(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101128484 B
(45)授权公告日 2012.09.26

(21)申请号 200580048584.9
(22)申请日 2005.12.20
(30)优先权数据
60/638,961 2004.12.22 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2007.08.22
(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2005/046493 2005.12.20
(87)PCT申请的公布数据
WO2006/069202 EN 2006.06.29
(73)专利权人 安进公司
地址 美国加利福尼亚
(72)发明人 F·J·卡尔佐 R·V·德什潘德 蔡美美
(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 胡国群
(51)Int.Cl.
C07K 16/22(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 5/00(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 37/00(2006.01)

(56)对比文件
Mariana Resnicoff et al..Rat Glioblastoma Cells Expressing an Antisense RNA to the Insulin-like Growth Factor (IGF-1) Receptor Are Nontumorigenic and Induce Regression of Wild-Type Tumors..《Cancer Research》.1994, 第54卷2218-2222.

审查员 孙尚瑜

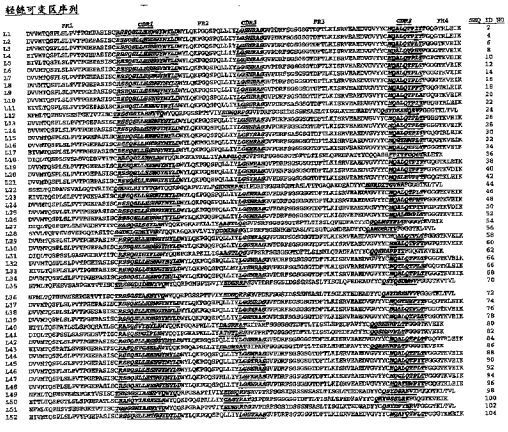
权利要求书 4 页 说明书 75 页
序列表 257 页 附图 34 页

(54)发明名称

含有抗IGF-1受体抗体的组合物和获得所述抗体的方法

(57)摘要

本发明提供了涉及IGF-1R抗体或来源于其的药物组合物和方法。在特定的实施方案中，本发明提供了结合人IGF-1R的完全人的、人源化的或嵌合的抗IGF-1R抗体、这些抗体的IGF-1R结合片段和衍生物以及包含这些片段的IGF-1R结合性多肽。其他实施方案提供了编码这些抗体、抗体片段和衍生物及多肽的核酸、包含这些核酸的细胞、制备这些抗体、抗体片段和衍生物及多肽的方法和使用这些抗体、抗体片段和衍生物及多肽的方法，包括治疗或诊断患有IGF-1R相关性病症或疾病的受试者的方法。



CN 101128484 B

1. 分离的抗 IGF-1R 抗体或分离的其抗原结合片段，其中所述抗体或片段包含轻链可变区和重链可变区，并且其中：

a. 所述轻链可变区由 SEQ ID NO:32 的氨基酸序列组成；且所述重链可变区由 SEQ ID NO:136 的氨基酸序列组成；或者

b. 所述轻链可变区包含：

i. SEQ ID NO:32 的残基 24 至 39 的 CDR1 序列；和

ii. SEQ ID NO:32 的残基 55 至 61 的 CDR2 序列；和

iii. SEQ ID NO:32 的残基 94 至 102 的 CDR 3 序列；

且所述重链可变区包含：

i. SEQ ID NO:136 的残基 31 至 36 的 CDR1 序列；和

ii. SEQ ID NO:136 的残基 51 至 66 的 CDR2 序列；和

iii. SEQ ID NO:136 的残基 99 至 108 的 CDR3 序列。

2. 权利要求 1 的分离的抗体或抗原结合片段，其还包含：

a. SEQ ID NO:234 的 κ 轻链恒定序列，

b. SEQ ID NO:235 的 IgG1 重链恒定序列，或

c. SEQ ID NO:234 的 κ 轻链恒定序列和 SEQ ID NO:235 的 IgG1 重链恒定序列。

3. 权利要求 1 的分离的抗体或抗原结合片段，当结合 IGF-1R 时，其：

a. 抑制 IGF-1R；

b. 激活 IGF-1R；

c. 与参照抗体交叉竞争对 IGF-1R 的结合；

d. 与所述参照抗体结合相同的 IGF-1R 的表位；

e. 结合 IGF-1R，该结合具有与所述参照抗体相同的 Kd；或

f. 结合 IGF-1R，其解离速率与所述参照抗体相同；

其中所述参照抗体包含 SEQ ID NO:32 所示的轻链可变结构域序列和 SEQ ID NO:136 所示的重链可变结构域序列。

4. 权利要求 1 的分离的抗体或抗原结合片段，当与人 IGF-1R 结合时，其抑制 IGF-1 和 IGF-2 对所述人 IGF-1R 的结合。

5. 权利要求 1 的分离的抗体或抗原结合片段，所述分离的抗体或抗原结合片段在血清、IGF-1 或 IGF-2 存在的情况下抑制癌细胞的生长高于 80％。

6. 权利要求 5 的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述癌细胞是 MCF-7 人乳腺癌细胞。

7. 权利要求 1 的分离的抗体或抗原结合片段，所述分离的抗体或抗原结合片段以高于其对于人胰岛素受体的选择性至少 50 倍的选择性结合人 IGF-1R。

8. 权利要求 1 的分离的抗体或抗原结合片段，所述分离的抗体或抗原结合片段在体内抑制肿瘤的生长。

9. 权利要求 1 的分离的抗体或抗原结合片段，所述分离的抗体或抗原结合片段抑制 IGF-1R 介导的酪氨酸磷酸化。

10. 权利要求 1 的分离的抗体或抗原结合片段，所述分离的抗体或抗原结合片段特异性地结合非人灵长类或非灵长类哺乳动物的 IGF-1R。

11. 权利要求 10 的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述非人灵长类为食蟹猴或黑猩

猩。

12. 权利要求 10 的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述非灵长类哺乳动物为啮齿动物、猫或狗。

13. 权利要求 12 的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述啮齿动物为小鼠、大鼠、仓鼠或豚鼠。

14. 权利要求 1 的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述分离的抗体或抗原结合片段包括：

a. 人抗体；

b. 人源化抗体；

c. 嵌合抗体；

d. 单克隆抗体；

e. 多克隆抗体；

f. 重组抗体；

g. 抗原结合抗体片段；

h. 单链抗体；

i. 双抗体；

j. 三抗体；

k. 四链抗体；

l. Fab 片段；

m. $F(ab')_2$ 片段；

n. 结构域抗体；

o. IgD 抗体；

p. IgE 抗体；

q. IgM 抗体；

r. IgG1 抗体；

s. IgG2 抗体；

t. IgG3 抗体；

u. IgG4 抗体；或

v. 具有至少一个减少形成 H 链内二硫键的趋势的铰链区突变的 IgG4 抗体。

15. 特异性地结合人 IGF-1R 的分离的抗体，其中所述分离的抗体的轻链包含 SEQ ID NO:32 的可变区及 SEQ ID NO:234 的 κ 轻链恒定序列，并且所述分离的抗体的重链包含 SEQ ID NO:136 的重链可变区及 SEQ ID NO:235 的 IgG1 重链恒定序列。

16. 分离的多核苷酸，该多核苷酸由编码权利要求 1 的所述分离的抗体或抗原结合片段或者权利要求 15 的所述分离的抗体的轻链、重链或两者的序列组成。

17. 包含权利要求 16 的所述分离的多核苷酸的质粒。

18. 权利要求 17 的质粒，其中所述质粒是表达载体。

19. 包含权利要求 16 的所述多核苷酸的分离的细胞。

20. 权利要求 19 的分离的细胞，其中所述细胞的染色体包含所述多核苷酸。

21. 权利要求 19 的分离的细胞，其中所述细胞是杂交瘤。

22. 权利要求 19 的分离的细胞，其中表达载体包含所述多核苷酸。

23. 权利要求 19 的分离的细胞，其中所述细胞是 CHO 细胞。

24. 制备结合人 IGF-1R 的抗体或抗原结合片段的方法，其包括在允许其表达所述抗体或抗原结合片段的条件下培养权利要求 19 的所述分离的细胞。

25. 包含权利要求 1 的分离的抗体或抗原结合片段的药物组合物。

26. 权利要求 1 的分离的抗体或抗原结合片段或权利要求 25 的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于在受试者中治疗病症，其中所述病症可通过在所述受试者中减少 IGF-1R 的活性来治疗。

27. 权利要求 26 的用途，其中所述受试者是人类。

28. 权利要求 26 的用途，其中所述病症是多发性骨髓瘤、液体肿瘤、肝癌、胸腺疾病、T 细胞介导的自身免疫疾病、内分泌紊乱、局部缺血或神经变性疾病。

29. 权利要求 28 的用途，其中所述液体肿瘤选自急性淋巴细胞性白血病 (ALL) 和慢性髓细胞性白血病 (CML) ；其中所述肝癌选自肝癌、肝细胞癌、胆管癌、血管肉瘤、肝胚细胞瘤 ；其中所述胸腺疾病选自胸腺瘤和甲状腺炎 ；其中所述 T 细胞介导的自身免疫疾病选自多发性硬化症、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮 (SLE)、格雷夫斯病、桥本甲状腺炎、重症肌无力、自身免疫性甲状腺炎、白塞病 ；其中所述内分泌病症选自 II 型糖尿病、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、甲状腺炎、肾上腺皮质功能亢进和肾上腺皮质功能减退 ；其中所述局部缺血是心脏梗塞后局部缺血 ；或其中所述神经变性病症是阿耳茨海默氏病。

30. 权利要求 26 的用途，其中所述病症选自肢端肥大症、膀胱癌、 肾母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、良性前列腺增生症、乳腺癌、前列腺癌、骨癌、肺癌、结肠直肠癌、子宫颈癌、滑膜肉瘤、与转移类癌瘤相关的腹泻、分泌肠道血管活性肽的肿瘤、巨人症、牛皮癣、动脉粥样硬化、血管的平滑肌再狭窄、不适当的微血管增殖、成胶质细胞瘤、成神经管细胞瘤、头和颈鳞状上皮细胞癌、口腔癌、口腔白斑、前列腺上皮内赘瘤、肛门癌、食管癌、胃癌、骨癌、转移癌、真性红细胞增多症、与氧化应激相关的良性状况、早产儿视网膜病、急性呼吸窘迫综合征、对乙酰氨基酚的过度剂量、支气管肺发育异常、囊性纤维化、肺纤维化和糖尿病性视网膜病。

31. 权利要求 26 的用途，所述用途还包括给所述受试者施用第二疗法。

32. 权利要求 31 的用途，其中在给所述受试者施用所述药物之前和 / 或与此同时和 / 或之后给所述受试者施用所述第二疗法。

33. 权利要求 31 的用途，其中所述第二疗法包括放射疗法、手术或施用第二药物组合物。

34. 权利要求 33 的用途，其中所述第二药物组合物包含药剂，所述药剂选自皮质类固醇、止吐药、盐酸昂丹西琼、盐酸格拉司琼、甲氧氯普胺 (metroclopramide)、多潘立酮、氟派啶醇、赛克力嗪、劳拉西泮、丙氯拉嗪、地塞米松、左美丙嗪、托烷司琼、癌症疫苗、GM-CSF 抑制剂、GM-CSF DNA 疫苗、基于细胞的疫苗、重组病毒疫苗、热激蛋白 (HSP) 疫苗、同种异体肿瘤疫苗、自体肿瘤疫苗、止痛剂，布洛芬、萘普生、三水杨酸胆碱镁、盐酸羟考酮、抗血管生成剂、抗血管剂、贝伐单抗、抗 VEGF 抗体、抗 VEGF 受体抗体、可溶性 VEGF 受体片段、抗 TWEAK 抗体、抗 TWEAK 受体抗体、可溶性 TWEAK 受体片段、AMG 706、AMG 386、抗增殖剂、法尼基蛋白转移酶抑制剂、αvβ3 抑制剂、αvβ5 抑制剂、p53 抑制剂、Kit 受体抑制剂、ret 受体抑

制剂、PDGFR 抑制剂、生长激素分泌抑制剂、血管生成素抑制剂、肿瘤浸润巨噬细胞抑制剂、c-fms 抑制剂、抗 c-fms 抗体、CSF-1 抑制剂、抗 CSF-1 抗体、可溶性 c-fms 片段、培维索孟、吉西他滨、panitumumab、伊立 替康和 SN-38。

35. 权利要求 33 的用途，其中所述第二药物组合物包含药剂，所述药剂为树突细胞疫苗。

36. 权利要求 31 的用途，所述用途还包括给所述受试者施用第三疗法。

37. 权利要求 36 的用途，其中所述病症是癌症，所述第二疗法包括施用 panitumumab，且所述第三疗法包括施用吉西他滨。

38. 权利要求 1 的分离的抗体或抗原结合片段或权利要求 25 的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于在需要其的受试者中减少 IGF-1R 的活性。

39. 权利要求 1 的分离的抗体或抗原结合片段或权利要求 25 的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于在需要其的受试者中抑制 IGF-1 和 / 或 IGF-2 对 IGF-1R 的结合。

含有抗 IGF-1 受体抗体的组合物和获得所述抗体的方法

[0001] 参考相关申请

[0002] 本申请要求 2004 年 12 月 22 日提交的美国临时专利申请系列 60/638,961 的利益，且在此引用作为参考。

发明领域

[0003] 本申请提供了涉及抗 IGF-1 受体抗体的组合物和方法。

[0004] 发明背景

[0005] 胰岛素样生长因子 1 和 2（分别为 IGF-1 和 IGF-2）促进多种哺乳动物细胞类型的分化和增殖。

[0006] IGF-1 和 IGF-2 两者随血浆广泛地在整个身体中循环。其通过结合并激活 IGF-1 受体 (IGF-1R) 来对细胞产生其作用。IGF-1R 是酪氨酸激酶生长因子受体家族的成员。其氨基酸序列与胰岛素受体的氨基酸序列具有大约 70％的同一性。

[0007] 异常的 IGF-1、IGF-2、和 / 或 IGF-1R 的活性与许多医学状况相关联，所述医学状况包括不同类型的癌症、生长缺陷（例如，肢端肥大症、巨人症和身材矮小症 (small stature))、牛皮癣、动脉粥样硬化、血管成形术后血管的平滑肌再狭窄 (restonsis)、糖尿病、微血管增生、神经病变、肌肉质量减少 (loss of muscle mass) 和骨质疏松症。

[0008] 附图概述

[0009] 图 1 提供了编码轻链可变结构域 L1 至 L52 和重链可变结构域 H1 至 H52 的核苷酸序列。

[0010] 图 2 提供了轻链可变结构域 L1 至 L52 的氨基酸序列。CDR 和 FR 区被标示。

[0011] 图 3 提供了重链可变结构域 H1 至 H52 的氨基酸序列。CDR 和 FR 被标示。

[0012] 图 4 提供了轻链可变结构域 L1 至 L52 的轻链 CDR1 区的氨基酸序列。也提供了成组的相关 CDR 序列的共有序列。

[0013] 图 5 提供了轻链可变结构域 L1 至 L52 的轻链 CDR2 区的氨基酸序列。也提供了成组的相关 CDR 序列的共有序列。

[0014] 图 6 提供了轻链可变结构域 L1 至 L52 的轻链 CDR3 区域的氨基酸序列。也提供了成组的相关 CDR 序列的共有序列。

[0015] 图 7 提供了重链可变结构域 H1 至 H52 的重链 CDR1 区的氨基酸序列。也提供了成组的相关 CDR 序列的共有序列。

[0016] 图 8 提供了重链可变结构域 H1 至 H52 的重链 CDR2 区的氨基酸序列。也提供了成组的相关 CDR 序列的共有序列。

[0017] 图 9 提供了重链可变结构域 H1 至 H52 的重链 CDR3 区的氨基酸序列。也提供了成组的相关 CDR 序列的共有序列。

[0018] 图 10 提供了融合至人 IgG1Fc 区域（下划线标示的）的人 IGF-1R 细胞外结构域的氨基酸序列，其具有 caspace-3 切割位点（粗体）。

[0019] 图 11 提供了融合至人 IgG1Fc 区域（下划线标示的）的人胰岛素受体的细胞外结

构域的氨基酸序列。

[0020] 图 12 提供了在 C 末端与鸡抗生物蛋白融合的人 IGR-1R 细胞外结构域（包括信号肽）的蛋白序列。在该图中，将 IGF-1R ECD 中的起始 Met 指定为位置 1。

[0021] 图 13 提供了人 κ 轻链抗体恒定区和人 IgG1 重链抗体恒定区的多肽序列。

[0022] 图 14 提供了举例说明 4 个噬菌体展示的抗体对 IGF-1R-Fc 分子的结合显著好于其对胰岛素受体 -Fc 或鼠类 Fc 的结合的图。

[0023] 图 15 提供了举例说明某些抗体与 IGF-1 和 IGF-2 竞争对 IGF-1R 的结合的能力的图。

[0024] 图 16 提供了举例说明某些抗体抑制 32D hu IGF-1R+IRS-1 细胞生长的能力的图。

[0025] 图 17 提供了举例说明某些抗体抑制 Balb/C 3T3 hu IGF-1R 细胞生长的能力的图。

[0026] 发明概述

[0027] 在一个方面，本发明提供了分离的抗原结合蛋白，其包含 :a. 包含选自下列序列的轻链 CDR3 :i. 与选自图 6 中所示 L1-L52 的轻链 CDR3 序列的 CDR3 序列相差不超过总共 2 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR3 序列 ;ii.M X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 P X_6 X_7 ;iii.Q Q X_8 X_9 X_{10} X_{11} PX_{12} T ;和 iv.Q S Y X_{13} X_{14} X_{15} N X_{16} X_{17} X_{18} ;b. 包含选自下列序列的重链 CDR3 :i. 与选自图 9 中所示的 H1-H52 的重链 CDR3 序列的 CDR3 序列相差不超过总共 3 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR3 序列 ;ii.X_{19} X_{20} X_{21} X_{22} X_{23} X_{24} X_{25} X_{26} X_{27} F D I ;iii.X_{28} X_{29} X_{30} X_{31} X_{32} X_{33} X_{34} X_{35} $X_{36}$$X_{37}$ X_{38} M D V ;iv.D S S X_{39} ;或 c.(a) 的轻链 CDR3 序列和 (b) 的重链 CDR3 序列 ;其中 X_1 是谷氨酰胺残基或谷氨酸残基，X_2 是丙氨酸残基、甘氨酸残基、苏氨酸残基或丝氨酸残基，X_3 是亮氨酸残基、苯丙氨酸残基或苏氨酸残基，X_4 是谷氨酰胺残基、谷氨酸残基或组氨酸残基，X_5 是苏氨酸残基、甲硫氨酸残基、色氨酸残基或缬氨酸残基，X_6 是甘氨酸残基、丙氨酸残基、缬氨酸残基、亮氨酸残基、异亮氨酸残基、脯氨酸残基、苯丙氨酸残基、甲硫氨酸残基、色氨酸残基或半胱氨酸残基，X_7 是苏氨酸残基、丙氨酸残基或丝氨酸残基，X_8 是精氨酸残基、丝氨酸残基、亮氨酸残基或丙氨酸残基，X_9 是天冬酰胺残基、丝氨酸残基或组氨酸残基，X_{10} 是天冬酰胺残基或丝氨酸残基，X_{11} 是色氨酸残基、缬氨酸残基、酪氨酸残基、脯氨酸残基或苯丙氨酸残基，X_{12} 是亮氨酸残基、酪氨酸残基或异亮氨酸残基，X_{13} 是天冬氨酸残基或谷氨酰胺残基，X_{14} 是丝氨酸残基或脯氨酸残基，X_{15} 是丝氨酸残基、酪氨酸残基、天冬氨酸残基或丙氨酸残基，X_{16} 是谷氨酰胺残基、精氨酸残基、缬氨酸残基或色氨酸残基，X_{17} 是精氨酸残基、缬氨酸残基、异亮氨酸 残基或无残基，X_{18} 是缬氨酸残基或无残基，X_{19} 是谷氨酸残基或无残基，X_{20} 是酪氨酸残基、甘氨酸残基、丝氨酸残基或无残基，X_{21} 是丝氨酸残基、天冬酰胺残基、色氨酸残基、谷氨酸残基、天冬氨酸残基或无残基，X_{22} 是丝氨酸残基、天冬氨酸残基、色氨酸残基、丙氨酸残基、精氨酸残基、苏氨酸残基、谷氨酰胺残基、亮氨酸残基、谷氨酸残基或无残基，X_{23} 是丝氨酸残基、甘氨酸残基、天冬酰胺残基、苏氨酸残基、色氨酸残基、缬氨酸残基、丙氨酸残基或异亮氨酸残基，X_{24} 是精氨酸残基、谷氨酰胺残基、酪氨酸残基、缬氨酸残基、丙氨酸残基、甘氨酸残基、丝氨酸残基、苯丙氨酸残基，或色氨酸残基，X_{25} 是天冬酰胺残基、亮氨酸残基、天冬氨酸残基、苏氨酸残基、色氨酸残基、酪氨酸残基、缬氨酸残基、丙氨酸残基，或组氨酸残基，X_{26} 是天冬氨酸残基、丝氨酸残基、天冬酰胺残基，或谷氨酰胺残基，X_{27} 是丙氨酸残基或脯氨酸残基，X_{28} 是丙氨酸残基或无残基，

X_{29} 是谷氨酸残基、酪氨酸残基、甘氨酸残基或无残基，X_{30} 是精氨酸残基、丝氨酸残基或无残基，X_{31} 是甘氨酸残基、天冬氨酸残基、缬氨酸残基、丝氨酸残基或无残基，X_{32} 是丝氨酸残基、天冬氨酸残基、甘氨酸残基或无残基，X_{33} 是苯丙氨酸残基、天冬氨酸残基、酪氨酸残基、甘氨酸残基、丝氨酸残基、组氨酸残基、色氨酸残基或无残基，X_{34} 是色氨酸残基、天冬氨酸残基、酪氨酸残基、丝氨酸残基或无残基，X_{35} 是天冬氨酸残基、谷氨酸残基、精氨酸残基、丝氨酸残基、甘氨酸残基、酪氨酸残基，或色氨酸残基，X_{36} 是酪氨酸残基、赖氨酸残基、异亮氨酸残基、亮氨酸残基或苯丙氨酸残基，X_{37} 是酪氨酸残基、丝氨酸残基、苯丙氨酸残基、天冬氨酸残基或甘氨酸残基，X_{38} 是甘氨酸残基、天冬酰胺残基，或酪氨酸残基，X_{39} 是缬氨酸残基、甘氨酸残基，或丝氨酸残基，且所述抗原结合蛋白特异性地结合人 IGF-1R。在一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白包含氨基酸序列，所述序列选自 :a. 与图 4 中所示的 L1-L52 的 CDR1 序列相差总共不超过 6 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR1 序列 ;b. 与图 5 中所示的 L1-L52 的 CDR2 序列相差总共不超过 2 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR2 序列 ;c. 与图 6 中所示的 L1-L52 的 CDR3 序列相差总共不超过 3 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR3 序列 ;d. 与图 7 中所示的 H1-H52 的 CDR1 序列相差总共不超过 2 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR1 序列 ;e. 与图 8 中所示的 H1-H52 的 CDR2 序列相差总共不超过 5 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR2 序列 ;和 f. 与图 9 中所示的 H1-H52 的 CDR3 序列相差总共不超过 4 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR3 序列。在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白包含氨基酸序列，所述氨基酸序列选自 :a. 与图 4 中所示的 L1-L52 的 CDR1 序列相差总共不超过 5 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR1 序列 ;b. 与图 5 中所示的 L1-L52 的 CDR2 序列相差总共不超过 1 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR2 序列 ;c. 与图 6 中所示的 L1-L52 的 CDR3 序列相差总共不超过 2 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR3 序列 ;d. 与图 7 中所示的 H1-H52 的 CDR1 序列相差总共不超过 1 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR1 序列 ;e. 与图 8 中所示的 H1-H52 的 CDR2 序列相异总共不超过 4 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR2 序列 ;和 f. 与图 9 中所示的 H1-H52 的 CDR3 序列相异总共不超过 3 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR3 序列 ;在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白包含氨基酸序列，所述氨基酸序列选自 :a. 与图 4 中所示的 L1-L52 的 CDR1 序列相异总共不超过 4 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR1 序列 ;b. 图 5 中所示的 L1-L52 的轻链 CDR2 序列 ;c. 与图 6 中所示的 L1-L52 的 CDR3 序列相异总共不超过 1 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR3 序列 ;d. 图 7 中所示的 H1-H52 的重链 CDR1 序列 ;e. 与图 8 中所示的 H1-H52 的 CDR2 序列相异总共不超过 3 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR2 序列 ;和 f. 与图 9 中所示的 H1-H52 的 CDR3 序列相异总共不超过 2 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR3 序列 ;在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白包含氨基酸序列，所述氨基酸序列选自 :a. 与图 4 中所示的 L1-L52 的 CDR1 序列相异总共不超过 3 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR1 序列 ;b. 图 6 中所示的 L1-L52 的轻链 CDR3 序列 ;c. 与图 8 中所示的 H1-H52 的 CDR2 序列相异总共不超过 2 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR2 序列 ;和 d. 与图 9 中所示的 H1-H52 的 CDR3 序列相异总共不超过 1 个氨基酸的添加、置换或缺失的重链 CDR3 序列。在另一个实施方案中，所述分离的抗

原结合蛋白包含氨基酸序列，所述氨基酸序列选自：a. 与图 4 中所示的 L1-L52 的 CDR1 序列相异总共不超过 2 个氨基酸残基的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR1 序列；b. 与图 8 中所示的 H1-H52 的 CDR2 序列相异总共不超过 1 个氨基酸的添加、置换或缺失的重链 CDR2 序列；和 c. 图 9 中所示的 H1-H52 的重链 CDR3 序列。在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白包含氨基酸序列，所述氨基酸序列选自：a. 与图 4 中所示的 L1-L52 的 CDR1 序列相异总共不超过 1 个氨基酸残基的添加、置换或缺失的轻链 CDR1 序列；和 b. 图 8 中所示的 H1-H52 的重链 CDR2 序列。在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白包含图 4 中所示的 L1-L52 的 CDR1 序列。在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白包含序列，所述序列选自：a. 选自 i. RSSQSLLHSNGYNYLD、ii. RASQ(G/S)(I/V)(G/S)X(Y/F)L(A/N) 和 iii. RSSQS(L/I)XXXXX 的轻链 CDR1 序列；b. 选自 i. LGSNRAS、ii. AASTLQS 和 iii. EDNXRPS 的轻链 CDR2 序列；c. 选自：i. SSNWWS、ii. XYYWS 和 iii. SYAM(S/H) 的重链 CDR1 序列；和 d. 选自 i. (E/I)(I/V)(Y/N)(H/Y)SGST(N/Y)YNPSLKS；和 ii. XIS(G/S)SG(G/S)STYYADSVKG 的重链 CDR2 序列；其中，括号内包括的氨基酸残基符号代表序列中相同位置的可选择的残基，各 X 独立地是任何氨基酸残基，各 Z 独立地是甘氨酸残基、丙氨酸残基、缬氨酸残基、亮氨酸残基、异亮氨酸残基、脯氨酸残基、苯丙氨酸残基、甲硫氨酸残基、色氨酸残基，或半胱氨酸残基。在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白包含重链 CDR3 序列，该序列与图 9 中所示的 H1-H52 的 CDR3 序列相异总共不超过 2 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺 失。在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白包含重链 CDR3 序列，该序列与图 9 中所示的 H1-H52 的 CDR3 序列相异总共不超过 1 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失。在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白包含图 9 中所示的 H1-H52 的重链 CDR3 序列。在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白包含 2 个氨基酸序列，所述序列选自：a. 与图 4 中所示的 L1-L52 的 CDR1 序列相异总共不超过 6 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR1 序列；b. 与图 5 中所示的 L1-L52 的 CDR2 序列相异总共不超过 2 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR2 序列；c. 与图 6 中所示的 L1-L52 的 CDR3 序列相异总共不超过 3 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR3 序列；d. 与图 7 中所示的 H1-H52 的 CDR1 序列相异总共不超过 2 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR1 序列；e. 与图 8 中所示的 H1-H52 的 CDR2 序列相异总共不超过 5 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR2 序列；和 f. 与图 9 中所示的 H1-H52 的 CDR3 序列相异总共不超过 4 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR3 序列。在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白包含 3 个氨基酸序列，所述序列选自：a. 与图 4 中所示的 L1-L52 的 CDR1 序列相异总共不超过 6 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR1 序列；b. 与图 5 中所示的 L1-L52 的 CDR2 序列相异总共不超过 2 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR2 序列；c. 与图 6 中所示的 L1-L52 的 CDR3 序列相异总共不超过 3 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR3 序列；d. 与图 7 中所示的 H1-H52 的 CDR1 序列相异总共不超过 2 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR1 序列；e. 与图 8 中所示的 H1-H52 的 CDR2 序列相异总共不超过 5 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR2 序列；和 f. 与图 9 中所示的 H1-H52 的 CDR3 序列相异总共不超过 4 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失的重链 CDR3 序列。在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白包含 4 个氨基酸序列，所述序列选自：a. 与图 4 中所示的 L1-L52 的 CDR1 序列相异总共不超过 6 个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失的轻链 CDR1 序列；b. 与图 5 中所

示 的L1-L52的CDR2序列相异总共不超过2个氨基酸的添加、置换和/或缺失的轻链CDR2序列;c. 与图6中所示的L1-L52的CDR3序列相异总共不超过3个氨基酸的添加、置换和/或缺失的轻链CDR3序列;d. 与图7中所示的H1-H52的CDR1序列相异总共不超过2个氨基酸的添加、置换和/或缺失的重链CDR1序列;e. 与图8中所示的H1-H52的CDR2序列相异总共不超过5个氨基酸的添加、置换和/或缺失的重链CDR2序列;和f. 与图9中所示的H1-H52的CDR3序列相异总共不超过4个氨基酸的添加、置换和/或缺失的重链CDR3序列。在另一个实施方案中,所述分离的抗原结合蛋白包含5个氨基酸序列,所述序列选自:a. 与图4中所示的L1-L52的CDR1序列相异总共不超过6个氨基酸的添加、置换和/或缺失的轻链CDR1序列;b. 与图5中所示的L1-L52的CDR2序列相异总共不超过2个氨基酸的添加、置换和/或缺失的轻链CDR2序列;c. 与图6中所示的L1-L52的CDR3序列相异总共不超过3个氨基酸的添加、置换和/或缺失的轻链CDR3序列;d. 与图7中所示的H1-H52的CDR1序列相异总共不超过2个氨基酸的添加、置换和/或缺失的重链CDR1序列;e. 与图8中所示的H1-H52的CDR2序列相异总共不超过5个氨基酸的添加、置换和/或缺失的重链CDR2序列;和f. 与图9中所示的H1-H52的CDR3序列相异总共不超过4个氨基酸的添加、置换和/或缺失的重链CDR3序列。在另一个实施方案中,所述分离的抗原结合蛋白包含:a. 与图4中所示的L1-L52的CDR1序列相异总共不超过6个氨基酸的添加、置换和/或缺失的轻链CDR1序列;b. 与图5中所示的L1-L52的CDR2序列相异总共不超过2个氨基酸的添加、置换和/或缺失的轻链CDR2序列;c. 与图6中所示的L1-L52的CDR3序列相异总共不超过3个氨基酸的添加、置换和/或缺失的轻链CDR3序列;d. 与图7中所示的H1-H52的CDR1序列相异总共不超过2个氨基酸的添加、置换和/或缺失的重链CDR1序列;e. 与图8中所示的H1-H52的CDR2序列相异总共不超过5个氨基酸的添加、置换和/或缺失的重链CDR2序列;和f. 与图9中所示的H1-H52的CDR3序列相异总共不超过4个氨基酸的添加、置换和/ 或缺失的重链CDR3序列。在另一个实施方案中,所述分离的抗原结合蛋白包含:a. 轻链可变结构域,其包含:i. 图4中所示的轻链CDR1序列;ii. 图5中所示的轻链CDR2序列;和iii. 图6中所示的轻链CDR3序列;b. 重链可变结构域,其包含:i. 图7中所示的重链CDR1序列;ii. 图8中所示的重链CDR2序列;和iii. 图9中所示的重链CDR3序列;或c. (a) 的轻链可变结构域和 (b) 的重链可变结构域。在另一个实施方案中,所述分离的抗原结合蛋白包含:a. 轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,所述各序列分别与选自L1-L52的相同轻链可变结构域序列的CDR1、CDR2和CDR3序列同一;b. 各自分别与选自H1-H52的相同重链可变结构域序列的CDR1、CDR2和CDR3序列同一的重链CDR1、CDR2和CDR3序列;或c. (a) 的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列和 (b) 的重链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0028] 在另一个方面,本发明提供了分离的抗原结合蛋白,其包含:a. 轻链可变结构域序列,其选自:i. 与图2中所示的L1-L52的轻链可变结构域序列具有至少80%的同一性的氨基酸序列;ii. 包含图2中所示的L1-L52的轻链可变结构域序列的至少15个连续氨基酸残基的氨基酸序列;iii. 由与图1中所示的编码L1-L52的轻链可变结构域序列的多核苷酸序列具有至少80%的同一性的多核苷酸序列编码的氨基酸序列;和iv. 由多核苷酸序列编码的氨基酸序列,所述多核苷酸序列在中等严紧条件下与由图1中所示的L1-L52的轻链可变结构域序列组成的多核苷酸的互补序列杂交;b. 重链可变结构域序列,其选自:i. 与图2中所示的H1-H52的重链可变结构域序列具有至少80%的同一性的氨基酸序列;

ii. 包含图 2 中所示的 H1-H52 的重链可变结构域序列的至少 15 个连续氨基酸残基的氨基酸序列 ;iii. 由与图 1 中所示的编码 H1-H52 的重链可变结构域序列的多核苷酸序列具有至少 80％的同一性的多核苷酸序列编码的氨基酸序列 ;和 iv. 由多核苷酸序列编码的氨基酸序列,所述多核苷酸序列在中等严紧条件下与由图 1 所示的 H1-H52 的重链可变结构域序列组成的多核苷酸的互补序列杂交 ;或 c. (a) 的轻链可变结构域和 (b) 的重链可变结构域 ;其中所述抗原结合 蛋白结合 IGF-1R。在一个实施方案中,所述分离的抗原结合蛋白包含 :a. 轻链可变结构域序列,其选自 :i. 与图 2 中所示的 L1-L52 的轻链可变结构域序列具有至少 85％的同一性的氨基酸序列 ;ii. 包含图 2 中所示的 L1-L52 的轻链可变结构域序列的至少 25 个连续氨基酸残基的氨基酸序列 ;iii. 由与图 1 中所示的编码 L1-L52 的轻链可变结构域序列的多核苷酸序列具有至少 85％的同一性的多核苷酸序列编码的氨基酸序列 ;和 iv. 由多核苷酸序列编码的氨基酸序列,所述多核苷酸序列在高度严紧条件下与由图 1 所示的 L1-L52 的轻链可变结构域序列组成的多核苷酸的互补序列杂交 ;b. 重链可变结构域序列,其选自 :i. 与图 2 中所示的 H1-H52 的重链可变结构域序列具有至少 85％的同一性的氨基酸序列 ;ii. 包含图 2 中所示的 H1-H52 的重链可变结构域序列的至少 25 个连续氨基酸残基的氨基酸序列 ;iii. 由与图 1 中所示的编码 H1-H52 的重链可变结构域序列的多核苷酸序列具有至少 85％的同一性的多核苷酸序列编码的氨基酸序列 ;和 iv. 由多核苷酸序列编码的氨基酸序列,所述多核苷酸序列在高度严紧条件下与由图 1 中所示的 H1-H52 的重链可变结构域序列组成的多核苷酸的互补序列杂交 ;或 c)(a) 的轻链可变结构域和 (b) 的重链可变结构域。在另一个实施方案中,所述分离的抗原结合蛋白包含 :a. 轻链可变结构域序列,其选自 :i. 与图 2 中所示的 L1-L52 的轻链可变结构域序列具有至少 90％的同一性的氨基酸序列 ;ii. 包含图 2 中所示的 L1-L52 的轻链可变结构域序列的至少 35 个连续氨基酸残基的氨基酸序列 ;和 iii. 由与图 1 中所示的编码 L1-L52 的轻链可变结构域序列的多核苷酸序列具有至少 90％的同一性的多核苷酸序列编码的氨基酸序列 ;和 b. 重链可变结构域序列,其选自 :i. 与图 2 中所示的 H1-H52 的重链可变结构域序列具有至少 90％的同一性的氨基酸序列 ;ii. 包含图 2 中所示的 H1-H52 的重链可变结构域序列的至少 35 个连续氨基酸残基的氨基酸序列 ;和 iii. 由与图 1 中所示的编码 H1-H52 的重链可变结构域序列的多核苷酸序列具有至少 90％的同一性的多核苷酸序列编码的氨基酸序列 ;或 c)(a) 的轻链可变结构域和 (b) 的重链可变结构域。在另一 个实施方案中,所述分离的抗原结合蛋白包含 :a. 轻链可变结构域序列,其选自 :i. 与图 2 中所示的 L1-L52 的轻链可变结构域序列具有至少 95％的同一性的氨基酸序列 ;ii. 包含图 2 中所示的 L1-L52 的轻链可变结构域序列的至少 50 个连续氨基酸残基的氨基酸序列 ;和 iii. 由与图 1 中所示的编码 L1-L52 的轻链可变结构域序列的多核苷酸序列具有至少 95％的同一性的多核苷酸序列编码的氨基酸序列 ;和 b. 重链可变结构域序列,其选自 :i. 与图 2 中所示的 H1-H52 的重链可变结构域序列具有至少 95％的同一性的氨基酸序列 ;ii. 包含图 2 中所示的 H1-H52 的重链可变结构域序列的至少 50 个连续氨基酸残基的氨基酸序列 ;和 iii. 由与图 1 中所示的编码 H1-H52 的重链可变结构域序列的多核苷酸序列具有至少 95％的同一性的多核苷酸序列编码的氨基酸序列 ;或 c)(a) 的轻链可变结构域和 (b) 的重链可变结构域。在另一个实施方案中,所述分离的抗原结合蛋白包含 :a. 轻链可变结构域序列,其选自 :i. 与图 2 中所示的 L1-L52 的轻链可变结构域序列具有至少 97％的同一性的氨基酸序列 ;ii. 包含图 2 中所

示的L1-L52的轻链可变结构域序列的至少75个连续氨基酸残基的氨基酸序列;和iii. 由与图1中所示的编码L1-L52的轻链可变结构域序列的多核苷酸序列具有至少97%的同一性的多核苷酸序列编码的氨基酸序列;和b. 重链可变结构域序列,其选自:i. 与图2中所示的H1-H52的重链可变结构域序列具有至少97%的同一性的氨基酸序列;ii. 包含图2中所示的H1-H52的重链可变结构域序列的至少75个连续氨基酸残基的氨基酸序列;和iii. 由与图1中所示的编码H1-H52的重链可变结构域序列的多核苷酸序列具有至少97%的同一性的多核苷酸序列编码的氨基酸序列;或c)(a)的轻链可变结构域和(b)的重链可变结构域。在另一个实施方案中,所述分离的抗原结合蛋白包含:a. 轻链可变结构域序列,其选自:i. 与图2中所示的L1-L52的轻链可变结构域序列具有至少99%的同一性的氨基酸序列;ii. 包含图2中所示的L1-L52的轻链可变结构域序列的至少90个连续氨基酸残基的氨基酸序列;和iii. 由与图1中所示的编码L1-L52的轻链可变结构域序列的多核苷酸序列具有至少99%的同一性的多核苷酸序列编码的氨基酸序列;和b. 重链可变结构域序列,其选自:i. 与图2中所示的H1-H52的重链可变结构域序列具有至少99%的同一性的氨基酸序列;ii. 包含图2中所示的H1-H52的重链可变结构域序列的至少90个连续氨基酸残基的氨基酸序列;和iii. 由与图1中所示的编码H1-H52的重链可变结构域序列的多核苷酸序列具有至少99%的同一性的多核苷酸序列编码的氨基酸序列;或c)(a)的轻链可变结构域和(b)的重链可变结构域。在另一个实施方案中,分离的抗原结合蛋白包含:a. 轻链可变结构域,其选自图2中所示的L1-L52;b. 选自图3中所示的H1-H52的重链可变结构域序列;或c.(a)的轻链可变结构域和(b)的重链可变结构域。在另一个实施方案中,所述分离的抗原结合蛋白包含选自下列组合的轻链可变结构域和重链可变结构域的组合:L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9、L10H10、L11H11、L12H12、L13H13、L14H14、L15H15、L16H16、L17H17、L18H18、L19H19、L20、H20、L21H21、L22H22、L23H23、L24H24、L25H25、L26H26、L27H27、L28H28、L29H29、L30H30、L31H31、L32H32、L33H33、L34H34、L35H35、L36H36、L37H37、L38H38、L39H39、L40H40、L41H41、L42H42、L43H43、L44H44、L45H45、L46H46、L47H47、L48H48、L49H49、L50H50、L51H51和L52H52。在另一个实施方案中,所述分离的抗原结合蛋白还包含:a. 图13的κ轻链恒定序列,b. 图13的IgG1重链恒定序列或c. 图13的κ轻链恒定序列和图13的IgG1重链恒定序列。在另一个实施方案中,所述分离的抗原结合蛋白,当结合IGF-1R时:a. 抑制IGF-1R;b. 激活IGF-1R;c. 与参照抗体交叉竞争对IGF-1R的结合;d. 与所述参照抗体结合相同的IGF-IR的表位;e. 结合IGF-1R,该结合具有基本上与所述参照抗体相同的Kd;或f. 结合IGF-1R,其解离率(off rate)基本上与所述参照抗体相同;其中所述参照抗体包含选自下列组合的轻链和重链可变结构域序列的组合:L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9、L10H10、L11H11、L12H12、L13H13、L14H14、L15H15、L16H16、L17H17、L18H18、L19H19、L20、H20、L21H21、L22H22、L23H23、L24H24、L25H25、L26H26、L27H27、L28H28、L29H29、L30H30、L31H31、L32H32、L33H33、L34H34、L35H35、L36H36、L37H37、L38H38、L39H39、L40H40、L41H41、L42H42、L43H43、L44H44、L45H45、L46H46、L47H47、L48H48、L49H49、L50H50、L51H51和L 52H52。在另一个实施方案中,所述分离的抗原结合蛋白,当与人IGF-1R结合时,抑制IGF-1和/或IGF-2对所述人IGF-1R的结合。在另一个实施方案中,所述分离的抗原结合蛋白在选自血清、IGF-1和GF-2的生长刺激物存在的情况下抑制癌症的生长高于80%。在另一个实施方案中,所述癌细胞是MCF-7

人乳腺癌细胞。在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白以高于其对于人胰岛素受体的选择性至少50倍的选择性结合人IGF-1R。在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白在体内抑制肿瘤的生长。在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白抑制IGF-1R介导的酪氨酸磷酸化。在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白特异性地结合非人灵长类、食蟹猴(cynomologousmonkey)、黑猩猩、非灵长类哺乳动物、啮齿动物、小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、猫或狗的IGF-1R。在另一个实施方案中，所述分离的抗原结合蛋白包括：a. 人抗体；b. 人源化抗体；c. 嵌合抗体；d. 单克隆抗体；e. 多克隆抗体；f. 重组抗体；g. 抗原结合抗体片段；h. 单链抗体；i. 双抗体；j. 三链抗体；k. 四链抗体(tetrabody)；l. Fab片段；m. F(ab')2片段；n. 结构域抗体(domain antibody)；o. IgD抗体；p. IgE抗体；q. IgM抗体；r. IgG1抗体；s. IgG2抗体；t. IgG3抗体；u. IgG4抗体；或v. 具有至少一个减少形成H链内二硫键的趋势的铰链区内突变的IgG4抗体。

[0029] 在另一个实施方案中，本发明提供了分离的多核苷酸，该多核苷酸包含编码所述抗原结合蛋白的轻链、重链或两者的序列。在一个实施方案中，所述多核苷酸包含图1的轻链可变结构域核酸序列和/或图1的重链可变结构域核酸序列。在另一个实施方案中，质粒包含所述分离的多核苷酸。在另一个实施方案中，所述质粒是表达载体。在另一个实施方案中，分离的细胞包含所述多核苷酸。在另一个实施方案 中，所述细胞的染色体包含所述多核苷酸。在另一个实施方案中，所述细胞是杂交瘤细胞。在另一个实施方案中，表达载体包含所述核酸。在另一个实施方案中，所述细胞是CHO细胞。在另一个实施方案中，本发明提供了制备结合人IGF-1R的抗原结合蛋白的方法，其包括在允许所述分离的细胞表达所述抗原结合蛋白的条件下温育所述细胞。

[0030] 在另一个方面，本发明提供了包含所述抗原结合蛋白的药物组合物。在一个实施方案中，本发明提供了在受试者中治疗病症的方法，其包括给所述受试者施用所述药物组合物，其中可通过在所述受试者中减少IGF-1R的活性来治疗所述病症。在另一个实施方案中，所述受试者是人类。在另一个实施方案中，所述病症是多发性骨髓瘤、液体肿瘤(liquid tumor)、肝癌、胸腺疾病(thymus disorder)、T细胞介导的自身免疫疾病、内分泌紊乱(endocronological disorder)、局部缺血或神经变性疾病(neurodegenerative disorder)。在另一个实施方案，所述液体肿瘤选自急性淋巴细胞性白血病(ALL)和慢性髓细胞性白血病(CML)；其中所述肝癌选自肝癌、肝细胞癌、胆管癌、血管肉瘤、血管肉瘤、肝胚细胞瘤；其中所述胸腺疾病选自胸腺瘤和甲状腺炎，其中所述T细胞介导的自身免疫疾病选自多发性硬化症、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮(SLE)、格雷夫斯病、桥本甲状腺炎、重症肌无力、自身免疫性甲状腺炎、白塞病(Bechet′ s Disease)，其中所述内分泌紊乱选自II型糖尿病、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、甲状腺炎、肾上腺皮质功能亢进和肾上腺皮质功能减退；其中所述局部缺血是心脏梗塞后局部缺血(post cardiac infarctischemia)，或其中所述神经变性病症是阿耳茨海默氏病。在另一个实施方案中，所述病症选自肢端肥大症、膀胱癌、肾母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、良性前列腺增生症、乳腺癌、前列腺癌、骨癌、肺癌、结肠直肠癌、子宫颈癌、滑膜肉瘤、与转移类癌瘤相关的腹泻、分泌肠道血管活性肽的肿瘤(vasoactive intestinal peptide secretingtumors)、巨人症、牛皮癣、动脉粥样硬化、血管的平滑肌再狭窄、不适当的微血管增殖、成胶质细胞瘤、成神经管细胞瘤、头和颈鳞状 上皮细胞癌、口腔癌、口腔白斑、前列腺上皮内瘤形成

(prostateintraepithelial neoplasia)、肛门癌、食管癌、胃癌、骨癌、转移癌、真性红细胞增多症、与氧化应激相关的良性病症、早产儿视网膜病、急性呼吸窘迫综合征、对乙酰氨基酚的过度剂量、支气管肺发育异常、囊性纤维化、肺纤维化和糖尿病性视网膜病。在另一个实施方案中，所述方法还包括给所述受试者施用第二疗法。在另一个实施方案中，在给所述受试者施用所述药物组合物之前和/或与此同时和/或之后施用所述第二疗法。在另一个实施方案中，所述第二疗法包括放照治疗、手术或第二药物组合物。在另一个实施方案中，所述第二药物组合物包含药剂，所述药剂选自皮质类固醇、止吐药、盐酸昂丹司琼、盐酸格拉司琼、甲氧氯普胺(metroclopramide)、多潘立酮、氟派啶醇、赛克利嗪、劳拉西泮、丙氯拉嗪、地塞米松、甲氧异丁嗪、托吡西隆、癌症疫苗、GM-CSF 抑制剂、GM-CSF DNA 疫苗、基于细胞的疫苗、树突细胞疫苗、重组病毒疫苗、热激蛋白(HSP)疫苗、同种异体肿瘤疫苗(allogeneic tumor vaccine)、自体肿瘤疫苗、止痛剂、布洛芬、萘普生、三水杨酸胆碱镁、盐酸氧可酮、抗血管生成(anti-angiogenic agent)、抗血管剂(anti-vascular agent)、贝伐单抗、抗 VEGF 抗体、抗 VEGF 受体抗体、可溶性 VEGF 受体片段、抗 TWEAK 抗体、抗 TWEAK 受体抗体、可溶性 TWEAK 受体片段、AMG 706、AMG 386、抗增殖剂、法呢基蛋白转移酶抑制剂(farnesyl proteintransferase inhibitor)、αvβ3 抑制剂、αvβ5 抑制剂、p53 抑制剂、kit 受体抑制剂、ret 受体抑制剂、PDGFR 抑制剂、生长激素分泌抑制剂、血管生成素抑制剂(angiopoietin inhibitor)、肿瘤浸润性巨噬细胞抑制剂、c-fms 抑制剂、抗 c-fms 抗体、CSF-1 抑制剂、抗 CSF-1 抗体、可溶性 c-fms 片段、培维索孟、吉西他滨、panitumumab、依立替康(irinothecan)、和 SN-38。在另一个实施方案中，所述方法包括给所述受试者施用第三疗法。在另一个实施方案中，所述病症是癌症，所述第二疗法包括施用 panitumumab，且所述第三疗法包括施用吉西他滨。在另一个实施方案中，所述病症选自：肢端肥大症、膀胱癌、肾母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、良性前列腺增生、乳腺癌、前列腺癌、骨癌、肺癌、结肠直肠癌、子宫颈癌、滑膜肉瘤、与转移的类癌瘤相关的腹泻、血管活性肠肽分泌型肿瘤、巨人症、牛皮癣、动脉粥样硬化、血管的平滑肌再狭窄、不适当的微血管增殖、成胶质细胞瘤、成神经管细胞瘤、头与颈鳞状上皮细胞癌、口腔癌、口腔白斑症、前列腺上皮内瘤形成、肛门癌、食管癌、胃癌、骨癌、转移癌、真性红细胞增多症、涉及氧化应激的良性病症、早产儿视网膜病、急性呼吸窘迫综合征、对乙酰氨基酚的过量、支气管肺发育异常、囊性纤维化、肺纤维化和糖尿病性视网膜病。

