20050048512號及第20060008844號中所述之方法形成可與標靶抗原結合之高親和性多聚

體。

親和體(affibody)親和配位體爲由基於蛋白質A之一個IgG結合域之骨架之三螺旋束組成的小型簡單蛋白質。蛋白質A爲細菌金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)之表面蛋白。此骨架域由58個胺基酸組成，隨機選擇其中13個胺基酸以產生具有大量配位體變異體之親和體文庫(參見例如US 5,831,012)。親和體分子模擬抗體，親和體分子具有6 kDa之分子量，此與150 kDa之抗體分子量形成對比。儘管親和體分子尺寸小，但其結合位點類似於抗體之結合位點。

抗運載蛋白(anticalin)爲Pieris ProteoLab AG公司所開發之產品。其源自脂質運載蛋白，一群分布廣泛之小型穩固蛋白質，其通常與化學敏感或不溶性化合物之生理轉運或儲存有關。人類組織或體液中存在多種天然脂質運載蛋白。蛋白質結構與免疫球蛋白類似，其高變環位於剛性構架頂部。然而，與抗體或其重組片段形成相比，脂質運載蛋白由具有160個至180個胺基酸殘基之單一多肽鏈(其僅略大於單一免疫球蛋白域)組成。一組構成結合袋之四個環顯示顯著結構可塑性且容許多個側鏈。結合位點因此可在專有過程中再成形以便以高親和力及特異性識別具有不同形狀之指定標靶分子。脂質運載蛋白家族中之一種蛋白質-大菜粉蛾(Pieris Brassicae)之後膽色素結合蛋白(BBP)已用於藉由使四環組突變來產生抗運載蛋白。描述「抗運載蛋白」之專利申請案之一實例爲PCT公開案第WO 199916873號。

affilin分子爲小型非免疫球蛋白蛋白質，其經設計以對蛋白質及小分子具有特異性親和力。新affilin分子可極快地選自兩個文庫，每個文庫係基於不同之人類衍生骨架蛋白。affilin分子並不顯示與免疫球蛋白蛋白質之任何結構同源性。目前使用兩種affilin骨架，其中一者爲γ晶狀體球蛋白(人類結構眼晶狀體蛋白)，且另一者爲「泛素」超家族蛋白。兩種人類骨架皆極小，顯示高溫度穩定性且幾乎耐受

pH值變化及變性劑。此高穩定性主要歸因於蛋白質之β摺疊結構擴大。γ晶狀體球蛋白衍生蛋白質之實例描述於WO200104144中且「泛素樣」蛋白質之實例描述於WO2004106368中。

蛋白質抗原決定基模擬物(PEM)爲中等尺寸之環狀肽樣分子(MW 1-2 kDa)，其模擬蛋白質之β髮夾二級結構，即蛋白質-蛋白質相互作用所涉及之主要二級結構。

在一些實施例中，藉由改變Fc區使Fab轉化爲沉默IgG1格式。舉例而言，表1中之抗體6525-7910可如下轉化爲沉默IgG1形式：用以下取代重鏈胺基酸序列中之「X」:

CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 293)

及用CS(若輕鏈爲λ)或C(若輕鏈爲κ)取代輕鏈胺基酸序列中之「X」。如本文中所使用，「沉默IgG1」爲胺基酸序列已變異以減少Fc介導之效應功能(例如ADCC及/或CDC)的IgG1 Fc序列。該抗體與Fc受體及/或C1q之結合通常將減小。

在一些其他實施例中，使Fab轉化爲IgG2形式。舉例而言，表1中之抗體6525-7910可如下轉化爲IgG2形式：用IgG2重鏈之恆定序列：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVV
SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 295)

取代恆定序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (SEQ ID NO: 294)

及用CS(若輕鏈爲λ)或C(若輕鏈爲κ)取代輕鏈胺基酸序列中之「X」。

人類或人類化抗體

本發明提供特異性結合C5蛋白質(例如人類及/或獼猴C5)之全人類抗體。與嵌合或人類化抗體相比，本發明之人類C5結合抗體投與人類個體時的抗原性進一步降低。

人類C5結合抗體可使用此項技術中已知之方法產生。舉例而言，使用人類化改造技術使非人類抗體轉化爲經工程改造之人類抗體。美國專利公開案第20050008625號描述一種用人類抗體可變區置換非人類抗體可變區、同時相對於非人類抗體維持相同結合特徵或提供更好結合特徵的活體內方法。該方法依賴於在抗原決定基導引下用完全人類抗體置換非人類參考抗體之可變區。所得人類抗體通常在結構上與參考非人類抗體無關，但與參考抗體結合相同抗原上之相同抗原決定基。簡言之，藉由在細胞中、在對測試抗體結合抗原作出反應之報導體系統存在下設定「競爭體」與參考抗體(「測試抗體」)之各種雜合物文庫之間競爭結合有限量之抗原來實現在抗原決定基導引下的連續互補置換方法。競爭體可爲參考抗體或其衍生物，諸如單鏈Fv片段。競爭體亦可爲抗原之天然或人造配位體，其與參考抗體結合相同抗原決定基。競爭體之唯一要求爲其與參考抗體結合相同抗原決定基且其與參考抗體競爭結合抗原。測試抗體具有一個與非人類參考抗體共有的抗原結合V區及另一個隨機選自各種來源(諸如人類抗體之譜系文庫)之V區。來自參考抗體之共有V區充當導引，從而使測試抗體以相同位向定位於抗原上之相同抗原決定基上，以便選擇偏向參考抗體之最高抗原結合保真度。

許多類型之報導體系統可用於偵測測試抗體與抗原之間的所需交互作用。舉例而言，互補報導體片段可分別與抗原及測試抗體連

接，以便片段互補僅在測試抗體結合抗原時活化報導體。當測試抗體-報導體及抗原-報導體片段融合體與競爭體共表現時，報導體活化變得依賴於測試抗體與競爭體競爭之能力，此能力與測試抗體對抗原之親和力成比例。其他可使用之報導體系統包括如美國專利申請案第10/208,730號(公開案第20030198971號)中所揭示之自體抑制性報導體再活化系統(RAIR)的再活化劑或美國專利申請案第10/076,845號(公開案第20030157579號)中所揭示之競爭性活化系統。

使用在抗原決定基導引下之連續互補置換系統選擇可鑑別表現單一測試抗體以及競爭體、抗原及報導體組份的細胞。在此等細胞中，各測試抗體與競爭體一對一競爭結合有限量之抗原。報導體之活性與結合測試抗體之抗原的量成比例，其又與測試抗體對抗原之親和力及測試抗體之穩定性成比例。測試抗體最初係基於其相對於參考抗體(當作爲測試抗體表現時)之活性來選擇。第一輪選擇之結果爲一組「雜合」抗體，其每一者均包含來自參考抗體之相同非人類V區及來自文庫之人類V區，且其每一者均與參考抗體結合抗原上的相同抗原決定基。第一輪中選定之一或多種雜合抗體對抗原之親和力相當於或高於參考抗體對抗原之親和力。

在第二個V區置換步驟中，使用第一步驟中所選之人類V區作爲導引以便選擇用同源人類V區之各種文庫對剩餘非人類參考抗體V區進行人類置換。亦可使用第一輪中所選之雜合抗體作爲競爭體以便進行第二輪選擇。第二輪選擇產生一組完全人類抗體，其在結構上不同於參考抗體，但與參考抗體競爭結合相同抗原。一些所選人類抗體與參考抗體結合相同抗原上的相同抗原決定基。在此等所選人類抗體中，一或多者以相當於或高於參考抗體親和力的親和力結合相同抗原決定基。

使用上述小鼠或嵌合C5結合抗體中之一者作爲參考抗體，可容

易採用此方法產生以相同結合特異性及相同或更好結合親和力結合人類C5的人類抗體。此外，該等人類C5結合抗體亦可購自定製生產人類抗體之公司(例如KaloBios, Inc.(Mountain View, CA))。

駱駝科動物抗體

自駱駝及單峰駱駝(雙峰駝(Camelus bactrianus)及單峰駝(Calelus dromaderius))家族之成員(包括諸如美洲駝物種(小羊駝(Lama paccos)、原駝(Lama glama)及南美駝馬(Lama vicugna)之新世界成員)所獲得之抗體蛋白質已就尺寸、結構複雜性及對人類個體之抗原性加以表徵。發現此哺乳動物家族之某些IgG抗體天然缺乏輕鏈，且因此在結構上不同於其他動物之抗體的具有兩條重鏈及兩條輕鏈之典型四鏈四級結構。參見PCT/EP93/02214(1994年3月3日公開之WO 94/04678)。

駱駝科動物抗體中爲鑑別爲VHH之小型單一可變域之區可藉由遺傳工程來獲得以得到對標靶具有高親和力之小型蛋白質，從而產生稱爲「駱駝科動物奈米抗體(nanobody)」之低分子量抗體衍生蛋白質。參見1998年6月2日頒布之美國專利第5,759,808號；亦參見Stijlemans, B.等人，2004 J Biol Chem 279: 1256-1261；Dumoulin, M.等人，2003 Nature 424: 783-788；Pleschberger, M.等人，2003 Bioconjugate Chem 14: 440-448；Cortez-Retamozo, V.等人，2002 Int J Cancer 89: 456-62；及Lauwereys, M.等人，1998 EMBO J 17:3512-3520。駱駝科動物抗體及抗體片段之工程改造文庫可購自例如Ablynx, Ghent, Belgium。如同非人類來源之其他抗體，駱駝科動物抗體之胺基酸序列可經重組變異以獲得更近似於人類序列之序列，亦即，奈米抗體可經「人類化」。因此，駱駝科動物抗體對人類之天然低抗原性可進一步降低。

駱駝科奈米抗體之分子量爲人類IgG分子之分子量的約十分之

一，且該蛋白質僅具有幾奈米之物理直徑。小尺寸之一結果爲駱駝科動物奈米抗體能夠結合較大抗體蛋白質功能上察覺不到的抗原位點，亦即，駱駝科動物奈米抗體適用作偵測使用典型免疫技術隱蔽之抗原的試劑，且適用作可能之治療劑。因此，小尺寸之另一結果爲駱駝科動物奈米抗體可因結合標靶蛋白質之凹槽或狹窄間隙中之特異性位點而具有抑制作用，且因此可發揮的能力與典型抗體之功能相比更接近典型低分子量藥物之功能。

低分子量及緊縮尺寸進一步使駱駝科動物奈米抗體具極大熱穩定性，對極端pH及蛋白水解消化穩定，且具有弱抗原性。另一結果爲，駱駝科動物奈米抗體容易自循環系統移動至組織中，甚至通過血腦障壁，且可治療影響神經組織之病症。奈米抗體可進一步促進藥物運送通過血腦障壁。參見2004年8月19日公開之美國專利申請案20040161738。此等特徵合併對人類之低抗原性指示較大治療潛力。此外，此等分子可在原核細胞(諸如大腸桿菌)中充分表現，且以與噬菌體之融合蛋白形式表現，具有功能性。

因此，本發明之一個特徵爲一種對C5具有高親和力之駱駝科動物抗體或奈米抗體。在本文之某些實施例中，駱駝科動物抗體或奈米抗體天然產生於駱駝科動物體內，亦即使用本文所述對於其他抗體之技術在經C5或其肽片段免疫的駱駝科動物中產生。或者，駱駝科動物C5結合奈米抗體經工程改造，亦即使用淘選(panning)程序以C5作爲標靶例如自呈現適當突變之駱駝科動物奈米抗體蛋白質的噬菌體庫選擇產生，如本文實例中所述。經工程改造之奈米抗體可進一步由遺傳工程技術定製以在接受個體中具有45分鐘至2週之半衰期。在一個特定實施例中，藉由本發明之人類抗體之重鏈或輕鏈的CDR序列移植於奈米抗體或單域抗體構架序列中來獲得駱駝科動物抗體或奈米抗體，例如PCT/EP93/02214中所述。

雙特異性分子及多價抗體

在另一態樣中，本發明係關於包含本發明之C5結合抗體或其片段的雙特異性或多特異性分子。本發明之抗體或其抗原結合區可衍生化或連接至另一功能分子，例如另一肽或蛋白質(例如另一抗體或受體之配位體)，以產生結合至少兩個不同結合位點或標靶分子的雙特異性分子。實際上，本發明之抗體可衍生化或連接至一個以上的其他功能分子以產生結合兩個以上不同結合位點及/或標靶分子的多特異性分子；亦希望該等多特異性分子涵蓋於本文中所使用之術語「雙特異性分子」中。爲了形成本發明之雙特異性分子，可將本發明之抗體與一或多個其他結合分子(諸如另一抗體、抗體片段、肽或結合模擬物)功能性連接(例如藉由化學偶合、遺傳融合、非共價結合或其他方法連接)以產生雙特異性分子。

因此，本發明包括雙特異性分子，其包含至少一種針對C5之第一結合特異性及針對第二標靶抗原決定基之第二結合特異性。舉例而言，該第二標靶抗原決定基爲C5中不同於第一標靶抗原決定基之另一抗原決定基。

此外，在雙特異性分子具有多特異性之發明中，除第一及第二標靶抗原決定基外，該分子可進一步包括第三結合特異性。

在一實施例中，本發明之雙特異性分子包含至少一個抗體或其抗體片段(包括例如Fab、Fab'、F(ab')2、Fv或單鏈Fv)作爲結合特異性。該抗體亦可爲輕鏈或重鏈二聚物，或其任何最小片段，諸如Fv或如Ladner等人之美國專利第4,946,778號中所述之單鏈構築體。

雙功能抗體爲二價、雙特異性分子，其中VH及VL域在單一多肽鏈上表現，藉由過短以致不允許同一鏈上之兩個域之間配對的連接子連接。VH及VL域與另一鏈之互補域配對，藉此形成兩個抗原結合位點(參見例如Holliger等人，1993 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-

6448；Poljak等人，1994 Structure 2:1121-1123)。雙功能抗體可藉由在同一細胞內表現具有結構VHA-VLB及VHB-VLA(VH-VL構型)或VLA-VHB及VLB-VHA(VL-VH構型)之兩條多肽鏈來產生。其中大多數可在細菌中以可溶形式表現。單鏈雙功能抗體(scDb)係藉由用具有約15個胺基酸殘基之連接子連接兩條形成雙功能抗體之多肽鏈來產生(參見Holliger及Winter, 1997 Cancer Immunol. Immunother., 45(3-4):128-30；Wu等人，1996 Immunotechnology, 2(1):21-36)。scDb可在細菌中以可溶性活性單體形式表現(參見Holliger及Winter, 1997 Cancer Immunol. Immunother., 45(34): 128-30；Wu等人，1996 Immunotechnology, 2(1):21-36；Pluckthun及Pack, 1997 Immunotechnology, 3(2): 83-105；Ridgway等人，1996 Protein Eng., 9(7):617-21)。可將雙功能抗體與Fc融合以產生「雙-雙功能抗體」(參見Lu等人，2004 J. Biol. Chem., 279(4):2856-65)。

可用於本發明之雙特異性分子中之其他抗體爲鼠類單株抗體、嵌合單株抗體及人類化單株抗體。

本發明之雙特異性分子可藉由使用此項技術中已知之方法將結合特異性結合來製備。舉例而言，雙特異性分子之各結合特異性可獨立地產生且接著彼此結合。當結合特異性爲蛋白質或肽時，可使用多種偶合劑或交聯劑進行共價結合。交聯劑之實例包括蛋白質A、碳化二亞胺、N-丁二醯亞胺基-S-乙醯基-硫乙酸酯(SATA)、5,5'-二硫基雙(2-硝基苯甲酸)(DTNB)、鄰苯二順丁烯二醯亞胺(oPDM)、N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)及4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸磺酸基丁二醯亞胺酯(sulfo-SMCC)(參見例如，Karpovsky等人，1984 J. Exp. Med. 160:1686；Liu, MA等人，1985 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:8648)。其他方法包括以下文獻中所述之方法：Paulus, 1985 Behring Ins. Mitt. No. 78,118-132；Brennan等人，

1985 Science 229:81-83；及Glennie等人，1987 J. Immunol. 139: 2367-2375。結合劑爲SATA及sulfo-SMCC，兩者皆可購自Pierce Chemical Co.(Rockford, IL)。

當結合特異性爲抗體時，其可藉由兩條重鏈之C末端鉸鏈區的氫硫基鍵結而結合。在一特定實施例中，該鉸鏈區在結合之前經修飾以含有奇數個氫硫基殘基，例如1個。

或者，兩種結合特異性皆可在同一載體中編碼且在同一宿主細胞中表現及裝配。此方法在雙特異性分子爲mAb×mAb、mAb×Fab、Fab×F(ab')2或配位體×Fab融合蛋白之情況下尤其適用。本發明之雙特異性分子可爲包含一個單鏈抗體及一個結合決定子之單鏈分子，或包含兩個結合決定子之單鏈雙特異性分子。雙特異性分子可包含至少兩個單鏈分子。製備雙特異性分子之方法描述於例如美國專利第5,260,203號、美國專利第5,455,030號、美國專利第4,881,175號、美國專利第5,132,405號、美國專利第5,091,513號、美國專利第5,476,786號、美國專利第5,013,653號、美國專利第5,258,498號及美國專利第5,482,858號中。

雙特異性分子與其特異性標靶之結合可藉由例如酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、放射免疫檢定(REA)、FACS分析、生物檢定(例如生長抑制)或西方墨點檢定(Western Blot assay)來確認。此等檢定各自通常藉由使用對所關注複合物具有特異性之經標記試劑(例如抗體)來偵測備受關注之蛋白質-抗體複合物的存在。

在另一態樣中，本發明提供多價化合物，其包含結合C5之本發明抗體的至少兩個相同或不同抗原結合部分。該等抗原結合部分可經由蛋白質融合或共價或非共價鍵聯連接在一起。或者，已描述雙特異性分子的鍵聯方法。四價化合物可例如藉由使本發明之抗體與結合本發明抗體之恆定區(例如Fc或鉸鏈區)的抗體交聯來獲得。

三聚合域例如描述於Borean專利EP 1 012 280B1中。五聚合模組例如描述於PCT/EP97/05897中。

具有延長之半衰期的抗體

本發明提供特異性結合C5蛋白質、具有延長之活體內半衰期的抗體。

許多因素可影響蛋白質之活體內半衰期。舉例而言，腎過濾、肝內代謝、蛋白水解酶(蛋白酶)降解及免疫原性反應(例如，抗體中和蛋白質及巨噬細胞及樹突狀細胞吸收蛋白質)。可使用各種策略延長本發明之抗體的半衰期。舉例而言，化學鍵聯至聚乙二醇(PEG)、reCODE PEG、抗體骨架、聚唾液酸(PSA)、羥乙基澱粉(HES)、白蛋白結合配位體及碳水化合物外殼；與結合血清蛋白且發生轉移之蛋白質(諸如白蛋白、IgG、FcRn)遺傳融合；與結合血清蛋白之其他結合部分(諸如奈米抗體、Fab、DARPin、高親和性多聚體、親和體及抗運載蛋白)偶合(遺傳或化學偶合)；與rPEG、白蛋白、白蛋白域、白蛋白結合蛋白及Fc遺傳融合；或併入奈米載體、緩釋調配物或醫療裝置中。

爲延長抗體之活體內血清循環，可經由PEG與抗體N末端或C末端的位點特異性結合或經由存在於離胺酸殘基上之ε胺基，使用或不使用多功能性連接子將諸如高分子量PEG之惰性聚合物分子與抗體或其片段連接。爲使抗體聚乙二醇化，通常使該抗體或其片段與聚乙二醇(PEG)(諸如PEG之反應性酯或醛衍生物)在使一或多個PEG基團連接於抗體或抗體片段之條件下反應。聚乙二醇化可藉由反應性PEG分子(或類似反應性水溶性聚合物)之醯化反應或烷基化反應來進行。如本文中所使用，術語「聚乙二醇」意欲涵蓋已用於使其他蛋白質衍生化之任何形式之PEG，諸如單(C1-C10)烷氧基聚乙二醇或芳氧基聚乙二醇或聚乙二醇-順丁烯二醯亞胺。在某些實施例中，欲聚乙二醇化之

抗體爲去糖基化抗體。使生物活性損失最小的線性或分枝聚合物衍生化將予以使用。結合程度可藉由SDS-PAGE及質譜法密切監測以確保PEG分子與抗體之正確結合。可藉由尺寸排阻或藉由離子交換層析法使未反應之PEG與抗體PEG結合物分離。可使用熟習此項技術者熟知之方法(例如本文所述之免疫檢定)測試PEG衍生化抗體的結合活性以及活體內功效。使蛋白質聚乙二醇化之方法已知於此項技術中且可應用於本發明之抗體。參見例如Nishimura等人之EP 0 154 316及Ishikawa等人之EP 0 401 384。

其他經修改之聚乙二醇化技術包括重構化學正交定向工程改造技術(reconstituting chemically orthogonal directed engineering technology)(ReCODE PEG)，其經由包括tRNA合成酶及tRNA之重構系統將化學指定側鏈併入生物合成蛋白質中。此技術能夠將超過30個新胺基酸併入大腸桿菌、酵母及哺乳動物細胞內之生物合成蛋白質中。tRNA在琥珀密碼子所在之任何位置處合併非天然胺基酸，從而使該琥珀密碼子由終止密碼子轉化爲傳導化學指定胺基酸之合併信號的密碼子。

重組聚乙二醇化技術(rPEG)亦可用於延長血清半衰期。此技術包括以遺傳方式使300-600個胺基酸之未結構化蛋白質尾與現有藥物蛋白質融合。因爲該未結構化蛋白質鏈之表觀分子量爲其實際分子量之約15倍，所以蛋白質之血清半衰期大大延長。與需要化學結合及再純化之傳統聚乙二醇化相比，製造過程大大簡化且產物爲均質的。

聚唾液酸化(polysialytion)爲另一種技術，其使用天然聚合物聚唾液酸(PSA)來延長有效壽命且改良治療性肽及蛋白質之穩定性。PSA爲唾液酸(糖)之聚合物。當用於蛋白質及治療性肽藥物傳遞時，聚唾液酸提供結合時之保護性微環境。此增加治療性蛋白在循環中之有效壽命且防止其被免疫系統識別。PSA聚合物天然存在於人體內。

某些細菌經數百萬年演化仍採用PSA聚合物包覆其壁。接著此等天然聚唾液酸化細菌能夠藉助於分子擬態阻撓身體防禦系統。自然界之最終隱形技術PSA可輕易地由大量具有預定物理特徵之該等細菌產生。細菌PSA即使與蛋白質偶合時亦完全無免疫原性，因爲其在化學上與人體內之PSA一致。

另一種技術包括使用與抗體連接之羥乙基澱粉(「HES」)衍生物。HES爲來源於糯玉米澱粉之改質天然聚合物且可藉由體內酶代謝。通常投與HES溶液以替代不足的血容量且改良血液之流變性質。抗體經羥基化(hesylation)能夠藉由增加分子之穩定性以及藉由降低腎清除率來延長循環半衰期，從而增強生物活性。藉由改變不同參數(諸如HES之分子量)，可定製各種HES抗體結合物。

具有延長之活體內半衰期的抗體亦可藉由將一或多個胺基酸修飾(亦即取代、插入或缺失)引入IgG恆定域或其FcRn結合片段(較佳爲Fc或鉸鏈Fc域片段)中來產生。參見例如國際公開案第WO 98/23289號；國際公開案第WO 97/34631號；及美國專利第6,277,375號。

此外，可將抗體與白蛋白結合以使抗體或抗體片段在活體內更穩定或具有較長活體內半衰期。該等技術已熟知於此項技術中，參見例如國際公開案第WO 93/15199號、第WO 93/15200號及第WO 01/77137號；及歐洲專利第EP 413,622號。

延長半衰期之策略尤其適用於奈米抗體、基於纖維結合蛋白之結合物及需要延長活體內半衰期之其他抗體或蛋白質。

抗體結合物

本發明提供特異性結合C5蛋白質的抗體或其片段，該等抗體或其片段與異源蛋白質或多肽(或其片段，較佳爲至少10個、至少20個、至少30個、至少40個、至少50個、至少60個、至少70個、至少80個、至少90個或至少100個胺基酸之多肽)重組融合或化學結合以產生

融合蛋白。詳言之，本發明提供融合蛋白，其包含本文所述之抗體之抗原結合片段(例如Fab片段、Fd片段、Fv片段、F(ab)2片段、VH域、VH CDR、VL域或VL CDR)及異源蛋白質、多肽或肽。使蛋白質、多肽或肽與抗體或抗體片段融合或結合之方法已知於此項技術中。參見例如美國專利第5,336,603號、第5,622,929號、第5,359,046號、第5,349,053號、第5,447,851號及第5,112,946號；歐洲專利第號EP 307,434及第EP 367,166號；國際公開案第WO 96/04388號及第WO 91/06570號；Ashkenazi等人，1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 10535-10539；Zheng等人，1995, J. Immunol. 154:5590-5600；及Vil等人，1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337-11341。

其他融合蛋白可經由基因改組、基元改組、外顯子改組及/或密碼子改組(統稱爲「DNA改組」)之技術來產生。DNA改組可用於改變本發明之抗體或其片段的活性(例如，具有較高親和力及較低解離速率之抗體或其片段)。通常參見美國專利第5,605,793號、第5,811,238號、第5,830,721號、第5,834,252號及第5,837,458號；Patten等人，1997, Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33；Harayama, 1998, Trends Biotechnol. 16(2):76-82；Hansson,等人，1999, J. Mol. Biol. 287:265-76；及Lorenzo及Blasco, 1998, Biotechniques 24(2):308-313(此等專利及公開案各以全文引用的方式併入本文中)。抗體或其片段或所編碼之抗體或其片段可在重組之前藉由進行易錯PCR之隨機誘變、隨機核苷酸插入或其他方法來變異。編碼特異性結合C5蛋白質之抗體或其片段的聚核苷酸可與一或多個異源分子之一或多個組份、基元、區段、部分、域、片段等一起重組。

此外，抗體或其片段可與標記序列(諸如肽)融合以便於純化。在較佳實施例中，該標記胺基酸序列爲六聚組胺酸肽，諸如pQE載體中所提供之標記(QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Chatsworth, CA.,

91311)，其中多者可在市面上購得。舉例而言，如Gentz等人，1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824中所述，六聚組胺酸使融合蛋白之純化方便進行。適用於純化之其他肽標記包括(但不限於)對應於來源於流感病毒血球凝集素蛋白之抗原決定基的「HA」標記(Wilson等人，1984, Cell 37:767)及「flag」標記。

在其他實施例中，本發明之抗體或其片段與診斷劑或偵測劑結合。作爲臨床測試程序之一部分，該等抗體可適用於監測或預測疾病或病症之發作、發展、進展及/或嚴重程度，諸如測定特定療法之功效。該診斷及偵測可藉由使抗體與可偵測物質偶合來完成，該等物質包括(但不限於)：各種酶，諸如(但不限於)辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙醯膽鹼酯酶；輔基，諸如(但不限於)抗生蛋白鏈菌素及抗生物素蛋白/生物素；螢光物質，諸如(但不限於)繖酮(umbelliferone)、螢光素、螢光素異硫氰酸酯、若丹明(rhodamine)、二氯三嗪基胺螢光素、二甲胺基磺萘醯氯(dansyl chloride)或藻紅素；發光物質，諸如(但不限於)魯米諾(luminol)；生物發光物質，諸如(但不限於)螢光素酶、螢光素及水母發光蛋白(aequorin)；放射性物質，諸如(但不限於)碘(131I、125I、123I及121I)、碳(14C)、硫(35S)、氚(3H)、銦(115In、113In、112In及111In)、鎝(99Tc)、鉈(201Ti)、鎵(68Ga、67Ga)、鈀(103Pd)、鉬(99Mo)、氙(133Xe)、氟(18F)、153Sm、177Lu、159Gd、149Pm、140La、175Yb、166Ho、90Y、47Sc、186Re、188Re,142 Pr、105Rh、97Ru、68Ge、57Co、65Zn、85Sr、32P、153Gd、169Yb、51Cr、54Mn、75Se、113Sn及117Tin；及使用各種正電子發射斷層攝影術之正電子發射金屬，及非放射性順磁性金屬離子。

本發明進一步涵蓋使用與治療性部分結合之抗體或其片段。抗體或其片段可與諸如細胞毒素(例如細胞生長抑制劑或殺細胞劑)、治

療劑或放射性金屬離子(例如α發射體)之治療性部分結合。細胞毒素或細胞毒性劑包括對細胞有害之任何藥劑。

此外，抗體或其片段可與調節特定生物反應之治療性部分或藥物部分結合。治療性部分或藥物部分不應理解爲限於典型化學治療劑。舉例而言，該藥物部分可爲具有所需生物活性之蛋白質、肽或多肽。該等蛋白質可包括例如毒素，諸如相思豆毒素(abrin)、蓖麻毒素A(ricin A)、綠膿桿菌外毒素(pseudomonas exotoxin)、霍亂毒素或白喉毒素；蛋白質，諸如腫瘤壞死因子、α-干擾素、β-干擾素、神經生長因子、血小板衍生生長因子、組織血纖維蛋白溶酶原活化劑、細胞凋亡劑、抗血管生成劑；或生物反應調節劑，諸如淋巴激素。

此外，抗體可與治療性部分(諸如放射性金屬離子，諸如α-發射體，諸如213Bi)或適用於使射電金屬離子(包括(但不限於)131In、131LU、131Y、131Ho、131Sm)與多肽結合之巨環螯合劑結合。在某些實施例中，該巨環螯合劑爲1,4,7,10-四氮雜環十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(DOTA)，其可經由連接分子與抗體連接。該等連接分子一般已知於此項技術中且描述於Denardo等人，1998, Clin Cancer Res. 4(10):2483-90；Peterson等人，1999, Bioconjug. Chem. 10(4):553-7；及Zimmerman等人，1999, Nucl. Med. Biol. 26(8):943-50中，該等文獻各以全文引用的方式併入本文中。

使治療性部分與抗體結合之技術已熟知，參見例如Arnon等人，「Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy」, Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld等人(編)，第243-56頁(Alan R. Liss, Inc. 1985)；Hellstrom等人，「Antibodies For Drug Delivery」, Controlled Drug Delivery (第2版)，Robinson等人(編)，第623-53頁(Marcel Dekker, Inc. 1987)；Thorpe,「Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A

Review」, Monoclonal Antibodies 84: Biological And Clinical Applications, Pinchera等人(編)，第475-506頁(1985)；「Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy」，於Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy中，Baldwin等人(編)，第303-16頁(Academic Press 1985)，及Thorpe等人，1982, Immunol. Rev. 62:119-58。

抗體亦可附著於固體支撐物，此尤其適用於標靶抗原之免疫檢定或純化。該等固體支撐物包括(但不限於)玻璃、纖維素、聚丙烯醯胺、耐綸(nylon)、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。

2. 製備本發明之抗體的方法

2.1. 編碼該等抗體之核酸

本發明提供實質上經純化之核酸分子，其編碼包含上述C5結合抗體鏈之區段或域的多肽。本發明之一些核酸包含編碼SEQ ID NO: 7、23、39、51、67、79、96、108、114、121、137、151、165、179、187、201、210、218、227、241、253、257、273、277或281中所示之重鏈可變區的核苷酸序列，及/或編碼SEQ ID NO: 8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285或289中所示之輕鏈可變區的核苷酸序列。在一特定實施例中，核酸分子爲表1中所鑑別之分子。本發明之一些其他核酸分子包含與表1中所鑑別之分子的核苷酸序列實質上一致(例如至少65%、80%、95%或99%)的核苷酸序列。當自適當表現載體表現時，此等聚核苷酸所編碼之多肽能夠展現C5抗原結合能力。

本發明亦提供編碼來自上述C5結合抗體之重鏈或輕鏈之至少一個CDR區且通常所有3個CDR區的聚核苷酸。一些其他聚核苷酸編碼

上述C5結合抗體之重鏈及/或輕鏈的所有或實質上所有可變區序列。由於密碼簡併，故多種核酸序列將編碼各免疫球蛋白胺基酸序列。

本發明之核酸分子可編碼抗體之可變區與恆定區。本發明之一些核酸序列包含編碼成熟重鏈可變區序列之核苷酸，該成熟重鏈可變區序列與SEQ ID NO: 7、23、39、51、67、79、96、108、114、121、137、151、165、179、187、201、210、218、227、241、253、257、273、277或281中所示之成熟重鏈可變區序列實質上一致(例如至少80%、90%或99%一致)。一些其他核酸序列包含編碼成熟輕鏈可變區序列之核苷酸，該等成熟輕鏈可變區序列與SEQ ID NO: 8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285或289中所示之成熟輕鏈可變區序列實質上一致(例如至少80%、90%或99%一致)。

聚核苷酸序列可藉由重新固相DNA合成或藉由編碼C5結合抗體或其結合片段之現有序列(例如以下實例中所述之序列)之PCR誘變來產生。核酸之直接化學合成可藉由此項技術中已知之方法完成，該等方法諸如Narang等人，1979, Meth. Enzymol. 68:90之磷酸三酯法；Brown等人，Meth. Enzymol. 68:109, 1979之磷酸二酯法；Beaucage等人，Tetra. Lett., 22:1859, 1981之二乙基胺基磷酸酯法；及美國專利第4,458,066號之固相支撐物法。可如以下文獻中所述，藉由PCR將突變引入聚核苷酸序列中：例如，PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, H.A. Erlich(編), Freeman Press, NY, NY, 1992；PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Innis等人(編), Academic Press, San Diego, CA, 1990；Mattila等人，Nucleic Acids Res. 19:967, 1991；及Eckert等人，PCR Methods and Applications 1:17, 1991。

本發明亦提供用於產生上述C5結合抗體的表現載體及宿主細

胞。可採用多種表現載體來表現編碼C5結合抗體鏈或結合片段之聚核苷酸。基於病毒之表現載體與非病毒表現載體皆可用於在哺乳動物宿主細胞中產生抗體。非病毒載體及系統包括質體、通常具有用於表現蛋白質或RNA之表現卡匣的游離型載體及人類人造染色體(參見例如Harrington等人，Nat Genet 15:345, 1997)。舉例而言，適用於在哺乳動物(例如人類)細胞中表現C5結合聚核苷酸及多肽之非病毒載體包括pThioHis A、pThioHis B及pThioHis C、pcDNA3.1/His、pEBVHis A、pEBVHis B及pEBVHis C(Invitrogen, San Diego, CA)、MPSV載體及此項技術中已知用於表現其他蛋白質之眾多其他載體。適用病毒載體包括基於反轉錄病毒、腺病毒、腺相關病毒、疱疹病毒之載體；基於SV40、乳頭狀瘤病毒、HBP艾普斯坦-巴爾二氏病毒(Epstein Barr virus)之載體；牛痘病毒載體及塞姆利基森林病毒(Semliki Forest virus，SFV)載體。參見Brent等人，同上；Smith, Annu. Rev. Microbiol. 49:807, 1995；及Rosenfeld等人，Cell 68:143, 1992。

表現載體之選擇視載體欲表現於其中之預定宿主細胞而定。該等表現載體通常含有與編碼C5結合抗體鏈或片段之聚核苷酸可操作性連接的啓動子及其他調控序列(例如增強子)。在一些實施例中，使用誘導性啓動子以防止表現所插入之序列，在誘導條件下除外。誘導性啓動子包括(例如)阿拉伯糖、lacZ、金屬硫蛋白啓動子或熱休克啓動子。轉型有機體的培養物可在不偏向編碼序列(其表現產物由宿主細胞更好地耐受)之群體的非誘導條件下擴增。除啓動子外，亦可要求或需要其他調控元件以有效表現C5結合抗體鏈或片段。此等元件通常包括ATG起始密碼子及鄰近核糖體結合位點或其他序列。另外，表現效率可藉由包含適合於所用細胞系統之增強子來增強(參見例如Scharf等人，Results Probl. Cell Differ. 20:125, 1994；及Bittner等人，Meth. Enzymol., 153:516, 1987)。舉例而言，SV40增強子或CMV增強

子可用於增強哺乳動物宿主細胞中之表現。

表現載體亦可提供分泌信號序列位置以與由所插入之C5結合抗體序列所編碼之多肽形成融合蛋白。更通常而言，在包含於載體中之前使所插入之C5結合抗體序列與信號序列連接。用於接受編碼C5結合抗體輕鏈及重鏈可變域之序列的載體有時亦編碼恆定區或其部分。該等載體容許可變區以與恆定區之融合蛋白形式表現，藉此引起完整抗體或其片段產生。該等恆定區通常爲人類恆定區。

具有及表現C5結合抗體鏈之宿主細胞可爲原核或真核細胞。大腸桿菌爲一種適用於選殖及表現本發明之聚核苷酸的原核宿主。其他適用之微生物宿主包括桿菌，諸如枯草桿菌(Bacillus subtilis)；及其他腸內菌科(enterobacteriaceae)，諸如沙門氏菌(Salmonella)、沙雷氏菌(Serratia)；及各假單胞菌(Pseudomonas)種。在此等原核宿主中，亦可製造表現載體，其通常含有與宿主細胞相容之表現控制序列(例如複製起點)。另外，可存在任何數量的各種熟知啓動子，諸如乳糖啓動子系統、色胺酸(trp)啓動子系統、β-內醯胺酶啓動子系統或噬菌體λ之啓動子系統。該等啓動子通常視情況與操縱基因一起控制表現，且具有用於啓動及完成轉錄及轉譯之核糖體結合位點序列及其類似序列。亦可使用其他微生物(諸如酵母)來表現本發明之C5結合多肽。亦可使用昆蟲細胞與桿狀病毒載體之組合。

在一些較佳實施例中，使用哺乳動物宿主細胞表現且產生本發明之C5結合多肽。舉例而言，其可爲表現內源性免疫球蛋白基因之融合瘤細胞株(例如以下實例中所述之1D6.C9骨髓瘤融合瘤純系)或具有外源性表現載體之哺乳動物細胞株(例如以下例示之SP2/0骨髓瘤細胞)。此等細胞包括任何正常死亡或正常或異常永生動物或人類細胞。舉例而言，已開發出能夠分泌完整免疫球蛋白之多種合適宿主細胞株，包括CHO細胞株、多種Cos細胞株、海拉(HeLa)細胞、骨髓瘤

細胞株、經轉型之B細胞及融合瘤。使用哺乳動物組織細胞培養物表現多肽一般性論述於例如Winnacker, FROM GENES TO CLONES, VCH Publishers, N.Y., N.Y., 1987中。用於哺乳動物宿主細胞之表現載體可包括表現控制序列，諸如複製起點、啓動子及增強子(參見例如Queen,等人，Immunol. Rev. 89:49-68, 1986)；及必需加工資訊位點，諸如核糖體結合位點、RNA剪接位點、聚腺苷酸化位點及轉錄終止子序列。此等表現載體通常含有源自哺乳動物基因或哺乳動物病毒之啓動子。合適啓動子可爲組成性啓動子、細胞型特異性啓動子、階段特異性啓動子及/或可調節或可調控啓動子。適用啓動子包括(但不限於)金屬硫蛋白啓動子、組成性腺病毒主要晚期啓動子、地塞米松(dexamethasone)誘導性MMTV啓動子、SV40啓動子、MRP polIII啓動子、組成性MPSV啓動子、四環素誘導性CMV啓動子(諸如人類立即早期CMV啓動子)、組成性CMV啓動子及此項技術中已知之啓動子-增強子組合。

引入含有所關注之聚核苷酸序列之表現載體的方法視細胞宿主之類型而變化。舉例而言，原核細胞通常使用氯化鈣轉染，而其他細胞宿主可使用磷酸鈣處理或電穿孔。(一般參見Sambrook等人，同上)。其他方法包括例如電穿孔、磷酸鈣處理、脂質體介導之轉型、注射及顯微注射、衝擊法、病毒顆粒、免疫脂質體、多價陽離子:核酸結合物、裸DNA、人造病毒粒子、融合疱疹病毒結構蛋白VP22(Elliot及O'Hare, Cell 88:223, 1997)、藥劑增強之DNA吸收及離體轉導。對於長期高產量產生重組蛋白而言，通常需要穩定表現。舉例而言，穩定表現C5結合抗體鏈或結合片段之細胞株可使用含有病毒複製起點或內源性表現元件及可選擇標記基因之本發明表現載體來製備。在引入載體後，可使細胞於富集培養基中生長1-2天，隨後將其轉入選擇性培養基中。可選擇標記之目的爲賦予抗選擇性且其存在

容許選擇性培養基中成功表現所引入之序列的細胞生長。經穩定轉染之抗性細胞可使用適於細胞類型之組織培養技術來增殖。

2.2. 產生本發明之單株抗體

單株抗體(mAb)可藉由多種技術來製備，該等技術包括習知單株抗體方法，例如Kohler及Milstein, 1975 Nature 256:495之標準體細胞雜交技術。可使用多種製備單株抗體之技術，例如B淋巴細胞之病毒性轉型或致癌性轉型。

用於製備融合瘤之動物系統爲鼠類系統。在小鼠體內產生融合瘤爲明確制定之程序。分離經免疫之脾細胞以供融合之免疫方案及技術已知於此項技術中。亦已知融合搭配物(例如鼠類骨髓瘤細胞)及融合程序。

本發明之嵌合抗體或人類化抗體可基於如上述所製備之鼠類單株抗體的序列來製備。編碼重鏈及輕鏈免疫球蛋白之DNA可自所關注之鼠類融合瘤獲得且可使用標準分子生物學技術進行工程改造以含有非鼠類(例如人類)免疫球蛋白序列。舉例而言，爲形成嵌合抗體，可使用此項技術中已知之方法使鼠類可變區與人類恆定區連接(參見例如Cabilly等人之美國專利第4,816,567號)。爲形成人類化抗體，可使用此項技術中已知之方法將鼠類CDR區插入人類構架中。參見例如Winter之美國專利第5225539號及Queen等人之美國專利第5530101號、第5585089號、第5693762號及第6180370號。