[0031] 在另一个方面，本发明提供了增加受试者寿命的方法，其包括给所述受试者施用所述药物组合物。

[0032] 在另一个方面，本发明提供了在需要其的受试者中减少 IGF-1R 活性的方法，其包括给所述受试者施用所述药物组合物。

[0033] 在另一个方面，本发明提供了在需要其的受试者中减少 IGF-1R 信号转导的方法，其包括给所述受试者施用所述药物组合物。

[0034] 在另一个方面，本发明提供了在需要其的受试者中抑制 IGF-1 和/或 IGF-2 对 IGF-1R 的结合的方法，其包括给所述受试者施用所述药物组合物。

[0035] 发明详述

[0036] 本发明提供了涉及结合胰岛素样生长因子受体(“IGF-1R”)的分子的组合物、试剂盒和方法，所述分子包括激动或拮抗 IGF-1R 的分子，例如抗 IGF-1R 抗体、抗体片段和

抗体衍生物，例如拮抗性抗 IGF-1R 抗体、抗体片段或抗体衍生物。也提供了包含编码结合 IGF-1R 的多肽的整体或部分的核苷酸序列的核酸及其衍生物和片段（例如编码抗 IGF-1R 抗体的整体或部分、抗体片段或抗体衍生物的核酸）、包含这些核酸的质粒和载体以及包含这些核酸和/或载体以及质粒的细胞或细胞系。提供的方法包括，例如制备、鉴定或分离结合 IGF-1R 的分子例如抗 IGF-1R 抗体的方法，确定分子是否结合 IGF-1R 的方法，确 定分子是否激动或拮抗 IGF-1R 的方法，制备包含结合 IGF-1R 的分子的组合物例如药物组合物的方法，和给受试者施用结合 IGF-1R 的分子的方法，例如用于治疗由 IGF-1R 介导的病症的方法，和用于在体内或体外激动或拮抗 IGF-1R、IGF-1 和/或 IGF-2 的生物学活性的方法。

[0037] 使用标准的单或三字母缩写标示多核苷酸和多肽序列。除非另外指出，多肽序列在左边具有其氨基末端，在右边具有其羧基末端以及单链核酸序列，双链核酸序列的上面的链在左边具有其 5’末端，在右边具有其 3’末端。也可通过说明其与参照序列的不同之处来描述特定的多肽或多核苷酸序列。

[0038] 特定轻链和重链可变结构域的多核苷酸和多肽序列示于图 1、2 和 3 中，其中将其标记为，例如，L1（“轻链可变结构域 1”）、H1（“重链可变结构域 1”）等。通过组合轻链的名称和重链可变结构域的名称来表示包含来自图 2 和 3 的轻链和重链的抗体。例如，“L4H7”表示包含 L4 的轻链可变结构域和 H7 的重链可变结构域的抗体。

[0039] 除非此处另外定义，所用的与本发明相关的科学和技术术语将具有由本领域技术人员通常理解的意思。此外，除非上下文另外要求，单数术语包括复数而复数术语包括单数。一般地，用于此处描述的细胞和组织培养、分子生物学、免疫学、微生物学、遗传和蛋白质以及核酸化学和杂交的术语学和技术是本领域内熟知和常用的术语和技术。除非另外说明，通常按照在整个本说明书中引用和描述的本领域熟知的和各种一般和更专业的参考资料中描述的常规方法进行本发明的方法和技术。参见，例如，Sambrook 等人 Molecular Cloning：ALaboratory Manual，第 2 版，Cold Spring Harbor Laboratory Press，Cold Spring Harbor，N.Y.（1989）和 Ausubel 等人，CurrentProtocols in Molecular Biology，Greene Publishing Associates（1992），和 Harlow and Lane Antibodies：A Laboratory Manual ColdSpring Harbor Laboratory Press，Cold Spring Harbor，N.Y.（1990），其在此引用作为参考。按照厂商说明书进行酶促反应和纯化技术，如通常在本领域内实现的或如此处所描述的。所用的与此处描述的分析 化学、合成有机化学和医学和药物化学的实验室方法和技术相关的术语学是本领域熟知的和常用的术语学。可将标准的技术用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送以及患者的治疗。

[0040] 下列术语，除非另外指出，将理解为具有下列意思：

[0041] 术语“分离的分子”（其中所述分子是例如多肽、多核苷酸或抗体）是分子，依赖于其来源或衍生的来源，所述分子（1）不与在其天然状态下天然伴随其的组分结合，（2）基本上不含来自相同物种的其他分子，（3）由来自不同物种的细胞表达或（4）非天然地发生。因此，化学合成的或在与来自其天然起源的细胞不同的细胞系统中合成的分子将与其天然结合的组分“分离”。也可用本领域熟知的纯化技术通过分离使分子基本上不含天然结合的组分。可通过本领域内许多熟知的方法测定分子纯度或均质性。例如，可使用聚丙烯酰胺凝胶电泳和使用本领域内熟知的技术对凝胶染色以显示多肽来测定多肽样品的纯度。对于某些目的，可通过 HPLC 或本领域熟知的用于纯化的其他方法来提供更高的分辨率。

[0042] 术语“IGF-1R 抑制剂”和“IGF-1R 拮抗剂”可互换使用。各为可检测地抑制 IGF-1R 的至少一种功能的分子。相反地,“IGF-1R 激动剂”是可检测地增加 IGF-1R 的至少一种功能的分子。由 IGF-1R 抑制剂引起的抑制作用不必是完全的,只要使用测定法可检测其。可使用 IGF-1R 功能的任何测定法,此处提供其实例。可通过 IGF-1R 抑制剂抑制或通过 IGF-1R 激动剂增加的 IGF-1R 功能的实例,包括对 IGF-1、IGF-12 和 / 或另一种 IGF-1R 激活分子的结合、激酶活性、下游信号转导等。IGF-1R 抑制剂和 IGF-1R 激动剂的类型的实例包括,但不限于,IGF-1R 结合多肽例如抗原结合蛋白 (例如,IGF-1R 抑制性抗原结合蛋白)、抗体、抗体片段和抗体衍生物。

[0043] 术语“肽”、“多肽”和“蛋白”各自指包含两个或多个通过肽键连接的氨基酸残基的分子。这些术语包括,例如,天然的和人工的蛋白、蛋白片段和蛋白序列的多肽类似物 (例如突变蛋白、变体和融合蛋白) 以及翻译后修饰或共价或非共价修饰的蛋白。肽、多肽或蛋白可以是单体或多聚体。

[0044] 如此处所用的,术语“多肽片段”是指与对应的全长蛋白相比,具有氨基末端和 / 或羧基末端缺失的多肽。片段在长度上可以是,例如,至少 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、50、70、80、90、100、150 或 200 个氨基酸。片段在长度上也可以是例如至多 1,000、750、500、250、200、175、150、125、100、90、80、70、60、50、40、30、20、15、14、13、12、11 或 10 个氨基酸。片段还可在其任一末端或两个末端包含一个或多个额外的氨基酸,例如,来自不同的天然发生的蛋白 (例如,Fc 或亮氨酸拉链结构域) 的氨基酸序列或人工氨基酸序列 (例如,人工连接体序列)。

[0045] 本发明的多肽包括已以任何方法和因任何理由修饰的多肽,例如,所述理由是例如 :(1) 减少对蛋白水解的敏感性,(2) 减少对氧化的敏感性,(3) 改变形成蛋白复合物的结合亲和力,(4) 改变结合亲和力,和 (4) 赋予或改变其他物化或功能特性。类似物包括多肽的突变蛋白。例如,可在天然发生的序列中 (例如,在形成分子间接触的结构域以外的多肽部分中) 产生单个或多个氨基酸的置换 (例如,保守性氨基酸置换)。“保守性氨基酸置换”是基本上不改变亲本序列的结构特征的置换 (例如,取代氨基酸不应当倾向于打断亲本序列中发生的螺旋,或破坏表征亲本或其功能性所必需的其他类型的二级结构)。在 Proteins,Structures and Molecular Principles(Creighton,Ed.,W.H.Freeman and Company, New York(1984)) ;Introduction toProtein Structure(C.Branden 和 J.Tooze,eds.,GarlandPublishing,New York,N.Y.(1991)) ;和 Thornton 等人 Nature354 :105(1991) 中描述了本领域承认的多肽二级结构和三级结构的实例,所述参考资料各自在此引用作为参考。

[0046] 本发明也提供了 IGF-1R 结合多肽的非肽类似物。非肽类似物通常在制药工业中用作具有类似于模板肽性质的性质的药物。这些类型的非肽化合物称为“肽模拟物 (peptide mimetics)” 或“拟肽 (peptidomimetics)”。Fauchere, J.Adv.Drug Res.15 :29(1986) ; Veber 和 Freidinger TINS p.392(1985) ; 和 Evans 等人 J.Med.Chem.30 :1229(1987),其在此引用作为参考。在结构上与治疗有用的肽相似的肽模拟物可用于产生等同的治疗或预防功效。一般地,拟肽在结构上与范例多肽 (paradigm polypeptide)(即,具有想要的生物化学性质或药理活性的多肽) 例如人抗体相似,但任选地通过本领域内熟知的方法使一个或多个肽键被选自下列的键取代 :--CH_2NH--、--CH_2S--、--CH_2--CH_2--、--C

H = CH-(顺式和反式)、--$COCH_2$--、--CH(OH)CH_2-和--CH_2SO--。用相同类型的D氨基酸系统性地置换共有序列的一个或多个氨基酸(例如,D赖氨酸取代L赖氨酸)也可用于产生更稳定的多肽。此外,可通过本领域已知的方法(Rizo和Gierasch Ann.Rev.Biochem.61:387(1992),此处引用作为参考)例如通过添加能够形成使肽环化的分子内二硫键的内部半胱氨酸残基来产生受限制的肽(constrained peptide),所述肽包含共有序列或基本上相同的共有序列变异。

[0047] 多肽(例如,抗体)的"变体"包含氨基酸序列,在所述氨基酸序列中,相对于另一个多肽序列,一个或多个氨基酸残基被插入、缺失和/或置换。本发明的变体包括融合蛋白。

[0048] 多肽的"衍生物"是已通过例如缀合至另一个化学部分例如聚乙二醇、白蛋白(例如,人血清白蛋白)、磷酸化和糖基化被化学修饰的多肽(例如抗体)。除非另外指出,术语"抗体"包括,除了包含两条全长的重链和两条全长的轻链的抗体外,其衍生物、变体、片段和突变蛋白,下面描述了其实例。

[0049] "抗原结合蛋白"是包含结合抗原的部分和任选地支架或构架部分的蛋白,所述支架或构架部分允许所述抗原结合部分采取促进所述抗原结合蛋白对所述抗原结合的构象。抗原结合蛋白的实例包括抗体、抗体片段(例如,抗体的抗原结合部分)、抗体衍生物和抗体类似物。抗原结合蛋白可包括,例如,可选择的蛋白支架或具有移植的CDR或CDR衍生物的人工支架。这些支架包括,但不限于,包含被导入以例如稳定所述抗原结合蛋白的三维结构的突变的抗体来源的支架以及包 含例如生物可相容的聚合物的完全合成的支架。参见,例如,Korndorfer等人,2003,Proteins:Structure,Function,andBioinformatics,第53卷,Issue 1:121-129;Roque等人,2004,Biotechnol.Prog.20:639-654。此外,可使用肽抗体模拟物("PAMs"),以及基于使用纤连蛋白组分作为支架的抗体模拟物的支架。

[0050] 抗原结合蛋白可具有例如天然发生的免疫球蛋白的结构。"免疫球蛋白"是四聚体分子。在天然发生的免疫球蛋白中,各四聚体由两个相同的多肽链对组成,各对具有一个"轻"链(大约25kDa)和一个"重"链(大约50-70kDa)。各链的氨基末端部分包含大约100至110或更多个氨基酸组成的负责抗原识别的可变区。各链的羧基末端部分界定主要负责效应子作用(effector function)的恒定区。人轻链被分类为κ和λ轻链。重链被分类为μ、δ、γ、α或ε,并分别将抗体的同种型确定为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。在轻链和重链内,所述可变区和恒定区通过大约12或更多个氨基酸的"J"区域连接,重链也包含大约10或更多个氨基酸的"D"区域。一般参照,Fundamental Immunology Ch.7(Paul,W.,ed.,第2版,Raven Press,N.Y.(1989))(对于所有目的,以其全文在此引用作为参考)。各轻/重链对的可变区形成了抗体结合位点,从而使完整的免疫球蛋白具有两个结合位点。

[0051] 天然发生的免疫球蛋白链展示了由三个超变区(也称作互补决定区或CDR)连接的相对保守的框架区(FR)的相同的一般结构。从N端至C端,轻链和重链都包含结构域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。氨基酸至各结构域的分配Kabat等人在Sequences ofProteins of Immunological Interest,第5版,US Dept.of Healthand Human Services,PHS,NIH,NIH Publication no.91-3242,1991中的定义一致。

[0052] 除非另外说明,"抗体"是指完整的免疫球蛋白或与所述完整的抗体竞争特异性结合的其抗原结合部分。可通过重组DNA技术或通过 完整抗体的酶促或化学切割产生抗原

结合部分。抗原结合部分包括，除其他以外，可包含免疫球蛋白的至少一部分的Fab、Fab′、$F(ab')_2$、Fv、结构域抗体（dAb）和互补决定区（CDR）片段、单链抗体（scFv）、嵌合抗体、双抗体、三抗体、四链体和多肽，所述一部分足以赋予对该多肽的特异性抗原结合。

[0053] Fab片段是具有V_L、V_H、C_L和C_H1结构域的单价片段；$F(ab')_2$片段是具有在铰链区通过二硫键连接的两个Fab片段的二价片段；Fd片段具有V_H和C_H1结构域；Fv片段具有抗体的单臂的V_L和V_H结构域；以及dAb片段具有V_H结构域、V_L结构域，或V_H或V_L结构域的抗原结合片段（美国专利6,846,634、6,696,245，美国申请公开号05/0202512、04/0202995、04/0038291、04/0009507、03/0039958，Ward等人，Nature 341：544-546，1989）。

[0054] 单链抗体（scFv）是其中V_L和V_H区域通过连接体（例如，氨基酸残基的合成序列）连接形成连续蛋白链的抗体，其中所述连接体长度足以允许蛋白链自身折叠，从而形成单价抗原结合位点（参见，例如，Bird等人，1988，Science 242：423-26和Huston等人，1988，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85：5879-83）。双抗体是包含两条多肽链的二价抗体，其中各肽链包含通过连接体连接的V_H和V_L链，所述连接体太短以至不能允许相同链上的两个结构域之间形成配对，从而允许各结构域与另一条多肽链上的互补结构域配对（参见，例如，Holliger等人，1993，Proc.Natl。Acad.Sci.USA 90：6444-48，and Poljak等人，1994，Structure 2：1121-23）。如果双抗体的两条多肽链是相同的，那么由其配对所得的双抗体将具有两个相同的抗原结合位置。具有不同序列的多肽链可用于产生具有两个不同抗原结合位点的双抗体。类似地，三抗体和四链体是分别包含三条和四条多肽链且形成三个和四个抗原结合位点的抗体，所述抗原结合位点可以是相同的或不同的。

[0055] 可使用由Kabat等人在Sequences of Proteins of ImmunologicalInterest，第5版.，US Dept.of Health and Human Services，PHS，NIH，NIH Publication no.91-3242，1991中描述的系统鉴定给定的 抗体的互补决定区（CDR）和构架区（FR）。可将一个或多个CDR共价地或非共价地整合入分子以使其成为抗原结合蛋白。抗原结合蛋白可将CDR整合为更大的多肽链的部分，可共价地将CDR连接至另一条多肽链，或可非共价地整合CDR。所述CDR允许抗原结合蛋白特异性地结合特定的目的抗原。

[0056] 抗原结合蛋白可具有一个或多个结合位点。如果存在不止一个结合位点，结合位点相互之间可相同或可不同。例如，天然发生的人免疫球蛋白通常具有两个相同的结合位点，而“双特异性”或“双功能”抗体具有两个不同的结合位点。

[0057] 术语“人抗体”包括具有一个或多个来源于人免疫球蛋白序列的可变和恒定区的所有抗体。在一个实施方案中，所有可变和恒定结构域来源于人免疫球蛋白序列（完全的人抗体）。可以许多方法制备这些抗体（其实例在下面进行了描述），包括通过用目的抗原免疫经基因工程改造从而表达来源于人重链和/或轻链编码基因的抗体的小鼠来制备。

[0058] 人源化的抗体具有序列，所述序列与来源于非人物种的抗体的序列差异在于一个或多个氨基酸置换、缺失和/或添加，这样，和所述非人物种抗体相比，当将其给人受试者施用时，人源化抗体不太可能诱导免疫反应，和/或诱导较不严重的免疫反应。在一个实施方案中，对非人物种抗体的重链和/或轻链的构架区和恒定结构域中的某些氨基酸进行突变以产生人源化抗体。在另一个实施方案中，将来自人抗体的恒定结构域融合至非人物种的可变区。在另一个实施方案中，改变非人抗体的一个或多个CDR序列的一个或多个氨基酸残基以减少，当给人受试者施用时，非人抗体的可能的免疫原性，其中改变的氨基酸残基

对于抗体对其抗原的免疫特异性结合不是至关重要的，或产生的对所述氨基酸序列的改变是保守的改变，这样人源化抗体对抗原的结合不会明显地比非人抗体对抗原的结合弱。可在美国专利 6,054,297、5,886,152 和 5,877,293 中找到如何制备人源化抗体的实例。

[0059] 术语“嵌合抗体”是指包含来自一种抗体的一个或多个区域和来 自一种或多种其他抗体的一个或多个区域的抗体。在一个实施方案中，一个或多个 CDR 来源于人抗 IGF-1R 抗体。在另一个实施方案中，所有 CDR 来源于人抗 IGF-1R 抗体。在另一个实施方案中，在嵌合抗体中混合和匹配来自不止一个的人抗 IGF-1R 抗体的 CDR。例如，嵌合抗体可包含来自第一人抗 IGF-1R 抗体的轻链的 CDR1、来自第二人抗 IGF-1R 抗体的轻链的 CDR2 和 CDR3 和来自第三抗 IGF-1R 抗体的重链的 CDR。此外，所述构架区可来源于相同抗 IGF-1R 抗体中的一个，来源于一个或更多个不同的抗体例如人抗体或来自人源化抗体。在嵌合抗体的一个实例中，重链和 / 或轻链的部分与来自特定物种的抗体相同、同源或来源于其或属于特定抗体种类或亚类，而链的其余部分与来自另一种物种的抗体相同、同源或来源于其或属于另一种抗体种类或亚类。也包括展示想要的生物学活性（即，特异性结合 IGF-1R 的能力）的抗体片段。参见，例如，美国专利 4,816,567 和 Morrison，1985，Science 229 :1202-07。

[0060] 当过量的抗 IGF-1R 抗体减少结合 IGF-1R 的 IGF-1 和 / 或 IGF-2 的量至少大约 20％（使用实施例 9 中描述的测定法测量）时，“中和抗体”或“抑制性抗体”是抑制 IGF-1R 对 IGF-1 和 / 或 IGF-2 的结合的抗体。在不同的实施方案中，所述抗体减少结合 IGF-1R 的 IGF-1 和 / 或 IGF-2 的量至少 30％、40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、99％和 99.9％。

[0061] “激活性抗体”是当加入表达 IGF-1R 的细胞、组织或生物时激活 IGF-1R 至少大约 20％的抗体，其中“100％的激活”是在生理条件下由相同摩尔量的 IGF-1 和 / 或 IGF-2 获得的激活水平。在不同实施方案中，所述抗体激活 IGF-1R 的活性至少 30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、100％、125％、150％、175％、200％、250％、300％、350％、400％、450％、500％、750％或 1000％。

[0062] 可由本领域技术人员按照本说明书的教导和使用本领域熟知的技术容易地制备抗体的片段或类似物。优选的片段或类似物的氨基和羧基末端可发生在功能结构域的边界的附近。可通过将核苷酸和 / 或氨基 酸序列数据与公共或私人序列数据库比较来鉴定结构和功能结构域。可使用计算机化的比较方法鉴定在已知结构和 / 或功能的其他蛋白中发生的序列基序或预测的蛋白质构象结构域。确定折叠成已知三维结构的蛋白序列的方法是已知的。参见，例如，Bowie 等人，1991，Science 253 :164。

[0063] “CDR 移植抗体”是包含来源于特定物种的抗体或同种型的一个或多个 CDR 和相同或不同物种的另一种抗体或同种型的构架区的抗体。

[0064] “多特异性抗体”是识别一个或多个抗原上的多于一个表位的抗体。抗体的该类型的亚类是识别相同或不同抗原上的两种不同表位的“双特异性抗体”。

[0065] 如果抗原结合蛋白以 1 纳摩尔或更少的解离常数结合抗原，则抗原结合蛋白“特异性结合”抗原（例如，人 IGF-1R）。

[0066] “抗原结合结构域”、“抗原结合区”或“抗原结合位点”是包含氨基酸残基（或其他部分）的抗原结合蛋白的部分，所述氨基酸残基或其他部分与抗原相互作用并促成抗原结合蛋白对于所述抗原的特异性和亲和力。对于特异性结合其抗原的抗体，其将包括其 CDR

结构域的至少一个结构域的至少部分。

[0067] “表位”是被抗原结合蛋白（例如，被抗体）结合的分子的部分。表位可包含分子的非连续部分（例如，在多肽中，在多肽的一级序列中不连续但在多肽的三级和四级结构的背景中相互之间充分靠近从而足以被抗原结合蛋白结合的氨基酸残基）。

[0068] 通过使用 GAP 计算机程序 (GCG Wisconsin Package，版本 10.3(Accelrys，San Diego，CA) 的部分)，使用其缺省参数比较序列来确定两个多核苷酸或两个多肽序列的“百分比同一性”。

[0069] 术语“多核苷酸”、“寡核苷酸”和“核酸”可完全互换使用且包括 DNA 分子（例如，cDNA 或基因组 DNA)、RNA 分子（例如，mRNA)、使用核苷酸类似物（例如，肽核酸和非天然发生的核苷酸类似物）产生的 DNA 或 RNA 的类似物和其杂合物。核酸分子可以是单链或双链。 在一个实施方案中，本发明的核酸分子包含编码本发明的抗体或其片段、衍生物、突变蛋白或变体的连续开放阅读框架。

[0070] 如果两个单链多核苷酸可以反向平行方向比对以使一条核酸中的每一个核苷酸与另一个多核苷酸中的其互补核苷酸相对而不引入缺口且在任一序列的 5’或 3’末端上无未配对的核苷酸，则其为相互之间的“互补物”。如果两个多核苷酸可在中等严紧条件下相互杂交，则多核苷酸与另一个多核苷酸“互补”。因此，多核苷酸可与另一个多核苷酸互补而不为其互补物。

[0071] “载体”是可用于将另一个连接至其上的核酸导入细胞的核酸。载体的一种类型是“质粒”，其是指可将另外的核酸片段连接入其中的线性或环状双链 DNA 分子。载体的另一种类型是病毒载体（例如，复制缺陷型逆转录病毒、腺病毒和腺伴随病毒），其中可将另外的 DNA 片段导入病毒基因组。某些载体能够在其被导入的宿主细胞中自主复制（例如，包含细菌复制起点和哺乳动物染色体外载体的细菌载体）。其他载体（例如，非染色体外哺乳动物载体），在导入宿主细胞后，被整合入宿主细胞的基因组中，从而随着宿主基因组复制而复制。“表达载体”是能够指导选择的多核苷酸表达的载体类型。

[0072] 如果调控序列影响核苷酸序列的表达（例如，表达的水平、时间或位置）那么所述核苷酸序列“有效地连接”至调控序列。“调控序列”是影响有效连接至其的核酸的表达（例如表达的水平、时间或位置）的核酸。调控序列可，例如直接地或通过一种或多种其他分子（例如，结合所述调控序列和 / 或所述核酸的多肽）的作用对被调控的核酸施加其作用。调控序列的实例包括启动子、增强子和其他表达控制元件（例如，聚腺苷酸化信号）。在例如Goeddel，1990，Gene ExpressionTechnology :Methods in Enzymology 185，Academic Press，SanDiego，CA 和 Baron 等人，1995，Nucleic Acids Res.23 :3605-06 中描述了调控序列的其他实例。

[0073] “宿主细胞”是可用于表达核酸，例如本发明的核酸的细胞。宿主细胞可以是原核生物，例如，大肠杆菌 (E.coli)，或其可以是 真核生物，例如，单细胞真核生物（例如，酵母或其他真菌）、植物细胞（例如，烟草或番茄植物细胞）、动物细胞（例如，人细胞、猴细胞、仓鼠细胞、大鼠细胞、小鼠细胞或昆虫细胞）或杂交瘤。宿主细胞的实例包括猴肾细胞的 COS-7 细胞系 (ATCC CRL 1651)（参见 Gluzman 等人，1981，Cell 23 :175)、L 细胞、C127 细胞、3T3 细胞 (ATCC CCL 163)、中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞或其衍生物例如 Veggie CHO 和在无血清培养基上生长的相关细胞系（参见 Rasmussen 等人，1998，Cytotechnology 28 :31)

或 CHO 品系 DX-B11(参见 Urlaub 等人,1980, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77 :4216-20)(所述细胞系在 DHFR 方面具有缺陷)、HeLa 细胞、BHK(ATCC CRL 10) 细胞系、来源于非洲绿猴肾细胞系 CV1(ATCC CCL 70) 的 CV1/EBNA 细胞系(参见 McMahan 等人,1991, EMBO J.10 :2821)、人胚胎肾细胞例如 293、293 EBNA 或 MSR 293、人表皮 A431 细胞、人 Colo205 细胞、其他转化的灵长类动物细胞系、正常的二倍体细胞、来源于灵长类动物组织、灵长类动物外植体的体外培养物的细胞品系、HL-60、U937、HaK 或 Jurkat 细胞。一般地,宿主细胞是可用编码多肽的核酸转化或转染的培养细胞,所述核酸因此可在宿主细胞中表达。术语"重组宿主细胞"可用于表示已用要表达的核酸转化或转染的宿主细胞。如果不将调控序列导入宿主细胞以使其有效连接核酸,所述宿主细胞也可以是包含所述核酸但不在想要的水平上表达其的细胞。要理解,术语宿主细胞不仅是指特定的细胞还指该细胞的后代或潜在的后代。因为例如突变或环境影响的原因在连续世代中可发生某些修饰,所以所述后代事实上可以不与亲本细胞相同,但仍然包括在此处所用的术语的范围之内。

[0074] IGF-1R

[0075] IGF-1R 是跨膜受体酪氨酸激酶 (Blume-Jensen 等人,2001,Nature 411 :355-65)。人 IGF-1R 被合成为 1367 个氨基酸的前体多肽,所述多肽包括在转运至内质网的过程中被除去的 30 个氨基酸的信号肽 (Swiss-Prot :P08069)。所述 IGF-1R 前受体 (proreceptor) 在 ER- 高尔基体中成熟期间被糖基化且在位点 708-711(从紧接信号肽序列 的第一个氨基酸算起)被切割,从而导致仍然通过二硫键连接的 α 链 (1-707) 和 β 链 (712-1337) 的形成 (Bhaumick 等人,1981, Proc NatlAcad Sci USA 78 :4279-83, Chernausek 等人,1981, Biochemistry20 :7345-50, Jacobs 等人,1983, Proc Natl Acad Sci USA 80 :1228-31, LeBon 等人,1986, J Biol Chem 261 :7685-89, Elleman, 等人,2000, Biochem J 347 :771-79)。存在于细胞表面的 IGF-1R(和 INSR) 的主要形式是经蛋白水解加工且被糖基化的 $(\alpha\beta)_2$ 二聚体,该二聚体通过一个或多个二硫键共价连接。

[0076] IGF-1R 的细胞外部分由 α 链和 β 链 (712-905) 的 191 个氨基酸组成。所述受体包含单个跨膜序列 (906-929) 和包含功能酪氨酸激酶的 408 个残基的胞质结构域 (Rubin 等人,1983, Nature 305 :438-440)。序列比较分析已表明 IGF-1R 由 11 个不同的结构基序组成(由 Adams 等人,2000, Cell Mol Life Sci 57 :1050-93, Marino-Buslje 等人,1998, FEBS Ltrs 441 :331-36, Ward 等人,2001, BMC Bioinformatics2 :4 综述)。细胞外结构域的 N 末端那一半包含由富含半胱氨酸 (CR) 的区域 (152-298) 分开的称为 L1(1-151) 和 L2(299-461) 的两个同源结构域 (Ward 等人,2001,同上),所述富含半胱氨酸的区域由几个具有二硫键的结构组件组成,所述结构组件与 TNF 受体和层粘连蛋白中存在的重复单位比对 (Ward 等人,1995, Proteins 22 :141-53)。已解析了 L1-CR-L2 结构域的晶体结构 (Garrett 等人,1998,Nature394 :395-99)。L2 结构域之后接着是三个纤连蛋白 III 型结构域 (Marino-Buslje 等人,1998,同上,Mulhern 等人,1998,TrendsBiochem Sci 23 :465-66, Ward 等人,1999, Growth Factors16 :315-22)。第一 FnIII 结构域 (FnIII-1,461-579) 长度为 118 个氨基酸。第二 FnIII 结构域 (FnIII-2,580-798) 被长度大约为 120 个氨基酸的主要插入序列 (major insert sequence)(ID) 打断。ID 结构域包括分离成熟受体的 α 和 β 链的弗林蛋白酶切割位点。第三 FnIII 结构域 (FnIII-3) 完全位于 β 链 (799-901) 中,在跨膜序列之前几个残基处终止。IGF-1R 酪氨酸激酶的催化结构域位于氨基酸位置

973-1229之间，且其结构已被解析了(Favelyukis等人，2001，Nature Structural Biol 8：1058-63，Pautsch 等人，2001，Structure9 :955-65)。所述激酶侧翼连接两个调控区域，细胞膜附近区域 (930-972) 和 108 个氨基酸的 C 末端尾部 (1220-1337)(Surmacz 等人，1995，Experimental Cell Res 218 :370-80，Hongo 等人，1996，Oncogene 12 :1231-38)。两个调控区域包含当被激活的 IGF-1R 酪氨酸激酶磷酸化时用作信号转导蛋白的停泊位点的酪氨酸残基（由 Baserga(ed.)，1998 The IGF-1 Receptor in Normal and AbnormalGrowth，Hormones and Growth Factors in Development andNeoplasia，Wiley-Liss，Inc.，Adams 等人，2000，Cell Mol Life Sci57 :1050-93 综述）.

[0077] 所述 IGF-1R 氨基酸序列与胰岛素受体 (INSR ;Swiss-Prot :P06213) 具有大约 70％的同一性。所述受体之间的最高同源性位于酪氨酸激酶结构域 (84％）；最低同一性在 CR 区和 C 末端。IGF-1R 也与胰岛素相关受体 (IRR ;Swiss-Prot :P14616) 高度相关（大约 55％的同一性）。

[0078] 可通过胰岛素样生长因子，IGF-1 和 IGF-2 以及胰岛素 (INS) 激活人 IGF-1R(Hill 等人，1985，Pediatric Research 19 :879-86)。IGF-1 和 IGF-2 由非等位基因编码 (Brissenden 等人，1984，Nature 310 :781-8，Bell 等人，1985，Proceedings of the National Academy ofSciences of the United States of America 82 :6450-54)，且两个基因都通过差异 RNA 剪接和蛋白加工表达可选择的相关性蛋白。IGF-1 和 IGF-2 的最常见和研究最充分的成熟形式长度分别为 70 和 67 个氨基酸 (Jansen 等人，1983，Nature 306：609-11，Dull 等人，1984，Nature 310 :777-81)。这些蛋白（和其同种型）在 11/21 位置与胰岛素 A 肽同一，在 12/30 位置与胰岛素 B 肽同一。

[0079] IGF-1R 在正常成年动物中在除了肝细胞和成熟 B 细胞外的所有细胞类型中表达。人血浆包含高浓度的 IGF-1 和 IGF-2，且可在大多数组织中检测到 IGF-1。所述受体是控制器官大小和内稳态的生理学机 制的整合组分。不受特定理论的束缚，“生长调节素假说”说明儿童和青少年期间生长激素 (GH) 介导的身体生长依赖于主要由肝产生和分泌的 IGF-1 的内分泌形式 (Daughaday，2000，PediatricNephrology 14 :537-40)。由脑下垂体中响应下丘脑 GHRH(GH 释放激素）的 GH 释放刺激肝 IGF-1 的合成。在人中，在年龄 5-15 岁之间 IGF-1 的血清浓度增加超过 100 倍。IGF-1 的生物利用度由 IGF 结合蛋白 3(IGFBP3) 调控，大约 99％的生长因子以结合状态被间隔化。由部分基因缺失产生的原发性 IGF-1 缺陷，和由于 GH 产生或信号转导中的缺陷导致的继发性 IGF-1 缺陷不是致死性的 (Woods，1999，IGFDeficiency in Contemporary Endocrinology :The IGF System，R.a.R.Rosenfeld，C.Jr.Totowa，ed.s，Humana Press，NJ :651-74)。受影响的个体在出生时展现生长迟缓，生长缓慢且可面临某些 CNS 异常。

[0080] IGF-1R 信号转导通过 PI3 激酶 /Akt 途径的 IRS 接头蛋白依赖性激活促进细胞的生长和存活。IGF-1R 通过 IRS-4 和 Shc 蛋白将信号传递至其主要的底物 IRS-1(Blakesley 等人，1999，IGF-1 receptorfunction :transducing the IGF-1 signal into intracellularevents in The IGF System，R.G.a.R.Rosenfeld，Jr.C.T.Totowa，ed.s，Humana Press，NJ :143-63)。这导致 Ras/Raf/MAP 激酶和 PI3 激酶 /Akt 信号转导途径的激活。然而，通过 IRS 诱导的 Akt 介导的细胞存活是对大多数细胞的 IGF 刺激作出反应的主要途径。参见图 10。

[0081] 抗原结合蛋白

[0082] 在一个方面，本发明提供了结合 IGF-1R 例如人 IGF-1R 的抗原结合蛋白（例如，抗体、抗体片段、抗体衍生物、抗体突变蛋白和抗体变体）。

[0083] 本发明的抗原结合蛋白包括抑制 IGF-1R 的生物学活性的抗原结合蛋白。这些生物学活性的实例包括结合信号转导分子（例如，IGF-1 和 / 或 IGF-2）以及转导响应结合信号转导分子的信号。

[0084] 不同的抗原结合蛋白可结合 IGF-1R 的不同结构域或表位或通过不同的作用机制起作用。实例包括但不限于干扰 IGF-1 和 / 或 IGF-2 对 IGF-1R 的结合或抑制信号转导的抗原结合蛋白。作用的位点可以在例如细胞内（例如，通过干扰细胞内信号级联）或细胞外。抗原结合蛋白不需要完全抑制 IGF-1 和 / 或 IGF-2 诱导的活性以用于本发明；相反地，也可考虑使用减少 IGF-1 和 / 或 IGF-2 的特定活性的抗原结合蛋白。（此处关于结合 IGF-1R 的抗原结合蛋白在治疗特定疾病中的特定作用机制的描述仅作为举例说明，此处提供的方法不因此而受到束缚。）

[0085] 已观察到 IGF-1 和 IGF-2 各展示对 IGF-1R 的两相性结合。已报导高亲和力结合具有 0.2nM 范围内的 K_D；高亲和力结合，大约超过 10 倍。因此，在一个实施方案中，本发明提供了抑制 IGF-1 和 / 或 IGF-2 对 IGF-R 的高和低亲和力结合的 IGF-1R 抑制剂。已暗示，GF-1 和 / 或 IGF-2 对 IGF-1R 的高亲和力结合，而非低亲力结合，是激活 IGF-1R 的酪氨酸激酶活性的构象改变所必需的。因此，在另一个实施方案中，与低亲和力结合相比，IGF-1R 抑制剂优选地抑制 IGF-1 和 / 或 IGF-2 对 IGF-1R 的高亲和力结合。

[0086] 在另一个方面，本发明提供了包含选自 L1 至 L52 的轻链可变区和 / 或选自 H1 至 H52 的重链可变区的抗原结合蛋白和其片段、衍生物、突变蛋白和变体（参见图 2 和 3）。可使用命名法“LxHy”表示这样的抗原结合蛋白，其中如图 2 和 3 中其被标记的那样，“x”对应于轻链可变区的编号，“y”对应于重链可变区的编号。例如，L2H1 是指具有包含 L2 的氨基酸序列的轻链可变区和包含 H1 的氨基酸序列的重链可变区的抗原结合蛋白，如图 2 和 3 中所示。图 2 和 3 也标示了这些可变结构域序列的各序列的 CDR 和构架区的位置。也按类型和按序列相似性在图 4 至 9 中将各轻链和重链的 CDR 区分类。本发明的抗原结合蛋白包括，例如，具有选自下列组合的轻链和重链结构域的组合的抗原结合蛋白：L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9、L10H10、L11H11、L12H12、L13H13、L14H14、L15H15、L16H16、 L17H17、L18H18、L19H19、L20H20、L21H21、L22H22、L23H23、L24H24、L25H25、L26H26、L27H27、L28H28、L29H29、L30H30、L31H31、L32H32、L33H33、L34H34、L35H35、L36H36、L37H37、L38H38、L39H39、L40H40、L41H41、L42H42、L43H43、L44H44、L45H45、L46H46、L47H47、L48H48、L49H49、L50H50、L51H51 和 L52H52。

[0087] 在一个实施方案中，本发明提供了包含轻链可变结构域的抗原结合蛋白，所述轻链可变结构域包含与选自 L1 至 L52 的轻链可变结构域的序列仅在 15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2 或 1 个残基上相异的氨基酸序列，其中每一个这样的序列差异独立地是一个氨基酸残基的缺失、插入或置换。在另一个实施方案中，轻链可变区结构域包含与选自 L1 至 L52 的轻链可变区的序列至少 70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％或 99％的同一性的氨基酸序列。在另一个实施方案中，轻链可变结构域包含核苷酸序列编码的氨基酸序列，所述核苷酸序列与编码选自 L1 至 L52 的轻链可变区结构域的核苷酸序列至少 70％、75％、

80％、85％、90％、95％、97％或 99％的同一性。在另一个实施方案中，轻链可变结构域包含氨基酸序列，所述氨基酸序列由多核苷酸编码，所述多核苷酸在中等严紧条件下与编码选自 L1 至 L52 的轻链可变结构域的多核苷酸的互补物杂交。在另一个实施方案中，轻链可变结构域包含由多核苷酸编码的氨基酸序列，所述多核苷酸在中等严紧条件下与编码选自 L1 至 L52 的轻链可变结构域的多核苷酸的互补物杂交。在另一个实施方案中，轻链可变结构域包含由多核苷酸编码的氨基酸序列，所述多核苷酸在中等严紧条件下与选自图 1 的轻链多核苷酸的互补序列物。

[0088] 在另一个实施方案中，本发明提供了包含重链可变结构域的抗原结合蛋白，所述重链可变结构域包含仅在 15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2 或 1 个残基上与选自 H1 至 H52 的重链可变结构域的序列相异的氨基酸序列，其中每一个这样的序列差异独立地是一个氨基酸残基的缺失、插入或置换。在另一个实施方案中，重链可变区包含与选自 H1 至 H52 的重链可变区的序列至少 70％、75％、 80％、85％、90％、95％、97％或 99％同一性的氨基酸序列。在另一个实施方案中，重链可变结构域包含由核苷酸序列编码的氨基酸序列，所述核苷酸序列与编码选自 H1 至 H 52 的重链可变结构域的核苷酸序列至少 70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％或 99％的同一性。在另一个实施方案中，重链可变结构域包含由多核苷酸序列编码的氨基酸序列，所述多核苷酸在中等严紧条件下与编码选自 H1 至 H52 的重链可变结构域的多核苷酸的互补物杂交。在另一个实施方案中，重链可变结构域包含由多核苷酸编码的氨基酸序列，所述多核苷酸在中等严紧条件下与编码选自 H1 至 H52 的重链可变结构域的多核苷酸的互补物杂交。在另一个实施方案中，重链可变结构域包含由多核苷酸编码的氨基酸序列，所述多核苷酸在中等严紧条件下与选自图 1 的重链多核苷酸的互补物杂交。

[0089] 本发明的抗原结合蛋白的特定实施方案包含一个或多个氨基酸序列，所述序列与图 2 至 9 中举例说明的一个或多个 CDR 和 / 或 FR 的氨基酸序列同一。在一个实施方案中，抗原结合蛋白包含图 4 中举例说明的轻链 CDR1 序列。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含图 5 中举例说明的轻链 CDR2 序列。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含图 6 中举例说明的轻链 CDR3 序列。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含图 7 中举例说明的重链 CDR1 序列。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含图 8 中举例说明的重链 CDR2 序列。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含图 9 中举例说明的重链 CDR3 序列。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含图 2 中举例说明的轻链 FR1 序列。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含图 2 中举例说明的轻链 FR2 序列。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含图 2 中举例说明的轻链 FR3 序列。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含图 2 中举例说明的轻链 FR4 序列。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含图 3 中举例说明的轻链 FR1 序列。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含图 3 中举例说明的重链 FR2 序列。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含图 3 中举例说明的重链 FR3 序列。在另一个实施方案中，抗原结合蛋 白包含图 3 中举例说明的重链 FR4 序列。

[0090] 在一个实施方案中，本发明提供了包含一个或多个 CDR 序列的抗原结合蛋白，所述 CDR 序列与图 2 至 9 中所示的 CDR 序列相异不超过 5、4、3、2 或 1 个氨基酸残基。

[0091] 在一个实施方案中，本发明提供了抗原结合蛋白，所述蛋白包含至少一个来自图 2 至 9 中所示的 L1-L52 和 / 或 H1-H52 的 CDR 和至少一个来自抗 IGF-1R 抗体的 CDR 序

列，在美国申请公开号 03/0235582、04/0228859、04/0265307、04/0886503、05/0008642、05/0084906、05/0186203、05/0244408、PCT 公开号 WO 03/059951、WO 03/100008、WO 04/071529A2、WO 04/083248、WO 04/087756、WO 05/016967、WO05/016970 或 WO 05/058967（对于所有目的，其各自在此以其全文引用作为参考）中描述了所述抗 IGF-1R 抗体，其中所述抗原结合蛋白结合 IGF-1 受体。在另一个实施方案中，所述抗原结合蛋白包含来自图 2 至 9 中所示的 L1-L52 和 / 或 H1-H52 的 2、3、4 或 5 个 CDR 序列。在另一个实施方案中，所述抗原结合蛋白包含 2、3、4 或 5 个来自美国专利申请公开号 03/0235582、04/0228859、04/0265307、04/0886503、05/0008642、05/0084906、05/0186203、05/0244408、PCT 公开号 WO 03/059951、WO 03/100008、WO 04/071529A2、WO04/083248、WO 04/087756、WO 05/016967、WO 05/016970、或 WO05/058967 中描述的抗 IGF-1R 抗体的 CDR 序列。在另一个实施方案中，至少一个抗原结合蛋白的 CDR3 序列是来自如图 2、3、6 和 9 中所示的 L1-L52 和 / 或 H1-H52 的 CDR3 序列。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白的轻链 CDR3 序列是来自图 2 和 6 中所示的 L1-L52 的轻链 CDR3 序列且所述抗原结合蛋白的重链 CDR3 序列是来自图 3 和 9 中所示的重链序列。在另一个实施方案中，所述抗原结合蛋白包含 1、2、3、4 或 5 个 CDR 序列，所述序列各自独立地与 L1-L52 和 / 或 H1-H52 的 CDR 序列相异 6、5、4、3、2、1 或 0 个单个氨基酸添加、置换和 / 或缺失，抗原结合蛋白还包含 1、2、3、4 或 5 个 CDR 序列，所述各序列独立地与来自美国申请公开号 03/0235582、04/0228859、 04/0265307、04/0886503、05/0008642、05/0084906、05/0186203、05/0244408、PCT 公开号 WO 03/059951、WO 03/100008、WO04/071529A2、WO 04/083248、WO 04/087756、WO 05/016967、WO05/016970 或 WO 05/058967 的 CDR 序列相异 6、5、4、3、2、1 或 0 个单个氨基酸的添加、置换和 / 或缺失。在另一个实施方案中，所述 CDR 序列来自美国申请公开号 03/0235582、04/0228859、04/0265307、04/0886503、05/0008642、05/0084906、05/0186203、05/0244408、PCT 公开号 WO 03/059951、WO 03/100008、WO 04/071529A2、WO04/083248、WO 04/087756、WO 05/016967、WO 05/016970 或 WO05/058967。在另一个实施方案中，所述 CDR 序列来自结合 IGF-1 受体的细胞外结构域的 L2 部分的抗体。在另一个实施方案中，所述抗原结合蛋白不包含来自美国申请公开号 03/0235582、04/0228859、04/0265307、04/0886503、05/0008642、05/0084906、05/0186203、05/0244408、PCT 公开号 WO 03/059951、WO 03/100008、WO04/071529A2、WO 04/083248、WO 04/087756、WO 05/016967、WO05/016970 或 WO 05/058967 的抗 IGF-1R 抗体的轻链 CDR3 序列和 / 或重链 CDR3 序列。

[0092] 在一个实施方案中，本发明提供了包含轻链 CDR1 的抗原结合蛋白，所述轻链 CDR1 包含序列 RSSQSLLHX$_1$X$_2$GYNX$_3$LX$_4$(SEQ ID NO:236)，其中 X$_1$ 是丝氨酸或苏氨酸残基，X$_2$ 是天冬酰胺、丝氨酸或组氨酸残基，X$_3$ 是酪氨酸或苯丙氨酸残基，X$_4$ 是天冬氨酸或天冬酰胺残基。在另一个实施方案中，所述轻链 CDR1 包含序列 TRSSGX$_1$IX$_2$X$_3$NYVQ(SEQ IDNO:237)，其中 X$_1$ 是丝氨酸或天冬氨酸残基，X$_2$ 是丙氨酸或天冬氨酸残基，X$_3$ 是丝氨酸或天冬酰胺残基。在另一个实施方案中，所述轻链 CDR1 包含序列 RASQX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$X$_5$LX$_6$(SEQ ID NO:238)，其中 X$_1$ 是甘氨酸或丝氨酸残基，X$_2$ 是异亮氨酸、缬氨酸或脯氨酸残基，和 X$_3$ 是丝氨酸、甘氨酸或酪氨酸残基，X$_4$ 是任何氨基酸残基，X$_5$ 是苯丙氨酸、酪氨酸、天冬酰胺或色氨酸残基，X$_6$ 是丙氨酸或天冬酰胺残基。在另一个实施方案中，X$_2$ 是异亮氨酸或缬氨酸残基，X$_3$ 是甘氨酸或丝氨酸残基，X$_4$ 是精氨酸、丝氨酸、天冬酰胺、丝氨酸、酪氨酸或异亮氨酸残基，X$_5$ 是苯丙氨酸或

酪氨酸残基。

[0093] 在一个实施方案中，本发明提供了包含轻链 CDR2 的抗原结合蛋白，所述轻链 CDR2 包含序列 $LX_1X_2X_3RX_4S$(SEQ ID NO:239)，其中 X_1 是甘氨酸或缬氨酸残基，X_2 是丝氨酸或苯丙氨酸残基，X_3 是天冬酰胺、酪氨酸或苏氨酸残基，X_4 是丙氨酸或天冬氨酸残基。在另一个实施方案中，所述 CDR2 包含序列 $AX_1SX_2LX_3S$(SEQ ID NO:240)，其中 X_1 是丙氨酸或苏氨酸残基，X_2 是苏氨酸或甘氨酸残基，X_3 是谷氨酰胺或谷氨酸残基。在另一个实施方案中，所述 CDR2 包含序列 $X_1X_2NX_3RPS$(SEQ ID NO:241)，其中 X_1 是谷氨酸、谷氨酰胺或甘氨酸残基，X_2 是天冬氨酸或赖氨酸残基，X_3 是任何氨基酸。

[0094] 在一个实施方案中，本发明提供了包含轻链 CDR3 的抗原结合蛋白，所述轻链 CDR3 包含序列 $MX_1X_2X_3X_4X_5PX_6X_7$(SEQ ID NO:242)，其中 X_1 是谷氨酰胺或谷氨酸残基，X_2 是丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸或苏氨酸残基，X_3 是亮氨酸或苏氨酸残基，X_4 是谷氨酰胺、谷氨酸或组氨酸残基，X_5 是苏氨酸、色氨酸、甲硫氨酸或缬氨酸残基，X_6 是非极性侧链残基，X_7 是苏氨酸、丝氨酸或丙氨酸残基。在另一个实施方案中，所述 CDR3 包含序列 $QQX_1X_2X_3X_4PX_5T$(SEQ ID NO:243)，其中 X_1 是精氨酸、丝氨酸、亮氨酸或丙氨酸残基，X_2 是天冬酰胺、丝氨酸或组氨酸残基，X_3 是丝氨酸或天冬酰胺残基，X_4 是非极性侧链残基，X_5 是亮氨酸、异亮氨酸、酪氨酸或色氨酸残基。在另一个实施方案中，所述 CDR3 包含序列 $QSYX_1SX_2NX_3X_4V$(SEQ ID NO:244)，其中 X_1 是天冬氨酸或谷氨酰胺残基，X_2 是丝氨酸或天冬氨酸残基，X_3 是谷氨酰胺、缬氨酸或色氨酸残基，X_4 是精氨酸残基或无残基。

[0095] 在一个实施方案中，本发明提供了包含重链 CDR1 的抗原结合蛋白，所述重链 CDR1 包含序列 $X_1X_2X_3WWS$(SEQ ID NO:245)，其中 X_1 是丝氨酸残基或无残基，X_2 是丝氨酸或天冬酰胺残基，X_3 是天冬酰胺残基和异亮氨酸残基。在另一个实施方案中，所述重链 CDR1 包含序列 X_1X_2YWS(SEQ ID NO:246)，其中 X_1 是甘氨酸、天冬酰胺或天冬氨酸残基，X_2 是酪氨酸或苯丙氨酸残基。在另一个实施方案中，所述重链 CDR1 包含序列 $SYX_1X_2X_3$(SEQ ID NO:247)，其中 X_1 是丙氨酸或甘氨酸残基，X_2 是甲硫氨酸或异亮氨酸残基，X_3 是丝氨酸或组氨酸残基。