在某一實施例中，本發明之抗體爲人類單株抗體。該等針對C5之人類單株抗體可使用帶有部分人類免疫系統而非小鼠系統之轉殖基因或轉染色體小鼠來產生。此等轉殖基因及轉染色體小鼠包括本文中分別稱爲HuMAb小鼠及KM小鼠之小鼠，且在本文中統稱爲「人類Ig小鼠」。

HuMAb mouse®(Medarex, Inc.)含有編碼未重排人類重鏈(μ及γ)及

κ輕鏈免疫球蛋白序列之人類免疫球蛋白基因微小基因座以及使內源性μ及κ鏈基因座失活之靶向突變(參見例如Lonberg等人，1994 Nature 368(6474):856-859)。因此，小鼠展現減少之小鼠IgM或κ表現，且作爲對免疫作用之反應，所引入之人類重鏈及輕鏈轉殖基因經歷類別轉換及體細胞突變以產生高親和力人類IgGκ單株(Lonberg, N.等人，1994，同上；評述於Lonberg, N., 1994 Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101；Lonberg, N.及Huszar, D., 1995 Intern. Rev. Immunol. 13:65-93，及Harding, F.及Lonberg, N., 1995 Ann. N. Y. Acad. Sci. 764:536-546中)。以下文獻中進一步描述HuMAb小鼠之製備及使用以及該等小鼠所帶有之基因組修飾：Taylor, L.等人，1992 Nucleic Acids Research 20:6287-6295；Chen, J.等人，1993 International Immunology 5:647-656；Tuaillon等人，1993 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:3720-3724；Choi等人，1993 Nature Genetics 4:117-123；Chen, J.等人，1993 EMBO J. 12:821-830；Tuaillon等人，1994 J. Immunol. 152:2912-2920；Taylor, L.等人，1994 International Immunology 579-591；及Fishwild, D.等人，1996 Nature Biotechnology 14:845-851，所有該等文獻之內容均特別以全文引用的方式併入本文中。進一步參見美國專利第5,545,806號；第5,569,825號；第5,625,126號；第5,633,425號；第5,789,650號；第5,877,397號；第5,661,016號；第5,814,318號；第5,874,299號；及第5,770,429號(均頒予Lonberg及Kay)；Surani等人之美國專利第5,545,807號；PCT公開案第WO 92103918號、第WO 93/12227號、第WO 94/25585號、第WO 97113852號、第WO 98/24884號及第WO 99/45962號(均頒予Lonberg及Kay)；及Korman等人之PCT公開案第WO 01/14424號。

在另一實施例中，本發明之人類抗體可使用在轉殖基因及轉染色體上帶有人類免疫球蛋白序列之小鼠(諸如帶有人類重鏈轉殖基因

及人類輕鏈轉染色體之小鼠)產生。該等小鼠(本文中稱爲「KM小鼠」)詳細描述於Ishida等人之PCT公開案WO 02/43478中。

此外，表現人類免疫球蛋白基因之替代轉殖基因動物系統在此項技術中可獲得且可用於產生本發明之C5結合抗體。舉例而言，可使用稱爲Xenomouse(Abgenix, Inc.)之替代轉殖基因系統。該等小鼠描述於例如Kucherlapati等人之美國專利第5,939,598號；第6,075,181號；第6,114,598號；第6,150,584號及第6,162,963號中。

此外，表現人類免疫球蛋白基因之替代轉染色體動物系統在此項技術中可獲得且可用於產生本發明之C5結合抗體。舉例而言，可使用稱爲「TC小鼠」之帶有人類重鏈轉染色體與人類輕鏈轉染色體之小鼠；該等小鼠描述於Tomizuka等人，2000 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:722-727中。此外，帶有人類重鏈及輕鏈轉染色體之牛已描述於此項技術中(Kuroiwa等人，2002 Nature Biotechnology 20:889-894)且可用於產生本發明之C5結合抗體。

亦可使用篩檢人類免疫球蛋白基因文庫之噬菌體呈現方法來製備本發明之人類單株抗體。該等用於分離人類抗體之噬菌體呈現方法已確立於此項技術中或描述於以下實例中。參見例如：Ladner等人之美國專利第5,223,409號；第5,403,484號；及第5,571,698號；Dower等人之美國專利第5,427,908號及第5,580,717號；McCafferty等人之美國專利第5,969,108號及第6,172,197號；及Griffiths等人之美國專利第5,885,793號；第6,521,404號；第6,544,731號；第6,555,313號；第6,582,915號及第6,593,081號。

本發明之人類單株抗體亦可使用人類免疫細胞已重構於其中以便免疫後可產生人類抗體反應之SCID小鼠來製備。該等小鼠描述於例如Wilson等人之美國專利第5,476,996號及第5,698,767號中。

2.3. 構架或Fc工程改造

本發明之經工程改造抗體包括已對VH及/或VL中之構架殘基進行修飾以例如改良抗體特性之抗體。通常進行該等構架修飾以降低抗體之免疫原性。舉例而言，一種方法爲使一或多個構架殘基「回復突變」成相應生殖系序列。更特定言之，已經歷體細胞突變之抗體可含有與抗體所來源之生殖系序列不同的構架殘基。該等殘基可藉由將抗體構架序列與該抗體所來源之生殖系序列比較來鑑別。爲了使構架區序列恢復爲其生殖系構型，可藉由例如定點誘變或PCR介導之誘變來使體細胞突變「回復突變」成生殖系序列。亦希望該等「回復突變」抗體涵蓋於本發明中。

另一類構架修飾涉及使構架區或甚至一或多個CDR區中之一或多個殘基突變以移除T細胞抗原決定基，藉此降低抗體之潛在免疫原性。此方法亦稱爲「去免疫作用」且更詳細地描述於Carr等人之美國專利公開案第20030153043號中。

或者或除在構架區或CDR區中進行修飾外，本發明之抗體亦可經工程改造以包括Fc區中之修飾，通常改變抗體之一或多種功能特性，諸如血清半衰期、補體固著、Fc受體結合及/或抗原依賴性細胞毒性。此外，本發明之抗體可經化學修飾(例如，可將一或多個化學部分連接至抗體)或經修飾以改變其糖基化，以再次改變該抗體之一或多種功能特性。以下更詳細地描述此等各實施例。Fc區中之殘基編號爲Kabat之EU索引的編號。

在一實施例中，CH1之鉸鏈區經修飾以使得該鉸鏈區中之半胱胺酸殘基數目發生改變，例如增加或減少。此方法進一步描述於Bodmer等人之美國專利第5,677,425號中。CH1之鉸鏈區中之半胱胺酸殘基數目經改變以例如有助於輕鏈及重鏈之裝配或增加或降低抗體之穩定性。

在另一實施例中，抗體之Fc鉸鏈區經突變以縮短該抗體之生物

半衰期。更特定言之，將一或多個胺基酸突變引入Fc鉸鏈片段之CH2-CH3域界面區中以便減弱該抗體與葡萄球菌蛋白質A(SpA)之結合(相對於天然Fc鉸鏈域SpA結合)。此方法更詳細地描述於Ward等人之美國專利第6,165,745號中。

在另一實施例中，抗體經修飾以延長其生物半衰期。可存在多種方法。舉例而言，如Ward之美國專利第6,277,375號中所述，可引入一或多個以下突變：T252L、T254S、T256F。或者，爲延長生物半衰期，可使抗體在CH1或CL區中發生變異以含有獲自IgG Fc區之CH2域之兩個環的補救受體結合抗原決定基，如Presta等人之美國專利第5,869,046及6,121,022號中所述。

在其他實施例中，藉由用不同胺基酸殘基置換至少一個胺基酸殘基來使Fc區變異以改變抗體之效應功能。舉例而言，一或多個胺基酸可用不同胺基酸殘基置換以使得抗體對效應配位體之親和力發生改變，但保留親本抗體之抗原結合能力。親和力發生改變之效應配位體可爲例如Fc受體或補體之C1組份。此方法更詳細地描述於Winter等人之美國專利第5,624,821號及第5,648,260號中。

在另一實施例中，一或多個選自胺基酸殘基之胺基酸可用不同胺基酸殘基置換以使得抗體具有改變之C1q結合及/或降低或消除之補體依賴性細胞毒性(CDC)。此方法更詳細地描述於Idusogie等人之美國專利第6,194,551號中。

在另一實施例中，一或多個胺基酸殘基經變異以藉此改變抗體固著補體之能力。此方法更詳細地描述於Bodmer等人之PCT公開案WO 94/29351中。

在另一實施例中，藉由修飾一或多個胺基酸來修飾Fc區以增加抗體介導抗體依賴細胞毒性(ADCC)之能力及/或增加抗體對Fcγ受體之親和力。此方法更詳細地描述於Presta之PCT公開案WO 00/42072

中。此外，人類IgG1上針對FcγRl、FcγRII、FcγRIII及FcRn之結合位點已定位且已所描述結合改良之變異體(參見Shields, R.L.等人，2001 J. Biol. Chen. 276:6591-6604)。

在另一實施例中，修改抗體之糖基化。舉例而言，可製備去糖基化抗體(亦即，抗體缺乏糖基化)。可改變糖基化以例如增加抗體對「抗原」之親和力。該等碳水化合物修飾可藉由例如改變抗體序列內之一或多個糖基化位點來完成。舉例而言，可進行一或多個胺基酸取代，從而消除一或多個可變區構架糖基化位點，藉此消除該位點處之糖基化。該去糖基化可增加抗體對抗原之親和力。該方法更詳細地描述於Co等人之美國專利第5,714,350號及第6,350,861號中。

或者或另外，可製備糖基化類型改變之抗體，諸如具有少量岩藻糖基殘基之低岩藻糖基化抗體或二分GlcNac結構增加之抗體。已證明該等經改變之糖基化模式可增加抗體之ADCC能力。該等碳水化合物修飾可藉由例如在糖基化方式改變之宿主細胞中表現抗體來完成。糖基化方式改變之細胞已描述於此項技術中且可用作表現本發明之重組抗體，藉此產生糖基化改變之抗體的宿主細胞。舉例而言，Hang等人之EP 1,176,195描述一種細胞株，其中編碼岩藻糖基轉移酶之FUT8基因在功能上已破壞，以致該細胞株中所表現之抗體展現低岩藻糖基化。Presta之PCT公開案WO 03/035835描述變異CHO細胞株、Lec13細胞，其使岩藻糖連接至Asn(297)鍵聯之碳水化合物之能力降低，亦導致彼宿主細胞中所表現之抗體之低岩藻糖基化(亦參見Shields, R.L.等人，2002 J. Biol. Chem. 277:26733-26740)。Umana等人之PCT公開案WO 99/54342描述經工程改造以表現醣蛋白修飾糖基轉移酶(例如β(1,4)-N-乙醯基葡糖胺轉移酶III(GnTIII))的細胞株，以使得經工程改造之細胞株中所表現之抗體展現增加之二分GlcNac結構，從而增強抗體之ADCC活性(亦參見Umana等人，1999 Nat.

Biotech. 17:176-180)。

2.4. 工程改造變異抗體之方法

如上文所論述，藉由修飾全長重鏈及/或輕鏈序列、VH及/或VL序列或其所連接之恆定區，可使用具有本文所示之VH及VL序列或全長重鏈及輕鏈序列之C5結合抗體形成新的C5結合抗體。因此，在本發明之另一態樣中，使用本發明之C5結合抗體之結構特徵來形成結構相關之C5結合抗體，其保留本發明之抗體之至少一種功能特性，諸如結合人類C5以及抑制C5之一或多種功能特性(例如在溶血檢定中抑制紅血球溶解)。

舉例而言，本發明之抗體之一或多個CDR區或其突變可與已知構架區及/或其他CDR重組性組合以形成如上論述之本發明之其他經重組工程改造的C5結合抗體。其他類型之修飾包括前一部分中所述之修飾。工程改造方法之起始物爲本文所提供之一或多個VH及/或VL序列，或其一或多個CDR區。爲形成經工程改造之抗體，實際上不一定製備具有本文所提供之一或多個VH序列及/或VL序列或其一或多個CDR區的抗體(亦即，以蛋白質形式表現)。更確切而言，使用序列中所含之資訊作爲形成源自原始序列之「第二代」序列的起始物且隨後製備「第二代」序列並以蛋白質形式表現。

因此，在另一實施例中，本發明提供一種製備C5結合抗體的方法，該C5結合抗體由以下組成；重鏈可變區抗體序列，其具有以下序列：選自由SEQ ID NO: 1、17、33、61、131、145、159、173、195及235組成之群的CDR1序列、選自由SEQ ID NO: 2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226及236組成之群的CDR2序列及/或選自由SEQ ID NO: 3、19、35、63、133、147、161、175、197及237組成之群的CDR3序列；及輕鏈可變區抗體序列，其具有以下序列：選自由SEQ ID NO: 4、20、36、

64、134、148、162、176、198及238組成之群的CDR1序列、選自由SEQ ID NO: 5、21、37、65、135、149、163、177、199及239組成之群的CDR2序列及/或選自由SEQ ID NO: 6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209及240組成之群的CDR3序列；該方法包含改變該重鏈可變區抗體序列及/或該輕鏈可變區抗體序列中之至少一個胺基酸殘基以形成至少一個變異抗體序列；及以蛋白質形式表現該變異抗體序列。

因此，在另一實施例中，本發明提供一種製備經最佳化以在哺乳動物細胞中表現之C5結合抗體的方法，該C5結合抗體由以下組成：全長重鏈抗體序列，其具有選自SEQ ID NO: 9、25、41、53、69、81、97、109、115、123、139、153、167、181、189、203、212、220、229、243、249、254、258、274、278及282之群的序列；及全長輕鏈抗體序列，其具有選自SEQ ID NO: 10、26、42、54、70、82、91、103、124、140、154、168、182、190、204、213、221、230、244、251、262、266、270、286及290之群的序列：該方法包含改變該全長重鏈抗體序列及/或該全長輕鏈抗體序列中之至少一個胺基酸殘基以形成至少一個變異抗體序列；及以蛋白質形式表現該變異抗體序列。

變異抗體序列亦可藉由篩檢具有固定CDR3序列或如US20050255552中所述之最小必需結合決定子及之多種CDR1與CDR2序列的抗體文庫來製備。該篩檢可根據適於自抗體文庫篩檢抗體之任何篩檢技術(諸如噬菌體呈現技術)執行。

標準分子生物學技術可用於製備及表現變異抗體序列。變異抗體序列所編碼的抗體爲保留本文所述之C5結合抗體之一種、一些或所有功能特性的抗體，該等功能特性包括(但不限於)特異性結合人類C5；且在溶血檢定中該抗體抑制紅血球溶解。

變異抗體之功能特性可使用此項技術中可利用及/或本文所述之標準檢定來評估，諸如實例中所述之標準檢定(例如ELISA)。

在工程改造本發明之抗體之方法的某些實施例中，可沿C5結合抗體編碼序列之全部或一部分隨機或選擇性引入突變，且可針對如本文所述之結合活性及/或其他功能特性篩檢所得經修飾之C5結合抗體。突變方法已描述於此項技術中。舉例而言，Short之PCT公開案WO 02/092780描述使用飽和誘變、合成接合裝配或其組合來形成及篩檢抗體突變之方法。或者，Lazar等人之PCT公開案WO 03/074679描述使用電腦篩檢方法最佳化抗體之生理化學特性的方法。

3. 表徵本發明之抗體

本發明之抗體可藉由各種功能性檢定來表徵。舉例而言，其可藉由以下來表徵：其在溶血檢定中抑制紅血球溶解之能力、其對C5蛋白質(例如人類及/或獼猴C5)之親和力、抗原決定基分組(epitope binning)、其對蛋白水解之抵抗性及其阻斷補體級聯之能力，例如其抑制MAC形成之能力。

可使用各種方法量測補體路徑分子之存在及補體系統之活化(參見例如美國專利第6,087,120號；及Newell等人，J Lab Clin Med, 100:437-44, 1982)。舉例而言，可藉由以下方法監測補體活性：(i)量測對補體介導之紅血球溶解之抑制；(ii)量測抑制C3或C5裂解之能力；及(iii)抑制替代路徑介導之溶血。

兩種最常用技術爲溶血檢定(參見例如Baatrup等人，Ann Rheum Dis, 51:892-7, 1992)及免疫學檢定(參見例如Auda等人，Rheumatol Int, 10:185-9, 1990)。溶血檢定技術係量測整個序列(典型或替代路徑)之功能性能力。免疫學檢定技術係量測特定補體成份或裂解產物之蛋白質濃度。可在本發明之方法中用於偵測補體活化或量測補體成份活性的其他檢定包括例如T細胞增殖檢定(Chain等人，J Immunol

Methods, 99:221-8, 1987)及延遲型過敏(DTH)檢定(Forstrom等人，1983, Nature 303:627-629；Halliday等人，1982, Assessment of Immune Status by the Leukocyte Adherence Inhibition Test, Academic, New York第1-26頁；Koppi等人，1982, Cell. Immunol. 66:394-406；及美國專利第5,843,449號)。

在溶血檢定技術中，所有補體組份必須存在且具功能性。因此，溶血檢定技術可篩檢補體系統之功能完整性與不足(參見例如Dijk等人，J Immunol Methods 36: 29-39, 1980；Minh等人，Clin Lab Haematol. 5:23-34 1983；及Tanaka等人，J Immunol 86: 161-170, 1986)。爲量測典型路徑之功能性能力，使用塗有溶血素(針對綿羊紅血球之兔IgG)之綿羊紅血球或用兔抗雞抗體致敏之雞紅血球作爲標靶細胞(致敏細胞)。當組份具功能性並以足夠濃度存在時，此等Ag-Ab複合物活化典型路徑且使得標靶細胞溶解。爲測定替代路徑之功能性能力，使用兔紅血球作爲標靶細胞(參見例如美國專利第6,087,120號)。

爲測試抗體抑制MAC(攻膜複合物)形成之能力，可執行MAC沈積檢定。簡言之，可使用酵母聚糖活化替代路徑且可使用IgM活化典型路徑。將Fab與人類血清一起預培育且添加至塗有酵母聚糖或IgM之培養板中。可相對於基線(經EDTA處理之人類血清)及陽性對照組(人類血清)計算各樣品之MAC沈積之抑制百分數。

抗體結合C5之能力可藉由標記所關注之抗體來直接偵測，或該抗體可不標記且使用此項技術中已知之多種夾心檢定形式間接偵測結合。

在一些實施例中，本發明之C5結合抗體阻斷參考C5結合抗體結合C5多肽或與參考C5結合抗體競爭結合C5多肽。此等抗體可爲上述完全人類C5結合抗體。其亦可爲與參考抗體結合相同抗原決定基的

其他小鼠、嵌合或人類化C5結合抗體。阻斷參考抗體結合或與參考抗體競爭結合之能力表明測試中之C5結合抗體結合的抗原決定基與參考抗體所限定的抗原決定基相同或類似，或與參考C5結合抗體所結合之抗原決定基足夠接近。該等抗體尤其可能共同具有針對參考抗體所鑑別之有利特性。阻斷參考抗體或與其競爭之能力可藉由例如競爭結合檢定來測定。在競爭結合檢定下，檢驗測試中之抗體抑制參考抗體特異性結合共同抗原(諸如C5多肽)的能力。若過量的測試抗體實質上抑制參考抗體之結合，則測試抗體與參考抗體競爭特異性結合抗原。實質上抑制意謂測試抗體通常使參考抗體之特異性結合降低至少10%、25%、50%、75%或90%。

存在多種已知競爭結合檢定可用於對C5結合抗體與參考C5結合抗體競爭結合C5蛋白質進行評估。此等檢定包括例如固相直接或間接放射免疫檢定(RIA)、固相直接或間接酶免疫檢定(EIA)、夾心競爭檢定(參見Stahli等人，Methods in Enzymology 9:242-253, 1983)；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(參見Kirkland等人，J. Immunol. 137:3614-3619, 1986)；固相直接標記檢定、固相直接標記夾心檢定(參見Harlow及Lane，前述)；使用I-125標記之固相直接標記RIA(參見Morel等人，Molec. Immunol. 25:7-15, 1988)；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(Cheung等人，Virology 176:546-552, 1990)；及直接標記RIA(Moldenhauer等人，Scand. J. Immunol. 32:77-82, 1990)。該檢定通常包括使用結合至固體表面或細胞的經純化抗原，該固體表面或細胞攜帶此等未經標記之測試C5結合抗體及經標記之參考抗體中之任一者。競爭性抑制藉由在測試抗體存在下測定與固體表面或細胞結合之標記的量來量測。測試抗體通常過量存在。由競爭檢定鑑別之抗體(競爭抗體)包括與參考抗體結合相同抗原決定基的抗體及結合足夠接近由參考抗體所結合之抗原決定基的鄰近抗原決定基而導致發生位阻

之抗體。

爲測定所選C5單株抗體是否結合獨特抗原決定基，可使用市售試劑(例如Pierce, Rockford, IL之試劑)對各抗體進行生物素標記。可使用塗有C5多肽之ELISA板、使用未經標記之單株抗體及生物素標記之單株抗體進行競爭研究。生物素標記MAb結合可用鏈球菌-抗生物素蛋白-鹼性磷酸酶探針偵測。爲測定經純化之C5結合抗體之同型，可執行同型ELISA。舉例而言，可於4℃下用1 μg/ml抗人類IgG塗布微量滴定板之孔隔夜。用1% BSA阻斷後，於周圍溫度下使該等板與1 μg/ml或少於1 μg/ml單株C5結合抗體或經純化之同型對照物反應1至2小時。隨後可使該等孔與結合人類IgG1或人類IgM特異性鹼性磷酸酶之探針反應。接著將板顯影且分析以便可測定經純化之抗體的同型。

爲證明單株C5結合抗體結合表現C5多肽之活細胞，可使用流式細胞儀。簡言之，可將表現C5之細胞株(在標準生長條件下生長)與多種濃度之C5結合抗體混合於含有0.1% BSA及10%胎牛血清之PBS中且於37℃下培育1小時。洗滌後，在與一次抗體染色相同之條件下使該等細胞與經螢光素標記之抗人類IgG抗體反應。可藉由利用光散射及側向散射特性閘控單一細胞的FACScan儀器分析樣品。或者或除流式細胞儀檢定外，可使用利用螢光顯微法之替代檢定。細胞可完全如上所述染色且藉由螢光顯微法檢驗。此方法允許目測個別細胞，但會使敏感性減小(視抗原密度而定)。

可藉由西方墨點法進一步測試本發明之C5結合抗體與C5多肽或抗原片段之反應性。簡言之，可製備經純化之C5多肽或融合蛋白或表現C5之細胞的細胞萃取物且進行十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳。電泳後，將經分離之抗原轉移至硝化纖維素膜上，用10%胎牛血清阻斷且用欲測試之單株抗體探測。可使用抗人類IgG鹼性磷酸酶偵測人類IgG結合且用BCIP/NBT受質錠劑(Sigma Chem. Co., St. Louis,

MO)顯影。

功能性檢定之實例亦描述於以下實例部分中。

4. 預防性及治療性用途

本發明提供治療與補體活性增強相關之疾病或病症之方法，其藉由向有需要之個體投與有效量之本發明之抗體來進行。在一特定實施例中，本發明提供一種治療年齡相關黃斑變性(AMD)之方法，其藉由向有需要之個體投與有效量之本發明之抗體來進行。

本發明之抗體尤其可用於防止乾性AMD進展爲濕性AMD，減緩及/或防止地圖狀萎縮之進展，及改善由乾性AMD進展引起之視力下降。亦可與抗VEGF療法組合使用以治療濕性AMD患者。

在一些實施例中，本發明提供治療補體相關疾病或病症之方法，由向有需要之個體投與有效量之本發明之抗體。已知之補體相關疾病或病症之實例包括：神經病症、多發性硬化症、中風、格-巴二氏症候群(Guillain Barre Syndrome)、創傷性腦損傷、帕金森氏病(Parkinson's disease)、具有不當或不良補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植排斥、異種移植排斥、IL-2治療期間介白素-2誘發之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之炎症、克羅恩氏病(Crohn's disease)、成人呼吸窘迫症候群、熱損傷(包括燒傷或凍傷)、缺血再灌注後病狀、心肌梗塞、氣球血管成形術、心肺旁路或腎旁路之泵後症候群、血液透析、腎缺血、無脈重建後之腸系膜動脈再灌注、傳染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性腎炎、溶血性貧血及重症肌無力。另外，其他已知的補體相關疾病爲肺疾病及病症，諸如呼吸困難、咳血、ARDS、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、肺栓塞及梗塞、肺炎、致肺纖維化粉塵病、惰性粉塵及礦物質(例如矽、煤粉塵、鈹及石棉)、肺纖維化、有機粉塵病、化學物損

傷(因刺激性氣體及化學物所致，例如氯、光氣、二氧化硫、硫化氫、二氧化氮、氨及鹽酸)、煙霧損傷、熱損傷(例如燒傷、凍傷)、哮喘、過敏症、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生疾病、古德帕斯徹氏症候群(Goodpasture's Syndrome)、肺血管炎及免疫複合物相關炎症。

在一個特定實施例中，本發明提供治療補體相關疾病或病症之方法，由向有需要之個體投與有效量之本發明之抗體，其中該疾病或病症爲哮喘、關節炎(例如類風濕性關節炎)、自體免疫心臟病、多發性硬化症、發炎性腸病、局部缺血-再灌注損傷、巴瑞可氏-西蒙斯氏症候群、血液透析、全身性狼瘡、紅斑狼瘡、牛皮癬、多發性硬化症、移植、中樞神經系統疾病(諸如阿茲海默氏病)及其他神經退化性病狀、aHUS、絲球體腎炎、大皰性類天疱瘡或MPGN II。

在一個特定實施例中，本發明提供治療絲球體腎炎之方法，由向有需要之個體投與有效量之包含本發明抗體的組合物。絲球體腎炎之症狀包括(但不限於)蛋白尿症；腎絲球濾過率(GFR)降低；血清電解質變化，包括氮血症(尿毒症、過量血尿素氮-BUN)及鹽滯留，引起水滯留，導致高血壓及水腫；血尿症及異常尿渣，包括紅血球管型；低白蛋白血症；高脂質血症；及脂尿症。在一特定實施例中，本發明提供治療陣發性夜間血紅素尿(PNH)之方法，其藉由向有需要之個體投與有效量之包含本發明之抗體的組合物來進行。

在一特定實施例中，本發明提供減少與體外循環相關之免疫及凝血系統之功能異常的方法，其藉由向有需要之個體投與有效量之包含本發明之抗體的組合物來進行。本發明之抗體可用於任何程序中，包括患者血液自患者血管經由導管循環且返回至患者血管中，該導管具有包含能夠引起補體活化、血小板活化、白血球活化或血小板-白血球黏附中之至少一者的物質之內腔表面。該等程序包括(但不限於)所有形式之ECC，以及包括將人造或外來器官、組織或血管引入患者

血液迴路中之程序。

亦可用治療黃斑變性相關病狀之已知方法，諸如美國專利第6,218,368號中所述之抗生素治療，向欲用本發明之治療劑治療之個體投與其他治療劑。在其他治療中，諸如環孢黴素之免疫抑制劑爲能夠抑制免疫反應之藥劑。此等藥劑包括細胞毒性藥物、皮質類固醇、非類固醇消炎藥(NSAID)、特定T淋巴細胞免疫抑制劑及抗體或其片段(參見Physicians' Desk Reference，第53版，Medical Economics Company Inc., Montvale, N.J. (1999))。免疫抑制治療通常在一週、一個月、3個月、6個月或一年期間每隔一段時間連續進行。在一些患者中，投與治療直至患者之餘生。

當將本發明之治療劑與另一種藥劑一起投與時，兩者可以任一順序連續投與或同時投與。在一些態樣中，向亦正在接受使用第二藥劑(例如維替泊芬(verteporfin))之治療的個體投與本發明之抗體。在其他態樣中，連合外科手術治療投與結合分子。

適於與C5結合抗體組合治療之藥劑包括此項技術中已知能夠調節補體組份之活性的藥劑(參見例如美國專利第5,808,109號)。已報導減小補體介導之活性之其他藥劑。該等藥劑包括：胺基酸(Takada, Y.等人，Immunology 1978, 34, 509)；膦酸酯(Becker, L. Biochem. Biophy. Acta 1967, 147, 289)；聚陰離子物質(Conrow, R. B.等人，J. Med. Chem. 1980, 23, 242)；磺醯氟(Hansch, C.; Yoshimoto, M. J. Med. Chem. 1974, 17, 1160及其中所引用之參考文獻)；聚核苷酸(DeClercq, P. F.等人，Biochem. Biophys. Res. Commun. 1975, 67, 255)；海松脂酸(pimaric acid)(Glovsky, M. M.等人，J. Immunol. 1969, 102, 1)；卟吩(porphine)(Lapidus, M. and Tomasco, J. Immunopharmacol. 1981, 3, 137)；多種消炎藥(Burge, J. J.等人，J. Immunol. 1978, 120, 1625)；酚類(Muller-Eberhard, H. J. 1978, Molecular Basis of Biological

Degradative Processes, Berlin, R. D.等人，編Academic Press, New York，第65頁)；及苯甲脒(Vogt, W.等人，Immunology 1979, 36, 138)。一些此等藥劑藉由對蛋白酶及酯酶之一般性抑制來起作用。其他藥劑不是對補體路徑中之任何特定中間步驟具特異性，而是抑制補體活化中之一個以上步驟。後者化合物之實例包括苯甲脒，其阻斷C1、C4及C5使用(參見例如Vogt等人， Immunol. 1979, 36, 138)。

此項技術中已知可抑制補體組份之活性的其他藥劑包括K-76(一種自葡萄狀穗黴屬(Stachybotrys)產生之真菌代謝物)(Corey等人，J. Amer. Chem. Soc. 104: 5551, 1982)。已顯示K-76與K-76 COOH皆主要在C5步驟抑制補體(Hong等人，J. Immunol. 122: 2418, 1979；Miyazaki等人，Microbiol. Immunol. 24: 1091, 1980)，且防止由正常人類補體產生趨化因子(Bumpers等人，Lab. Clinc. Med. 102: 421, 1983)。在高濃度之K-76或K-76 COOH下，展現對C2、C3、C6、C7及C9與其相應前一中間物之反應的一些抑制。亦已報導K-76或K-76 COOH抑制補體之C3b失活劑系統(Hong等人，J. Immunol. 127: 104-108, 1981)。適於實施本發明之方法的其他藥劑包括灰黃黴素(griseofulvin)(Weinberg, Principles of Medicinal Chemistry，第2版，Foye, W. O.編，Lea & Febiger, Philadelphia, Pa.，第813頁，1981)、異潘那林(isopannarin)(Djura等人，Aust. J. Chem.36: 1057, 1983)及海綿(Siphonodictyon coralliphagum)之代謝物(Sullivan等人，Tetrahedron 37: 979, 1981)。

組合治療方案可具相加性，或其可產生協同效果(例如，對於組合使用兩種藥劑，補體路徑活性之降低超過預期)。在一些實施例中，本發明提供一種使用本發明之C5結合抗體及抗血管生成藥(諸如抗VEGF藥劑)來預防及/或治療AMD或如上文所述之另一種補體相關疾病之組合療法。

5. 診斷性用途

在一態樣中，本發明涵蓋診斷性檢定以便在生物樣品(例如血液、血清、細胞、組織)之情況下或自罹患疾病或病症或處於發展AMD相關病症風險中之個體測定C5蛋白質及/或核酸表現以及C5蛋白質功能。

諸如競爭性檢定之診斷性檢定依賴於經標記之類似物(「示蹤劑」)與測試樣品分析物競爭共同結合搭配物上之有限量之結合位點的能力。結合搭配物通常在競爭之前或之後不溶解且接著將與結合搭配物結合之示蹤劑及分析物與未結合之示蹤劑及分析物分離。此分離可藉由傾析(在使結合搭配物預先不溶之情況下)或藉由離心(在競爭反應後使結合搭配物沈澱之情況下)來完成。如依據標記物質之量所量測，測試樣品之量與結合示蹤劑之量成反比。繪製已知量之分析物的劑量反應曲線且將其與測試結果比較以定量測定測試樣品中存在之分析物的量。使用酶作爲可偵測標記時，此等檢定稱爲ELISA系統。在此形式之檢定中，抗體與C5結合抗體之間的競爭性結合使得所結合之C5蛋白質(較佳本發明之C5抗原決定基)爲血清樣品中之抗體(尤其血清樣品中之中和抗體)的度量。

該檢定之一顯著優點在於可直接量測中和抗體(亦即，干擾C5蛋白質(尤其抗原決定基)結合的抗體)。該檢定(尤其ELISA測試形式)已相當多地應用於臨床環境及常規血液篩檢中。

免疫學技術係利用針對各種補體組份(例如C3、C4、C5)之不同抗原決定基的多株或單株抗體來偵測例如補體組份之裂解產物(參見例如Hugli等人，Immunoassays Clinical Laboratory Techniques 443-460, 1980；Gorski等人，J Immunol Meth 47: 61-73, 1981；Linder等人，J Immunol Meth 47: 49-59, 1981；及Burger等人，J Immunol 141: 553-558, 1988)。接著可量測抗體與裂解產物以及已知濃度之經標記

之裂解產物的競爭性結合。多種檢定(諸如放射免疫檢定、ELISA及徑向擴散檢定)可用於偵測補體裂解產物。

免疫學技術對補體活化提供高靈敏度的偵測，因爲其可量測測試個體及患有或未患黃斑變性相關病症之對照個體之血液中的裂解產物形成。因此，在本發明之一些方法中，對眼病相關病症的診斷係藉由定量測試個體之血漿中之補體組份的可溶性裂解產物來量測異常補體活化而獲得。該量測可如例如Chenoweth等人，N Engl J Med 304: 497-502, 1981及Bhakdi等人，Biochim Biophys Acta 737:343-372, 1983中所述來執行。較佳地，僅量測活體內形成之補體活化。此可如下完成：收集個體之生物樣品(例如血清)置於含有補體系統抑制劑之培養基中，且隨後量測該樣品中之補體活化(例如定量裂解產物)。

在患有與眼疾病或病症相關之病症之患者的臨床診斷或監測中，與正常個體之相應生物樣品中的含量相比，偵測到補體蛋白質指示患者患有黃斑變性相關病症。

活體內診斷或成像描述於US2006/0067935中。簡言之，此等方法通常包含向患者投與或引入診斷有效量之C5結合分子，該C5結合分子與可藉由非侵入方法偵測之標記物或標記可操作性地連接。抗體-標記物結合物在足夠時間內可定位於且結合眼內之補體蛋白質。接著使患者暴露於偵測裝置以鑑別可偵測標記物，由此形成C5結合分子在患者眼中之位置的影像。C5結合分子或其抗原結合片段之存在係藉由測定抗體-標記物是否結合眼內之組份來偵測。與未患AMD疾病之正常個體相比，偵測到所選補體蛋白質或蛋白質組合之含量增加指示易患黃斑變性相關病症及/或該等病症之發作。本發明之此等態樣亦較佳用於眼成像方法及組合式血管生成診斷及治療方法中。

本發明亦係關於預測性藥物之領域，其中診斷性檢定、預後性檢定、藥物基因組學及監測臨床試驗係用於預後性(預測性)目的，從

而預防性處理個體。

本發明亦提供用於判定個體是否處於發展與補體路徑活性調節異常相關之病症風險中的預後性(或預測性)檢定。舉例而言，可檢定生物樣品中C5基因之突變。該等檢定可用於預後性或預測性目的，從而在以C5蛋白質、核酸表現或活性爲特徵或與之相關之病症發作前預防性處理個體。

本發明之另一態樣提供測定個體之C5核酸表現或C5蛋白質活性的方法，從而選擇適於該個體之治療劑或預防劑(本文中稱爲「藥物基因組學」)。藥物基因組學允許基於個體之基因型(例如，爲測定個體對特定藥劑作出反應之能力所檢驗之個體的基因型)選擇治療性或預防性處理個體之藥劑(例如藥物)。

本發明之另一態樣係關於在臨床試驗中監測藥劑(例如藥物)對C5蛋白質之表現或活性之影響。

6. 醫藥組合物

本發明提供醫藥組合物，其包含與醫藥學上可接受之載劑一起調配之C5結合抗體(完整或結合片段)。該等組合物可另外含有一或多種適於治療或預防補體相關疾病(例如AMD)之其他治療劑。醫藥學上之載劑使組合物增強或穩定或便於製備組合物。醫藥學上可接受之載劑包括生理上相容之溶劑、分散介質、包衣劑、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑及其類似物。

本發明之醫藥組合物可藉由此項技術中已知之各種方法投與。投藥途徑及/或方式視所需效果而變化。較佳靜脈內、肌肉內、腹膜內或皮下投藥或在標靶部位附近投藥。在一特定實施例中，本發明之抗體經調配以使得其可以玻璃體內方式投與眼中。醫藥學上可接受之載劑應適於靜脈內、肌肉內、皮下、非經腸、脊椎或表皮投藥(例如藉由注射或輸注)。視投藥途徑而定，活性化合物(亦即，抗體、雙特

異性及多特異性分子)可用物質塗布以保護化合物不受酸及可使化合物失活之其他天然條件的作用。

該組合物應爲無菌液體組合物。適當流動性可例如藉由使用包衣劑(諸如卵磷脂)、在分散液情況下藉由維持所需粒徑及藉由使用界面活性劑來維持。在許多情況下，組合物中較佳包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露糖醇或山梨糖醇)及氯化鈉。可注射組合物之長期吸收可藉由在組合物中包括延遲吸收劑(例如單硬脂酸鋁或明膠)來達成。

本發明之醫藥組合物可根據此項技術中熟知且常規實施之方法來製備。參見例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co.，第20版，2000；及Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson編，Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。醫藥組合物較佳在GMP條件下製造。本發明之醫藥組合物中通常使用治療有效劑量之C5結合抗體。C5結合抗體係藉由熟習此項技術者已知之習知方法調配爲醫藥學上可接受之劑型。給藥方案經調整可提供最佳所需反應(例如治療反應)。舉例而言，可投與單次劑量(single bolus)，可隨時間分次投與多次劑量，或可依治療情形之緊急狀態所指示，按比例減少或增加劑量。將非經腸組合物調配爲單位劑型對於方便投藥及達成劑量均一性特別有利。如本文中所使用，單位劑型係指作爲單一劑量適用於欲治療之個體的實體上不連續單元；各單元含有經計算可產生所需治療作用之預定量的活性化合物與所需醫藥載劑。

可改變本發明之醫藥組合物中之活性成份的實際劑量以便獲得有效達成特定患者、組合物及投藥方式所需之治療反應而不使患者中毒的活性成份用量。所選劑量視多種藥物動力學因素而定，該等因素包括本發明所用之特定組合物或其酯、鹽或醯胺之活性；投藥途徑；

投藥時間；所用特定化合物之排泄速率；治療持續時間；與所用特定組合物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質；所治療之患者之年齡、性別、體重、病狀、全身健康情況及先前病史及其類似因素。

醫師或獸醫開始所投與之醫藥組合物中所用之本發明抗體的劑量可低於爲達成所要治療效果所需的劑量且逐步增加劑量直至達成所要效果。一般而言，用於治療本文所述之過敏性發炎病症之本發明之組合物的有效劑量視許多不同因素而改變，該等因素包括投藥方式、標靶部位、患者生理狀態、患者爲人類或動物、所投與之其他藥物及處理爲預防性或治療性。需要滴定治療劑量以最佳化安全及功效。全身性投與抗體時，劑量範圍爲每公斤宿主體重約0.0001 mg至100 mg且更通常爲0.01 mg至15 mg。例示性治療方案需要全身性投藥每兩週一次或一個月一次或每3至6個月一次。玻璃體內投與抗體時，劑量範圍爲約0.0001 mg至約10 mg。例示性治療方案需要全身性投藥每兩週一次或一個月一次或每3至6個月一次。

抗體通常在多個時間投與。單次給藥之時間間隔可爲一週、一月或一年。時間間隔亦可無規律，而藉由量測患者體內C5結合抗體之血液含量指示。在全身性投藥之一些方法中，劑量經調整可達成1-1000 μg/ml之血漿抗體濃度且在一些方法中達成25-500 μg/ml之血漿抗體濃度。或者，抗體可以持續釋放調配物形式投與，在此情況下，不需要頻繁投藥。劑量及頻率視抗體在患者體內之半衰期而變化。一般而言，人類化抗體顯示的半衰期比嵌合抗體及非人類抗體之半衰期長。投藥劑量及頻率可視處理爲預防性或治療性而變化。在預防性應用中，可長期以相對不頻繁之時間間隔投與相對低的劑量。一些患者在其餘生中持續接受治療。在治療性應用中，有時需要以相對短的時間間隔投與相對高的劑量直至疾病進展減緩或終止，且較佳直至患者顯示疾病症狀之部分或完全改善。此後，可向患者投與預防性方案。

實例

以下實例供進一步說明本發明，而非限制其範疇。本發明之其他變化形式對於一般技術者明顯易懂且涵蓋於隨附申請專利範圍中。

實例1：產生獼猴C5及人類C5

1. 產生獼猴C5

藉由親和層析法，使用MOR07086 hu IgG1成功地自獼猴血清純化獼猴C5。藉由SDS-PAGE、西方墨點法、質譜法及溶血檢定測試獼猴C5之品質。藉由SDS-PAGE及西方墨點法顯示經純化之獼猴C5的品質較高。藉由SDS及西方墨點法證實無C3污染。另外，藉由質譜分析測定獼猴C5序列之身分且在溶血檢定中測試經純化之獼猴C5的活性。在溶血檢定中，新製劑與人類C5等效(例如，用於親和力成熟淘選之樣品6，20%人類C5耗乏血清之復原補體活性與經純化之人類C5活性類似)。

2. 經生物素標記及未經生物素標記之人類及獼猴C5蛋白質之品質對照

藉由替代路徑溶血活性表徵及證實經純化之人類C5的生物活性。將C5加入不同濃度之C5耗乏人類血清中以獲得EC50。0.02-0.1 nM範圍內之EC50值視爲可接受的。

使用之前，在溶血檢定中測試每種經純化之人類C5蛋白質的生物活性。自獼猴血清純化後，對獼猴C5進行相同品質對照。在對人類及獼猴C5進行生物素標記後，亦在溶血檢定中測試物質之生物活性，以分析生物素標記是否引起活性下降。

實例2：自HuCAL GOLD®文庫產生C5特異性抗體

使用市售噬菌體呈現文庫(MorphoSys HuCAL GOLD®文庫)作爲抗體變異蛋白之來源，藉由選擇具有高結合親和力之純系來產生C5抗體。

HuCAL GOLD®文庫爲Fab文庫(Knappik等人，2000)，其中所有

六個CDR均藉由適當突變而多樣化且其使用CysDisplayTM技術使Fab與噬菌體表面連接(WO01/05950，Löhning等人，2001)。

1. 藉由自文庫中淘選C5特異性抗體進行選擇

爲選擇針對C5之抗體，應用兩種不同淘選策略。使6個不同池個別地進行三輪以下操作：(a)固相淘選，其中將抗原(人類及獼猴C5)直接塗布於Maxisorp 96孔微量滴定板(Nunc, Wiesbaden, Germany)上；或(b)用生物素標記之人類及獼猴C5進行溶液淘選，其中藉由抗生蛋白鏈菌素磁性珠粒(Dynabeads M-280；Dynal)捕捉各淘選池之噬菌體-抗原複合物。

在含有34 μg/ml氯黴素(chloramphenicol)及1%葡萄糖(2×YT-CG)之2×YT培養基中擴增HuCAL GOLD®文庫。於0.5之OD600 nm下用VCSM13輔助噬菌體感染(於37℃下30分鐘，不震盪；於37℃下以250 rpm震盪30分鐘)後，使細胞旋轉沈降(4120 g；5分鐘；4℃)，再懸浮於2×YT/34 μg/ml氯黴素/50 μg/ml卡那黴素(kanamycin)/0.25 mM IPTG中且於22℃下生長隔夜。使噬菌體自上清液中以PEG法沈澱，再懸浮於PBS/20%甘油中且儲存於-80℃下。2輪淘選之間的噬菌體擴增如下進行：用溶離噬菌體感染中對數期大腸桿菌TG1細胞且塗於補充有1%葡萄糖與34 μg/ml氯黴素之LB瓊脂上(LB-CG板)。於30℃下培育隔夜後，自瓊脂板刮去TG1群落且用於接種2×YT-CG直至達到0.5之OD600 nm。如上文所述，添加VCSM13輔助噬菌體進行感染。

對所有淘選策略所產生的總共354個純系進行定序，產生64個具有所要概況之獨特純系：結合人類及獼猴C5，但不結合相反標靶C3及C4。

選擇固相淘選所產生之45個純系及溶液淘選所產生之19個純系用於蛋白質表現及純化。固相淘選所產生之4個Fab(MOR06525、MOR06756、MOR06757及MOR06763)及溶液淘選所產生之6個

Fab(MOR07086、MOR07087、MOR07091、MOR07092、MOR07093及MOR07094)進入親和力成熟。

針對直接塗布之蛋白質C5進行固相淘選

第一種淘選變化形式爲固相淘選替代性人類C5(第一及第三輪選擇)及獼猴C5(第二輪選擇)。

在4℃下將Maxisorp板(F96 Nunc-Immunoplate)之3個孔各用200 µl 50 nM C5塗布隔夜。用400 µl PBS洗滌經塗布之孔兩次且在室溫下、在微量滴定板震盪器上、用350 µl 5% MPBS阻斷2小時。每次淘選時，在室溫下用等體積之PBST/5%乳粉阻斷約10^{13}個HuCAL GOLD®噬菌體-抗體2小時。阻斷程序後，用400 µl PBS洗滌經塗布之孔2次。將200 µl經預阻斷之HuCAL GOLD®噬菌體-抗體添加至各經塗布之孔中且在室溫下、在震盪器上培育2小時。藉由添加五次350 µl PBS/0.05%吐溫(Tween)進行洗滌，隨後用PBS再洗滌五次。對於一些淘選條件而言，應用更嚴格之洗滌程序。

使用每孔200 µl 20 mM DTT(於10 mM Tris/HCl中，pH 8)自板溶離噬菌體10分鐘。將DTT噬菌體溶離液添加至15 ml大腸桿菌TG1中，於37℃下、在2YT培養基中生長至0.6-0.8之OD600且於37℃下、在50 ml塑膠管中無震盪培育45分鐘以用於噬菌體感染。以4120×g離心5分鐘後，使細菌離心塊各再懸浮於600 µl 2×YT培養基中，塗於3×YT-CG瓊脂板上且於37℃下培育隔夜。自板刮去群落且解救噬菌體並擴增，如上文所述。

根據第一輪方案執行第二輪及第三輪固相淘選。在第二輪選擇中，對於一些淘選條件而言，使用第一輪之輸出、針對獼猴C5進行選擇以富集獼猴交叉反應性抗體。

對於一些淘選條件而言，在三輪選擇中增加洗滌嚴格度且降低抗原濃度以產生高親和力抗體。

使用HuCAL GOLD®噬菌粒文庫特異性選擇針對人類C5之Fab抗體片段。第一策略爲對直接塗布之人類C5蛋白質進行固相淘選(如上所述之淘選程序)。

第三輪淘選後，將富集之噬菌體池自pMORPH®23文庫載體(允許抗體在噬菌體表面上有效呈現)次選殖於介導可溶性Fab之周質表現的pMORPH®x9_Fab_MH表現載體中。選取單一純系且自該等單一純系表現可溶性Fab。

初次篩檢中總共分析6624個純系，初次篩檢如下執行：使直接來自細菌溶解物之Fab結合固著於Maxisorp微量滴定板上之人類C5。針對人類C5的初次篩檢獲得1660個匹配純系，其中信號大於背景之5倍。在二次篩檢中進一步分析384個匹配純系以證實結合人類C5，且針對結合相反標靶人類C3及C4進行篩檢。

多個初次匹配純系經證實係針對人類C5且顯示與人類C3及C4無交叉反應性，但僅6個Fab與獼猴C5具有弱交叉反應性。

作爲第一結果，對人類及獼猴C5交替執行新固相淘選。同時，經純化之獼猴C5批料的品質對照揭示獼猴C5批料內含有高獼猴C3量。考量此結果，使用一種新方法篩檢獼猴交叉反應性抗體。使用C5結合多株抗體自獼猴血清捕捉獼猴C5(參見實例3、第3部分)。使用此方法再次針對獼猴C5篩檢初次匹配純系且證實56個純系結合獼猴C5。

對於替代性固相淘選而言，使用第一輪最成功之12次人類固相淘選之輸出、針對獼猴C5(被獼猴C3污染之蛋白質批料；在淘選期間未知)進行選擇。在二次篩檢中證實376個純系結合人類C5且361個純系結合自獼猴血清中所捕捉之獼猴C5。

針對生物素標記C5蛋白質進行溶液淘選

第二種淘選變化形式爲針對具有生物活性(在溶血檢定中)、經生

物素標記之人類C5及經生物素標記之獼猴C5進行溶液淘選。

進行此淘選時，用PBS洗滌200 μl抗生蛋白鏈菌素磁性珠粒(Dynabeads M-280；Dynal)一次且於室溫下用Chemiblocker阻斷2小時。亦於室溫下，在旋轉器上用Chemiblocker阻斷300 μl經PBS稀釋之噬菌體1-2小時。使經阻斷之噬菌體預吸附於50 μl經阻斷之抗生蛋白鏈菌素磁性珠粒上兩次歷時30分鐘。將噬菌體上清液轉移至新的經阻斷之2 ml反應管中且添加生物素標記人類C5並於室溫下、在旋轉器上培育1小時。將100 μl經阻斷之抗生蛋白鏈菌素磁性珠粒添加至各淘選池中且在旋轉器上培育10分鐘。用粒子分離器(Dynal MPC-E)收集該等珠粒約2.5分鐘且小心移除溶液。

接著使用旋轉器、於PBS/0.05%吐溫中洗滌珠粒7次，隨後用PBS再洗滌3次。藉由將200 μl 20 mM DTT(於10 mM Tris/HCl中，pH 8)添加至各管中且培育10分鐘來自Dyna珠粒溶離噬菌體。經由磁性粒子分離器移除Dyna珠粒且將上清液添加至15 ml生長至0.6-0.8之OD600 nm的大腸桿菌TG-1培養物中。接著用200 μl PBS洗滌珠粒1次，且將PBS連同另外移除之噬菌體一起添加至15 ml大腸桿菌TG-1培養物中。爲達成噬菌體感染，於37℃下將培養物在50 ml塑膠管中無震盪培育45分鐘。以4120×g離心5分鐘後，使細菌離心塊各自再懸浮於600 μl 2×YT培養基中，塗於3×YT-CG瓊脂板上且於37℃下培育隔夜。自板刮去群落且解救噬菌體並擴增，如上文所述。以與第一輪選擇相同之方式執行第二及第三輪選擇。

另一種淘選策略爲使用人類C5及替代性人類及獼猴C5(被獼猴C3污染之蛋白質批料，在淘選期間未知)進行溶液淘選。因此，對蛋白質進行生物素標記且在溶血生物檢定中證實生物素標記程序後所保留之生物功能。

經由抗原之生物素部分將噬菌體-抗原複合物捕捉於抗生蛋白鏈

菌素磁性珠粒上。洗滌後，僅溶離特異性結合之噬菌體(如上所述之淘選程序)。

對直接塗布之蛋白質進行第一次篩檢(參見實例3、第1部分)且僅80個純系經證實係針對人類C5。由於在淘選期間抗原保持溶液狀態，故開發新篩檢方法。在溶液ELISA中，將Fab與生物素標記抗原一起於NeutrAvidin板上培育。使用此溶液篩檢程序，可選擇顯著較高量之人類及獼猴C5特異性純系。此等結果證實溶液淘選所產生之多個Fab僅識別溶液形式或捕捉(例如經由多株C5結合抗體)時之C5。

2. 次選殖及表現所選Fab片段

爲有助於可溶性Fab之快速表現，經由XbaI及EcoRI將所選HuCAL GOLD®噬菌體之Fab編碼插入物次選殖於大腸桿菌表現載體pMORPH®x9_MH中。Fab片段帶有C末端Myc標記及作爲第二C末端標記之6×His標記(Chen等人，Gene 139:73-75 (1994))。將表現質體於大腸桿菌TG1 F-細胞中轉型後，選取抗氯黴素單一純系於預填充60 µl 2×YT-CG培養基之無菌384孔微量滴定板之孔中且於30℃下生長隔夜。將5 µl各大腸桿菌TG-1隔夜培養物轉移至新鮮、無菌96孔微量滴定板之孔中，該板每孔預填充補充有34 µg/ml氯黴素之40 µl 2×YT培養基。於30℃下將微量滴定板在微板震盪器上以400 rpm震盪培育直至培養物略顯混濁(約2-4小時)，且OD600 nm爲約0.5。向此等表現板中每孔添加補充有34 µg/ml氯黴素及3 mM IPTG(異丙基-β-D-硫代哌喃半乳糖苷)(最終濃度爲0.5 mM IPTG)之10 µl 2×YT培養基。用透氣膠帶密封微量滴定板，且於30℃下以400 rpm震盪培育隔夜。向表現板之各孔中添加含有2.5 mg/ml溶菌酶、4 mM EDTA及10 U/µl核酸分解酶(Benzonase)之15 µl BEL緩衝液中且於22℃下在微量滴定板震盪器(400 rpm)上培育1小時，隨後於-80℃下執行可選冷凍步驟至少2小時。在親和力成熟後，使用BEL萃取物、藉由ELISA或Fab SET篩檢

進行結合分析。

在TG-1細胞中表現由pMORPH®×9_Fab_MH所編碼之Fab片段係在震盪燒瓶培養物中使用750 ml補充有34 μg/ml氯黴素之2×YT培養基來進行。於30℃下震盪培養物直至OD600 nm達到0.5。於30℃下藉由添加0.75 mM IPTG來誘導表現20小時。使用溶菌酶破壞細胞且藉由Ni-NTA層析法(Qiagen, Hilden, Germany)分離Fab片段。使用PD10管柱執行緩衝液與1×杜貝科氏PBS(Dulbecco's PBS)(pH 7.2)之交換。無菌過濾(0.2 μm，Millipore)樣品。在變性還原狀態下藉由SDS-PAGE(15%標準凝膠，BioRad)及在天然狀態下藉由尺寸排阻層析法(HP-SEC)測定樣品之純度。藉由UV分光光度測定法測定蛋白質濃度(Krebs等人，J Immunol Methods 254:67-84 (2001))。

在Fab層面上，總體表現速率及SEC(尺寸排阻層析法)中單體溶離份之百分數對於大部分所鑑別之抗體片段而言在可接受至良好之範圍內。64個親本Fab得到表現且61個Fab可得到純化。60個親和力成熟Fab以mg規模得到純化。大部分Fab爲良好表現者且無聚集傾向。

實例3：自HuCAL GOLD®文庫鑑別C5特異性抗體

以下四種不同酶聯免疫吸附檢定(ELISA)方法描述篩檢針對特異性及相反抗原的C5結合抗體(以細菌BEL溶解物或經純化之Fab形式)。

1. 針對直接塗布之蛋白質進行篩檢

於4℃下用每孔20 μl 2.5 μg/ml抗原(人類C5及相反蛋白質人類C3及C4)之PBS溶液(pH 7.4)塗布Maxisorp(Nunc, Rochester, NY, USA)384孔板隔夜。同時，用每孔20 μl稀釋於PBS(pH 7.4)中之5 μg/ml對Fd片段具有特異性之綿羊抗人類IgG(The Binding Site, Birmingham, UK)塗布該等板以檢查Fab表現量。

於室溫下用含有5%乳粉之PBS/0.05%吐溫20(PBST)阻斷板歷時1-

2小時。用PBST洗滌各孔後，添加稀釋於PBS中之BEL萃取物、經純化之HuCAL® Fab或對照Fab且於室溫下培育1小時。爲偵測Fab結合，施加與過氧化酶偶合之抗HIS6抗體(Roche)。

爲偵測POD結合物，根據製造商說明書使用螢光受質QuantaBlu(Pierce)。在所有培育步驟之間，用PBST洗滌微量滴定板之孔3次且與二次抗體一起最後培育後洗滌5次。在Tecan GENios Pro讀板器中量測螢光。

2. 用生物素標記蛋白質進行溶液篩檢

在使用生物素標記補體蛋白質進行溶液淘選後，使用下述ELISA方法篩檢HuCAL GOLD® Fab。

於4℃下用稀釋於PBS中之1×Chemiblocker(Chemicon)阻斷NeutrAvidin板隔夜。使用此等板篩檢與人類C5及相反標靶C3及C4之結合。同時，用每孔20 µl稀釋於PBS(pH 7.4)中之5 µg/ml對Fd片段具有特異性之綿羊抗人類IgG(The Binding Site, Birmingham, UK)塗布Maxisorp 384孔板(Nunc, Rochester, NY, USA)。使用此等板檢查Fab表現量及非特異性生物素結合。次日，用PBST洗滌所塗布之Maxisorp板2次且於室溫下用3% BSA之TBS溶液阻斷1-2小時。將含有Fab或經純化之HuCAL GOLD® Fab的周質BEL萃取物添加至經阻斷之NeutrAvidin與Maxisorp板中。

隨後，將每孔20 µl生物素標記人類C5(偵測特異性結合)及同時生物素標記人類C3及C4(偵測非所需之結合)添加至NeutrAvidin板之孔中。於室溫下將生物素標記抗原與HuCAL GOLD® Fab一起培育1-2小時。接著將生物素標記之無關抗原轉鐵蛋白添加至Maxisorp板中以檢查生物素結合Fab(在此情況下，預先經由抗Fd抗體捕捉HuCAL®-Fab片段)。

施加以下第二抗體以便偵測：將鹼性磷酸酶(AP)結合之抗生蛋白

鏈菌素-AP AffiniPure F(ab')2片段(山羊抗人類)添加至Maxisorp表現板中；將抗HIS6過氧化酶結合之小鼠抗體(Roche)添加至NeutrAvidin板中且將抗生蛋白鏈菌素-鹼性磷酸酶ZYMED添加至具有生物素標記轉鐵蛋白之Maxisorp板中。

根據製造商說明書，使用螢光受質AttoPhos(Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)偵測AP結合物且使用螢光受質QuantaBlu(Pierce)偵測POD結合物。以Tecan GENios Pro讀板器量測螢光。

使用此方法，可篩檢識別溶液形式之人類C5的抗人類C5 Fab且可排除結合標靶抗原之生物素部分之抗體。

3. 測定與獼猴C5之交叉反應性

使用多株C5結合抗體(US Biological，目錄號C7850-24)自獼猴血清捕捉獼猴C5。

用20微升/孔之5 μg/ml多株C5結合抗體之PBS溶液塗布384孔Maxisorp板且於4℃下培育隔夜。次日，用PBST洗滌該等板3次且於室溫下用100微升/孔之稀釋劑(4% BSA/0.1%吐溫20/0.1% Triton-X 100/PBS)阻斷2小時。用稀釋劑(4% BSA/0.1%吐溫20/0.1% Triton-X 100/PBS)以1:20稀釋獼猴血清(約4 μg/ml之獼猴C5濃度)且以20微升/孔添加至經PBST洗滌2次之Maxisorp板中。於室溫下培育1小時後，用PBST洗滌該等板3次且添加含有Fab片段或經純化之Fab的BEL溶解物並於室溫下培育1小時。再次洗滌板且添加偵測抗體抗HIS6-POD(Roche #1965085)。添加POD受質可溶性BM Blue(Roche Applied Science)且用1 M H_2SO_4停止反應。使用BMG讀取裝置於450 nm下讀取吸光度。

實例4：親和力成熟

1. 構建所選C5結合Fab之親和力成熟文庫

爲增加所選抗體片段之親和力及生物活性，使用三聚核苷酸定

向誘變、藉由卡匣誘變使L-CDR3及H-CDR2區同時最佳化(參見例如Virnekas等人，Nucleic Acids Res. 22:5600-5607 (1994))，同時保持構架區恆定。在針對親和力成熟選殖之前，經由XbaI/EcoRI將所有親本Fab片段自相應表現載體(pMORPH®x9_MH)轉移於CysDisplayTM載體pMORPH®25中。藉由移除一個干擾文庫選殖以便H-CDR2最佳化的BssHII位點來由HuCAL GOLD®呈現載體pMORPH®23形成pMORPH®25。爲了最佳化親本Fab之L-CDR3，藉由BpiI/SphI移除結合物之輕鏈(405 bp)的L-CDR3、構架4及恆定區且用多樣化L-CDR3之譜系以及構架4及恆定域置換。

根據不同選擇標準將10個親本C5結合Fab分成7個池且僅將具有相同構架之Fab放在一起：(1)MOR07086；(2)MOR06525+6756(相同構架)；(3)MOR06757；(4)MOR06763；(5)MOR07087；(6)MOR07091+7092(相同構架)；(7)MOR07093+7094(相同構架)。

用3至5倍莫耳過量之帶有多樣化L-CDR3的插入片段使約1.5 μg單一Fab載體片段與Fab池接合。在第二文庫設定中，使H-CDR2(XhoI/BssHII)多樣化，同時保持連接構架區恆定。爲了監測選殖效率，用模擬物置換親本H-CDR2，隨後將多樣化H-CDR2卡匣選殖於其中。

將不同文庫之接合混合物電穿孔於大腸桿菌TOP10 F'細胞(Invitrogen)中，產生2×10^7至2×10^8個獨立群落。擴增該等文庫。對於品質對照而言，每個文庫隨機選取多個單一純系且使用引子CFR84(VL)及OCAL_Seq_Hp(VH)進行定序。

如上文所述，產生7個成熟亞池且在隨後選擇過程中保持獨立。

藉由標準選殖程序產生14個不同親和力成熟文庫(各先導或池爲1個LCDR3及1個HCDR3文庫)且將多樣化純系於電感受態大腸桿菌TOP10F'細胞中轉型。文庫尺寸良好，在2×10^7-5×10^8之範圍內。隨機

選取之純系的定序顯示100%之多樣化。未發現親本結合物，而發現所有相應親本輸入結合物之衍生物。最後，分別製備所有14個文庫之噬菌體。

表2：成熟文庫之概述

MOR0	成熟	VH/VL 類型	文庫尺寸
6757	HCDR2	VH3	3.70x10E7
6763	HCDR2	VH3	4.95x10E7
7086	HCDR2	VH1A	1.58x10E8
7087	HCDR2	VH1A	7.85x10E7
6525 + 6756	HCDR2	VH5	5.22x10E7
7091+ 7092	HCDR2	VH5	3.51x10E7
7093 + 7094	HCDR2	VH2	2.01x10E7
6757	LCDR3	Vκ1	1.89x10E7
6763	LCDR3	Vλ2	7.35x10E7
7086	LCDR3	Vλ3	7.54x10E7
7087	LCDR3	Vκ1	5.46x10E7
6525 + 6756	LCDR3	Vλ2	8.50x10E7
7091+ 7092	LCDR3	Vλ3	4.93x10E8
7093 + 7094	LCDR3	Vλ2	1.33x10E8

2. 製備用於親和力成熟之抗體-噬菌體

在含有34 μg/ml氯黴素及1%葡萄糖(2×YT-CG)之2×YT培養基中擴增HuCAL®突變文庫。於0.5之OD600 nm下用VCSM13輔助噬菌體感染(於37℃下30分鐘，不震盪；於37℃下以250 rpm震盪30分鐘)後，使細胞旋轉沈降(4120×g；5分鐘；4℃)，再懸浮於2×YT/34 μg/ml氯黴素/50 μg/ml卡那黴素/0.25 mM IPTG中且於22℃下生長隔夜。使噬菌體自上清液中以PEG法沈澱兩次，再懸浮於PBS中且用於如下所述之成熟淘選。

3. 針對生物素標記C5蛋白質進行標準溶液成熟淘選

使如上文所述自所產生之親和力成熟文庫中救出之約10^{12}個噬菌體經受在極嚴格條件下執行之淘選以選擇親和力改良之C5特異性Fab。

使用生物素標記人類C5或替代性生物素標記人類及獼猴C5蛋白質執行使用各別噬菌體池之溶液淘選。爲了增加淘選嚴格度及選擇改良之解離速率，降低抗原濃度且應用長洗滌時間(洗滌條件列於表3中)。

表3：在溶液成熟淘選之各輪選擇中增強之洗滌條件

選擇輪次	洗滌條件(經修改：嚴格)
第一輪	• 4×PBS/0.05%吐溫，在旋轉器上5分鐘 • 3×PBS/0.05%吐溫，在旋轉器上15分鐘→將捕捉有抗原及噬菌體之磁性珠粒轉移至新鮮阻斷之管中 • 4×PBS，快速 • 3×PBS，在旋轉器上5分鐘→將捕捉有抗原及噬菌體之磁性珠粒轉移至新鮮阻斷之管中
第二輪	• 3×PBS/0.05%吐溫，快速 • 7×PBS/0.05%吐溫，在旋轉器上15分鐘→將捕捉有抗原及噬菌體之磁性珠粒轉移至新鮮阻斷之管中 • 3×PBS，快速 • 7×PBS，在旋轉器上15分鐘→將捕捉有抗原及噬菌體之磁性珠粒轉移至新鮮阻斷之管中
第三輪	• 5×PBS/0.05%吐溫，快速 • 8×PBS/0.05%吐溫，在旋轉器上15分鐘 • 1×PBS/0.05%吐溫，在旋轉器上隔夜 • 3×PBS/0.05%吐溫，快速 • 6×PBS/0.05%吐溫，在旋轉器上15分鐘→將捕捉有抗原及噬菌體之磁性珠粒轉移至新鮮阻斷之管中 • 5×PBS，快速 • 8×PBS，在旋轉器上15分鐘→將捕捉有抗原及噬菌體之磁性珠粒轉移至新鮮阻斷之管中

於室溫下將預阻斷之噬菌體(於室溫下培育1小時之與2×Chemiblocker的1:2混合物)與低濃度之生物素標記C5蛋白質一起培育1-2小時。淘選策略類似於上述標準溶液淘選。於室溫下經由C5之生物素部分將噬菌體抗原複合物捕捉於預阻斷之抗生蛋白鏈菌素磁性珠粒上30分鐘。接著與正常淘選相比，更嚴格地洗滌珠粒。如上文所述執行噬菌體之溶離及擴增。

以與第一輪相同之方式，但在更高嚴格洗滌條件及更降抗原濃度下執行第二及第三輪選擇。對於各抗體先導或池而言，執行多次不同淘選。對於各淘選策略而言，應用不同嚴格條件。淘選策略總結於表4中。

表4：針對生物素標記人類C5及生物素標記獼猴C5之溶液成熟淘選1783及1784的概述

淘選#	文庫	淘選模式	抗原 第一輪	抗原 第二輪	抗原 第三輪	抗原 濃度	洗滌
1783.1	MOR06525+6756 HCDR2	溶液抗生蛋白鏈菌素珠粒	人類C5	人類C5	人類C5	50 nM人類/5 nM人類/0.25 nM人類	經修改(更嚴格)
1783.2	MOR07086 HCDR2						
1783.3	MOR06763 HCDR2						
1783.4	MOR07087 HCDR2						
1783.5	MOR06525+6756 LCDR3						
1783.6	MOR07086 LCDR3						
1783.7	MOR06763 LCDR3						
1783.8	MOR07087 LCDR3						
1783.9	MOR06525+6756 HCDR2	溶液抗生蛋白鏈菌素珠粒	人類C5	獼猴C5	人類C5	25 nM人類/5 nM獼猴/0.25 nM人類	經修改(更嚴格)
1783.10	MOR07086 HCDR2						
1783.11	MOR06763 HCDR2						
1783.12	MOR06525+6756 LCDR3						
1783.13	MOR07086 LCDR3						
1783.14	MOR06763 LCDR3						
1784.1	MOR06757 HCDR2	溶液抗生蛋白鏈菌素珠粒	人類C5	人類C5	人類C5	50 nM人類/5 nM人類/0.25 nM人類	經修改(更嚴格)
1784.2	MOR07091+7092 HCDR2						
1784.3	MOR07093+7094 HCDR2						
1784.4	MOR06757 LCDR3						
1784.5	MOR07091+7092 LCDR3						
1784.6	MOR07093+7094 LCDR3						
1784.7	MOR06757 HCDR2	溶液抗生蛋白鏈菌素珠粒	人類C5	獼猴C5	人類C5	25 nM人類/5 nM獼猴/0.25 nM人類	經修改(更嚴格)
1784.8	MOR07091+7092 HCDR2						
1784.9	MOR07093+7094 HCDR2						
1784.10	MOR07087 HCDR2						
1784.11	MOR06757 LCDR3						
1784.12	MOR07091+7092 LCDR3						
1784.13	MOR07093+7094 LCDR3						
1784.14	MOR07087 LCDR3						

成熟淘選後，將富集之噬菌體池次選殖於pMORPH®x9_MH表現載體中。

4. 最佳化VL(L-CDR3)與最佳化VH(H-CDR2)之交叉組合

爲進一步改良親和力及效能，將來源於相同親本純系之成熟抗

體之獨立最佳化重鏈及輕鏈組合(參見例如Rauchenberger等人，J. Biol. Chem. 278:38194-38205 (2003)；Chen等人，J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)；及Schier等人，J. Mol. Biol. 263:551-567 (1996))。對源自相同親本純系之結合物應用此程序(稱爲交叉選殖)。

5. 親和力篩檢及成熟淘選結果

以細菌溶解物形式篩檢所有淘選所產生之總共2640個純系以改良針對人類C5的親和力。藉由溶液平衡滴定(SET)估計初始親和力。基於其所估計之親和力，對源自各親本Fab或Fab池之純系進行定序。表5顯示對於各淘選條件而言經定序之純系之數目及所獲得之獨特序列之數目。

表5：選用於序列分析之親和力改良純系的概述

親本/成熟	抗原	經定序之純系	獨特序列	獨特序列之親本序列
MOR06525 + 6756 HCDR2	人類/人類/人類	10	9	6525
MOR07086 HCDR2	人類/人類/人類	10	4	7086
MOR06763 HCDR2	人類/人類/人類	22	10	6763(8x), 7086(2x)
MOR07087 HCDR2	人類/人類/人類	10	4	7087
MOR06757 HCDR2	人類/人類/人類	10	0	
MOR07091 + 7092 HCDR2	人類/人類/人類	24	7	7092
MOR07093 + 7094 HCDR2	人類/人類/人類	10	10	7093
MOR06525 + 6756 LCDR3	人類/人類/人類	20	5	6756
MOR07086 LCDR3	人類/人類/人類	10	5	7086
MOR06763 LCDR3	人類/人類/人類	10	8	7086
MOR07087 LCDR3	人類/人類/人類	6	1	7086
MOR06757 LCDR3	人類/人類/人類	16	0	
MOR07091 + 7092 LCDR3	人類/人類/人類	6	6	7091(1x), 7092(5x)
MOR07093 + 7094 LCDR3	人類/人類/人類	10	9	7094
MOR06525 + 6756 HCDR2	人類/獼猴/人類	10	8	6525
MOR07086 HCDR2	人類/獼猴/人類	10	6	7086
MOR06763 HCDR2	人類/獼猴/人類	22	5	6763
MOR06757 HCDR2	人類/獼猴/人類	15	2	6757
MOR07091 + 7092 HCDR2	人類/獼猴/人類	15	6	7091(3x), 7092(3x)
MOR07093 + 7094 HCDR2	人類/獼猴/人類	10	10	7093
MOR07087 HCDR2	人類/獼猴/人類	10	6	7087(5x), 7086(1x)
MOR06525 + 6756 LCDR3	人類/獼猴/人類	12	0	
MOR07086 LCDR3	人類/獼猴/人類	10	1	7086
MOR06763 LCDR3	人類/獼猴/人類	10	0	
MOR06757 LCDR3	人類/獼猴/人類	9	1	7094
MOR07091 + 7092 LCDR3	人類/獼猴/人類	11	9	7091(6x), 7092(3x)
MOR07093 + 7094 LCDR3	人類/獼猴/人類	10	7	7094
MOR07087 LCDR3	人類/獼猴/人類	10	0	
總和		338	139	

6. 對親和力最佳化Fab進行序列分析及選擇以用於產生蛋白質

藉由回收所有10個親本Fab之衍生物來維持良好多樣性。測定188個HCDR2改良純系之重鏈(VH)及150個改良LCDR3純系之輕鏈(VL)可變區之核苷酸序列。選擇87個獨特HCDR2及52個獨特LCDR3序列以便詳細分析成熟CDR中之序列多樣性。進一步表徵中省略CDR中含有可能糖基化位點之Fab。

VH及VL序列分析及親和力資料顯示所有10個親本Fab產生親和力改良之後繼者。親本Fab MOR06525、MOR06757、MOR06763、MOR07087及MOR07094僅產生HCDR2改良純系且親本MOR06756及MOR07093僅產生LCDR3改良純系。對於VH與VL而言，MOR07086、MOR07091及MOR07092具有成熟純系。此後者允許VH與VL成熟鏈之交叉選殖。自所有資料可見，選擇60個具有最佳親和力及成熟CDR中具有最高多樣性之純系進行Fab表現。所選VH及VL胺基酸以及核苷酸序列列於表1中。

實例5：IgG轉化

1. 轉化爲人類IgG2形式

爲表現全長免疫球蛋白(Ig)，將重鏈(VH)及輕鏈(VL)之可變域片段自pMORPH®×9_MH Fab表現載體次選殖於人類IgG2之pMORPH®2_h_Ig載體系列內。使用限制酶MfeI及BlpI將VH域片段次選殖於pMORPH®2_h_IgG2中。VL域片段次選殖於pMORPH®2_h_Igκ中係經由EcoRV及BsiWI位點執行，而次選殖於pMORPH®2_h_Igλ2中係使用EcoRV及HpaI進行。

使所有10個親本Fab(MOR06525、6756、6757、6763、7086、7087、MOR07091、7092、7093及7094)轉化爲人類IgG2。亦表現該等IgG。

2. 轉化爲人類IgG1AA形式

爲表現全長免疫球蛋白，將Fab重鏈(VH)及輕鏈(VL)之可變域片

段自Fab表現載體次選殖於IgG1表現載體中。使用限制酶MfeI及BlpI將VH域片段次選殖於pMORPH®2_h_IgG1AA中，其中位置234及235處之白胺酸突變爲丙胺酸以消除FcRγ結合並削弱效應功能。使用限制酶EcoRV及HpaI將VL域片段次選殖於pMORPH®2_h_Igλ2中。

將以下具有所需概況之成熟Fab次選殖於人類IgG1AA形式中：MOR07832、7834、7872、7876、7829、7871、7865、7873、7830、7878、7910。IgG層面上之交叉選殖係藉由用輕鏈與重鏈構築體之組合轉染細胞來達成。舉例而言，MOR08114爲來自MOR07829之生殖系化重鏈與來自MOR07871之生殖系化輕鏈的產物。表6總結最相關交叉選殖之生殖系化IgG。

表6：最相關交叉選殖之生殖系化IgG的概述

MOR0編號	生殖系化 VH/VL	VH/VL		成熟CDR		形式
		VH	VL	成熟VH	成熟VL	
8114	是	7829	7871	7091/HCDR2	7091/LCDR3	hulg1AA
8125	是	7091	7873	-	7091/LCDR3	hulg1AA
8126	是	7829	7873	7091/HCDR2	7091/LCDR3	hulg1AA
8127	是	7830	7873	7091/HCDR2	7091/LCDR3	hulg1AA
8128	是	7092	7878	-	7092/LCDR3	hulg1AA
8129	是	7909	7092	7092/HCDR2	-	hulg1AA
8130	是	7909	7878	7092/HCDR2	7092/LCDR3	hulg1AA
8131	是	7910	7092	7092/HCDR2	-	hulg1AA
8132	是	7910	7878	7092/HCDR2	7092/LCDR3	hulg1AA

3. 人類IgG之短暫表現及純化

用等莫耳比率之IgG重鏈及輕鏈表現載體DNA轉染真核HKB11細胞及HEK293細胞。在轉染後3或7天收集細胞培養物上清液且進行標準蛋白質A親和層析(rProteinA FF或MabSelect SURE, GE Healthcare)。如未另外規定，執行緩衝液與1×杜貝科氏PBS(pH 7.2，Invitrogen)之交換且對樣品進行無菌過濾(0.2 μm)。在變性、還原及非還原條件下，以SDS-PAGE或使用Agilent BioAnalyzer且在天然狀態下藉由HP-SEC分析IgG之純度。

實例6：生殖系化

經由定點誘變，使用QuickChange®定點誘變套組(Stratagene)使IgG構築體生殖系化。使MOR08111 Vλ2之N末端DI變爲ES以匹配人類生殖系序列以及避免末端Q(N末端Q可形成焦麩醯胺酸)。使MOR08110 Vλ3、MOR08113 Vλ3及MOR08114 Vλ3之N末端DI生殖系化爲人類λ3基因中最常見之序列SY。使MOR08111 VH2之N末端QVQ生殖系化爲EVT以匹配λ2基因且避免末端Q。亦使MOR08109 VH5、MOR08110 VH5、MOR08113 VH5及MOR08114 VH5中之N末端Q突變爲E。

合成MOR08109 Vλ3之構架序列以匹配人類λ3j基因且使用NheI及HpaI限制性位點選殖於表現載體中。抗體可變域與其相應最緊密相關人類生殖系序列之序列比對顯示於圖1中。

實例7：親和力測定

1. 使用表面電漿共振(Biacore)測定抗人類C5抗體之Kon/Koff及K_D

經測定，用於將Fab固著於Biacore晶片之抗Fab抗體不同程度地影響各Fab對人類C5之結合親和力，以致難以將Fab互相比較。對IgG抗體執行Biacore分析。

使用標準EDC-NHS胺偶合化學作用，用含於10 mM乙酸鹽緩衝液中之50 μg/ml山羊抗人類Fc抗體(500-2000 RU)塗布CM4晶片。在接觸時間內，在10 μl/min恆定流速之HBS-EP緩衝液中，各種抗人類C5 IgG被捕捉於該晶片上，從而產生約20 RU之配位體密度。捕捉抗hu C5 IgG後，注射0.156 nM至2.5 nM範圍內之不同濃度的人類或獼猴C5。完成各循環，其中2個再生步驟使用磷酸進行。所有試驗條件均於25℃下、於1×HBS-EP緩衝液中進行。藉由雙重參考、扣減參考流槽之折射率值及無分析物之結合步驟調整所得信號。於10 Hz下收集數據且使用Biacore T100評估軟體1.1版(GE)加以分析。此程式使用全

面擬合分析方法測定各相互作用之速率及親和力常數。

量測抗體之特異性。較佳地，結合人類及獼猴C5的Kon及Koff值爲如下：Kon > 1×10^{5}，Koff < 1×10^{-4}。用Biacore對生殖系化IgG執行此等量測且所得數據列於表7中。

表7：用Biacore測定之生殖系化IgG之K_D、Kon及Koff值

抗C5最終IgG	C5樣品	ka [1/Ms]	kd [1/s]	KD [pM]
MOR08109	人類C5	2.13E+06	2.56E-05	12
	獼猴C5	1.23E+06	4.49E-05	37
MOR08110	人類C5	4.15E+06	4.69E-05	12
	獼猴C5	1.81E+06	9.24E-05	60
MOR08111	人類C5	1.00E+06	3.07E-05	31
	獼猴C5	8.91E+05	1.28E-04	144
MOR08113	人類C5	2.51E+06	6.77E-05	28
	獼猴C5	1.53E+06	1.27E-04	83
MOR08114	人類C5	2.09E+06	3.12E-05	15
	獼猴C5	1.06E+06	3.13E-05	31
5G1.1	人類C5	1.29E+06	7.22E-05	56

2. 使用溶液平衡滴定法(SET)測定經純化之Fab或Fab細菌溶解物(Meso Scale Discovery(MSD))之皮莫耳(Picomolar)親和力

藉由溶液平衡滴定法(SET)測定K_D時，使用Fab蛋白質之單體部份(至少90%單體含量，藉由分析型SEC分析；Superdex75, Amersham Pharmacia)。在溶液狀態下測定親和力基本上如文獻(Friguet等人，J. Immunol Methods 77:305-319 (1985))中所述執行。爲了改良SET方法之靈敏度及精確度，由典型ELISA轉變爲基於ECL之技術(Haenel等人，Anal Biochem 339:182-184 (2005))。

根據製造商說明書，用ECL Sulfo-TAGTM NHS-酯(Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, USA)標記1 mg/ml山羊抗人類$(Fab)_2$片段

特異性抗體(Dianova)。在聚丙烯微量滴定板中進行實驗且使用具有0.5% BSA及0.02%吐溫20之PBS pH 7.4作爲檢定緩衝液。未經標記之抗原以至少10倍於K_D之濃度開始連續稀釋2^n倍。使用無抗原之孔測定Bmax值；使用既無抗原亦無Fab之孔測定背景。添加例如10 pM Fab(在60 μl最終體積中之最終濃度)後，於室溫下培育混合物隔夜。所施加之Fab濃度類似於或低於預期K_D。

用0.2 μg/ml生物素標記人類C5(30微升/孔)塗布抗生蛋白鏈菌素MSD板且用5% BSA之PBS溶液阻斷。隨後，將平衡樣品轉移至彼等板中(每孔30微升)且培育20分鐘。洗滌後，將1:1500最終稀釋的30微升/孔之標記ECL Sulfo標記之偵測抗體(山羊抗人類(Fab)2)添加至MSD板中且在Eppendorf震盪器(700 rpm)上培育30分鐘。

洗滌及添加30微升/孔具有界面活性劑之MSD讀取緩衝液T後，使用Sector Imager 6000(Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, USA)偵測電化學發光信號。

用XLfit(IDBS)軟體，應用定製擬合模型評估數據。爲評估數據，亦即測定Fab分子之K_D，使用以下擬合模型(Abraham等人之模型16，根據等人修改，200515)：y=Bmax-(Bmax/(2*cFab)*(x+cFab+K_D-sqrt((x+cFab+K_D)*(x+cFab+K_D)-4*x*cFab)))；cFab：所施加之Fab濃度；x：所施加之全部可溶性抗原濃度(結合位點)；sqrt：平方根。使用上述檢定條件，在溶液狀態下測定親和力最佳化之C5結合Fab的(單體)親和力。

親本Fab

爲了進一步表徵C5結合抗體，測定親本Fab對人類C5之親和力。因爲表徵主要爲溶血檢定中之功效，所以僅對最相關Fab進行親和力量測。爲可靠地測定單價親和力，僅使用在定性尺寸排阻層析法中顯示≥90%單體部分之Fab批料進行量測。