[0096] 在一个实施方案中，本发明提供了包含重链 CDR2 的抗原结合蛋白，所述重链 CDR2 包含序列 $X_1X_2X_3X_4X_5GX_6TX_7YNPSLX_8S$(SEQ ID NO:248)，其中 X_1 是谷氨酸、酪氨酸或丝氨酸残基，X_2 是异亮氨酸或缬氨酸残基，X_3 是酪氨酸、天冬酰胺或丝氨酸残基，X_4 是组氨酸、酪氨酸、天冬氨酸或脯氨酸残基，X_5 是丝氨酸或精氨酸残基，X_6 是丝氨酸或天冬酰胺残基，X_7 是天冬酰胺或酪氨酸残基，X_8 是赖氨酸或谷氨酸残基。在另一个实施方案中，所述重链 CDR2 包含序列 $X_1ISX_2X_3X_4X_5X_6X_7YYADSVKG$(SEQ ID NO:249)，其中 X_1 是苏氨酸、丙氨酸、缬氨酸或酪氨酸残基，X_2 是甘氨酸、丝氨酸或酪氨酸残基，X_3 是丝氨酸、天冬酰胺或天冬氨酸残基，X_4 是甘氨酸或丝氨酸残基，X_5 是甘氨酸、丝氨酸或天冬氨酸残基，X_6 是丝氨酸、苏氨酸或天冬酰胺残基，X_7 是苏氨酸、赖氨酸或异亮氨酸残基。

[0097] 在另一个实施方案中，本发明提供了包含重链 CDR 3 的抗原结合蛋白，所述重链 CDR3 包含序列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9FDI$(SEQ ID NO:250)，其中 X_1 是谷氨酸残基或无残基，X_2 是酪氨酸、甘氨酸或丝氨酸残基或无残基，X_3 是丝氨酸、天冬酰胺、色氨酸或谷氨酸残基，或无残基，X_4 是丝氨酸、天冬氨酸、色氨酸、丙氨酸、精氨酸、苏氨酸、谷氨酰胺、亮氨酸或谷氨酸残基或无残基，X_5 是丝氨酸、甘氨酸、天冬酰胺、苏氨酸、色氨酸、丙氨酸、缬氨酸或异亮氨酸残基，X_6 是精氨酸、谷氨酰胺、酪氨酸、缬氨酸、丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苯丙氨酸或色氨酸

残基，X_7 是亮氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸、丙氨酸或组氨酸残基，X_8 是天冬氨酸、丝氨酸、天冬酰胺或谷氨酰胺残基，X_9 是丙氨酸或脯氨酸残基。在另一个实施方案中，所述重链 CDR3 包含序列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$MDV(SEQ ID NO:251)，其中 X_1 是丙氨酸残基或无残基，X_2 是谷氨酸、酪氨酸或甘氨酸残基或无残基，X_3 是丝氨酸或精氨酸残基或无残基，X_4 是天冬氨酸、甘氨酸、 丝氨酸或缬氨酸残基或无残基，X_5 是丝氨酸、甘氨酸或天冬氨酸残基或无残基，X_6 是甘氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸、丝氨酸、色氨酸或酪氨酸残基或无残基，X_7 是酪氨酸、色氨酸、丝氨酸或天冬氨酸残基或无残基，X_8 是天冬氨酸、精氨酸、丝氨酸、甘氨酸、酪氨酸或色氨酸残基，X_9 是酪氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸或赖氨酸残基，X_{10} 是酪氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸或甘氨酸残基，X_{11} 是甘氨酸、酪氨酸或天冬酰胺残基。在另一个实施方案中，所述重链 CDR3 包含序列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$Y(SEQ ID NO:252)，其中 X_1 是天冬氨酸或缬氨酸残基或无残基，X_2 是甘氨酸、酪氨酸、精氨酸或天冬氨酸残基或无残基，X_3 是天冬酰胺、亮氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸或酪氨酸残基或无残基，X_4 是亮氨酸、丝氨酸、色氨酸、丙氨酸、酪氨酸、异亮氨酸、甘氨酸或天冬氨酸残基或无残基，X_5 是甘氨酸、丙氨酸、酪氨酸、丝氨酸、天冬氨酸或亮氨酸残基，X_6 是缬氨酸、丙氨酸、甘氨酸、苏氨酸、脯氨酸、组氨酸或谷氨酰胺残基，X_7 是谷氨酸、甘氨酸、丝氨酸、天冬氨酸、甘氨酸、缬氨酸、色氨酸、组氨酸或精氨酸残基，X_8 是谷氨酰胺、丙氨酸、甘氨酸、酪氨酸、脯氨酸、亮氨酸、天冬氨酸或丝氨酸残基，X_9 是非极性侧链残基，X_{10} 是天冬氨酸或丙氨酸残基。在另一个实施方案中，所述重链 CDR3 包含序列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}YFDX_{11}$(SEQ ID NO:253)，其中 X_1 是甘氨酸残基或无残基，X_2 是脯氨酸残基或无残基，X_3 是精氨酸或天冬氨酸残基或无残基，X_4 是组氨酸或脯氨酸残基，X_5 是精氨酸或甘氨酸残基，X_6 是精氨酸、丝氨酸或苯丙氨酸残基，X_7 是天冬氨酸或丝氨酸残基，X_8 是甘氨酸、色氨酸或酪氨酸残基，X_9 是酪氨酸或丙氨酸残基，X_{10} 是天冬酰胺或色氨酸残基，X_{11} 是天冬酰胺或亮氨酸残基。在另一个实施方案中，所述重链 CDR3 包含序列 $X_1X_2X_3X_4$DSS$X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$(SEQ IDNO:254)，其中 X_1 是苯丙氨酸残基或无残基，X_2 是天冬酰胺或甘氨酸残基或无残基，X_3 是酪氨酸或亮氨酸残基或无残基，X_4 是酪氨酸或甘氨酸残基或无残基，X_5 是甘氨酸、丝氨酸或缬氨酸残基，X_6 是酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸或谷氨酰胺残基或无残基，X_7 是酪氨酸、甘氨酸或 异亮氨酸残基或无残基，X_8 是酪氨酸、亮氨酸或甘氨酸残基或无残基，X_9 是甲硫氨酸、甘氨酸或苯丙氨酸残基或无残基，X_{10} 是天冬氨酸或甲硫氨酸残基或无残基，X_{11} 是缬氨酸、天冬氨酸或酪氨酸残基或无残基，X_{12} 是缬氨酸残基或无残基。

[0098] 在一个实施方案中，本发明提供了分离的抗原结合蛋白，其包含：a. 包含序列的轻链 CDR3，所述序列选自：i. 选自图 6 中所示的 L1-L52 的轻链 CDR3 序列的轻链 CDR3 序列；ii. MQALQTPZT；iii. QQ(R/S)(N/S)(S/N)ZPLT；和 iv. QSYDSSNXJV；b. 包含序列的重链 CDR3，所述序列选自：i. 与选自图 9 中所示的 H1-H52 的重链 CDR3 序列的 CDR3 序列相异不超过总共 3 个氨基酸添加、置换或缺失的重链 CDR3 序列；ii. SRLDAFDI；iii. SXYDYYGMDV；iv. HRXDXAWYFDL；和 v. DSSG；或 c. (a) 的轻链 CDR3 序列和 (b) 的重链 CDR3 序列；其中括号内的氨基酸残基符号表示序列中相同位置的可选择的残基，各 X 独立地是任何氨基酸残基，各 Z 独立地是甘氨酸残基、丙氨酸残基、缬氨酸残基、亮氨酸残基、异亮氨酸残基、脯氨酸残基、苯丙氨酸残基、甲硫氨酸残基、色氨酸残基或半胱氨酸残基，各 J 独立地是谷氨酰胺残基、精氨酸残基、缬氨酸残基或色氨酸残基，且抗原结合蛋白结合人 IGF-1R。

[0099] 可通过例如随机诱变或定点诱变（例如，寡核苷酸引导的位点特异性诱变）以产生与非突变的多核苷酸相比包含一个或多个特定核苷酸置换、缺失或插入的改变的多核苷酸，来改变图 1 的核苷酸序列或图 2 至 9 中的氨基酸序列。在 Walder 等人，1986，Gene 42：133；Bauer 等人 1985，Gene 37：73；Craik，BioTechniques，January 1985，12-19；Smith 等人，1981，Genetic Engineering：Principles and Methods，Plenum Press；和美国专利 4,518,584 和 4,737,462 中描述了用于产生这些改变的技术的实例。这些技术和其他方法可用于产生例如抗 IGF-1R 抗体的衍生物，所述衍生物具有想要的性质，例如，与未衍生化的抗体相比，增加的对于 IGF-1R 的亲和力、抗体亲抗源性或特异性、增加的体内或体外的活性或稳定性、或减少的体内副作用。

[0100] 本发明范围内的抗 IGF-1R 抗体的其他衍生物包括抗 IGF-1R 抗体或其片段与其他蛋白或多肽的共价或聚集缀合物 (aggregativeconjugate)，例如通过重组融合蛋白的表达产生的缀合物，所述融合蛋白包含融合至抗 IGF-1R 抗体多肽的 N 末端或 C 末端的异源多肽。例如，缀合的肽可以是异源信号（或前导）多肽，例如，酵母 α 因子前导序列或肽例如表位标签。包含抗原结合蛋白的融合蛋白可包含添加的以帮助纯化或鉴定抗原结合蛋白的肽（例如，多组氨酸）。抗原结合蛋白也可连接至 Hopp 等人，Bio/Technology 6：1204，1988，和美国专利 5,011,912 中描述的 FLAG 肽 Asp-Tyr-Lys-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys(DYKDDDDK)(SEQ ID NO：255)。所述 FLAG 肽具有高度抗原性且提供由特定单克隆抗体 (mAb) 可逆地结合的表位，从而使得能够快速测定和容易地纯化表达的重组蛋白。用于制备其中 FLAG 肽融合至给定的多肽的融合蛋白的试剂可商购获得 (Sigma，St.Louis，MO)。

[0101] 包含一种或多种抗原结合蛋白的寡聚体可用作 IGF-1R 拮抗剂。寡聚体可以以共价连接的或非共价连接的二聚体、三聚体或更高阶寡聚体的形式存在。涉及使用包含两个或多个抗原结合蛋白的寡聚体，一个例子是同型二聚体。其他寡聚体包括异二聚体、同型三聚体、异三聚体、同型四聚体、异四聚体等。

[0102] 一个实施方案涉及寡聚体，所述寡聚体包含通过融合至抗原结合蛋白的肽部分之间的共价或非共价相互作用连接的多个抗原结合蛋白。这些肽可以是具有促进寡聚化的特性的肽连接体（间隔子）或肽。亮氨酸拉链和来源于抗体的某些多肽是如下面更详细描述的可促进附着至其上的抗原结合蛋白寡聚化的肽。

[0103] 在特定的实施方案中，寡聚体包含两个至四个抗原结合蛋白。所述寡聚物的抗原结合蛋白可以任何形式例如上述形式的任一形式例如变体或片段的形式存在。优选地，所述寡聚物包含具有 IGF-1R 结合活性的抗原结合蛋白。

[0104] 在一个实施方案中，使用来源于免疫球蛋白的多肽制备寡聚物。 包含融合至抗体来源的多肽的各个部分（包括 Fc 结构域）的某些异源多肽的融合蛋白的制备已在例如 Ashkenazi 等人，1991，PNAS USA88：10535；Byrn 等人，1990，Nature 344：677；和 Hollenbaugh 等人，1992 " Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins "，inCurrent Protocols in Immunology，Suppl.4，pages 10.19.1-10.19.11 中进行了描述。

[0105] 本发明的一个实施方案涉及包含两个融合蛋白的二聚体，所述二聚体通过将抗 IGF-1R 抗体的 IGF-1R 结合片段融合至抗体的 Fc 区域产生。可这样产生二聚体，即通过例如将编码融合蛋白的融合基因插入合适的表达载体，然后在用该重组表达载体转化的宿主细胞中表达该融合基因，并使所表达的融合蛋白象抗体分子一样进行装配，从而在 Fc 部分

之间形成链间二硫键，产生二聚体。

[0106] 如此处所用的，术语“Fc 多肽”包括抗体的 Fc 区域的天然形式和从所述区域衍生的多肽的突变蛋白形式。也包括包含促进二聚化的铰链区的这些多肽的截短形式。包含 Fc 部分的融合蛋白（和从其形成的寡聚体）提供了使用通过 A 蛋白或 G 蛋白柱的亲和层析进行容易的纯化的有利方面。

[0107] 在 PCT 申请 WO 93/10151（此处引用作为参考）中描述的一个合适的 Fc 多肽是从人 IgG1 抗体的 N 末端铰链区延伸至 Fc 区域的天然 C 末端的单链多肽。另一个有用的 Fc 多肽是美国专利 5,457,035 和 Baum 等人，1994，EMBO J.13 :3992-4001 中描述的 Fc 突变蛋白。该突变蛋白的氨基酸序列，除了氨基酸 19 已从 Leu 改变为 Ala、氨基酸 20 已从 Leu 改变成 Glu 以及氨基酸 22 已从 Gly 改变成 Ala 外，其它与 WO 93/10151 提供的天然 Fc 序列的氨基酸序列相同。所述突变蛋白展示了减少的对于 Fc 受体的亲和力。

[0108] 在其他实施方案中，抗 IGF-1R 抗体的重链和 / 或轻链的可变部分可替代抗体重链和 / 或轻链的可变部分。

[0109] 可选择地，所述寡聚体是包含多个抗原结合蛋白、具有或不具有肽连接体（间隔肽）的融合蛋白。其中合适的肽连接体可以是美国专 利 4,751,180 和 4,935,233 中描述的肽连接体。

[0110] 用于制备寡聚抗原结合蛋白的另一种方法包括使用亮氨酸拉链。亮氨酸拉链结构域是促进含有其的蛋白寡聚化的肽。亮氨酸拉链最初在几种 DNA 结合蛋白中被鉴定 (Landschulz 等人，1988，Science240 :1759)，且从此在许多不同的蛋白中被发现。在已知的亮氨酸拉链中，其都是天然发生的二聚化或三聚化的肽和其衍生物。适合于产生可溶性寡聚蛋白的亮氨酸拉链的实例描述于 PCT 申请 WO 94/10308，从肺表面活性剂蛋白 D(SPD) 衍生的亮氨酸拉链描述于 Hoppe 等人，1994，FEBS Letters 344 :191，此处引用作为参考。在 Fanslow 等人，1994，Semin.Immunol.6 :267-78 中描述了允许融合至其上的异源蛋白的稳定三聚化的经修饰的亮氨酸拉链的用途。在一个方法中，在合适的宿主细胞中表达包含融合至亮氨酸拉链肽的抗 IGF-1R 抗体片段或衍生物的重组融合蛋白，并从培养物上清液回收形成的可溶性寡聚抗 IGF-1R 抗体片段或衍生物。

[0111] 在一个方面，本发明提供了干扰 IGF-1 和 / 或 IGF-2 对 IGF-1R 的结合的抗原结合蛋白。可产生抗 IGF-1R 或其片段、变体或衍生物的这些抗原结合蛋白，并就干扰 IGF-1 和 / 或 IGF-2 对 IGF-1R 的结合的能力在常规测定法中筛选其。合适的测定法的实例是这样的测定法，所述测定法就抑制 IGF-1 和 / 或 IGF-2 对表达 IGF-1R 的细胞的结合的能力检测抗原结合蛋白或就减少生物学或细胞反应的能力检测抗原结合蛋白，所述反应由 IGF-1 和 / 或 IGF-2 对细胞表面 IGF-1R 受体的结合导致。

[0112] 在另一个方面，本发明提供了阻止 IGF-1 和 / 或 IGF-2 对 IGF-1R 的结合但不显著地阻止胰岛素对胰岛素受体 (INS-R) 的结合的抗原结合蛋白。在一个实施方案中，抗原结合蛋白不结合 INS-R。在另一个实施方案中，抗原结合以低至其不能有效地阻止胰岛素对 INS-R 的结合的亲和力结合所述 INS-R。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白结合 INS-R，但被抗原结合蛋白结合的 INS-R 仍可结合胰岛素。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白对于 IGF-1R 的选择性至少比其对于胰岛 素受体的选择性高 50 倍。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白的选择性比其对于胰岛素受体的选择性高 100 倍。

[0113] 在另一个方面，本发明提供了显示物种选择性的抗原结合蛋白。在一个实施方案中，抗原结合蛋白结合一种或多种哺乳动物 IGF-1R，例如，结合人 IGF-1R 和一种或多种小鼠、大鼠、豚鼠、仓鼠、沙鼠、猫、兔子、狗、山羊、绵羊、牛、马、骆驼和非人灵长类动物的 IGF-1R。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白结合一种或多种灵长类动物的 IGF-1R，例如，结合人 IGF-1R 和一种或多种食蟹猴、狨猴、猕猴和黑猩猩的 IGF-1R。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白特异性地结合人、食蟹猴、狨猴、猕猴或黑猩猩的 IGF-1R。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白不结合一种或多种小鼠、大鼠、豚鼠、仓鼠、沙鼠、猫、兔子、狗、山羊、绵羊、牛、马、骆驼和非人灵长类动物的 IGF-1R。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白不结合 New World 猴物种例如狨猴的 IGF-1R。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白不展示对除了 IGF-1R 外的任何天然发生的蛋白的特异性结合。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白不展示对于除了哺乳动物 IGF-1R 外的任何天然发生的蛋白的特异性结合。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白不展示对除了灵长类动物的 IGF-1R 外的任何天然发生的蛋白的特异性结合。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白不展示对除了人 IGF-1R 外的任何天然发生的蛋白的特异性结合。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白特异性地结合小鼠、大鼠、食蟹猴和人 IGF-1R。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白以相似的结合亲和力特异性地结合小鼠、大鼠、食蟹猴和人的 IGF-1R。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白阻止人 IGF-1 和 IGF-2 与小鼠、大鼠、食蟹猴和人 IGF-1R 的结合。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白以相似的 K_i 阻止人 IGF-1 和 IGF-2 与小鼠、大鼠、食蟹猴和人的 IGF-1R 的结合。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白以大约 0.57 和大约 0.61nM 之间的 K_i 阻止人 IGF-1 和 IGF-2 与小鼠、大鼠、食蟹猴和人的 IGF-1R 的结合。

[0114] 可使用本领域熟知的方法和按照本说明书的教导确定抗原结合蛋 白对于 IGF-1R 的选择性。例如，可使用 Western 印迹法、FACS、ELISA 或 RIA 确定选择性。

[0115] 在另一个方面，本发明提供了结合 IGF-1R 的抗原结合蛋白（例如，抗 IGF-1R 抗体），所述蛋白具有一种或多种下列特征：结合人和鼠类的 IGF-1R、抑制 IGF-1 和 IGF-2 两者对人 IGF-1R 的结合、抑制 IGF-1 和 IGF-2 两者对鼠类 IGF-1R 的结合，优选地抑制 IGF-1 和 / 或 IGF-2 对 IGF-1R 的高亲和力结合、结合 IGF-1R 的 L2 结构域、在 17 小时的暴露后引起细胞表面表达的 IGF-1R 的相对小的下调（与 MAB391 相比 (R&D systems，Minneapolis，MN)，例如，IGF-1R 的量减少不到 20％）、在每周一次 200 微克的剂量进行 4 周后，在小鼠如 MAB391 中的 Colo-205 或 MiaPaCa-2 异种移植肿瘤细胞上产生下调的细胞表面表达的 IGF-1R 的水平。

[0116] 可通过常规技术产生本发明的抗原结合蛋白的抗原结合片段。这些片段的实例包括，但不限于，Fab 和 $F(ab')_2$ 片段。也涉及由基因工程技术产生的抗体片段和衍生物。

[0117] 其他实施方案包括嵌合抗体，例如，非人（例如，鼠类）的单克隆抗体的人源化形式。这些人源化抗体可通过已知的技术制备，且当将所述抗体给人施用时，提供了减少的免疫原性的有利方面。在一个实施方案中，人源化单克隆抗体包含鼠类抗体的可变结构域（或其抗原结合位点的全部或部分）和来源于人抗体的恒定结构域。可选择地，人源化抗体片段可包含鼠类单克隆抗体的抗原结合位点和来源于人抗体的可变结构域片段（缺少抗原结合位点）。用于产生嵌合抗体和经基因工程改造的其他单克隆抗体的方法包括 Riechmann 等人，1988，Nature 332：323，Liu 等人，1987，Proc. Nat. Acad. Sci. USA 84：

3439，Larrick 等人，1989，Bio/Technology 7 :934，和 Winter 等人，1993，TIPS 14 :139 中描述的方法。在一个实施方案中，所述嵌合抗体是 CDR 移植抗体。用于人源化抗体的技术在例如美国专利申请号 10/194,975(2003 年 2 月 27 日公布)、美国专利号 5,869,619、5,225,539、5,821,337、5,859,205，Padlan 等人，1995，FASEB J. 9 :133-39，和 Tamura 等人，2000，J. Immunol. 164 :1432-41 中进行了描述。

[0118] 已发展了在非人动物中产生人或部分人抗体的方法。例如，已产生了其中通过各种方法使一个或更多个内源免疫球蛋白基因失活的小鼠。已将人免疫球蛋白基因导入所述小鼠，从而置换失活的小鼠基因。动物中产生的抗体整合了由已导入该动物中的人遗传材料编码的人免疫球蛋白多肽链。在一个实施方案中，用 IGF-1R 多肽免疫非人动物，例如转基因小鼠，这样使得在动物中产生抗所述 IGF-1R 的抗体。合适的免疫原的一个例子是可溶性人 IGF-1R，例如包含图 10 的蛋白的细胞外结构域的多肽，或图 10 的蛋白的其他免疫原片段。用于产生和使用用于生产人或部分人抗体的转基因动物的技术的实例描述于美国专利 5,814,318、5,569,825 和 5,545,806，Davis 等人，2003，Production of human antibodies from transgenic mice in Lo，ed. Antibody Engineering : Methods and Protocols，Humana Press，NJ :191-200，Kellermann 等人，2002，Curr Opin Biotechnol. 13 :593-97，Russel 等 人，2000，Infect Immun. 68 :1820-26，Gallo 等 人，2000，Eur J Immun. 30 :534-40，Davis 等 人，1999，CancerMetastasis Rev. 18 :421-25，Green，1999，J Immunol Methods. 231 :11-23，Jakobovits，1998，Advanced Drug Delivery Reviews31 :33-42，Green 等 人，1998，J Exp Med. 188 :483-95，JakobovitsA，1998，Exp. Opin. Invest. Drugs. 7 :607-14，Tsuda 等 人，1997，Genomics. 42 :413-21，Mendez 等 人，1997，Nat Genet. 15 :146-56，Jakobovits，1994，Curr Biol. 4 :761-63，Arbones 等 人，1994，Immunity. 1 :247-60，Green 等人，1994，Nat Genet. 7 :13-21，Jakobovits 等人，1993，Nature. 362 :255-58，Jakobovits 等人，1993，Proc Natl Acad Sci USA. 90 :2551-55. Chen，J.，M. Trounstine，F. W. Alt，F. Young，C. Kurahara，J. Loring，D. Huszar. " Immunoglobulin gene rearrangement in Bcell deficientmice generated by targeted deletion of the JH locus. " lnternational Immunology 5(1993) :647-656，Choi 等人，1993，Nature Genetics 4 :117-23，Fishwild 等 人，1996，NatureBiotechnology 14 :845-51，Harding 等人，1995，Annals of the NewYork Academy of Sciences，Lonberg 等人，1994，Nature 368 :856-59，Lonberg，1994，Transgenic Approaches to Human MonoclonalAntibodies in Handbook of Experimental Pharmacology 113 :49-101，Lonberg 等 人，1995，Internal Review of Immunology 13 :65-93，Neuberger，1996，Nature Biotechnology 14 :826，Taylor 等人，1992，Nucleic Acids Research 20 :6287-95，Taylor 等人，1994，International Immunology 6 :579-91，Tomizuka 等 人，1997，NatureGenetics 16 : 133-43，Tomizuka 等人，2000，Proceedings of theNational Academy of Sciences USA 97 :722-27，Tuaillon 等人，1993，Proceedings of the National Academy of Sciences USA 90 :3720-24，和 Tuaillon 等人，1994，Journal of Immunology 152 :2912-20 中。

[0119] 在另一方面，本发明提供了结合 IGF-1R 的单克隆抗体。可使用任何本领域已知的技术，例如通过永生化脾细胞来产生单克隆抗体，所述脾细胞收获自完成免疫接种程序后的转基因动物。可使用本领域已知的任何技术使所述脾细胞永生化，例如通过将其与骨髓

瘤细胞融合以产生杂交瘤来使其永生化。用于产生杂交瘤的融合方法的骨髓瘤细胞优选地是非抗体产生性的，具有高融合效率和酶缺陷的细胞，所述酶缺陷使其不能在某些选择培养基中生长，所述培养基只支持想要的融合细胞（杂交瘤）生长。用于小鼠融合的合适的细胞系的实例包括 Sp-20、P3-X63/Ag8、P3-X63-Ag8.653、NS1/1.Ag41、Sp210-Ag14、FO、NSO/U、MPC-11、MPC11-X45-GTG1.7 和 S194/5XXO Bul ；用于大鼠融合的细胞系的实例包括 R210.RCY3、Y3-Ag 1.2.3、IR983F 和 4B210。用于细胞融合的其他细胞系是 U-266、GM1500-GRG2、LICR-LON-HMy2 和 UC729-6。

[0120] 在一个实施方案中，用 IGF-1R 免疫原免疫动物（例如，具有人免疫球蛋白序列的转基因动物）来产生杂交瘤细胞系；收获来自免疫的动物的脾细胞；将收获的脾细胞融合至骨髓瘤细胞系，从而产生杂 交瘤细胞；从所述杂交瘤细胞建立杂交瘤细胞系，并鉴定产生结合 IGF-1R 多肽的抗体的杂交瘤细胞系。这些杂交瘤细胞系和由其产生的抗 IGF-1R 单克隆抗体包括在本发明内。

[0121] 可使用本领域内已知的任何技术纯化由杂交瘤细胞系分泌的单克隆抗体。可进一步筛选杂交瘤或 mAb 以鉴定具有特定性质例如阻断 IGF-1 和 / 或 IGF-2 诱导的活性的能力的 mAb。在下面的实施例中提供了这些筛选的实例。

[0122] 抗体结合位点中心的互补决定区 (CDR) 的分子进化也已被用来分离具有增加的亲和力的抗体，例如由 Schier 等人，1996，J.Mol.Biol.263 ：551 描述的具有增加的对于 c-erbB-2 的亲和力的抗体。因此，这些技术可用于制备抗 IGF-1R 的抗体。

[0123] 抗 IGF-1R 的抗原结合蛋白可用于例如在体外或体内检测 IGF-1R 多肽存在的测定法中。抗原结合蛋白也可用于通过免疫亲和层析纯化 IGF-1R 蛋白。这些额外地可阻止 IGF-1 和 / 或 IGF-2 对 IGF-1R 的结合的抗原结合蛋白可用于抑制由这些结合导致的生物学活性。阻断性抗原结合蛋白可用于本发明的方法。用作 IGF-1 和 / 或 IGF-2 拮抗剂的这些抗原结合蛋白可用于治疗任何 IGF-1 和 / 或 IGF-2 诱导的病症，包括但不限于癌症。在一个实施方案中，由涉及转基因小鼠的免疫的方法产生的人抗 IGF-1R 单克隆抗体用于治疗这些病症。

[0124] 可在体外方法中使用抗原结合蛋白，或体内施用其以抑制 IGF-1 和 / 或 IGF-2 诱导的生物学活性。因此可治疗由 IGF-1 和 / 或 IGF-2 与细胞表面 IGF-1R 的相互作用引起或恶化（直接地或间接地）的病症（上面提供了其实例）。在一个实施方案中，本发明提供了包括在体内以有效地减少 IGF-1 和 / 或 IGF-2 诱导的生物学活性的量给需要其的哺乳动物施用 IGF-1 和 / 或 IGF-2 阻断性抗原结合蛋白的疗法。

[0125] 本发明的抗原结合蛋白包括抑制 IGF-1 的生物学活性并且也抑制 IGF-2 的生物学活性的部分人和完全人单克隆抗体。一个实施方案涉及至少部分地阻止 IGF-1 和 IGF-2 对表达人 IGF-1R 的细胞的结合的人单克隆抗体。在一个实施方案中，通过用 IGF-1R 免疫原免疫转基因小 鼠来产生所述抗体。在另一个实施方案中，所述免疫原是人 IGF-1R 多肽（例如，包含所有或部分 IGF-1R 细胞外结构域的可溶性片段）。此处也提供了来源于这些免疫小鼠的杂交瘤细胞系，其中所述杂交瘤分泌结合 IGF-1R 的单克隆抗体。

[0126] 尽管人、部分人或人源化的抗体适合于许多应用，特别是包括给人受试者施用所述抗体的应用，但其他类型的抗原结合蛋白可适用于某些应用。本发明的非人抗体可以例如来源于任何抗体产生性动物，例如小鼠、大鼠、兔子、山羊、驴或非人灵长类动物（例如猴

子（例如，食蟹猴或猕猴）或猿（例如，黑猩猩））。本发明的非人抗体可用于体外和基于细胞培养的应用或其中不发生对本发明的抗体的免疫反应、所述免疫反应不显著、可被阻止、不被考虑或是想要的任何其他应用。在一个实施方案中，给非人受试者施用本发明的非人抗体。在另一个实施方案中，非人抗体不在非人受试者中引发免疫反应。在另一个实施方案中，所述非人抗体来自与非人受试者相同的物种，例如将本发明的小鼠抗体给小鼠施用。来自特定物种的抗体可通过例如用想要的免疫原（例如，可溶性 IGF-1R 多肽）免疫该物种的动物，或使用用于产生该物种的抗体的人工系统（例如，用于产生特定物种的抗体的基于细菌或噬菌体展示的系统）、或通过将来自一个物种的抗体转化成来自另一个物种的抗体（通过例如用来自另一个物种的恒定区置换抗体的恒定区或通过置换抗体的一个或多个氨基酸残基以使其与来自另一个物种的抗体序列更相似）来产生。在一个实施方案中，抗体是包含来源于抗体（其来自两个或更多个不同的物种）的氨基酸序列的嵌合抗体。

[0127] 可通过许多常规技术的任一技术制备抗原结合蛋白。例如，可使用本领域已知的任何技术从天然表达其的细胞纯化其（例如，可从产生其的杂交瘤中纯化抗体），或在重组表达系统中产生其。参见，例如，Monoclonal Antibodies, Hybridomas :A New Dimension inBiological Analyses, Kennet 等人 (eds.), Plenum Press, New York (1980)；和 Antibodies :A Laboratory Manual, Harlow 和 Land (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, (1988)。

[0128] 可使用本领域已知的任何表达系统生产本发明的重组多肽。一般地，用包含编码想要的多肽的 DNA 的重组表达载体转化宿主细胞。可使用的宿主细胞是原核细胞、酵母或高等真核细胞。原核细胞包括革兰氏阴性或革兰氏阳性生物，例如大肠杆菌或芽孢杆菌 (bacilli)。高等真核细胞包括昆虫细胞和已建立的来源于哺乳动物的细胞系。合适的哺乳动物宿主细胞系的实例包括猴肾细胞的 COS-7 系 (ATCC CRL1651) (Gluzman 等人，1981, Cell 23 :175)、L 细胞、293 细胞、C127 细胞、3T3 细胞 (ATCC CCL 163)、中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞、HeLa 细胞、BHK (ATCC CRL 10) 细胞系和由 McMahan 等人，1991, EMBO J. 10 :2821 描述的来源于非洲绿猴肾细胞系 CVI (ATCC CCL 70) 的 CVI/EBNA 细胞系。由 Pouwels 等人 (Cloning Vectors :A Laboratory Manual, Elsevier, New York, 1985) 描述了用于细菌、真菌、酵母和哺乳动物细胞宿主的合适的克隆和表达载体。

[0129] 可在促进多肽表达的条件下培养转化的细胞，并通过常规的蛋白纯化方法回收所述多肽。一个这样的纯化方法包括在例如具有被结合至其上的完整或部分（例如，细胞外结构域）的 IGF-1R 的基质上使用亲和层析。此处所用的多肽包括基本上均质的、基本上不含污染性内源材料的重组哺乳动物抗 IGF-1R 抗体多肽。

[0130] 可通过许多已知的技术中的任一种技术制备抗原结合蛋白，并就想要的性质对其进行筛选。某些技术包括分离编码目的抗原结合蛋白（例如，抗 IGF-1R 抗体）多肽链（或其部分）的核酸和通过重组 DNA 技术操作该核酸。例如，可将核酸融合至另一种目的核酸，或改变（例如，通过诱变或其他常规技术）其以添加、缺失或置换一个或多个氨基酸残基。

[0131] 在一个方面，本发明提供了本发明的抗 IGF-1R 抗体的抗原结合片段。这些片段可完全由来源于抗体的序列组成或可包含额外的序列。抗原结合片段的实例包括 Fab、F(ab′)2、单链抗体、双抗体、三抗体、四链体 (tetrabody) 和结构域抗体。在 Lunde 等人，2002, Biochem. Soc. Trans. 30 :500-06 中提供了其他实例。

[0132] 可通过氨基酸桥（短肽连接体）连接重链和轻链可变区（Fv 区域）片段形成单链抗体，产生单个多肽链。通过在编码两个可变结构域多肽（V_L 和 V_H）的 DNA 之间融合编码肽连接体的 DNA 来制备这样的单链 Fvs(scFvs)。依赖于所述两个可变区之间的柔性连接体的长度，所得的多肽自身可折叠回去以形成抗原结合单体，或其可形成多体（例如，二聚体、三聚体或四聚体）(Kortt 等人，1997，Prot.Eng.10 :423 ;Kortt 等人，2001，Biomol.Eng.18 :95-108)。通过组合不同的包含 V_L 和 V_H 的多肽，可形成结合不同表位的多聚 scFvs(Kriangkum 等人，2001，Biomol.Eng.18 :31-40)。发展用于产生单链抗体的方法包括美国专利 4,946,778 ;Bird，1988，Science 242 :423 ;Huston 等人，1988，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85 :5879 ;Ward 等人，1989，Nature334 :544，de Graaf 等人，2002，Methods Mol Biol.178 :379-87 中描述的方法。此处提供的来源于抗体的单链抗体包括，但不限于，包含可变结构域组合 L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9、L10H10、L11H11、L12H12、L13H13、L14H14、L15H15、L16H16、L17H17、L18H18、L19H19、L20H20、L21H21、L22H22、L23H23、L24H24、L25H25、L26H26、L27H27、L28H28、L29H29、L30H30、L31H31、L32H32、L33H33、L34H34、L35H35、L36H36、L37H37、L38H38、L39H39、L40H40、L41H41、L42H42、L43H43、L44H44、L45H45、L46H46、L47H47、L48H48、L49H49、L50H50、L51H51 和 L52H52 的 scFvs，其包括于本发明的范围之内。

[0133] 本发明的抗原结合蛋白（例如，抗体、抗体片段和抗体衍生物）可包含本领域已知的任何恒定区。轻链恒定区可以是例如 κ 或 λ 类型轻链恒定区，例如人 κ 或 λ 类型轻链恒定区。重链恒定区可以是例如，α、δ、ε、γ 或 μ 类型重链恒定区，例如人 α、δ、ε、γ 或 μ 类型重链恒定区。在一个实施方案中，轻链或重链恒定区是天然发生的恒定区的片段、衍生物、变体或突变蛋白。

[0134] 用于从目的抗体衍生不同亚类或同种型的抗体即亚类转换的技术是已知的。因此，例如可从 IgM 抗体衍生 IgG 抗体，反之亦然。这些技术允许制备新的抗体，所述新抗体不仅具有给定的抗体（亲本抗体）的抗原结合特性而且还展示与抗体同种型或亚型相关的但与亲本抗体的生物学特性不同的生物学特性。可使用重组 DNA 技术。可在这些方法中使用编码特定抗体多肽的克隆 DNA，例如编码想要的同种型抗体的恒定结构域的 DNA。也参见 Lantto 等人，2002，Methods Mol.Biol.178 :303-16。

[0135] 在一个实施方案中，本发明的抗原结合蛋白包含图 13 的 IgG1 重链结构域或图 13 的 IgG1 重链结构域的片段。在另一个实施方案中，本发明的抗原结合蛋白包含图 13 的 κ 轻链恒定链区域或图 13 的 κ 轻链恒定链区域的片段。在另一个实施方案中，本发明的抗原结合蛋白包含图 13 的 IgG1 重链结构域或其片段和图 13 的 κ 轻链结构域或其片段。

[0136] 因此，本发明的抗原结合蛋白包括包含例如可变结构域组合 L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9、L10H10、L11H11、L12H12、L13H13、L14H14、L15H15、L16H16、L17H17、L18H18、L19H19、L20H20、L21H21、L22H22、L23H23、L24H24、L25H25、L26H26、L27H27、L28H28、L29H29、L30H30、L31H31、L32H32、L33H33、L34H34、L35H35、L36H36、L37H37、L38H38、L39H39、L40H40、L41H41、L42H42、L43H43、L44H44、L45H45、L46H46、L47H47、L48H48、L49H49、L50H50、L51H51 和 L52H52、具有想要的同种型（例如，IgA、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgE 和 IgD）的抗原结合蛋白以及其 Fab 或 $F(ab')_2$ 片段的抗原结合蛋白。此外，如果 IgG4 是想要的，那么如 Bloom 等人，1997，Protein Science 6 :407（此处引用作为参考）

中所述在铰链区导入点突变 (CPSCP->CPPCP) 以减少形成重链内二硫键的趋势（其可导致 IgG4 抗体中的不均一性）也是想要的。

[0137] 此外，用于衍生具有不同特性（即，对于其结合的抗原的不同亲 和力）的抗原结合蛋白的技术也是已知的。一个这样的技术，称作链改组 (chain shuffling)，包括在丝状噬菌体的表面上展示免疫球蛋白可变区基因库，通常称作噬菌体展示。已使用链改组制备如由 Marks 等人，1992，BioTechnology，10 :779 描述的抗半抗原 2- 苯基噁唑 -5- 酮的高亲和力抗体。

[0138] 在特定的实施方案中，本发明的抗原结合蛋白具有如实施例中描述所测量的至少 10^6 的对于 IGF-1R 的结合亲和力 (K_a)。在其他实施方案中，所述抗原结合蛋白展示了至少 10^7、至少 10^8、至少 10^9 或至少 10^{10} 的 K_a。

[0139] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有低的与 IGF-1R 的解离速率的抗原结合蛋白。在一个实施方案中，所述抗原结合蛋白具有 $1\times10^{-4}s^{-1}$ 或更低的 K_{off}。在另一个实施方案中，K_{off} 是 $5\times10^{-5}s^{-1}$ 或更低。在另一个实施方案中，所述 K_{off} 基本上与具有重链和轻链可变区序列的组合的抗体相同，所述组合选自 :L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9、L10H10、L11H11、L12H12、L13H13、L14H14、L15H15、L16H16、L17H17、L18H18、L19H19、L20H20、L21H21、L22H22、L23H23、L24H24、L25H25、L26H26、L27H27、L28H28、L29H29、L30H30、L31H31、L32H32、L33H33、L34H34、L35H35、L36H36、L37H37、L38H38、L39H39、L40H40、L41H41、L42H42、L43H43、L44H44、L45H45、L46H46、L47H47、L48H48、L49H49、L50H50、L51H51 和 L52H52。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白以基本上与包含一个或多个 CDR 的抗体相同的 K_{off} 结合 IGF-1R，所述 CDR 来自具有轻链和重链可变区序列的组合的抗体，所述组合选自 L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9、L10H10、L11H11、L12H12、L13H13、L14H14、L15H15、L16H16、L17H17、L18H18、L19H19、L20H20、L21H21、L22H22、L23H23、L24H24、L25H25、L26H26、L27H27、L28H28、L29H29、L30H30、L31H31、L32H32、L33H33、L34H34、L35H35、L36H36、L37H37、L38H38、L39H39、L40H40、L41H41、L42H42、L43H43、L44H44、L45H45、L46H46、L47H47、L48H48、L49H49、L50H50、L51H51 和 L52H52。在另一个实 施方案中，抗原结合蛋白以基本上与包含图 2 至 9 中举例说明的氨基酸序列中的一个序列的抗体相同的 K_{off} 结合 IGF-1R。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白以基本上与包含一个或多个 CDR 的抗体相同的 K_{off} 结合 IGF-1R，所述 CDR 来自包含图 2 至 9 中举例说明的氨基酸序列中的一个序列的抗体。

[0140] 在一个方面，本发明提供了结合人 IGF-1R 的 L2 结构域的抗原结合蛋白。可使用本领域已知的任何技术制备结合所述 L2 结构域的抗原结合结构域。例如，可使用全长 IGF-1R 多肽（例如，在膜结合制剂中）、IGF-1R 的可溶性细胞外结构域片段（实施例 1 中提供了其实例）、或包含或由 L2 结构域组成的 IGF-1R 细胞外结构域的更小片段（实施例 10 提供了其实例）分离这些抗原结合蛋白。可使用本领域已知的任何方法（实施例 10 中提供了其实例）筛选所分离的抗原结合蛋白以确定其结合特异性。

[0141] 在另一方面，本发明提供了结合细胞表面上表达的人 IGF-1R 的抗原结合蛋白，当这样结合时，其抑制细胞中的 IGF-1R 信号转导活性而不引起细胞表面上的 IGF-1R 的量显著减少。可使用确定或估计细胞表面上和 / 或内部的 IGF-1R 的量的任何方法。在一个实施方案中，本发明提供了结合在细胞表面上表达的人 IGF-1R 的 L2 结构域的抗原结合蛋白，且

当这样结合时，抑制了细胞中的 IGF-1R 信号转导活性而不显著地增加细胞表面的 IGF-1R 的内化率。在其他实施方案中，抗原结合蛋白对表达 IGF-1R 的细胞的结合引起低于大约 75％、50％、40％、30％、20％、15％、10％、5％、1％或 0.1％的细胞表面 IGF-1R 被内化。在另一个方面，抗原结合蛋白对表达 IGF-1R 的细胞的结合导致细胞表面上的 IGF-1R 的量逐渐减少，这样在将细胞与所述抗原结合蛋白接触的数小时内，很少或未检测到细胞表面 IGF-1R 的减少，但在细胞暴露于抗原结合蛋白数天或数周后，检测到细胞表面 IGF-1R 的明显减少。

[0142] 在另一个方面，本发明提供了具有体外或体内（例如，当给人受试者施用时）至少一天的半衰期的抗原结合蛋白。在一个实施方案中，所述抗原结合蛋白具有至少 3 天的半衰期。在另一个实施方案中，所 述抗原结合蛋白具有 4 天或更长的半衰期。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白具有 8 天或更长的半衰期。在另一个实施方案中，衍生或修饰抗原结合蛋白以使其和非衍生的或未修饰的抗原结合蛋白相比具有更长的半衰期。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含一个或多个点突变以增加血清半衰期，例如 2000 年 2 月 24 日公布的 WO00/09560（引用作为参考）中所描述的情况。

[0143] 本发明还提供了多特异性抗原结合蛋白，例如，双特异性抗原结合蛋白，例如，通过两个不同的抗原结合位点或区域结合两种不同的 IGF-1R 的表位或结合一种 IGF-1R 的表位和另一种分子的表位的抗原结合蛋白。此外，此处公开的双特异性抗原结合蛋白可包含来自此处描述的抗体中的一种抗体的 IGF-1R 结合位点和来自此处描述的抗体的另一种抗体的第二 IGF-1R 结合区域，其包括通过参考其他出版物在此处描述的那些。可选择地，双特异性抗原结合蛋白可包含来自此处描述的抗体的一种抗体的抗原结合位点和来自本领域已知的另一种 IGF-1R 抗体或来自通过已知的方法或此处描述的方法制备的抗体的第二抗原结合位点。

[0144] 制备双特异性抗体的许多方法在本领域内是已知的，且描述于 2001 年 4 月 20 日提交的美国专利申请 09/839,632（此处引用作为参考）。这些方法包括使用由 Milstein 等人，1983，Nature 305 :537，和其他资料（美国专利 4,474,893、美国专利 6,106,833）中描述的杂交瘤和抗体片段的化学偶联 (Brennan 等人，1985，Science 229 :81 ;Glennie 等人，1987，J. Immunol. 139 :2367 ;美国专利 6,010,902)。此外，可通过重组方法，例如通过使用亮氨酸拉链部分（即，来自优选地形成异二聚体的 Fos 和 Jun 蛋白 ;Kostelny 等人，1992，J. Immnol. 148 :1547）或美国专利 5,582,996 中描述的其他锁和钥匙相互作用结构域结构产生双特异性抗体。其他有用的技术包括 Kortt 等人，1997，同上 ;美国专利 5,959,083 ;和美国专利 5,807,706 中描述的技术。

[0145] 在另一个方面，本发明的抗原结合蛋白包括抗体的衍生物。所述 衍生的抗体可包含给所述抗体提供想要的特性例如特定用途中增加的半衰期的任何分子或物质。所述衍生抗体可包含，例如，可检测的（或标记的）部分（例如，放射性物质、比色物质、抗原性分子或酶分子、可检测小珠（例如磁性或电子致密（例如，金）小珠）、或结合另一种分子的分子（例如，生物素或链霉抗生物素））、治疗或诊断部分（例如，放射性、细胞毒性或药物活性部分）或增加用于特定用途（例如给受试者例如人受试者施用或其他体内或体外用途）的抗体的适应性的分子。可用于衍生抗体的分子的实例包括白蛋白（例如，人血清白蛋白）和聚乙二醇 (PEG)。可使用本领域内熟知的技术制备白蛋白偶联的抗体和抗体的聚乙二醇

化衍生物。在一个实施方案中，将抗体缀合至或连接至运甲状腺素蛋白 (TTR) 或 TTR 变体。可用例如化学药品化学修饰 TTR 或 TTR 变体，所述化学药品选自葡聚糖、聚（正乙烯吡咯烷酮）、聚乙二醇、聚丙二醇同聚物、聚氧化丙烯 / 氧化乙烯共聚物、聚氧乙基化多元醇和聚乙烯醇。美国专利申请 20030195154。

[0146] 在另一个方面，本发明提供了使用本发明的抗原结合蛋白筛选结合 IGF-1R 的分子的方法。可使用任何合适的筛选技术。在一个实施方案中，将与本发明的抗原结合蛋白结合的 IGF-1R 分子或其片段与本发明的抗原结合蛋白和另一种分子接触，其中如果所述另一种分子减少所述抗原结合蛋白对 IGF-1R 的结合那么其结合 IGF-1R。可使用任何合适的方法例如 ELISA 检测抗原结合蛋白的结合。可通过如上所述可检测地标记抗原结合蛋白来简化抗原结合蛋白对 IGF-1R 的结合的检测。在一个实施方案中，进一步分析所述 IGF-1R 结合分子以确定其是否抑制 IGF-1R、IGF-1 和 / 或 IGF-2 介导的信号转导。

[0147] 核酸

[0148] 在一个方面，本发明提供了分离的核酸分子。所述核酸分子包括，例如编码抗原结合蛋白的整体或部分（例如，本发明的抗体的一条或两条链或其片段、衍生物、突变蛋白或变体）的多核苷酸、足以用作杂交探针、PCR 引物或用于鉴定、分析、突变或扩增编码多肽的多核 苷酸的测序引物、用于抑制多核苷酸表达的反义核酸和前述序列的互补序列。所述核酸可以是任何长度。其长度可以是例如 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、400、450、500、750、1,000、1,500、3,000、5,000 或更多个核苷酸，和 / 或可包含一个或多个额外的序列，例如调控序列，和 / 或可以是更大的核酸例如载体的部分。所述核酸可以是单链的或双链的且可包含 RNA 和 / 或 DNA 核苷酸，和其人工变体（例如，肽核酸）。

[0149] 可从已用 IGF-1R 免疫的小鼠的 B 细胞分离编码抗体多肽（例如，重链或轻链，只为可变结构域或全长）的核酸。可通过常规的方法例如聚合酶链式反应 (PCR) 分离核酸。

[0150] 图 1 提供了编码图 2 和图 3 中所示的重链和轻链可变区的可变区的核酸序列。本领域技术人员认识到，由于遗传密码子的简并性的原因，图 2 至 9 中各个多肽序列也由许多其他核酸序列编码。本发明提供了编码本发明的各抗原结合蛋白的各简并核苷酸序列。

[0151] 本发明还提供了在特定的杂交条件下与其他核酸（例如，包含图 1 的核苷酸序列的核酸）杂交的核酸。用于杂交核酸的方法在本领域是熟知的。参见，例如，Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6。如此处所定义的，中等严紧杂交条件使用包含 5X 氯化钠 / 柠檬酸钠 (SSC)、0.5% SDS、1.0mM EDTA(pH 8.0) 的预洗涤液 (prewashing solution)、大约 50% 的甲酰胺、6X SSC 的杂交缓冲液，和 55℃的杂交温度（或其他相似的杂交溶液，例如包含大约 50% 的甲酰胺的溶液，42℃的杂交温度）以及在 0.5X SSC、0.1% SDS 中在 60℃下的洗涤条件。严紧杂交条件在 6XSSC 中在 45℃下进行杂交，然后在 0.1XSSC、0.2% SDS 中在 68℃下进行一次或多次洗涤。此外，本领域技术人员可操作杂交和 / 或洗涤条件以增加或减少杂交的严紧度，以使包含相互之间至少 65、70、75、80、85、90、95、98 或 99% 的同一性的核苷酸序列的核酸总体上保持相互杂交。在例如 Sambrook, Fritsch, 和 Maniatis(1989, MolecularCloning :A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., chapters 9 and 11 ; 和 CurrentProtocols in Molecular Biology, 1995, Ausubel 等人，

eds.,JohnWiley & Sons,Inc.,sections 2.10 and 6.3-6.4) 中列出了影响杂交条件的选择的基本参数和设计合适的条件的指导,且可通过本领域技术人员基于例如 DNA 的长度和 / 或碱基组成容易地确定所述参数和指导。

[0152] 可通过突变向核酸导入改变,从而导致其编码的多肽(例如,抗原结合蛋白)的氨基酸序列的改变。可使用本领域内已知的任何技术导入突变。在一个实施方案中,使用例如定点诱变方案来改变一个或多个特定的氨基酸残基。在一个实施方案中,使用例如随机诱变方案改变一个或多个随机选择的残基。然而这使得,可表达突变的多肽并就想要的性质(例如,对 IGF-1R 的结合或阻止 IGF-1 和 / 或 IGF-2 对 IGF-1R 的结合)对其进行筛选。