進入親和力成熟之10個親本Fab之親和力總結於表8中。親和力範圍爲72 pM至3.7 nM。

表8：用SET測定之10個親本Fab之親和力

	SET	
MOR0 編號	KD [pM]	(n = 1)
6525	72	
6756	1521	
6757	1186	
6763	820	
7086	108	
7087	3793	
7091	324	
7092	229	
7093	576	
7094	1364	
3207 (陰性對照物)	不結合	

成熟Fab

用SET量測經純化之Fab對人類C5之單價親和力。親和力處於低pM範圍內且MOR07086、7091、7092及7093之衍生物獲得較佳親和力。隨後量測此等衍生物對獼猴C5之親和力顯示親和力處於中至低pM範圍內。

該親和力成熟方法非常成功，從而產生親和力顯著改良之結合物譜系。表9總結改良最佳之結合物對人類及獼猴C5之親和力。某些Fab對人類C5之K_D≤30 pM且對獼猴C5之K_D≤150 pM。

表9：親和力改良最佳之Fab對人類及獼猴C5之親和力的概述

MOR	成熟	人類C5之SET (n=1-2) KD [pM]	獼猴C5之SET (n=1) KD [pM]	MOR	成熟	人類C5之SET (n=1-2) KD [pM]	獼猴C5之SET (n=1) KD [pM]
6525		273 / 29		7871	LCDR3	3	4
7813	HCDR2	437		7872	LCDR3	2	3
7814	HCDR2	137		7873	LCDR3	13 / 13	6
7816	HCDR2	116		7874	LCDR3	35	8
6757		3650 / 1245		7092		96	481
7818	HCDR2	491	70	7831	HCDR2	10	36
7907	HCDR2	179		7832	HCDR2	4	13
6763		673 / 962		7909	HCDR2	7	18
7820	HCDH2	62		7910	HCDR2	27	31
7086		12 / 65	10	7876	LCDR3	78	60
7821	HCDR2	7	39	7877	LCDR3	29	144
7822	HCDR2	5	14	7878	LCDR3	33	70
7823	HCDR2	5	15	7879	LCDR3	25	122
7824	HCDR2	55 / 130		7093		431 / 992	3146
7864	LCDR3	22	974	7833	HCDR2	47	107
7865	LCDR3	10	88	7834	HCDR2	4	15
7866	LCDR3	10	191	7835	HCDR2	29	28
7867	LCDR3	19	154	7836	HCDR2	11	
7868	LCDR3		384	7890	HCDR2	46	
7869	LCDR3	2	83	7094			
7870	LCDR3	12	500	7880	LCDR3	13	13
7087		120		7881	LCDR3	88	
7827	HCDR2	361		7882	LCDR3	70	
7828	HCDR2	2477 / 1730		7883	LCDR3	49	
7091		135 / 138	704	7884	LCDR3	83	
7829	HCDR2	429	116	7885	LCDR3	35	
7830	HCDR2	399	75	標準人類 C5 之 KD<30Pm; cy C5<150pM			
7908	HCDR2	15*	39*	*散射（量測不可靠）			

3. 使用溶液平衡滴定法(SET)測定IgG分子之K_D

如下文所述用SET測定生殖系化IgG(人類IgG1AA形式)對人類及獼猴C5之親和力。2次獨立量測之間類似的數據集顯示先導IgG對人類C5之親和力比參考IgG 5G1.1高(參見美國專利第6,355,245號)。最終IgG對人類C5之親和力在1 pM至14 pM之範圍內且對獼猴C5之親和力在3 pM至29 pM之範圍內。

表10：用SET測定最終先導IgG(人類IgG1AA形式)之K_D值

		第一次量測		第二次量測	
		人類C5	獼猴C5	人類C5	獼猴C5
		KD [pM]	KD [pM]	KD [pM]	KD [pM]
生殖系化人類 IgG1AA	MOR08109	4	13	2	6
	MOR08110	7	18	3	8
	MOR08111	5	14	3	17
	MOR08113	14	29	8	16
	MOR08114	1	5	2	4
hu IgG2/4 (參考IgG)	5G1.1	24	不結合	19	不結合

藉由溶液平衡滴定法(SET)測定K_D時，使用IgG蛋白質之單體部分(至少90%單體含量，藉由分析型SEC MALS分析；Tosoh TSKgel G3000SWXL, Wyatt Treos miniDAWN)。在溶液狀態下測定親和力基本上如文獻(Friguet等人，J. Immunol Methods 77:305-319 (1985))中所述執行。爲了改良SET方法之靈敏度及精確度，由典型ELISA轉變爲基於ECL之技術(Haenel等人，Anal Biochem 339:182-184 (2005))。

根據製造商說明書，用ECL Sulfo-TAGTM NHS-酯(Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, USA)標記1 mg/ml山羊抗人類片段$(Fab)_2$特異性抗體(Dianova)。在聚丙烯微量滴定板中進行實驗且使用具有0.5% BSA及0.02%吐溫20之PBS pH 7.4作爲檢定緩衝液。將未經標記之抗體以至少10倍於K_D之濃度開始分別連續稀釋2n或1.75n倍。使用無抗原之孔測定Bmax值；使用既不含有抗原亦不含有IgG之孔測定背景。添加例如10 pM IgG(在60 µl最終體積中之最終濃度)後，於室溫下培育混合物隔夜。所施加之IgG濃度類似於或低於預期K_D。

用0.2 µg/ml生物素標記人類C5(30微升/孔)塗布抗生蛋白鏈菌素MSD板且用5% BSA之PBS溶液阻斷。隨後，將平衡樣品轉移至彼等

板中(每孔30微升)且培育20分鐘。洗滌後，將1:1500最終稀釋的30微升/孔之標記ECL Sulfo-tag標記之偵測抗體(山羊抗人類$(Fab)_2$)添加至MSD板中且在Eppendorf震盪器(700 rpm)上培育30分鐘。

在洗滌及添加30微升/孔具有界面活性劑之MSD讀取緩衝液T後，使用Sector Imager 6000(Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, USA)偵測電化學發光信號。

用XLfit(IDBS)軟體，應用定製擬合模型評價數據。評價數據時，亦即測定IgG分子之K_D時，使用以下IgG擬合模型(根據Piehler等人，199717修改)：y=Bmax/(cIgG/2)*

(cIgG/2-((x+cIgG+K_D)/2-((x+cIgG+K_D)^2/4-x*cIgG^0.5)^2/

(2*IgG))；cIgG=所施加之IgG濃度，完整分子(無結合位點)；x=所施加之全部可溶性抗原濃度(結合位點)；sqrt：

平方根。

實例8：藉由溶血檢定進行表徵

溶血檢定爲一種基本功能性檢定，其測試補體活化且已用於評價抗人類C5 mAb及Fab分子阻斷紅血球(RBC)藉由補體路徑溶解之能力(參見例如Evans等人，Mol. Immunol 32: 1183-1195 (1995)；Thomas等人，Mol Immunol 33:1389-1401 (1996)；Rinder等人，J Clin Invest 96:1564-1572 (1995))。簡言之，對於典型路徑檢定而言，使用致敏紅血球作爲標靶以便藉由血清中存在的補體蛋白質溶解。此檢定適用於表徵及篩檢高親和力抗人類C5 mAb。

1. 典型路徑

用冷明膠佛羅拿(veronal)緩衝液(GVB++)洗滌預定數目之雞紅血球四次且再懸浮至5×10^7個細胞/毫升。爲使細胞致敏，將兔抗chRBC IgG添加至RBC細胞懸浮液中至1 μg/ml IgG之最終濃度。於冰上培育15分鐘後，將致敏chRBC離心，用GVB++洗滌兩次且稀釋至8.33×10^7

個細胞/毫升。

使用圓底96孔板進行溶血檢定。用GVB++緩衝液稀釋抗體且添加至各孔中(計算C5結合Ab之所需濃度時，應認爲樣品被稀釋爲添加血清時的兩倍)。將50 μl 40%人類血清(於GVB++中稀釋)添加至50 μl抗體稀釋液中，使得最終血清檢定濃度爲20%。

如此處所述製備對照孔及空白孔：對照孔：i)0%溶解對照物→100 μl GVB++；ii)100%溶解對照物→100 μl 0.1% NP-40；iii)20%血清對照物→100 μl 20%血清(0%Ab對照物)。空白孔：i)20%血清空白→100 μl 20%血清；ii)GVB++空白→100 μl GVB++；iii)NP-40空白→100 μl 0.1% NP-40。

將2.5×10^6個(30 μl)致敏chRBC/孔添加至所有樣品及對照孔中。向空白孔中添加PBS而非細胞。於37℃下培育檢定板30分鐘，離心(2.000 rpm，5分鐘)且將85 μl上清液轉移至新的平底96孔板中。將該新板離心(2.000 rpm，3分鐘)以除去任何氣泡。藉由於415 nm下讀取吸光度來量測血色素釋放。使用以下計算算法，相對於對照孔及空白孔計算溶血百分數：

$$\text{溶血\%} = 100 \times \frac{\text{OD樣品} - \text{OD陰性對照物}}{\text{OD陽性對照物} - \text{OD陰性對照物}}$$

其中：

$$\text{OD樣品} = [\text{平均OD}_{\text{樣品}}] - [\text{平均OD}_{\text{20\%血清空白}}]$$

$$\text{OD陰性對照物} = [\text{平均OD}_{\text{0\%溶血}}] - [\text{平均OD}_{\text{GVB++空白}}]$$

$$\text{OD陽性對照物} = [\text{平均OD}_{\text{100\%溶血}}] - [\text{平均OD}_{\text{NP-40空白}}]$$

使用此程序可鑑別能夠抑制紅血球溶解之抗人類C5抗體。爲針

對與獼猴C5之交叉反應性進行篩檢，使用5%獼猴血清執行典型路徑。

2. 替代路徑

經歷替代路徑之溶血檢定以類似於典型路徑溶血檢定之方式進行。在替代路徑中，使用兔RBC細胞且無需使細胞致敏。兔RBC與雞RBC之不同之處在於其對補體替代路徑所引起之溶解敏感。

因爲替代路徑之C5轉化酶具有Mg++依賴性且典型路徑之C5轉化酶具有Ca++依賴性，所以操作緩衝液爲補充有10 mM EGTA及5 mM Mg++之GVB++。

替代路徑之溶血檢定使用以下進行：i)20%人類血清、ii)添加至20%人類C5耗乏血清中之100 pM人類C5、iii)添加至20%人類C5耗乏血清中之0.025%獼猴血清、iv)添加至20%人類C5耗乏血清中之100 pM獼猴C5、v)10%獼猴血清。使用此等設定篩檢對人類及獼猴C5蛋白質具有高親和力之抗體，從而能夠極有效地抑制由替代補體路徑所誘導之紅血球溶解。

3. 使用親本Fab之溶血檢定

使用溶血檢定作爲基本生物功能性檢定以評價抗人類C5 mAb阻斷補體介導之紅血球溶解的能力。C5轉化酶使C5裂解爲C5a肽及C5b片段，C5b片段隨後併入攻膜複合物(MAC)中，導致細胞溶解。由C3bC4bC2a複合物所形成之典型路徑之C5轉化酶的結構與由C3bC3bBb複合物所形成之替代路徑之C5轉化酶的結構不同。HuCAL GOLD®所產生之抗體對典型路徑與替代路徑皆具有抑制性，但主要對替代路徑具有抑制性，主要因爲替代路徑(因子H、因子B及因子H相關基因)牽涉AMD。

典型及替代路徑檢定係使用20%人類血清(約80 nM C5)執行。爲增加替代路徑檢定之靈敏度，開發新檢定形式。將10-100 pM經純化

之人類C5或0.025%獼猴血清(約100 pM獼猴C5)添加至人類C5耗乏血清(但含有所有其他血清及補體組份)中。

圖2顯示在添加至人類C5耗乏血清中之10 pM與100 pM經純化之人類C5之間可觀察到相當大的溶血。將獼猴血清添加至人類C5耗乏血清中以測試交叉反應性。圖3顯示添加至人類C5耗乏血清中之0.025%獼猴血清(約100 pM C5)恢復溶血活性。

典型路徑

以典型路徑(20%人類血清)進行第一次Fab選擇。61個經純化之親本Fab中約一半爲典型路徑之弱至強抑制劑。最佳抑制性Fab之IC_{50}值介於35 nM與900 nM之間。

所執行之檢定顯示一致的結果(如圖4中所示)。相對於對照孔及空白孔計算溶血%。Fab抑制之細胞溶解與由20%人類血清所引起之最大溶解相當(=100%)。使用不相關之人類Fab(母雞卵白溶菌酶結合物MOR03207)作爲陰性對照物且使用抗人類C5 IgG單株抗體(Quidel)作爲陽性對照物。圖4顯示使用最佳抑制性Fab之一實例。

替代路徑

進一步在替代路徑中評估在典型路徑中顯示抑制活性之Fab。使用100 pM經純化之人類C5或添加至人類C5耗乏血清中之0.025%獼猴血清進行溶血檢定。人類替代檢定之IC_{50}值介於0.1 nM與90 nM之間(使用最相關Fab之檢定實例顯示於圖5中)。

典型路徑之陽性對照物(抗人類C5抗體，Quidel)在替代路徑中不具有抑制性。因此，使用抗補體因子P抗體(Quidel)作爲陽性對照物。如圖5中所示，MOR07086具有最佳抑制活性且NVS數據揭示效能優於參考抗體5G1.1。

爲測試獼猴交叉反應性，使用添加至人類C5耗乏血清中之0.025%獼猴血清執行替代路徑之溶血檢定。因爲5G1.1不識別獼猴

C5，所以無法與5G1.1比較。使用抗因子P抗體作爲陽性對照物。檢定結果揭示最佳抑制性Fab之IC_{50}值介於0.1 nM與400 nM之間。又，MOR07086顯示最佳效能(圖6中所示)。

在典型路徑與替代路徑中皆注意到Fab之一致抑制活性。下表11總結最相關之22個Fab之溶血檢定結果。爲在不同實驗之間進行可靠比較，將由20%人類血清所引起之溶解校正爲100%。

表11：使用最相關Fab之溶血檢定總結

	MOR IC50 [nM]			NVS IC50 [nM]		
MOR-Nr	CP[人類]經校正	AP (0.1nM C5)[人類]經校正	AP (0.025%獼猴血清)[獼猴]經校正	CP[人類]經校正	AP (0.1nM C5)[人類]經校正	AP (0.025%獼猴血清)[獼猴]經校正
6525	190	15	11	185	7	5
6756	320	80	400	225	70	2500
6757	500	90	30	305	130	25
6763	250	45	110	195	20	360
6764	n.t.	50	n.t.	n.t	25	抑制30%
6776	>4000	40		n.t.	20*	抑制50%
6952	90	20	>1000	110	15	200
6961	100	25	600	85	15	30
7081	180	5	抑制40%	170	3	10
7082	70	2.5	1	90	1	1
7083	100	30	300	140	10	5
7084	120	10	1.2	160	5	1.5
7086	35	0.2 / 0.2	0.2 / 0.4	85	0.1	0.1
7087	>4000	50	100	775	10	1
7088	110	15	230	130	5	15
7089	150	75	900	250	20	50
7090	105	20	10	120	10	1
7091	82	7	40	110	3	4
7092	100	1	1.5	90	0.5	1.5
7093	>4000	7	190	230	5	15
7094				770	40	190
7095*	120*	0.5**	1.3**	n.t.		

*純度不同於MH

**同於pM×9_FS

4. 使用成熟Fab之溶血檢定

典型路徑

(1) 使用20%人類血清之典型路徑

在使用20%人類血清之典型路徑中測試成熟Fab。MOR07086、7091、7092及7093之衍生物顯示最高效能(IC_{50}值在低nM範圍內)。

MOR07091、7092及7093之子代顯示大幅改良之效能。圖7顯示使用MOR07086、7091、7092及7093之衍生物之溶血檢定實例。

(2) 使用5%獼猴血清之典型路徑

補體路徑之檢定亦在5%獼猴血清存在下進行以測試交叉反應性。MOR07086、7091、7092及7093之衍生物可極有效地抑制紅血球溶解。陰性對照物MOR03207(抗溶菌酶Fab)對補體路徑無影響。此等檢定之結果顯示於圖8中。

替代路徑

(1) 使用100 pM人類C5之替代路徑

在使用100 pM人類C5之替代路徑溶血檢定中測試成熟Fab。MOR06525、6757、6763及7087之一些衍生物與其親本相比顯示效能改良。MOR07086、7091、7092、7093及7094衍生之Fab顯示最高效能(IC_{50}值在低nM範圍內)。MOR07091、7092、7093及7094之子代顯示高度改良之效能，其中多者之效能高於參考抗體5G1.1。圖9顯示親和力成熟Fab及5G1.1之溶血檢定結果的實例。

(2) 使用20%人類血清之替代路徑

在使用20%人類血清之替代路徑溶血檢定中測試成熟Fab。MOR07086、7091、7092及7093衍生之Fab顯示最佳抑制活性。此等Fab中多者具有優於5G1.1之抑制活性。圖10顯示親和力成熟Fab及參考抗體5G1.1之溶血檢定結果的實例。

(3) 使用100 pM獼猴C5之替代路徑

在使用添加至20%人類C5耗乏血清中之100 pM獼猴C5之替代路徑溶血檢定中測試成熟Fab。MOR07091、7092及7093衍生之Fab顯示最佳抑制活性；5G1.1與獼猴C5無交叉反應。圖11顯示親和力成熟Fab之溶血檢定結果的實例。

5. 使用生殖系化IgG(人類IgG1AA形式)之溶血檢定

典型路徑

(1) 使用20%人類血清之典型路徑

於MOR下進行使用20%人類血清之典型路徑檢定。最終生殖系化hu IgGAA-MOR08109、8110、8113、8114之IC_{50}值優於或類似於參考IgG 5G1.1(參見圖12)。

(2) 使用5%獼猴血清之典型路徑

在使用5%獼猴血清之典型路徑中與5G1.1作比較並不適用，因爲此參考抗體不識別獼猴C5。除MOR08111外，最終生殖系化IgG可完全抑制由獼猴血清誘導之紅血球溶解。數據顯示於圖13中。

替代路徑

(1) 使用100 pM人類C5之替代路徑

在使用100 pM人類C5之替代路徑溶血檢定中測試生殖系化IgG。所有抗體均顯示有效抑制活性，其IC_{50}值介於28 pM與128 pM之間(MOR08111除外，參見圖14)，皆均等於或優於5G1.1。圖14顯示IgG之溶血檢定結果的實例。

(2) 使用20%人類血清之替代路徑及C5a產生ELISA

亦在使用20%人類血清之替代路徑溶血檢定中測試生殖系化IgG。所測試之抗體大部分達成完全抑制，其IC_{50}值低於80 nM。在此檢定中參考抗體5G1.1並不完全抑制溶血。圖15顯示IgG之溶血檢定結果實例。最終IgG抑制C5a產生類似於5G1.1(IC_{50}值在低nM範圍內)。

(3) 使用100 pM獼猴C5之替代路徑

用100 pM獼猴C5重構20%人類C5耗乏血清之替代路徑溶血檢定。生殖系化最終候選物針對獼猴C5之效能在針對人類C5之效能之5倍內(IC_{50}值在低pM範圍內)。

(4) 使用10%獼猴血清之替代路徑

在使用10%獼猴血清([C5]約40 nM)之替代路徑之溶血檢定中，生

殖系化候選物之效能類似於人類血清之效能(成功標準爲效能比使用人類C5之功能性檢定之效能弱不超過1/5)。

實例9：C5a產生ELISA

開發C5a-des-Arg ELISA來量測溶血期間之C5a產生以證實在溶血檢定中具抑制性之抗體亦抑制C5裂解爲C5a及C5b。

用1 μg/ml含於塗布緩衝液(碳酸氫鹽，pH 9.5-9.8)中的小鼠抗人類C5a-des-Arg(US Biologics)以100微升/孔塗布Maxisorp板且於4℃下培育隔夜。用PBST洗滌3次後，於室溫下用300微升/孔稀釋劑(Synblock, AbD Serotec)阻斷板2小時。吸出阻斷溶液後，於室溫下將100 μl樣品或經稀釋劑稀釋之標準物培育1小時。如下製備標準物：以20 ng/ml標準物(rC5a-des-Arg)作爲起始物且依7點曲線製備1:4連續稀釋液。溶血檢定之樣品於稀釋劑中1:5稀釋(溶血檢定上清液應儲存於-80℃下直至用於C5a ELISA中)。期間，用PBST洗滌板3次。添加100微升/孔之0.4 μg/ml於稀釋劑中稀釋之偵測抗體(生物素-山羊抗人類C5a，R&D Systems)且於室溫下培育1小時後，添加100微升/孔於HRP稀釋劑(聚HRP稀釋劑)中1:5000稀釋之Strep-HRP(聚HRP抗生蛋白鏈菌素)歷時30分鐘。用PBST洗滌4次後，添加100微升/孔TMB受質(Ultra TMB受質溶液)歷時5-10分鐘。用50微升/孔中止溶液(2N H_2SO_4)中止反應。讀取吸光度(A450-A570)且使用SoftMax Pro分析數據。

測試成熟Fab在溶血期間之C5a產生以證實抑制活性歸因於阻斷C5裂解爲C5a及C5b。使用20%人類血清之溶血檢定的上清液來定量C5a之形成。

所測試之全部Fab均使C5a含量降至基線。圖16顯示C5a ELISA結果之實例。

實例10：對人類C3、C4、C5及獼猴C5進行特異性ELISA

在溶液ELISA(如上所述之方法)中分析所有經純化之Fab與人類

S

C3、C4及C5之結合。將Fab與生物素標記之抗原一起於Neutravidin板上培育且經由組胺酸標記偵測。

對於幾乎所有成熟Fab均發現經改良之結合(與其相應親本相比)。對於高達100 nM之Fab，未偵測到結合相反標靶人類C4及C3。此等結果符合特異性之成功標準：結合人類及獼猴C5，但不結合人類補體蛋白質C3及C4。親本Fab MOR07091之衍生物實例顯示於圖17中。

實例11：血清穩定性檢定

如下文所述測定在結合檢定中具有C5結合抗體之50%人類血清所保留之人類C5結合活性。

於37℃下將抗體(Fab形式)與100%人類C5耗乏血清或與PBST/0.5% BSA(陽性對照物)一起培育長達8小時。使用經阻斷之聚丙烯板的孔進行培育以確保在長時間培育期間抗體不結合表面。於不同時間點收集樣品且儲存於-20℃下。

在溶液ELISA中於NeutrAvidin板上測試樣品以檢查與人類C5之結合能力。向經1×ChemiBlocker-PBST阻斷隔夜之NeutrAvidin板中添加20 μl所收集之不同樣品之連續稀釋液。首先1:2稀釋樣品(最終血清濃度爲50%)，隨後執行1:3稀釋步驟。培育1小時後，用PBST洗滌板3次且施加20 μl生物素標記人類C5直至2.5 μg/ml之濃度。1小時後，用PBST(0.05%吐溫)再洗滌板5次且添加用於Fab之抗HIS6-POD偵測抗體。

5-10分鐘後量測受質(Quanta Blue或AttoPhos)之螢光且與相應最大信號比較來計算所保留之結合活性(抗體用PBST/0.5% BSA培育)。

用於C5結合抗體之「必須」標準之一爲i)在10%血清之功能性檢定中且ii)在50%血清之結合檢定中、在人類血清中保留75-80%之結合活性。因爲溶血檢定在20%血清存在下進行，所以僅需要在50%血清

之結合檢定中顯示所保留之結合。

因此，於37℃下將成熟之最終Fab與100%人類C5耗乏血清一起培育8小時。於不同時間點收集樣品且在溶液ELISA中測試人類C5結合。將用於ELISA之Fab+血清樣品稀釋直至50%血清+10 nM Fab之濃度。

圖18說明Fab形式之最終C5結合最終抗體之結果。於37℃下在50%血清中培育8小時後，與在PBS中培育相比，保留70-93%之結合活性。

實例12：藉由抗原決定基分組進行表徵

使用此程序將抗人類C5 Fab分爲結合C5蛋白質之同一或重疊抗原決定基的不同抗原決定基組。

在ELISA(捕捉模式)中測試各生物素標記抗人類C5抗體與100倍過量之各未經標記之抗人類C5抗體的競爭。將其與各抗體(無競爭之生物素標記Fab)之最高信號作比較。

經由多株抗人類C5 IgG(US Biological)捕捉人類C5，於4℃下預先塗布於384孔黑色Maxisorp板上隔夜。次日，用PBST洗滌板兩次且用3% BSA-PBST阻斷2小時。用PBST洗滌3次後，添加20 μl人類C5且於室溫下培育2小時。用PBST洗滌板3次，隨後添加Fab。

將20 μl未經標記之Fab(200 μg/ml或400 μg/ml)(100倍過量)添加至Maxisorp板之孔中且隨後添加20 ng/ml或40 ng/ml生物素標記Fab。於室溫下將生物素標記之Fab及未經標記之Fab培育1小時。用PBST洗滌板3次且添加Strep-AP Zymax抗生蛋白鏈菌素-鹼性磷酸酶ZYMED(編碼：43-8322，批號：50799648)以偵測生物素標記Fab經由C5與板之結合。將AttoPhos受質(Roche)添加至板中且5-10分鐘後讀取螢光。

親本Fab

(經由多株抗體)捕捉C5且使用過量之未經標記之FabY(相對於生

物素標記之FabX)。偵測生物素標記FabX與人類C5之結合。可限定6組Fab：第1組：MOR06952、6961；第2組：MOR06525、6756、6757、6763；第3組：MOR07087；第4組：MOR06764、6776、7081；第5組：MOR07089；第6組：MOR07082、7083、7084、7086、7088、7090、7091、7092、7093、7095。

亦使用不同方法將Fab分爲不同抗原決定基結合組：固著FabX，接著添加與生物素標記之C5一起預培育之FabY。可限定以下Fab組：第1組：MOR06952、6961；第2組：MOR06525、6757、7083；第3組：MOR07087；第4組：MOR06763；第5組：MOR07081；第6組：MOR07082、7083、7084、7086、7088、7091、7092、7093(7089與7084競爭)。結論爲使用2種不同方法可獲得類似結果。

成熟Fab

爲了完成Fab表徵，在溶液ELISA中量測生物素標記之Fab與未經標記之Fab(以100倍過量使用)之競爭。將結果與最高信號(無競爭之生物素標記之Fab)作比較。

如圖19中所示，生物素標記之Fab與未經標記之相同Fab競爭且所有Fab競爭結合同一或重疊抗原決定基。此等結果與親本Fab之抗原決定基分組資料相關聯。

實例13：篩檢C5 α鏈結合物與β鏈結合物及競爭檢定

執行2個ELISA實驗及溶血檢定以測試Fab是否爲如下文所述之α鏈結合物或β鏈結合物。

在第一個實驗中，將Fab塗於板上且添加經純化之C5或嵌合C5製劑(人類α鏈、小鼠β鏈)之上清液。接著施加5G1.1且經由抗人類IgG進行偵測。

在第二個實驗中，將5G1.1塗於板上，添加經純化之C5或嵌合C5製劑(人類α鏈、小鼠β鏈)之上清液，接著添加Fab，用抗Myc抗體進行

偵測。

參考IgG 5G1.1識別該α鏈且用於測定MorhpSys產生之Fab是否與5G1.1競爭結合。在溶血檢定中，將嵌合C5製劑之上清液添加至人類C5耗乏血清中且測試Fab之溶血抑制。

親本Fab

圖20顯示ELISA實驗結果，其中將Fab塗於板上，添加C5或嵌合C5製劑(人類α鏈及小鼠β鏈)之上清液，接著添加5G1.1。圖21顯示ELISA實驗結果，其中經由5G1.1捕捉經純化之C5及嵌合C5之上清液。

MOR06525、6756、6763爲β鏈結合物(結合C5，但不結合嵌合C5)。大部分MOR070XX Fab(溶液淘選所產生)爲α鏈結合物(結合C5與嵌合C5)。MOR06952及6961與5G1.1競爭，故其對C5與嵌合C5均呈陰性，且因此很可能與5G1.1同爲α鏈結合物。MOR06757之表現與MOR06952及6961類似，亦即其可能爲α鏈結合物。然而，MOR06757不抑制外加於C5耗乏血清中之嵌合C5上清液之溶血，而所有其他α鏈結合物均抑制(參見圖22)。

在溶血檢定中，將嵌合C5製劑之上清液添加至人類C5耗乏血清中且測試Fab之溶血抑制。MOR06525、6756、6757及6763不抑制嵌合C5之溶血且因此可能爲β鏈結合物。MOR06952、6961、7081、7082、7083、7084、7086、7087、7088、7089、7090、7091、7092、7093、7094、7095抑制溶血且因此可能爲α鏈結合物。

實例14：對蛋白水解之抵抗性

爲研究Fab之結構剛性，執行Fab對嗜熱菌蛋白酶之蛋白水解之抵抗性(嗜熱菌蛋白酶細菌蛋白酶，Calbiochem)。於37℃下或於55℃(嗜熱菌蛋白酶活性於55℃下爲最佳)下將Fab與嗜熱菌蛋白酶(Fab:嗜熱菌蛋白酶=3:1(w/w)，反應體積爲8 μL)一起培育。藉由添加

4 μL 0.5 M EDTA及4 μL 4×LDS樣品緩衝液(Invitrogen)中止反應且在非還原條件下使所中止之樣品於4-12% SDS-PAGE上運作。藉由監測經由庫馬斯染色(Coomassie staining)所目測之Fab條帶的消失來分析Fab之蛋白水解。

親本Fab

測試親本Fab於37℃及55℃下對嗜熱菌蛋白酶蛋白水解之抵抗性。使用人類化IL-1β抗體之Fab作爲對照物。大部分所測試之Fab於37℃下抵抗熱解降解長達90分鐘。爲進一步區別Fab之結構剛性，於55℃之較高溫度下執行蛋白水解。許多所測試之Fab於55℃下快速降解(大於90%之Fab在30分鐘內降解)，而一些Fab在90分鐘後仍然抵抗蛋白水解(例如7094)。表明抵抗性Fab具有剛性更強之結構以致其可顯示更佳的活體內藥物動力學特性。此等實驗之結果顯示於圖23及圖24中。

成熟Fab

測試在溶血檢定中具有最高效能之Fab於37℃及55℃下對嗜熱菌蛋白酶之敏感性。在圖25及圖26中，顯示使用MOR07086、7091、7092及7093之衍生物的實驗。

此等測試之結果揭示親本MOR07091、7092及7093之衍生物對蛋白水解之敏感性較小，而MOR07086衍生物對蛋白水解之敏感性較大。

實例15：MAC沈積檢定

因爲末端補體級聯終止於MAC之形成，所以抑制MAC形成進一步暗示抗體能夠阻斷補體級聯。具有不依賴於細胞及細胞行爲之另一設定較爲合理。

塗布酵母聚糖(Zymosan)(Sigma)(一種來源於酵母細胞壁之不溶性碳水化合物，尤其用於替代路徑之免疫檢定中)以活化替代路徑且

塗布IgM(Sigma)以活化典型路徑以測定MAC(攻膜複合物)沈積。將Fab與人類血清(對於AP爲6%、對於CP爲2%)一起預培育且添加至板中。相對於基線(經EDTA處理之人類血清)及陽性對照物(人類血清)，對各樣品計算MAC沈積之抑制百分數(%)，且用於產生IC_{50}曲線(使用XLFit)。

親本Fab

使用不同濃度之親本Fab且測定最大抑制(若適合，亦測定IC_{50}值)(圖27中所示之實例)。大部分Fab完全抑制MAC沈積，表明C5裂解被阻斷。Fab之效能及分級類似於溶血檢定之資料。

序 列 表

<110> 瑞士商諾華公司

<120> 標靶為補體蛋白質C5之抗體之組合物及方法

<130> 52633-US-P

<140> 098126209
<141> 2009-08-04

<150> 61/086,355
<151> 2008-08-05

<160> 297

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Gly Ile Gly Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Asp Thr Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Ser Gly Asp Ser Ile Pro Asn Tyr Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Gln Ser Phe Asp Ser Ser Leu Asn Ala Glu Val
1 5 10

<210> 7
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

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

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

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 8
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ser Ile Pro Asn Tyr Tyr Val
20 25 30

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

S

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Phe Asp Ser Ser Leu Asn Ala
85 90 95

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

<210> 9
<211> 446
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

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

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

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

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

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 Asn 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> 10
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ser Ile Pro Asn Tyr Tyr Val
20 25 30

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

S

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Phe Asp Ser Ser Leu Asn Ala
85 90 95

Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 11
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人

<400> 11
gaggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcggtccgt tttttggcac tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300

ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 12
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 12
tcctatgaac tcacacagcc cctgagcgtg agcgtggccc tgggccagac cgcccggatc 60

acctgctccg gcgacagcat ccccaactac tacgtgtact ggtaccagca gaagcccggc 120

caggcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaaccggc ccagcggcat ccccgagcgg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tttccagagc acaggcaggc 240

gacgaggccg actactactg ccagagcttc gacagcagcc tgaacgccga ggtgttcggc 300

ggagggacca agttaaccgt ccta 324

<210> 13
<211> 1338
<212> DNA
<213> 智人

<400> 13
gaggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcggtccgt tttttggcac tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300

ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag 360

ggtccatcgg tcttcccccct ggcaccctcc 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 cctgaagcag cgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatcccc 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> 14
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 14
tcctatgaac tcacacagcc cctgagcgtg agcgtggccc tgggccagac cgcccggatc 60

acctgctccg gcgacagcat ccccaactac tacgtgtact ggtaccagca gaagcccggc 120

caggcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaaccggc ccagcggcat ccccgagcgg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tttccagagc acaggcaggc 240

gacgaggccg actactactg ccagagcttc gacagcagcc tgaacgccga ggtgttcggc 300

ggagggacca agttaaccgt cctaggtcag cccaaggctg ccccctcggt cactctgttc 360

S

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac 420

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggccccc acagaatgtt ca 642

<210> 15
<211> 1338
<212> DNA
<213> 智人

<400> 15
gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaagaagc ccggtagcag cgtcaaggtg 60

tcctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc agctacgcca tcagctgggt gcggcaggcc 120

ccaggccagg gcctggagtg gatgggcggc atcggcccat tcttcggcac cgccaactac 180

gcccagaagt tccagggcag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240

atggagctgt ccagcctgag aagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagacacc 300

ccctacttcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccaag 360

ggccccagcg tgttcccccc ggccccccagc agcaagagca cctccggcgg cacagccgcc 420

ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

ctgtccagcg tggtgacagt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac 660

aagacccaca cctgcccccc ctgcccagcc cccgaagctg caggcggccc ttccgtgttc 720

ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaggaccca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg 900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc 960

aaggtctcca acaaggccct gcctgccccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc 1020

cagccacggg agccccaggt gtacaccctg ccccctctc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ccccagtgct ggacagcgac 1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac 1260

gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagagcctg 1320

agcctgtcac ccggcaag 1338

<210> 16
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 16
agctacgagc tgacccagcc cctgagcgtg agcgtggccc tgggccagac cgccaggatc 60

acctgcagcg gcgacagcat ccccaactac tacgtgtact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcagagc ccaggccggc 240

gacgaggccg actactactg ccagagcttc gacagctcac tgaacgccga ggtgttcggc 300

ggagggacca agctgaccgt gctgggccag cctaaggctg cccccagcgt gaccctgttc 360

cccccagca gcgaggagct gcaggccaac aaggccaccc tggtgtgcct gatcagcgac 420

ttctacccag gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480

gtggagacca ccaccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540

agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac aggtcctaca gctgccaggt gacccacgag 600

ggcagcaccg tggaaaagac cgtggcccca accgagtgca gc 642

<210> 17
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Asn Tyr Ile Ser
1

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val His
1 5 10

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22

Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
1 5

<210> 23
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 25
<211> 446
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln 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

S

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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

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 Asn 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> 26
<211> 212
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

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

Thr Glu Cys Ser
210

<210> 27
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人

<400> 27
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgatg attcttatac tgagtattct 180

ccttctttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 28
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 28
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

S

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cggtacttat gatattgagt cttatgtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgtccta 318

<210> 29
<211> 1338
<212> DNA
<213> 智人

<400> 29
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgatg attcttatac tgagtattct 180

ccttctttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag 360

ggtccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc 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 cctgaagcag cgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg 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> 30
<211> 636
<212> DNA
<213> 智人

<400> 30
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cggtacttat gatattgagt cttatgtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccl cggtcactct gttcccgccc 360

tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc acactggtgt gtctcataag tgacttctac 420

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggca gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 540

acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc 600

accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca 636

<210> 31
<211> 1338
<212> DNA
<213> 智人

<400> 31
gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60

agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc aactacatca gctgggtgcg gcagatgccc 120

ggcaagggcc tggagtggat gggcatcatc gaccccgacg acagctacac cgagtacagc 180

cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gccgacaaga gcatcagcac cgcctacctg 240

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag atacgagtac 300

ggcggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtgaccg tcagctcagc tagcaccaag 360

ggccccagcg tgttccccct ggccccccagc agcaagagca cctccggcgg cacagccgcc 420

ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

ctgtccagcg tggtgacagt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac 660

aagacccaca cctgcccccc ctgcccagcc cccgaagctg caggcggccc ttccgtgttc 720

ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaggaccca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg 900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc 960

aaggtctcca acaaggccct gcctgccccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc 1020

cagccacggg agccccaggt gtacaccctg ccccctctc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ccccagtgct ggacagcgac 1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac 1260

gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagagcctg 1320

agcctgtcac ccggcaag 1338

<210> 32
<211> 636
<212> DNA
<213> 智人

<400> 32
agctacgagc tgacccagcc ccccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc 60

S

agctgcagcg gcgacaacat cggcaacagc tacgtgcact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacgacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaactccgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccgag 240

gacgaggccg actactactg cggcacctac gacatcgagt catacgtgtt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtgctggg ccagcctaag gctgccccca gcgtgaccct gttccccccc 360

agcagcgagg agctgcaggc caacaaggcc accctggtgt gcctgatcag cgacttctac 420

ccaggcgccg tgaccgtggc ctggaaggcc gacagcagcc ccgtgaaggc cggcgtggag 480

accaccaccc ccagcaagca gagcaacaac aagtacgccg ccagcagcta cctgagcctg 540

acccccgagc agtggaagag ccacaggtcc tacagctgcc aggtgaccca cgagggcagc 600

accgtggaaa agaccgtggc cccaaccgag tgcagc 636

<210> 33
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 33

Thr Ser Gly Gly Gly Val Ser
1 5

<210> 34
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34

Asn Ile Asp Asp Ala Asp Ile Lys Asp Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35

Gly Pro Tyr Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 36
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 36

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 37
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38

Gln Ser Tyr Asp Ser Gln Ser Ile Val
1 5

<210> 39
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 39

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala Asn Ile Asp Asp Ala Asp Ile Lys Asp Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40

Glu Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

S

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gln
85 90 95

Ser Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 41
<211> 447
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala Asn Ile Asp Asp Ala Asp Ile Lys Asp Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 42
<211> 215
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42

Glu Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gln
85 90 95

Ser Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

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

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 43
<211> 351
<212> DNA
<213> 智人

<400> 43
gaggtgacat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60

acctgtacct tttccggatt tagcctgtct acttctggtg gtggtgtgtc ttggattcgc 120

cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctaatattg atgatgctga tattaaggat 180

tattctcctt ctcttaagtc tcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240

gtgctgacta tgaccaacat ggacccggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtggt 300

ccttatggtt ttgattcttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 44
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 44
gaaagcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatgatgatt ctaatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg attctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgtccta 327

<210> 45
<211> 1341
<212> DNA
<213> 智人

<400> 45
gaggtgacat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60

acctgtacct tttccggatt tagcctgtct acttctggtg gtggtgtgtc ttggattcgc 120

cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctaatattg atgatgctga tattaaggat 180

tattctcctt ctcttaagtc tcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240

gtgctgacta tgaccaacat ggacccggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtggt 300

ccttatggtt ttgattcttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcctccacc 360

aagggtccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag cagcgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgggtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 46
<211> 645
<212> DNA
<213> 智人

<400> 46
gaaagcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatgatgatt ctaatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg attctcagtc tattgtgttt 300

S

ggcggcggca cgaagttaac cgtcctaggt cagcccaagg ctgccccctc ggtcactctg 360

ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 420

gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 480

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttca 645

<210> 47
<211> 1341
<212> DNA
<213> 智人

<400> 47
gaggtgaccc tgaaggagag cggcccagcc ctggtgaagc ccacccagac cctgaccctg 60

acttgcacct tcagcggctt cagcctgagc accagcggag ggggcgtgag ctggatcagg 120

cagcccccag gtaaggccct ggagtggctg gccaatatcg acgacgccga tatcaaggac 180

tacagcccca gcctgaagag caggctgacc atcagcaagg acaccagcaa gaaccaggtg 240

gtgctgacca tgaccaatat ggaccccgtg gacaccgcca cctactactg cgccagaggc 300

ccctacggct tcgacagctg gggccagggc accctggtga ccgtcagctc agctagcacc 360

aagggcccca gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcacctccgg cggcacagcc 420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgtcca gcgtggtgac agtgcccagc agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc ccctgccca gccccgaag ctgcaggcgg ccccttccgtg 720

ttcctgttcc ccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatcag caaggccaag 1020

ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgccccctt ctcgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccccagt gctggacagc 1200

gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agagcaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc 1320

ctgagcctgt cacccggcaa g 1341

<210> 48
<211> 645
<212> DNA
<213> 智人

<400> 48
gagagcgccc tgacccagcc cgccagcgtg agcggcagcc caggccagtc tatcacaatc 60

agctgcaccg gcacctccag cgatatcggc acctacaact acgtgagctg gtatcagcag 120

caccccggca aggcccccaa gctgatgatc tacgacgaca gcaacaggcc cagcggcgtg 180

agcaacaggt tcagcggcag caagagcggc aacaccgcca gcctgacaat cagcggcctg 240

caggccgagg acgaggccga ctactactgc cagagctacg acagccagtc aatcgtgttc 300

ggcggaggga ccaagctgac cgtgctgggc cagcctaagg ctgccccccag cgtgaccctg 360

ttccccccca gcagcgagga gctgcaggcc aacaaggcca ccctggtgtg cctgatcagc 420

gacttctacc caggcgccgt gaccgtggcc tggaaggccg acagcagccc cgtgaaggcc 480

ggcgtggaga ccaccacccc cagcaagcag agcaacaaca agtacgccgc cagcagctac 540

ctgagcctga cccccgagca gtggaagagc cacaggtcct acagctgcca ggtgacccac 600

gagggcagca ccgtggaaaa gaccgtggcc ccaaccgagt gcagc 645

<210> 49
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 49

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 50

Ala Thr Trp Gly Ser Glu Asp Gln Val
1 5

<210> 51
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

S

85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Gly Ser Glu Asp Gln Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 53
<211> 446
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln 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 Ala Ala 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

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 Asn 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> 54
<211> 212
<212> PRT
<213> 智人

<400> 54

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Gly Ser Glu Asp Gln Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

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

Thr Glu Cys Ser

<210> 55
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人

<400> 55
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatc gatccggatg atagctatac ccgttattct 180

ccgagctttc agggacaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 56
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 56
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cgctacttgg ggttctgagg atcaggtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgtccta 318

<210> 57
<211> 1338
<212> DNA
<213> 智人

<400> 57
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatc gatccggatg atagctatac ccgttattct 180

ccgagctttc agggacaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag 360

ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 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 cctgaagcag cgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg 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> 58
<211> 636
<212> DNA
<213> 智人

<400> 58
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cgctacttgg ggttctgagg atcaggtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgtcctagg tcagcccaag gctgccccct cggtcactct gttcccgccc 360

tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc acactggtgt gtctcataag tgacttctac 420

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggca gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 540

acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc 600

accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca 636

<210> 59
<211> 1338
<212> DNA
<213> 智人

<400> 59
gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60

agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc aactacatca gctgggtgcg gcagatgccc 120

ggcaagggcc tggagtggat gggcatcatc gaccccgacg acagctacac caggtacagc 180

cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gccgacaaga gcatcagcac cgcctacctg 240

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag atacgagtac 300

ggcggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtgaccg tcagctcagc tagcaccaag 360

ggccccagcg tgttccccct ggccccccagc agcaagagca cctccggcgg cacagccgcc 420

ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

ctgtccagcg tggtgacagt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac 660

aagacccaca cctgcccccc ctgcccagcc cccgaagctg caggcggccc ttccgtgttc 720

ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaggaccca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg 900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc 960

aaggtctcca acaaggccct gcctgccccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc 1020

cagccacggg agccccaggt gtacaccctg ccccctctc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ccccagtgct ggacagcgac 1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac 1260

gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagagcctg 1320

agcctgtcac ccggcaag 1338

<210> 60
<211> 636
<212> DNA
<213> 智人

<400> 60
agctacgagc tgacccagcc ccccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc 60

agctgcagcg gcgacaatat cggcaacagc tacgtgcact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacgacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaactccgg caacaccgcc accctgacaa tcagcggcac ccaggccgag 240

gacgaggccg actactactg cgccacctgg ggctcagagg accaggtgtt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtgctggg ccagcctaag gctgccccca gcgtgaccct gttcccccccc 360

agcagcgagg agctgcaggc caacaaggcc accctggtgt gcctgatcag cgacttctac 420

ccaggcgccg tgaccgtggc ctggaaggcc gacagcagcc ccgtgaaggc cggcgtggag 480

accaccaccc ccagcaagca gagcaacaac aagtacgccg ccagcagcta cctgagcctg 540

acccccgagc agtggaagag ccacaggtcc tacagctgcc aggtgaccca cgagggcagc 600

accgtggaaa agaccgtggc cccaaccgag tgcagc 636

<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 61

Ser Tyr Tyr Ile Gly
1 5

<210> 62
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62

Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Gln Thr Ala Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

S

Gly

<210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 63

Tyr Met Met Arg Gly Phe Asp His
1 5

<210> 64
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64

Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala Tyr
1 5 10

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 65

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 66
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 66

Gln Thr Trp Asp Thr Gly Glu Ser Gly Val
1 5 10

<210> 67
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Gln Thr Ala Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 68

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Thr Gly Glu Ser Gly
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 69
<211> 447
<212> PRT
<213> 智人

<400> 69

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Gln Thr Ala Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

S

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 70
<211> 213
<212> PRT
<213> 智人

<400> 70

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Thr Gly Glu Ser Gly
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

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

S

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 71
<211> 351
<212> DNA
<213> 智人

<400> 71
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctca gactgcttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 72
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 72
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatactggtg agtctggtgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgtcct a 321

<210> 73
<211> 1341
<212> DNA
<213> 智人

<400> 73
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctca gactgcttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcctccacc 360

aagggtccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag cagcgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgggtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 74
<211> 639
<212> DNA
<213> 智人

<400> 74
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatactggtg agtctggtgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgtcct aggtcagccc aaggctgccc cctcggtcac tctgttcccg 360

ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat aagtgacttc 420

tacccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcgggagtg 480

gagaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 540

ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg 600

agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttca 639

<210> 75
<211> 1341
<212> DNA
<213> 智人

<400> 75
gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60

agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc agctactaca tcggctgggt gcggcagatg 120

cccggcaagg gcctggagtg gatgggcatc atcgacccca ccgacagcca gaccgcctac 180

agccccagct tccagggcca ggtgaccatc agcgccgaca agagcatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggccagcgac accgccatgt actactgcgc ccggtacatg 300

atgaggggct tcgaccactg gggtcagggc accctggtga ccgtcagctc agctagcacc 360

aagggcccca gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcacctccgg cggcacagcc 420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgtcca gcgtggtgac agtgcccagc agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc cccctgccca gcccccgaag ctgcaggcgg ccccttccgtg 720

ttcctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatcag caaggccaag 1020

ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgccccctt ctcgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccagt gctggacagc 1200

gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agagcaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc 1320

ctgagcctgt cacccggcaa g 1341

<210> 76
<211> 639
<212> DNA
<213> 智人

<400> 76
agctacgagc tgacccagcc ccccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc 60

agctgcagcg gcgacagcct gggcgactac tacgcctact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacaa tcagcggcac ccaggccgag 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacaccggcg agtcaggcgt gttcggcgga 300

gggaccaagc tgaccgtgct gggtcagcct aaggctgccc ccagcgtgac cctgttcccc 360

cccagcagcg aggagctgca ggccaacaag gccaccctgg tgtgcctgat cagcgacttc 420

tacccaggcg ccgtgaccgt ggcctggaag gccgacagca gccccgtgaa ggccggcgtg 480

gagaccacca cccccagcaa gcagagcaac aacaagtacg ccgccagcag ctacctgagc 540

ctgacccccg agcagtggaa gagccacagg tcctacagct gccaggtgac ccacgagggc 600

agcaccgtgg aaaagaccgt ggccccaacc gagtgcagc 639

<210> 77
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 77

Ile Ile Asp Pro Ser Asp Ser His Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 78
<211> 11

<212> PRT
<213> 智人

<400> 78

Gln Thr Trp Asp Ile Leu Pro His Gly Leu Val
1 5 10

<210> 79
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 79

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asp Ser His Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 80
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 80

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

S

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

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 81
<211> 447
<212> PRT
<213> 智人

<400> 81

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asp Ser His Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 82
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 82

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 83
<211> 351
<212> DNA
<213> 智人

<400> 83
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgt ctgatagcca taccacttat 180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 84
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 84
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatattcttc ctcatggtct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt ccta 324

<210> 85
<211> 1341
<212> DNA
<213> 智人

<400> 85
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120
cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgt ctgatagcca taccacttat 180
tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300
atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcctccacc 360
aagggtccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag cagcgggggg accgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgggtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 86
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 86
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatattcttc ctcatggtct tgtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt cctaggtcag cccaaggctg ccccctcggt cactctgttc 360
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac 420

S

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggccctt acagaatgtt ca 642

<210> 87
<211> 1341
<212> DNA
<213> 智人

<400> 87
gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60

agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc agctactaca tcggctgggt gcggcagatg 120

cccggcaagg gcctggagtg gatgggcatt atcgatccgt ctgatagcca taccacttat 180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatc agcgccgaca agagcatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggccagcgac accgccatgt actactgcgc ccggtacatg 300

atgaggggct tcgaccactg gggtcagggc accctggtga ccgtcagctc agctagcacc 360

aagggcccca gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcacctccgg cggcacagcc 420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgtcca gcgtggtgac agtgcccagc agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc ccctgccca gccccgaag ctgcaggcgg ccctccgtg 720

ttcctgttcc ccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatcag caaggccaag 1020

ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgccccctt ctcgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccagt gctggacagc 1200

gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agagcaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc 1320

ctgagcctgt cacccggcaa g 1341

<210> 88
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 88
agctacgagc tgacccagcc ccccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc 60

agctgcagcg gcgacagcct gggcgactac tacgcctact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacaa tcagcggcac ccaggccgag 240

gacgaggccg actactactg ccagacttgg gatattcttc ctcatggtct tgtgttcggc 300

ggagggacca agctgaccgt gctgggtcag cctaaggctg cccccagcgt gaccctgttc 360

ccccccagca gcgaggagct gcaggccaac aaggccaccc tggtgtgcct gatcagcgac 420

ttctacccag gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480

gtggagacca ccaccccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540

agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac aggtcctaca gctgccaggt gacccacgag 600

ggcagcaccg tggaaaagac cgtggcccca accgagtgca gc 642

<210> 89
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 89

Gln Ala Trp Thr Asp Ser Pro Thr Gly Leu Val
1 5 10

<210> 90
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 90

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 91
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 91

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala

S

20 25 30

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 92
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 92
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccaggcttgg actgattctc ctactggtct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt ccta 324

<210> 93
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 93
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccaggcttgg actgattctc ctactggtct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt cctaggtcag cccaaggctg ccccctcggt cactctgttc 360

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac 420

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggccccc acagaatgtt ca 642

<210> 94
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 94
agctacgagc tgacccagcc ccccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc 60

agctgcagcg gcgacagcct gggcgactac tacgcctact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacaa tcagcggcac ccaggccgag 240

gacgaggccg actactactg ccaggcttgg actgattctc ctactggtct tgtgttcggc 300

ggagggacca agctgaccgt gctgggtcag cctaaggctg cccccagcgt gaccctgttc 360

ccccccagca gcgaggagct gcaggccaac aaggccaccc tggtgtgcct gatcagcgac 420

ttctacccag gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480

gtggagacca ccacccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540

agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac aggtcctaca gctgccaggt gacccacgag 600

ggcagcaccg tggaaaagac cgtggcccca accgagtgca gc 642

<210> 95
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 95

Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Tyr Thr Val Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 96
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 96

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Tyr Thr Val Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

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

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 97
<211> 447
<212> PRT
<213> 智人

<400> 97

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Tyr Thr Val Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140
```

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

S

<210> 98
<211> 353
<212> DNA
<213> 智人

<400> 98
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctta tactgtttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

<210> 99
<211> 1343
<212> DNA
<213> 智人

<400> 99
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctta tactgtttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgcctcca 360

ccaagggtcc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag 420

cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact 480

caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct 540

actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct 600

gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt 660

gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga agcagcgggg ggaccgtcag 720

tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca 780

catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg 840

acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt 900

accgggtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca 960

agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca 1020

aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca 1080

agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg 1140

agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact 1200

ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg 1260

ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga 1320

gcctctccct gtctccgggt aaa 1343

<210> 100
<211> 1341

<212> DNA
<213> 智人

<400> 100
gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60

agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc agctactaca tcggctgggt gcggcagatg 120

cccggcaagg gcctggagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctta tactgtttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatc agcgccgaca agagcatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggccagcgac accgccatgt actactgcgc ccggtacatg 300

atgaggggct tcgaccactg gggtcagggc accctggtga ccgtcagctc agctagcacc 360

aagggcccca gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcacctccgg cggcacagcc 420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgtcca gcgtggtgac agtgcccagc agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc ccctgccca gccccgaag ctgcaggcgg ccttccgtg 720

ttcctgttcc ccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatcag caaggccaag 1020

ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgccccctt ctcgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccagt gctggacagc 1200

gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agagcaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc 1320

ctgagcctgt cacccggcaa g 1341

<210> 101
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 101

Ser Thr Trp Asp Ile Glu Pro Thr Tyr Val
1 5 10

<210> 102
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 102

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val
20 25 30

S

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Ile Glu Pro Thr Tyr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 103
<211> 213
<212> PRT
<213> 智人

<400> 103

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Ile Glu Pro Thr Tyr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

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

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 104
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 104
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ctctacttgg gatattgagc ctacttatgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgtcct a 321

<210> 105
<211> 639
<212> DNA
<213> 智人

<400> 105
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ctctacttgg gatattgagc ctacttatgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgtcct aggtcagccc aaggctgccc cctcggtcac tctgttcccg 360

ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat aagtgacttc 420

tacccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcgggagtg 480

gagaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 540

ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg 600

agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttca 639

<210> 106
<211> 639
<212> DNA
<213> 智人

<400> 106
agctacgagc tgacccagcc ccccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc 60

agctgcagcg gcgacaatat cggcaacagc tacgtgcact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacgacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaactccgg caacaccgcc accctgacaa tcagcggcac ccaggccgag 240

gacgaggccg actactactg ctctacttgg gatattgagc ctacttatgt gttcggcgga 300

gggaccaagc tgaccgtgct gggccagcct aaggctgccc ccagcgtgac cctgttcccc 360

S

cccagcagcg aggagctgca ggccaacaag gccaccctgg tgtgcctgat cagcgacttc 420

tacccaggcg ccgtgaccgt ggcctggaag gccgacagca gccccgtgaa ggccggcgtg 480

gagaccacca cccccagcaa gcagagcaac aacaagtacg ccgccagcag ctacctgagc 540

ctgacccccg agcagtggaa gagccacagg tcctacagct gccaggtgac ccacgagggc 600

agcaccgtgg aaaagaccgt ggccccaacc gagtgcagc 639

<210> 107
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 107

Ile Ile Asp Pro Gln Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 108
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 108

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Gln Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 109
<211> 446
<212> PRT
<213> 智人

<400> 109

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Gln Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln 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 Ala Ala 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

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 Asn 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> 110
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人

<400> 110
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctcagg attcttatac tgagtattct 180

ccttctttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 111
<211> 1338
<212> DNA
<213> 智人

<400> 111
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctcagg attcttatac tgagtattct 180

ccttctttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag 360

ggtccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc 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 cctgaagcag cgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc 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> 112
<211> 1338
<212> DNA
<213> 智人

<400> 112
gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60

agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc aactacatca gctgggtgcg gcagatgccc 120

ggcaagggcc tggagtggat gggcatcatc gaccccccagg acagctacac cgagtacagc 180

cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gccgacaaga gcatcagcac cgcctacctg 240

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag atacgagtac 300

ggcggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtgaccg tcagctcagc tagcaccaag 360

ggccccagcg tgttccccct ggccccccagc agcaagagca cctccggcgg cacagccgcc 420

ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

ctgtccagcg tggtgacagt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac 660

aagacccaca cctgcccccc ctgcccagcc cccgaagctg caggcggccc ttccgtgttc 720

ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaggaccca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg 900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc 960

aaggtctcca acaaggccct gcctgccccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc 1020

cagccacggg agccccaggt gtacaccctg ccccctctc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

S

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ccccagtgct ggacagcgac 1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac 1260

gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagagcctg 1320

agcctgtcac ccggcaag 1338

<210> 113
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 113

Ile Ile Asp Pro Glu Asp Ser His Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 114
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 114

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Glu Asp Ser His Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 115
<211> 446
<212> PRT
<213> 智人

<400> 115

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Glu Asp Ser His Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln 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 Ala Ala 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

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 Asn 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> 116
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人

<400> 116
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgagg attctcatac tgagtattct 180

ccttctttc agggtcaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 117
<211> 1338
<212> DNA
<213> 智人

<400> 117
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgagg attctcatac tgagtattct 180

ccttctttc agggtcaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag 360

ggtccatcgg tcttcccccct ggcaccctcc 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 cctgaagcag cgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg 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> 118
<211> 1338
<212> DNA
<213> 智人

<400> 118
gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60

agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc aactacatca gctgggtgcg gcagatgccc 120

ggcaagggcc tggagtggat gggcatcatc gaccccgagg acagccatac cgagtacagc 180

cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gccgacaaga gcatcagcac cgcctacctg 240

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag atacgagtac 300

ggcggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtgaccg tcagctcagc tagcaccaag 360

ggccccagcg tgttccccct ggccccccagc agcaagagca cctccggcgg cacagccgcc 420

ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

ctgtccagcg tggtgacagt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac 660

aagacccaca cctgcccccc ctgcccagcc cccgaagctg caggcggccc ttccgtgttc 720

ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaggaccca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg 900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc 960

aaggtctcca acaaggccct gcctgccccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc 1020

cagccacggg agccccaggt gtacaccctg cccccttctc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ccccagtgct ggacagcgac 1200

S

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac 1260

gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagagcctg 1320

agcctgtcac ccggcaag 1338

<210> 119
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 119

Asn Ile Gly Pro Phe Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 120
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 120

Gln Thr Tyr Asp Asp Gly Ser Thr Ala Glu Val
1 5 10

<210> 121
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 121

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

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

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Gly Pro Phe Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 122
<211> 108

<212> PRT
<213> 智人

<400> 122

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Ile Pro Asn Tyr Tyr Val
20 25 30

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Asp Gly Ser Thr Ala
85 90 95

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

<210> 123
<211> 442
<212> PRT
<213> 智人

<400> 123

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

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

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Gly Pro Phe Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Thr Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn Phe
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
305 310 315 320

Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
325 330 335

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 124
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 124

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Ile Pro Asn Tyr Tyr Val
20 25 30

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Asp Gly Ser Thr Ala
85 90 95

Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 125
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人

<400> 125
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120

S

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcaat atcggtccgt tttttggcat tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300

ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 126
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 126
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctat tcctaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttat gatgatggtt ctactgctga ggtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

<210> 127
<211> 1326
<212> DNA
<213> 智人

<400> 127
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcaat atcggtccgt tttttggcat tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300

ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ttccaccaag 360

ggccccagcg tgttcccccct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgcc 420

ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgagctg gaacagcgga 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

ctgagcagcg tggtgaccgt gcccagcagc aacttcggca cccagaccta cacctgcaac 600

gtggaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaccg tggagcggaa gtgctgcgtg 660

gagtgcccccc cctgccctgc ccctcctgtg gccggaccct ccgtgttcct gttccccccc 720

aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 780

gtgagccacg aggaccccga ggtgcagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 840

aacgccaaga ccaagccccg ggaggaacag ttcaacagca ccttccgggt ggtgtccgtg 900

ctgaccgtgg tgcaccagga ctggctgaac ggcaaagaat acaagtgcaa ggtgtccaac 960

aagggcctgc ctgccccat cgagaaaacc atcagcaaga caaagggcca gcccagggaa 1020

ccccaggtgt acaccctgcc ccccagccgg gaggaaatga ccaagaacca ggtgtccctg 1080

acctgtctgg tgaagggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc 1140

cagcccgaga acaactacaa gaccacccccc cccatgctgg acagcgacgg cagcttcttc 1200

ctgtacagca agctgacagt ggacaagagc cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc 1260

agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agagcctgag cctgtccccc 1320

ggcaaa 1326

<210> 128
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 128
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctat tcctaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttat gatgatggtt ctactgctga ggtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggtcag cccaaggctg ccccctcggt cactctgttc 360

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac 420

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggccctt acagaatgtt ca 642

<210> 129
<211> 1326
<212> DNA
<213> 智人

<400> 129
caggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggctcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggcgg caccttctcc tcctacgcca tctcctgggt gcggcaggcc 120

cccggccagg gcctggagtg gatgggcaac atcggccctt tcttcggcat cgccaactac 180

gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatc accgccgacg agtccacctc caccgcctac 240

atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgggacacc 300

ccctacttcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgtcctccgc ctccaccaag 360

ggcccctccg tgttcccccc ggcccccctgc tcccggtcca cctccgagtc caccgccgcc 420

ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaactccggc 480

gccctgacct ccggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc 540

ctgtcctccg tggtgaccgt gccctcctcc aacttcggca cccagaccta cacctgcaac 600

gtggaccaca agcccttccaa caccaaggtg gacaagaccg tggagcggaa gtgctgcgtg 660

gagtgccccc cctgccccgc ccccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttcccccccc 720

aagcccaagg acaccctgat gatctcccgg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 780

gtgtcccacg aggaccccga ggtgcagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 840

aacgccaaga ccaagccccg ggaggagcag ttcaactcca ccttccgggt ggtgtccgtg 900

ctgaccgtgg tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 960

aagggcctgc ccgcccccat cgagaagacc atctccaaga ccaagggcca gccccgggag 1020

S

ccccaggtgt acaccctgcc cccctcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 1080

acctgcctgg tgaagggctt ctaccccтcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 1140

cagcccgaga acaactacaa gaccacccсc cccatgctgg actccgacgg ctccttcttc 1200

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc cggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 1260

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 1320

ggcaag 1326

<210> 130
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 130
gacatcgagc tgacccagcc cccctccgtg tccgtggccc ccggccagac cgcccggatc 60

tcctgctccg gcgactccat ccccaactac tacgtgtact ggtaccagca gaagcccggc 120

caggcccccg tgctggtgat ctacgacgac tccaaccggc cctccggcat ccccgagcgg 180

ttctccggct ccaactccgg caacaccgcc accctgacca tctccggcac ccaggccgag 240

gacgaggccg actactactg ccagacctac gacgacggct ccaccgccga ggtgttcggc 300

ggcggcacca agctgaccgt gctgggccag cctaaggctg cccccagcgt gaccctgttc 360

ccccccagca gcgaggagct gcaggccaac aaggccaccc tggtgtgcct gatcagcgac 420

ttctacccag gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480

gtggagacca ccacccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540

agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac aggtcctaca gctgccaggt gacccacgag 600

ggcagcaccg tggaaaagac cgtggcccca accgagtgca gc 642

<210> 131
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 131

Ser Tyr Trp Ile Ser
1 5

<210> 132
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 132

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Lys Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 133
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 133

Arg Ser Tyr Tyr Pro Met Asp Tyr
1 5

<210> 134
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 134

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Val Gly Val Tyr Asn Phe Val Ser
1 5 10 15

<210> 135
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 135

Tyr Val Asp Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 136
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 136

Gln Ser Phe Asp Gly Phe Gly Ile Asp Met Val
1 5 10

<210> 137
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 137

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Lys Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ser Tyr Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

S

<210> 138
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 138

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Val Gly Val
20 25 30

Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys
35 40 45

Leu Met Ile Tyr Tyr Val Asp Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Phe Asp Gly
85 90 95

Phe Gly Ile Asp Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 139
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (220)..(220)
<223> X可為C、EF或CEF

<400> 139

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Lys Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ser Tyr Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215 220

<210> 140
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (217)..(217)
<223> X可為CS或A

<400> 140

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Val Gly Val
20 25 30

Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys
35 40 45

Leu Met Ile Tyr Tyr Val Asp Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Phe Asp Gly
85 90 95

Phe Gly Ile Asp Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

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

S

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
130 135 140

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145 150 155 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
165 170 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
180 185 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
195 200 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Xaa
210 215

<210> 141
<211> 351
<212> DNA
<213> 智人

<400> 141
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga tttcttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgg atgatagcaa gaccaattat 180

tctccgagct tcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgtcgttct 300

tattatccta tggattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 142
<211> 336
<212> DNA
<213> 智人

<400> 142
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttgtt ggtgtttata attttgtgtc ttggtaccag 120

cagcatcccg ggaaggcgcc gaaacttatg atttattatg ttgataatcg tccctcaggc 180

gtgagcaacc gttttagcgg atccaaaagc ggcaacaccg cgagcctgac cattagcggc 240

ctgcaagcgg aagacgaagc ggattattat tgccagtctt ttgatggttt tggtattgat 300

atggtgtttg gcggcggcac gaagttaacc gttctt 336

<210> 143
<211> 658
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (658)..(658)
<223> n可為TGC、GAATTC或TGCGAATTC

<400> 143
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga tttcttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgg atgatagcaa gaccaattat 180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgtcgttct 300

tattatccta tggattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgtcgacc 360

aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420

gccctgggct gcctggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480

ggggcgctga ccagcggcgt gcatacctti ccggcggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540

agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600

aacgtgaacc ataaaccgag caacaccaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658

<210> 144
<211> 649
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (649)..(649)
<223> n可為TGCAGC或GCC

<400> 144
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttgtt ggtgtttata attttgtgtc ttggtaccag 120

cagcatcccg ggaaggcgcc gaaacttatg atttattatg ttgataatcg tccctcaggc 180

gtgagcaacc gttttagcgg atccaaaagc ggcaacaccg cgagcctgac cattagcggc 240

ctgcaagcgg aagacgaagc ggattattat tgccagtctt ttgatggttt tggtattgat 300

atggtgtttg gcggcggcac gaagttaacc gttcttggcc agccgaaagc cgcaccgagt 360

gtgacgctgt ttccgccgag cagcgaagaa ttgcaggcga acaaagcgac cctggtgtgc 420

ctgattagcg acttttatcc gggagccgtg acagtggcct ggaaggcaga tagcagcccc 480

gtcaaggcgg gagtggagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa gtacgcggcc 540

agcagctatc tgagcctgac gcctgagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag 600

gtcacgcatg aggggagcac cgtggaaaaa accgttgcgc cgactgagn 649

<210> 145
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 145

Ser Tyr Trp Ile Ala
1 5

<210> 146
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 146

S

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 147
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 147

Ser Lys Tyr Gly Ser Phe Asp Tyr
1 5

<210> 148
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 148

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 149
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 149

Asn Val Asn Ser Arg Pro Ser
1 5

<210> 150
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 150

Gln Ser Tyr Asp Asp Gly Gln Asp Asn Glu Val
1 5 10

<210> 151
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 151

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 152
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 152

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

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

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

Met Ile Tyr Asn Val Asn Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asp Gly
85 90 95

Gln Asp Asn Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 153
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (220)..(220)
<223> X可為C、EF或CEF

<400> 153

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215 220

<210> 154
<211> 216
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (216)..(216)
<223> X可為CS或A

<400> 154

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

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

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

Met Ile Tyr Asn Val Asn Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asp Gly
85 90 95

Gln Asp Asn Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Xaa
210 215

<210> 155
<211> 351
<212> DNA
<213> 智人

<400> 155
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga ttgcttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atctatccgg gtgatagcga taccaattat 180

tctccgagct tcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttctaag 300

tatggttctt ttgattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 156
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人

<400> 156
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggt ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tataatgtta attctcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg atgatggtca ggataatgag 300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt ctt 333

S

<210> 157
<211> 658
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (658)..(658)
<223> n可為TGC、GAATTC、TGCGAATTC

<400> 157
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga ttgcttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atctatccgg gtgatagcga taccaattat 180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttctaag 300

tatggttctt ttgattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgtcgacc 360

aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420

gccctgggct gcctggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480

ggggcgctga ccagcggcgt gcatacctt ccggcggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540

agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600

aacgtgaacc ataaaccgag caacaccaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658

<210> 158
<211> 646
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (646)..(646)
<223> n可為TGCAGC或GCC

<400> 158
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggt ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tataatgtta attctcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg atgatggtca ggataatgag 300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccagc cgaaagccgc accgagtgtg 360

acgctgtttc cgccgagcag cgaagaattg caggcgaaca aagcgaccct ggtgtgcctg 420

attagcgact tttatccggg agccgtgaca gtggcctgga aggcagatag cgccccgtc 480

aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc 540

agctatctga gcctgacgcc tgagcagtgg aagtcccaca gaagctacag ctgccaggtc 600

acgcatgagg ggagcaccgt ggaaaaaacc gttgcgccga ctgagn 646

<210> 159
<211> 5
<212> PRT

<213> 智人

<400> 159

Ser Tyr Ala Met His
1 5

<210> 160
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 160

Ala Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 161
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 161

Glu Ser Trp Phe Leu Asp Leu
1 5

<210> 162
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 162

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 163

Leu Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 164

Gln Gln Tyr Tyr Asp Phe Ser Asp Thr
1 5

<210> 165
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 165

Gln 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 Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 166
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 166

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp Phe Ser Asp
85 90 95

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

<210> 167
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (219)..(219)

<223> X可為C、EF或CEF

<400> 167

Gln 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 Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
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 Arg Glu Ser Trp Phe Leu Asp Leu Trp Gly Gln 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215

<210> 168
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (214)..(214)
<223> X可為C或A

<400> 168

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

S

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp Phe Ser Asp
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Xaa
210

<210> 169
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人

<400> 169
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttact tcttatgcta tgcattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atctcttctt ctggtagctc tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgagtct 300

tggtttcttg atctttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 170
<211> 321

<212> DNA
<213> 智人

<400> 170
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gtctatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatctt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattatgatt tttctgatac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 171
<211> 655
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (655)..(655)
<223> n可為TGC、TAATTC或TGCGAATTC

<400> 171
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttact tcttatgcta tgcattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atctcttctt ctggtagctc tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgagtct 300

tggtttcttg atctttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaaa 360

ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420

ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480

gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac 600

gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 172
<211> 640
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (640)..(640)
<223> n可為TGC或GCC

<400> 172
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gtctatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatctt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattatgatt tttctgatac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gctgctccga gcgtgtttat ttttccgccg 360

S

agcgatgaac aactgaaaag cggcacggcg agcgtggtgt gcctgctgaa caacttttat 420

ccgcgtgaag cgaaagttca gtggaaagta gacaacgcgc tgcaaagcgg caacagccag 480

gaaagcgtga ccgaacagga tagcaaagat agcacctatt ctctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaaag cggattatga aaaacataaa gtgtatgcgt gcgaagtgac ccatcaaggt 600

ctgagcagcc cggtgactaa atcttttaat cgtggcgagn 640

<210> 173
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 173

Asn Tyr Gly Met His
1 5

<210> 174
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 174

Val Ser Tyr Ala Gly Ser Phe Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 175
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 175

Ser Trp Leu Phe Gly Tyr Pro Asp Ile Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 176
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 176

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 177
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 177

Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 178

Ser Ser Tyr Asp Lys Phe Gln Thr Val

1 5

<210> 179
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 179

Gln Val Gln Leu Val Glu Scr 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 Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu 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 Ser Trp Leu Phe Gly Tyr Pro Asp Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 180
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 180

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

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

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

Met Ile Tyr Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Lys Phe
85 90 95

Gln Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

S

<210> 181
<211> 223
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (223)..(223)
<223> X可為C、EF或CEF

<400> 181

Gln 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 Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu 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 Ser Trp Leu Phe Gly Tyr Pro Asp Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215 220

<210> 182
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (214)..(214)
<223> X可為CS或A

<400> 182

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

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

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

Met Ile Tyr Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Lys Phe
85 90 95

Gln Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

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

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 183
<211> 360
<212> DNA
<213> 智人

<400> 183
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aattatggta tgcattgggt gcgccaagcc 120

S

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt tcttatgctg gtagctttac caattatgcg 180

gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240

caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttcttggctt 300

tttggttatc ctgatatttt tgattattgg ggccaaggca ccctggtgac ggttagctca 360

<210> 184
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 184
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggt ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatgatgtta ataatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tcttcttatg ataagtttca gactgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgttctt 327

<210> 185
<211> 667
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (667)..(667)
<223> n可為TGC、GAATTC或TGCGAATTC

<400> 185
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aattatggta tgcattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt tcttatgctg gtagctttac caattatgcg 180

gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240

caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttcttggctt 300

tttggttatc ctgatatttt tgattattgg ggccaaggca ccctggtgac ggttagctca 360

gcgtcgacca aaggtccaag cgtgtttccg ctggctccga gcagcaaaag caccagcggc 420

ggcacggctg ccctgggctg cctggttaaa gattatttcc cggaaccagt caccgtgagc 480

tggaacagcg gggcgctgac cagcggcgtg cataccttc cggcggtgct gcaaagcagc 540

ggcctgtata gcctgagcag cgttgtgacc gtgccgagca gcagcttagg cactcagacc 600

tatatttgca acgtgaacca taaaccgagc aacaccaaag tggataaaaa agtggaaccg 660

aaaagcn 667

<210> 186
<211> 640
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (640)..(640)
<223> n可為TGCAGC或GCC

<400> 186
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggt ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatgatgtta ataatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tcttcttatg ataagtttca gactgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cagccgaaag ccgcaccgag tgtgacgctg 360

tttccgccga gcagcgaaga attgcaggcg aacaaagcga ccctggtgtg cctgattagc 420

gacttttatc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 480

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600

gaggggagca ccgtggaaaa aaccgttgcg ccgactgagn 640

<210> 187
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 187

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

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

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 188
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 188

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

S

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Ile Pro Asn Tyr Tyr Val
20 25 30

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Phe Asp Ser Ser Leu Asn Ala
85 90 95

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

<210> 189
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (219)..(219)
<223> X可為C、EF或CEF

<400> 189

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

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

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asp Thr Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215

<210> 190
<211> 213
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (213)..(213)
<223> X可為CS或A

<400> 190

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Ile Pro Asn Tyr Tyr Val
20 25 30

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Phe Asp Ser Ser Leu Asn Ala
85 90 95

Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 191
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人

<400> 191
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcggtccgt tttttggcac tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300

ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 192
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 192
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctat tcctaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtctttt gattcttctc ttaatgctga ggtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

<210> 193
<211> 655
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (655)..(655)
<223> n可為TGC、GAATTC或TGCGAATTC

<400> 193
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcggtccgt tttttggcac tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300

ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaaa 360

ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420

ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480

gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac 600

gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 194
<211> 637
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (637)..(637)
<223> n可為TGCAGC或GCC

<400> 194
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctat tcctaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtctttt gattcttctc ttaatgctga ggtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt 360

ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tggtgtgcct gattagcgac 420

ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgag 600

gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn 637

<210> 195
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 195

Ser Tyr Tyr Ile Ser
1 5

<210> 196
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 196

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 197
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 197

Gly Glu Ile Trp His Val His Gln Pro Tyr Lys Ser Gly Val Tyr Gly
1 5 10 15

Ala Ala Tyr

<210> 198
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 198

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

<210> 199
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 199

Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 200

Gln Gln Leu Asp Ser Phe Pro Ala Thr
1 5

<210> 201
<211> 128
<212> PRT
<213> 智人

<400> 201

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Glu Ile Trp His Val His Gln Pro Tyr Lys Ser Gly Val
100 105 110

Tyr Gly Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 202
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 202

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

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

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

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

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

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

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

<210> 203
<211> 231
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (231)..(231)
<223> X可為C、EF或CEF

<400> 203

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Glu Ile Trp His Val His Gln Pro Tyr Lys Ser Gly Val
100 105 110

Tyr Gly Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
225 230

<210> 204
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (214)..(214)
<223> X可為C或A

<400> 204

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asp Ser Phe Pro Ala

85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Xaa
210

<210> 205
<211> 384
<212> DNA
<213> 智人

<400> 205
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttattata tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcattccga tttttggcac tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtgag 300

atttggcatg ttcatcagcc ttataagtct ggtgtttatg gtgctgctta ttggggccaa 360

ggcaccctgg tgacggttag ctca 384

<210> 206
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 206
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gggtatttct aattggctga attggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt acttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cgacttatta ttgccagcag cttgattctt ttcctgctac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 207
<211> 691
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (691)..(691)
<223> n可為TGC、GAATTC或TGCGAATTC

<400> 207
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttattata tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcattccga tttttggcac tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtgag 300

atttggcatg ttcatcagcc ttataagtct ggtgtttatg gtgctgctta ttggggccaa 360

ggcaccctgg tgacggttag ctcagcgtcg accaaaggtc caagcgtgtt tccgctggct 420

ccgagcagca aaagcaccag cggcggcacg gctgccctgg gctgcctggt taaagattat 480

ttcccggaac cagtcaccgt gagctggaac agcggggcgc tgaccagcgg cgtgcatacc 540

tttccggcgg tgctgcaaag cagcggcctg tatagcctga gcagcgttgt gaccgtgccg 600

agcagcagct taggcactca gacctatatt tgcaacgtga accataaacc gagcaacacc 660

aaagtggata aaaaagtgga accgaaaagc n 691

<210> 208
<211> 640
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (640)..(640)
<223> X可為TGC或GCC

<400> 208
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gggtatttct aattggctga attggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt acttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cgacttatta ttgccagcag cttgattctt ttcctgctac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gctgctccga gcgtgtttat ttttccgccg 360

agcgatgaac aactgaaaag cggcacggcg agcgtggtgt gcctgctgaa caacttttat 420

ccgcgtgaag cgaaagttca gtggaaagta gacaacgcgc tgcaaagcgg caacagccag 480

gaaagcgtga ccgaacagga tagcaaagat agcacctatt ctctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaaag cggattatga aaaacataaa gtgtatgcgt gcgaagtgac ccatcaaggt 600

ctgagcagcc cggtgactaa atcttttaat cgtggcgagn 640

<210> 209
<211> 11
<212> PRT

<213> 智人

<400> 209

Gln Ser Trp Thr Asp Ser Pro Asn Thr Leu Val
1 5 10

<210> 210
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 210

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asp Ser His Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 211
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 211

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Thr Asp Ser Pro Asn Thr

S

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 212
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (220)..(220)
<223> X可為C、EF或CEF

<400> 212

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asp Ser His Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215 220

<210> 213
<211> 213
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (213)..(213)
<223> X可為CS或A

<400> 213

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 214
<211> 351
<212> DNA
<213> 智人

<400> 214
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgt ctgatagcca taccacttat 180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 215
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 215
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg actgattctc ctaatactct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

<210> 216
<211> 658
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (658)..(658)
<223> n可為TGC、GAATTC或TGCGAATTC

<400> 216
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgt ctgatagcca taccacttat 180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgtcgacc 360

aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420

gccctgggct gcctggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480

ggggcgctga ccagcggcgt gcatacctt ccggcggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540

agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600

aacgtgaacc ataaaccgag caacaccaaa gtggataaaa agtggaacc gaaaagcn 658

<210> 217
<211> 637
<212> DNA
<213> 智人

<220>

<221> misc_feature
<222> (637)..(637)
<223> n可為TGCAGC或GCC

<400> 217
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg actgattctc ctaatactct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt 360

ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tggtgtgcct gattagcgac 420

ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgag 600

gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn 637

<210> 218
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 218

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 219
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 219

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

S

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 220
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (219)..(219)
<223> X可為C、EF或CEF

<400> 220

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215

<210> 221
<211> 211
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (211)..(211)
<223> X可為CS或A

<400> 221

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser

S

165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

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

Thr Glu Xaa
210

<210> 222
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人

<400> 222
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatc gatccggatg atagctatac ccgttattct 180

ccgagctttc agggacaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 223
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 223
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cggtacttat gatattgagt cttatgtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgttctt 318

<210> 224
<211> 655
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (655)..(655)
<223> n可為TGC、GAATTC或TGCGAATTC

<400> 224
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatc gatccggatg atagctatac ccgttattct 180

ccgagctttc agggacaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaaa 360

ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420

ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480

gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac 600

gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 225
<211> 631
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (631)..(631)
<223> n可為TGCAGC或GCC

<400> 225
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cggtacttat gatattgagt cttatgtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgttcttgg ccagccgaaa gccgcaccga gtgtgacgct gtttccgccg 360

agcagcgaag aattgcaggc gaacaaagcg accctggtgt gcctgattag cgacttttat 420

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggca gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 540

acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaggggagc 600

accgtggaaa aaaccgttgc gccgactgag n 631

<210> 226
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 226

His Ile Phe Ser Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr
1 5 10 15

<210> 227
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 227

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

S

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 228
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 228

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gln
85 90 95

Ser Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 229
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (220)..(220)
<223> X可為C、EF或CEF

<400> 229

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215 220

<210> 230
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (214)..(214)
<223> X可為CS或A

<400> 230

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr
20 25 30

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

S

Met Ile Tyr Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gln
85 90 95

Ser Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

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

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 231
<211> 351
<212> DNA
<213> 智人

<400> 231
caggtgcaat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60

acctgtacct tttccggatt tagcctgtct acttctggtg gtggtgtgtc ttggattcgc 120

cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcatatct tttctgatga tgataagtat 180

tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240

gtgctgacta tgaccaacat ggacccggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtggt 300

ccttatggtt ttgattcttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 232
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 232
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatgatgatt ctaatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg attctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgttctt 327

<210> 233
<211> 658
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (658)..(658)
<223> n可為TGC、GAATTC或TGCGAATTC

<400> 233
caggtgcaat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60

acctgtacct tttccggatt tagcctgtct acttctggtg gtggtgtgtc ttggattcgc 120

cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcatatct tttctgatga tgataagtat 180

tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240

gtgctgacta tgaccaacat ggacccggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtggt 300

ccttatggtt ttgattcttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgtcgacc 360

aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420

gccctgggct gcctggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480

ggggcgctga ccagcggcgt gcatacctt ccggcggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540

agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600

aacgtgaacc ataaaccgag caacaccaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658

<210> 234
<211> 640
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (640)..(640)
<223> n可為TGCAGC或GCC

<400> 234
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatgatgatt ctaatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg attctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cagccgaaag ccgcaccgag tgtgacgctg 360

tttccgccga gcagcgaaga attgcaggcg aacaaagcga ccctggtgtg cctgattagc 420

gacttttatc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 480

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600

gaggggagca ccgtggaaaa aaccgttgcg ccgactgagn 640

<210> 235
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 235

Thr Ser Gly Met Ser Val Gly
1 5

<210> 236
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 236

Leu Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr
1 5 10 15

<210> 237
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 237

Tyr Asn Trp Tyr Asn Pro Pro Gly Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 238
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 238

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 239

Arg Asn Asp Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 240

Gln Ser Ala Asp Ser Ser Ser Met Val
1 5

<210> 241
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 241

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Tyr Asn Trp Tyr Asn Pro Pro Gly Phe Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 242
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 242

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Ser
85 90 95

Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 243
<211> 224
<212> PRT
<213> 智人

S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (224)..(224)
<223> X可為C、EF或CEF

<400> 243

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Tyr Asn Trp Tyr Asn Pro Pro Gly Phe Asp Asn Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215 220

<210> 244
<211> 213
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (213)..(213)
<223> X可為CS或A

<400> 244

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Ser
85 90 95

Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 245
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 245
caggtgcaat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60

acctgtacct tttccggatt tagcctgtct acttctggta tgtctgtggg ttggattcgc 120

cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcttatcg attgggatga ggataagtct 180

tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240

gtgctgacta tgaccaacat ggacccggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgttat 300

aattggtata atcctcctgg ttttgataat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360

S

tca 363

<210> 246
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 246
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt tctaattatg tgtcttggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat cgtaatgata agcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tctgctgatt cttcttctat ggtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

<210> 247
<211> 670
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (670)..(670)
<223> n可為TGC、GAATTC或TGCGAATTC

<400> 247
caggtgcaat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60

acctgtacct tttccggatt tagcctgtct acttctggta tgtctgtggg ttggattcgc 120

cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcttatcg attgggatga ggataagtct 180

tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240

gtgctgacta tgaccaacat ggacccggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgttat 300

aattggtata atcctcctgg ttttgataat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360

tcagcgtcga ccaaaggtcc aagcgtgttt ccgctggctc cgagcagcaa aagcaccagc 420

ggcggcacgg ctgccctggg ctgcctggtt aaagattatt tcccggaacc agtcaccgtg 480

agctggaaca gcggggcgct gaccagcggc gtgcatacct ttccggcggt gctgcaaagc 540

agcggcctgt atagcctgag cagcgttgtg accgtgccga gcagcagctt aggcactcag 600

acctatattt gcaacgtgaa ccataaaccg agcaacacca aagtggataa aaaagtggaa 660

ccgaaaagcn 670

<210> 248
<211> 637
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (637)..(637)
<223> n可為TGCAGC或GCC

<400> 248
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt tctaattatg tgtcttggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat cgtaatgata agcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tctgctgatt cttcttctat ggtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt 360

ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tggtgtgcct gattagcgac 420

ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgag 600

gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn 637

<210> 249
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (219)..(219)
<223> X可為C、EF或CEF

<400> 249

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

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

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Gly Pro Phe Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

S

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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215

<210> 250
<211> 655
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (655)..(655)
<223> n可為TGC、GAATTC或TGCGAATTC

<400> 250
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcaat atcggtccgt tttttggcat tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300

ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaaa 360

ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420

ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480

gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac 600

gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 251
<211> 213
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (213)..(213)
<223> X可為CS或A

<400> 251

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Ile Pro Asn Tyr Tyr Val
20 25 30

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Asp Gly Ser Thr Ala
85 90 95

Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 252
<211> 637
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (637)..(637)
<223> n可為TGCAGC或GCC

<400> 252
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctat tcctaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttat gatgatggtt ctactgctga ggtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt 360

ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tggtgtgcct gattagcgac 420

ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgag 600

gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn 637

S

<210> 253
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 253

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Gln Thr Ala Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 254
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (220)..(220)
<223> X可為C、EF或CEF

<400> 254

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Gln Thr Ala Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215 220

<210> 255
<211> 351
<212> DNA
<213> 智人

<400> 255
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctca gactgcttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 256
<211> 658
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (658)..(658)
<223> n可為TGC、GAATTC或TGCGAATTC

<400> 256
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctca gactgcttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

S

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgtcgacc 360

aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420

gccctgggct gcctggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480

ggggcgctga ccagcggcgt gcatacctt ccggcggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540

agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600

aacgtgaacc ataaaccgag caacaccaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658

<210> 257
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 257

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Tyr Thr Val Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 258
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (220)..(220)
<223> X可為C、EF或CEF

<400> 258

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Tyr Thr Val Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215 220

<210> 259
<211> 351
<212> DNA
<213> 智人

<400> 259
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctta tactgtttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 260
<211> 658
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (658)..(658)

S

<223> n可為TGC、GAATTC或TGCGAATTC

<400> 260
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctta tactgtttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgtcgacc 360

aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420

gccctgggct gcctggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480

ggggcgctga ccagcggcgt gcataccttt ccggcggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540

agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600

aacgtgaacc ataaaccgag caacaccaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658

<210> 261
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 261

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Thr Gly Glu Ser Gly
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 262
<211> 212
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (212)..(212)
<223> X可為CS或A

<400> 262

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Thr Gly Glu Ser Gly
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

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

Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 263
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 263
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatactggtg agtctggtgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct t 321

<210> 264

S

<211> 634
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (634)..(634)
<223> n可為TGCAGC或GCC

<400> 264
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatactggtg agtctggtgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccagccg aaagccgcac cgagtgtgac gctgtttccg 360

ccgagcagcg aagaattgca ggcgaacaaa gcgaccctgg tgtgcctgat tagcgacttt 420

tatccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcgggagtg 480

gagaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 540

ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgagggg 600

agcaccgtgg aaaaaaccgt tgcgccgact gagn 634

<210> 265
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 265

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 266
<211> 213
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (213)..(213)
<223> X可為CS或A

<400> 266

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 267
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 267
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

S

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatattcttc ctcatggtct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

<210> 268
<211> 637
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (637)..(637)
<223> n可為TGCAGC或GCC

<400> 268
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatattcttc ctcatggtct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt 360

ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tggtgtgcct gattagcgac 420

ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgag 600

gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn 637

<210> 269
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 269

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 270
<211> 213
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (213)..(213)
<223> X可為CS或A

<400> 270

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 271
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 271
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccaggcttgg actgattctc ctactggtct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

<210> 272
<211> 637
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (637)..(637)
<223> n可為TGCAGC或GCC

<400> 272
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccaggcttgg actgattctc ctactggtct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt 360

ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tggtgtgcct gattagcgac 420

ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgag 600

gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn 637

<210> 273
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 273

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 274
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (219)..(219)
<223> X可為C、EF或CEF

<400> 274

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215

<210> 275
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人

<400> 275
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgatg attcttatac tgagtattct 180

ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 276
<211> 655
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (655)..(655)
<223> n可為TGC、GAATTC或TGCGAATTC

<400> 276
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgatg attcttatac tgagtattct 180

ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaaa 360

ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420

ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480

gcgctgacca gcggcgtgca taccttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac 600

gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 277
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 277

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Gln Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 278
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (219)..(219)
<223> X可為C、EF或CEF

<400> 278

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Gln Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215

<210> 279
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人

<400> 279
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctcagg attcttatac tgagtattct 180

ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 280
<211> 655
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (655)..(655)
<223> n可為TGC、GAATTC或TGCGAATTC

<400> 280
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctcagg attcttatac tgagtattct 180

ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaaa 360

ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420

ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480

gcgctgacca gcggcgtgca taccttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac 600

gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 281

<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 281

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Glu Asp Ser His Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 282
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (219)..(219)
<223> X可為C、EF或CEF

<400> 282

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Glu Asp Ser His Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

S

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215

<210> 283
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人

<400> 283
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgagg attctcatac tgagtattct 180

ccttctttc agggtcaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 284
<211> 655
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (655)..(655)
<223> n可為TGC、GAATTC或TGCGAATTC

<400> 284
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgagg attctcatac tgagtattct 180

ccttctttc agggtcaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaaa 360

ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420

ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480

gcgctgacca gcggcgtgca taccttttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac 600

gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 285
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 285

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Gly Ser Glu Asp Gln Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 286
<211> 211
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (211)..(211)
<223> X可為CS或A

<400> 286

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Gly Ser Glu Asp Gln Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

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

Thr Glu Xaa
210

<210> 287
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 287
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cgctacttgg ggttctgagg atcaggtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgttctt 318

<210> 288
<211> 631
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (631)..(631)
<223> n可為TGCAGC或GCC

<400> 288
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cgctacttgg ggttctgagg atcaggtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgttcttgg ccagccgaaa gccgcaccga gtgtgacgct gtttccgccg 360

agcagcgaag aattgcaggc gaacaaagcg accctggtgt gcctgattag cgacttttat 420

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggca gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 540

acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaggggagc 600

accgtggaaa aaaccgttgc gccgactgag n 631

<210> 289
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 289

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Ile Glu Pro Thr Tyr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 290
<211> 212
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (212)..(212)
<223> X可為CS或A

<400> 290

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val
20 25 30

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Ile Glu Pro Thr Tyr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

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

Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 291
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 291
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ctctacttgg gatattgagc ctacttatgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct t 321

<210> 292
<211> 634
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature

<222> (634)..(634)
<223> n可為TGCAGC或GCC

<400> 292
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ctctacttgg gatattgagc ctacttatgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccagccg aaagccgcac cgagtgtgac gctgtttccg 360

ccgagcagcg aagaattgca ggcgaacaaa gcgaccctgg tgtgcctgat tagcgacttt 420

tatccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcgggagtg 480

gagaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 540

ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgagggg 600

agcaccgtgg aaaaaaccgt tgcgccgact gagn 634

<210> 293
<211> 228
<212> PRT
<213> 智人

<400> 293

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

S

165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 294
<211> 103
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (103)..(103)
<223> Xaa可為任何天然存在之胺基酸

<400> 294

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
100

<210> 295
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 295

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

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

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

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

S

<210> 296
<211> 1676
<212> PRT
<213> 智人

<400> 296