[0153] 可将突变引入核酸而不显著地改变其编码的多肽的生物学活性。例如,可进行核苷酸置换 (nucleotide substitution),从而导致在非必需氨基酸残基上的氨基酸置换。在一个实施方案中,突变图 1 中提供的核苷酸序列或其想要的片段、变体或衍生物以使其编码氨基酸序列,所述氨基酸序列包含图 2 至 9 中所示的一个或多个氨基酸的缺失或置换,所述氨基酸为两个或更多个序列在其上相异的残基。在另一个实施方案中,所述诱变在与图 2 至 9 中所示的一个或多个氨基酸残基(所述氨基酸为两个或更多个序列在其上相异的残基)相邻的位置插入氨基酸。可选择地,可向核酸导入一个或多个突变,所述突变可选择性地改变由其编码的多肽的生物学活性(例如,IGF-1R 的结合,抑制 IGF-1 和 / 或 IGF-2 等)。例如,所述突变可定量或定性地改变生物学活性。定量改变的实例包括增加、减少或消除所述活性。定性改变的实例包括改变抗原结合蛋白的抗原特异性。

[0154] 在另一个方面,本发明提供了适合用作引物或用于检测本发明的核酸序列的杂交探针的核酸分子。本发明的核酸分子可只包含编码本发明的全长多肽的核酸序列的部分,例如可用作探针或引物的片段或 编码本发明的多肽的活性部分(例如,IGF-1R 结合部分)的片段。

[0155] 基于本发明的核酸的序列的探针可用于检测该核酸或相似的核酸,例如编码本发明的多肽的转录物。所述探针可包含标记基团,例如,放射性同位素、荧光化合物、酶或酶辅因子 (enzyme co-factor)。这些探针可用于鉴定表达多肽的细胞。

[0156] 在另一个方面,本发明提供了包含编码本发明的多肽或其部分的核酸的载体。载体的示例包括,但不限于,质粒、病毒载体、非染色体外哺乳动物载体和表达载体,例如重组表达载体。

[0157] 本发明的重组表达载体可包含以适合于在宿主细胞中表达该核酸的形式存在的本发明的核酸。重组表达载体包含基于用于表达的宿主细胞选择的一个或多个调控序列,所述调控序列有效地连接至要表达的核酸序列。调控序列包括在许多类型的宿主细胞中指导核酸序列的组成型表达的调控序列(例如,SV40 早期基因增强子、劳斯肉瘤病毒启动子和细胞巨化病毒启动子)、只在某些宿主细胞中指导核苷酸序列表达的调控序列(例如,组织特异性调控序列,参见 Voss 等人,1986,Trends Biochem.Sci.11 :287,Maniatis 等人,1987,Science236 :1237,此处以其全文在此引用作为参考)和在对特定处理或条件的响应中指导核酸序列的诱导型表达的调控序列(例如,哺乳动物细胞中的金属硫蛋白启动子和原核和真核系统中的 tet 反应和 / 或链霉素反应性启动子(参见上述)。本领域技术人员认识到,表达载体的设计可依赖于这些因素如被转化的宿主细胞的选择、想要的蛋白的表达水平等。可将本发明的表达载体导入宿主细胞,从而产生蛋白或肽,包括由此处描述的核

酸编码的融合蛋白或肽。

[0158] 在另一个方面，本发明提供了已将本发明的重组表达载体导入其中的宿主细胞。宿主细胞可以是任何原核细胞（例如，大肠杆菌）或真核细胞（例如，酵母、昆虫或哺乳动物细胞（例如，CHO 细胞））。可通过常规的转化或转染技术将载体 DNA 导入原核或真核细胞。为了稳定地转染哺乳动物细胞，已知依赖于所用的表达载体和转染技术，只有少数细胞可将外源 DNA 整合入其基因组中。为了鉴定和 选择这些整合体，一般可将编码选择标记（例如，对于抗生素的抗性）的基因和目的基因一起导入宿主细胞。优选的选择标记包括赋予对药物例如G418、潮霉素和氨甲蝶呤的抗性的选择标记。除其他方法以外，可通过药物选择鉴定稳定地转染了导入的核酸的细胞（例如，已整合了标记基因的细胞可存活，而其他细胞将死亡）。

[0159] 适应症

[0160] 在一个方面，本发明提供了治疗受试者的方法。所述方法可，例如，对受试者具有一般的增进健康的效应，例如，其可增加受试者的预期寿命。可选择地，所述方法可，例如，治疗、预防、医治、缓解或改善（“治疗”）病变、病症、症状或疾病（“病状”）。根据本发明治疗的病症是特征在于 IGF-1、IGF-2 和 / 或 IGF-1R 的不恰当的表达或活性的病症。在一些这样的病症中，所述表达或活性太高，从而治疗包括施用此处描述的 IGF-1R 拮抗剂。在其他这样的病症中，表达或活性水平太低，所述治疗包括施用此处描述的 IGF-1R 激动剂。

[0161] 可使用本发明的方法和组合物治疗的病症的类型的一个实例是涉及细胞生长的病症，例如癌性病症。因此，在一个实施方案中，本发明提供了用于治疗癌症病症的组合物和方法。所述癌症病症可以是可使用此处包括例如 IGF-1R 拮抗性抗原结合蛋白（例如抗 IGF-1R 抗体、抗体片段或抗体衍生物）的组合物治疗的任何癌症病症。癌症病症的实例包括，例如，急性成淋巴细胞性白血病、肾上腺皮质癌、AIDS 相关性癌症、AIDS 相关性淋巴瘤、肛门癌、儿童小脑星形细胞瘤、儿童大脑星形细胞瘤、基底细胞癌、肝外胆管癌、膀胱癌、骨肉瘤 / 恶性纤维组织细胞瘤、骨癌、脑肿瘤（例如，脑干神经胶质瘤、小脑星形细胞瘤、大脑星形细胞瘤 / 恶性胶质瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、幕上原发性神经外胚层瘤、视通路和下丘脑神经胶质瘤）、乳腺癌、支气管腺瘤 / 类癌瘤、伯基特淋巴瘤、类癌瘤、胃肠类癌瘤、原因不明的原发性中枢神经系统癌 (Carcinoma of Unknown Primary，Primary CentralNervous System)、小脑星形细胞瘤、大脑星形细胞瘤 / 恶性神经胶质 瘤、子宫颈癌、儿童期癌症、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性骨髓增生病、结肠癌、结肠直肠癌、皮肤 T 细胞淋巴瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、尤文家族肿瘤、颅外生殖细胞瘤 (Extracranial Germ Cell Tumor)、性腺外生殖细胞瘤、肝外胆管癌、眼内黑色素瘤眼癌、视网膜成神经细胞瘤眼癌 (RetinoblastomaEye Cancer)、胆囊癌、胃癌、胃肠类癌瘤、生殖细胞瘤（例如，颅外、性腺外和卵巢）、妊娠性滋养层细胞瘤、神经胶质瘤（例如，成人、儿童脑干、儿童大脑星形细胞瘤、儿童视通道和下丘脑）、毛细胞性白血病、头与颈癌、肝细胞（肝）癌、何杰金氏淋巴瘤、下咽癌 (hypopharyngeal cancer)、下丘脑和视通路神经胶质瘤、眼内黑色素瘤、胰岛细胞癌（内分泌胰腺）、卡波西氏肉瘤、肾（肾细胞）癌、喉癌、白血病（例如，急性成淋巴细胞的、急性骨髓的、慢性淋巴细胞的、慢性髓细胞性白血病和毛样细胞白血病）、唇和口腔癌、肝癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、淋巴瘤（例如，AIDS 相关性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、表皮 T 细胞淋巴瘤、何杰金氏、非何杰金淋巴瘤和原发性中枢

神经系统淋巴瘤）、特发性巨球蛋白血症、骨恶性纤维组织细胞瘤 / 骨肉瘤、成神经管细胞瘤、黑色素瘤、眼内（眼）黑色素瘤、Merkel 细胞癌、间皮瘤、具有隐蔽原发灶的转移鳞状颈癌、多发性内分泌肿瘤综合征、多发性骨髓瘤 / 浆细胞赘生物 (Plasma Cell Neoplasm)、蕈样霉菌病、骨髓增生异常综合征、骨髓发育异常 (Myelodysplastic)/ 骨髓组织增殖病 (Myeloproliferative Diseases)、髓细胞性白血病、慢性髓细胞样白血病、多发性骨髓瘤、慢性骨髓增生病、鼻腔和鼻窦癌 (Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancer)、鼻咽癌、成神经细胞瘤、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤 / 骨恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤 (Ovarian Germ Cell Tumor)、低恶性度卵巢肿瘤 (Ovarian Low Malignant Potential Tumor)、胰腺癌、胰岛细胞胰腺癌 (Islet Cell Pancreatic Cancer)、鼻窦和鼻腔癌 (Paranasal Sinus and Nasal Cavity Cancer)、甲状旁腺癌、阴茎癌、嗜铬细胞瘤、成松果体细胞瘤、垂体瘤、浆细胞赘生 物 (Plasma Cell Neoplasm)/ 多发性骨髓瘤、胸膜肺胚细胞瘤 (Pleuropulmonary Blastoma)、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞（肾）癌、肾盂和输尿管转移细胞癌 (Renal Pelvisand Ureter Transitional Cell Cancer)、视网膜成神经细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、软组织肉瘤、子宫肉瘤、塞扎里氏综合征、非黑色素瘤皮肤癌、默克尔细胞皮肤癌 (Merkel Cell SkinCarcinoma)、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、皮肤 T 淋巴细胞瘤、睾丸癌、胸腺瘤、胸腺癌、甲状腺癌、妊娠性滋养层细胞瘤、原发部位不明癌、原发部位不明癌、尿道癌、子宫内膜癌 (EndometrialUterine Cancer)、子宫肉瘤、阴道癌、视通路和下丘脑神经胶质瘤、外阴癌 (Vulvar Cancer)、特发性巨球蛋白血症和肾母细胞瘤。

[0162] 4 个不同的研究小组通过放射免疫测定法（“RIA”）或免疫组织化学法（“IHC”）已研究了总共 425 例乳腺癌（大部分是管起源的）和 48 例正常组织或良性样品 (Papa 等人，1993，Cancer Research 53 :3736-40，Happerfield 等人，1997，Journal of Pathology 183 :412-17 ;Ellis 等 人，1998，Breast Cancer Research & Treatment52 :175-84，Lee 等 人，1998，Breast Cancer Research & Treatment47 :295-302，Schnarr 等 人，2000，International Journal ofCancer 89 :506-13)。这些研究表明提高的 IGF-1R 表达 (5-10 倍）与有利的预后和生物标记 (ER+PR+) 相关，暗示着雌激素和 IGF 在良好分化的肿瘤的维持或进展中协同作用。类似地，已显示雌激素是 ER+MCF-7 乳腺癌细胞系的生长和存活所必需的，且在该情况中 I GF-1R 通过雌激素处理上调（在 Ellis 等人，1998，Breast Cancer Research& Treatment 52 :175-84 中进行了综述）。因此，在一个实施方案中，本发明提供了在需要该治疗的受试者中治疗乳腺癌的方法，其包括给受试者施用有效量的此处描述的 IGF-1R 拮抗剂。在另一个实施方案中，所述方法还包括施用激素抑制剂例如雌激素抑制剂。

[0163] 已报导了关于 12 个结肠腺瘤、36 个原发性结肠直肠腺瘤和 27 个对应的转移灶和 34 个相邻的正常组织的汇集的回顾性 IGF-1R IHC 分 析 (Hakam 等人，1999，Human Pathology. 30 :1128-33)。中度至强 IHC 染色的频率似乎随更高的阶段和肿瘤分级度 (0％正常对 93％转移）急剧地增加。该结果与通过 RNA 酶保护测定法（“RPA”）(Freier 等人，1999，Gut 44 :704-08) 进行的 RNA 分析一致。因此，在一个实施方案中，本发明提供了在需要该治疗的受试者中治疗结肠癌的方法，其包括给所述受试者施用有效量的此处描述的 IGF-1R 拮抗剂。

[0164] 40-80 岁的男性中高血浆 IGF-1 和减少的 IGFbp3 与增加的前列腺癌风险相关

(Chan 等人,1998, Science 279 :563-6)。高 IGF-1 与其他癌症的风险相关,所述癌症包括乳腺癌 (Hankinson 等人,1998, Lancet 351 :1393-96)、结肠癌 (Ma 等人,1999, Journal of theNational Cancer Institute 91 :620-25) 和肺癌 (Yu 等人,1999, Journal of the National Cancer Institute 91 :151-56)。在转基因小鼠模型中,IGF-1 在各位置中的过表达促进肿瘤发病率的增加 (Bol 等人,1997,Oncogene 14 :1725-34 ;DiGiovanni 等人,2000, Cancer Research 60 :1561-70 ;DiGiovanni 等人,2000, Proceedings of the National Academy of Sciences of the UnitedStates of America 97 :3455-60, Hadsell 等人,2000,Oncogene 19 :889-98)。这些小鼠研究涉及血清和基质产生的 IGF-1 的作用。因此,在一些实施方案中,本发明提供了治疗需要该治疗的受试者的方法,其包括给所述受试者施用有效量的此处描述的 IGF-1R 的拮抗剂,其中所述拮抗剂抑制 IGF-1 对 IGF-1R 的激活。在另一个实施方案中,所述癌症是前列腺癌、乳腺癌、结肠癌或肺癌。

[0165] 已观察到骨是身体中 IGF-1 的主要来源。因此,在一个方面,本发明提供了用于在受试者的骨中抑制 IGF-1R 的组合物和方法。在一个实施方案中,给受试者施用本发明的 IGF-1R 抑制剂,所述受试者在骨中具有肿瘤或处于发生该肿瘤的风险中。所述肿瘤可以是例如,原发性肿瘤或转移肿瘤。所述治疗任选地还包括给受试者施用一种或多种额外的治疗性和 / 或姑息疗法,例如抗肿瘤疗法 (例如,化学疗法、放射疗法或抗激素疗法) 或抑制骨转换 (bone turnover) 的治疗 (例如, denosumab(Amgen Inc., Thousand Oaks, CA))。

[0166] IGF-2 在许多肿瘤和基质组织中过表达。IGF-2 的水平在原发性肝癌 (Cariani 等人,1988, Cancer Research 48 :6844-49) 和结肠的腺癌 (Freier 等人,1999, Gut 44 :704-08) 中表现特别高 (高至 40 倍)。许多过度生长病症与增加的儿童期肿瘤发病率相关。5 至 10%的具有出生前生长疾病贝克威斯韦德曼氏症 (BWS) 或偏侧发育过度的个体发生肿瘤例如肾胚细胞瘤、肾上腺癌和成神经细胞瘤 (由 Morison 等人,1998, Molecular Medicine Today 4 :110-05 综述)。这些儿童中的肿瘤易感因素似乎是母体 IGF-2 基因印迹的嵌合式丢失、或具有 IGF-2 的亲本染色体臂 (11p) 的加倍。两种改变都可增加 IGF-2 的表达水平。也在肾母细胞瘤中检测到由嵌合式单亲二倍体或 IGF-2 基因印迹的丢失造成的 IGF-2 过表达。即使 IGF-2 基因改变也在一些正常的组织中发生,也没在这些儿童中观察到生长病症,这可能反映受影响的细胞的组织分布。在小鼠中也发生母体 IGF-2 基因的印迹,且 IGF-2 过表达的效应与人的状况一致 (Cariani 等人,1991, Journal of Hepatology 13 :220-26, Schirmacher 等人,1992, Cancer Research 52 :2549-56 ;Harris 等人,1998, Oncogene 16 :203-09)。在转基因表达过量 IGF-2 的的小鼠中,肿瘤和器官巨大症的发病率增加 (Christofori 等人,1994,Nature 369 :414-18,Ward 等人,1994,Proceedings of the National Academy of Sciences ofthe United States of America 91 :10365-9,Wolf 等人,1994,Endocrinology 135 :1877-86,Bates 等人,1995,British Journalof Cancer 72 :1189-93, Hassan 等人,2000, Cancer Research 60 :1070-76)。局部 IGF-2 过表达增加前列腺、乳房、肠、肝和表皮肿瘤的自发出现。使用肝启动子的血浆特异性表达提高了肝细胞癌和淋巴瘤。因此,在一个实施方案中,本发明提供了治疗需要该治疗的受试者的方法,其包括给受试者施用有效量的此处描述的 IGF-1R 的拮抗剂,其中所述拮抗剂抑制 IGF-2 对 IGF-1R 的激活。在另一个实施方案中,所述受试者具有癌症。在另一个实施方案中,所述受试者具有肿 瘤。在另一个实施方案中,所述受试者具有肝癌、结肠腺癌、贝克威斯韦德曼

氏症 (Beckwith-Weidmann Syndrome)、偏侧发育过度、肾胚细胞瘤、肾上腺癌、成神经细胞瘤、母体 IGF-2 基因印迹的嵌合式丢失、亲本染色体臂 (11p) 的加倍、增加的 IGF-2 表达、肿瘤 (例如,前列腺瘤、乳腺瘤、肠肿瘤、肝肿瘤、表皮肿瘤或肾母细胞瘤)、器官巨大症、肝细胞癌或淋巴瘤。

[0167] 在另一个方面,本发明提供了预防或抑制癌症扩散至身体的另一部分或治疗已扩散至身体的另一部分的癌症的方法。在一个实施方案中,癌症已扩散至局部淋巴结。在另一个实施方案中,所述癌症是转移性的。原发性肿瘤可以是任何种类的肿瘤,例如,腺癌肿瘤 (例如,前列腺腺癌肿瘤、乳腺癌肿瘤、或肾细胞癌肿瘤)、非小细胞或小细胞肺癌肿瘤、甲状腺癌肿瘤等。转移肿瘤的位置可以是身体中的任何位置。其可以在例如骨、淋巴系统、肺、大脑、眼、皮肤、胰腺、或肝中。在一个特定的实施方案中,用有效量的本发明的 IGF-1R 抑制性组合物治疗具有肿瘤疾病的受试者以阻止原发性肿瘤转移。在另一个特定的实施方案中,用有效量的本发明 IGF-1R 抑制性组合物治疗具有原发性肿瘤的受试者以抑制原发性肿瘤转移。在另一个特定的实施方案中,用有效量的本发明的 IGF-1R 抑制性组合物治疗具有转移肿瘤的受试者以抑制继发性肿瘤的生长或扩散。在另一个特定的实施方案中,用有效量的本发明的 IGF-1R 抑制性组合物治疗具有转移肿瘤的受试者以使继发性肿瘤的大小减小。在其他特定的实施方案中,原发性肿瘤是腺癌肿瘤、非小细胞肺肿瘤、小细胞肺肿瘤、或甲状腺癌。在另一个特定的实施方案中,所述转移肿瘤在骨中。在另一个特定的实施方案中,阻止或抑制转移肿瘤在骨中形成。在另一个明确确定的实施方案中,所述方法包括用本发明的 IGF-1R 抑制性组合物和一种或多种其他治疗法 (例如,杀死或抑制癌细胞生长的治疗法,例如放射疗法、激素疗法或化学疗法,或抑制骨转换的治疗剂,例如 denosumab) 治疗受试者,此处提供其非限定性实例。一种或多种其他的疗法可包括,例如受试者的特定病症的护理和 / 或姑息护理的标准。

[0168] 不束缚于任何特定的理论,肿瘤细胞似乎依赖于 PI3 激酶 /Akt 信号转导途径以抗化学疗法、放射疗法和抗激素疗法的编程性细胞死亡诱导性活性。因此,在一个实施方案中,本发明提供了治疗需要该治疗的受试者的方法,其包括给所述受试者施用本发明的 IGF-1R 拮抗剂和化学疗法、放射疗法和 / 或抗激素疗法。通过反义技术和显性失活突变 (dominant negative mutations),该概念已在细胞培养物模型和啮齿动物肿瘤模型中通过实验得到验证 (由 Baserga 等人,1997, Biochimica et Biophysica Acta 1332 : F105-26, Baserga, 2000, Oncogene 19 :5574-81 综述)。在一个实施方案中,化学治疗剂选自有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、嵌入性抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、抗存活剂、生物学反应修饰剂、抗激素药例如抗雄激素和抗血管生成剂。

[0169] 可与本发明的 IGF-1 受体抑制剂一起施用的化学治疗剂的一个实例是 CPT-11。CPT-11(盐酸伊立替康三水合物) 是喜树碱 (植物生物碱) 的半合成的、水溶性衍生物。CPT-11 和称为 SN38 的相关代谢产物抑制拓扑异构酶 1(TOPO1)。该酶在 DNA 中引入允许解旋从而允许 DNA 复制进行的可逆的单链断裂。TOPO1 的抑制阻止了 DNA 复制后单链断裂的再连接,从而导致增加的染色体断裂。该 DNA 破坏通过由 p53 和监控基因组完整性的其他系统的作用产生的编程性细胞死亡促进细胞死亡。CPT-11 的细胞毒性效应通常限制在正在复制 DNA(S 期) 的细胞中。静息细胞大多不受影响。

[0170] 在另一个实施方案中，本发明提供了以有效量的本发明的 IGF-1R 拮抗剂和有效量的细胞编程性死亡诱导剂治疗需要其的受试者的方法。

[0171] 在另一个实施方案中，抗血管生成剂例如 MMP-2（基质金属蛋白酶 2）抑制剂、MMP-9（基质金属蛋白酶 9）抑制剂和 / 或 COX-II（环加氧酶 II）抑制剂与本发明的化合物一起使用。有用的 COX-II 抑制剂的实例包括 CELEBREX™(alecoxib)、BEXTRA™（伐地考昔）和 VIOXX™（罗非考昔）。有用的基质金属蛋白酶抑制剂的实例描述于 WO 96/33172（1996 年 10 月 24 日公布的）、WO 96/27583（1996 年 3 月 7 日公布的）、欧洲专利申请 No.97304971.1（1997 年 7 月 8 日提交的）、欧洲专利申请 No.99308617.2（1999 年 10 月 29 日提交的）、WO 98/07697（1998 年 2 月 26 日公布的）、WO 98/03516（1998 年 1 月 29 日公布的）、WO98/34918（1998 年 8 月 13 日公布的）、WO 98/34915（1998 年 8 月 13 日公布的）、WO 98/33768（1998 年 8 月 6 日公布的）、WO 98/30566（1998 年 7 月 16 日公布的）、欧洲专利公开 No.606,046（1994 年 7 月 13 公布的）、欧洲专利公开 No.931,788（1999 年 7 月 28 日公布的）、WO 90/05719（1990 年 5 月 31 日公布的）、WO 99/52910（1999 年 10 月 21 日公布的）、WO 99/52889（1999 年 10 月 21 日公布的）、WO99/29667（1999 年 6 月 17 日公布的）、PCT 国际申请 PCT/IB98/01113（1998 年 7 月 21 日提交的）、欧洲专利申请 No.99302232.1（1999 年 3 月 25 日提交的）、大不列颠专利申请号 9912961.1（1999 年 6 月 31 日提交的）、美国临时申请 No.60/148,464（1999 年 8 月 12 日提交的）、美国专利 No.5,863,949（1999 年 1 月 26 日颁布的）、美国专利 No.5,861,510（1999 年 1 月 19 日颁布的）和欧洲专利公开 780,386（1997 年 6 月 25 日公布的），其所有在此以其全文引用作为参考。在一个实施方案中，MMP 抑制剂是不显示关节痛的抑制剂。在另一个实施方案中，所述 MMP 抑制剂，相对于其他基质金属蛋白酶（即，MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12 和 MMP-13），选择性地抑制 MMP-2 和 / 或 MMP-9。用于本发明的 MMP 抑制剂的一些特定实例是 AG-3340、RO 32-3555、RS 13-0830 和下列列表中引述的化合物：3-[[4-(4- 氟 - 苯氧基)- 苯磺酰]-(1- 羟基氨甲酰基 - 环戊基)- 氨基]- 丙酸；3- 外 (exo)-3-[4-(4- 氟 - 苯氧基)- 苯磺酰氨基]-8- 氧杂 - 二环 [3.2.1] 辛烷 -3- 羧酸羟基酰胺；(2R,3R)1-[4-(2- 氯 -4- 氟 - 苯甲氧基)-- 苯磺酰]-3- 羟基 -3- 甲基 - 哌啶 -2- 羧酸羟基酰胺；4-[4-(4- 氟 - 苯氧基)-- 苯磺酰氨基]- 四氢 - 吡喃 -4- 羧酸羟基酰胺；3-[[4-(4- 氟 - 苯氧基)- 苯磺酰 - 基]-(1- 羟基氨甲酰基 - 环丁基)- 氨基]- 丙酸；4-[4-(4- 氯 - 苯氧基)- 苯磺酰氨基]- 四氢 - 吡喃 -4- 羧酸羟 基酰胺；(R)3-[4-(4- 氯 - 苯氧基)-- 苯磺酰氨基]- 四氢 - 吡喃 -3- 羧酸羟基酰胺；(2R,3R)1-[4-(4- 氟 -2- 甲基 - 苯甲氧基)- 苯磺酰]-3- 羟基 -3- 甲基 - 哌啶 -2- 羧酸羟基酰胺；3-[[4-(4- 氟 - 苯氧基)- 苯磺酰]-(1- 羟基氨甲酰基 -1- 甲基 - 乙基)- 氨基]- 丙酸；3-[[4-(4- 氟 - 苯氧基)- 苯磺酰]-(4- 羟基氨甲酰基 - 四氢 - 吡喃 -4- 基)- 氨基]- 丙酸；3- 外 -3-[4-(4- 氯 - 苯氧基)- 苯磺酰氨基]-8- 氧杂 - 二环 [3.2.1] 辛烷 -3- 羧酸羟基酰胺；3- 内 (endo)-3-[4-(4- 氟 - 苯氧基)- 苯磺酰氨基]-8- 氧杂 - 二环 [3.2.1] 辛烷 -3- 羧酸羟基酰胺；和 (R)3-[4-(4- 氟 - 苯氧基)- 苯磺酰氨基]- 四氢 - 呋喃 -3- 羧酸羟基酰胺；和所述化合物的药物可接受的盐、溶剂化物、衍生物或其他制剂。

[0172] 失活 PETN 基因产物的散发性突变在大多数人癌症中发生相对频繁 (Yamada 等人，2001，J Cell Sci 114：2375-82，Hill 等人，2002，Pharmacol Therapeut 93：243-51)。PTEN 的丢失通过丧失下调始于 IGF-1R 和其他来源的刺激信号的能力保持 Akt 磷酸化状态。p53

肿瘤抑制剂的状态也影响 IGF-1R 信号转导系统的活性。在基态，由 p53 通过间接机制抑制 IGF-1R 的基础或组成型转录。Akt 的激活提高了 mdm2 的磷酸化，该磷酸化的 mdm2 结合 p53 肿瘤抑制子并促进其降解 (Mayo 等人，2002，TIBS 27 :462-67)，从而导致增加的 IGF-1R 表达。当通过突变使 p53 失活时观察到相似的结果。当在 Saos-2（人骨肉瘤细胞系）和 RD（横纹肌肉瘤细胞系）中短暂表达时，野生型 p53 能够抑制共转染的 IGF-1R 启动子构建体的活性，而来源于肿瘤的 p53 的突变体形式不具有作用。有人提出增加的 IGF-1R 水平提高对编程性细胞死亡（该死亡与恶性肿瘤细胞中的 p53 的丢失相关）的抗性 (Werner 等人，2000，Cell Mol Life Sci 57 :932-42)。因此在一个实施方案中，本发明提供了在需要其的受试者中治疗癌症的方法，其包括给所述受试者施用有效量的此处描述的 IGF-1R 拮抗剂，其中所述癌症的特征在于具有减少的 p53 的表达或活性的细胞。

[0173] 也已显示 WT1（成尔姆氏肾肿瘤抑制子 1 蛋白）结合和抑制 IGF-1R 启动子。因此，在一个实施方案中，本发明提供了在需要该治疗的受 试者中治疗癌症病症的方法，其包括给所述受试者施用有效量的此处描述的 IGF-1R 拮抗剂，其中所述癌症病症的特征在于减少的 WT1 的表达或活性。

[0174] 已显示在确定的培养条件下，正常成纤维细胞的增殖需要 IGF 和基质生长因子（例如 PDGF、EGF）的组合作用以增加 Ras/Raf/Map 激酶和促进细胞周期进入 (G0 至 G1 的转换）。来源于 IGF-1R(-/-) 小鼠的成纤维细胞不对单独的生长因子或大多数致癌基因（例如致癌性 Ras) 作出反应，所数生长因子或致癌基因激活 Ras/Raf/Map 激酶途径。因此，在一个实施方案中，本发明提供了治疗需要该治疗的受试者的方法，其包括给所述受试者施用此处描述的 IGF-1R 拮抗剂和靶向生长因子和 / 或生长因子受体的试剂例如生长因子受体酪氨酸激酶例如 EGFR、HER-2、bcr-abl、VEGFR、Kit、raf、mTOR、CDK1/2、VEGFR2、PKCβ、Mek 和 / 或 KDR。靶向这些生长因子和 / 或受体的分子的实例包括 panitumumab(Abgenix，Fremont，CA/Amgen，Thousand Oaks，CA)、HERCEPTIN™(Genentech，South San Francisco，CA)、GLEEVEC™(Novartis，East Hanover，NJ)、IRESSA™(AstraZeneca，Wilmington，DE)、ERBITUX™(ImClone，New York，NY)、AVASTIN™，(Genentech)、PTK787(Novartis)、SU11248(Pfizer，New York，NY)、TARCEVA™(OSIPharmaceuticals，Melville，NY)、43-9006(Bayer，West Haven，CT)、CCI-779(Wyeth，Madison，NJ)、RAD001(Novartis)、BMS-387032(Bristol-Myers Squibb，New York，NY)、IMC-1C11(ImClone)、LY333531(Eli Lilly，Indianapolis，IN)、PD 184352(Pfizer)、2C4(Genentech) 和 GW2016(GlaxoSmithKline，Research TrianglePark，NC)。

[0175] 已由 (Novak 等人，2003，Insulin-Like Growth Factors andHematological Malignancies in Insulin-Like Growth Factors，LeRoith 等人，ed.s，Landes Bioscience) 等人综述了 IGF-1R 在血液恶性肿瘤中的作用。通过例如 IGF-1R 单克隆抗体阻止培养中的转化细胞生长的能力证明 IGF-1R 在血液恶性肿瘤中的功能作用。已发现 IGF-I 增强新分离的人急性骨髓性白血病和急性成淋巴细胞性白血病胚细胞 (acute lymphoblastic leukemia blast) 的生长。关于 T 细胞恶性肿瘤，已显示 IGF-I 影响具有前 T 细胞表型的鼠类淋巴瘤细胞的生长，发现未成熟和成熟的原代人 T 谱系急性成淋巴细胞性白血病细胞表达大量的 IGF-1R。因此，在一个实施方案中，本发明提供了在需要其的受试者中治疗血液恶性肿瘤的方法，其包括给所述受试者施用此处描述的 IGF-1R 的拮抗

剂。在另一个实施方案中，所述恶性肿瘤是急性骨髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病或T细胞恶性肿瘤。

[0176] 在另一个方面，本发明提供了鉴定更可能从使用本发明的组合物和/或方法的治疗中受益的受试者的方法。这些方法可使护理人员更好地对特定受试者的需要制定治疗方案和减少无效或反效果疗程的可能性。在一个实施方案中，本发明提供了确定受试者是否是使用此处描述的组合物或方法进行治疗的候选者的方法，所述方法包括确定所述受试者中的靶细胞类型是否表达IGF-1R，其中如果所述靶细胞类型表达IGF-1R，那么所述受试者是疗法的候选者。在另一个实施方案中，本发明包括确定每靶细胞中IGF-1R分子的近似平均数，其中每细胞10^2、10^3、10^4、10^5或10^6个IGF-1R表明受试者是疗法的候选者。可使用本领域已知的任何技术，例如通过用IGF-1R结合分子对包含所述靶细胞类型的细胞的样品进行染色，然后检测结合至样品的IGF-1R结合分子的量来确定每靶细胞中IGF-1R分子的近似平均数目，其中所检测的IGF-1R结合分子的量与样品中IGF-1R分子的平均数目成比例。在另一个实施方案中，所述方法包括将每靶细胞IGF-1R分子的近似平均数目与参照标准进行比较，其中如果每靶细胞IGF-1R分子的近似平均数目比参照标准大时，那么所述受试者更可能从使用本发明的组合物和/或方法的治疗中受益。在另一个实施方案中，所述靶细胞是癌细胞类型。在另一个实施方案中，所述靶细胞类型是结肠癌细胞类型、乳腺癌细胞类型、NSCLC细胞类型或白血病细胞类型。

[0177] 在另一个实施方案中，通过检测靶细胞类型或靶细胞类型层(stratum)中的IGF-1和/或IGF-2来鉴定作为治疗的候选者的受 试者。在另一个实施方案中，所述靶细胞类型是癌细胞类型。在另一个实施方案中，所述靶细胞类型是结肠癌细胞类型、乳腺癌细胞类型、NSCLC细胞类型或白血病细胞类型。

[0178] 在另一个实施方案中，通过在靶细胞类型中检测IGF-1R介导的信号转导的活性鉴定作为治疗的候选者的受试者，其中靶细胞类型中的IGF-1R介导的信号转导表明所述受试者是治疗的候选者。可就IGF-1R依赖性变化而被监控的分子的实例显示于图10中，所述分子是例如PI3/Akt途径中的分子，例如IGF-1R、IRS接头(adapter)、Akt等。可就例如磷酸化状态例如磷酸化的增加对这些分子进行监控。已充分发展了识别这些蛋白标记的激活形式的磷酸特异性抗体(Phosphospecific antibody)，并且已证明这些试剂对于实验系统中的免疫印迹检测是可靠的。

[0179] 也可在例如美容疗法中、兽医疗法中使用本发明的组合物和/或方法以增加寿命、治疗生殖缺陷和治疗多种生长相关性病症。

[0180] 抗原结合蛋白的治疗方法和施用

[0181] 此处提供的某些方法包括给受试者施用结合IGF-1R的抗原结合蛋白，从而减少在特定病症中起作用的IGF-1诱导的生物学反应。在特定的实施方案中，本发明的方法包括例如通过给受试者施用或通过以离体的方法将内源IGF-1R与IGF-1R结合性抗原结合蛋白接触。

[0182] 术语“治疗”包括减轻或预防病症的至少一种症状或其他方面或减轻疾病严重度等。对于构建可行的治疗剂，抗原结合蛋白不需要实现完全治愈或根除疾病的每一个症状或表现。正如在相关领域内所承认的，用作治疗剂的药物可减少给定的疾病状态的严重度，但不需要消除疾病的每一个表现而被当作有用的治疗剂。类似地，为了构建可行的预防药，

预防性施用的疗法不必在预防病症的发病中完全有效。仅仅减轻疾病的影响（例如，通过减少其症状的数目或严重度，或通过增加另一种疗法的有效性，或通过产生另一种有益效果）或减少疾病将在受试者中发生或恶化的可能性就足够了。本发明的一个实施方 案涉及方法，所述方法包括以足以诱导高于反映特定病症的严重度的指标的基线的持续的改善的量和时间给患者施用 IGF-1R 拮抗剂。

[0183] 正如在相关领域内所理解的，以适合于适应症的方式给受试者施用包含本发明的分子的药物组合物。可通过任何合适的技术，包括但不限于胃肠外、局部途径或通过吸入施用药物组合物。如果进行注射，可通过关节内、静脉内、肌内、伤口内、腹膜内或皮下途径，通过推注或连续输注施用药物组合物。涉及在例如疾病或受伤的位置的局部施用，如透皮给药和从植入物的持续释放。通过吸入进行的递送包括，例如，鼻或口的吸入，喷雾器的使用，以气雾剂形式进行的拮抗剂的吸入等。其他选择包括滴眼剂；口服制剂，包括丸剂、糖浆剂、锭剂或嚼胶 (chewing gum)；和局部制剂例如洗剂、凝胶剂、喷雾剂和软膏剂。

[0184] 也涉及以离体方法使用抗原结合蛋白。例如，可将患者的血液或其他体液离体地与结合 IGF-1R 的抗原结合蛋白接触。可将抗原结合蛋白结合至合适的不溶性基质或固体支持材料。

[0185] 有利地，以包含一种或多种额外的组分例如生理可接受的载体、赋形剂或稀释剂的组合物形式施用抗原结合蛋白。任选地，所述组合物额外地包含一种或多种生理活性剂，例如第二 IGF-1 受体抑制性物质、抗血管生成物质、化疗物质、止痛物质等，此处提供了非排他性实例。在各种特定的实施方案中，所述组合物，除了 IGF-1R 结合性抗原结合蛋白外，还包含 1、2、3、4、5 或 6 种生理活性剂。

[0186] 在一个实施方案中，药物组合物包含本发明的抗原结合蛋白和一种或多种物质，所述物质选自缓冲剂、抗氧化剂例如抗坏血酸、低分子量多肽（例如具有少于 10 个氨基酸的多肽）、蛋白、氨基酸、糖例如葡萄糖、蔗糖或糊精、螯合剂例如 EDTA、谷胱甘肽、稳定剂和赋形剂。中性缓冲盐或与同种的血清白蛋白混合的盐是合适的稀释剂的实例。根据合适的工业标准，也可加入防腐剂例如苯甲醇。可使用合适的赋形剂溶液（例如，蔗糖）作为稀释剂将所述组合物配制为冻干剂 (lyophilizate)。合适的组分在使用的剂量和浓度上对接受者是无 害的。可用于药物制剂的组分的其他实例示于 Remington’sPharmaceutical Sciences，第 16 版 (1980) 和第 20 版 (2000)，MackPublishing Company，Easton，PA。

[0187] 由医生使用的试剂盒包括本发明的 IGF-1 受体抑制性物质和用于治疗此处描述的任何病症的标签或其他说明书。在一个实施方案中，所述试剂盒包括一种或多种 IGF-1R 结合性抗原结合蛋白的无菌制剂，该制剂可以以上面公开的组合物的形式存在，且可存在于一个或多个药瓶中。

[0188] 施用的剂量和频率可根据这些因素如给药途径、使用的特定抗原结合蛋白、被治疗的疾病的性质和严重度、所述疾病是急性的还是慢性的以及受试者的身材大小和一般身体状况而变化。可通过相关领域内例如在可包括剂量递增研究的临床试验中已知的方法确定合适的剂量。

[0189] 可在例如一段时间内按一定间隔例如一次或多次地施用本发明的 IGF-1 受体抑制性物质。在特定的实施方案，在至少一个月或更长的时间例如 1、2 或 3 个月或甚至无限期的时期内施用抗原结合蛋白。为了治疗慢性病症，长期治疗通常是最有效的。然而，为了

治疗急性病症，更短的时期例如 1 至 6 周的施用可以是足够的。一般地，施用抗原结合蛋白直至患者表现高于所选指标的基线水平的医疗相关程度的改善。

[0190] 本发明的特定实施方案包括以从每天每 Kg 受试者体重大约 1ng（“1ng/kg/ 天”）的抗原结合蛋白至大约 10mg/kg/ 天，更优选地从大约 500ng/kg/ 天至大约 5mg/kg/ 天，最优选地从大约 5μg/kg/ 天至大约 2mg/kg/ 天的剂量给受试者施用抗原结合蛋白。在其他实施方案中，每周一次、每周每次或每周三次或多次给成人施用抗原结合蛋白以治疗 IGF-1 和 / 或 IGF-2 介导的疾病、病状或病症，例如此处公开的医学病症。如果进行注射，每成人剂量的抗原结合蛋白的有效量可在 1-20mg/m^2 的范围内变动，优选地为大约 5-12mg/m^2。可选择地，可施用平台剂量 (flat dose)；所述量可在 5-100mg/ 剂的范围内变动。 平台剂量的一个范围是每剂大约 20-30mg。在本发明的一个实施方案中，通过注射重复施用 25mg/ 剂的平台剂量。如果使用除了注射以外的施用途径，根据标准的医疗实践适当地调整剂量。治疗方案的一个实例包括在至少三周的时期内每周一至三次注射大约 20-30mg 的抗原结合蛋白的剂量，虽然更长时期的治疗可能是诱导想要的改善程度所必需的。对于儿科受试者（年龄 4-17 岁），一个示例性合适的方案包括皮下注射 0.4mg/kg，至多 25mg 的抗原结合蛋白的最大剂量，每周给药 2 或 3 次。

[0191] 此处提供的方法的特定实施方案包括每周一次或两次皮下注射从 0.5mg 至 10mg，优选地从 3 至 5mg 的抗原结合蛋白。另一个实施方案涉及每周一次的 3 或更多 mg 的抗原结合蛋白的肺部给药（例如，通过喷雾器）。

[0192] 此处提供的治疗方案的实例包括每周一次以 1.5 至 3mg 的剂量皮下注射抗原结合蛋白以治疗其中 IGF-1R 信号转导起作用的病症。此处提供了这些病症的实例，包括例如癌症、肢端肥大症和其他过度生长病症、糖尿病、肥胖症、黄斑变性和衰老。持续进行抗原结合蛋白每周一次的施用直至获得想要的结果，例如受试者的症状消退。当需要时可继续进行治疗，或可选择地，可施用维持剂量。

[0193] 此处提供的治疗方案的其他实例包括皮下或静脉内施用每千克受试者体重 1、3、5、6、7、8、9、10、11、12、15 或 20 毫克 (mg/kg) 本发明的 IGF-1R 抑制剂的剂量。可一次将所述剂量给受试者施用，或以一定的间隔不止一次地例如每天一次、每周三次、每周两次、每周一次、每月三次、每月二次、每月一次、每二月一次、每三月一次、每六月一次或每年一次地给受试者施用。可在治疗过程中改变或变化治疗的持续时间和对剂量和 / 或治疗频率的任何改变、以满足受试者的特定需要。

[0194] 在另一个实施方案中，以足以诱导至少一个指标的改善，优选地持续改善的量和时间施用抗原结合蛋白，所述指标反映被治疗的病症的严重度。可评估反映受试者的病症、疾病或病状的各种指标以确定 治疗的量和时间是否充足。这些指标包括，例如，临床上承认的疾病严重度、症状或所述病症的表现的指标。在一个实施方案中，如果受试者在至少两个相隔 2 至 4 周的时期展示改善则所述改善被认为是持续的。一般由可基于征候 (sign)、症状、活组织检查或其他检测结果作出该确定和也可使用发给受试者的问卷（例如经设计用于给定的疾病的生活质量调查表）的医生确定改善的程度。

[0195] 提高的 IGF-1 和 / 或 IGF-2 水平与许多病症相关，所述病症包括例如癌症（例如，肺、前列腺、乳腺和结肠癌）和肢端肥大症以及其他过度生长病症（例如，体格高的儿童 (constitutionally tallchildren)）。可筛查具有给定的病症的受试者以鉴定具有提

高的 IGF-1 和 / 或 IGF-2 水平的个体，从而鉴定可从使用 IGF-1R 结合性抗原结合蛋白的治疗中获得最大益处的受试者。因此，此处提供的治疗任选地包括测量受试者的 IGF-1 和 / 或 IGF-2 水平的第一步骤。可给受试者施用抗原结合蛋白，在所述受试者中，IGF-1 和 / 或 IGF-2 的水平被提高至高于正常水平。在一个实施方案中，本发明提供了治疗过度生长病症（例如，肢端肥大症）的方法，所述方法包括给需要其的受试者施用本发明的抗原结合蛋白和培维索孟。

[0196] 可在使用抗原结合蛋白的治疗之前、期间和 / 或之后监控受试者的 IGF-1 和 / 或 IGF-2 水平以检测其水平的变化（如果有的话）。对于一些病症，提高的 IGF-1 和 / 或 IGF-2 水平的发生率可随这些因素如疾病的阶段或疾病的特定形式而变化。可使用已知的技术测量例如受试者血清中的 IGF-1 和 / 或 IGF-2 水平。可使用任何合适的技术例如 ELISA 测量血液样品中的 IGF-1 和 / 或 IGF-2 水平。

[0197] 本发明的方法和组合物的特定实施方案包括使用抗原结合蛋白和一种或多种额外的 IGF-1R 拮抗剂，例如两种或更多种本发明的抗原结合蛋白或本发明的抗原结合蛋白和一种或多种其他 IGF-1R 拮抗剂。在其他实施方案中，单独地或与用于治疗患者所遭受的病症的其他药物一起施用抗原结合蛋白。这些药物的实例包括蛋白质和非蛋白质药物。当共施用多种治疗剂时，相应地调整剂量，如在相关领域内 所承认的。“共施用”和组合疗法不限于同时施用，其还包括这样的治疗方案，在所述治疗方案中在包括给患者至少施用一种其他治疗剂的治疗过程中至少施用一次抗原结合蛋白。

[0198] 可与抗原结合蛋白一起共施用的其他试剂的实例是根据被治疗的特定病症选择的其他抗原结合蛋白或治疗性多肽。可选择地，用于治疗上述特定病症中的一种的非蛋白质药物可与 IGF-1R 拮抗剂共施用。

[0199] 组合疗法

[0200] 在另一方面，本发明提供了用 IGF-1R 抑制性抗原结合蛋白和一种或多种其他疗法治疗受试者的方法。在一个实施方案中，这样的组合疗法通过例如攻击肿瘤的多个位置或分子靶获得协同或累加效应。可与本发明一起使用的组合疗法类型包括抑制或激活（适当时）单个疾病相关性途径中的多个节点、靶细胞中的多个途径和靶组织内（例如，肿瘤内）的多种细胞类型。例如，本发明的 IGF-1R 抑制剂可与抑制 IGF-1、促进细胞编程性死亡、抑制血管发生或抑制巨噬细胞的疗法组合。在另一个实施方案中，当单独使用时不能引起治疗上想要的效果的靶向药物可用于例如使癌细胞致敏或提高其他药物的治疗效果。在另一个实施方案中，本发明的 IGF-1R 抑制剂与细胞毒性药物或诱导编程性细胞死亡的其他靶向药物一起使用。在另一个实施方案中，将 IGF-1R 抑制剂与抑制不同的靶（该靶参与细胞生存）（例如，PKB、mTOR）、不同的受体酪氨酸激酶（例如，ErbB1、ErbB2、c-Met、c-kit）或不同的细胞类型（例如，KDR 抑制剂、c-fms）的一种或多种药物一起使用。在另一个实施方案中，向现有的用于特定病症的护理标准中加入本发明的 IGF-1R 抑制剂。治疗剂的实例包括，但不限于，吉西他滨、泰素、泰索帝和 CPT-11。

[0201] 在另一个实施方案中，组合治疗方法包括给受试者施用 2、3、4、5、6 或更多种此处描述的 IGF-1R 激动剂或拮抗剂。在另一个实施方案中，所述方法包括给受试者施用一起抑制或激活（直接或间接地）IGF-1R 介导的信号转导的两种或更多种疗法。这些方法的实例包括使 用两种或更多种 IGF-1R 抑制性抗原结合蛋白的组合、IGF-1R 抑制性抗原结合蛋

白和一种或多种其他 IGF-1、IGF-2、和 / 或 IGF-1R 激动剂或拮抗剂（例如，IGF-1 和 / 或 IGF-2 结合多肽、IGF-1R 结合多肽、IGF-1 和 / 或 IGF-2 衍生物、抗 IGF-1 和 / 或 IGF-2 抗体、抗 IGF-1、IGF-2 和 / 或 IGF-1R 的反义核酸或结合 IGF-1、IGF-2 和 / 或 IGF-1R 多肽或核酸的其他分子）的组合或 IGF-1R 抑制性抗原结合蛋白和一种或多种其他疗法（例如，手术、超声、放射疗法、化学疗法或使用其它抗癌剂的疗法），例如美国专利 5,473,054(1995 年 12 月 5 日颁布的）、6,051,593(2000 年 4 月 18 日颁布的）、6,084,085(2000 年 7 月 4 日颁布的）、6,506,763(2003 年 1 月 14 日颁布的）、美国专利申请公开号 03/0092631(2003 年 5 月 15 日公布的）、03/0165502(2003 年 9 月 4 日公布的）、03/0235582(2003 年 12 月 25 日公布的）、04/0886503(2004 年 5 月 6 日公布的）、05/0272637(2005 年 12 月 8 日公布的）、PCT 公开系列号 WO 99/60023(1999 年 11 月 25 日公布的）、WO02/053596(2002 年 7 月 11 日公布的）、WO 02/072780(2002 年 9 月 19 日公布的）、WO 03/027246(2003 年 3 月 3 日公布的）、WO 03/020698(2003 年 3 月 13 日公布的）、WO 03/059951(2003 年 7 月 24 日公布的）、WO 03/100008(2003 年 12 月 4 日公布的）、WO 03/106621(2003 年 12 月 24 日公布的）、WO 04/071529(2004 年 8 月 26 日公布的）、WO 04/083248(2004 年 9 月 30 日公布的）、WO 04/087756(2004 年 10 月 14 日公布的）、WO 05/112969(2005 年 12 月 1 日公布的）、Kull 等人，1983，J Biol Chem 258 :6561-66，Flier 等人，1986，Proc NatlAcad Sci USA 83 :664-668，Conover 等人，1987，J Cell Physiol133 :560-66，Rohlik 等人，1987，Biochem Biophys Res Comm149 :276-81，Arteaga 等 人，1989，J Clinical Investigation84 :1418-23，Arteaga 等人，1989，Cancer Res 49 :6237-41，Gansler 等人，1989，American J Pathol 135 :961-66，Gustafson 等人，1990，J Biol Chem 265 :18663-67，Steele-Perkins 等人，1990，BiochemBiophys Res Comm 171 :1244-51，Cullen 等人，1992，Mol Endocrinol 6 :91-100，Soos 等人，1992，J Biol Chem 267 :12955-63，Xiong 等人，1992，Proc Natl Acad Sci USA 89 :5356-60，Brunner 等人，1993，Euro J Cancer 29A :562-69，Furlanetto 等人，1993，Cancer Res53 :2522-26，Li 等人，1993，Biochem Biophys Res Comm 196 :92-98，Kalebic 等人，1994，Cancer Res 54 :5531-34，Lahm 等人，1994，IntlJ Cancer 58 :452-59，Zia 等人，1996，J Cell Biochem Supp 24 :269-75，Jansson 等人，1997，J Biol Chem 272 :8189-97，Scotlandi 等 人，1998，Cancer Res 58 :4127-31，Logie 等 人，1999，Li 等 人，2000，Cancer Immunol Immunotherapy 49 :243-52，J Mol Endocrinol23 :23-32，De Meyts 等人，2002，Nature Reviews 1 :769-83，Hailey 等人，2002，Mol Cancer Therapeutics 1 :1349-53，Maloney 等 人，2003，Cancer Research 63 :5073-83，Burtrum 等 人，2003，CancerResearch 63 :8912-21，和 Karavitaki 等人，2004，Hormones 3 :27-36，（各自在此以其全文引用作为参考）中描述的疗法，可将所述疗法用于本发明的方法和组合物。此外，一种或多种抗 IGF-1R 抗体或抗体衍生物可与一种或多种分子或其他疗法一起使用，其中所述其他分子和 / 或疗法不直接结合或影响 IGF-1R、IGF-1 或 IGF-2，但其组合对于治疗或预防病症，例如癌症或过度生长病症（例如肢端肥大症）是有效的。在一个实施方案中，一种或多种分子和 / 或疗法治疗或预防在治疗过程中由一种或多种其他分子或疗法引起的病症，例如恶心、疲劳、秃发症、恶病质、失眠症等。在当使用分子和 / 或其他疗法的组合时的每一种情况下，可以任何顺序，在任何长度的有效时期内施用例如同时、连续或交替地施用个体分子和 / 或疗法。在一个实施方案中，治疗的方法包括在开始第二疗程前用一种分子