```
Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr
1               5                  10                  15

Trp Gly Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg
            20                  25                  30

Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu
        35                  40                  45

Ala Phe Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe
    50                  55                  60

Ser Tyr Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln
65                  70                  75                  80

Asn Ser Ala Ile Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln
                85                  90                  95

Asn Pro Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser
            100                 105                 110

Lys Ser Lys Arg Met Pro Ile Thr Tyr Asp Asn Gly Phe Leu Phe Ile
        115                 120                 125

His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg
    130                 135                 140

Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val
145                 150                 155                 160

Leu Thr Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Val Asp Met Val Glu Glu
                165                 170                 175

Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser
            180                 185                 190

Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Lys Ala Lys Tyr Lys Glu Asp
        195                 200                 205

Phe Ser Thr Thr Gly Thr Ala Tyr Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu
    210                 215                 220

Pro His Phe Ser Val Ser Ile Glu Pro Glu Tyr Asn Phe Ile Gly Tyr
225                 230                 235                 240

Lys Asn Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr
                245                 250                 255

Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg
            260                 265                 270
```

Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln
275 280 285

Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu
290 295 300

Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn
305 310 315 320

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

Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr
340 345 350

Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro
355 360 365

Tyr Pro Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ser Leu Asp Gln Leu Val Gly
370 375 380

Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu
385 390 395 400

Thr Ser Asp Leu Asp Pro Ser Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly
405 410 415

Val Ala Ser Phe Val Leu Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu
420 425 430

Phe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Glu Glu Asn Gln Ala
435 440 445

Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr
450 455 460

Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu
465 470 475 480

His Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile
485 490 495

Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe
500 505 510

Gly Thr Arg Glu Lys Phe Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile
515 520 525

Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr
530 535 540

Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp
545 550 555 560

Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser
565 570 575

S

Pro Asp Ala Asp Ala Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met
580 585 590

Ala Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Ala Ala Val Asp Ser Ala
595 600 605

Val Tyr Gly Val Gln Arg Gly Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe
610 615 620

Gln Phe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu
625 630 635 640

Asn Asn Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn
645 650 655

Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile
660 665 670

Leu Arg Pro Arg Arg Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala
675 680 685

Lys Tyr Lys His Ser Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys
690 695 700

Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu
705 710 715 720

Gly Pro Arg Cys Ile Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser
725 730 735

Gln Leu Arg Ala Asn Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg Leu
740 745 750

His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr
755 760 765

Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys
770 775 780

Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln
785 790 795 800

Gly Val Gly Ile Ser Asn Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val Lys
805 810 815

Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser
820 825 830

Val Val Arg Gly Glu Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr
835 840 845

Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly
850 855 860

Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser

865 870 875 880

Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val
885 890 895

Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe
900 905 910

Ser Leu Glu Thr Trp Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg
915 920 925

Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu
930 935 940

Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro
945 950 955 960

Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile
965 970 975

Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu
980 985 990

Ser Gln Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala
995 1000 1005

Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His
1010 1015 1020

Tyr Leu Glu Thr Gly Asn His Trp Asn Ile Phe His Ser Asp Pro
1025 1030 1035

Leu Ile Glu Lys Gln Lys Leu Lys Lys Lys Leu Lys Glu Gly Met
1040 1045 1050

Leu Ser Ile Met Ser Tyr Arg Asn Ala Asp Tyr Ser Tyr Ser Val
1055 1060 1065

Trp Lys Gly Gly Ser Ala Ser Thr Trp Leu Thr Ala Phe Ala Leu
1070 1075 1080

Arg Val Leu Gly Gln Val Asn Lys Tyr Val Glu Gln Asn Gln Asn
1085 1090 1095

Ser Ile Cys Asn Ser Leu Leu Trp Leu Val Glu Asn Tyr Gln Leu
1100 1105 1110

Asp Asn Gly Ser Phe Lys Glu Asn Ser Gln Tyr Gln Pro Ile Lys
1115 1120 1125

Leu Gln Gly Thr Leu Pro Val Glu Ala Arg Glu Asn Ser Leu Tyr
1130 1135 1140

Leu Thr Ala Phe Thr Val Ile Gly Ile Arg Lys Ala Phe Asp Ile
1145 1150 1155

S

Cys Pro Leu Val Lys Ile Asp Thr Ala Leu Ile Lys Ala Asp Asn
1160 1165 1170

Phe Leu Leu Glu Asn Thr Leu Pro Ala Gln Ser Thr Phe Thr Leu
1175 1180 1185

Ala Ile Ser Ala Tyr Ala Leu Ser Leu Gly Asp Lys Thr His Pro
1190 1195 1200

Gln Phe Arg Ser Ile Val Ser Ala Leu Lys Arg Glu Ala Leu Val
1205 1210 1215

Lys Gly Asn Pro Pro Ile Tyr Arg Phe Trp Lys Asp Asn Leu Gln
1220 1225 1230

His Lys Asp Ser Ser Val Pro Asn Thr Gly Thr Ala Arg Met Val
1235 1240 1245

Glu Thr Thr Ala Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Leu Asn Leu Lys Asp
1250 1255 1260

Ile Asn Tyr Val Asn Pro Val Ile Lys Trp Leu Ser Glu Glu Gln
1265 1270 1275

Arg Tyr Gly Gly Gly Phe Tyr Ser Thr Gln Asp Thr Ile Asn Ala
1280 1285 1290

Ile Glu Gly Leu Thr Glu Tyr Ser Leu Leu Val Lys Gln Leu Arg
1295 1300 1305

Leu Ser Met Asp Ile Asp Val Ser Tyr Lys His Lys Gly Ala Leu
1310 1315 1320

His Asn Tyr Lys Met Thr Asp Lys Asn Phe Leu Gly Arg Pro Val
1325 1330 1335

Glu Val Leu Leu Asn Asp Asp Leu Ile Val Ser Thr Gly Phe Gly
1340 1345 1350

Ser Gly Leu Ala Thr Val His Val Thr Thr Val Val His Lys Thr
1355 1360 1365

Ser Thr Ser Glu Glu Val Cys Ser Phe Tyr Leu Lys Ile Asp Thr
1370 1375 1380

Gln Asp Ile Glu Ala Ser His Tyr Arg Gly Tyr Gly Asn Ser Asp
1385 1390 1395

Tyr Lys Arg Ile Val Ala Cys Ala Ser Tyr Lys Pro Ser Arg Glu
1400 1405 1410

Glu Ser Ser Ser Gly Ser Ser His Ala Val Met Asp Ile Ser Leu
1415 1420 1425

Pro Thr Gly Ile Ser Ala Asn Glu Glu Asp Leu Lys Ala Leu Val
1430 1435 1440

Glu Gly Val Asp Gln Leu Phe Thr Asp Tyr Gln Ile Lys Asp Gly
1445 1450 1455

His Val Ile Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp Phe Leu
1460 1465 1470

Cys Val Arg Phe Arg Ile Phe Glu Leu Phe Glu Val Gly Phe Leu
1475 1480 1485

Ser Pro Ala Thr Phe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys
1490 1495 1500

Gln Cys Thr Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys
1505 1510 1515

Val Cys Glu Gly Ala Ala Cys Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly
1520 1525 1530

Gln Met Gln Glu Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg
1535 1540 1545

Lys Gln Thr Ala Cys Lys Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val
1550 1555 1560

Ser Ile Thr Ser Ile Thr Val Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys
1565 1570 1575

Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu
1580 1585 1590

Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn
1595 1600 1605

Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu
1610 1615 1620

Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Ser Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro
1625 1630 1635

Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr
1640 1645 1650

Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu Asp Glu Phe Ala
1655 1660 1665

Glu Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys
1670 1675

<210> 297
<211> 1676
<212> PRT
<213> 智人

<400> 297

Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr
1 5 10 15

S

```
Trp Gly Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg
            20                  25                  30

Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu
        35                  40                  45

Ala Phe Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe
    50                  55                  60

Ser Tyr Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln
65                  70                  75                  80

Asn Ser Ala Val Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln
                85                  90                  95

Asn Gln Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser
            100                 105                 110

Lys Ser Lys Lys Ile Pro Ile Thr Tyr Asp Asn Gly Phe Leu Phe Ile
        115                 120                 125

His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg
    130                 135                 140

Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val
145                 150                 155                 160

Leu Thr Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Ile Asp Met Val Glu Glu
                165                 170                 175

Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser
            180                 185                 190

Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Gln Ala Lys Tyr Lys Glu Asp
        195                 200                 205

Phe Ser Thr Thr Gly Thr Ala Phe Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu
    210                 215                 220

Pro His Phe Ser Val Ser Val Glu Pro Glu Ser Asn Phe Ile Gly Tyr
225                 230                 235                 240

Lys Asn Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr
                245                 250                 255

Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg
            260                 265                 270

Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln
        275                 280                 285

Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu
    290                 295                 300

Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn
305                 310                 315                 320
```

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

Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr
340 345 350

Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro
355 360 365

Tyr Ser Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ala Leu Asp Gln Leu Val Gly
370 375 380

Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu
385 390 395 400

Thr Ser Asp Leu Glu Pro Arg Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly
405 410 415

Val Ala Ser Phe Val Val Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu
420 425 430

Phe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Asp Glu Asn Gln Ala
435 440 445

Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr
450 455 460

Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu
465 470 475 480

Tyr Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile
485 490 495

Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe
500 505 510

Gly Thr Arg Glu Lys Leu Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile
515 520 525

Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr
530 535 540

Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp
545 550 555 560

Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser
565 570 575

Pro Asp Ala Asp Thr Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met
580 585 590

Val Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Thr Ala Val Asp Ser Ala
595 600 605

Val Tyr Gly Val Gln Arg Arg Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe

S

610 615 620

Gln Phe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu
625 630 635 640

Asn Asn Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn
645 650 655

Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile
660 665 670

Ile Arg Pro Arg Arg Met Leu Gln Glu Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala
675 680 685

Lys Tyr Lys His Leu Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Val Arg
690 695 700

Ile Asn His Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Val
705 710 715 720

Gly Pro Arg Cys Val Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser
725 730 735

Gln Leu Arg Ala Asn Asn Ser His Lys Asp Leu Gln Leu Gly Arg Leu
740 745 750

His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr
755 760 765

Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys
770 775 780

Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Val Thr Thr Trp Glu Ile Gln
785 790 795 800

Gly Val Gly Ile Ser Asn Ser Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Ile Lys
805 810 815

Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser
820 825 830

Val Val Arg Gly Glu Gln Val Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr
835 840 845

Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly
850 855 860

Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser
865 870 875 880

Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Asn His Leu Val
885 890 895

Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu Gln Asn Ile Asn Phe
900 905 910

Ser Leu Glu Thr Ser Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Ser Leu Arg
915 920 925

Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Leu
930 935 940

Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro
945 950 955 960

Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile
965 970 975

Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu
980 985 990

Ser Arg Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala
995 1000 1005

Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His
1010 1015 1020

Tyr Leu Glu Thr Gly Asn His Trp Asn Ile Phe His Ser Asp Pro
1025 1030 1035

Leu Ile Glu Lys Arg Asn Leu Glu Lys Lys Leu Lys Glu Gly Met
1040 1045 1050

Val Ser Ile Met Ser Tyr Arg Asn Ala Asp Tyr Ser Tyr Ser Val
1055 1060 1065

Trp Lys Gly Gly Ser Ala Ser Thr Trp Leu Thr Ala Phe Ala Leu
1070 1075 1080

Arg Val Leu Gly Gln Val His Lys Tyr Val Glu Gln Asn Gln Asn
1085 1090 1095

Ser Ile Cys Asn Ser Leu Leu Trp Leu Val Glu Asn Tyr Gln Leu
1100 1105 1110

Asp Asn Gly Ser Phe Lys Glu Asn Ser Gln Tyr Gln Pro Ile Lys
1115 1120 1125

Leu Gln Gly Thr Leu Pro Val Glu Ala Arg Glu Asn Ser Leu Tyr
1130 1135 1140

Leu Thr Ala Phe Thr Val Ile Gly Ile Arg Lys Ala Phe Asp Ile
1145 1150 1155

Cys Pro Leu Val Lys Ile Asn Thr Ala Leu Ile Lys Ala Asp Thr
1160 1165 1170

Phe Leu Leu Glu Asn Thr Leu Pro Ala Gln Ser Thr Phe Thr Leu
1175 1180 1185

Ala Ile Ser Ala Tyr Ala Leu Ser Leu Gly Asp Lys Thr His Pro
1190 1195 1200

S

Gln Phe Arg Ser Ile Val Ser Ala Leu Lys Arg Glu Ala Leu Val
1205 1210 1215

Lys Gly Asn Pro Pro Ile Tyr Arg Phe Trp Lys Asp Ser Leu Gln
1220 1225 1230

His Lys Asp Ser Ser Val Pro Asn Thr Gly Thr Ala Arg Met Val
1235 1240 1245

Glu Thr Thr Ala Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Leu Asn Leu Lys Asp
1250 1255 1260

Ile Asn Tyr Val Asn Pro Ile Ile Lys Trp Leu Ser Glu Glu Gln
1265 1270 1275

Arg Tyr Gly Gly Gly Phe Tyr Ser Thr Gln Asp Thr Ile Asn Ala
1280 1285 1290

Ile Glu Gly Leu Thr Glu Tyr Ser Leu Leu Val Lys Gln Leu Arg
1295 1300 1305

Leu Asn Met Asp Ile Asp Val Ala Tyr Lys His Lys Gly Pro Leu
1310 1315 1320

His Asn Tyr Lys Met Thr Asp Lys Asn Phe Leu Gly Arg Pro Val
1325 1330 1335

Glu Val Leu Leu Asn Asp Asp Leu Val Val Ser Thr Gly Phe Gly
1340 1345 1350

Ser Gly Leu Ala Thr Val His Val Thr Thr Val Val His Lys Thr
1355 1360 1365

Ser Thr Ser Glu Glu Val Cys Ser Phe Tyr Leu Lys Ile Asp Thr
1370 1375 1380

Gln Asp Ile Glu Ala Ser His Tyr Arg Gly Tyr Gly Asn Ser Asp
1385 1390 1395

Tyr Lys Arg Ile Val Ala Cys Ala Ser Tyr Lys Pro Ser Lys Glu
1400 1405 1410

Glu Ser Ser Ser Gly Ser Ser His Ala Val Met Asp Ile Ser Leu
1415 1420 1425

Pro Thr Gly Ile Asn Ala Asn Glu Glu Asp Leu Lys Ala Leu Val
1430 1435 1440

Glu Gly Val Asp Gln Leu Phe Thr Asp Tyr Gln Ile Lys Asp Gly
1445 1450 1455

His Val Ile Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp Phe Leu
1460 1465 1470

Cys Val Arg Phe Arg Ile Phe Glu Leu Phe Glu Val Gly Phe Leu
1475 1480 1485

Ser Pro Ala Thr Phe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys
1490 1495 1500

Gln Cys Thr Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys
1505 1510 1515

Val Cys Glu Gly Ala Thr Cys Lys Cys Ile Glu Ala Asp Cys Gly
1520 1525 1530

Gln Met Gln Lys Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg
1535 1540 1545

Lys Gln Thr Ala Cys Asn Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val
1550 1555 1560

Ile Ile Thr Ser Ile Thr Thr Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys
1565 1570 1575

Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu
1580 1585 1590

Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn
1595 1600 1605

Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu
1610 1615 1620

Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Thr Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro
1625 1630 1635

Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr
1640 1645 1650

Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu Asp Glu Phe Ala
1655 1660 1665

Glu Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys
1670 1675

S

201350130

發明摘要

※ 申請案號：102131854 (由98126209分割)

※ 申請日：98.8.4

※IPC 分類：C12N 15/09 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

【發明名稱】

標靶爲補體蛋白質C5之抗體之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR ANTIBODIES TARGETING COMPLEMENT PROTEIN C5

【中文】

本發明係關於標靶補體蛋白質C5之抗體及其組合物及使用方法。

【英文】

The present invention relates to antibodies targeting complement protein C5 and compositions and methods of use thereof.

申請專利範圍

1. 一種分離之特異性結合補體C5蛋白質的抗體或其抗原結合片段，其中該抗體具有至少1×10^{7} M^{-1}、1×10^{8} M^{-1}、1×10^{9} M^{-1}、1×10^{10} M^{-1}或1×10^{11} M^{-1}之親和力常數(K_A)。
2. 如請求項1之抗體，其以20-200 pM之IC_{50}抑制替代完整路徑，如活體外溶血檢定所測量。
3. 一種抗體，或其抗原結合片段，其特異性結合補體C5蛋白質且與選自由以下組成之群的抗體交叉競爭：抗體8109、8110、8111、8113、8114、8112、8125、8126、8127、8128、8129、8130、8131、8132、8091、6525、6756、6757、6763、7086、7087、7091、7092、7093、7094、7821、7865、7829、7830、7871、7872、7873、7832、7909、7910、7876、7878、人類(智人(*Homo sapiens*))C5及獼猴(Cynomolgus Macaque)(食蟹猴(*Macaca fascicularis*))C5。
4. 一種抗體，或其抗原結合片段，其與選自由以下組成之群的抗體結合相同抗原決定基(epitope)：抗體8109、8110、8111、8113、8114、8112、8125、8126、8127、8128、8129、8130、8131、8132、8091、6525、6756、6757、6763、7086、7087、7091、7092、7093、7094、7821、7865、7829、7830、7871、7872、7873、7832、7909、7910、7876、7878、人類(智人)C5及獼猴(食蟹猴)C5。
5. 如請求項1、3或4之抗體，其中該抗體爲單株抗體。
6. 如請求項5之抗體，其中該抗體爲人類或人類化抗體。
7. 如請求項5之抗體，其中該抗體爲嵌合抗體。
8. 如請求項5之抗體，其中該抗體包含人類重鏈恆定區及人類輕鏈

恆定區。

9. 如請求項5之抗體，其中該抗體爲單鏈抗體。

10. 如請求項5之抗體，其中該抗體爲Fab片段。

11. 如請求項5之抗體，其中該抗體爲scFv。

12. 如請求項5之抗體，其結合人類C5與獼猴C5。

13. 如請求項5之抗體，其爲IgG同型(isotype)。

14. 如請求項5之抗體，其中該抗體包含一種構架，其中胺基酸已經取代成各別人類VH或VL生殖系序列之抗體構架。

15. 一種分離之單株抗體，或其抗原結合片段，其包含至少一個互補決定(CDR)序列與以下具有至少95%序列一致性：SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、17、18、19、20、21、22、33、34、35、36、37、38、49、50、61、62、63、64、65、66、77、78、89、95、101、107、113、119、120、131、132、133、134、135、136、145、146、147、148、149、150、159、160、161、162、163、164、173、174、175、176、177、178、195、196、197、198、199、200、209、226、235、236、237、238、239或240，其中該抗體結合人類C5蛋白質。

16. 一種分離之單株抗體，或其抗原結合片段，其包含至少一個與以下一致之重鏈CDR序列：SEQ ID NO: 1、2、3、17、18、19、33、34、35、49、61、62、63、77、77、95、107、113、119、132、131、133、145、146、147、159、160、161、173、174、175、195、196、197、226、235、236或237，其中該抗體結合人類C5蛋白質。

17. 一種分離之單株抗體，或其抗原結合片段，其包含至少一個與以下一致之輕鏈CDR序列：SEQ ID NO: 4、5、6、20、21、22、36、37、38、50、64、65、66、78、89、101、120、134、

135、136、148、149、150、162、163、164、176、177、178、198、199、200、209、238、239或240，其中該抗體結合人類C5蛋白質。

18. 一種分離之單株抗體，或其抗原結合片段，其包含選自由SEQ ID NO: 1、17、33、61、131、145、159、173、195及235組成之群的重鏈CDR1；選自由SEQ ID NO: 2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226及236組成之群的重鏈CDR2；及選自由SEQ ID NO: 3、19、35、63、133、147、161、175、197及237組成之群的重鏈CDR3，其中該抗體結合人類C5蛋白質。

19. 一種分離之單株抗體，或其抗原結合片段，其包含選自由SEQ ID NO: 4、20、36、64、134、148、162、176、198及238組成之群的輕鏈CDR1；選自由SEQ ID NO: 5、21、37、65、135、149、163、177、199及239組成之群的輕鏈CDR2；及選自由SEQ ID NO: 6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209及240組成之群的輕鏈CDR3，其中該抗體結合人類C5蛋白質。