或其他疗法完成第一疗程。第一疗程结束和第二疗程开始之间的时间长度可以是允许总的治疗过程是有效的任何时间长度例如数秒、数分钟、数小时、数天、数周、数月或甚至数年。

[0202] 在另一个实施方案中，所述方法包括施用一种或多种此处描述的 IGF-1R 拮抗剂和一种或多种其他疗法（例如，治疗性疗法或姑息疗 法），例如抗癌疗法（例如手术、超声、放射疗法、化学疗法或使用其它抗癌剂的疗法）。当所述方法包括给受试者施用不止一种疗法时，要理解施用的顺序、时间安排、次数、浓度和体积只受到医疗要求和疗法的局限性限制，即可将两种疗法例如同时、连续、交替或按照任何其他的方案给受试者施用。可与此处描述的 IGF-1R 拮抗剂一起施用的试剂的实例包括，但不限于，嗜中性白细胞增强剂 (neutrophil-boosting agent)、伊立替康 (irinothecan)、SN-38、吉西他滨、herstatin 或 IGF-1R 结合性 herstatin 衍生物（例如美国专利申请 05/0272637 中所描述的）、 **AVASTIN®** (Genentech, South SanFrancisco, CA)、 **HERCEPTIN®** (Genentech)、 **RITUXAN®** (Genentech)、 **ARIMIDEX®** (AstraZeneca, Wilmington, DE)、 **IRESSA®** (AstraZeneca)、 **BEXXAR®** (Corixa, Seattle, WA)、 **ZEVALIN®** (Biogen Idec, Cambridge, MA)、 **ERBITUX®** (Imclone Systems Inc., New York, NY)、 **GEMZAR®** (EliLilly and Co., Indianapolis, IN)、 **CAMPTOSAR®** (Pfizer, New York, NY)、 **GLEEVEC®** (Novartis)、SU-11248(Pfizer)、BMS-354825(Bristol-Myers Squibb)、panitumumab(Abgenix, Fremont, CA/Amgen Inc., Thousand Oaks, CA) 和 denosumab(Amgen Inc., Thousand Oaks, CA)。

[0203] 下列实施例，实际的和预期的 (prophetic)，都是为了举例说明本发明的特定实施方案或特征而提供的且不限定其范围。

[0204] 实施例 1 :抗体的制备

[0205] 本实施例演示了制备识别 IGF-1 受体的抗体的方法。IGF-1 受体多肽可在通过常规方法产生单克隆抗体中用作免疫原。人们认识到，各种形式的多肽例如全长蛋白、其片段、其融合蛋白例如 Fc 融合蛋白、在细胞表面表达重组蛋白的细胞等可用作免疫原。

[0206] 为概述这样的方法的实例，将在完全弗氏佐剂中乳化的 IGF-1R 免疫原以 10-100μl 范围内变动的量皮下注射入 Lewis 大鼠。3 周后，用在不完全弗氏佐剂中乳化的额外免疫原加强免疫的动物，此后每 3 周加强一次。通过眼球后放血 (retro-orbital bleeding) 或尾尖切 除周期性地采集血液样品以进行点印迹测定法、ELISA（酶联免疫吸附测定法）或 ^{125}I-IGF-1 或 ^{125}I-IGF-2 对表达 IGF-1R 的细胞的提取物的结合的抑制。在适合的抗体滴度检测之后，给阳性动物进行在盐水中配制的抗原的最后静脉内注射。3 至 4 天后，杀死动物，获取脾细胞，并将其融合至鼠类骨髓瘤细胞系 AG8653。将所得的杂交瘤细胞系涂板在多个微量滴定板的 HAT 选择培养基（次黄嘌呤、氨基蝶呤和胸苷）中以抑制非融合细胞、骨髓瘤杂交体和脾细胞杂交体的增殖。

[0207] 就与 IGF-1R 的反应性筛选所产生的杂交瘤克隆。杂交瘤上清液的初步筛选使用部分纯化的 ^{125}I-IGF-1 受体的抗体捕获和结合。通过改进的抗体捕获法检测在该筛选方法中呈阳性的杂交瘤以检测正在产生阻断性抗体的杂交瘤细胞系。从而检测分泌能够抑制 ^{125}I-IGF-1 对表达 IGF-1R 的细胞的结合的单克隆抗体的杂交瘤。然后可将这些杂交瘤注射入裸小鼠的腹腔内以产生包含高浓度（＞ 1mg/ml）的抗 IGF-1R 单克隆抗体的腹水。可通过硫酸铵沉淀，然后进行凝胶排阻层析和 / 或基于抗体对 G 蛋白的结合的亲和层析纯化所

得单克隆抗体。

[0208] 可使用类似的方法在转基因小鼠中产生人抗体。参见，例如，Chen 等人，1993，Internat. Immunol. 5 :647-56 ;Chen 等 人，1993，EMBOJ. 12 :821-30 ;Choi 等 人，1993，Nature Genetics 4 :117-23 ;Fishwild 等 人，1996，Nature Biotech. 14 :845-51 ; Harding 等 人，1995，Annals New York Acad. Sci. ;Lonberg 等 人，1994，Nature 368 : 856-59 ;Lonberg，1994，Handbook Exper. l Pharmacol. 113 :49-101 ;Lonberg 等人，1995， Internal Rev. Immunol. 13 :65-93 ;Morrison，1994，Nature 368 :812-13 ;Neuberger， 1996，Nature Biotech. 14 :826 ;Taylor 等人，1992，Nuc. Acids Res. 20 :6287-95 ;Taylor 等 人，1994，Internat. Immunol. 6 :579-91 ;Tomizuka 等 人，1997，Nature Genetics 16 : 133-43 ;Tomizuka 等 人，2000，Proc. Nat. Acad. Sci. USA 97 :722-27 ;Tuaillon 等 人， 1993，Proc. Nat. Acad. Sci. USA 90 :3720-24 ;Tuaillon 等 人，1994，J. Immunol. 152 : 2912-20 ;Russel 等人，2000，Infection and Immunity April 2000 :1820-26 ; Gallo 等 人，2000，Eur. J. Immunol. 30 :534-40 ;Davis 等 人，1999，Cancer Metastasis Rev. 18 : 421-25 ;Green，1999，J. Immunol. Methods 231 :11-23 ;Jakobovits，1998，Advanced Drug Delivery Rev. 31 :33-42 ;Green 等 人，1998，J. Exp. Med. 188 :483-95 ;Jakobovits，1998， Exp. Opin. Invest. Drugs 7 :607-14 ;Tsuda 等 人，1997，Genomics 42 :413-21 ;Mendez 等 人，1997，Nature Genetics 15 :146-56 ;Jakobovits，1996，Weir’s Handbook of ExperimentalImmunology，The Integrated Immune System 第 IV 卷，194. 1-194. 7 ;Mendez 等人，1995，Genomics 26 :294-307 ;Jakobovits，1994，Current Biol. 4 :761-63 ;Arbones， 1994，Immunity 1 :247-60 ;Green 等 人，1994，Nature Genetics 7 :13-21 ;Jakobovits 等人，1993，Nature 362 :255-58 ;Jakobovits 等人，1993，. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 90 : 2551-55.

[0209] 实施例 2 :人 IGF-1R(ECD)-C3-muIgG1 的分离

[0210] 本实施例提供了制备用于产生抗体的 IGF-1R 的可溶性片段的方法。

[0211] pDSRα :huIGF-1R(ECD)-C3-muIgG1Fc 的克隆

[0212] 引 物 2830-36 :5’AGCAAGCTTCCACCATGAAGTCTGGCTCCGGAGGAGG 3’SEQ ID NO : 256) 和 2830-38 :5’ATTTGTCGACTTCGTCCAGATGGATGAAGTTTTCAT3 ’ ，SEQ ID NO :257) 用于扩增人 IGF-1R 细胞外结构域 (1-906)cDNA 序列。引物包括起始密码子前的 Kozak 翻译起始序列（下划线标示的）、用于随后亚克隆的限制性位点和 caspace-3 位点（紧靠细胞外结构域 C 末端插入该位点）。在下列条件下在 PerkinElmer 2400(PerkinElmer， Torrance，CA) 上进行 PCR :1 个循环 :在 95℃下进行 2 分钟 ;23 个循环 :在 95℃下进行 30 秒，58. 5℃下进行 30 秒和在 72℃进行 3 分钟 ;以及 1 个循环 :在 72℃下进行 10 分钟。终反应条件为 1X pfu TURBO®缓冲液 (Stratagene，La Jolla，CA)，200μM dNTPs， 2μM 各引物，5Upfu TURBO® (Stratagene) 和 1ng 模板 DNA。按照厂商说明书使用 Clontech Nucleospin Column(Clontech，Palo Alto，CA) 纯化 PCR 产物，用 Hind III 和 SalI(Roche，Indianapolis，IN) 降解 PCR 产物并进行凝胶纯化。将人 IGF-1R 插入物连接入 Hind III/Sal I 降解的 pDSRα-muIgG1。通过 DNA 测序验证插入物的整合。由所得可读框 (IGF-1R-C3-muFc) 编码的蛋白的序列示于图 10 中。最终的表达载体，pDSRα : huIGF1R(ECD)-C3-muIgG1Fc，描述于表 1 中。

[0213] 表 1

[0214] pDSRα :huIGF1R(ECD)-C3-muIgG1Fc

[0215] 质粒碱基对编码：

[0216]

11-3496	HuIGF1R (Caspase 3位点)-muIgG1Fc atgaagtctggctccggaggagggtccccgacctcgctgtgggg gctcctgtttctctccgccgcgctctcgctctggccgacgagtg gagaaatctgcgggccaggcatcgacatccgcaacgactatcag cagctgaagcgcctggagaactgcacggtgatcgagggctacct ccacatcctgctcatctccaaggccgaggactaccgcagctacc gcttccccaagctcacggtcattaccgagtacttgctgctgttc cgagtggctggcctcgagagcctcggagacctcttccccaacct cacggtcatccgcggctggaaactcttctacaactacgccctgg tcatcttcgagatgaccaatctcaaggatattgggctttacaac ctgaggaacattactcgggggccatcaggattgagaaaaatgc tgacctctgttacctctccactgtggactggtccctgatcctgg atgcggtgtccaataactacattgtggggaataagcccccaaag gaatgtggggacctgtgtccagggaccatggaggagaagccgat gtgtgagaagaccaccatcaacaatgagtacaactaccgctgct ggaccacaaaccgctgccagaaaatgtgcccaagcacgtgtggg aagcgggcgtgcaccgagaacaatgagtgctgccaccccgagtg cctgggcagctgcagcgcgcctgacaacgacacggcctgtgtag cttgccgccactactactatgccggtgtctgtgtgcctgcctgc

[0217]

	ccgcccaacacctacaggtttgagggctggcgctgtgtggaccg tgacttctgcgccaacatcctcagcgccgagagcagcgactccg aggggtttgtgatccacgacggcgagtgcatgcaggagtgcccc tcgggcttcatccgcaacggcagccagagcatgtactgcatccc ttgtgaaggtccttgcccgaaggtctgtgaggaagaaaagaaaa caaagaccattgattctgttacttctgctcagatgctccaagga tgcaccatcttcaagggcaatttgctcattaacatccgacgggg gaataacattgcttcagagctggagaacttcatggggctcatcg aggtggtgacgggctacgtgaagatccgccattctcatgccttg gtctccttgtccttcctaaaaaaccttcgcctcatcctaggaga ggagcagctagaagggaattactccttctacgtcctcgacaacc agaacttgcagcaactgtgggactgggaccaccgcaacctgacc atcaaagcagggaaaatgtactttgctttcaatcccaaattatg tgtttccgaaatttaccgcatggaggaagtgacggggactaaag ggcgccaaagcaaaggggacataaacaccaggaacaacggggag agagcctcctgtgaaagtgacgtcctgcatttcacctccaccac cacgtcgaagaatcgcatcatcataacctggcaccggtaccggc cccctgactacagggatctcatcagcttcaccgtttactacaag gaagcaccctttaagaatgtcacagagtatgatgggcaggatgc ctgcggctccaacagctggaacatggtggacgtggacctcccgc ccaacaaggacgtggagcccggcatcttactacatgggctgaag ccctggactcagtacgccgtttacgtcaaggctgtgaccctcac catggtggagaacgaccatatccgtggggccaagagtgagatct tgtacattcgcaccaatgcttcagttccttccattcccttggac gttctttcagcatcgaactcctcttctcagttaatcgtgaagtg gaaccctccctctctgcccaacggcaacctgagttactacattg tgcgctggcagcggcagcctcaggacggctacctttaccggcac aattactgctccaaagacaaaatccccatcaggaagtatgccga cggcaccatcgacattgaggaggtcacagagaaccccaagactg

[0218]

	aggtgtgtggtggggagaaagggccttgctgcgcctgccccaaa actgaagccgagaagcaggccgagaaggaggaggctgaataccg caaagtctttgagaatttcctgcacaactccatcttcgtgccca gacctgaaaggaagcggagagatgtcatgcaagtggccaacacc accatgtccagccgaagcaggaacaccacggccgcagacaccta caacatcactgacccggaagagctggagacagagtacccttttct ttgagagcagagtggataacaaggagagaactgtcatttctaac cttcggcctttcacattgtaccgcatcgatatccacagctgcaa ccacgaggctgagaagctgggctgcagcgcctccaacttcgtct ttgcaaggactatgcccgcagaaggagcagatgacattcctggg ccagtgacctgggagccaaggcctgaaaactccatcttttaaa gtggccggaacctgagaatcccaatggattgattctaatgtatg aaataaaatacggatcacaagttgaggatcagcgagaatgtgtg tccagacaggaatacaggaagtatggaggggccaagctaaaccg gctaaacccggggaactacacagcccggattcaggccacatctc tctctgggaatgggtcgtggacagatcctgtgttcttctatgtc caggccaaaacaggatatgaaaacttcatccatctggacgaagt cgacggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcat ctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccatt actctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaa ggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtgg aggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaac agcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccagga ctggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtaaacagtgcag ctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggc agaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaagga gcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacag acttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatggg cagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacac

[0219]

	agatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaaga gcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacat gagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctcccactc tcctggtaaa (SEQ ID NO:258)
3507 至 4391	来自牛垂体糖蛋白激素(α-FSH)的 α 亚基的转录终止信号/多腺苷酸化信号 (Goodwin 等人, 1983, *Nucleic Acids Res.* 11:6873-82; Genbank Accession Number X00004)
4600 至 5163	包含内源小鼠 DHFR 启动子、cDNA 编码序列和 DHFR 转录终止/多腺苷酸化信号的小鼠二氢叶酸还原酶(DHFR)小基因(Gasser 等人, 1982, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 79:6522-6; Nunberg 等人, 1980, *Cell* 19:355-64; Setzer 等人, 1982, *J. Biol. Chem.* 257:5143-7; McGrogan 等人, 1985, *J. Biol. Chem.* 260:2307-14)
6389 至 7246	包含氨苄青霉素抗性标记基因和大肠杆菌中的质粒复制起始点的 pBR322 序列(Genbank 目录号 J01749)
7459 至 7802	SV40 早期启动子、增强子和复制起始点(*Takebe* 等人, 1988, *Mol. Cell Biol.* 8:466-72, Genbank 目录号 J02400)
7809 至 8065	来自 HTLV-1 LTR 结构域的翻译增强元件 (Seiki 等人, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 80:3618-22, Genbank 目录号 J02029)
8109 至 8205	来自 SV40 16S, 19S 剪接供体/受体信号的内含子 (Okayama 和 Berg, 1983. *Mol. Cell Biol.* 3:280-9, Genbank 目录号 J02400)

[0220] hu IGF-1R(ECD)-C3-muIgG1Fc 的表达

[0221] 使用 LT1 脂转染剂 (PanVera Corp., Madison, WI) 将 15 微克的 线性化表达载体 pDSRα :huIGF1R(ECD)-C3-muIgG1Fc 转染入 AM-1/DCHOd- 细胞,并在允许蛋白表达和分泌入细胞培养基的条件下培养细胞。在 DHFR 选择培养基(补充有 10%透析的胎牛血清、1x 青

霉素-链霉素(Invitrogen)的Dulbecco改良Eagles培养基(Invitrogen))中进行10-14天后选择24个集落,通过western印迹法估量表达水平。为进行该测定法,向单孔中的汇合细胞(所述细胞培养在24孔板(Falcon)中)加入0.5ml无血清培养基。在48小时后回收条件化培养基。将进行western印迹分析的样品在10%的Tris-甘氨酸凝胶(Novex)中进行跑胶,然后使用小型电转移印迹槽(Mini Trans-Blot cell)(Biorad)将其吸印在0.45μm的硝酸纤维素膜(Invitrogen)上。用缀合辣根过氧化物酶(Pierce)的兔抗小鼠IgG Fc抗体温育被印迹的膜。将表达最高水平的IGF-1R(ECD)-C3-muIgG1Fc的克隆在DHFR选择培养基中进行扩增,将2×10^7个细胞接种入50个滚瓶(Corning)中,各瓶装有250ml高葡萄糖DMEM(Invitrogen)、10%透析的FBS(Invitrogen)、1x谷氨酰胺(Invitrogen)、1x非必需氨基酸(Invitrogen)、1x丙酮酸钠(Invitrogen)。在给滚瓶加盖前向培养基中充入10% CO_2/平衡气体,进行5秒钟。将滚瓶在37℃下在滚瓶架(roller rack)上以0.75rpm旋转保持。

[0222] 当细胞达到大约85-90%的汇合时(在培养大约5-6天后),弃去培养基,用100ml PBS清洗细胞,然后加入200ml生产培养基(50% DMEM(Invitrogen)/50% F12(Invitrogen)、1x谷氨酰胺(Invitrogen)、1x非必需氨基酸(Invitrogen)、1x丙酮酸钠(Invitrogen)、1.5% DMSO(Sigma))。收获条件化培养基并以一周的间隔更换培养基。将获得的30升条件化培养基通过0.45μm醋酸纤维素过滤器(Corning,Acton,MA)过滤。

[0223] hu IGF-1R(ECD)-C3-muIgG1Fc的纯化

[0224] 使用缠绕式筒(spiral-wound cartridge)(分子量截断值= 10kDa)浓缩从条件化培养基所得的过滤液,然后用3M KCl,1M甘氨酸,pH 9.0以1∶1稀释,使最终的盐浓度达到1.5M KCl,0.5M甘氨酸,pH 9.0。将该样品用于重组A蛋白-琼脂糖柱(Amersham Pharmacia Biotech,Uppsala,Sweden),所述柱子已在1.5M KCl、0.5M甘氨酸,pH 9.0中平衡。用40倍柱体积的相同缓冲液洗涤柱子,然后用20倍柱体积的0.1M甘氨酸HCl,pH 2.8进行洗脱。收集5mL级分并用1mL 1MTris-HCl,pH 7.5立即中和。通过SDS-PAGE鉴定包含huIGF1R(ECD)-C3-muIgGFc的级分,合并所述级分并对磷酸缓冲盐溶液透析。产量为2.4mg/L的条件化培养基。检测到的主要蛋白种类为成熟的α和β链以及鼠类Fc,基于其提高的和不均匀的分子量,其各自表现出被正确地糖基化。未加工的IGF-1R(ECD)以及糖基化但未被蛋白水解切割的IGF-1R(CED)也存在于制剂中。非还原条件下变成更高分子量的带表明二硫键连接α和β链。终产物的氨基末端的测序表明60%的蛋白在IGF-1R(ECD)的α和β链之间被正确加工,而40%仍保持未加工。

[0225] 实施例3:人INSR(ECD)-muIgG1的分离

[0226] 本实施例提供了克隆和表达人胰岛素受体的可溶性片段的方法。

[0227] pDSRα:huINSR(ECD)-muIgG1Fc的克隆

[0228] 引物2830-40:

[0229] 5'AGCAAGCTTCCACCATGGGCACCGGGGGCCGG 3'SEQ ID NO:259

[0230] (下划线标示Hind III位点)和2830-41:

[0231] 5'ATTTGTCGACTTTTGCAATATTTGACGGGACGTCTAA 3'SEQ IDNO:260

[0232] (下划线标示Sal I位点)用于扩增人INSR细胞外结构域(1-929),所述INSR细胞外结构域来自编码B型INSR剪接变体的INSR亲本质粒(Ullrich等人,1985,Nature 313:

756-61 ;Ebina 等人,1985, Cell40 :747-58)。所述引物包括起始密码子前的 Kozak 翻译起始序列和用于随后亚克隆的限制性位点。在下列条件下在 PerkinElmer 2400 上进行 PCR :1 个循环 :在 95℃下进行 2 分钟,32 个循环 :在 95℃下进 行 30 秒,在 58.5℃下进行 30 秒,和在 72℃下进行 3 分钟,和 1 个循环 :在 72℃下进行 10 分钟。终反应条件为 1Xpfu **TURBO®** 缓冲液、200μM dNTP、2μM 各引物、5U pfu **TURBO®** (Stratagene) 和 10ng 模板 DNA。按照厂商说明书使用 **NUCLEOSPIN®**柱 (BD BiosciencesClontech, Palo Alto, CA) 纯化 PCR 产物,用 Hind III 和 Sal I(Roche) 降解所述 PCR 产物,在连接入 Hind III/Sal I 降解的 pDSR-muIgG1 之前用凝胶对其进行纯化。通过 DNA 测序确认插入物的完整性。INSR-muFc 的蛋白序列显示于图 11 中。最终的表达载体描述于表 2 中。

[0233] 表 2

[0234] 质粒碱基对编号 :

[0235]

11-3550	HuINSR-muIgG1Fc atgggcaccgggggccggcgggggggcggcggccgccgctgct ggtggcggtggccgcgctgctactgggcgccgcgggccacctgt accccggagaggtgtgtcccggcatggatatccggaacaacctc actaggttgcatgagctggagaattgctctgtcatcgaaggaca cttgcagatactcttgatgttcaaaacgaggcccgaagatttcc gagacctcagtttccccaaactcatcatgatcactgattacttg ctgctcttccgggtctatgggctcgagagcctgaaggacctgtt ccccaacctcacggtcatccggggatcacgactgttctttaact acgcgctggtcatcttcgagatggttcacctcaaggaactcggc ctctacaacctgatgaacatcacccggggttctgtccgcatcga gaagaacaatgagctctgttacttggccactatcgactggtccc gtatcctggattccgtggaggataatcacatcgtgttgaacaaa gatgacaacgaggagtgtggagacatctgtccgggtaccgcgaa gggcaagaccaactgccccgccaccgtcatcaacgggcagtttg tcgaacgatgttggactcatagtcactgccagaaagtttgcccg

[0236]

	accatctgtaagtcacacggctgcaccgccgaaggcctctgttg ccacagcgagtgcctgggcaactgttctcagcccgacgacccca ccaagtgcgtggcctgccgcaacttctacctggacggcaggtgt gtggagacctgcccgcccccgtactaccacttccaggactggcg ctgtgtgaacttcagcttctgccaggacctgcaccacaaatgca agaactcgcggaggcagggctgccaccagtacgtcattcacaac aacaagtgcatccctgagtgtccctccgggtacacgatgaattc cagcaacttgctgtgcaccccatgcctgggtccctgtcccaagg tgtgccacctcctagaaggcgagaagaccatcgactcggtgacg tctgcccaggagctccgaggatgcaccgtcatcaacgggagtct gatcatcaacattcgaggaggcaacaatctggcagctgagctag aagccaacctcggcctcattgaagaaatttcagggtatctaaaa atccgccgatcctacgctctggtgtcactttccttcttccggaa gttacgtctgattcgaggagagaccttggaaattgggaactact ccttctatgccttggacaaccagaacctaaggcagctctgggac tggagcaaacacaacctcaccaccactcaggggaaactcttctt ccactataaccccaaactctgcttgtcagaaatccacaagatgg aagaagtttcaggaaccaaggggcgccaggagagaaacgacatt gccctgaagaccaatggggacaaggcatcctgtgaaaatgagtt acttaaattttcttacattcggacatcttttgacaagatcttgc tgagatgggagccgtactggcccccgacttccgagacctcttg gggttcatgctgttctacaaagaggcccttatcagaatgtgac ggagttcgatgggcaggatgcgtgtggttccaacagttggacgg tggtagacattgacccacccctgaggtccaacgaccccaaatca cagaaccacccagggtggctgatgcggggtctcaagccctggac ccagtatgccatctttgtgaagaccctggtcacctttt cggatg aacgccggacctatggggccaagagtgacatcatttatgtccag acagatgccaccaaccccctctgtgcccctggatccaatctcagt gtctaactcatcatcccagattattctgaagtggaaaccaccct

[0237]

	ccgaccccaatggcaacatcacccactacctggttttctgggag aggcaggcggaagacagtgagctgttcgagctggattattgcct caaagggctgaagctgccctcgaggacctggtctccaccattcg agtctgaagattctcagaagcacaaccagagtgagtatgaggat tcggccggcgaatgctgctcctgtccaaagacagactctcagat cctgaaggagctggaggagtcctcgtttaggaagacgtttgagg attacctgcacaacgtggttttcgtccccagaaaaacctcttca ggcactggtgccgaggaccctaggccatctcggaaacgcaggtc ccttggcgatgttgggaatgtgacggtggccgtgcccacggtgg cagctttccccaacacttcctcgaccagcgtgcccacgagtccg gaggagcacaggccttttgagaaggtggtgaacaaggagtcgct ggtcatctccggcttgcgacacttcacgggctatcgcatcgagc tgcaggcttgcaaccaggacacccctgaggaacggtgcagtgtg gcagcctacgtcagtgcgaggaccatgcctgaagccaaggctga tgacattgttggccctgtgacgcatgaaatctttgagaacaacg tcgtccacttgatgtggcaggagccgaaggagcccaatggtctg atcgtgctgtatgaagtgagttatcggcgatatggtgatgagga gctgcatctctgcgtctcccgcaagcacttcgctctggaacggg gctgcaggctgcgtgggctgtcaccggggaactacagcgtgcga atccgggccacctcccttgcgggcaacggctcttggacggaacc cacctatttctacgtgacagactatttagacgtcccgtcaaata ttgcaaaagtcgacggttgtaagccttgcatatgtacagtccca gaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgt gctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtag acatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgta gatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggagga gcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatca tgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggta aacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaa

[0238]

	aaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccac ctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgc atgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggca gtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagccca tcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaat gtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctc tgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcc tctcccactctcctggtaaa (SEQ ID NO: 261)
3557 至 4441	来自牛垂体糖蛋白激素(α-FSH)的 α 亚基的转录终止/多腺苷酸化信号 (Goodwin 等人, 1983, *Nucleic Acids Res.* 11: 6873-82; Genbank 目录号 X00004)
4446 至 5586	包含内源小鼠 DHFR 启动子、cDNA 编码序列和 DHFR 转录终止/多腺苷酸化信号的小鼠二氢叶酸还原酶(DHFR)小基因 (Gasser 等人, 1982, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 79: 6522-6; Nunberg 等人, 1980, *Cell* 19: 355-64; Setzer 等人, 1982, *J. Biol. Chem.* 257: 5143-7; McGrogan 等人, 1985, *J. Biol. Chem.* 260: 2307-14)
5594 至 6241	包含氨苄青霉素抗性标记基因和大肠杆菌中的质粒的复制起始点的 pBR322 序列 (Genbank 目录号 J01749)
7513 至 7856	SV40 早期启动子、增强子和复制起始点 (*Takebe* 等人, 1988, *Mol. Cell Biol.* 8: 466-72, Genbank 目录号 J02400)
7863 至 8119	来自 HTLV-1 LTR 结构域的翻译增强元件 (Seiki 等人, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 80: 3618-22, Genbank 目录号 J02029)
8163 至 8259	来自 SV40 16S, 19S 剪接供体/受体信号的内含子 (Okayama 和 Berg, 1983. *Mol. Cell Biol.* 3: 280-9,
	Genbank 目录号 J02400)

[0239] hu INSR(ECD)-C3-muIgG1Fc 的表达

[0240] 使用FUGENE™6脂转染剂(Roche Diagnostics Corp.,Indianapolis,IN)用15μm线性化的表达载体pDSRa:huINSR(ECD)-muIgG1Fc转染AM-1/D CHOd细胞,然后在允许蛋白表达和分泌入细胞培养基的条件下培养细胞。如上所述选择和分析集落。

[0241] hu INSR(ECD)-C3-muIgG1Fc 的纯化

[0242] 使用缠绕式筒(spiral-wound cartridge)(分子量截断值=10kDa)浓缩包含huINSR(ECD)-muIgGFc的过滤的条件化培养基17倍,然后用3M KCl,1M甘氨酸,pH 9.0以1:1稀释,使最终的盐浓度达到1.5M KCl,0.5M甘氨酸,pH 9.0。将该样品用于已在1.5M KCl,0.5M甘氨酸,pH9.0中平衡的重组A蛋-琼脂糖柱(Pharmacia)。用40倍柱体积的相同缓冲液洗涤柱子,然后用20倍柱体积的0.1M甘氨酸HCl,pH 2.8进行洗脱。收集5mL级分并用1mL 1M Tris-HCl,pH 7.5立即中和。通过SDS-PAGE鉴定包含huINSR(ECD)-C3-muIgGFc的级分,合并所述级分并对磷酸缓冲盐溶液透析。产量为0.9mg/L的条件化培养基。主要蛋白种类为成熟的α和β链以及鼠类Fc。基于其提高的和不均一的分子量,这些种类都表现出被正确地糖基化。未加工的INSR(ECD)以及被糖基化但未被蛋白水解切割的INSR(CED)也存在于制剂中。在非还原条件下变成更高分子量的带表明二硫键连接α和β链。终产物的氨基末端的测序表明87%的蛋白在INSR(ECD)的α和β链之间被正确加工,而13%仍保持未被加工。

[0243] 实施例3:抗IGF-1R噬菌体Fab的初步筛选

[0244] 本实施例提供了鉴定抗IGF-1R抗体的方法。

[0245] 获得使用来自四个健康供体的外周血淋巴细胞和来自患有胃癌的一个患者的脾淋巴细胞构建的Target Quest Q Fab文库(“TQ文库”;Target Quest,Maastricht,the Netherlands)。所述文库的多样性为3.7×10^{10}个克隆,包含3×10^{9}个重链。已公开了所述文库的来源、筛选方法和特征(de Haard等人,1999,J Biol Chem274:18218-30)。用PBS洗涤未包被的Dynabead(200μl)M-450(目录号140.02,Dynal,Lake Success,NY)3次,将其重悬浮于200μlIGF1R(ECD)-C3-mFc中,产生PBS中的0.5μM的浓度,并在4℃下在振荡器上温育过液。用1ml在PBS(2%MPBS)中配制的2%脱脂奶粉(M)洗涤IGF-1R(ECD)-C3-mFc包被的小珠3次,然后用1ml 2%的MPBS在室温下封闭1小时。平行地,通过与250μl 8%MPBS在室温下混合30分钟至1小时预封闭750μl的TQ文库(4×10^{12}pfu)。将500μl封闭的小珠转移入另一个微量离心管中,并在磁力分离器上与封闭溶液分离。将预封闭的噬菌体混合物加入至封闭的小珠并在室温下在转动器上温育90分钟。将结合小珠的噬菌体与未结合的噬菌体分开,然后用1ml 2% MPBS/0.1% Tween 20洗涤6次,用1ml PBS/0.1% Tween 20洗涤6次,用PBS洗涤2次,在不同的洗涤溶液之间更换管。用1ml 0.1MTEA(pH11)洗脱结合的噬菌10分钟,然后立即与小珠分离并用0.5ml1M Tris.HCl中和。将洗脱的噬菌体混合物与4ml 2xYT液体培养基(10g酵母提取液,16g细菌培养用胰蛋白胨,每升水5g NaCl)和5ml TG1细菌培养物($O.D._{590}$大约为0.5)在50ml锥形管中混合。在37℃下在培养箱中温育感染混合物30分钟,然后在3500rpm下离心20分钟。将细胞沉淀重悬浮于1500μl 2xYT-CG液体培养基中,并将300μl涂布在5个2xYT-CG(含有100μg/ml羧苄青霉素和2%的葡萄糖的2xYT液体培养基)板的各板上。在30℃下温育20小时后,向各板加入4ml2x YT-AG,然后用细胞刮棒从板上回收所述细胞。重复该步骤3次。将少部分

回收的细胞用于噬菌体拯救（参见下面）。在3500rpm下离心剩下的细胞悬浮液20分钟。将细胞沉淀悬浮入大致为沉淀体积一半的量的50％的甘油中并在-80℃下贮存。

[0246] 为了拯救噬菌体，使用涂板扩增的细胞悬浮液接种40ml 2xYT-CG直至达到大约0.05的OD_{590}。将培养物在37℃下在振荡器上温育至OD_{590} 0.5。用M.O.I.20的M13KO7辅助噬菌体(GIBCO BRL,Gaithersburg,MD,目录号18311-019,1.1×10^{11}pfu/ml)感染对数期培养物，然后在37℃下温育30分钟。在4000rpm下离心被感染的细胞20分钟。将细胞沉淀重悬浮于200ml 2xYT-CK(100μg/ml羧苄青霉素和40μg/ml卡那霉素）并转移至两个250ml培养瓶中，然后在30℃下以270rpm振荡温育20小时。在4000rpm下离心过夜培养物20分钟以除去细胞碎片。重复离心以确保细胞碎片的去除。向上清液中加入大约1/5体积的PEG溶液(20％ PEG 8000,2.5M NaCl)以沉淀噬菌体颗粒。将混合物在冰上温育至少1小时，然后在4000rpm下离心20分钟以收集沉淀的噬菌体颗粒。将噬菌体沉淀重悬浮入1mlPBS中，然后转移至微量离心管。将噬菌体悬浮液保留在冰上进行1小时以允许噬菌体颗粒的完全悬浮，然后通过在14,000rpm下离心2分钟以除去残留的细胞碎片来使所述悬浮液澄清。重复噬菌体沉淀步骤。在澄清后，将最终的噬菌体沉淀悬浮入PBS。所述拯救的噬菌体悬浮物用于下一轮选择。

[0247] 进行4轮选择，所述选择包括各种标准结合参数的改变。第二轮选择与第一轮选择相同。在第三和第四轮中引入输入的噬菌体数目和洗脱试剂的变化。对于第三轮选择，选择5×10^{11}pfu的噬菌体并用1μM IGF-1(目录号I3769，Sigma，St.Louis，MO)或用1μM浓度的嵌合αIR3-huFc抗体洗脱结合的噬菌体以产生两个第三轮的库TQ4-3IS和TQ4-3CA。在来自两个第三轮的库的拯救噬菌体库上进行第四轮选择。使用小鼠IgG Fc包被的 **DYNABEADS®** (Dynal Biotech，Oslo，Norway)的两轮负选择用于在实际的IGF-1R选择之前除去小鼠Fc结合剂。负选择的温育时间各为30分钟。分别选择3.78×10^{11}pfu的TQ4-3IS库和3.75×10^{12}pfu的TQ4-3CA库。用1μM IGF-2(目录号I2526,Sigma,St.Louis,MO)洗脱结合噬菌体以产生两个第4轮库TQ4-4ISI2和TQ4-4CAI2。在各洗脱步骤中确定大约96-192个噬菌体DNA插入物的序列。

[0248] 在一些情况下，进行第二筛选。按照厂商说明书(Qiagen，Valencia,CA)使用DNA Maxiprep试剂盒制备总TQ文库的噬菌粒DNA混合物和在几轮抗IGF-1R的选择后扩增的选择的噬菌体。用Asc I和EcoR I(New England Biolab,Beverly,MA)降解所有四个DNA制剂。在制备级0.5％的琼脂糖凝胶上分离所得的两个Asc I/EcoR I片段。从IGF-1R选择的噬菌体凝胶纯化包含重链的2.1kb片段。从总TQ文库DNA凝胶纯化包含轻链和pCES1载体部分的3.9kb片段。以3：1的比例将2.1kb片段连接至来自TQ文库的DNA样品的3.9kb的片段。沉淀连接的DNA并通过电穿孔将其用于转化TG1细胞。所得轻链改组的第二文库的文库大小为8.8×10^{8}。在对96个随机挑选的克隆测序后，获得76个独特的轻链序列，表明改组轻链的尝试是成功的。

[0249] 用于筛选轻链改组文库的结合、洗涤和洗脱条件基本上与对于初步筛选所描述的相同。然而，进行了几个变化以增加对具有更高亲和力的IGF-1R结合剂（特别是具有显著更低的解离速率的IGF-1R结合剂）的扩增的选择压力。这些参数是：输入噬菌体的更多数目(2-2.7×10^{13}pfu)、更小的小珠体积(100μl用于第1轮，50μl用于第2轮和25μl用于第3轮）和长达20小时的长特异性洗脱时间。第1轮(RD1)的洗脱缓冲液是0.1M TEA，

RD2 的是在 0.4％的 MPBS 中配制的 1μMIGF-1，RD3 的是在 0.4％的 MPBS 中配制的 1μM IGF-1 或 IGF-2。在 RD2 和 RD3 中，弃去在 15 分钟或 2 小时洗脱的结合剂。继续洗脱并在 8-10 小时后和在 20 小时后再次收集洗脱的噬菌体。

[0250] 噬菌体 Fab 的 ELISA 筛选

[0251] 在 96 孔 2ml 深孔板中，用 20μl 单个克隆的过夜培养物接种 480μl/ 孔 2xYT-CG 的液体培养基，然后在 37℃、300rpm 下温育 3 小时。向各孔中加入 50μl 1 ： 3 稀释的 M13KO7 辅助噬菌体以感染细胞。将板在不振荡的情况下在 37℃下温育 30 分钟，然后在 150rpm 下再轻微地振荡 30 分钟。将板在 3600rpm 下离心 20 分钟以沉淀受感染的细胞。将各孔中的细胞沉淀悬浮于 480μl 的 2xYT-CK（包含 100μg/ml 羧苄青霉素和 40μg/ml 卡那霉素的 2xYT 液体培养基）中，并在 30℃下 温育过夜，进行大约 20 小时。通过在 3600rpm 下离心 20 分钟分离细胞碎片。将拯救的噬菌体上清液用于噬菌体 ELISA 以检查个体克隆的 IGF-1R 特异性、INSR 交叉反应性或小鼠 Fc 结合。

[0252] 分别用 100μl/ 孔在 PBS 中配制的 5μg/ml IGF-1R-C3-mFc、5μg/mlINSR-mFc 或 2μg/ml 小鼠 IgG1（目录号 010-0103，Rockland，Gilbertsville，PA）包被三组 Nunc MaxiSorb Immunoplate，在 4℃下过夜。用 300μl/ 孔的 PBS 洗涤包被的板 3 次。在室温下用 300μl/ 孔 2％ MPBS 封闭洗涤的板 1 小时。同时，通过将 170μl 拯救的噬菌体与 170μl 4％ MPBS 混合来预封闭个体克隆的拯救的噬菌体。用 300μl/ 孔 TBST（TBS ：10mM Tris-HCl，pH 7.5，1mM EDTA，150mM NaCl ；Tween-20. 0.1％）洗涤封闭的板 5 次。将 100μl/ 孔的预封闭的噬菌体稀释液分配至各组包被的板，将所述板在室温下在架子上温育 90 分钟。用 300μl/ 孔 TBST 洗涤板 5 次。分配 100μl/ 孔的在 2％ MPBS 中配制的抗 M13-HRP（1 ： 3000 稀释度，目录号 27-9421-01，AmershamPharmacia Biotech），然后将板置于架子上于室温下温育 1 小时。用 300μl/ 孔 TBST 洗涤板 5 次。加入 100μl/ 孔的底物 1-Step™ ABTS（Pierce Biotechnology，Rockford，IL，目录号 37615）。将板温育 1 小时。测量 OD_{405} 以进行信号检测。

[0253] 噬菌体展示的抗体基本上不展示与胰岛素受体和鼠类 Fc 结构域的交叉反应性。因此在 IGF-1R ELISA 中观察到的信号对于 IGF-1R 细胞外结构域是特异性的。来自关于 4 个噬菌体展示抗体的相似测定的结果显示于图 14。

[0254] 对 IGF-1R 阳性、INSR 和 mu IgG1 阴性克隆的 DNA 插入物进行测序。鉴定了 52 个独特的 Fab 序列，所述序列具有下列轻链和重链可变结构域序列的组合 ：L1H1，L2H2，L3H3，L4H4，L5H5，L6H6，L7H7，L8H8，L9H9，L10H10，L11H11，L12H12，L13H13，L14H14，L15H15，L16H16，L17H17，L18H18，L19H19，L20H20，L21H21，L22H22，L23H23，L24H24，L25H25，L26H26，L27H27，L28H28，L29H29，L30H30，L31H31，L32H32，L33H33，L34H34，L35H35，L36H36，L37H37，L38H38，L39H39，L40H40， L41H41，L42H42，L43H43，L44H44，L45H45，L46H46，L47H47，L48H48，L49H49，L50H50，L51H51 和 L52H52，其中“Lx”表示轻链可变结构域编号“x”，而“Hx”表示重链可变结构域编号“x”。图 1 提供了这些轻链和重链可变结构域的各结构域的多核苷酸序列。图 2 和 3 提供了对应的氨基酸序列。

[0255] 实施例 4 ：V_H 和 V_L 至 IgG1 表达载体的亚克隆

[0256] 本实施例提供了将之前鉴定的可变结构域序列亚克隆 IgG1 表达载体的方法。

[0257] pDSRα20 和 pDSRα20 ：hIgG1C_H 的构建

[0258] pDSRα20:hIgG1C_H表达载体(WO 90/14363)是pDSR19:hIgG1C_H的衍生物(参见2002年4月5日提交的美国临时专利申请60/370,407,“Human Anti-OPGL Neutralizing Antibodies As Selective OPGLPathway Inhibitors,”此处以其全文在此引用作为参考)。pDSRα19:hIgG1C_H质粒编码大鼠可变区/人恒定区IgG1(rVh/hCh1)。通过以XbaI和BsmBI结尾的大鼠抗体可变区PCR产物、人IgG1恒定区(C_{H1},铰链区,C_{H2}和C_{H3}结构域)(其通过Sal I切割和凝胶分离来自线性质粒pDSRα19:hIgG1 C_H(Hind III和BsmB I末端)的BsmB I和Sal I片段产生)和具有Xba I和Sal I末端的线性化pDSRα19的三片段连接构建所述质粒。通过定向诱变将pDSRα19中的核苷酸2563从鸟嘌呤核苷改变成腺嘌呤核苷来产生pDSRα20。重链表达载体pDSRα20:hIgG1C_H大鼠可变区/人恒定区IgG1(rVh/hCh1)具有6163个碱基对且包含表3中描述的7个功能区。

[0259] 表3

[0260] 质粒碱基对编号:

[0261]

2至881	来自牛垂体糖蛋白激素(α-FSH)的α亚基的转录终

[0262]

	止/多腺苷酸化信号(α-FSH) (Goodwin 等人, 1983, *Nucleic Acids Res.* 11:6873-82; Genbank 目录号 X00004)
882 至 2027	包含内源小鼠 DHFR 启动子、cDNA 编码序列和 DHFR 转录终止/多腺苷酸化信号的小鼠二氢叶酸还原酶(DHFR)小基因(Gasser 等人, 1982, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 79:6522-6; Nunberg 等人, 1980, *Cell* 19:355-64; Setzer 等人, 1982, *J. Biol. Chem.* 257:5143-7; McGrogan 等人, 1985, *J. Biol. Chem.* 260:2307-14)
2031 至 3947	包含氨苄青霉素抗性标记基因和大肠杆菌中的质粒的复制起始点的 pBR322 序列(Genbank 目录号 J01749)
3949 至 4292	SV40 早期启动子、增强子和复制起始点(*Takebe* 等人, 1988, *Mol. Cell Biol.* 8:466-72, Genbank 目录号 J02400)
4299 至 4565	来自 HTLV-1 LTR 结构域的翻译增强元件 (Seiki 等人, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 80:3618-22, Genbank 目录号 J02029)
4574 至 4730	来自 SV40 16S, 19S 剪接供体/受体信号的内含子 (Okayama and Berg, 1983. *Mol. Cell Biol.* 3:280-9, Genbank 目录号 J02400)
4755 至 6158	*Xba*1 和 *Sal*1 位点之间的 rVh/hCh1 重链 cDNA。该重链片段显示于下面(SEQ ID NO: 262), 限制性位点用下划线标示: *Xba*I TCTAG ACCACCATGG ACATCAGGCT CAGCTTAGTT TTCCTTGTCC TTTTCATAAA AGGTGTCCAG TGTGAGGTAG AACTGGTGGA GTCTGGGGGC GGCTTAGTAC AACCTGGAAG

[0263]

GTCCATGACA CTCTCCTGTG CAGCCTCGGG ATTCACTTTC
AGAACCTATG GCATGGCCTG GGTCCGCCAG GCCCCAACGA
AGGGTCTGGA GTGGGTCTCA TCAATTACTG CTAGTGGTGG
TACCACCTAC TATCGAGACT CCGTGAAGGG CCGCTTCACT
ATTTTTAGGG ATAATGCAAA AAGTACCCTA TACCTGCAGA
TGGACAGTCC GAGGTCTGAG GACACGGCCA CTTATTTCTG
TACATCAATT TCGGAATACT GGGGCCACGG AGTCATGGTC

*Bsm*B1

ACCGTCTCTA GTGCCTCCAC CAAGGGCCCA TCGGTCTTCC
CCCTGGCACC CTCCTCCAAG AGCACCTCTG GGGGCACAGC
GGCCCTGGGC TGCCTGGTCA AGGACTACTT CCCCGAACCG
GTGACGGTGT CGTGGAACTC AGGCGCCCTG ACCAGCGGCG
TGCACACCTT CCCGGCTGTC CTACAGTCCT CAGGACTCTA
CTCCCTCAGC AGCGTGGTGA CCGTGCCCTC CAGCAGCTTG
GGCACCCAGA CCTACATCTG CAACGTGAAT CACAAGCCCA
GCAACACCAA GGTGGACAAG AAAGTTGAGC CCAAATCTTG
TGACAAAACT CACACATGCC CACCGTGCCC AGCACCTGAA
CTCCTGGGGG GACCGTCAGT CTTCCTCTTC CCCCCAAAAC
CCAAGGACAC CCTCATGATC TCCCGGACCC CTGAGGTCAC
ATGCGTGGTG GTGGACGTGA GCCACGAAGA CCCTGAGGTC
AAGTTCAACT GGTACGTGGA CGGCGTGGAG GTGCATAATG
CCAAGACAAA GCCGCGGGAG GAGCAGTACA ACAGCACGTA
CCGTGTGGTC AGCGTCCTCA CCGTCCTGCA CCAGGACTGG
CTGAATGGCA AGGAGTACAA GTGCAAGGTC TCCAACAAAG
CCCTCCCAGC CCCCATCGAG AAAACCATCT CCAAAGCCAA
AGGGCAGCCC CGAGAACCAC AGGTGTACAC CCTGCCCCCA
TCCCGGGATG AGCTGACCAA GAACCAGGTC AGCCTGACCT
GCCTGGTCAA AGGCTTCTAT CCCAGCGACA TCGCCGTGGA
GTGGGAGAGC AATGGGCAGC CGGAGAACAA CTACAAGACC

[0264]

	ACGCCTCCCG TGCTGGACTC CGACGGCTCC TTCTTCCTCT ATAGCAAGCT CACCGTGGAC AAGAGCAGGT GGCAGCAGGG GAACGTCTTC TCATGCTCCG TGATGCATGA GGCTCTGCAC AACCACTACA CGCAGAAGAG CCTCTCCCTG TCTCCGGGTA *SalI* AATGATAAGT CGAC

[0265] 通过用限制性内切酶 Xba I 和 BsmB I 降解 pDSR20：大鼠可变区 / 人恒定区 IgG1 质粒以除去大鼠可变区来制备线性质粒 pDSRα20：hIgG1C_H，并使用 QIAquick Gel Extraction 试剂盒进行纯化。使用包含 1.0kbp 人 IgG1 恒定区结构域的线性质粒 pDSRα20：hIgG1C_H 接受抗 IGF-1R 可变重链编码序列。

[0266] 抗 IGF-1R IgG1 重链表达克隆的构建

[0267] 用互补寡核苷酸引物从噬菌粒 DNA 扩增编码重链的抗 IGF-1R 可变区的序列。设计用于聚合酶链式反应的引物以将 Hind III 位点、XbaI 位点、Kozak 序列 (CCACC) 和信号序列（翻译的肽为 MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC；SEQ ID NO：263）整合在所述可变区的 5’末端，同时将 BsmB I 位点加入至 PCR 产物的 3’末端。用 Xba I 和 BsmB I 降解 PCR 产物，然后将其克隆入包含人 IgG1 恒定区的 XbaI-BsmB I 线性 pDSRα20：hIgG1C_H 表达载体（图 13）。最终的表达载体包含表 4 中描述的 7 个功能区域。

[0268] 表 4

[0269] 质粒碱基对编号：

[0270]

2 至 881	来自牛垂体糖蛋白激素 (α-FSH) 的 α 亚基的转录终止 / 多腺苷酸化信号 (α-FSH) (Goodwin 等人, 1983,

[0271]

	Nucleic Acids Res. 11:6873-82; Genbank 目录号 X00004)
882 至 2027	包含内源小鼠 DHFR 启动子、cDNA 编码序列和 DHFR 转录终止/多腺苷酸化信号的小鼠二氢叶酸还原酶 (DHFR) 小基因 (Gasser 等人, 1982, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 79:6522-6; Nunberg 等人, 1980, *Cell* 19:355-64; Setzer 等人, 1982, *J. Biol. Chem.* 257:5143-7; McGrogan 等人, 1985, *J. Biol. Chem.* 260:2307-14)
2031 至 3947	包含氨苄青霉素抗性标记基因和大肠杆菌中的质粒的复制起始点的 pBR322 序列 (Genbank 目录号 J01749)
3949 至 4292	SV40 早期启动子、增强子和复制起始点 (Takebe 等人, 1988, *Mol. Cell Biol.* 8:466-72, Genbank 目录号 J02400)
4299 至 4565	来自 HTLV-1 LTR 结构域的翻译增强元件 (Seiki 等人, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 80:3618-22, Genbank Accession Number J02029)
4574 至 4730	来自 SV40 16S, 19S 剪接供体/受体信号的内含子 (Okayama 和 Berg, 1983. *Mol. Cell Biol.* 3:280-9, Genbank 目录号 J02400)
4755 至 6185	*Xba*1 和 *Sal*1 位点之间的重链 IgG1 cDNA

[0272] 抗 IGF-1R IgG1 可变链表达克隆的构建。

[0273] 在抗 IGF-1R 噬菌体中编码的轻链是 κ 或 λ 类型。使用两种方法中的一种克隆其。设计互补引物以将 Hind III 位点、Xba I 位点、Kozak 序列 (CCACC) 和信号序列 (翻译的肽是 MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC, SEQID NO:264) 加至编码区的 5'末端。将这些具有无错误的编码区的链 克隆为全长产物。将所述全长轻链以 Xba I 和 Sal I 片段克隆入表达载体 pDSRα20。最终的表达载体包含表 5 中描述的 7 个功能区。

[0274] 表 5

[0275] 质粒碱基对编号:

[0276]

2 至 881	来自牛垂体糖蛋白激素(α-FSH)的 α 亚基的转录终止/多腺苷酸化信号(α-FSH) (Goodwin 等人, 1983, *Nucleic Acids Res.* 11:6873-82; Genbank 目录号 X00004)
882 至 2027	包含内源小鼠 DHFR 启动子、cDNA 编码序列和 DHFR 转录终止/多腺苷酸化信号的小鼠二氢叶酸还原酶(DHFR)小基因(Gasser 等人, 1982, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 79:6522-6; Nunberg 等人, 1980, *Cell* 19:355-64; Setzer 等人, 1982, *J. Biol. Chem.* 257:5143-7; McGrogan 等人, 1985, *J. Biol. Chem.* 260:2307-14)
2031 至 3947	包含氨苄青霉素抗性标记基因和大肠杆菌中的质粒的复制起始点的 pBR322 序列(Genbank 目录号 J01749)
3949 至 4292	SV40 早期启动子、增强子和复制起始点(Takebe 等人, 1988, *Mol. Cell Biol.* 8:466-72, Genbank 目录号 J02400)
4299 至 4565	来自 HTLV-1 LTR 结构域的翻译增强元件 (Seiki 等人, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 80:3618-22, Genbank 目录号 J02029)
4574 至 4730	来自 SV40 16S, 19S 剪接供体/受体信号的内含子 (Okayama 和 Berg, 1983, *Mol. Cell Biol.* 3:280-9, Genbank 目录号 J02400)
4755 至 5485	*Xba*1 和 *Sal*1 位点之间的 κ 轻链 cDNA

[0277] 当与天然的人恒定区序列相比较时,一些 κ 克隆在其恒定区中具有错误。为了消除这些错误,用可将 Xba I 位点导入 5' 末端和将 BsmBI 位点导入 3' 末端的引物扩增 κ 可变区。然后将该片段与具有可相容的 5' 末端上的 BsmB I 和 3' Sal I 末端的人 κ 恒定区(图 13)一起连接入具有 Xba I 和 Sal I 末端的 pDSRα20。

[0278] 实施例 5 :抗体的瞬时表达

[0279] 本实施例提供了瞬时表达抗 IGF-1R 抗体的方法。

[0280] 在适应无血清悬浮的 293T 细胞中瞬时表达所述抗体。以 250mL 培养物的形式进行所有转染。简而言之,在 4℃、2,500RPM 下离心 1.25×10^8 个细胞 (5.0×10^5 个细胞 / mL×250mL)10 分钟以除去条件化培养基。将细胞重悬浮于无血清 DMEM 并在 4℃、2,500RPM 下再次离心 10 分钟。在抽吸洗涤溶液后,将细胞重悬浮于 50mL 旋转玻瓶培养物中的生长培养基 [DMEM/F12(3 ： 1)+1x 胰岛素 - 转铁蛋白 - 硒补充剂 +1X Pen Strep Glut+2mM L- 谷氨酰胺 +20mM HEPES+0.01％ Pluronic F68] 中。将旋转玻瓶培养物保持在以 125RPM 旋转的磁力搅拌板上,所述搅拌板置于保持在 37℃和 5％ CO_2 下的潮湿培养箱中。将所述质粒 DNA 与转染剂在 50mL 锥形管中温育。以 5％的终培养体积在无血清 DMEM 中配制 DNA- 转染剂复合物。首先将每毫升培养物 1 微克质粒 DNA 加入无血清 DMEM,然后加入 1μl X-TremeGene RO-1539/mL 培养物。将所述混合物在室温下温育大约 30 分钟,然后再将其加至旋转波瓶中的细胞中。进行转染 / 表达 7 天,之后通过在 4℃、4,000RPM 下离心 60 分钟收获条件化培养基。

[0281] 如果初步转染不能产生所需要的 100μg 纯化的抗体,在滚瓶中再表达这些克隆。这些转染使用培养和保持在补充有 5％ FBS+1x 非必需氨基酸 +1x Pen Strep Glut+1x 丙酮酸钠的 DMEM 中的 293T 贴壁细胞。近似地,将 $4\text{-}5\times10^7$ 个 293T 细胞播种在 $850cm^2$ 的滚瓶中过夜。然后在第二天使用 FUGENE™ 6 转染剂转染之前播种的细胞。在大约 6.75mL 无血清 DMEM 中制备 DNA- 转染剂混合物。首先加入 675μl FUGENE™ 6 转染剂,然后加入 112.5μg 质粒 DNA。在室温下温育所述混合物 30 分钟。然后将整个混合物加入至滚瓶。用 5％ CO_2 气体混合物充注滚瓶,盖紧盖,然后将其放在在以 0.35RPM 旋转的滚转机架上,置于 37℃的培养箱中。在用 100mL DMEM+1X 胰岛素 - 转铁蛋白 - 硒补充剂 +1X Pen Strep Glu+1X 非必需氨基酸 +1X 丙酮酸钠更换所述培养基前进行转染 24 小时。一般地,以 48 小时的间隔从各滚瓶获得 2-3 次收获物 (100ml)。将收获的无血清条件化培养基混合在一起,然后在 4℃以 4,000RPM 离心 30 分钟。

[0282] 实施例 6 :抗 IGF-1R 抗体的小规模纯化

[0283] 本实施例提供了在小规模上纯化抗 IGF-1R 抗体的方法。

[0284] 将条件化培养基通过 0.45μm 醋酸纤维薄膜过滤器过滤,然后使用 Vivaflow 200 50K 切线流膜 (Vivascience,Goettingen,Germany) 将其浓缩大约 8 倍。用磷酸缓冲盐溶液 (2.7mM 氯化钾、138mM 氯化钠、1.5mM 磷酸钾和 8.1mM 磷酸钠, pH7.4)(PBS) 洗涤 rProtein ASEPHAROSE™ Fast Flow 树脂 (Amersham Biosciences,Piscataway,NJ)4 次,然后直接用于浓缩的介质。使用的树脂的量基于通过 ELISA 确定的抗体浓度,其中每 5μg 抗体使用 1μl 树脂。在温和搅拌下在 4℃下温育所述培养基过夜。在 4℃下以 500g 离心树脂 10 分钟。将上清液作为未结合的级分轻轻倒出。在室温下,在温和的搅拌下,用 PBS 洗涤树脂 4 次,每次进行 1 分钟,每一次通过在 4℃下以 500g 离心树脂 10 分钟来收集树脂。通过在室温下用 1.5 倍体积的 0.1M 甘氨酸 pH3.0 温育树脂 10 分钟来洗脱抗体。在 4℃下以 500g 离心树脂 10 分钟并将上清液作为洗脱的抗体轻轻倒出。重复上述步骤进行总共三次洗脱 ;每一次用 0.04 倍体积的 1.0M tris-HCl, pH 9.2 中和洗脱的材料。将样品通过 0.2μm 醋酸纤维素薄膜过滤器进行过滤。按照提供的说明书使用人 IgG(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 作

为标准通过 Bradford法使用Bio-Rad Protein Assay(Bio-Rad Laboratories,Hercules,CA)确定蛋白的浓度。使用用考马斯亮蓝染色的4-20％的tris-甘氨酸SDS聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)将样品与人IgG1,K标准(Sigma-Aldrich,St.Louis,MO)进行比较。在这些制剂中没有看到污染性蛋白。

[0285] 实施例7:稳定的表达抗体的CHO克隆的分离

[0286] 本实施例提供了用于分离稳定的表达抗IGF-1R抗体的CHO细胞系的方法。

[0287] 通过用pDSRα20重链和轻链IgG1表达构建体共转染AM1-D CHO细胞(美国专利No.6,210,924,此处以其全文引用)获得TQ11C、TQ25、TQ 58和TQ59 IgG1的稳定表达。按照厂商说明书使用LF2000(Invitrogen,Carlsbad,CA)进行质粒转染。简而言之,在转染前24小时,将4×10^{6}个AM1-D CHO细胞涂板在100mm直径FALCON™塑料培养皿(BD Falcon,Franklin Lakes,NJ)中的补充有5％胎牛血清、1x青霉素-链霉素和谷氨酰胺(Invitrogen)、非必需氨基酸(Invitrogen)、丙酮酸钠和HT(0.1mM次黄嘌呤钠、16nM胸苷;Invitrogen)的10ml Dulbecco改良Eagle培养基(Invitrogen)中。使用Pvu I(New England Biolabs)线性化大约15mg的各pDSRα21-轻链和重链质粒DNA并将其稀释在2ml **OPTI-MEM®**(Invitrogen)中。将稀释的质粒与在2ml **OPTI-MEM®**中稀释的75μl LIPOFECTAMINE™2000(LF2000;GIBCO/BRL)混合并将该混合物在室温下温育20分钟。第二天加入新配制的生长培养基。将细胞在完全生长培养基中培养48小时,然后以1∶20和1∶50的稀释度涂板在HT选择培养基中。转染后大约2周,使用无菌克隆盘(cloning discs)(RPI)将12-24个可见的集落挑入24孔培养板。通过western免疫印迹分析鉴定表达最高水平的TQ11C、TQ25、TQ 58和TQ59 IgG1的克隆。为进行该测定,向培养在24孔板(BD Falcon)中的单孔汇合细胞中加入0.5ml无血清培养基。24小时后回收条件化培养基,然后将10μl的CM与等体积的上 样缓冲液混合以进行10％ Tris-甘氨酸聚丙烯酰胺蛋白凝胶(Invitrogen)跑胶。将凝胶转移至0.45μm孔径大小的硝酸纤维素膜(Invitrogen),然后使用1∶1000稀释度的山羊抗人IgG FcImmunoPure抗体(Pierce Biotechnology,Inc.,Rockford,IL)和ECL作为检测剂进行western印迹分析。

[0288] 实施例8:抗体的中等规模表达

[0289] 本实施例提供了通过稳定的CHO细胞系表达抗IGF-1R抗体的方法。

[0290] 将按照实施例7制备的CHO细胞系扩增至T-175组织培养瓶(Falcon)中以进行扩大的表达。将汇合的T175瓶(大约2-3×10^{7}个细胞)用于播种3-850cm^{2}滚瓶(Corning Life Sciences,Acton,MA),且将3个汇合滚瓶(每滚瓶大约1-2×10^{8}个细胞)用于播种30个滚瓶,各滚瓶装有250ml的高葡萄糖DMEM(Invitrogen)、10％透析的FBS(Invitrogen)、1x谷氨酰胺(Invitrogen)、1x非必需氨基酸(Invitrogen)、1x丙酮酸钠(Invitrogen)。在滚瓶加盖前用10％ CO_2/平衡空气充注培养基5秒。将滚瓶在37℃下在滚瓶架上以0.75rpm旋转温育。

[0291] 当细胞达到大约85-90％的汇合度时(培养大约5-6天),弃去生长培养基,用100ml PBS洗涤细胞,然后加200ml生产培养基(50％ DMEM(Invitrogen)/50％ F12(Invitrogen)、1x谷氨酰胺(Invitrogen)、1x非必需氨基酸(Invitrogen)、1x丙酮酸钠(Invitrogen)、1.5％ DMSO(Sigma))。每7天收获条件化培养基,总共收获4次。

[0292] 将条件化培养基通过0.45μm醋酸纤维素薄膜过滤器过滤,然后使用Sartorius

Sartocon Slice Disposable 30K 切线流膜 (Sartorius AG, Goettingen, Germany) 将其浓缩大约 10 倍。将浓缩的材料在 4℃下用于 10ml 重组 A 蛋白琼脂糖柱,收集流出液 (flowthrough) 作为未结合的级分。用 4 倍柱体积的 PBS 洗涤柱子。 用大约 4 倍柱体积的 0.1M 甘氨酸 pH 3.0 洗涤结合的样品。收集洗脱峰,并用 0.04 倍体积的 1.0M tris-HCl, pH 9.2 进行中和。将洗脱物在 4℃下对 150 倍体积的 PBS 透析过夜。将样品通过 0.2μm 醋酸纤维素薄膜过滤器过滤,然后通过使用 14,000M-1 的消光系数确定 280nm 处的吸光率来测量蛋白浓度。使用用考马斯亮蓝染料染色的 4-20% tris- 甘氨酸 SDS-PAGE 凝胶将样品与人 IgG1,K 标准 (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA) 进行比较。按照提供的说明书使用 Pyrotell Limulus Amebocyte Lysate Assay(Associates of Cape Cod, Inc., Falmouth, Ma) 确定各抗体制剂中的内毒素水平。

[0293] 实施例 9 : **ORIGEN®** 剂量反应竞争测定

[0294] 本实施例提供了检测抗体阻断配体对 IGF-1R 的结合的能力的方法。

[0295] 通过使用厂商 (Igen, Inc., Gaithersburg, MD) 提供的方法, **ORIGEN®** 结合测定法可用于确定 TQ11C、TQ25、TQ 58 和 TQ59 IgG1 抗体是否可阻断配体对 IGF-1R 的结合。为了用钌标记 IGF-1 和 IGF-2,将冻干的蛋白溶解在 PBS 中以产生 1.0mg/ml 溶液。以 5 : 1(标记 : 蛋白) 的摩尔比向蛋白中加入标记 (来自 Igen 的 ORI-TAG-NHS 酯, Cat #110034), 所述标记来自 DMSO 中配制的 5mg/ml 的标记母液。在黑暗处在室温 (20-22℃) 下温育所述混合物 1 小时,然后用 20μl 2M 甘氨酸在室温下处理 10 分钟。通过应用至在 PBS 中平衡的 AmershamBiosciences NAP-5 柱 (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ),将标记的蛋白与游离标记分离并收集 0.33ml 的级分。通过 Micro BCAProtein Assay(Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL) 确定级分的蛋白浓度。级分 2 和 3 包含大量的蛋白,将其混合。使用下式 :IGF-1 和 IGF-2 的钌三联吡啶化合物 ($Ru(bpy)_3^{2+}$) 标记,估量整合的钌标记的量。

[0296] 将山羊抗小鼠 IgG 包被的 Dynal M450 顺磁小珠用作 IGF-1R(ECD)-C3-muFc 的固体支持相。通过用含有 1x PBS、0.05% TWEEN™20(ICI Americas, Inc., Wilmington DE)0.1% BSA、0.01% 叠氮化钠的测定缓冲液洗涤 3 次制备用于受体装载的 M450 小珠。在 25μl 体积的测定缓冲液中以每 1×10^6 个 M450 小珠 50ng 受体的比例结合 IGF-1R(ECD)-C3-muFc 1 小时。为产生剂量反应数据,以不断增加的浓度 (10^{-11}M 至 10^{-6}M) 加入抗体或未标记的 IGF-1 和 IGF-2 因子,同时加入 1nM Ru-IGF-1 和 2nM Ru-IGF-2。最终的反应体积为 100μl。在黑暗处在室温下温育 2 小时后,使用 M8 Analyzer(Igen) 除去游离的钌标记的配体并确定结合至受体的配体的量。所述数据表示为在与过量未标记的生长 IGF1 或 IGF-2 竞争后剩下的总的结合配体减去背景的百分比。使用单组分平衡模型 (single component equilibiriummodel),用 GraphPad Prism 软件 (GraphPad Software, San Diego, CA) 产生竞争曲线。基本上所有 (> 98%) 的结合与过量的未标记的生长因子竞争。结合分析中的阳性对照抗体是鼠类抗 IGF-1R 抗体 αIR3(Calbiochem, San Diego, CA) 或 MAB391(R&D systems, Minneapolis, MN)、24-57(Biocarta, San Diego, CA) 和 1H7(Santa CruzBiotechnology, Inc., Santa Cruz, CA)。负对照抗体是抗 CD20 抗体。配体竞争数据显示于图 15 中。观察到的 IGF-1 和 IGF-2 结合反应的 Ki 和最大抑制值列于表 6 中。

[0297] 表 6

[0298]

抗体	IGF-1		IGF-2	
	Ki (nM)[1]	Max (%)[2]	Ki (nM)[1]	Max (%)[2]
TQ11C	0.6	84	0.3	91
TQ25	0.8	88	0.8	94
TQ58	0.8	91	0.8	91
TQ59	1.5	79	1.4	91
1H7	16.0	89	13.1	99
αIR3	5.3	91	无抑制	

[0299] [1] 抑制的 Ki。

[0300] [2] 1μM 抗体浓度的抑制的最大水平。

[0301] 实施例 10 :SPA 剂量反应竞争测定法

[0302] 本实施例提供了用于估量抗体对胰岛素 (INS) 与胰岛素受体 (INSR) 的相互作用以及 IGF-1 和 IGF-2 对 IGF-1R 的相互作用的影响的闪烁亲近测定法 (SPA)。

[0303] TQ11C, TQ25, TQ 58 和 TQ59 IgG1 抗体的 IGF-1R 结合反应体系包含 1x PBS、0.05 % TWEEN® 20(Mallinkrodt)、0.1 % BSA(EM Science, Gibbstown, NJ)、50ng IGF-1R(ECD)-C3-muFc、500ug SPA PVT 抗小鼠 IgG 荧光微球 (fluoromicrospheres) (Amersham) 和终浓度为 0.64nM 的 ^{125}I- 标记的 IGF-1 或 IGF-2(获自 Amersham)。总反应体积为 100μl。除了其包含 50ng INSR(ECD)-muFc 和 0.64nM ^{125}I-INS(Amersham) 外, INSR 结合反应体系是相同的。在结合反应体系的建立之前将受体在室温下装载至 SPA PVT 微球, 进行 1 小时。为了产生剂量反应数据, 以不断增加的浓度 (10^{-11}M 至 10^{-6}M) 加入抗体或未标记的生长因子, 同时加入 ^{125}I 标记的生长因子。基本上所有的结合都与过量的未标记的生长因子竞争。由 SPT PVT 微球的随机 γ 刺激导致产生的不依赖于受体的背景低于输入的 ^{125}I cpm 的 0.5%。所述数据表示为与过量的未标记的生长 IGF1 或 IGF-2 竞争后剩余的总的结合配体减去背景的百分比。使用单一组分平衡模型, 用 GraphPad Prism 软件产生竞争曲线。

[0304] 实施例 11 :抗体对 IGF-1R 的结合

[0305] 本实施例提供了检测抗 IGF-1R 抗体对 IGF-1R 的结合的方法。

[0306] BIACORE® 2000、传感器芯片 CM5、表面活性剂 P20、HBS-EP(10mMHEPES、0.15M NaCl、3.4mM EDTA、0.005% P20, pH 7.4)、胺偶联试剂盒、10mM 醋酸 pH 4.5 和 10mM 甘氨酸 pH 1.5 全部从 BIACore, Inc. (Piscataway, NJ) 购买。磷酸缓冲盐溶液 (PBS, 1X, 无氯化钙、无氯 化镁) 购自 Gibco。牛血清白蛋白 (BSA, 级分 V, 不含 IgG) 购自 Sigma。重组 G 蛋白 (“rProtein G”) 购自 Pierce Biotechnology。

[0307] 按照厂商说明书, 使用 10mM HEPES、0.15M NaCl、3.4mM EDTA、0.005% P20, pH 7.4(HBS-EP 缓冲液) 的连续流动进行重组 G 蛋白和 IGF-1R-C3-muFc 至传感器芯片表面的固定。简而言之, 通过注射 60μl 混合物激活传感器芯片表面上的羧基, 所述混合物包含 0.2M N- 乙基 -N'-(二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC) 和 0.05M N- 羟基琥珀酰亚胺 (NHS)。

通过以 20 和 50μg/ml 之间的浓度注射在 10mM 醋酸，pH4.5 中稀释的重组 A 蛋白 (Pierce) 或 IGF-1R-C3-mFc 获得特异性表面。通过注射 60μl 1M 乙醇胺使表面上的过量活性基团失活。对于 G 蛋白，表面，最终的固定水平是 5,000-6,000 共振单位 (resonance unit)(RU)，对于 IGF-1R-mFc 表面为大约 7,800RU。也在 IGF-1R-mFc 传感器芯片上制备空白、偶联模拟物的参照表面。

[0308] 如下进行 IGF-1R-mFc 和抗体之间相互作用的动力学分析。将抗体和阳性对照抗体（抗 IR3-CDR- 人 - 小鼠嵌合体）在 PBS+0.005% P20+0.1mg/ml BSA 中稀释，然后注射在 G 蛋白表面上以捕获抗体。将 IGF-1R-mFc 在 PBS+0.005% P20+0.1mg/ml BSA 中稀释（从 500nM 至 3.9nM)，然后将各浓度注射在捕获的抗体表面上和注射在空白 G 蛋白表面上以进行本底扣除。在 10 分钟的解离后，通过注射 10mM 甘氨酸，pH 1.5 再生各表面。使用 BIAEvaluation，v.3.2(BIACore，Inc.）进行所得感应 (sensorgram) 图的动力学分析。

[0309] 通过将两种不同浓度 (0.2nM 和 1nM) 的抗体与在 PBS+0.005% P-20+0.1mg/ml BSA 中配制的各种浓度 (0.01nM 至 50nM) 的 IGF-1R-mFc 一起温育进行溶液亲和力分析。在室温下进行温育至少 5 个小时以允许样品达到平衡。然后将样品注射在固定的 IGF-1R-mFc 表面上。在样品注射后，通过注射 25μl 8mM 甘氨酸，pH 1.5 再生所述表面。获得的结合信号与平衡时溶液中的游离抗体成比例。通过使用双曲线单位点同质结合模型 (dual-curve one-site homogeneousbinding model)(KinExA 软件 v.2.3，Sapidyne Instruments Inc.，Boise ID) 从竞争曲线的非线性回归分析获得解离平衡常数 (K_D)。数据示于表 7 中。

[0310] 表 7

[0311]

抗体	k_{oa} (1/Ms)	K_d (1/s)	Kd (k_a/k_d) 动力学方法	Kd 平衡方法
TQ11C	6.0×10^4	6.7×10^{-5}	1.1 nM	0.3 nM
TQ25	4.4×10^4	$<<5 \times 10^{-5}$		0.10 nM
TQ58	1.1×10^5	2.8×10^{-5}	0.25 nM	0.25 nM
TQ59	6.9×10^4	2.1×10^{-4}	3.0 nM	0.30 nM

[0312] 实施例 12：抗生物素蛋白 - 融合蛋白的表位作图

[0313] 本实施例提供了确定被抗 IGF-1R 抗体结合的 IGF-1R 的表位的方法。

[0314] 使用抗生物素蛋白 -IGF-1R 融合蛋白确定被抗体 TQ11C、TQ25、TQ58 和 TQ59 结合的 IGF-1R 的亚结构域。为表达各蛋白，将完整 IGF-1R(ECD) 的编码 DNA 序列克隆入表达载体 pCep4- 抗生物素蛋白 -C 中以使鸡抗生物素蛋白序列被连接至表达的 IGF-1R 蛋白的 C 末端。使用下列 PCR 引物从亲本 IGF-1R 质粒 PCR 扩增 ECD 编码序列 (1-932)：

[0315] 2804-25

[0316] 5’ GCAAGCTTGGGAGAAATCTGCGGGCCAG 3’ SEQ ID NO：265

[0317] 和 2826-68：

[0318] 5’ ATTGCGGCCGCTTCATATCCTGTTTTGGCCTG 3’ SEQ ID NO：266

[0319] 所述引物包括用于克隆入 pCep4avidin-C 的 5’ Hind III 位点和 3’ Not I 位点。

抗生物素蛋白 - 人 IGF-1R(ECD) 融合蛋白的氨基酸序列显示于图 12。用于表位作图的 IGF-1R 亚结构域构建体包含 :L1(1-151)、CR(152-298)、L2(299-461)、FnIII-1(461-579)、FnIII-2/ID(580-798)、FnIII-3(799-901)、L1+CR+L2(1-461) 和 L1+CR(1-298)。在括号中提供了各表达质粒中的 IGF-1R 亚结构域的 氨基酸座标 (coordinate)。使用下列引物对从亲本 IGF1R cDNA 克隆 PCR 扩增各结构域的编码序列 :

[0320]

L1:

2804-25: (SEQ ID NO:265)

2804-19:

5' ATTGCGGCCGCCCCACATTCCTTTGGGGGC 3' SEQ ID NO:267

CR:

2804-38:

5' AGCAAGCTTGGACCTGTGTCCAGGGACC 3' SEQ ID NO:268

2804-20:

5' ATTGCGGCCGCGCAAGGACCTTCACAAGGG 3' SEQ ID NO:269

L2:

2804-39:

5' AGCAAGCTTGCCGAAGGTCTGTGAGGAAG 3' SEQ ID NO:270

2804-23:

5' ATTGCGGCCGCACTTTCACAGGAGGCTCTC 3' SEQ ID NO:271

FnIII-1:

2808-08:

5' AGCAAGCTTGGACGTCCTGCATTTCACCTC 3' SEQ ID NO:272

2804-52:

5' ATTGCGGCCGCGGTGCGAATGTACAAGATCTC 3' SEQ ID NO:273

FnIII-2+ID:

2804-41:

5' AGCAAGCTTGAATGCTTCAGTTCCTTCCATTC 3' SEQ ID NO:274

2804-51:

5' ATTGCGGCCGCAGTCCTTGCAAAGACGAAGTTG 3' SEQ ID NO:275

FnIII-3:

2804-42:

5' AGCAAGCTTGATGCCCGCAGAAGGAGCAG 3' SEQ ID NO:276

[0321]

2804-50:

5' ATTGCGGCCGCTTTAATGGCCACTCTGGTTTC 3' SEQ ID NO:277

L1+CR+L2:

2804-25:

5' AGCAAGCTTGGGAGAAATCTGCGGGCCAG 3' SEQ ID NO:278

2804-23 (SEQ ID NO:272)

L1+CR:

2804-25: AGC AAG CTT GGG AGA AAT CTG CGG GCC AG (SEQ ID NO:279)

2804-20 (SEQ ID NO:270)

[0322] 引物包括用于克隆(如对于 IGF-1R(ECD) 所描述的)的 Hind III 和 Not I 位点。将 IGF-1R 亚结构域克隆入表达载体 pCep4avidin-N 以使鸡抗生物素蛋白序列(具有内源信号序列)连接至表达的 IGF-1R 蛋白的 N 末端。通过瞬时转染滚瓶培养物中的人 293-EBNA 细胞 (Invitrogen) 获得各抗生物素蛋白融合蛋白的表达。将所述细胞生长和保持在补充有 5% FBS+1x 非必需氨基酸 +1x Pen Strep Glut+1x 丙酮酸钠的 DMEM 中。将大约 4-5×10^7 个 293-EBNA 细胞播种在 850cm^2 滚瓶中过夜。然后在第二天通过使用 FUGENE™ 6 转染剂,用 pCep4- 抗生物素蛋白质粒 DNA 转染之前播种的细胞。在大约 6.75mL 无血清 DMEM 中制备 DNA- 转染剂混合物。首先加 675μl FUGENE™ 6 转染剂,然后加入 112.5μg 质粒 DNA。在室温下温育混合物 30 分钟。然后向滚瓶中加入整个混合物。用 5% CO_2 气体混合物灌注滚瓶,盖紧盖子,然后将其放在以 0.35RPM 旋转的滚动架上,置于 37℃的培养箱中。在用 100mL DMEM+1X 胰岛素 - 转铁蛋白 - 硒补充剂 +1X Pen Strep Glu+1X 非必需氨基酸 +1X 丙酮酸钠更换培养基前进行转染 24 小时。以 48 小时的间隔进行条件化培养基的收获和用新配制的培养基进行更换 (2-3 轮)。将收获的无血清条件化培养基混合在一起并通过在 4℃下以 10,000xg 离心 30 分钟来使其澄清。

[0323] 使用基于定量 FACS 的方法确定各条件化培养基中的抗生物素蛋 白 - 融合蛋白的浓度。通过在室温下与 5μl(大约 3.5×10^5) 生物素包被的聚苯乙烯小珠 (Spherotech, Inc., Libertyville, IL) 一起温育 2 小时来捕获 200μl 条件化培养基中的抗生物素蛋白融合蛋白。通过在包含 0.5% BSA 的 PBS(BPBS) 中进行三轮抗生物素蛋白包被的小珠的离心和重悬浮除去条件化培养基。用在 1ml BPBS 中配制的 1μg/ml 山羊 FITC- 标记的抗抗生物素蛋白抗体 (Vector Lab Burlingame, CA) 对抗生物素蛋白 - 小珠进行染色。在半小时温育后,通过在 1800rpm 下离心 5 分钟收集抗体 - 小珠复合物,然后洗涤沉淀 3 次。用 FACSCAN(Beckton Dickson Bioscience, Franklin Lakes, NJ) 检测 FITC 荧光。使用用重组抗生物素蛋白产生的标准曲线将信号转化成蛋白质的质量。为进行表位作图,通过与合适量 (1-20ml) 的条件化培养基温育以每大约 3.5×10^5 个小珠 50-100ng 抗生物素蛋白 - 融合蛋白的量给生物素小珠加载。在 1ml BPBS 中充分洗涤加载的小珠并重悬浮其。对于所有实验,在加载融合蛋白之前用 PBS 中的 10%的 BSA 封闭生物素 - 小珠。

[0324] 方法1,单色测定法(One Color Assay):将用IGF-1R(ECD)和IGF-1R亚结构域融合蛋白装载的生物素包被的聚苯乙烯小珠与1mlBPBS中配制的1μg抗IGF-1R抗体混合。在室温下温育1小时后,加入4ml洗涤缓冲液并通过在750g下离心5分钟收集抗体-小珠复合物。通过在4ml BPBS中重悬浮来洗涤沉淀3次。通过用1ml BPBS中的0.5μg/ml藻红蛋白-(PE)标记的山羊抗人F(ab')2(Southern BiotechAssociates,Inc.,Birmingham,AL)处理来检测结合抗生物素蛋白-小珠复合物的抗体。发现受试抗体结合包含完整IGF-1R ECD和L2结构域的抗生物素蛋白-融合蛋白。在本实验中未检测到对L1、CR或FnIII-1的结合。也观察到与L1结构域相对弱的反应。

[0325] 方法2,两色测定法(Two color assay):为同时监测抗IGF-1R单克隆抗体和结合至生物素-小珠的抗生物素蛋白-融合蛋白的量,将FITC标记的抗抗生物素蛋白抗体(1μg/ml)用于与0.5μg/ml PE-标记的山羊抗人IgG1的结合反应。如对于单色测定法的描述一样制备用 于FACSCAN分析的小珠。

[0326] 方法3,抗体竞争:为准备用荧光素进行标记,透析抗体或以1mg/ml的浓度重悬浮于PBS(pH 8.5)中。以9.5 : 1(标记:蛋白)的摩尔比向蛋白中加入标记([6-荧光素-5-(和-6)-甲酰胺基]己酸,琥珀酰亚胺酯5(6)-SFX]混合异构体(来自Molecular Probe(Eugene,OR,Cat.No.F2181)),所述标记来自DMSO中配制的5mg/ml的标记母液。将混合物在黑暗处在4℃下温育过夜。通过在PBS中透析将标记的抗体与游离标记分离。获得的FITC/抗体比例在3至8的范围内变化。对于各竞争实验,建立包含50倍过量(10-50μg/ml)的未标记竞争抗体、存在于BPBS中的3.5×10^5个用抗生物素蛋白融合蛋白包被的生物素小珠的结合反应体系。在30分钟预温育后加入FITC标记的抗体(1μg/ml)。

[0327] 从该点之后所述方法遵循单色法。

[0328] 四种受试抗体中的每一种结合表8中所示的IGF-1R L2结构域。然而,在IGF-1R L2结构域中各抗体的精确氨基酸接触可以不同。

[0329] 表8

[0330]

抗体	L1[1]	CR[1]	L2[1]	FnIII-1[1]	ECD[1,2]
TQ11C	无	无	有	无	有
TQ25	无	无	有	无	有
TQ58	有	无	有	无	有
TQ59	无	无	有	无	有

[0331] [1]使用包含所示的人IGF-1R区域的抗生物素蛋白-IGF-1R融合蛋白进行表位作图。

[0332] [2]ECD融合蛋白包含L1+CR+L2+FnIII-1+FnIII-2+ID+FnIII-3。

[0333] 实施例13:抗体对细胞表面IGF-1R的结合

[0334] 本实施例提供了用于检测抗IGF-1R抗体对细胞表面表达的IGF-1R的结合的方法。

[0335] 使用Balb/C 3T3成纤维细胞和MCF-7人乳腺癌细胞评估抗体TQ11C、TQ25、TQ58和TQ59结合细胞表面展示的人IGF-1R的能力,所述细胞经基因工程改造以每细胞大约

3-4×10^5 个分子的水平过表达所述人 IGF-1R 受体。基本上如 Pietrzkowski 等人,1992, CellGrowth Differentiation 3:199-205 所述,使用逆转录病毒载体产生稳定地过表达人 IGF-1R(每细胞大约 3×10^5 个受体)的 Balb/C 3T3 细胞系。用 pcDNA3.1 表达载体(Invitrogen Corp.)转染过量产生 huIGF-1R 的 MCF-7 乳腺癌细胞。在使用抗 IGF-1R 单克隆抗体 αIR3 和 PE 标记的山羊抗鼠类 IgG 抗体(Caltag Laboratories, Burlingame, CA)通过 FACS 选择后,扩增表达高水平 hu IGF-1R(每细胞大约 4×10^5 个受体)的抗 Zeocin 细胞。重复选择和扩增的方法 4 次。

[0336] 如下通过 FACS 监测 IGF-1R 受体抗体染色和受体表达:通过用过量的 PBS(无 Ca/Mg)洗涤 2 次,然后用 5ml 细胞离解液(CellDissociation Buffer)(Sigma)在室温下处理 10 分钟来从 T175 培养瓶(Corning)释放细胞。通过离心收集细胞,然后通过将其重悬浮于 PBS,然后离心,进行两次洗涤。为进行一抗染色,向悬浮于 100μl PBS 和 0.5% BSA(BPBS)中的 10^6 个细胞中加入 1μg 抗体并将所述细胞在 4℃下温育 1.5 个小时。通过离心收集细胞并用 BPBS 洗涤 2 次以除去未结合的一抗。将细胞重悬浮于 100μl BPBS 中并在 4℃下用 1μg FITC 标记的山羊抗人 F(ab')2(Southern Biotechnology Associates, Inc., Birmingham, AL)温育 30 分钟。在洗涤除去未结合的 FITC 二抗后,将细胞重悬浮于 1ml PBS+0.5% BSA 中并用 FACSCAN(BecktonDickson Bioscience, Franklin Lakes, NJ)检测 FITC 细胞荧光。通过使用具有预先确定的 IgG1 结合能力的 Quantum 微珠(BangsLaboratories, Inc., Fishers, IN)产生标准曲线来将荧光水平转化成绝对受体水平。用由厂商提供的 QuickCal v2.1 软件(VeritySoftware House,Topsham,ME)进行数据换算。

[0337] 对于各受试抗体,相对于亲本 Balb/C 3T3 和 MCF-7 细胞,IGF-1R 过表达者的抗 IGF-1R 抗体标记的峰荧光强度增加了 10-20 倍。这是对 特异性结合 IGF-1R 的抗体的预测的结果。不用抗体或只用 FITC 标记的二抗处理的细胞的背景荧光不明显。

[0338] 实施例 14:IGF-1R 的抑制

[0339] 本实施例提供了检测抗 IGF-1R 抗体抑制 IGF-1R 的方法。

[0340] 32D hu IGF-1R+IRS-1 细胞的抑制

[0341] 已证明共表达人 IGF-1R 受体(每细胞 20K)和人 IRS-1 的鼠类 32D 细胞是检查分子组分 IGF-1R 信号转导的有效系统(Valentinis 等人,1999, J Biol Chem 274:12423-30)。正常的 32D 细胞表达相对低水平的这两种基因产物的鼠类直向同源物。32D 细胞通常需要 IL3 以进行生长和存活。如图 16 图框 A 中所示,IGF-1 或 IGF-2 可替代 32DhuIGF-1R+IRS-1 细胞中的 IL3。所述 IGF-1 剂量反应曲线的 EC_{50} 是大约 0.5nM,而 IGF-2EC_{50}(2.8nM)高大约 6 倍,反映了 IGF-2 对 IGF-1R 的更弱的亲和力。为了评估抗体 TQ11C、TQ25、TQ58 和 TQ59 阻断 IGF-1 或 IGF-2 刺激的能力,以每孔 200μl RPMI(Gibco/BRL)中 30,000 个 32D hu IGF-1R+IRS-1 细胞播种 96 孔微量滴定板,所述 RPMI 包含 5%胎牛血清(Gibco/BRL)和 1x 青霉素、链霉素、谷氨酰胺(Giboco/BRL)和浓度不断增加的抗体(10^{-12}M 至 10^{-6}M)或无抗体。在用抗体预温育 1 小时后,加入 IGF-1(2nM)、IGF-2(8nM)或不加入任何物质。在抗体加入后 27 小时加入 ^{3}H-胸苷(每孔 1μCi)。在 21 小时后收获细胞,且确定各样品的 ^{3}H 胸苷至 DNA 的整合。以三次重复进行所述测定法。将抗 CD20 抗体用作负对照。抗体 TQ11C、TQ25、TQ58 和 TQ59 的各抗体能够完全阻断 IGF-1 和 IGF-2 介导的 32D

细胞的刺激。在加入的 IGF-1 和 IGF-2 不存在的情况下背景增殖的减少归因于血清 IGF-1 和 IGF-2 的抑制。使用 GraphPad PRIZM™ 软件分析结合数据。数据显示于图 16 中。

[0342] Balb/C 3T3 hu IGF-1R 细胞的抑制

[0343] IGF-1 极大地刺激了 ^{3}H 胸苷被过表达（每细胞大约 1×10^{6} 个 IGF1R)IGF-1R 的小鼠胚胎成纤维细胞 (Balb/C 3T3 或 NIH 3T3) 的血清饥饿培养物的整合。Kato 等人，1993，J Biol Chem 268 :2655-61 ;Pietrzkowski 等人，1992，Cell Growth Differentiation 3 : 199-205。在 Balb/C 3T3 细胞系 hu IGF-1R 过表达者中用 IGF-1 和 IGF-2 概括该现象。两种生长因子都刺激 ^{3}H- 胸苷的整合大约 20 倍。IGF-1 剂量反应曲线的 EC_{50} 大约为 0.7nM，而 IGF-2 EC_{50}(4.4nM) 高 7 倍，表明 IGF-2 对 IGF-1R 的亲和力更弱。为评估给定的抗体阻断 IGF-1 或 IGF-2 的刺激的能力，以每孔 200μl DMEM(Gibco/BRL) 中 10,000 个细胞播种 96 孔微量滴定板，所述 DMEM 包含 10％小牛血清 (Gibco/BRL) 和 1x 青霉素、链霉素、谷氨酰胺 (Giboco/BRL)。过夜温育后，当细胞大约 80％汇合时，在用 200μl PBS 洗涤一次后用 100μl 包含 0.1％ BSA 的 DMEM 更换生长培养基。在血清饥饿后 24 小时以不断增加的浓度 (10^{-12}M 至 10^{-6}M) 加入抗体或不加入抗体。在用抗体预温育 1 小时后加入 IGF-1(2nM)、IGF-2(8nM) 和 ^{3}H 胸苷（每孔 1μCi)。24 小时后收获细胞，确定每个样品的 ^{3}H 胸苷至 DNA 的整合。以三次重复进行所述测定。如图 17 中所示，各受试抗体能够完全阻断 IGF-1 和 IGF-2 介导的 Balb/C 3T3 细胞的刺激。抗 CD20 抗体用作负对照（图 17 中的“CD20”)。

[0344] 对于其教导的所有内容和对于所有目的，此处引用的各参考资料以其全文引用作为参考。

[0001]

序列表

<110> Calzone, Frank J.
Deshpande, Rajendra V.
Tasi, Mei-Mei

<120> 包含抗 IGF-1 受体抗体的组合物和获得所述抗体的方法

<130> A-954 (WO)

<140> --to be assigned--
<141> 2005-12-20

<150> 60/638,961
<151> 2004-12-22

<160> 279

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 1

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga       48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

agt gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
```

[0002]

```
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act ccg atc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa      336
Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 2
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 2

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
```

[0003]

85 90 95

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

<210> 3
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(327)

<400> 3

```
atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga gag ccg gcc       48
Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala
1               5                  10                  15

tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt aat gga tac       96
Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr
            20                  25                  30

aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct cca cag ctc      144
Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu
        35                  40                  45

ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct gac agg ttc      192
Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60

agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc agc aga gtg      240
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val
65                  70                  75                  80

gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct cta caa act      288
Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr
                85                  90                  95

ccg atc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa                  327
Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
```

[0004]

100 105

<210> 4
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 4

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

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val
65 70 75 80

Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr
85 90 95

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

<210> 5
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>

[0005]

<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 5

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga      48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cca ctc act ttc ggc ggc ggg acc aag gtg gag atc aaa     336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 6
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 6

[0006]

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 7
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 7
gaa att gtg atg acg cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96

[0007]

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act cct cac act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 8
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 8

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

[0008]

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 9
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 9
gaa att gtg ctg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

[0009]

65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa acc cct ctc act ttc ggc cct ggg acc aaa gtg gat atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 10
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 10

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

[0010]

<210> 11
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 11

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg gcc gtc acc cct gga       48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ala Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 12
<211> 112

[0011]

<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 12

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 13
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS

[0012]

<222> (1)..(336)

<400> 13

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga      48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cct ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa     336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 14
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 14

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
```

[0013]

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 15
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 15
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

[0014]

35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gaa gat gtt ggg gtt tat tac tgt atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa acc ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 16
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 16

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

[0015]

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 17
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 17
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

[0016]

cta caa act ccg ttc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa 336
Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 18
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 18

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 19
<211> 336
<212> DNA

[0017]

<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 19

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga       48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cct ctg gcg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro Leu Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 20
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

[0018]

<400> 20

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 21
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 21
gaa att gtg ctg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

[0019]

```
1               5                   10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg aat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt gcc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cct atc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa     336
Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 22
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 22

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


Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30


Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
```

[0020]

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 23
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)

<400> 23
aat ttt atg ctg act cag ccc cac tct gtg tcg gag tct ccg ggg aag 48
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

acg gta acc atc tcc tgc acc cgc agc agt ggc agc att gcc agc aac 96
Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
20 25 30

tat gtg cag tgg tac cag cag cgc ccg ggc agt tcc ccc acc act gtg 144
Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

atc tat gag gat aac caa aga ccc tct ggg gtc cct gat cgg ttc tct 192
Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

[0021]

```
ggc tcc atc gac agc tcc tcc aac tct gcc tcc ctc acc atc tct gga      240
Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65                  70                  75                  80

ctg aag act gag gac gag gct gac tac tac tgt cag tct tat gat agc      288
Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
                85                  90                  95

agc aat cag aga gtg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta          333
Ser Asn Gln Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 24
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 24

```
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1               5                   10                  15

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

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
        35                  40                  45

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

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

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
                85                  90                  95
```

[0022]

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

<210> 25
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 25

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga      48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa acc ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa     336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

[0023]

<210> 26
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 26

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 27
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

[0024]

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 27

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga       48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cct ctt act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 28
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 28

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15
```

[0025]

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 29
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 29
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

[0026]

```
aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg caa aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct tat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt gcc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act ccg atc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa      336
Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 30
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 30

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
```

[0027]

Asp Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 31
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 31
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

[0028]

```
agc agg gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa ggt      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85                  90                  95

aca cac tgg cct ctg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 32
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 32

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85                  90                  95

Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

[0029]

<210> 33
<211> 335
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)

<400> 33

```
gaa att gtg atg acg cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga       48
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cct ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aa       335
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110
```

<210> 34
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

[0030]

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 34

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 35
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

[0031]

<400> 35

```
gac atc cag ttg acc cag tct cca tct tcc gtg tct gcg tct gtc gga       48
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

gac aga gtc acc atc act tgt cgg gcg agt cag ggt att agc agg tgg       96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
            20                  25                  30

tta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg aaa gcc cct aga ctc ctg atc      144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tat gct gcg tcc ggt tta caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc      192
Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc aac ctg cag cct      240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat ttt gca act tac tat tgt caa cag gct agc agt ttt cca atc      288
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Ile
                85                  90                  95

acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag act aaa                         321
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Thr Lys
            100                 105
```

<210> 36
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 36

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15


Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
            20                  25                  30
```

[0032]

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

Tyr Ala Ala Ser Gly 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 Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 37
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 37
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

[0033]

```
cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt gga gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act ccg tac act ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 38
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 38

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
```

[0034]

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 39
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 39

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga       48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

aac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cca ttc act ttc ggc cct ggg acc aaa gtg gat atc aaa      336
```

[0035]

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

<210> 40
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 40

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 41
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

[0036]

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 41

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga      48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

cat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca caa ctt ctg atc tat ttg ggt tct tat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa tct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
                85                  90                  95

cta gaa gtt ccg ttc act ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa     336
Leu Glu Val Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 42
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 42

[0037]

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

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

<210> 43
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 43
tct tct gag ctg act cag gac cct gct gtg tct gtg gcc ttg gga cag 48
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

[0038]

```
aca gtc agg atc aca tgc caa gga gac agc ctc aga att tat tat aca      96
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ile Tyr Tyr Thr
            20                  25                  30

ggc tgg tac caa cag aag cca gga cag gcc cct gtg ctt gtc ctc ttt     144
Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Phe
        35                  40                  45

ggt aag aac aat cgg ccc tca ggg atc cca gac cga ttc tct ggc tcc     192
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

cac tca ggg aac aca gct tcc ttg acc atc act ggg gct caa gcg gaa     240
His Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65                  70                  75                  80

gat gag gct gac tat tac tgt aac tcc cgg gac atc act ggt gtc cat     288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ile Thr Gly Val His
                85                  90                  95

cga ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta                        321
Arg Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 44
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 44

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

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

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

[0039]

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

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

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

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

<210> 45
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 45
gaa att gtg ctg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240

[0040]

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act cct ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 46
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 46

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[0041]

100 105 110

<210> 47
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 47

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga      48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cct aac act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa     336
Leu Gln Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 48

[0042]

<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 48

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 49
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>

[0043]

<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 49

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga      48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cca atc act ttc ggc cct ggg acc aaa gtg gat atc aaa     336
Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 50
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 50

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15
```

[0044]

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 51
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 51
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac acc tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144

[0045]

```
Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca caa ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agc ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag cct gag gat gtt ggg gtc tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta gaa atg ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Leu Glu Met Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 52
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 52

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
```

[0046]

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Glu Met Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 53
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 53
gac atc cag ttg acc cag tct cca tcc ttc ctg tct gca tct gta gga 48
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

gac aga gtc acc atc act tgc cgg gcc agt cag ggc att agc agt tat 96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

tta gcc tgg tat cag caa aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tat gct gca tcc act ttg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc 192
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggg aca gaa ttc act ctc aca atc agc agc ctg cag cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

gaa gat ttt gca act tat tac tgt caa cag ctt aat agt tac ccc ctc 288
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu

[0047]

85 90 95

act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 54
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 54

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 55
<211> 315

[0048]

<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(315)

<400> 55

```
tcc tat gtg ctg act cag cca ccc tca gtg tcc gtg tcc cca gga cag       48
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

aca gcc agc atc acc tgc tct gga gat aaa ttg ggg gat aaa tat gtt       96
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val
            20                  25                  30

ggc tgg tat cag caa aag gca ggc caa gcc cct gtt ttg gtc atc tat      144
Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
        35                  40                  45

caa gac aac aag cga ccc tca ggg atc cct gag cga ttc tct ggc tcc      192
Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

aac tct ggg aac aca gcc agt ctg acc atc agc ggg acc cag gct atg      240
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65                  70                  75                  80

gat gag gct gac tat tac tgt cag gcg tgg gac agc ggc acg gtg ttc      288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Gly Thr Val Phe
                85                  90                  95

ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta                                 315
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 56
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工的

<220>

[0049]

<223> 合成的构建体

<400> 56

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

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

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

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

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

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

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 57
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 57
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48

[0050]

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa acc ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa     336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 58
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 58