20. 如請求項18之抗體，或其抗原結合片段，其進一步包含選自由SEQ ID NO: 4、20、36、64、134、148、162、176、198及238組成之群的輕鏈CDR1；選自由SEQ ID NO: 5、21、37、65、135、149、163、177、199及239組成之群的輕鏈CDR2；及選自由SEQ ID NO: 6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209及240組成之群的輕鏈CDR3。

21. 一種分離之單株抗體，或其抗原結合片段，其包含與以下具有至少95%序列一致性之重鏈可變區：SEQ ID NO: 7、23、39、51、67、79、96、108、114、121、137、151、165、179、187、

201、210、218、227、241、253、257、273、277或281，其中該抗體結合人類C5蛋白質。

22. 一種分離之單株抗體，或其抗原結合片段，其包含與以下具有至少95%序列一致性之輕鏈可變區：SEQ ID NO: 8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285及289，其中該抗體結合人類C5蛋白質。

23. 如請求項21之抗體，或其抗原結合片段，其進一步包含與以下具有至少95%序列一致性之輕鏈可變區：SEQ ID NO: 8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285及289。

24. 一種分離之單株抗體，或其抗原結合片段，其包含與以下具有至少95%序列一致性之重鏈：SEQ ID NO: 9、25、41、53、69、81、97、109、115、123、139、153、167、181、189、203、212、220、229、243、249、254、258、274、278或282，其中該抗體結合人類C5蛋白質。

25. 一種分離之單株抗體，或其抗原結合片段，其包含與以下具有至少95%序列一致性之輕鏈：SEQ ID NO: 10、26、42、54、70、82、91、103、124、140、154、168、182、190、204、213、221、230、244、251、262、266、270、286或290，其中該抗體結合人類C5蛋白質。

26. 如請求項24之抗體，或其抗原結合片段，其進一步包含與以下具有至少95%序列一致性之輕鏈：SEQ ID NO: 10、26、42、54、70、82、91、103、124、140、154、168、182、190、204、213、221、230、244、251、262、266、270、286或290。

27. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至26中任一項之抗體及醫藥

學上可接受之載劑。

28. 一種核酸，包含編碼一種多肽之核苷酸序列，該多肽包含與以下具有至少95%序列一致性之重鏈可變區：SEQ ID NO: 7、23、39、51、67、79、96、108、114、121、137、151、165、179、187、201、210、218、227、241、253、257、273、277或281。

29. 一種核酸，包含編碼一種多肽之核苷酸序列，該多肽包含與以下具有至少95%序列一致性之輕鏈可變區：SEQ ID NO: 8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285及289。

30. 一種包含如請求項28或29之核酸的載體。

31. 一種分離之宿主細胞，其包含(1)編碼如請求項18之抗體之重鏈的重組DNA區段及(2)編碼該抗體之輕鏈的第二重組DNA區段；其中該等DNA區段可操作地連接於啓動子且能夠在該宿主細胞中表現。

32. 如請求項31之宿主細胞，其中該抗體爲人類單株抗體。

33. 如請求項31之宿主細胞，其爲非人類哺乳動物細胞株。

34. 一種如請求項1至26中任一項之抗體的用途，其用於製造供治療個體之年齡相關黃斑變性的藥物。

35. 如請求項34之用途，其中該個體爲人類。

36. 一種如請求項1至26中任一項之抗體的用途，其用於製造供治療罹患選自下列疾病之個體的藥物：哮喘、關節炎、自體免疫心臟病、多發性硬化症、發炎性腸病、局部缺血-再灌注損傷、巴瑞可氏-西蒙斯氏症候群(Barraquer-Simons Syndrome)、血液透析、全身性狼瘡、紅斑狼瘡、牛皮癬、多發性硬化症、移植、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、絲球體腎炎或MPGN II。

37. 如請求項36之用途，其中該疾病爲絲球體腎炎。

38. 一種如請求項1至26中任一項之抗體的用途，其用於製造供治療個體之陣發性夜間血紅素尿(PNH)的藥物。

39. 一種如請求項 1 至 26 中任一項之抗體的用途，其用於製造供改善個體之與體外循環相關症狀的藥物。

圖式

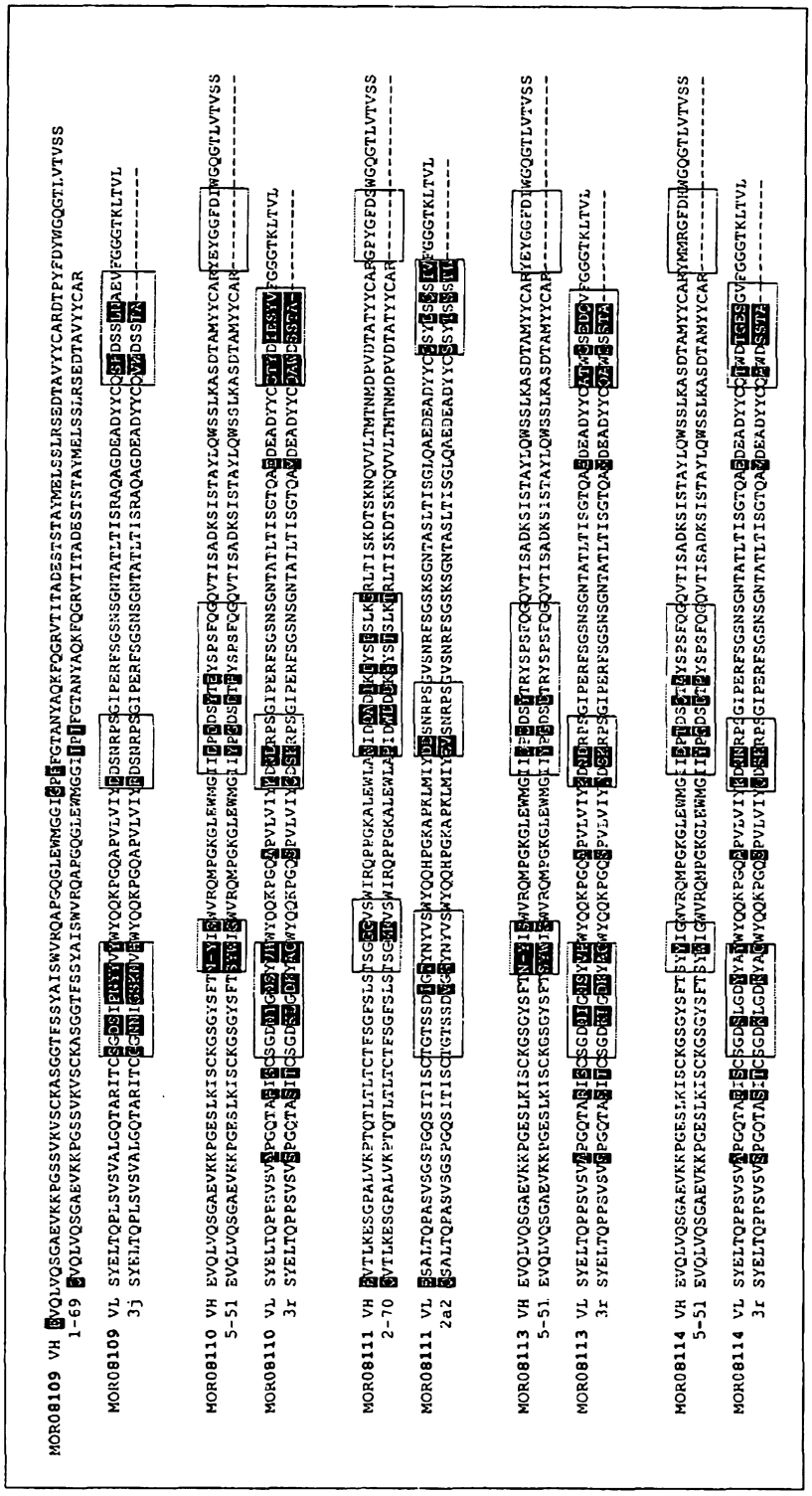


圖 1

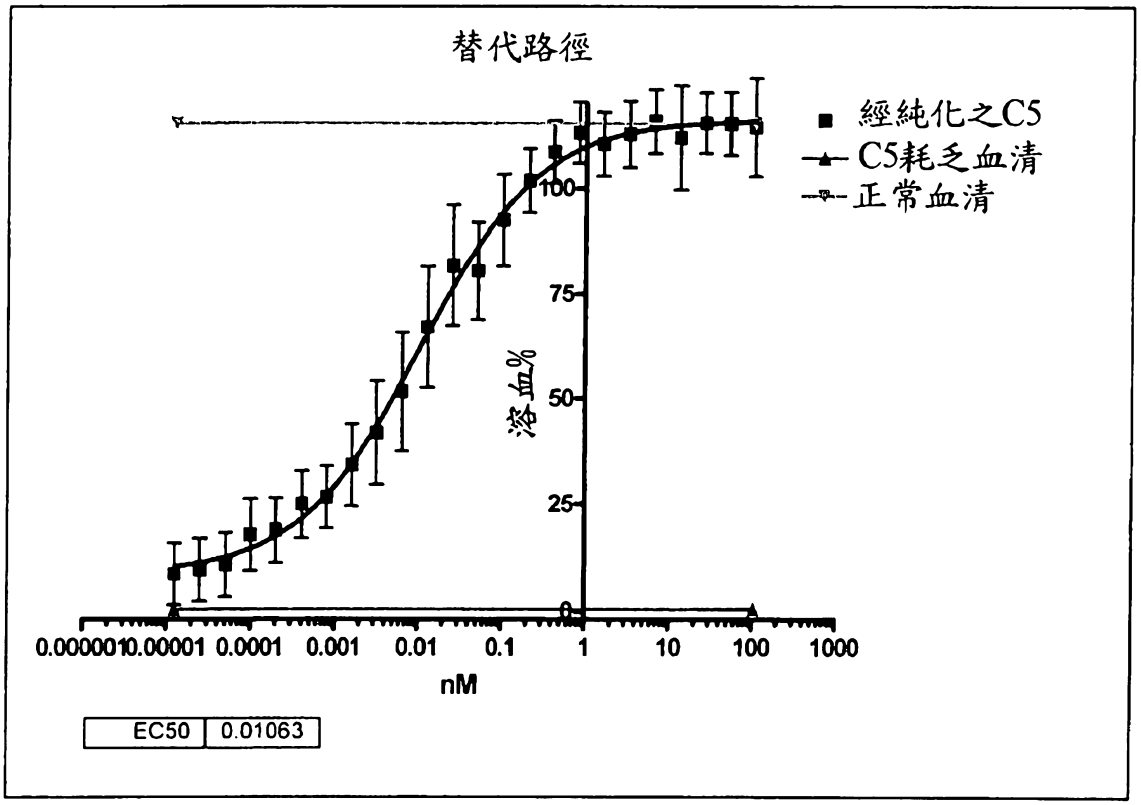

替代路徑
經純化之C5
C5耗乏血清
正常血清
%溶血
100
75
50
25
0
0.00000010.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
EC50
0.01063

圖2

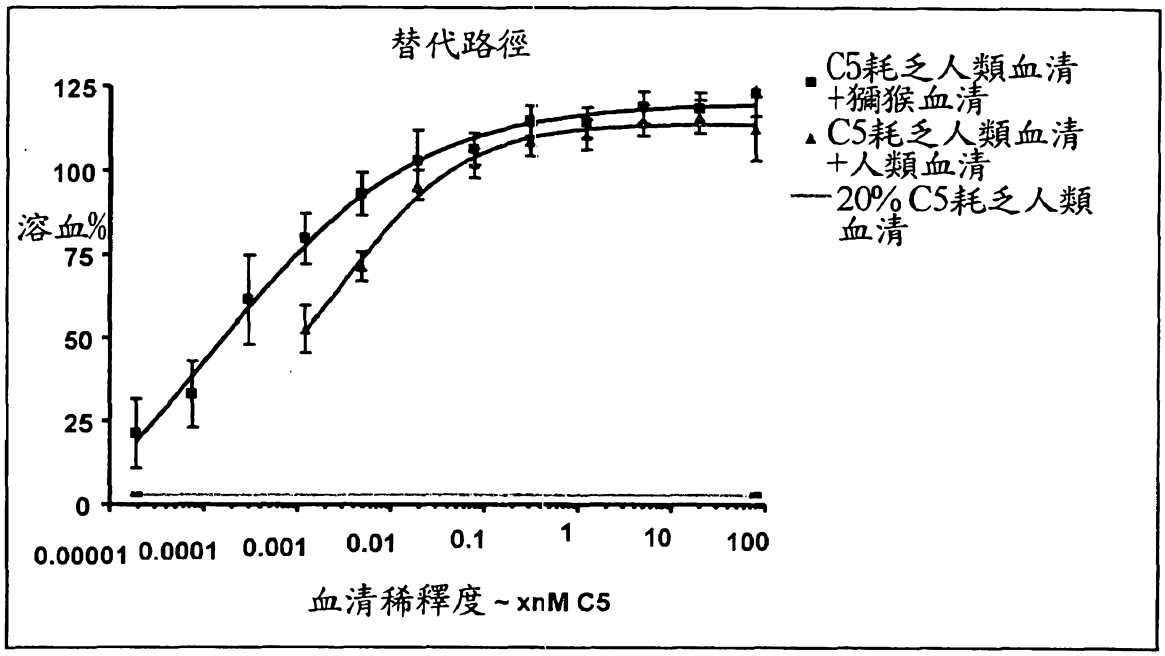

替代路徑
125
100
溶血%
75
50
25
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
血清稀釋度 ~ xnM C5
C5耗乏人類血清 +獼猴血清
C5耗乏人類血清 +人類血清
20% C5耗乏人類血清

圖3

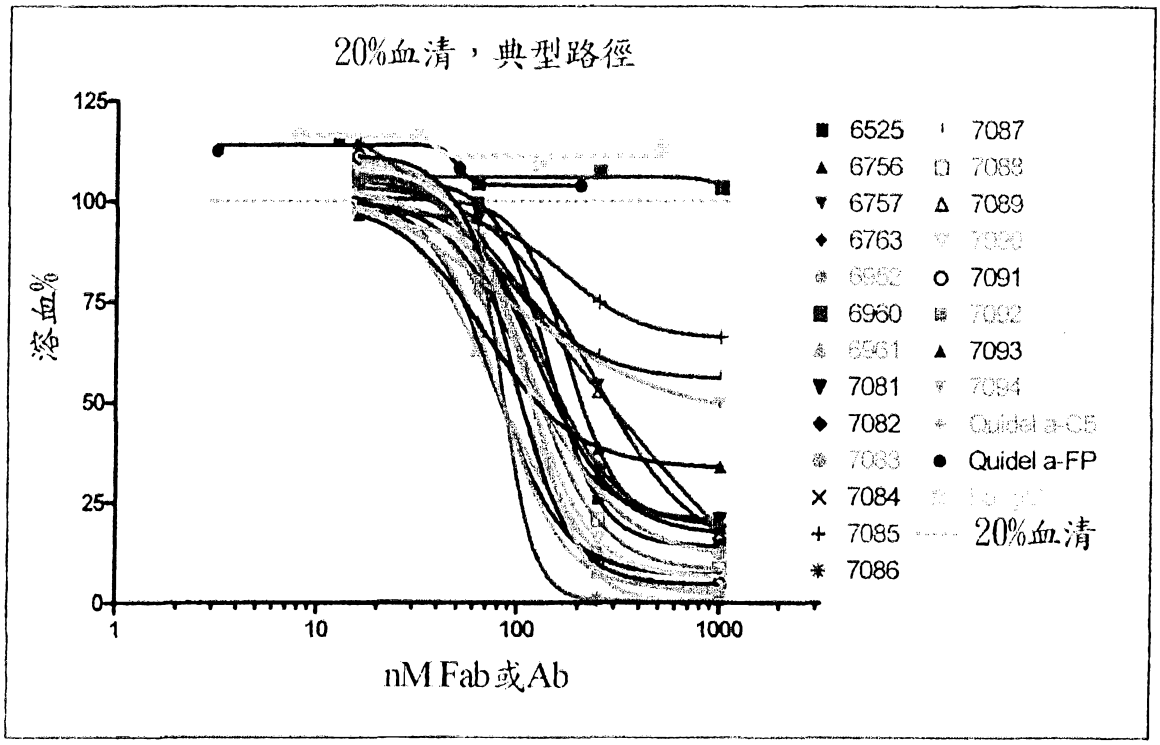

20%血清，典型路徑
125
100
75
50
25
0
溶血%
1
10
100
1000
nM Fab或Ab
6525
6756
6757
6763
6960
7081
7082
7084
7085
7086
7087
7089
7091
7093
Quidel a-FP
20%血清

圖 4

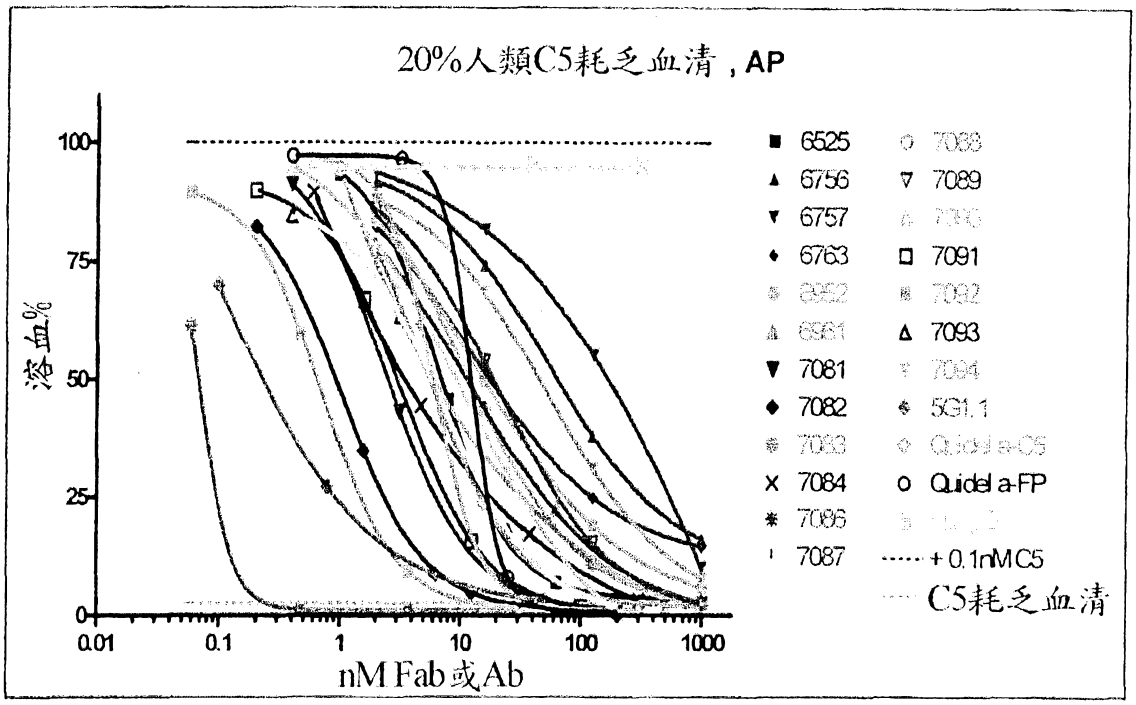

20%人類C5耗乏血清，AP
溶血%
100
75
50
25
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM Fab或Ab
6525
6756
6757
6763
7081
7082
7084
7087
7089
7091
7093
5G1.1
Quidel a-FP
+0.1nM C5
C5耗乏血清

圖 5

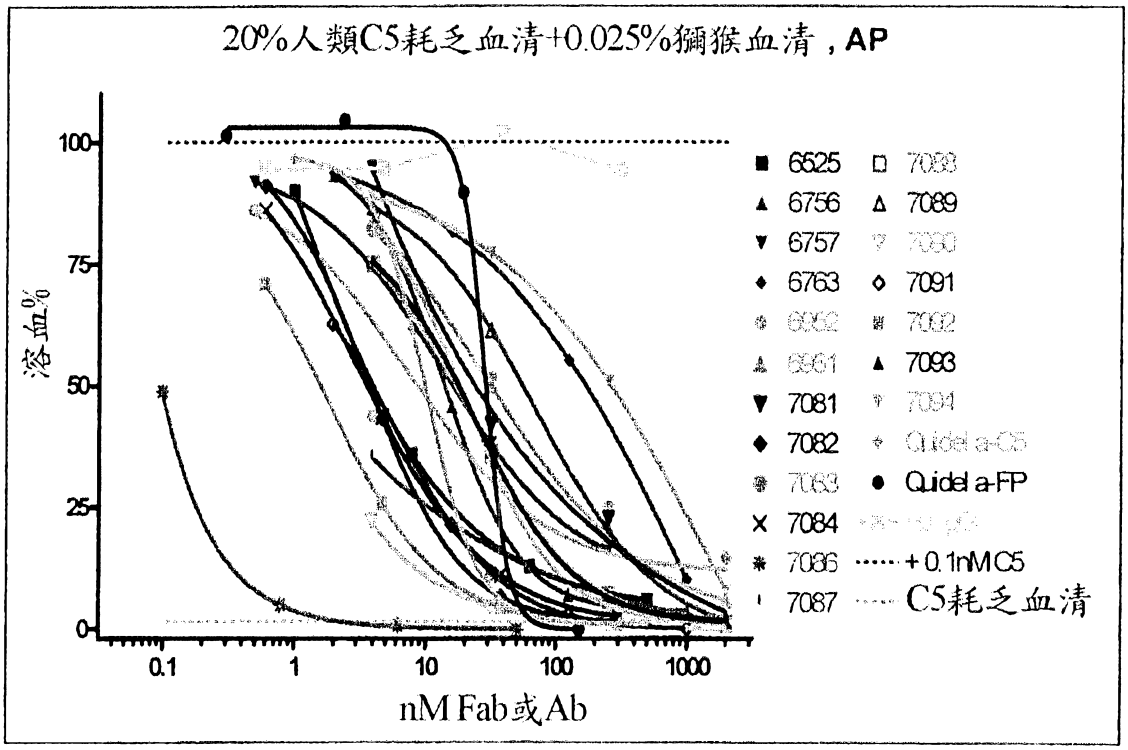

20%人類C5耗乏血清+0.025%獼猴血清，AP
溶血%
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
nM Fab或Ab
6525
6756
6757
6763
7081
7082
7084
7086
7087
7089
7091
7093
Quidel a-FP
+0.1nMC5
C5耗乏血清

圖 6

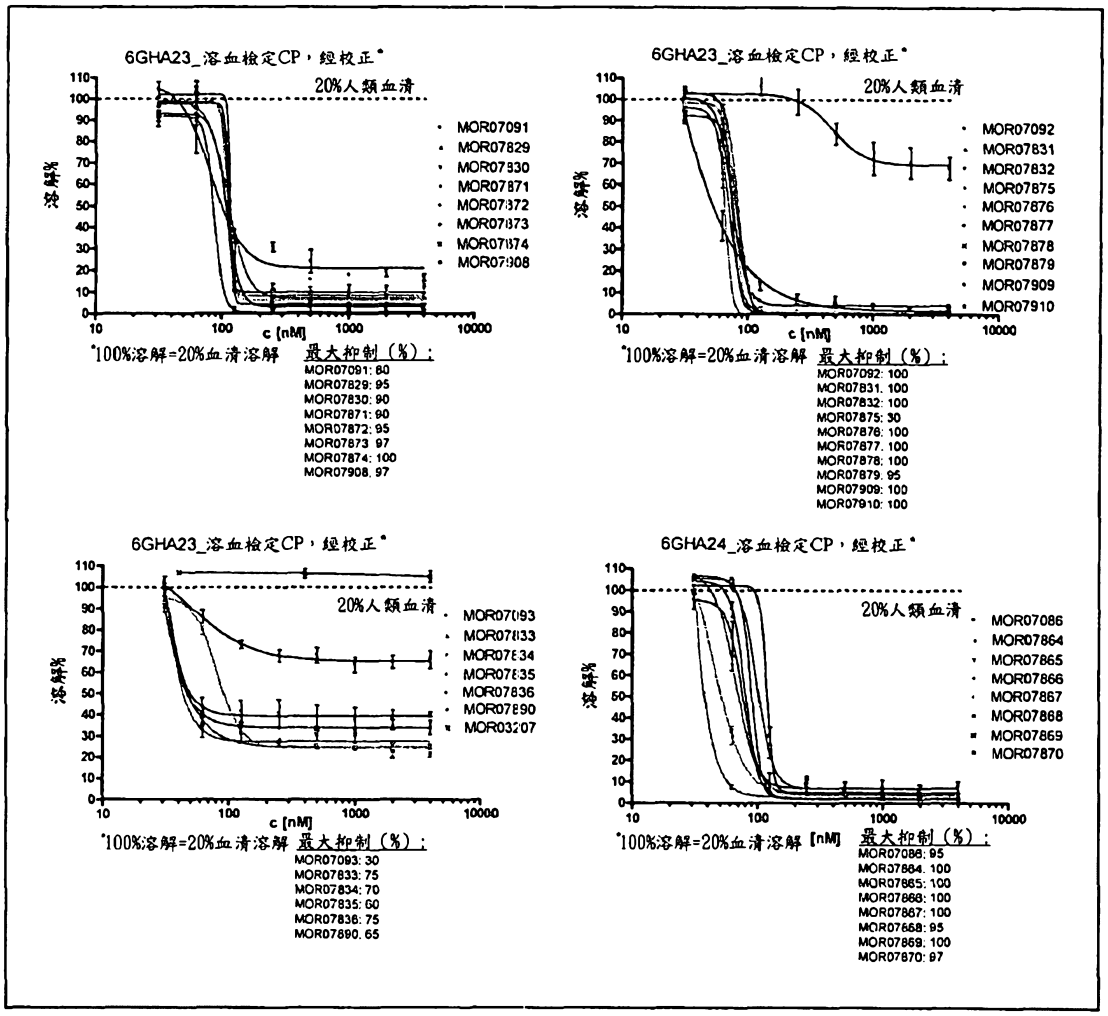

6GHA23_溶血檢定CP，經校正*
20%人類血清
溶解%
c [nM]
MOR07091
MOR07829
MOR07830
MOR07871
MOR07872
MOR07873
MOR07874
MOR07908
*100%溶解=20%血清溶解 最大抑制（%）：
MOR07091: 80
MOR07829: 95
MOR07830: 90
MOR07871: 90
MOR07872: 95
MOR07873: 97
MOR07874: 100
MOR07908: 97
6GHA23_溶血檢定CP，經校正*
20%人類血清
溶解%
c [nM]
MOR07092
MOR07831
MOR07832
MOR07875
MOR07876
MOR07877
MOR07878
MOR07879
MOR07909
MOR07910
*100%溶解=20%血清溶解 最大抑制（%）：
MOR07092: 100
MOR07831: 100
MOR07832: 100
MOR07875: 30
MOR07876: 100
MOR07877: 100
MOR07878: 100
MOR07879: 95
MOR07909: 100
MOR07910: 100
6GHA23_溶血檢定CP，經校正*
20%人類血清
溶解%
c [nM]
MOR07093
MOR07833
MOR07834
MOR07835
MOR07836
MOR07890
MOR03207
*100%溶解=20%血清溶解 最大抑制（%）：
MOR07093: 30
MOR07833: 75
MOR07834: 70
MOR07835: 60
MOR07836: 75
MOR07890: 65
6GHA24_溶血檢定CP，經校正*
20%人類血清
溶解%
c [nM]
MOR07086
MOR07864
MOR07865
MOR07866
MOR07867
MOR07868
MOR07869
MOR07870
*100%溶解=20%血清溶解 [nM] 最大抑制（%）：
MOR07086: 95
MOR07864: 100
MOR07865: 100
MOR07866: 100
MOR07867: 100
MOR07868: 95
MOR07869: 100
MOR07870: 97

圖 7

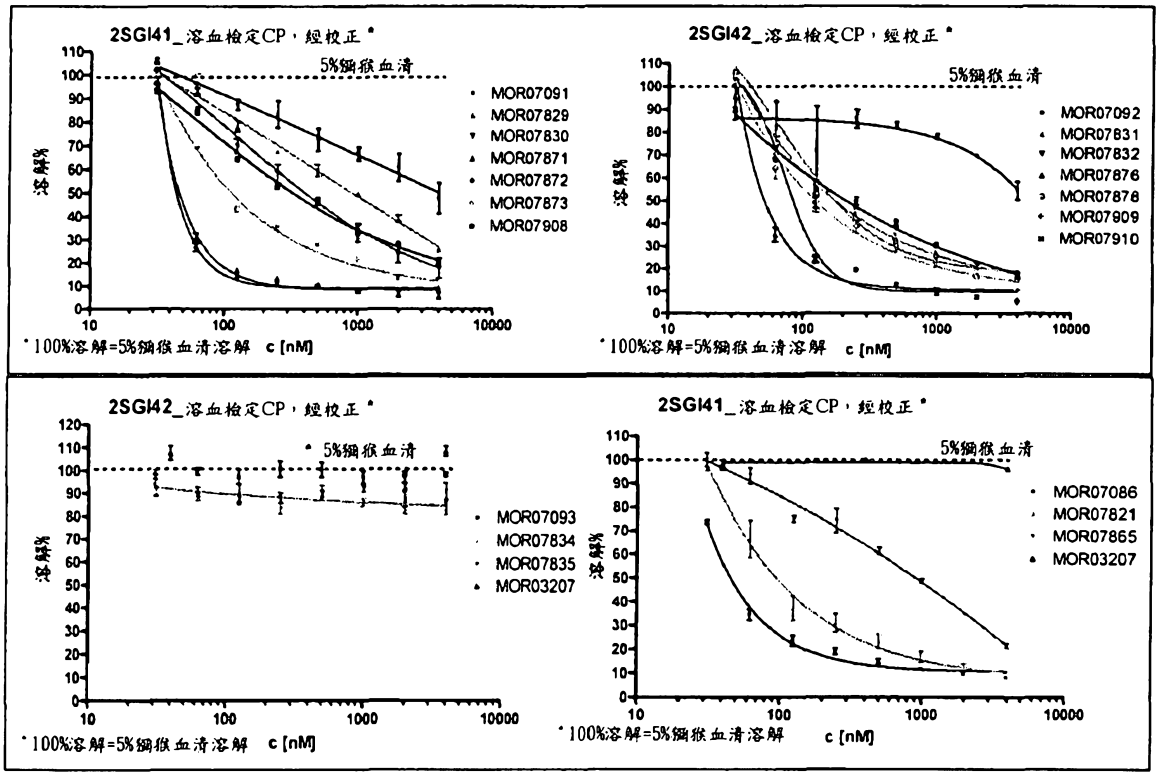

2SGI41_溶血檢定CP，經校正*
5%猴血清
溶解%
MOR07091
MOR07829
MOR07830
MOR07871
MOR07872
MOR07873
MOR07908
*100%溶解=5%猴血清溶解 c [nM]
2SGI42_溶血檢定CP，經校正*
5%猴血清
溶解%
MOR07092
MOR07831
MOR07832
MOR07876
MOR07878
MOR07909
MOR07910
*100%溶解=5%猴血清溶解 c [nM]
2SGI42_溶血檢定CP，經校正*
5%猴血清
溶解%
MOR07093
MOR07834
MOR07835
MOR03207
*100%溶解=5%猴血清溶解 c [nM]
2SGI41_溶血檢定CP，經校正*
5%猴血清
溶解%
MOR07086
MOR07821
MOR07865
MOR03207
*100%溶解=5%猴血清溶解 c [nM]

圖 8

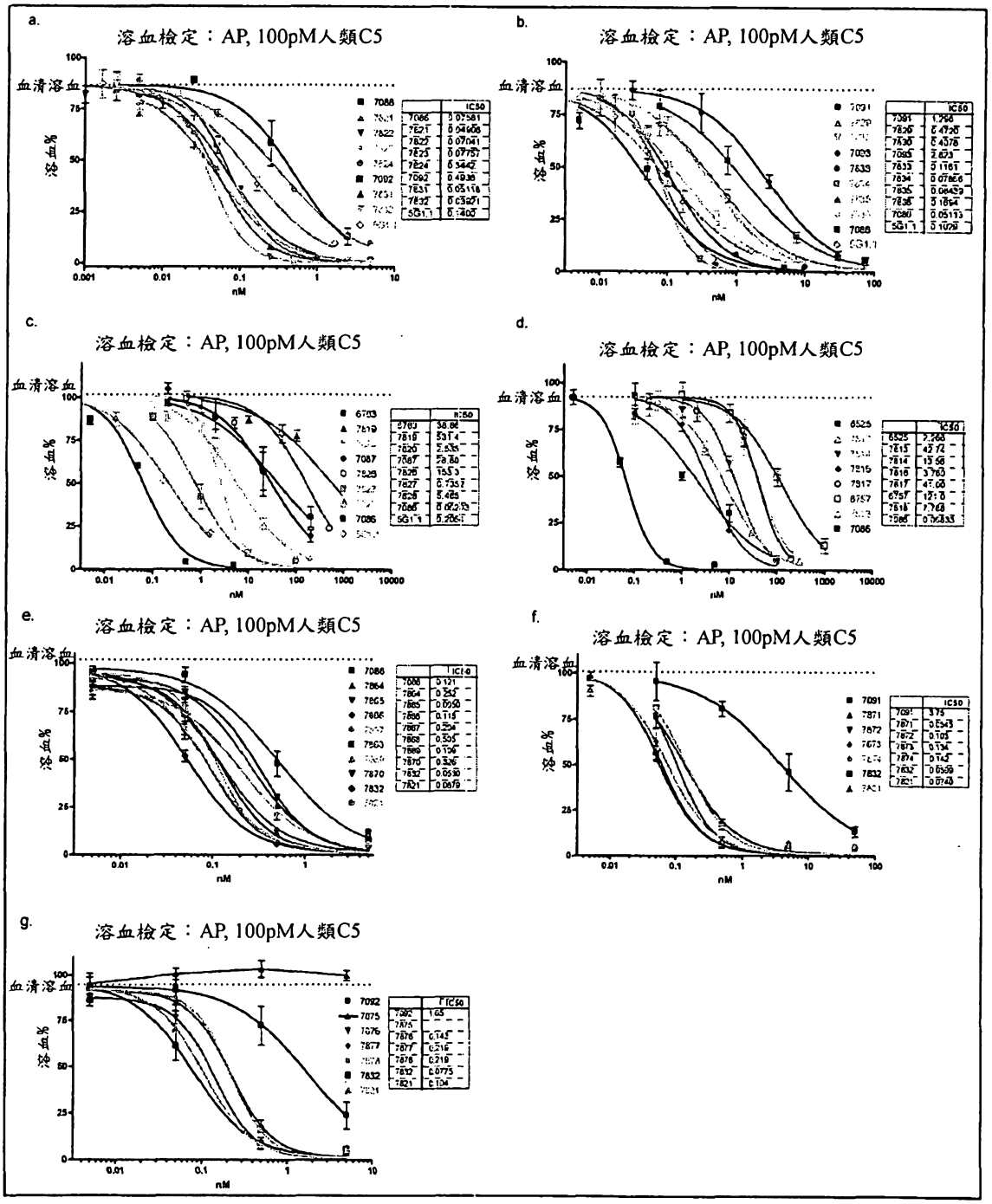

a.
溶血檢定：AP, 100pM人類C5
b.
溶血檢定：AP, 100pM人類C5
c.
溶血檢定：AP, 100pM人類C5
d.
溶血檢定：AP, 100pM人類C5
e.
溶血檢定：AP, 100pM人類C5
f.
溶血檢定：AP, 100pM人類C5
g.
溶血檢定：AP, 100pM人類C5
血清溶血
溶血%
nM

圖 9a

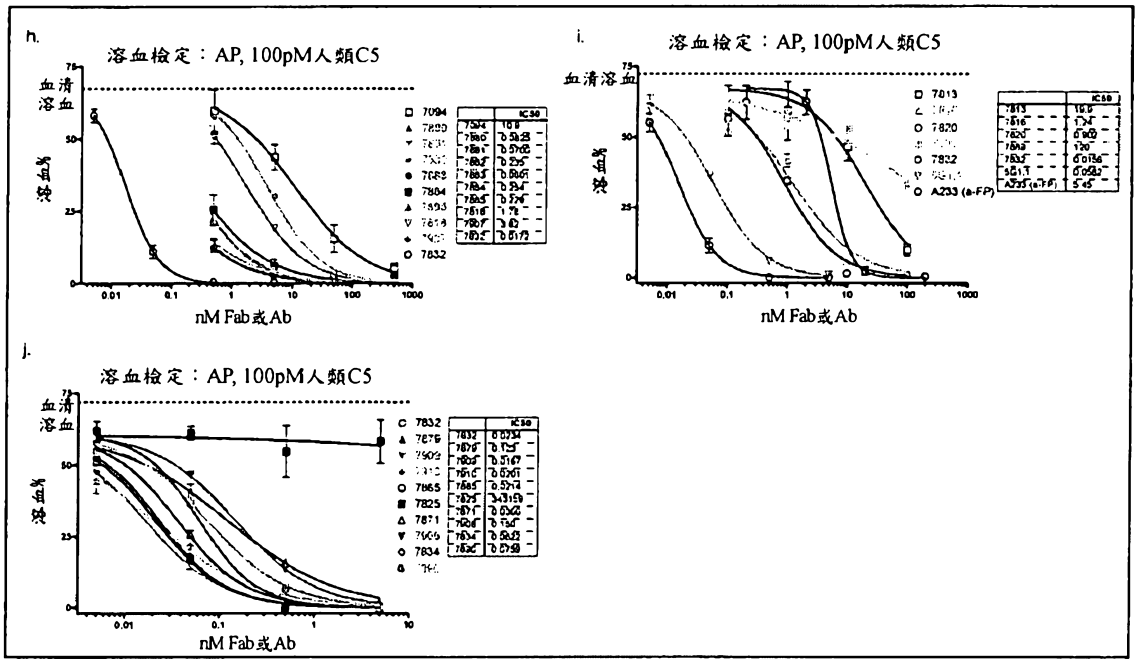

h.
溶血檢定：AP, 100pM人類C5
血清溶血
溶血%
nM Fab或Ab
i.
溶血檢定：AP, 100pM人類C5
血清溶血
溶血%
nM Fab或Ab
j.
溶血檢定：AP, 100pM人類C5
血清溶血
溶血%
nM Fab或Ab

圖 9b

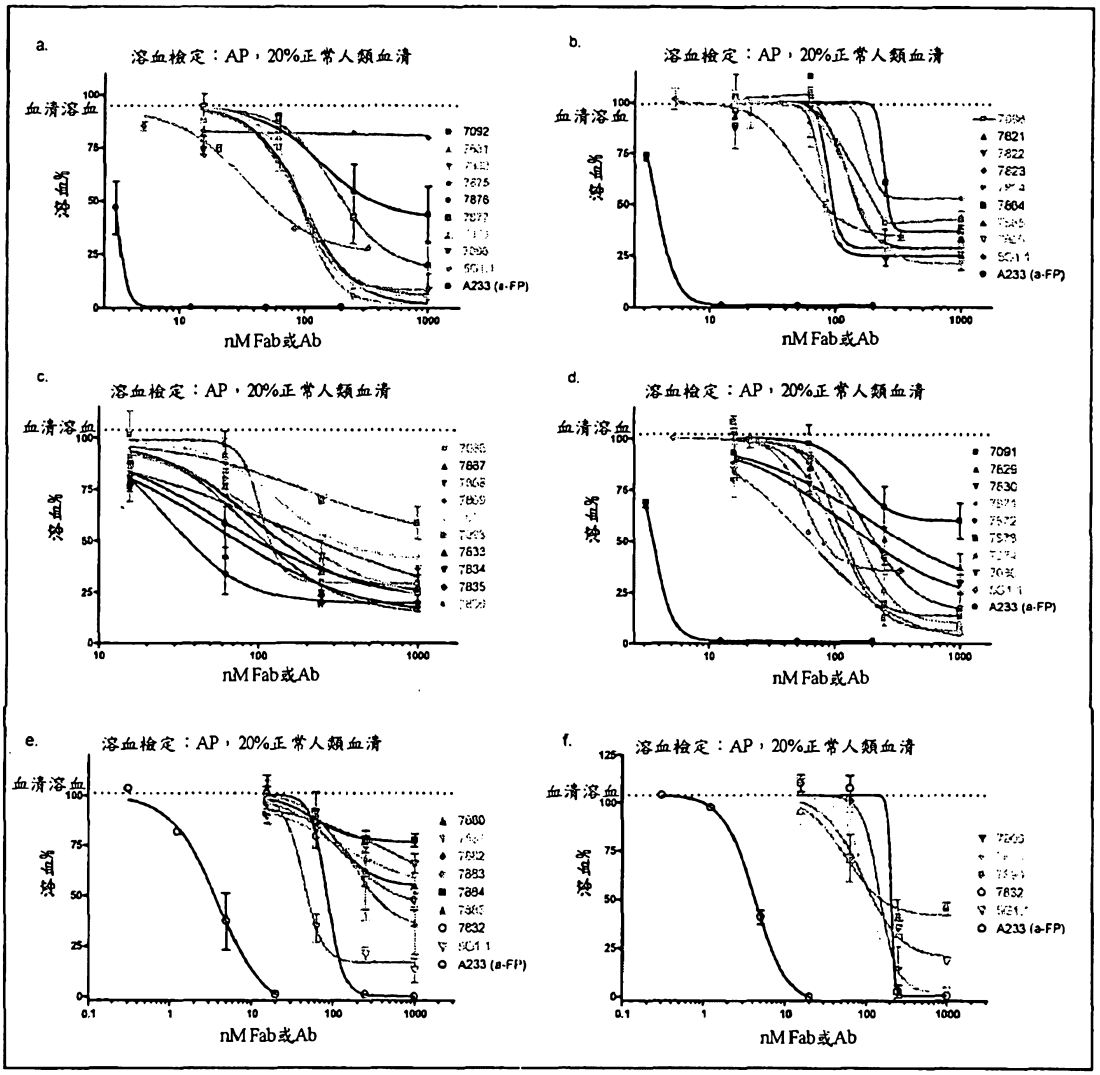

a.
溶血檢定：AP，20%正常人類血清
血清溶血
溶血%
nM Fab或Ab
7092
7675
7876
A233 (a-FP)
b.
溶血檢定：AP，20%正常人類血清
血清溶血
溶血%
nM Fab或Ab
7821
7822
7823
7604
SG1.1
A233 (a-FP)
c.
溶血檢定：AP，20%正常人類血清
血清溶血
溶血%
nM Fab或Ab
7837
7833
7834
7835
d.
溶血檢定：AP，20%正常人類血清
血清溶血
溶血%
nM Fab或Ab
7091
7629
7630
SG1.1
A233 (a-FP)
e.
溶血檢定：AP，20%正常人類血清
血清溶血
溶血%
nM Fab或Ab
7892
7883
7884
7632
SG1.1
A233 (a-FP)
f.
溶血檢定：AP，20%正常人類血清
血清溶血
溶血%
nM Fab或Ab
7632
SG1.1
A233 (a-FP)

圖 10

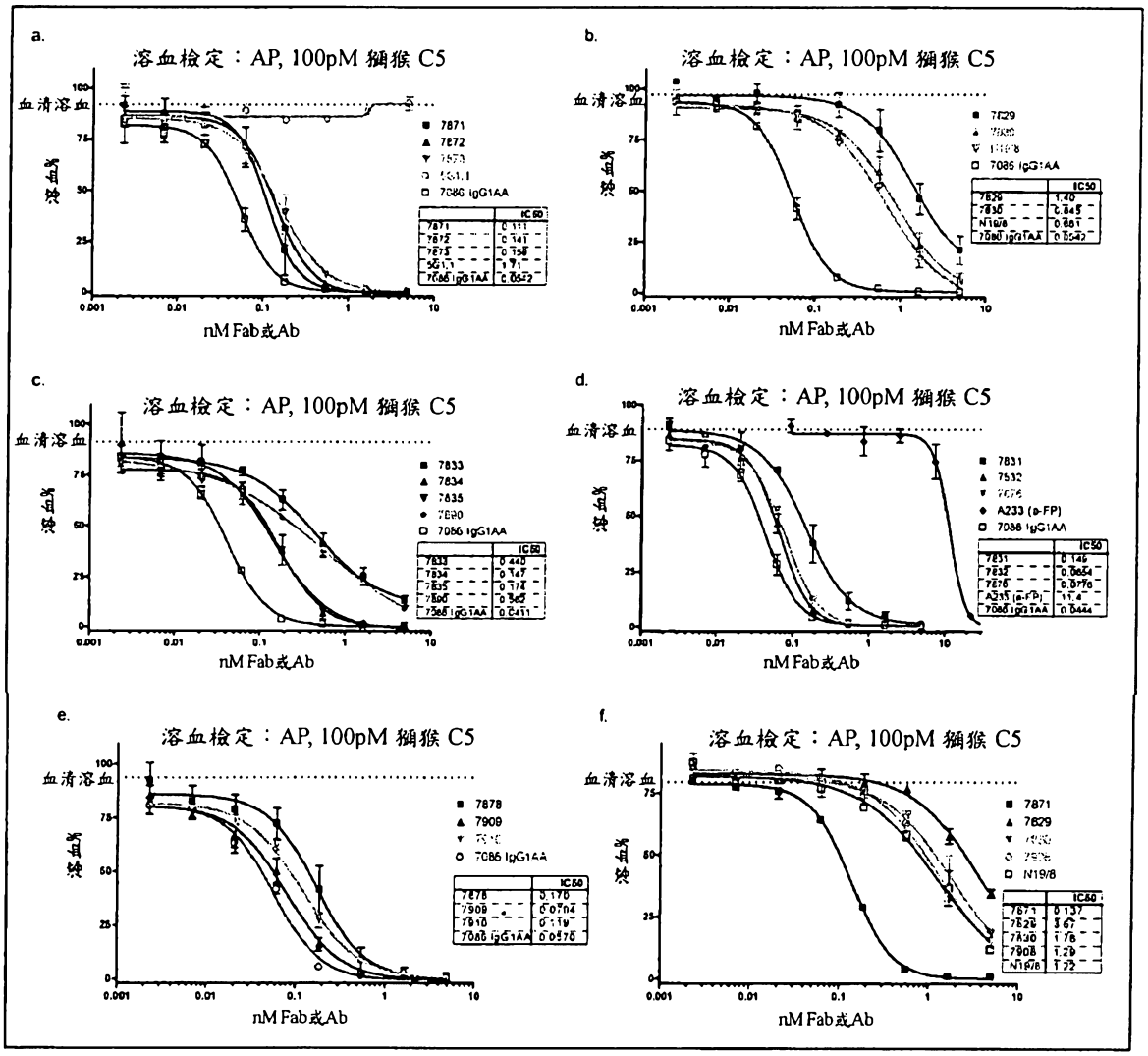
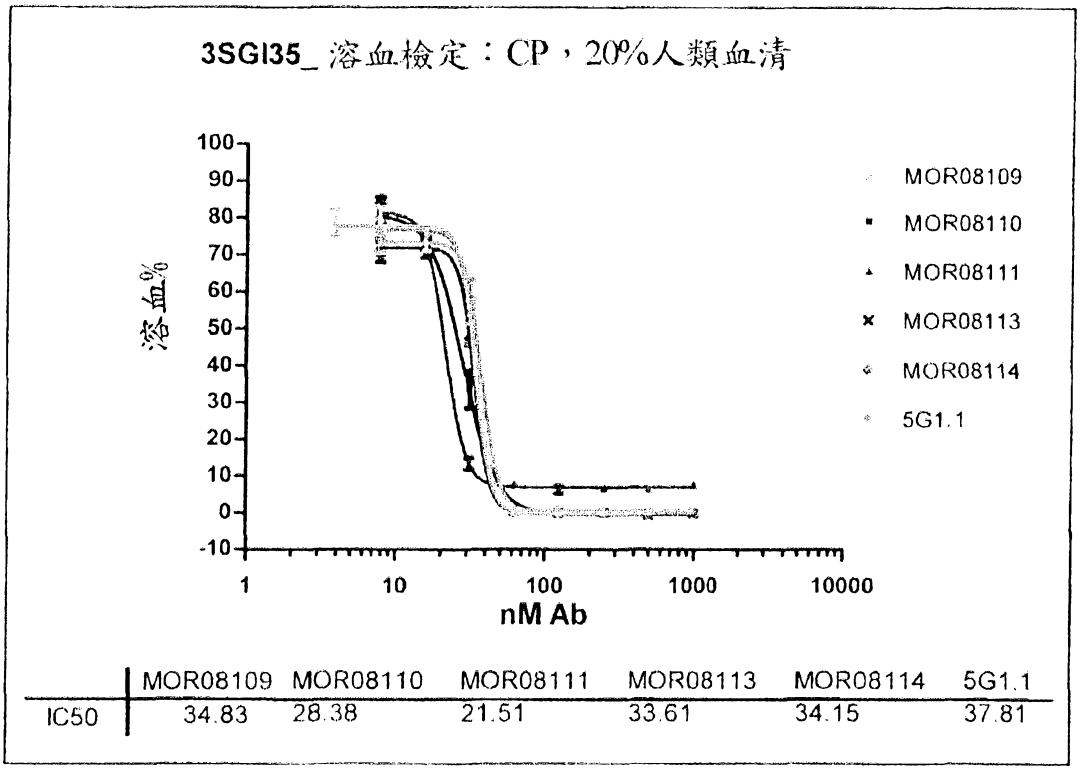

a.
溶血檢定：AP, 100pM 獼猴 C5
血清溶血
溶血%
nM Fab或Ab
b.
溶血檢定：AP, 100pM 獼猴 C5
血清溶血
溶血%
nM Fab或Ab
c.
溶血檢定：AP, 100pM 獼猴 C5
血清溶血
溶血%
nM Fab或Ab
d.
溶血檢定：AP, 100pM 獼猴 C5
血清溶血
溶血%
nM Fab或Ab
e.
溶血檢定：AP, 100pM 獼猴 C5
血清溶血
溶血%
nM Fab或Ab
f.
溶血檢定：AP, 100pM 獼猴 C5
血清溶血
溶血%
nM Fab或Ab

圖 11



	MOR08109	MOR08110	MOR08111	MOR08113	MOR08114	5G1.1
IC50	34.83	28.38	21.51	33.61	34.15	37.81

圖 12

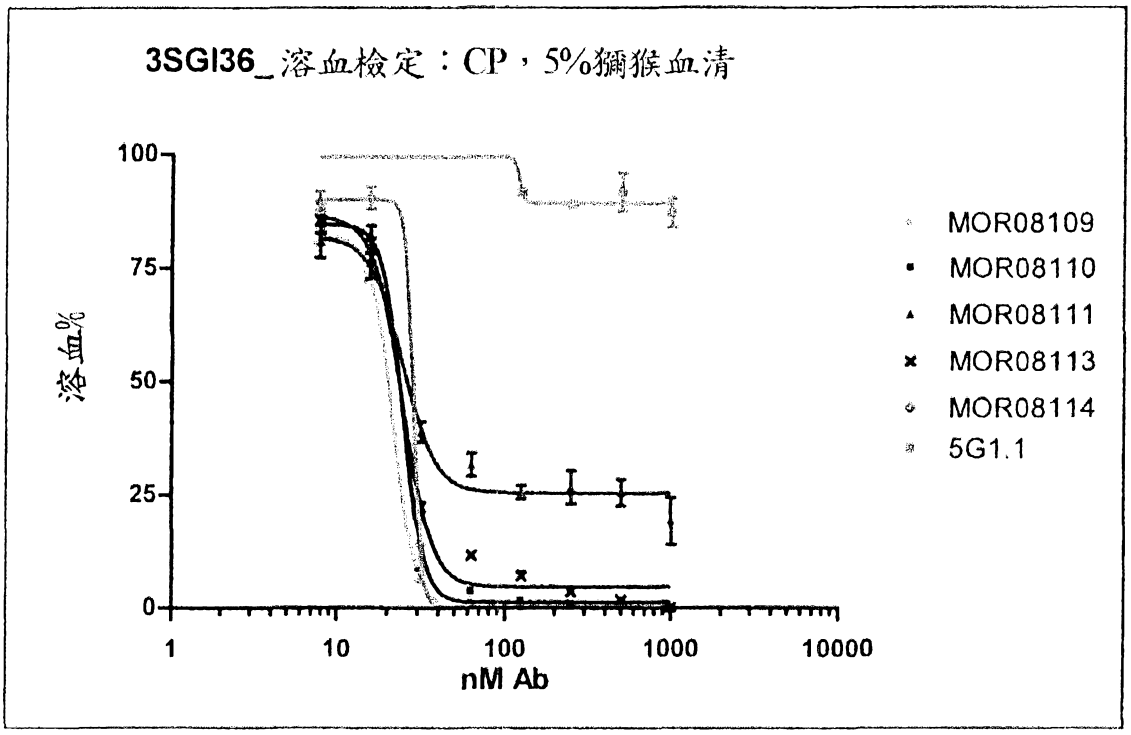

3SGI36_溶血檢定：CP，5%獼猴血清
溶血%
100
75
50
25
0
1
10
100
1000
10000
nM Ab
MOR08109
MOR08110
MOR08111
MOR08113
MOR08114
5G1.1

圖 13

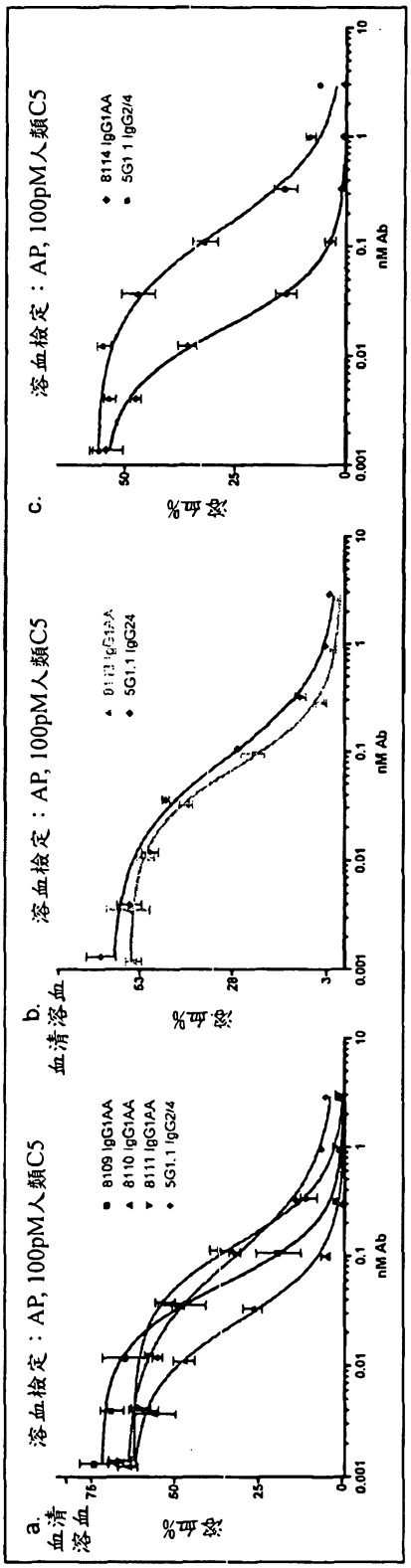

a.
血清溶血
溶血%
nM Ab
8109 IgG1AA
8110 IgG1AA
8111 IgG1AA
5G1.1 IgG2/4
b.
血清溶血
溶血検定：AP, 100pM人類C5
5G1.1 IgG24
c.
溶血検定：AP, 100pM人類C5
8114 IgG1AA
5G1.1 IgG2/4

圖 14

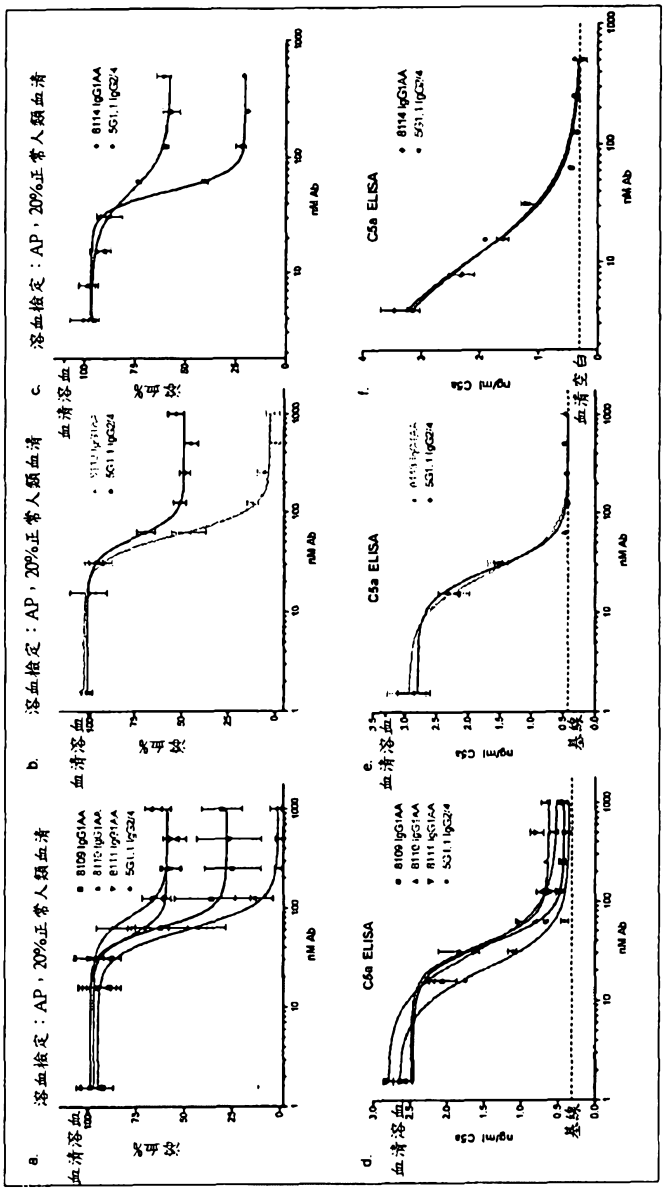

a. 溶血檢定：AP，20%正常人類血清
b. 溶血檢定：AP，20%正常人類血清
c. 溶血檢定：AP，20%正常人類血清
d.
e.
f.
C5a ELISA
血清溶血
血清空白
基線
nM Ab
ng/ml C5a
8109 IgG1AA
8112 IgG1AA
8111 IgG2/4
SG1.1 IgG2/4
8114 IgG1AA

圖 15

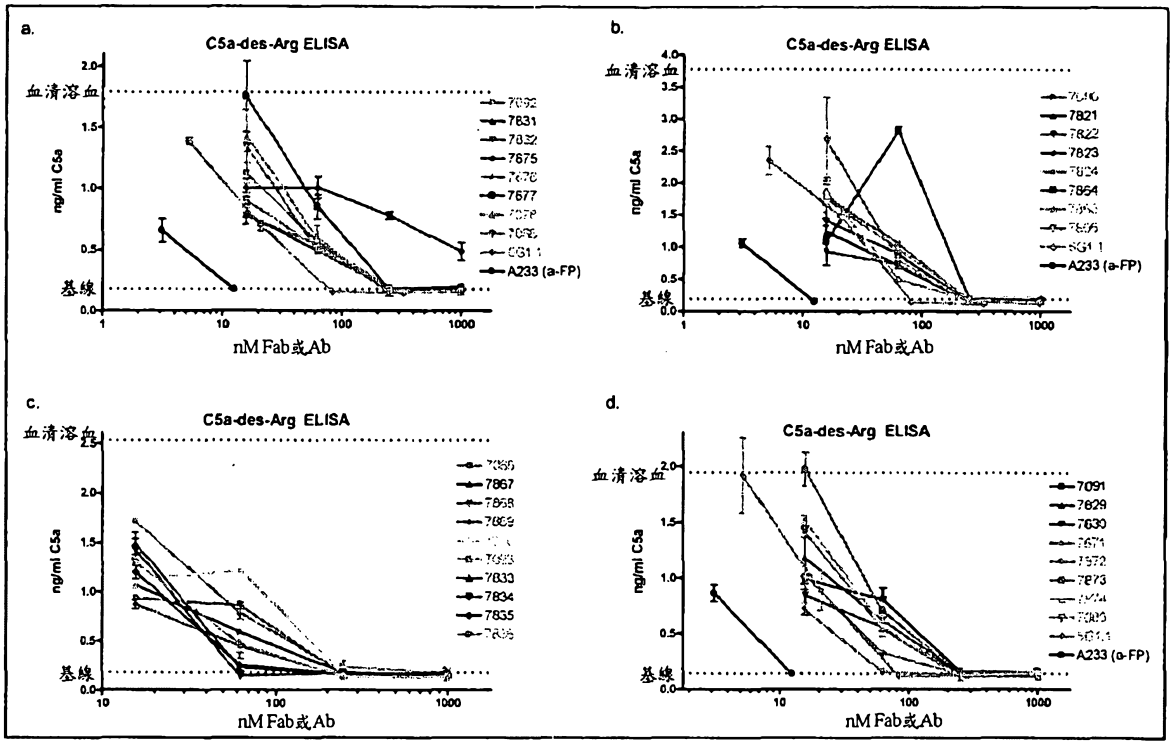

a.
C5a-des-Arg ELISA
血清溶血
基線
ng/ml C5a
nM Fab或Ab
7831
7675
7677
A233 (a-FP)
b.
C5a-des-Arg ELISA
血清溶血
基線
ng/ml C5a
nM Fab或Ab
7821
7822
7823
7864
A233 (a-FP)
c.
C5a-des-Arg ELISA
血清溶血
基線
ng/ml C5a
nM Fab或Ab
7867
7833
7834
7835
d.
C5a-des-Arg ELISA
血清溶血
基線
ng/ml C5a
nM Fab或Ab
7091
7629
7630
A233 (a-FP)

圖 16

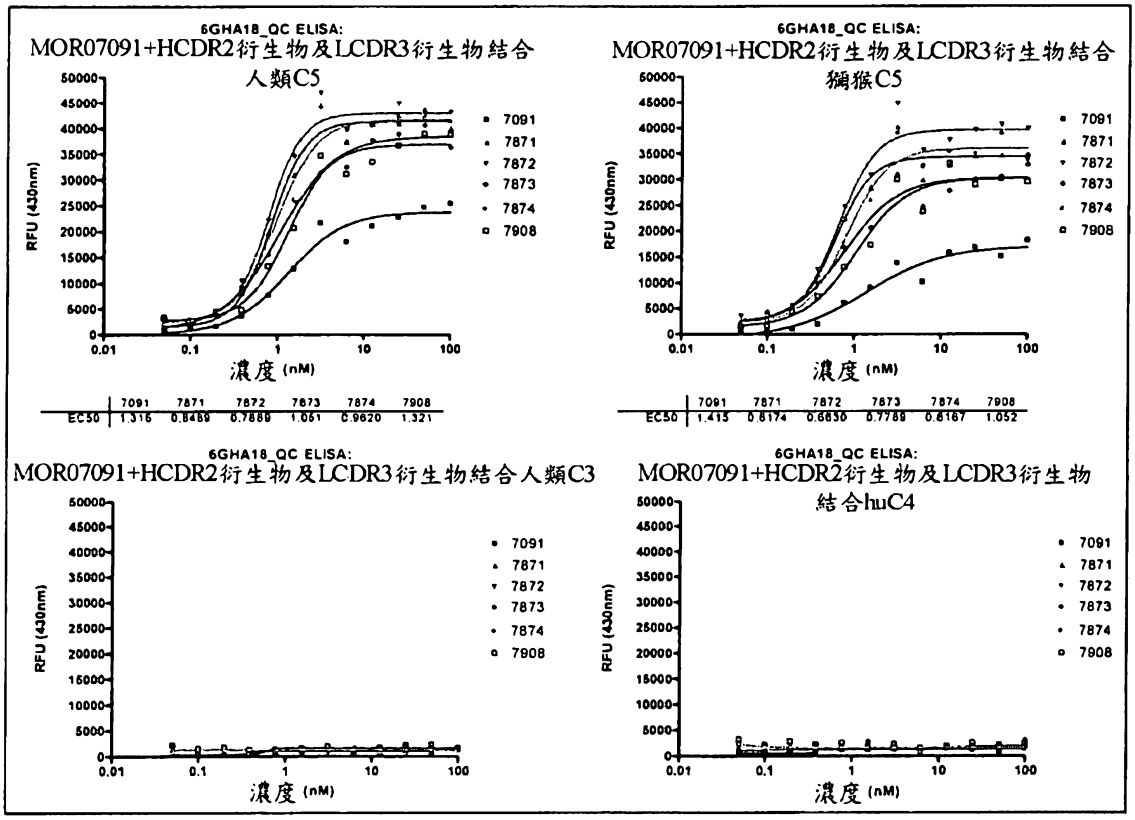
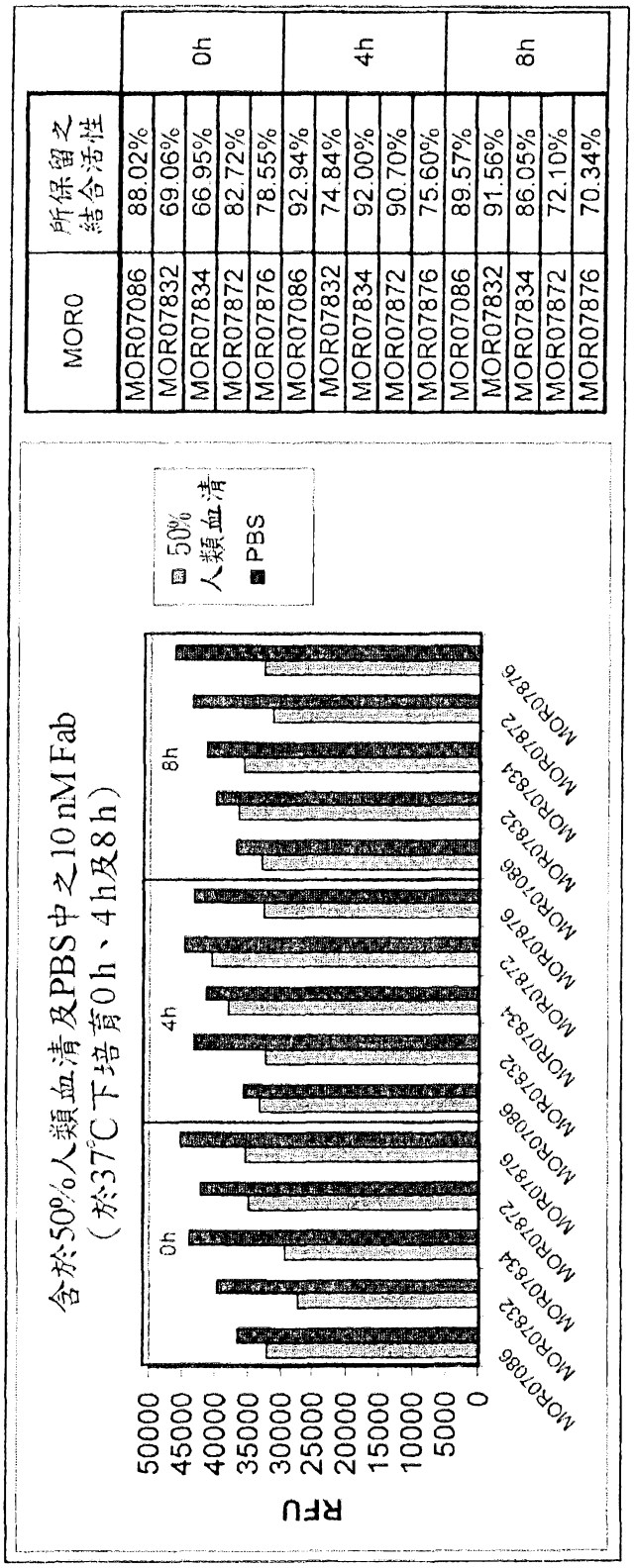

6GHA18_QC ELISA:
MOR07091+HCDR2衍生物及LCDR3衍生物結合人類C5
RFU (430nm)
濃度 (nM)
7091
7871
7872
7873
7874
7908
EC50 1.316 0.8489 0.7889 1.051 0.9620 1.321
6GHA18_QC ELISA:
MOR07091+HCDR2衍生物及LCDR3衍生物結合獼猴C5
EC50 1.415 0.8174 0.6830 0.7788 0.8167 1.052
6GHA18_QC ELISA:
MOR07091+HCDR2衍生物及LCDR3衍生物結合人類C3
6GHA18_QC ELISA:
MOR07091+HCDR2衍生物及LCDR3衍生物結合huC4

圖 17



MOR0	所保留之結合活性	
MOR07086	88.02%	0h
MOR07832	69.06%	
MOR07834	66.95%	
MOR07872	82.72%	
MOR07876	78.55%	
MOR07086	92.94%	4h
MOR07832	74.84%	
MOR07834	92.00%	
MOR07872	90.70%	
MOR07876	75.60%	
MOR07086	89.57%	8h
MOR07832	91.56%	
MOR07834	86.05%	
MOR07872	72.10%	
MOR07876	70.34%	

圖 18

列：未經標記之Fab（100倍過量）					行：生物素標記之Fab			
MOR0	7086	7832	7834	7871	7872	7873	7876	7878
7086	691	2597	853	1191	825	694	1002	495
7832	668	1186	404	586	3601	499	595	251
7834	618	1727	391	625	609	455	756	560
7871	426	1384	422	758	619	1009	392	451
7872	1553	3199	773	1486	944	882	842	781
7873	800	3342	965	1414	1491	922	1188	691
7876	892	2535	652	978	1366	1394	621	701
7878	850	2643	784	1228	2218	891	1180	643
100%	36816	37112	37340	43250	41651	33768	38078	37405
與相同Fab競爭			無競爭之生物素標記之Fab=100%信號					

圖 19

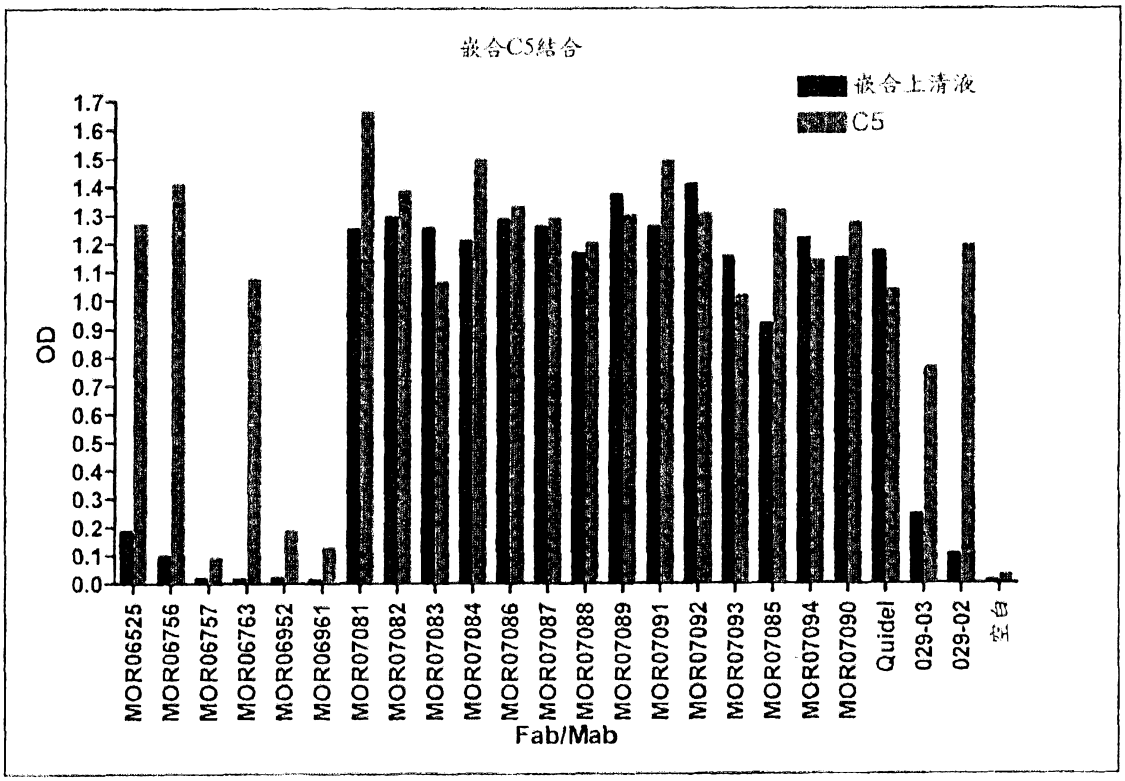

嵌合C5結合
嵌合上清液
C5
OD
1.7
1.6
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
MOR06525
MOR06756
MOR06757
MOR06763
MOR06952
MOR06961
MOR07081
MOR07082
MOR07083
MOR07084
MOR07086
MOR07087
MOR07088
MOR07089
MOR07091
MOR07092
MOR07093
MOR07085
MOR07094
MOR07090
Quidel
029-03
029-02
空白
Fab/Mab

圖 20

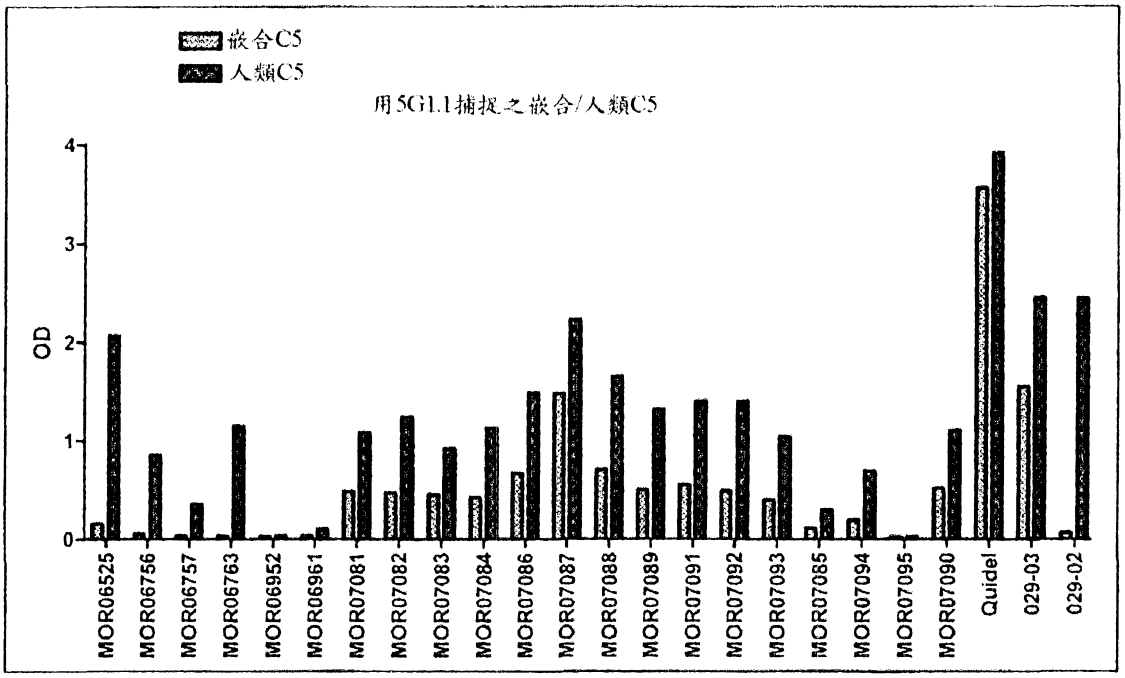

嵌合C5
人類C5
用5G1.1捕捉之嵌合/人類C5
OD
4
3
2
1
0
MOR06525
MOR06756
MOR06757
MOR06763
MOR06952
MOR06961
MOR07081
MOR07082
MOR07083
MOR07084
MOR07086
MOR07087
MOR07088
MOR07089
MOR07091
MOR07092
MOR07093
MOR07085
MOR07094
MOR07095
MOR07090
Quidel
029-03
029-02

圖21

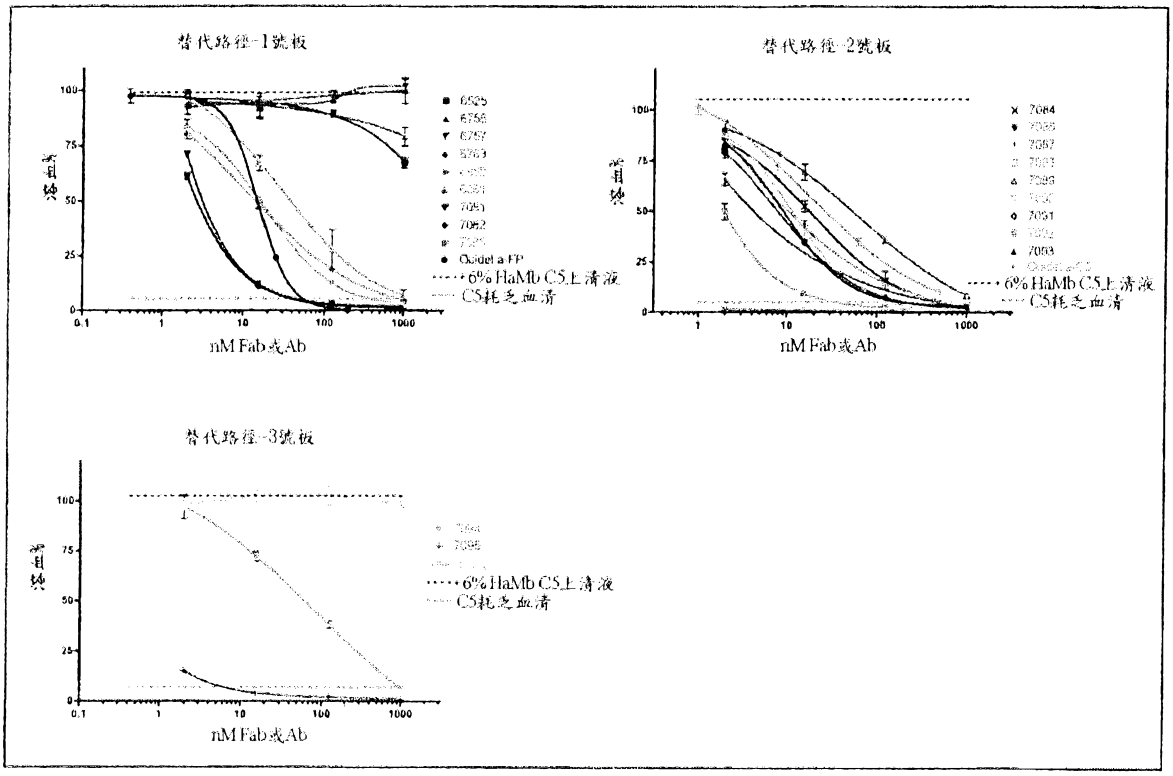

替代路徑-1號板
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
nM Fab或Ab
6525
6756
6757
6763
7051
7052
Oxidel a FP
6% HaMb C5上清液
C5耗乏血清
替代路徑-2號板
7064
7067
7068
7069
7071
7072
7073
6% HaMb C5上清液
C5耗乏血清
nM Fab或Ab
替代路徑-3號板
6% HaMb C5上清液
C5耗乏血清
nM Fab或Ab

圖 22

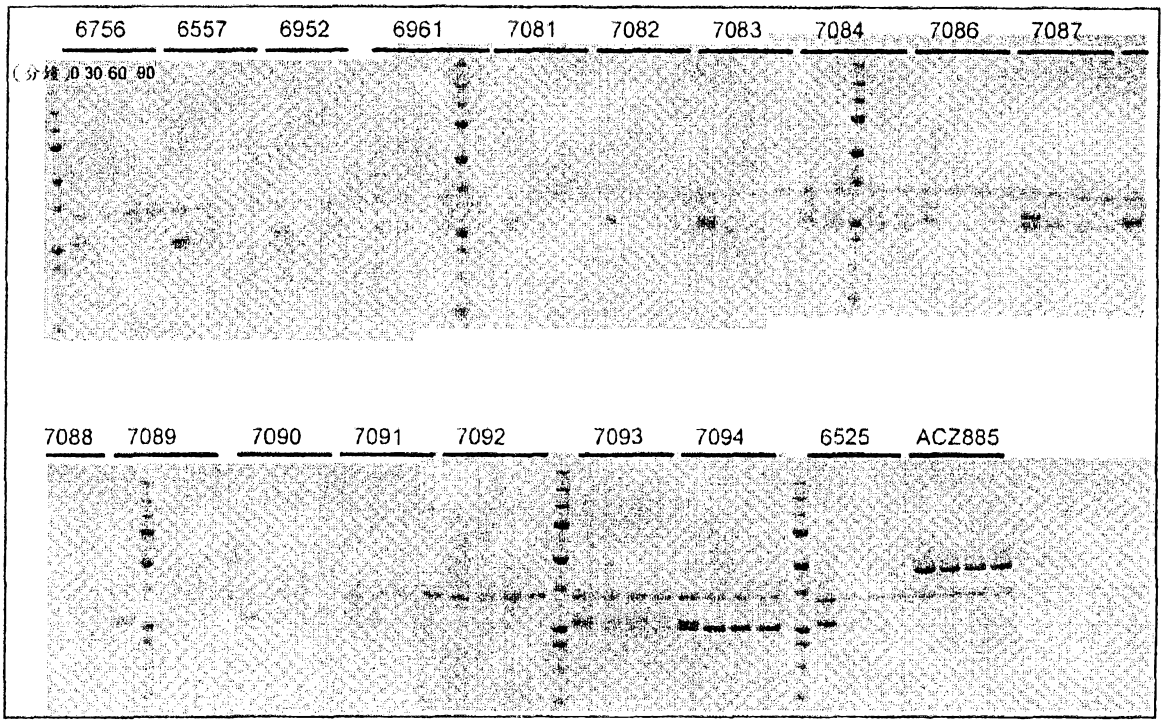

6756
6557
6952
6961
7081
7082
7083
7084
7086
7087
0 30 60 90
7088
7089
7090
7091
7092
7093
7094
6525
ACZ885

圖 23

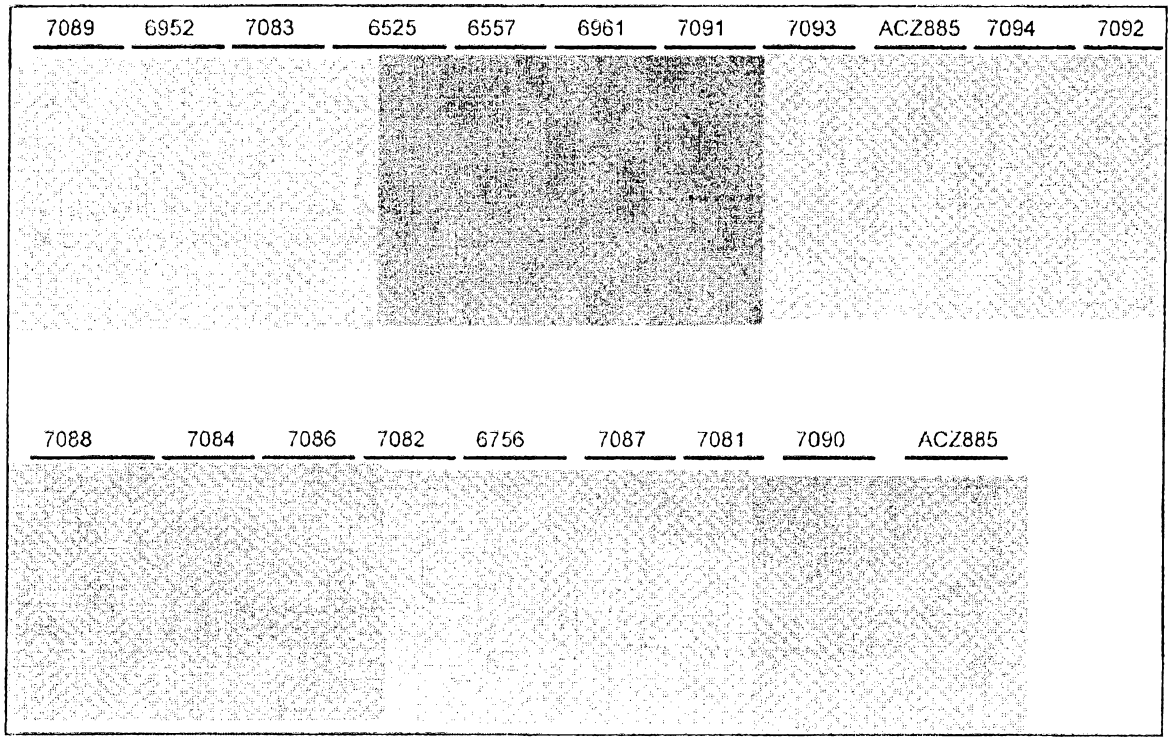

7089
6952
7083
6525
6557
6961
7091
7093
ACZ885
7094
7092
7088
7084
7086
7082
6756
7087
7081
7090
ACZ885

圖 24

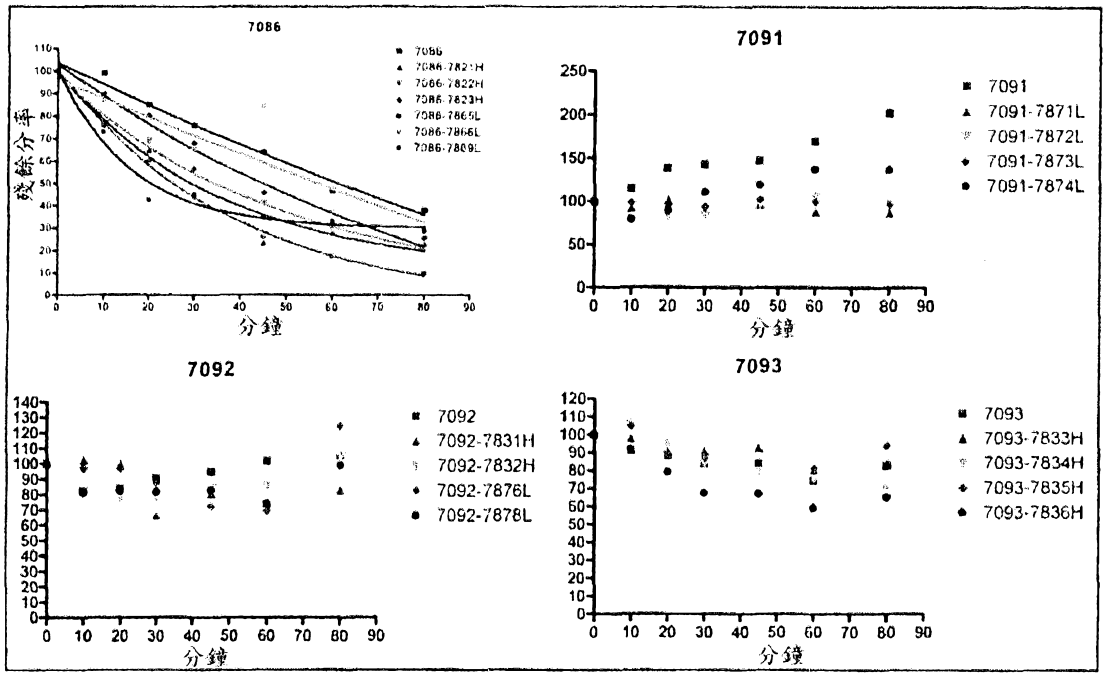

7086
殘餘分率
分鐘
7086
7086-7822H
7086-7823H
7086-7865L
7086-7866L
7086-7869L
7091
分鐘
7091
7091-7871L
7091-7872L
7091-7873L
7091-7874L
7092
分鐘
7092
7092-7831H
7092-7832H
7092-7876L
7092-7878L
7093
分鐘
7093
7093-7833H
7093-7834H
7093-7835H
7093-7836H

圖 25

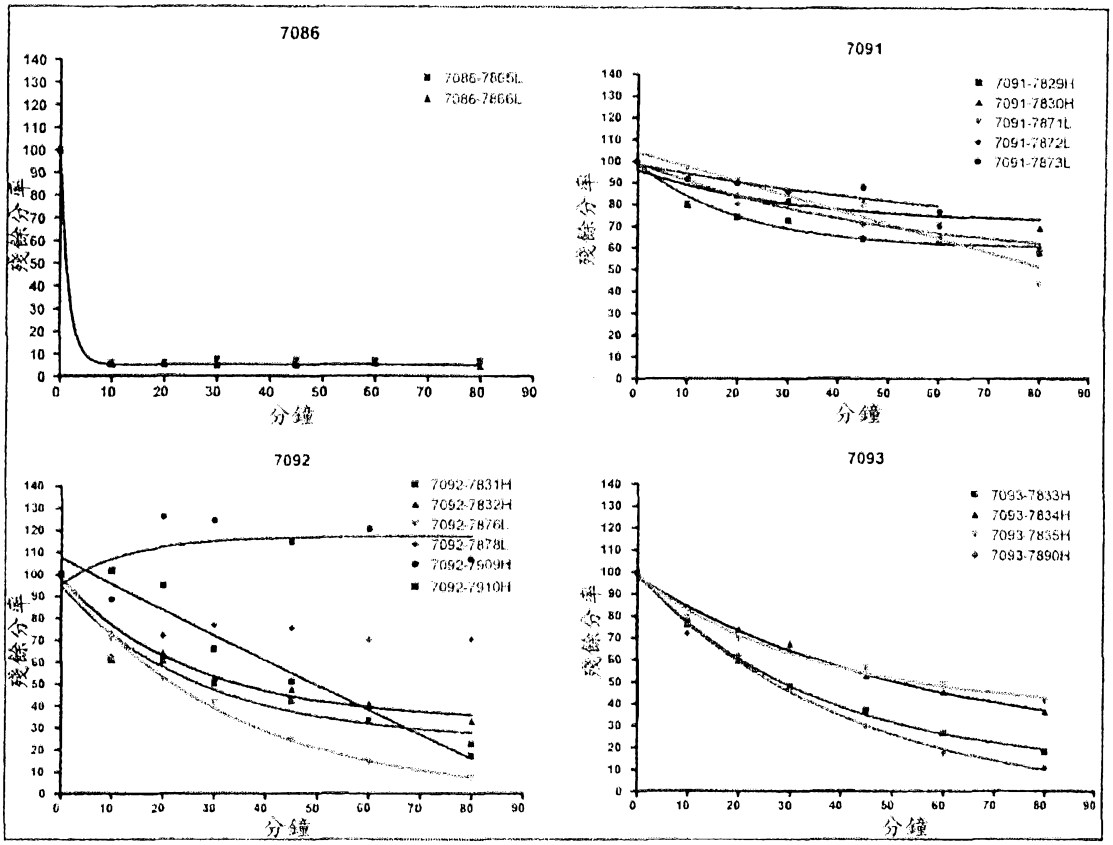

7086
7086-7865L
7086-7866L
7091
7091-7829H
7091-7830H
7091-7871L
7091-7872L
7091-7873L
7092
7092-7831H
7092-7832H
7092-7876L
7092-7878L
7092-7909H
7092-7910H
7093
7093-7833H
7093-7834H
7093-7835H
7093-7890H
殘餘分率
分鐘

圖 26

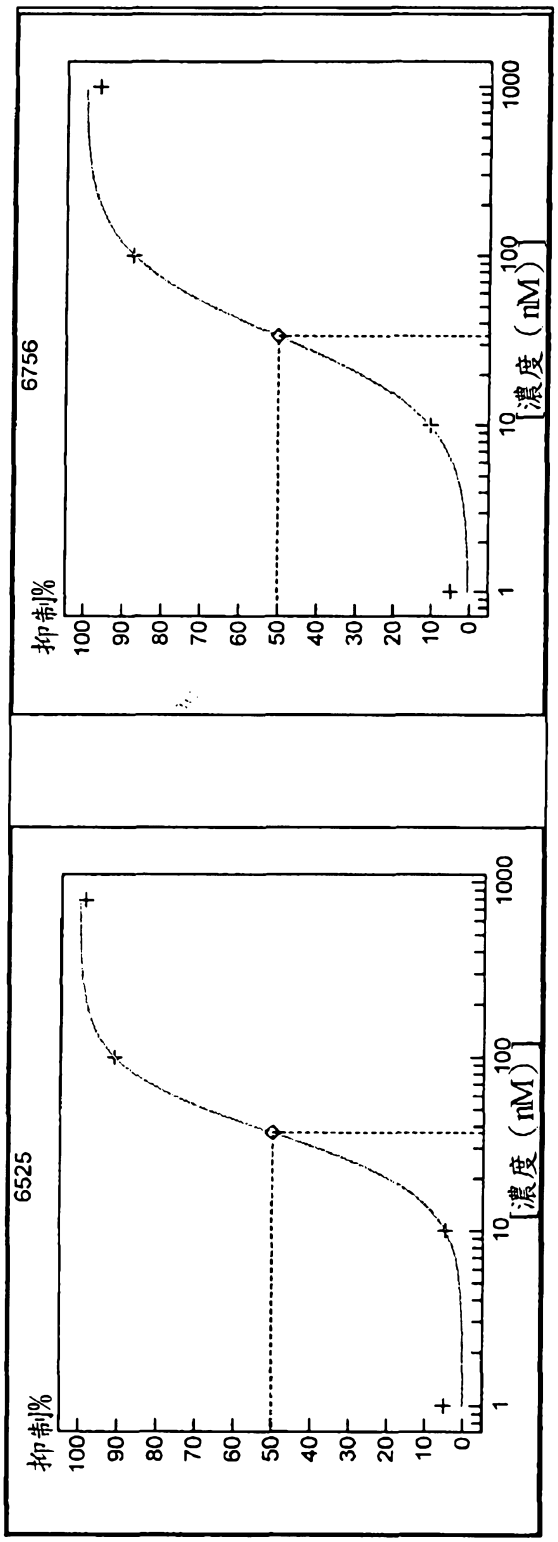


圖 27

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無元件符號說明)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)