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
```

[0051]

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 59
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 59
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

[0052]

50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg gaa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Glu Ala
85 90 95

cta caa act cca ttc act ttc ggc cct ggg acc aag gtg gaa atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 60
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 60

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

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

[0053]

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

<210> 61
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 61
gac atc cag ttg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gcg tct gtg gga 48
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

gac aga gtc acc atc act tgc cgg tca agt caa ggc att ggt tac ttc 96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Gly Ile Gly Tyr Phe
20 25 30

tta aat tgg tat cag cag gaa cca ggg aaa gcc cca aag atc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ile Leu Ile
35 40 45

tct gct gca tcc act ttg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Ser Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc aca ctc tcc atc aac aat ctg caa ccc 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

gca gat ttt gcg aca tac tac tgt caa cag agt cac agt ccc ccg tac 288
Ala Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

act ttc ggc cag ggg acc aag gtg gag atc aaa 321
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

[0054]

<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 62

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Gly Ile Gly Tyr Phe
20 25 30

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

Ser Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 63
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

[0055]

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 63

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga      48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa     336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 64
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 64

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

[0056]

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 65
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 65
gaa att gtg ctg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

[0057]

20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atg tat ttg gtt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Met Tyr Leu Val Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gag agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Glu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa act 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
85 90 95

cta caa act cct ctc agt ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 66
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 66

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Met Tyr Leu Val Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

[0058]

Glu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

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

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

<210> 67
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 67
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

[0059]

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 68
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 68

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

[0060]

<210> 69
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(330)

<400> 69

```
aat ttt atg ctg act cag ccc cac tct gtg tcg gcg tct ccg ggg aag       48
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Lys
1               5                   10                  15

acg gtt acc atc tcc tgc acc cgc agc agt ggc gac att gac aac aac       96
Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Asp Ile Asp Asn Asn
            20                  25                  30

tat gtg cag tgg tac cag cag cgc ccg ggc aat tcc ccc acc aat gtg      144
Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Asn Ser Pro Thr Asn Val
        35                  40                  45

att tat gag gat aac cga aga ccc tct ggg gtc ccg gat cgc ttc tct      192
Ile Tyr Glu Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc tcc atc gac agc tcc tcc aac tct gcc tcc ctc acc atc tct gga      240
Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65                  70                  75                  80

ctg cag cct gag gac gag gct gac tac tat tgt cag tct tat caa agc      288
Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Gln Ser
                85                  90                  95

gac aat tgg gtg ttc ggc gga ggg acc aag gtg acc gtc cta              330
Asp Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 70
<211> 110
<212> PRT

[0061]

<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 70

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

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

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Asn Ser Pro Thr Asn Val
35 40 45

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

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

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

Asp Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 71
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(330)

[0062]

<400> 71

```
aat ttt atg ctg act cag ccc cac tct gtg tcg gag tct ccg ggg aag      48
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1               5                  10                  15

acg gta acc atc tcc tgc acc cgc agc agt ggc agc att gcc agc aac      96
Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
            20                  25                  30

tat gtg cag tgg tac cag cag cgc ccg ggc agt tcc ccc acc act gtg     144
Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
        35                  40                  45

atc tat gag gat aac caa aga ccc tct ggg gtc cct gat cga ttc tct     192
Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc tcc atc gac agc tcc tcc aac tct gcc tcc ctc acc atc tct gga     240
Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65                  70                  75                  80

ctg aag act gag gac gag gct gac tac tac tgt cag tct tat gat agc     288
Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
                85                  90                  95

agc aat gtg gtg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta              330
Ser Asn Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 72
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 72

```
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1               5                  10                  15


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

[0063]

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

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

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

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

Ser Asn Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 73
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 73
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct ggg 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

[0064]

```
cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aac cgg gac tct ggg gtc cca      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac aga ttc agc ggc agt ggg tca ggc act gat ttc aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc agg gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa ggt      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85                  90                  95

aca cac tgg ccg tac act ttt ggc cag ggg acc agg ctg gag atc aaa      336
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 74
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 74

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
```

[0065]

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 75
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 75

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga       48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

gag tcg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac ttt ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Phe Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95
```

[0066]

cta caa act cct ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 76
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 76

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Phe Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 77
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

[0067]

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 77

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga      48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa acc ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa     336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 78
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

[0068]

<400> 78

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 79
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 79
gaa acg aca ctc acg cag tct cca gcc acc ctg tct ttg tct cca ggg 48
Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0069]

caa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtc tac aac tac 96
Gln Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr
20 25 30

tta gcc tgg tac caa cag aag cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

tat gat gca tcc aga agg gca act ggc atc cca gcc agg ttc agt ggc 192
Tyr Asp Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc agc cta gag cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

gaa gat ttt gca gtt tat tac tgt cag cag cgt aac aac tgg ccg ctc 288
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

act ttc ggt gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 80
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 80

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

Gln Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr
20 25 30

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

[0070]

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 81
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 81
gac atc cag ttg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gct tct gtt gga 48
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

gac agc gtc acc atc tct tgc cgg gca agt cag agt cct ggc atc ttt 96
Asp Ser Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Pro Gly Ile Phe
20 25 30

tta aat tgg tat cag cag ata cca ggg aaa gcc cct aaa ctc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac gct aca tcc act ctg gaa agt ggg gtc ccc ccc agg ttc acc ggc 192
Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Thr Gly
50 55 60

[0071]

```
agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agt ctg caa cct      240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gag gac ttt gca act tac tac tgt caa cag agt aac agt gtt ccg ctc      288
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Val Pro Leu
                85                  90                  95

act ttc ggc ggc ggg acc aag gtg gag atc aaa                          321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 82
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 82

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Ser Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Pro Gly Ile Phe
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Val Pro Leu
                85                  90                  95
```

[0072]

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

<210> 83
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 83

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga       48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca cta aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cct cta acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa      336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

[0073]

<210> 84
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 84

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 85
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

[0074]

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 85
gaa att gtg atg acg cag tct cca gcc acc ctg tct gtg tct cca ggg 48
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

gaa aga gcc acc ttc tcc tgt agg gcc agt cag agt gtt ggc agc aac 96
Glu Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
20 25 30

tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

tat gat gca tcc aac agg gcc act ggc atc cca gcc agg ttc agt ggc 192
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag cgt agc aac tgg ccc ctc 288
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 86
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 86

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

[0075]

Glu Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 87
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 87
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

[0076]

```
aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 88
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 88

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
```

[0077]

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 89
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 89
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tac ttg ggt tct act cgg gcc tcc ggc gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288

[0078]

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act cct tac act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

。

<210> 90
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 90

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 91

[0079]

<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 91

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga      48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa     336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 92
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

[0080]

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 92

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 93
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 93

[0081]

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga      48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat act      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cgg ctc ctg atc tat ttg ggt ttt aat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgt atg caa ggt     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85                  90                  95

cta caa act ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa     336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 94
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 94

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr
            20                  25                  30
```

[0082]

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

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

<210> 95
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 95
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192

[0083]

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc agg gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tat tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

aca cac tgg ccg tac act ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa 336
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 96
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 96

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

[0084]

85 90 95

Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 97
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(330)

<400> 97

```
aat ttt atg ctg act cag ccc cac tct gtg tcg gag tct ccg ggg aag       48
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1               5                   10                  15

acg gta agc atc tcc tgc acc cgc aac agt ggc agc att gcc agc aac       96
Thr Val Ser Ile Ser Cys Thr Arg Asn Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
            20                  25                  30

ttt gtg cag tgg tac cag cag cgc ccg ggc agt gcc ccc acc att gta      144
Phe Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ile Val
        35                  40                  45

atc tat gag gat aac caa aga ccc tct gcg gtc cct act cgg ttc tct      192
Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Ala Val Pro Thr Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc tcc atc gac agg tcc tcc aac tct gcc tcc ctc acc atc tct gga      240
Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65                  70                  75                  80

ctg acg act gag gac gag gct gac tac tac tgt cag tct tat gat agc      288
Leu Thr Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
                85                  90                  95

gcc aat gtc att ttc ggc ggg ggg acc aag ctg acc gtc cta              330
Ala Asn Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
```

[0085]

100 105 110

<210> 98
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 98

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

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

Phe Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ile Val
35 40 45

Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Ala Val Pro Thr Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

Ala Asn Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 99
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工的

<220>

[0086]

<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 99

```
gaa acg aca ctc acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg      48
Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

gag aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag act atc agc agc agc      96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

cac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag tct ccc agg ctc ctc     144
His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45

atc tat ggt gcg ggc tac agg gcc acc ggc att cca gac agg ttc agt     192
Ile Tyr Gly Ala Gly Tyr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc agt ggg tct ggc aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag     240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cac tat ggt agt tca ctc     288
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Leu
                85                  90                  95

cgg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa                     324
Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 100
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 100

[0087]

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 101
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(330)

<400> 101
aat ttt atg ctg act cag ccc cac tct gtg tcg gag tct ccg ggg aag 48
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

acg gta acc atc tcc tgc acc ggc agc ggt ggc aac att gcc agc aat 96

[0088]

```
Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Gly Gly Asn Ile Ala Ser Asn
            20                  25                  30

tat gtg cag tgg tac cag cag cgc ccg ggc agg gcc ccc acc act gtg      144
Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Arg Ala Pro Thr Thr Val
        35                  40                  45

atc tat gag gat aat cga aga ccc tct ggg gtc cct gat cgg ttc tct      192
Ile Tyr Glu Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc tcc atc gac agc tcc tcc aac tct gcc tcc ctc acc atc tct gga      240
Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65                  70                  75                  80

ctg aag act gaa gac gag gct gac tac tac tgt cag tct tat gat ccc      288
Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Pro
                85                  90                  95

tac aat cga gtg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta              330
Tyr Asn Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 102
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 102

```
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1               5                   10                  15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Gly Gly Asn Ile Ala Ser Asn
            20                  25                  30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Arg Ala Pro Thr Thr Val
        35                  40                  45

Ile Tyr Glu Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
```

[0089]

50 55 60

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

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

Tyr Asn Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 103
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 103
gaa att gtg atg acg cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat act 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr
20 25 30

aat gga tac gac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asp Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctt ctg atc tat ttg ggt tct act cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tcg ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

[0090]

65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

ttt caa act ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag atg gag atc aaa 336
Phe Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 104
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 104

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr
20 25 30

Asn Gly Tyr Asp Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Phe Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys
100 105 110

[0091]

<210> 105
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 105

```
gag gtg cag ctg gtg gag acc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ttt aat tac tat gat agt agt gtc tgg ggc cag gga acc ctg      336
Ala Arg Phe Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtc acc gtc tca agc                                                 351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

[0092]

<210> 106
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 106

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 107
<211> 348
<212> DNA

[0093]

<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 107

```
gag gtg cag ctg gtg gag acc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                  10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggg gtt gag cag att gac tac tgg ggc cag gga acc ctg gtc      336
Ala Arg Gly Val Glu Gln Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acc gtc tca agc                                                     348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 108
<211> 116
<212> PRT

[0094]

<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 108

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 109
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

[0095]

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 109

```
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg act gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa aat tta gca gca ggg gcg gtt gcc tac tgg ggc cag ggc acc      336
Ala Lys Asn Leu Ala Ala Gly Ala Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctg gtc acc gtc tca agc                                             354
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 110
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

[0096]

<400> 110

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asn Leu Ala Ala Gly Ala Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 111
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

[0097]

<400> 111

```
cag gtg cag cta cag cag tgg ggc gca gga ctg ttg aag cct tcg gag       48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggg tcc ttc agt ggt tac       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

tac tgg agc tgg atc cgt cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att      144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

ggg gaa atc aat cat agt gga agt acc aac tac aac cgg tcc ctc aag      192
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Arg Ser Leu Lys
    50                  55                  60

agt cga gtc acc ata tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg      240
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gct gtg tat tac tgt gcg      288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aga ctt tca tat ggt tcg ggc gtt gac tac tgg ggc cag ggc acc ctg      336
Arg Leu Ser Tyr Gly Ser Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtc acc gtc tca agc                                                 351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 112
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 112

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

[0098]

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

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Arg Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Leu Ser Tyr Gly Ser Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 113
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 113
cag ctg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tca cag 48
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

[0099]

```
acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt      96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg     144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc     192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc     240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt     288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg agg tat agc agc agc cgc aat gat gct ttt gat atc tgg ggc caa     336
Ala Arg Tyr Ser Ser Ser Arg Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggg aca atg gtc acc gtc tca agc                                    360
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 114
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 114

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30
```

[0100]

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Ser Ser Arg Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 115
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 115
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144

[0101]

```
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gat ggg cag ctg gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca      336
Ala Arg Asp Gly Gln Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

atg gtc acc gtc tca agc                                             354
Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 116
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 116

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
```

[0102]

50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 117
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 117
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

[0103]

50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga ttt tgg gac tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc 336
Ala Arg Phe Trp Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

acg gtc acc gtc tca agc 354
Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 118
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 118

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

[0104]

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 119
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 119
cag gtg cag cta cag cag tgg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

gag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

[0105]

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gca gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga gat cgg tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc acg 336
Ala Arg Asp Arg Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

gtc acc gtc tca agc 351
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 120
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 120

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0106]

```
Ala Arg Asp Arg Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110


Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 121
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 121

```
gag gtg cag ctg gtc gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                  10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg tac atc tat tat agt ggg agc acc tac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc atg tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gca gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

[0107]

gcg aga tgg agc tac ttg gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca 336
Ala Arg Trp Ser Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

atg gtc acc gtc tca agc 354
Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 122
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 122

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

[0108]

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 123
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 123

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gat tac gat att ttc ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc      336
Ala Arg Asp Tyr Asp Ile Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

acg gtc acc gtc tca agc                                             354
```

[0109]

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 124
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 124

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 125

[0110]

<211> 354
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 125

```
cag ctg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag tcc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Ser Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gcc aac aga gat gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca      336
Ala Arg Ala Asn Arg Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

atg gtc acc gtc tca agc                                             354
Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 126

[0111]

<211> 118
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 126

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Arg Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 127
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>

[0112]

<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 127

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag ccg ggg ggg       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt agc agc tat       96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gcc atg agc tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc      144
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

tca gct att agt ggt agt ggt ggt agc aca tac tac gca gac tcc gtg      192
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat      240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agt ctg agc gcc gac gac acg gcc gta tat ttc tgt      288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gcg tcg ggt ggc tgg tac ggg gac tac ttt gac tac tgg ggc cag gga      336
Ala Ser Gly Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

acc ctg gtc acc gtc tca agc                                         357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 128
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>

[0113]

<223> 合成的构建体

<400> 128

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ala Ser Gly Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 129
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS

[0114]

<222> (1)..(363)

<400> 129

```
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag      48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt      96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg     144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc     192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc     240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt     288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gaa ggg aac cga acg gtg act agt gct ttt gat atc tgg ggc     336
Ala Arg Glu Gly Asn Arg Thr Val Thr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

caa ggg aca atg gtc acc gtc tca agc                                363
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 130
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 130

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

[0115]

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asn Arg Thr Val Thr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 131
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 131
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

[0116]

```
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt      96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg     144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc     192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc     240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tac tac tgt     288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggg ctg ggg gat agt agt ggt tat atc ctt tgg ggc caa ggg     336
Ala Arg Gly Leu Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Ile Leu Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

aca atg gtc acc gtc tca agc                                        357
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 132
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 132

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30
```

[0117]

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Leu Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Ile Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 133
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 133
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

[0118]

```
aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tac tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggg ctg ggg gat agt agt ggt tat atc ctt tgg ggc caa ggg      336
Ala Arg Gly Leu Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Ile Leu Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

aca atg gtc acc gtc tca agc                                         357
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 134
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 134

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45
```

[0119]

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Leu Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Ile Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 135
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 135
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

[0120]

```
att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga tgg acc ggg cgt act gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg      336
Ala Arg Trp Thr Gly Arg Thr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

aca atg gtc acc gtc tca agc                                         357
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 136
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 136

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60
```

[0121]

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 137
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 137
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240

[0122]

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

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga caa ggg gcg tta gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg acc 336
Ala Arg Gln Gly Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

acg gtc acc gtc tca agc 354
Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 138
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 138

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0123]

85 90 95

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 139
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(366)

<400> 139
cag gtg cag ctg gtg gag tcc ggg gga ggc gtg gtc cga cct ggg ggg 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcg tct gga ttc acc ttt agc agc tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

gcc atg agc tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc 144
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

tca act att agt ggt agt ggt ggt agc aca tac tac gca gac tcc gtg 192
Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg cag atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gcc gta tat tac tgt 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0124]

85 90 95

gcg aaa gag cgt ggc agt ggc tgg tcc tta gac aat atg gac gtc tgg 336
Ala Lys Glu Arg Gly Ser Gly Trp Ser Leu Asp Asn Met Asp Val Trp
100 105 110

ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tca agc 366
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 140
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 140

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Lys Glu Arg Gly Ser Gly Trp Ser Leu Asp Asn Met Asp Val Trp
100 105 110

[0125]

```
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 141
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 141

```
cag gtg cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gat agc agt ggg ttc tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg      336
Ala Arg Asp Ser Ser Gly Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
```

[0126]

acc acg gtc acc gtc tca agc 357
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 142
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 142

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Ser Gly Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

[0127]

<210> 143
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 143

```
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg act gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga agc agc agc tgg tac tgg aat gct ttt gat atc tgg ggc caa      336
Ala Arg Ser Ser Ser Trp Tyr Trp Asn Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggg aca atg gtc acc gtc tca agc                                     360
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

[0128]

<210> 144
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 144

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ser Ser Trp Tyr Trp Asn Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 145
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工的

[0129]

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 145

```
cag gtg cag cta cag cag tgg ggc cca gca ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                  10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc tct gtc tct ggt gtc tcc atc acc agt aat       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Val Ser Ile Thr Ser Asn
            20                  25                  30

atc tgg tgg agt tgg gtc cgc cag tcc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Ile Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa gtc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Val Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gct gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg ggg tac cgt agc ttc ggg gag tcc tac tgg ggc cag gga acc ctg      336
Ala Gly Tyr Arg Ser Phe Gly Glu Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtc acc gtc tca agc                                                 351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 146
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工的

[0130]

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 146

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Val Ser Ile Thr Ser Asn
20 25 30

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

Ile Gly Glu Val Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 147
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

[0131]

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(366)

<400> 147
cag gtg cag cta cag cag tgg ggc gca ggg ctg ttg aag cct tcg gag 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

acc ctg tct ctc acc tgc gtt gtc tat ggt ggg tcc ttc agc gat ttc 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Phe
20 25 30

tac tgg agc tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg cca gag tgg att 144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Ile
35 40 45

ggg gaa gtc aat cct aga gga agc acc aac tac aac ccg tcc ctc aag 192
Gly Glu Val Asn Pro Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

agt cga gcc acc ata tca cta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg 240
Ser Arg Ala Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

aag ctg agt tct gtg acc gcc gcg gac acg gct gtg tat ttc tgt gcg 288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

aga ggt cct cgg ccc ggg aga gat ggc tac aat tac ttt gac aac tgg 336
Arg Gly Pro Arg Pro Gly Arg Asp Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Asn Trp
100 105 110

ggc cag ggc acc ctg gtc acc gtc tca agc 366
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 148
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 148

[0132]

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Phe
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Val Asn Pro Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Pro Arg Pro Gly Arg Asp Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Asn Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 149
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 149

[0133]

```
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag      48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt      96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg     144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc     192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc     240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt     288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggt ata gca gca gct ggt caa ggt gac tac tgg ggc cag gga     336
Ala Arg Gly Ile Ala Ala Ala Gly Gln Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

acc ctg gtc acc gtc tca agc                                        357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 150
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 150

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

[0134]

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ile Ala Ala Ala Gly Gln Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 151
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 151
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96

[0135]

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

agt tac tac tgg ggc tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag      144
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

tgg att ggg agt atc tat tat agt ggg agc acc tac tac aac ccg tcc      192
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

ctc aag agt cga gtc acc ata tcc gta gac acg tcc aag aac cag ttc      240
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

tcc ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac      288
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

tgt gcg aga gat ggg gga tac tac tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc      336
Cys Ala Arg Asp Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

caa ggg acc acg gtc acc gtc tca agc                                  363
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 152
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 152

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
```

[0136]

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 153
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 153
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

[0137]

```
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg agt agt ggt tat gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg acc acg      336
Ala Ser Ser Gly Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

gtc acc gtc tca agc                                                 351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 154
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 154

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60
```

[0138]

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Ser Gly Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 155
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 155
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aat tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

[0139]

```
aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca cga tac agc tat gga acg gta gga att gac tac tgg ggc cag gga      336
Ala Arg Tyr Ser Tyr Gly Thr Val Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

acc ctg gtc acc gtc tca agc                                         357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 156
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 156

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

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

[0140]

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Tyr Gly Thr Val Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 157
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)
<223> 重链可变区

<400> 157
gag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg acg 48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Thr
1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc agc ttc aga agt cat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser His
20 25 30

ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg gag tgg gtg 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gca gtt ata tca tat gat gga agt aat aaa tac tat gca gac tcc gtg 192
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

[0141]

```
ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg tat tac tgt      288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg act ata ggg ccg ggg gga ttt gac tac tgg ggc cag ggc acc ctg      336
Ala Thr Ile Gly Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtc acc gtc tca agc                                                  351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 158
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 158

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser His
            20                  25                  30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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
```

[0142]

```
Ala Thr Ile Gly Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110


Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 159
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 159

```
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc att aga aat tac       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

tac tgg agt tgg atc cgg cag ccc cca ggg aag gga ctg gag tgg att      144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

ggg tat att tct gac agt ggg aat acc aac tac aat ccc tcc ctc aag      192
Gly Tyr Ile Ser Asp Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

agt cga gtc acc ata tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc cta      240
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

aag ctg acc tct gtg acc gcc aca gac acg gct gcg tat ttc tgt gcg      288
Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Thr Asp Thr Ala Ala Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95
```

[0143]

aga cat cga agc agc tgg gca tgg tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc 336
Arg His Arg Ser Ser Trp Ala Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110

acc ctg gtc acc gtc tca agc 357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 160
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 160

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

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

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

Gly Tyr Ile Ser Asp Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Thr Asp Thr Ala Ala Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Arg Ser Ser Trp Ala Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110

[0144]

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 161
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 161

```
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gtg ggc agt ggc tgg tac gtt gac tac tgg ggc cag gga acc      336
Ala Arg Val Gly Ser Gly Trp Tyr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctg gtc acc gtc tca agc                                             354
```

[0145]

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 162
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 162

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Ser Gly Trp Tyr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 163

[0146]

<211> 360
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 163

```
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gtt tct ggc tac tac tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa      336
Ala Arg Val Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggg acc acg gtc acc gtc tca agc                                     360
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 164

[0147]

<211> 120
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 164

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 165
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工的

<220>

[0148]

<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(369)

<400> 165

```
gag gtc cag ctg gta cag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg      48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt agc tat      96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg gag tgg gtg     144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

gca gtt ata tca tat gat gga agt aat aaa tac tat gca gac tcc gtg     192
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat     240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg tat tac tgt     288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa gcg tat agc agt ggc tgg tac gac tac tac ggt atg gac gtc     336
Ala Lys Ala Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tca agc                        369
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 166
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工的

<220>

[0149]

<223> 合成的构建体

<400> 166

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Lys Ala Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 167
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS

[0150]

<222> (1)..(351)

<400> 167

```
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg      48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                  10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt      96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg     144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc     192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc     240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt     288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gcc agc gtt gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca atg     336
Ala Arg Ala Ser Val Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
            100                 105                 110

gtc acc gtc tca agc                                               351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 168
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 168

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

[0151]

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Ser Val Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 169
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 169
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

[0152]

```
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt      96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg     144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc     192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc     240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tac tac tgt     288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggg ctg ggg gat agt agt ggt tat atc ctt tgg ggc caa ggg     336
Ala Arg Gly Leu Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Ile Leu Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

aca atg gtc acc gtc tca agc                                        357
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 170
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 170

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30
```

[0153]

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Leu Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Ile Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 171
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 171
cag gta cag ctg cag cag tca ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

[0154]

```
aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg act ccc gag gac acg gct gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga gat cac ggc ccc ttt gac tac tgg ggc cgg gga acc ctg gtc      336
Ala Arg Asp His Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acc gtc tca agc                                                     348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 172
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 172

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45
```

[0155]

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 173
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 173
cag gtg cag ctg gtg caa tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc gcc ttc agt agc tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtt 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0156]

```
tca tac att agt agt agt agt agt acc ata tac tac gca gac tct gtg      192
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat      240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt      288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gat cga ttt ggg tcg ggg cac ttg ccc gac tac tgg ggc cag      336
Ala Arg Asp Arg Phe Gly Ser Gly His Leu Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

gga acc ctg gtc acc gtc tca agc                                     360
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 174
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 174

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
```

[0157]

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 Asp Arg Phe Gly Ser Gly His Leu Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 175
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 175
cag gtg cag cta cag cag tgg ggc gca gga ctg ttg aag cct tcg gag 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tat ggt ggg tcc ttc agt ggt tac 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

tac tgg agc tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att 144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

ggg gaa atc aat cat agt gga agc acc aac tac aac ccg tcc ctc aag 192
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

agt cga gtc acc ata tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg 240

[0158]

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

aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gct gtg tat tac tgt gcg 288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

aga gtt ggg tat agc agt ggc cgt gac gtt gac tac tgg ggc cag ggc 336
Arg Val Gly Tyr Ser Ser Gly Arg Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

acc ctg gtc acc gtc tca agc 357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 176
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 176

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

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

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

[0159]

85 90 95

Arg Val Gly Tyr Ser Ser Gly Arg Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 177
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 177
gag gtc cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg atc cgg cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0160]

85 90 95

gcg aga gat agc agc agc tgg tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa 336
Ala Arg Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

ggg acc acg gtc acc gtc tca agc 360
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 178
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 178

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

[0161]

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 179
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 179

```
gag gtc cag ctg gtg gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gta tat tat tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga tcg acg tgg tcc ctt gac tac tgg ggc cag ggc acc ctg gtc      336
Ala Arg Ser Thr Trp Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110
```

[0162]

acc gtc tca agc 348
Thr Val Ser Ser
115

<210> 180
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 180

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Val Ser Ser
115

[0163]

<210> 181
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 181

```
gag gtc cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gta tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ctc tcg ttt gcc gat cct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca      336
Ala Arg Leu Ser Phe Ala Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

atg gtc acc gtc tca agc                                             354
Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

[0164]

<210> 182
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 182

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 183
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工的

[0165]

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(366)

<400> 183

```
cag gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga agg atc atc ccc atc ctt ggt ata gca aac tac gca cag aag ttc      192
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac aaa tcc acg agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca tat ggt tcg ggg agt tat tac gac tac tac tac atg gac gtc tgg      336
Ala Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp
            100                 105                 110

ggc aaa ggg acc acg gtc acc gtc tca agc                             366
Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 184
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工的

[0166]

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 184

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys 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 Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 185
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

[0167]

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 185
gag gtc cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gtc cag cct ggg ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt tca gcc tcc gga ttc acc ttc agt agc tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

gct atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag gga ctg gaa tat gtt 144
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

tca act att agt agt aat ggg gat agc aca tac tac gca gac tcc gtg 192
Ser Thr Ile Ser Ser Asn Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aag ggc aga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aaa gaa gaa gta tgg cta cag gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg 336
Ala Lys Glu Glu Val Trp Leu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

aca atg gtc acc gtc tca agc 357
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 186
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 186

[0168]

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Thr Ile Ser Ser Asn Gly Asp 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 Lys Glu Glu Val Trp Leu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 187
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(345)

<400> 187

[0169]

```
cag ctg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag      48
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc agt agt aac      96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asn
            20                  25                  30

tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att     144
Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccc tcc ctc aag     192
Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

agt cga gtc acc atc tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg     240
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt gcg     288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aga gat aag gga tac atg gac gtc tgg ggc aaa ggg acc acg gtc acc     336
Arg Asp Lys Gly Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110

gtc tca agc                                                        345
Val Ser Ser
        115
```

<210> 188
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 188

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

[0170]

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30

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

Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Lys Gly Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 189
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 189
cag gta cag ctg cag cag tca ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agc agc tat 96

[0171]

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

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg 144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

gga agg atc atc cct atc ctt ggt ata gca aac tac gca cag aag ttc 192
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac aaa tcc acg agc aca gcc tac 240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga gat cat agg ttc gac tac gcc tgg tac ttc gat ctc tgg ggc 336
Ala Arg Asp His Arg Phe Asp Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

cgt ggc acc ctg gtc acc gtc tca agc 363
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 190
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 190

Gln Val Gln Leu Gln 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

[0172]

35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys 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 His Arg Phe Asp Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 191
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 191
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg ctg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Leu Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agc 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg gag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp

[0173]

```
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtc tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gat cta acg ggg agt ctt gac tac tgg ggc cag gga acc ctg      336
Ala Arg Asp Leu Thr Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtc acc gtc tca agc                                                 351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 192
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 192

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60
```

[0174]

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 193
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 193
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

[0175]

```
aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ata cgc tat gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca atg      336
Ala Arg Ile Arg Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
            100                 105                 110

gtc acc gtc tca agc                                                 351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 194
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 194

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

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

[0176]

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 195
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 195
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

[0177]

```
ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcc gtg acg gca gcc cat gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca      336
Ala Val Thr Ala Ala His Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

atg gtc acc gtc tca agc                                              354
Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 196
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 196

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

[0178]

Ala Val Thr Ala Ala His Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 197
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 197

```
cag gtg cag cta cag cag tgg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gac agc agt ggc caa ggg tac ttt gac tac tgg ggc cag ggc      336
```

[0179]

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

acc ctg gtc acc gtc tca agc 357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 198
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 198

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[0180]

115

<210> 199
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 199

```
gag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg gcc       48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga tac acc ttc act agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atg cat tgg gtg cgc cag gcc ccc gga caa agg ctt gag tgg atg      144
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga tgg atc aac gct ggc aat ggt aac aca aaa tat tca cag aag ttc      192
Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acc atg acc agg gac acg tcc acg agc aca gtc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gct aga cac tcg tac tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggc acc      336
Ala Arg His Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctg gtc acc gtc tca agc                                             354
Leu Val Thr Val Ser Ser
```

[0181]

115

<210> 200
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 200

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 His Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 201
<211> 360

[0182]

<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 201

```
cag gtg cag cta cag cag tgg ggc gca gga ctg ttg aag cct tcg gag       48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tat ggt ggg tcc ttc agt ggt tac       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

tac tgg agc tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att      144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

ggg gaa atc aat cat agt gga agc acc aac tac aac ccg tcc ctc aag      192
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

agt cga gtc acc ata tcg gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg      240
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gct gtg tat tac tgt gcg      288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aga gtc ggg tat agc cac ggc gaa gaa gtc ctg gac gtc tgg ggc aaa      336
Arg Val Gly Tyr Ser His Gly Glu Glu Val Leu Asp Val Trp Gly Lys
            100                 105                 110

ggg acc acg gtc acc gtc tca agc                                     360
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 202
<211> 120

[0183]

<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 202

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

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

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Val Gly Tyr Ser His Gly Glu Glu Val Leu Asp Val Trp Gly Lys
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 203
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

[0184]

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 203

```
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc ggc aat tat       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Gly Asn Tyr
            20                  25                  30

gac tgg agt tgg atc cgg cag ccc cca ggg aag gga ctg gag tgg att      144
Asp Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

ggg act atc tac tct agt ggg agt acg tac tac agt ccg tcc ctc aag      192
Gly Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

agt cga ctc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cgg ttc tcc ctg      240
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Arg Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt gcg      288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aga gca cga ggg tat agc agc ccc ttc gac ccc tgg ggc cag ggc acc      336
Arg Ala Arg Gly Tyr Ser Ser Pro Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctg gtc acc gtc tca agc                                             354
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 204
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

[0185]

<400> 204

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Gly Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 205
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

[0186]

<400> 205

```
cag gtc cag ctg gta cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc      48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agc agc tat      96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg     144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ata atc aac cct agt ggt ggt agc aca agc tac gca cag aag ttc     192
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acc att acc agg gac aca tcc gcg agc aca gcc tac     240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gaa gac acg gct gtg tat tac tgt     288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gat cgg tgg agg tac gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg     336
Ala Arg Asp Arg Trp Arg Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

aca atg gtc acc gtc tca agc                                        357
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 206
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 206

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

[0187]

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

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

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 207
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链可变区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 207
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

[0188]

```
acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt      96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg     144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc     192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc     240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt     288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gaa aaa tcg ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc acg gtc     336
Ala Arg Glu Lys Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
            100                 105                 110

acc gtc tca agc                                                    348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 208
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 208

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30
```

[0189]

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Lys Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 209
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链恒定区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 209
cga act gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag 48
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc 96
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

[0190]

```
tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa      144
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc      192
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag      240
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg      288
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt                          321
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 210
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 210

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60
```

[0191]

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 211
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 重链恒定区

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(990)

<400> 211
gcc tcc acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc aag 48
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac 96
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc gcc ctg acc agc 144
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga ctc tac tcc 192
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc acc cag acc 240
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aag 288

[0192]

```
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

aaa gtt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc      336
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca      384
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc      432
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg      480
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag      528
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg      576
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac      624
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg      672
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag      720
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat      768
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac      816
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

[0193]

```
aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc      864
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

ctc tat agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac      912
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg      960
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa                             990
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 212
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 212

```
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
```

[0194]

```
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

[0195]

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 213
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR3

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是任何天然出现的氨基酸

<400> 213

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Xaa Thr
1 5

<210> 214
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR3

<220>

[0196]

<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> x 是精氨酸或丝氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> x 是天冬酰胺或丝氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> x 是天冬酰胺或丝氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> x 是甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸或半胱氨酸

<400> 214

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Leu Thr
1 5

<210> 215
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(9)
<223> x 是精氨酸、缬氨酸、异亮氨酸或没有氨基酸

<400> 215

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Asn Xaa Xaa Val
1 5 10

<210> 216

[0197]

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(8)

<400> 216

Ser Arg Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 217
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR3

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是任何天然出现的氨基酸

<400> 217

Ser Xaa Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 218
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR3

[0198]

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是任何天然出现的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是任何天然出现的氨基酸

<400> 218

His Arg Xaa Asp Xaa Ala Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 219
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(4)

<400> 219

Asp Ser Ser Gly
1

<210> 220
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(16)

[0199]

<400> 220

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 221
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> x 是甘氨酸或丝氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> x 是异亮氨酸或缬氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> x 是甘氨酸或丝氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> x 是任何氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> x 是酪氨酸或苯丙氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> x 是丙氨酸或天冬酰胺

<400> 221

[0200]

Arg Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa
1 5 10

<210> 222
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 是亮氨酸或丝氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(11)
<223> x 独立地是任何氨基酸

<400> 222

Arg Ser Ser Gln Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 223
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR2

<400> 223

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 224
<211> 7
<212> PRT

[0201]

<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR2

<400> 224

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 225
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR2

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是任何天然出现的氨基酸

<400> 225

Glu Asp Asn Xaa Arg Pro Ser
1 5

<210> 226
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR1

<400> 226

Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5

<210> 227
<211> 5

[0202]

<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR1

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是任何天然出现的氨基酸

<400> 227

Xaa Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 228
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> x 是丝氨酸或组氨酸

<400> 228

Ser Tyr Ala Met Xaa
1 5

<210> 229
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR2

[0203]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = 谷氨酸或异亮氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = 异亮氨酸或缬氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = 酪氨酸或天冬酰胺

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = 组氨酸或酪氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = 天冬酰胺或酪氨酸

<400> 229

Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Gly Ser Thr Xaa Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 230
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR2

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

<220>
<221> MISC_FEATURE

[0204]

<222> (4)..(4)
<223> Xaa = 甘氨酸或丝氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = 甘氨酸或丝氨酸

<400> 230

Xaa Ile Ser Xaa Ser Gly Xaa Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 231
<211> 1162
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> huIGF-1R:Fc

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1162)

<400> 231

Met Lys Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Pro Thr Ser Leu Trp Gly Leu
1 5 10 15

Leu Phe Leu Ser Ala Ala Leu Ser Leu Trp Pro Thr Ser Gly Glu Ile
20 25 30

Cys Gly Pro Gly Ile Asp Ile Arg Asn Asp Tyr Gln Gln Leu Lys Arg
35 40 45

Leu Glu Asn Cys Thr Val Ile Glu Gly Tyr Leu His Ile Leu Leu Ile
50 55 60

[0205]

Ser Lys Ala Glu Asp Tyr Arg Ser Tyr Arg Phe Pro Lys Leu Thr Val
65 70 75 80

Ile Thr Glu Tyr Leu Leu Leu Phe Arg Val Ala Gly Leu Glu Ser Leu
85 90 95

Gly Asp Leu Phe Pro Asn Leu Thr Val Ile Arg Gly Trp Lys Leu Phe
100 105 110

Tyr Asn Tyr Ala Leu Val Ile Phe Glu Met Thr Asn Leu Lys Asp Ile
115 120 125

Gly Leu Tyr Asn Leu Arg Asn Ile Thr Arg Gly Ala Ile Arg Ile Glu
130 135 140

Lys Asn Ala Asp Leu Cys Tyr Leu Ser Thr Val Asp Trp Ser Leu Ile
145 150 155 160

Leu Asp Ala Val Ser Asn Asn Tyr Ile Val Gly Asn Lys Pro Pro Lys
165 170 175

Glu Cys Gly Asp Leu Cys Pro Gly Thr Met Glu Glu Lys Pro Met Cys
180 185 190

Glu Lys Thr Thr Ile Asn Asn Glu Tyr Asn Tyr Arg Cys Trp Thr Thr
195 200 205

Asn Arg Cys Gln Lys Met Cys Pro Ser Thr Cys Gly Lys Arg Ala Cys
210 215 220

Thr Glu Asn Asn Glu Cys Cys His Pro Glu Cys Leu Gly Ser Cys Ser
225 230 235 240

Ala Pro Asp Asn Asp Thr Ala Cys Val Ala Cys Arg His Tyr Tyr Tyr

[0206]

245 250 255

Ala Gly Val Cys Val Pro Ala Cys Pro Pro Asn Thr Tyr Arg Phe Glu
260 265 270

Gly Trp Arg Cys Val Asp Arg Asp Phe Cys Ala Asn Ile Leu Ser Ala
275 280 285

Glu Ser Ser Asp Ser Glu Gly Phe Val Ile His Asp Gly Glu Cys Met
290 295 300

Gln Glu Cys Pro Ser Gly Phe Ile Arg Asn Gly Ser Gln Ser Met Tyr
305 310 315 320

Cys Ile Pro Cys Glu Gly Pro Cys Pro Lys Val Cys Glu Glu Glu Lys
325 330 335

Lys Thr Lys Thr Ile Asp Ser Val Thr Ser Ala Gln Met Leu Gln Gly
340 345 350

Cys Thr Ile Phe Lys Gly Asn Leu Leu Ile Asn Ile Arg Arg Gly Asn
355 360 365

Asn Ile Ala Ser Glu Leu Glu Asn Phe Met Gly Leu Ile Glu Val Val
370 375 380

Thr Gly Tyr Val Lys Ile Arg His Ser His Ala Leu Val Ser Leu Ser
385 390 395 400

Phe Leu Lys Asn Leu Arg Leu Ile Leu Gly Glu Glu Gln Leu Glu Gly
405 410 415

Asn Tyr Ser Phe Tyr Val Leu Asp Asn Gln Asn Leu Gln Gln Leu Trp
420 425 430

[0207]

Asp Trp Asp His Arg Asn Leu Thr Ile Lys Ala Gly Lys Met Tyr Phe
435 440 445

Ala Phe Asn Pro Lys Leu Cys Val Ser Glu Ile Tyr Arg Met Glu Glu
450 455 460

Val Thr Gly Thr Lys Gly Arg Gln Ser Lys Gly Asp Ile Asn Thr Arg
465 470 475 480

Asn Asn Gly Glu Arg Ala Ser Cys Glu Ser Asp Val Leu His Phe Thr
485 490 495

Ser Thr Thr Thr Ser Lys Asn Arg Ile Ile Ile Thr Trp His Arg Tyr
500 505 510

Arg Pro Pro Asp Tyr Arg Asp Leu Ile Ser Phe Thr Val Tyr Tyr Lys
515 520 525

Glu Ala Pro Phe Lys Asn Val Thr Glu Tyr Asp Gly Gln Asp Ala Cys
530 535 540

Gly Ser Asn Ser Trp Asn Met Val Asp Val Asp Leu Pro Pro Asn Lys
545 550 555 560

Asp Val Glu Pro Gly Ile Leu Leu His Gly Leu Lys Pro Trp Thr Gln
565 570 575

Tyr Ala Val Tyr Val Lys Ala Val Thr Leu Thr Met Val Glu Asn Asp
580 585 590

His Ile Arg Gly Ala Lys Ser Glu Ile Leu Tyr Ile Arg Thr Asn Ala
595 600 605

Ser Val Pro Ser Ile Pro Leu Asp Val Leu Ser Ala Ser Asn Ser Ser
610 615 620

[0208]

Ser Gln Leu Ile Val Lys Trp Asn Pro Pro Ser Leu Pro Asn Gly Asn
625 630 635 640

Leu Ser Tyr Tyr Ile Val Arg Trp Gln Arg Gln Pro Gln Asp Gly Tyr
645 650 655

Leu Tyr Arg His Asn Tyr Cys Ser Lys Asp Lys Ile Pro Ile Arg Lys
660 665 670

Tyr Ala Asp Gly Thr Ile Asp Ile Glu Glu Val Thr Glu Asn Pro Lys
675 680 685

Thr Glu Val Cys Gly Gly Glu Lys Gly Pro Cys Cys Ala Cys Pro Lys
690 695 700

Thr Glu Ala Glu Lys Gln Ala Glu Lys Glu Glu Ala Glu Tyr Arg Lys
705 710 715 720

Val Phe Glu Asn Phe Leu His Asn Ser Ile Phe Val Pro Arg Pro Glu
725 730 735

Arg Lys Arg Arg Asp Val Met Gln Val Ala Asn Thr Thr Met Ser Ser
740 745 750

Arg Ser Arg Asn Thr Thr Ala Ala Asp Thr Tyr Asn Ile Thr Asp Pro
755 760 765

Glu Glu Leu Glu Thr Glu Tyr Pro Phe Phe Glu Ser Arg Val Asp Asn
770 775 780

Lys Glu Arg Thr Val Ile Ser Asn Leu Arg Pro Phe Thr Leu Tyr Arg
785 790 795 800

Ile Asp Ile His Ser Cys Asn His Glu Ala Glu Lys Leu Gly Cys Ser
805 810 815

[0209]

Ala Ser Asn Phe Val Phe Ala Arg Thr Met Pro Ala Glu Gly Ala Asp
820 825 830

Asp Ile Pro Gly Pro Val Thr Trp Glu Pro Arg Pro Glu Asn Ser Ile
835 840 845

Phe Leu Lys Trp Pro Glu Pro Glu Asn Pro Asn Gly Leu Ile Leu Met
850 855 860

Tyr Glu Ile Lys Tyr Gly Ser Gln Val Glu Asp Gln Arg Glu Cys Val
865 870 875 880

Ser Arg Gln Glu Tyr Arg Lys Tyr Gly Gly Ala Lys Leu Asn Arg Leu
885 890 895

Asn Pro Gly Asn Tyr Thr Ala Arg Ile Gln Ala Thr Ser Leu Ser Gly
900 905 910

Asn Gly Ser Trp Thr Asp Pro Val Phe Phe Tyr Val Gln Ala Lys Thr
915 920 925

Gly Tyr Glu Asn Phe Ile His Leu Asp Glu Val Asp Gly Cys Lys Pro
930 935 940

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
945 950 955 960

Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
965 970 975

Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
980 985 990

Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu

[0210]

995 1000 1005

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile
1010 1015 1020

Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
1025 1030 1035

Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
1040 1045 1050

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro
1055 1060 1065

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
1070 1075 1080

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
1085 1090 1095

Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
1100 1105 1110

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
1115 1120 1125

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu
1130 1135 1140

His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
1145 1150 1155

Ser Pro Gly Lys
1160

[0211]

<210> 232
<211> 1180
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> hu INSR:fC

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1180)

<400> 232

Met Gly Thr Gly Gly Arg Arg Gly Ala Ala Ala Ala Pro Leu Leu Val
1 5 10 15

Ala Val Ala Ala Leu Leu Leu Gly Ala Ala Gly His Leu Tyr Pro Gly
20 25 30

Glu Val Cys Pro Gly Met Asp Ile Arg Asn Asn Leu Thr Arg Leu His
35 40 45

Glu Leu Glu Asn Cys Ser Val Ile Glu Gly His Leu Gln Ile Leu Leu
50 55 60

Met Phe Lys Thr Arg Pro Glu Asp Phe Arg Asp Leu Ser Phe Pro Lys
65 70 75 80

Leu Ile Met Ile Thr Asp Tyr Leu Leu Leu Phe Arg Val Tyr Gly Leu
85 90 95

Glu Ser Leu Lys Asp Leu Phe Pro Asn Leu Thr Val Ile Arg Gly Ser
100 105 110

Arg Leu Phe Phe Asn Tyr Ala Leu Val Ile Phe Glu Met Val His Leu
115 120 125

[0212]

Lys Glu Leu Gly Leu Tyr Asn Leu Met Asn Ile Thr Arg Gly Ser Val
130 135 140

Arg Ile Glu Lys Asn Asn Glu Leu Cys Tyr Leu Ala Thr Ile Asp Trp
145 150 155 160

Ser Arg Ile Leu Asp Ser Val Glu Asp Asn His Ile Val Leu Asn Lys
165 170 175

Asp Asp Asn Glu Glu Cys Gly Asp Ile Cys Pro Gly Thr Ala Lys Gly
180 185 190

Lys Thr Asn Cys Pro Ala Thr Val Ile Asn Gly Gln Phe Val Glu Arg
195 200 205

Cys Trp Thr His Ser His Cys Gln Lys Val Cys Pro Thr Ile Cys Lys
210 215 220

Ser His Gly Cys Thr Ala Glu Gly Leu Cys Cys His Ser Glu Cys Leu
225 230 235 240

Gly Asn Cys Ser Gln Pro Asp Asp Pro Thr Lys Cys Val Ala Cys Arg
245 250 255

Asn Phe Tyr Leu Asp Gly Arg Cys Val Glu Thr Cys Pro Pro Pro Tyr
260 265 270

Tyr His Phe Gln Asp Trp Arg Cys Val Asn Phe Ser Phe Cys Gln Asp
275 280 285

Leu His His Lys Cys Lys Asn Ser Arg Arg Gln Gly Cys His Gln Tyr
290 295 300

Val Ile His Asn Asn Lys Cys Ile Pro Glu Cys Pro Ser Gly Tyr Thr
305 310 315 320

[0213]

Met Asn Ser Ser Asn Leu Leu Cys Thr Pro Cys Leu Gly Pro Cys Pro
325 330 335

Lys Val Cys His Leu Leu Glu Gly Glu Lys Thr Ile Asp Ser Val Thr
340 345 350

Ser Ala Gln Glu Leu Arg Gly Cys Thr Val Ile Asn Gly Ser Leu Ile
355 360 365

Ile Asn Ile Arg Gly Gly Asn Asn Leu Ala Ala Glu Leu Glu Ala Asn
370 375 380

Leu Gly Leu Ile Glu Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Lys Ile Arg Arg Ser
385 390 395 400

Tyr Ala Leu Val Ser Leu Ser Phe Phe Arg Lys Leu Arg Leu Ile Arg
405 410 415

Gly Glu Thr Leu Glu Ile Gly Asn Tyr Ser Phe Tyr Ala Leu Asp Asn
420 425 430

Gln Asn Leu Arg Gln Leu Trp Asp Trp Ser Lys His Asn Leu Thr Thr
435 440 445

Thr Gln Gly Lys Leu Phe Phe His Tyr Asn Pro Lys Leu Cys Leu Ser
450 455 460

Glu Ile His Lys Met Glu Glu Val Ser Gly Thr Lys Gly Arg Gln Glu
465 470 475 480

Arg Asn Asp Ile Ala Leu Lys Thr Asn Gly Asp Lys Ala Ser Cys Glu
485 490 495

Asn Glu Leu Leu Lys Phe Ser Tyr Ile Arg Thr Ser Phe Asp Lys Ile
500 505 510

[0214]

Leu Leu Arg Trp Glu Pro Tyr Trp Pro Pro Asp Phe Arg Asp Leu Leu
515 520 525

Gly Phe Met Leu Phe Tyr Lys Glu Ala Pro Tyr Gln Asn Val Thr Glu
530 535 540

Phe Asp Gly Gln Asp Ala Cys Gly Ser Asn Ser Trp Thr Val Val Asp
545 550 555 560

Ile Asp Pro Pro Leu Arg Ser Asn Asp Pro Lys Ser Gln Asn His Pro
565 570 575

Gly Trp Leu Met Arg Gly Leu Lys Pro Trp Thr Gln Tyr Ala Ile Phe
580 585 590

Val Lys Thr Leu Val Thr Phe Ser Asp Glu Arg Arg Thr Tyr Gly Ala
595 600 605

Lys Ser Asp Ile Ile Tyr Val Gln Thr Asp Ala Thr Asn Pro Ser Val
610 615 620

Pro Leu Asp Pro Ile Ser Val Ser Asn Ser Ser Ser Gln Ile Ile Leu
625 630 635 640

Lys Trp Lys Pro Pro Ser Asp Pro Asn Gly Asn Ile Thr His Tyr Leu
645 650 655

Val Phe Trp Glu Arg Gln Ala Glu Asp Ser Glu Leu Phe Glu Leu Asp
660 665 670

Tyr Cys Leu Lys Gly Leu Lys Leu Pro Ser Arg Thr Trp Ser Pro Pro
675 680 685

Phe Glu Ser Glu Asp Ser Gln Lys His Asn Gln Ser Glu Tyr Glu Asp

[0215]

690 695 700

Ser Ala Gly Glu Cys Cys Ser Cys Pro Lys Thr Asp Ser Gln Ile Leu
705 710 715 720

Lys Glu Leu Glu Glu Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Tyr Leu
725 730 735

His Asn Val Val Phe Val Pro Arg Lys Thr Ser Ser Gly Thr Gly Ala
740 745 750

Glu Asp Pro Arg Pro Ser Arg Lys Arg Arg Ser Leu Gly Asp Val Gly
755 760 765

Asn Val Thr Val Ala Val Pro Thr Val Ala Ala Phe Pro Asn Thr Ser
770 775 780

Ser Thr Ser Val Pro Thr Ser Pro Glu Glu His Arg Pro Phe Glu Lys
785 790 795 800

Val Val Asn Lys Glu Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Arg His Phe Thr
805 810 815

Gly Tyr Arg Ile Glu Leu Gln Ala Cys Asn Gln Asp Thr Pro Glu Glu
820 825 830

Arg Cys Ser Val Ala Ala Tyr Val Ser Ala Arg Thr Met Pro Glu Ala
835 840 845

Lys Ala Asp Asp Ile Val Gly Pro Val Thr His Glu Ile Phe Glu Asn
850 855 860

Asn Val Val His Leu Met Trp Gln Glu Pro Lys Glu Pro Asn Gly Leu
865 870 875 880

[0216]

Ile Val Leu Tyr Glu Val Ser Tyr Arg Arg Tyr Gly Asp Glu Glu Leu
885 890 895

His Leu Cys Val Ser Arg Lys His Phe Ala Leu Glu Arg Gly Cys Arg
900 905 910

Leu Arg Gly Leu Ser Pro Gly Asn Tyr Ser Val Arg Ile Arg Ala Thr
915 920 925

Ser Leu Ala Gly Asn Gly Ser Trp Thr Glu Pro Thr Tyr Phe Tyr Val
930 935 940

Thr Asp Tyr Leu Asp Val Pro Ser Asn Ile Ala Lys Val Asp Gly Cys
945 950 955 960

Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
965 970 975

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
980 985 990

Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe
995 1000 1005

Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
1010 1015 1020

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
1025 1030 1035

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
1040 1045 1050

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
1055 1060 1065

[0217]

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
1070 1075 1080

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
1085 1090 1095

Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu
1100 1105 1110

Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
1115 1120 1125

Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu
1130 1135 1140

Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys
1145 1150 1155

Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser
1160 1165 1170

Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
1175 1180

<210> 233
<211> 1062
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> hu IGF-1R:抗生物素蛋白

<400> 233

Met Lys Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Pro Thr Ser Leu Trp Gly Leu
1 5 10 15

[0218]

Leu Phe Leu Ser Ala Ala Leu Ser Leu Trp Pro Thr Ser Gly Glu Ile
20 25 30

Cys Gly Pro Gly Ile Asp Ile Arg Asn Asp Tyr Gln Gln Leu Lys Arg
35 40 45

Leu Glu Asn Cys Thr Val Ile Glu Gly Tyr Leu His Ile Leu Leu Ile
50 55 60

Ser Lys Ala Glu Asp Tyr Arg Ser Tyr Arg Phe Pro Lys Leu Thr Val
65 70 75 80

Ile Thr Glu Tyr Leu Leu Leu Phe Arg Val Ala Gly Leu Glu Ser Leu
85 90 95

Gly Asp Leu Phe Pro Asn Leu Thr Val Ile Arg Gly Trp Lys Leu Phe
100 105 110

Tyr Asn Tyr Ala Leu Val Ile Phe Glu Met Thr Asn Leu Lys Asp Ile
115 120 125

Gly Leu Tyr Asn Leu Arg Asn Ile Thr Arg Gly Ala Ile Arg Ile Glu
130 135 140

Lys Asn Ala Asp Leu Cys Tyr Leu Ser Thr Val Asp Trp Ser Leu Ile
145 150 155 160

Leu Asp Ala Val Ser Asn Asn Tyr Ile Val Gly Asn Lys Pro Pro Lys
165 170 175

Glu Cys Gly Asp Leu Cys Pro Gly Thr Met Glu Glu Lys Pro Met Cys
180 185 190

Glu Lys Thr Thr Ile Asn Asn Glu Tyr Asn Tyr Arg Cys Trp Thr Thr
195 200 205

[0219]

Asn Arg Cys Gln Lys Met Cys Pro Ser Thr Cys Gly Lys Arg Ala Cys
210 215 220

Thr Glu Asn Asn Glu Cys Cys His Pro Glu Cys Leu Gly Ser Cys Ser
225 230 235 240

Ala Pro Asp Asn Asp Thr Ala Cys Val Ala Cys Arg His Tyr Tyr Tyr
245 250 255

Ala Gly Val Cys Val Pro Ala Cys Pro Pro Asn Thr Tyr Arg Phe Glu
260 265 270

Gly Trp Arg Cys Val Asp Arg Asp Phe Cys Ala Asn Ile Leu Ser Ala
275 280 285

Glu Ser Ser Asp Ser Glu Gly Phe Val Ile His Asp Gly Glu Cys Met
290 295 300

Gln Glu Cys Pro Ser Gly Phe Ile Arg Asn Gly Ser Gln Ser Met Tyr
305 310 315 320

Cys Ile Pro Cys Glu Gly Pro Cys Pro Lys Val Cys Glu Glu Glu Lys
325 330 335

Lys Thr Lys Thr Ile Asp Ser Val Thr Ser Ala Gln Met Leu Gln Gly
340 345 350

Cys Thr Ile Phe Lys Gly Asn Leu Leu Ile Asn Ile Arg Arg Gly Asn
355 360 365

Asn Ile Ala Ser Glu Leu Glu Asn Phe Met Gly Leu Ile Glu Val Val
370 375 380

Thr Gly Tyr Val Lys Ile Arg His Ser His Ala Leu Val Ser Leu Ser
385 390 395 400

[0220]

Phe Leu Lys Asn Leu Arg Leu Ile Leu Gly Glu Glu Gln Leu Glu Gly
405 410 415

Asn Tyr Ser Phe Tyr Val Leu Asp Asn Gln Asn Leu Gln Gln Leu Trp
420 425 430

Asp Trp Asp His Arg Asn Leu Thr Ile Lys Ala Gly Lys Met Tyr Phe
435 440 445

Ala Phe Asn Pro Lys Leu Cys Val Ser Glu Ile Tyr Arg Met Glu Glu
450 455 460

Val Thr Gly Thr Lys Gly Arg Gln Ser Lys Gly Asp Ile Asn Thr Arg
465 470 475 480

Asn Asn Gly Glu Arg Ala Ser Cys Glu Ser Asp Val Leu His Phe Thr
485 490 495

Ser Thr Thr Thr Ser Lys Asn Arg Ile Ile Ile Thr Trp His Arg Tyr
500 505 510

Arg Pro Pro Asp Tyr Arg Asp Leu Ile Ser Phe Thr Val Tyr Tyr Lys
515 520 525

Glu Ala Pro Phe Lys Asn Val Thr Glu Tyr Asp Gly Gln Asp Ala Cys
530 535 540

Gly Ser Asn Ser Trp Asn Met Val Asp Val Asp Leu Pro Pro Asn Lys
545 550 555 560

Asp Val Glu Pro Gly Ile Leu Leu His Gly Leu Lys Pro Trp Thr Gln
565 570 575

Tyr Ala Val Tyr Val Lys Ala Val Thr Leu Thr Met Val Glu Asn Asp

[0221]

580 585 590

His Ile Arg Gly Ala Lys Ser Glu Ile Leu Tyr Ile Arg Thr Asn Ala
595 600 605

Ser Val Pro Ser Ile Pro Leu Asp Val Leu Ser Ala Ser Asn Ser Ser
610 615 620

Ser Gln Leu Ile Val Lys Trp Asn Pro Pro Ser Leu Pro Asn Gly Asn
625 630 635 640

Leu Ser Tyr Tyr Ile Val Arg Trp Gln Arg Gln Pro Gln Asp Gly Tyr
645 650 655

Leu Tyr Arg His Asn Tyr Cys Ser Lys Asp Lys Ile Pro Ile Arg Lys
660 665 670

Tyr Ala Asp Gly Thr Ile Asp Ile Glu Glu Val Thr Glu Asn Pro Lys
675 680 685

Thr Glu Val Cys Gly Gly Glu Lys Gly Pro Cys Cys Ala Cys Pro Lys
690 695 700

Thr Glu Ala Glu Lys Gln Ala Glu Lys Glu Glu Ala Glu Tyr Arg Lys
705 710 715 720

Val Phe Glu Asn Phe Leu His Asn Ser Ile Phe Val Pro Arg Pro Glu
725 730 735

Arg Lys Arg Arg Asp Val Met Gln Val Ala Asn Thr Thr Met Ser Ser
740 745 750

Arg Ser Arg Asn Thr Thr Ala Ala Asp Thr Tyr Asn Ile Thr Asp Pro
755 760 765

[0222]

Glu Glu Leu Glu Thr Glu Tyr Pro Phe Phe Glu Ser Arg Val Asp Asn
770 775 780

Lys Glu Arg Thr Val Ile Ser Asn Leu Arg Pro Phe Thr Leu Tyr Arg
785 790 795 800

Ile Asp Ile His Ser Cys Asn His Glu Ala Glu Lys Leu Gly Cys Ser
805 810 815

Ala Ser Asn Phe Val Phe Ala Arg Thr Met Pro Ala Glu Gly Ala Asp
820 825 830

Asp Ile Pro Gly Pro Val Thr Trp Glu Pro Arg Pro Glu Asn Ser Ile
835 840 845

Phe Leu Lys Trp Pro Glu Pro Glu Asn Pro Asn Gly Leu Ile Leu Met
850 855 860

Tyr Glu Ile Lys Tyr Gly Ser Gln Val Glu Asp Gln Arg Glu Cys Val
865 870 875 880

Ser Arg Gln Glu Tyr Arg Lys Tyr Gly Gly Ala Lys Leu Asn Arg Leu
885 890 895

Asn Pro Gly Asn Tyr Thr Ala Arg Ile Gln Ala Thr Ser Leu Ser Gly
900 905 910

Asn Gly Ser Trp Thr Asp Pro Val Phe Phe Tyr Val Gln Ala Lys Thr
915 920 925

Gly Tyr Glu Ala Ala Ala Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly Lys Trp
930 935 940

Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn Ser Lys
945 950 955 960

[0223]

Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Thr Ala Val Thr Ala Thr Ser Asn
965 970 975

Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile Asn Lys
980 985 990

Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe Ser Glu
995 1000 1005

Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn Gly
1010 1015 1020

Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
1025 1030 1035

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile
1040 1045 1050

Phe Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu
1055 1060

<210> 234
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工的;

<400> 234

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

[0224]

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 235
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链恒定区

<400> 235

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

[0225]

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

[0226]

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 236
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> x 是丝氨酸或苏氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> x 是天冬酰胺、丝氨酸或组氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> x 是酪氨酸或苯丙氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> x 是天冬氨酸或天冬酰胺残基

<400> 236

[0227]

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Xaa Xaa Gly Tyr Asn Xaa Leu Xaa
1 5 10 15

<210> 237
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> x 是丝氨酸或天冬氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> x 是丙氨酸或天冬氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> x 是丝氨酸或天冬酰胺残基

<400> 237

Thr Arg Ser Ser Gly Xaa Ile Xaa Xaa Asn Tyr Val Gln
1 5 10

<210> 238
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)

[0228]

<223> x 是甘氨酸或丝氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> x 是异亮氨酸、缬氨酸或脯氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> x 是丝氨酸、甘氨酸或酪氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> x 是任何氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> x 是苯丙氨酸、酪氨酸、天冬酰胺或色氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> x 是丙氨酸或天冬酰胺残基

<400> 238

Arg Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa
1 5 10

<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR2

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> x 是甘氨酸或者缬氨酸残基

[0229]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> x 是丝氨酸或者苯丙氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> x 是天冬酰胺，酪氨酸或者苏氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> x 是丙氨酸或者天冬氨酸残基

<400> 239

Leu Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Ser
1 5

<210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR2

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> x 是丙氨酸或者苏氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> x 是苏氨酸或者甘氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> x 是谷氨酰胺或者谷氨酸残基

<400> 240

[0230]

Ala Xaa Ser Xaa Leu Xaa Ser
1 5

<210> 241
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR2

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> x 是谷氨酸,谷氨酰胺或者甘氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> x 是天冬氨酸或者赖氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> x 是任何氨基酸残基

<400> 241

Xaa Xaa Asn Xaa Arg Pro Ser
1 5

<210> 242
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> x 是谷氨酰胺或者谷氨酸残基

[0231]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> x 是丙氨酸,甘氨酸,丝氨酸或者苏氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> x 是亮氨酸或者苏氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> x 是谷氨酰胺,谷氨酸或者组氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> x 是苏氨酸,色氨酸,甲硫氨酸或者缬氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> x 是非极性侧链氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> x 是苏氨酸,丝氨酸或者丙氨酸残基

<400> 242

Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa
1 5

<210> 243
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR3

<220>

[0232]

<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> x 是精氨酸,丝氨酸,亮氨酸或者丙氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> x 是天冬酰胺,丝氨酸或者组氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> x 是丝氨酸或者天冬酰胺残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> x 是非极性侧链氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> x 是亮氨酸,异亮氨酸,酪氨酸或者色氨酸残基

<400> 243

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5

<210> 244
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 轻链 CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> x 是天冬氨酸或者谷氨酰胺残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)

[0233]

<223> x 是丝氨酸或者天冬氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> x 是谷氨酰胺,缬氨酸或者色氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> x 是精氨酸残基或者没有残基

<400> 244

Gln Ser Tyr Xaa Ser Xaa Asn Xaa Xaa Val
1 5 10

<210> 245
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 丝氨酸残基或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> x 是丝氨酸或者天冬酰胺残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> x 是天冬酰胺和异亮氨酸残基

<400> 245

Xaa Xaa Xaa Trp Trp Ser
1 5

[0234]

<210> 246
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> x 是甘氨酸,天冬酰胺或者天冬氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> x 是酪氨酸或者苯丙氨酸残基

<400> 246

Xaa Xaa Tyr Trp Ser
1 5

<210> 247
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> x 是丙氨酸或者甘氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> x 是甲硫氨酸或者异亮氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE

[0235]

<222> (5)..(5)
<223> x 是丝氨酸或者组氨酸残基

<400> 247

Ser Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 248
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR2

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> x 是谷氨酸,酪氨酸或者丝氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> x 是异亮氨酸或者缬氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> x 是酪氨酸,天冬酰胺或者丝氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> x 是组氨酸,酪氨酸,天冬氨酸,或者脯氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> x 是丝氨酸或者精氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> x 是丝氨酸或者精氨酸残基

[0236]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> x 是天冬酰胺或者酪氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> x 是赖氨酸或者谷氨酸残基

<400> 248

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Thr Xaa Tyr Asn Pro Ser Leu Xaa Ser
1 5 10 15

<210> 249
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR2

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> x 是苏氨酸,丙氨酸,缬氨酸或者酪氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> x 是甘氨酸,丝氨酸或者酪氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> x 是丝氨酸,天冬酰胺或者天冬氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> x 是甘氨酸或者丝氨酸残基

<220>

[0237]

<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> x 是甘氨酸,丝氨酸或者天冬氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> x 是丝氨酸,苏氨酸或者天冬酰胺残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> x 是苏氨酸,赖氨酸或者异亮氨酸残基

<400> 249

Xaa Ile Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 250
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> x 是谷氨酸或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> x 是酪氨酸,甘氨酸或者丝氨酸或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> x 是丝氨酸,天冬酰胺,色氨酸或者谷氨酸或者没有残基

[0238]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> x 是丝氨酸,天冬氨酸,色氨酸,丙氨酸,精氨酸,苏氨酸,谷氨酰胺,亮氨酸或者谷氨酸或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> x 是丝氨酸,甘氨酸,天冬酰胺,苏氨酸,色氨酸,丙氨酸,缬氨酸或者异亮氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> x 是精氨酸,谷氨酰胺,酪氨酸,缬氨酸,丙氨酸,甘氨酸,丝氨酸,苯丙氨酸或者色氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> x 是亮氨酸,天冬酰胺,天冬氨酸,苏氨酸,色氨酸,酪氨酸,缬氨酸,丙氨酸,或者组氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(9)
<223> x 是天冬氨酸, 丝氨酸, 天冬酰胺或者谷氨酰胺残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> x 是丙氨酸或者脯氨酸残基

<400> 250

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 251
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>

[0239]

<223> 重链 CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> x 是丙氨酸或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> x 是谷氨酸，酪氨酸或者甘氨酸或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> x 是丝氨酸，天冬酰胺，色氨酸，谷氨酸或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> x 是天冬氨酸，甘氨酸，丝氨酸，或者缬氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> x 是丝氨酸，甘氨酸，或者天冬氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> x 是甘氨酸，苯丙氨酸，天冬氨酸，丝氨酸，色氨酸，或者
酪氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> x 是酪氨酸，色氨酸，丝氨酸，或者天冬氨酸残基，或者
没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> x 是天冬氨酸，精氨酸，丝氨酸，甘氨酸，酪氨酸，或者
色氨酸残基

<220>

[0240]

<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> x 是酪氨酸，异亮氨酸，亮氨酸，苯丙氨酸，或者赖氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> x 是酪氨酸，苯丙氨酸，天冬氨酸，或者甘氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> x 是甘氨酸，酪氨酸，或者天冬酰胺残基

<400> 251

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Met Asp Val
1 5 10

<210> 252
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> x 是天冬氨酸或者缬氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> x 是甘氨酸，酪氨酸，精氨酸，或者天冬氨酸残基，或者没有残基，

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> x 是天冬酰胺，亮氨酸，甘氨酸，异亮氨酸，丝氨酸，缬氨酸，
苯丙氨酸，或者酪氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE

[0241]

<222> (4)..(4)
<223> x 是亮氨酸，丝氨酸，色氨酸，丙氨酸，酪氨酸，异亮氨酸，甘氨酸，或者天冬氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> x 是甘氨酸，丙氨酸，酪氨酸，丝氨酸，天冬氨酸，或者亮氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> x 是缬氨酸，丙氨酸，甘氨酸，苏氨酸，脯氨酸，组氨酸，或者谷氨酰胺残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> x 是谷氨酸，甘氨酸，丝氨酸，天冬氨酸，甘氨酸，缬氨酸，色氨酸，组氨酸，或者精氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> x 是谷氨酰胺，丙氨酸，甘氨酸，酪氨酸，脯氨酸，亮氨酸，天冬氨酸，或者丝氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> x 是非极性侧链氨基酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> x 是天冬氨酸或者丙氨酸残基

<400> 252

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr
1 5 10

<210> 253
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

[0242]

<220>
<223> 重链 CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> x 是甘氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> x 是脯氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> x 是精氨酸或者天冬氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> x 是组氨酸或者脯氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> x 是精氨酸或者甘氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> x 是精氨酸，丝氨酸，或者苯丙氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> x 是天冬氨酸或者丝氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> x 是甘氨酸，色氨酸，或者酪氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE

[0243]

<222> (9)..(9)
<223> x 是酪氨酸或者丙氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> x 是天冬酰胺或者色氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> x 是天冬酰胺或者亮氨酸残基

<400> 253

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Phe Asp Xaa
1 5 10

<210> 254
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 重链 CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> x 是苯丙氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> x 是天冬酰胺或者甘氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> x 是酪氨酸或者亮氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> x 是酪氨酸或者甘氨酸残基，或者没有残基

[0244]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> x 是甘氨酸，丝氨酸，或者缬氨酸残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> x 是酪氨酸，苯丙氨酸，色氨酸，或者谷氨酰胺残基，
或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> x 是酪氨酸，甘氨酸，或者异亮氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> x 是酪氨酸，亮氨酸，或者甘氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> x 是甲硫氨酸， 甘氨酸，或者苯丙氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> x 是天冬氨酸或者甲硫氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> x 是缬氨酸，天冬氨酸，或者酪氨酸残基，或者没有残基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> x 是缬氨酸残基，或者没有残基

<400> 254

Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Ser Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

[0245]

<210> 255
<211> 8
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 多肽

<400> 255
dykddddk 8

<210> 256
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 256
agcaagcttc caccatgaag tctggctccg gaggagg 37

<210> 257
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 257
atttgtcgac ttcgtccaga tggatgaagt tttcat 36

<210> 258
<211> 3486
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 258
atgaagtctg gctccggagg agggtccccg acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

[0246]

gccgcgctct cgctctggcc gacgagtgga gaaatctgcg ggccaggcat cgacatccgc 120

aacgactatc agcagctgaa gcgcctggag aactgcacgg tgatcgaggg ctacctccac 180

atcctgctca tctccaaggc cgaggactac cgcagctacc gcttccccaa gctcacggtc 240

attaccgagt acttgctgct gttccgagtg gctggcctcg agagcctcgg agacctcttc 300

cccaacctca cggtcatccg cggctggaaa ctcttctaca actacgccct ggtcatcttc 360

gagatgacca atctcaagga tattgggctt tacaacctga ggaacattac tcgggggcc 420

atcaggattg agaaaaatgc tgacctctgt tacctctcca ctgtggactg gtccctgatc 480

ctggatgcgg tgtccaataa ctacattgtg gggaataagc ccccaaagga atgtggggac 540

ctgtgtccag ggaccatgga ggagaagccg atgtgtgaga agaccaccat caacaatgag 600

tacaactacc gctgctggac cacaaaccgc tgccagaaaa tgtgcccaag cacgtgtggg 660

aagcgggcgt gcaccgagaa caatgagtgc tgccaccccg agtgcctggg cagctgcagc 720

gcgcctgaca acgacacggc ctgtgtagct tgccgccact actactatgc cggtgtctgt 780

gtgcctgcct gcccgcccaa cacctacagg tttgagggct ggcgctgtgt ggaccgtgac 840

ttctgcgcca acatcctcag cgccgagagc agcgactccg aggggtttgt gatccacgac 900

ggcgagtgca tgcaggagtg cccctcgggc ttcatccgca acggcagcca gagcatgtac 960

tgcatccctt gtgaaggtcc ttgcccgaag gtctgtgagg aagaaaagaa aacaaagacc 1020

attgattctg ttacttctgc tcagatgctc caaggatgca ccatcttcaa gggcaatttg 1080

ctcattaaca tccgacgggg gaataacatt gcttcagagc tggagaactt catggggctc 1140

atcgaggtgg tgacgggcta cgtgaagatc cgccattctc atgccttggt ctccttgtcc 1200

ttcctaaaaa accttcgcct catcctagga gaggagcagc tagaagggaa ttactccttc 1260

tacgtcctcg acaaccagaa cttgcagcaa ctgtgggact gggaccaccg caacctgacc 1320

atcaaagcag ggaaaatgta ctttgctttc aatcccaaat tatgtgtttc cgaaatttac 1380

cgcatggagg aagtgacggg gactaaaggg cgccaaagca aaggggacat aaacaccagg 1440

[0247]

aacaacgggg agagagcctc ctgtgaaagt gacgtcctgc atttcacctc caccaccacg 1500

tcgaagaatc gcatcatcat aacctggcac cggtaccggc cccctgacta cagggatctc 1560

atcagcttca ccgtttacta caaggaagca ccctttaaga atgtcacaga gtatgatggg 1620

caggatgcct gcggctccaa cagctggaac atggtggacg tggacctccc gcccaacaag 1680

gacgtggagc ccggcatctt actacatggg ctgaagccct ggactcagta cgccgtttac 1740

gtcaaggctg tgaccctcac catggtggag aacgaccata tccgtggggc caagagtgag 1800

atcttgtaca ttcgcaccaa tgcttcagtt ccttccattc ccttggacgt tctttcagca 1860

tcgaactcct cttctcagtt aatcgtgaag tggaaccctc cctctctgcc caacggcaac 1920

ctgagttact acattgtgcg ctggcagcgg cagcctcagg acggctacct ttaccggcac 1980

aattactgct ccaaagacaa aatccccatc aggaagtatg ccgacggcac catcgacatt 2040

gaggaggtca cagagaaccc caagactgag gtgtgtggtg gggagaaagg gccttgctgc 2100

gcctgcccca aaactgaagc cgagaagcag gccgagaagg aggaggctga ataccgcaaa 2160

gtctttgaga atttcctgca caactccatc ttcgtgccca gacctgaaag gaagcggaga 2220

gatgtcatgc aagtggccaa caccaccatg tccagccgaa gcaggaacac cacggccgca 2280

gacacctaca acatcactga cccggaagag ctggagacag agtacccttt ctttgagagc 2340

agagtggata acaaggagag aactgtcatt tctaaccttc ggcctttcac attgtaccgc 2400

atcgatatcc acagctgcaa ccacgaggct gagaagctgg gctgcagcgc ctccaacttc 2460

gtctttgcaa ggactatgcc cgcagaagga gcagatgaca ttcctgggcc agtgacctgg 2520

gagccaaggc ctgaaaactc catcttttta aagtggccgg aacctgagaa tcccaatgga 2580

ttgattctaa tgtatgaaat aaaatacgga tcacaagttg aggatcagcg agaatgtgtg 2640

tccagacagg aatacaggaa gtatggaggg gccaagctaa accggctaaa cccggggaac 2700

tacacagccc ggattcaggc cacatctctc tctgggaatg ggtcgtggac agatcctgtg 2760

ttcttctatg tccaggccaa aacaggatat gaaaacttca tccatctgga cgaagtcgac 2820

ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca 2880

[0248]

aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 2940

atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 3000

acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa 3060

cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtaaacagt 3120

gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 3180

ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg 3240

acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 3300

cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 3360

gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 3420

tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 3480

ggtaaa 3486

<210> 259
<211> 32
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 259
agcaagcttc caccatgggc accgggggcc gg 32

<210> 260
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 260
atttgtcgac ttttgcaata tttgacggga cgtctaa 37

[0249]

<210> 261
<211> 3540
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 261
atgggcaccg ggggccggcg gggggcggcg gccgcgccgc tgctggtggc ggtggccgcg 60

ctgctactgg gcgccgcggg ccacctgtac cccggagagg tgtgtcccgg catggatatc 120

cggaacaacc tcactaggtt gcatgagctg gagaattgct ctgtcatcga aggacacttg 180

cagatactct tgatgttcaa aacgaggccc gaagatttcc gagacctcag tttccccaaa 240

ctcatcatga tcactgatta cttgctgctc ttccgggtct atgggctcga gagcctgaag 300

gacctgttcc ccaacctcac ggtcatccgg ggatcacgac tgttctttaa ctacgcgctg 360

gtcatcttcg agatggttca cctcaaggaa ctcggcctct acaacctgat gaacatcacc 420

cggggttctg tccgcatcga gaagaacaat gagctctgtt acttggccac tatcgactgg 480

tcccgtatcc tggattccgt ggaggataat cacatcgtgt tgaacaaaga tgacaacgag 540

gagtgtggag acatctgtcc gggtaccgcg aagggcaaga ccaactgccc cgccaccgtc 600

atcaacgggc agtttgtcga acgatgttgg actcatagtc actgccagaa agtttgcccg 660

accatctgta agtcacacgg ctgcaccgcc gaaggcctct gttgccacag cgagtgcctg 720

ggcaactgtt ctcagcccga cgaccccacc aagtgcgtgg cctgccgcaa cttctacctg 780

gacggcaggt gtgtggagac ctgcccgccc ccgtactacc acttccagga ctggcgctgt 840

gtgaacttca gcttctgcca ggacctgcac cacaaatgca agaactcgcg gaggcagggc 900

tgccaccagt acgtcattca caacaacaag tgcatccctg agtgtccctc cgggtacacg 960

atgaattcca gcaacttgct gtgcacccca tgcctgggtc cctgtcccaa ggtgtgccac 1020

ctcctagaag gcgagaagac catcgactcg gtgacgtctg cccaggagct ccgaggatgc 1080

accgtcatca acgggagtct gatcatcaac attcgaggag gcaacaatct ggcagctgag 1140

[0250]

ctagaagcca acctcggcct cattgaagaa atttcagggt atctaaaaat ccgccgatcc 1200

tacgctctgg tgtcactttc cttcttccgg aagttacgtc tgattcgagg agagaccttg 1260

gaaattggga actactcctt ctatgccttg gacaaccaga acctaaggca gctctgggac 1320

tggagcaaac acaacctcac caccactcag gggaaactct tcttccacta taaccccaaa 1380

ctctgcttgt cagaaatcca caagatggaa gaagtttcag gaaccaaggg gcgccaggag 1440

agaaacgaca ttgccctgaa gaccaatggg gacaaggcat cctgtgaaaa tgagttactt 1500

aaattttctt acattcggac atcttttgac aagatcttgc tgagatggga gccgtactgg 1560

ccccccgact tccgagacct cttggggttc atgctgttct acaaagaggc cccttatcag 1620

aatgtgacgg agttcgatgg gcaggatgcg tgtggttcca acagttggac ggtggtagac 1680

attgacccac ccctgaggtc caacgacccc aaatcacaga accacccagg gtggctgatg 1740

cggggtctca agccctggac ccagtatgcc atctttgtga agaccctggt caccttttcg 1800

gatgaacgcc ggacctatgg ggccaagagt gacatcattt atgtccagac agatgccacc 1860

aacccctctg tgcccctgga tccaatctca gtgtctaact catcatccca gattattctg 1920

aagtggaaac caccctccga ccccaatggc aacatcaccc actacctggt tttctgggag 1980

aggcaggcgg aagacagtga gctgttcgag ctggattatt gcctcaaagg gctgaagctg 2040

ccctcgagga cctggtctcc accattcgag tctgaagatt ctcagaagca caaccagagt 2100

gagtatgagg attcggccgg cgaatgctgc tcctgtccaa agacagactc tcagatcctg 2160

aaggagctgg aggagtcctc gtttaggaag acgtttgagg attacctgca caacgtggtt 2220

ttcgtcccca gaaaaacctc ttcaggcact ggtgccgagg accctaggcc atctcggaaa 2280

cgcaggtccc ttggcgatgt tgggaatgtg acggtggccg tgcccacggt ggcagctttc 2340

cccaacactt cctcgaccag cgtgcccacg agtccggagg agcacaggcc ttttgagaag 2400

gtggtgaaca aggagtcgct ggtcatctcc ggcttgcgac acttcacggg ctatcgcatc 2460

gagctgcagg cttgcaacca ggacacccct gaggaacggt gcagtgtggc agcctacgtc 2520

[0251]

agtgcgagga ccatgcctga agccaaggct gatgacattg ttggccctgt gacgcatgaa 2580

atctttgaga acaacgtcgt ccacttgatg tggcaggagc cgaaggagcc caatggtctg 2640

atcgtgctgt atgaagtgag ttatcggcga tatggtgatg aggagctgca tctctgcgtc 2700

tcccgcaagc acttcgctct ggaacggggc tgcaggctgc gtgggctgtc accggggaac 2760

tacagcgtgc gaatccgggc cacctccctt gcgggcaacg gctcttggac ggaacccacc 2820

tatttctacg tgacagacta tttagacgtc ccgtcaaata ttgcaaaagt cgacggttgt 2880

aagccttgca tatgtacagt cccagaagta tcatctgtct tcatcttccc cccaaagccc 2940

aaggatgtgc tcaccattac tctgactcct aaggtcacgt gtgttgtggt agacatcagc 3000

aaggatgatc ccgaggtcca gttcagctgg tttgtagatg atgtggaggt gcacacagct 3060

cagacgcaac cccgggagga gcagttcaac agcactttcc gctcagtcag tgaacttccc 3120

atcatgcacc aggactggct caatggcaag gagttcaaat gcagggtaaa cagtgcagct 3180

ttccctgccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gcagaccgaa ggctccacag 3240

gtgtacacca ttccacctcc caaggagcag atggccaagg ataaagtcag tctgacctgc 3300

atgataacag acttcttccc tgaagacatt actgtggagt ggcagtggaa tgggcagcca 3360

gcggagaact acaagaacac tcagcccatc atggacacag atggctctta cttcgtctac 3420

agcaagctca atgtgcagaa gagcaactgg gaggcaggaa atactttcac ctgctctgtg 3480

ttacatgagg gcctgcacaa ccaccatact gagaagagcc tctcccactc tcctggtaaa 3540

<210> 262
<211> 1409
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 262
tctagaccac catggacatc aggctcagct tagttttcct tgtccttttc ataaaaggtg 60

tccagtgtga ggtagaactg gtggagtctg ggggcggctt agtacaacct ggaaggtcca 120

[0252]

tgacactctc ctgtgcagcc tcgggattca ctttcagaac ctatggcatg gcctgggtcc 180

gccaggcccc aacgaagggt ctggagtggg tctcatcaat tactgctagt ggtggtacca 240

cctactatcg agactccgtg aagggccgct tcactatttt tagggataat gcaaaaagta 300

ccctatacct gcagatggac agtccgaggt ctgaggacac ggccacttat ttctgtacat 360

caatttcgga atactggggc cacggagtca tggtcaccgt ctctagtgcc tccaccaagg 420

gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc 480

tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg 540

ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc 600

tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg 660

tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa tcttgtgaca 720

aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc 780

tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg 840

tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg 900

tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg 960

tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca 1020

aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc 1080

agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc 1140

aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg 1200

agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg 1260

gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg 1320

tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct 1380

ccctgtctcc gggtaaatga taagtcgac 1409

<210> 263

[0253]

<211> 22
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 蛋白质

<400> 263

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys
20

<210> 264
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 蛋白质

<400> 264

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys
20

<210> 265
<211> 28
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 265
gcaagcttgg gagaaatctg cgggccag 28

[0254]

<210> 266
<211> 32
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 266
attgcggccg cttcatatcc tgttttggcc tg 32

<210> 267
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 267
attgcggccg ccccacattc ctttgggggc 30

<210> 268
<211> 28
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 268
agcaagcttg gacctgtgtc cagggacc 28

<210> 269
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 269
attgcggccg cgcaaggacc ttcacaaggg 30

[0255]

<210> 270
<211> 29
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 270
agcaagcttg ccgaaggtct gtgaggaag 29

<210> 271
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 271
attgcggccg cactttcaca ggaggctctc 30

<210> 272
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 272
agcaagcttg gacgtcctgc atttcacctc 30

<210> 273
<211> 32
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 273
attgcggccg cggtgcgaat gtacaagatc tc 32

[0256]

<210> 274
<211> 32
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 274
agcaagcttg aatgcttcag ttccttccat tc 32

<210> 275
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 275
attgcggccg cagtccttgc aaagacgaag ttg 33

<210> 276
<211> 29
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 276
agcaagcttg atgcccgcag aaggagcag 29

<210> 277
<211> 32
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 277

[0257]

attgcggccg ctttaatggc cactctggtt tc 32

<210> 278
<211> 29
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 278
agcaagcttg ggagaaatct gcgggccag 29

<210> 279
<211> 29
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 核酸

<400> 279
agcaagcttg ggagaaatct gcgggccag 29

L1 (SEQ ID NO:1)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAGTGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCGATC ACCTTCGGCC AAGGGACACG ACTGGAGATT AAA

L2 (SEQ ID NO:3)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCGATC ACCTTCGGCC AAGGGACACG ACTGGAGATT AAA

L3 (SEQ ID NO:5)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCACTC ACTTTCGGCG GCGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L4 (SEQ ID NO:7)

GA AATTGTGATG ACGCAGTCTC CACTCTCCCT GCCCGTCACC CCTGGAGAGC CGGCCTCCAT
CTCCTGCAGG TCTAGTCAGA GCCTCCTGCA TAGTAATGGA TACAACTATT TGGATTGGTA CCTGCAGAAG
CCAGGGCAGT CTCCACAGCT CCTGATCTAT TTGGGTTCTA ATCGGGCCTC CGGGGTCCCT GACAGGTTCA
GTGGCAGTGG ATCAGGCACA GATTTTACAC TGAAAATCAG CAGAGTGGAG GCTGAGGATG TTGGGGTTTA
TTACTGCATG CAAGCTCTAC AAACTCCTCA CACTTTCGGC GGAGGGACCA AGGTGGAGAT CAAA

L5 (SEQ ID NO:9)

GAAA TTGTGCTGAC TCAGTCTCCA CTCTCCCTGC CCGTCACCCC TGGAGAGCCG GCCTCCATCT
CCTGCAGGTC TAGTCAGAGC CTCCTGCATA GTAATGGATA CAACTATTTG GATTGGTACC TGCAGAAGCC
AGGGCAGTCT CCACAGCTCC TGATCTATTT GGGTTCTAAT CGGGCCTCCG GGGTCCCTGA CAGGTTCAGT
GGCAGTGGAT CAGGCACAGA TTTTACACTG AAAATCAGCA GAGTGGAGGC TGAGGATGTT GGGGTTTATT
ACTGCATGCA AGCTCTACAA ACCCCTCTCA CTTTCGGCCC TGGGACCAAA GTGGATATCA AA

L6 (SEQ ID NO:11)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG GCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCGCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L7 (SEQ ID NO:13)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCTCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L8 (SEQ ID NO:15)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAAG ATGTTGGGGT TTATTACTGT
ATGCAAGCTC TACAAACCCC CCTCACTTTC GGCGGAGGGA CCAAGGTGGA GATCAAA

L9 (SEQ ID NO:17)

GATG TTGTGATGAC TCAGTCTCCA CTCTCCCTGC CCGTCACCCC TGGAGAGCCG GCCTCCATCT
CCTGCAGGTC TAGTCAGAGC CTCCTGCATA GTAATGGATA CAACTATTTG GATTGGTACC TGCAGAAGCC
AGGGCAGTCT CCACAGCTCC TGATCTATTT GGGTTCTAAT CGGGCCTCCG GGGTCCCTGA CAGGTTCAGT
GGCAGTGGAT CAGGCACAGA TTTTACACTG AAAATCAGCA GAGTGGAGGC TGAGGATGTT GGGGTTTATT
ACTGCATGCA AGCTCTACAA ACTCCGTTCA CCTTCGGCCA AGGGACACGA CTGGAGATTA AA

图 1

L10 (SEQ ID NO:19)

GATGTTGTGA TGACTCAGTC TCCACTCTCC CTGCCCGTCA CCCCTGGAGA GCCGGCCTCC ATCTCCTGCA
GGTCTAGTCA GAGCCTCCTG CATAGTAATG GATACAACTA TTTGGATTGG TACCTGCAGA AGCCAGGGCA
GTCTCCACAG CTCCTGATCT ATTTGGGTTC TAATCGGGCC TCCGGGGTCC CTGACAGGTT CAGTGGCAGT
GGATCAGGCA CAGATTTTAC ACTGAAAATC AGCAGAGTGG AGGCTGAGGA TGTTGGGGTT TATTACTGCA
TGCAAGCTCT ACAAACTCCT CTGGCGTTCG GCCAAGGGAC CAAGGTGGAA ATCAAA

L11 (SEQ ID NO:21)

GAAATTGT GCTGACTCAG TCTCCACTCT CCCTGCCCGT CACCCCTGGA GAGCCGGCCT CCATCTCCTG
CAGGTCTAGT CAGAGCCTCC TGCATAGTAA TGGATACAAC TATTTGAATT GGTACCTGCA GAAGCCAGGG
CAGTCTCCAC AGCTCCTGAT CTATTTGGGT TCTAATCGGG CCTCCGGGGT CCCTGACAGG TTCAGTGCCA
GTGGATCAGG CACAGATTTT ACACTGAAAA TCAGCAGAGT GGAGGCTGAG GATGTTGGGG TTTATTACTG
CATGCAAGCT CTACAAACTC CTATCACCTT CGGCCAAGGG ACACGACTGG AGATTAAA

L12 (SEQ ID NO:23)

AATT TTATGCTGAC TCAGCCCCAC TCTGTGTCGG AGTCTCCGGG GAAGACGGTA ACCATCTCCT
GCACCCGCAG CAGTGGCAGC ATTGCCAGCA ACTATGTGCA GTGGTACCAG CAGCGCCCGG GCAGTTCCCC
CACCACTGTG ATCTATGAGG ATAACCAAAG ACCCTCTGGG GTCCCTGATC GGTTCTCTGG CTCCATCGAC
AGCTCCTCCA ACTCTGCCTC CCTCACCATC TCTGGACTGA AGACTGAGGA CGAGGCTGAC TACTACTGTC
AGTCTTATGA TAGCAGCAAT CAGAGAGTGT TCGGCGGAGG GACCAAGCTG ACCGTCCTA

L13 (SEQ ID NO:25)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACCCCGCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L14 (SEQ ID NO:27)

G ATGTTGTGAT GACTCAGTCT CCACTCTCCC TGCCCGTCAC CCCTGGAGAG CCGGCCTCCA
TCTCCTGCAG GTCTAGTCAG AGCCTCCTGC ATAGTAATGG ATACAACTAT TTGGATTGGT ACCTGCAGAA
GCCAGGGCAG TCTCCACAGC TCCTGATCTA TTTGGGTTCT AATCGGGCCT CCGGGGTCCC TGACAGGTTC
AGTGGCAGTG GATCAGGCAC AGATTTTACA CTGAAAATCA GCAGAGTGGA GGCTGAGGAT GTTGGGGTTT
ATTACTGCAT GCAAGCTCTA CAAACTCCTC TTACTTTCGG CGGAGGGACC AAGGTGGAGA TCAAA

L15 (SEQ ID NO:29)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAA AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTTATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGCCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGCAAGCTC TACAAACTCC GATCACCTTC GGCCAAGGGA CACGACTGGA GATTAAA

L16 (SEQ ID NO:31)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGGGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGCAAGGTA CACACTGGCC TCTGACGTTC GGCCAAGGGA CCAAGGTGGA GATCAAA

L17 (SEQ ID NO:33)

GAAATTG TGATGACGCA GTCTCCACTC TCCCTGCCCG TCACCCCTGG AGAGCCGGCC TCCATCTCCT
GCAGGTCTAG TCAGAGCCTC CTGCATAGTA ATGGATACAA CTATTTGGAT TGGTACCTGC AGAAGCCAGG
GCAGTCTCCA CAGCTCCTGA TCTATTTGGG TTCTAATCGG GCCTCCGGGG TCCCTGACAG GTTCAGTGGC
AGTGGATCAG GCACAGATTT TACACTGAAA ATCAGCAGAG TGGAGGCTGA GGATGTTGGG GTTTATTACT
GCATGCAAGC TCTACAAACT CCTCTCACTT TCGGCGGAGG GACCAAGGTG GAGATCAAA

L18 (SEQ ID NO:35)

GAC ATCCAGTTGA CCCAGTCTCC ATCTTCCGTG TCTGCGTCTG TCGGAGACAG AGTCACCATC
ACTTGTCGGG CGAGTCAGGG TATTAGCAGG TGGTTAGCCT GGTATCAACA GAAACCAGGG AAAGCCCCTA
GACTCCTGAT CTATGCTGCG TCCGGTTTAC AAAGTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA GTGGATCTGG
GACAGATTTC ACTCTCACCA TCAGCAACCT GCAGCCTGAA GATTTTGCAA CTTACTATTG TCAACAGGCT
AGCAGTTTTC CAATCACCTT CGGCCAAGGG ACACGACTGG AGACTAAA

L19 (SEQ ID NO:37)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGAGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCGTAC ACTTTTGGCC AGGGGACCAA GCTGGAGATC AAA

L20 (SEQ ID NO:39)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTAACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGCAAGCTC TACAAACTCC ATTCACTTTC GGCCCTGGGA CCAAAGTGGA TATCAAA

L21 (SEQ ID NO:41)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTCAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA ACTTCTGATC TATTTGGGTT CTTATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGCAATCTC TAGAAGTTCC GTTCACTTTT GGCCAGGGGA CCAAGCTGGA GATCAAA

L22 (SEQ ID NO:43)

TCT TCTGAGCTGA CTCAGGACCC TGCTGTGTCT GTGGCCTTGG GACAGACAGT CAGGATCACA
TGCCAAGGAG ACAGCCTCAG AATTTATTAT ACAGGCTGGT ACCAACAGAA GCCAGGACAG GCCCCTGTGC
TTGTCCTCTT TGGTAAGAAC AATCGGCCCT CAGGGATCCC AGACCGATTC TCTGGCTCCC ACTCAGGGAA
CACAGCTTCC TTGACCATCA CTGGGGCTCA AGCGGAAGAT GAGGCTGACT ATTACTGTAA CTCCCGGGAC
ATCACTGGTG TCCATCGATT CGGCGGAGGG ACCAAGCTGA CCGTCCTA

L23 (SEQ ID NO:45)

GAA ATTGTGCTGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCTCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L24 (SEQ ID NO:47)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCTAAC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L25 (SEQ ID NO:49)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGCAAGCTC TACAAACTCC AATCACTTTC GGCCCTGGGA CCAAAGTGGA TATCAAA

L26 (SEQ ID NO:51)

GATGTTGT GATGACTCAG TCTCCACTCT CCCTGCCCGT CACCCCTGGA GAGCCGGCCT CCATCTCCTG
CAGGTCTAGT CAGAGCCTCC TGCATAGTAA TGGATACACC TATTTGGATT GGTACCTGCA GAAGCCAGGG
CAGTCTCCAC AACTCCTGAT CTATTTGGGT TCTAATCGGG CCTCCGGGGT CCCTGACAGG TTCAGCGGCA
GTGGATCAGG CACAGATTTT ACACTGAAAA TCAGCAGAGT GGAGCCTGAG GATGTTGGGG TCTATTACTG
CATGCAAGCT CTAGAAATGC CCCTCACTTT CGGCGGAGGG ACCAAGGTGG AGATCAAA

L27 (SEQ ID NO:53)

GAC ATCCAGTTGA CCCAGTCTCC ATCCTTCCTG TCTGCATCTG TAGGAGACAG AGTCACCATC
ACTTGCCGGG CCAGTCAGGG CATTAGCAGT TATTTAGCCT GGTATCAGCA AAAACCAGGG AAAGCCCCTA
AGCTCCTGAT CTATGCTGCA TCCACTTTGC AAAGTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA GTGGATCTGG
GACAGAATTC ACTCTCACAA TCAGCAGCCT GCAGCCTGAA GATTTTGCAA CTTATTACTG TCAACAGCTT
AATAGTTACC CCCTCACTTT CGGCGGAGGG ACCAAGGTGG AGATCAAA

L28 (SEQ ID NO:55)

TC CTATGTGCTG ACTCAGCCAC CCTCAGTGTC CGTGTCCCCA GGACAGACAG CCAGCATCAC
CTGCTCTGGA GATAAATTGG GGGATAAATA TGTTGGCTGG TATCAGCAAA AGGCAGGCCA AGCCCCTGTT
TTGGTCATCT ATCAAGACAA CAAGCGACCC TCAGGGATCC CTGAGCGATT CTCTGGCTCC AACTCTGGGA
ACACAGCCAG TCTGACCATC AGCGGGACCC AGGCTATGGA TGAGGCTGAC TATTACTGTC AGGCGTGGGA
CAGCGGCACG GTGTTCGGCG GAGGGACCAA GCTGACCGTC CTA

L29 (SEQ ID NO:57)

GATG TTGTGATGAC TCAGTCTCCA CTCTCCCTGC CCGTCACCCC TGGAGAGCCG GCCTCCATCT
CCTGCAGGTC TAGTCAGAGC CTCCTGCATA GTAATGGATA CAACTATTTG GATTGGTACC TGCAGAAGCC
AGGGCAGTCT CCACAGCTCC TGATCTATTT GGGTTCTAAT CGGGCCTCCG GGGTCCCTGA CAGGTTCAGT
GGCAGTGGAT CAGGCACAGA TTTTACACTG AAAATCAGCA GAGTGGAGGC TGAGGATGTT GGGGTTTATT
ACTGCATGCA AGCTCTACAA ACCCCCCTCA CTTTCGGCGG AGGGACCAAG GTGGAGATCA AA

L30 (SEQ ID NO:59)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGGAAGCTC TACAAACTCC ATTCACTTTC GGCCCTGGGA CCAAGGTGGA AATCAAA

L31 (SEQ ID NO:61)

GACATC CAGTTGACCC AGTCTCCATC CTCCCTGTCT GCGTCTGTGG GAGACAGAGT CACCATCACT
TGCCGGTCAA GTCAAGGCAT TGGTTACTTC TTAAATTGGT ATCAGCAGGA ACCAGGGAAA GCCCCAAAGA
TCCTGATCTC TGCTGCATCC ACTTTGCAAA GTGGGGTCCC ATCAAGGTTC AGTGGCAGTG GATCTGGGAC
AGATTTCACA CTCTCCATCA ACAATCTGCA ACCCGCAGAT TTTGCGACAT ACTACTGTCA ACAGAGTCAC
AGTCCCCCGT ACACTTTCGG CCAGGGGACC AAGGTGGAGA TCAAA

L32 (SEQ ID NO:63)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCGCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L33 (SEQ ID NO:65)

GAAATTGTG CTGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATG TATTTGGTTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGAGAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGCAAACTC TACAAACTCC TCTCAGTTTT GGCCAGGGGA CCAAGCTGGA GATCAAA

L34 (SEQ ID NO:67)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGCAAGCTC TACAAACTCC GCTCACTTTC GGCGGAGGGA CCAAGGTGGA GATCAAA

L35 (SEQ ID NO:69)

AATTTTATG CTGACTCAGC CCCACTCTGT GTCGGCGTCT CCGGGGAAGA CGGTTACCAT CTCCTGCACC
CGCAGCAGTG GCGACATTGA CAACAACTAT GTGCAGTGGT ACCAGCAGCG CCCGGGCAAT TCCCCCACCA
ATGTGATTTA TGAGGATAAC CGAAGACCCT CTGGGGTCCC GGATCGCTTC TCTGGCTCCA TCGACAGCTC
CTCCAACTCT GCCTCCCTCA CCATCTCTGG ACTGCAGCCT GAGGACGAGG CTGACTACTA TTGTCAGTCT
TATCAAAGCG ACAATTGGGT GTTCGGCGGA GGGACCAAGG TGACCGTCCT A

L36 (SEQ ID NO:71)

AATTTTATG CTGACTCAGC CCCACTCTGT GTCGGAGTCT CCGGGGAAGA CGGTAACCAT CTCCTGCACC
CGCAGCAGTG GCAGCATTGC CAGCAACTAT GTGCAGTGGT ACCAGCAGCG CCCGGGCAGT TCCCCCACCA
CTGTGATCTA TGAGGATAAC CAAAGACCCT CTGGGGTCCC TGATCGATTC TCTGGCTCCA TCGACAGCTC
CTCCAACTCT GCCTCCCTCA CCATCTCTGG ACTGAAGACT GAGGACGAGG CTGACTACTA CTGTCAGTCT
TATGATAGCA GCAATGTGGT GTTCGGCGGA GGGACCAAGC TGACCGTCCT A

L37 (SEQ ID NO:73)

GATGTTGTGA TGACTCAGTC TCCACTCTCC CTGCCCGTCA CCCCTGGGGA GCCGGCCTCC ATCTCCTGCA
GGTCTAGTCA GAGCCTCCTG CATAGTAATG GATACAACTA TTTGGATTGG TACCTGCAGA AGCCAGGGCA
GTCTCCACAG CTCCTGATCT ATTTGGGTTC TAACCGGGAC TCTGGGGTCC CAGACAGATT CAGCGGCAGT
GGGTCAGGCA CTGATTTCAC ACTGAAAATC AGCAGGGTGG AGGCTGAGGA TGTTGGGGTT TATTACTGCA
TGCAAGGTAC ACACTGGCCG TACACTTTTG GCCAGGGGAC CAGGCTGGAG ATCAAA

L38 (SEQ ID NO:75)

GATGTTGT GATGACTCAG TCTCCACTCT CCCTGCCCGT CACCCCTGGA GAGTCGGCCT CCATCTCCTG
CAGGTCTAGT CAGAGCCTCC TGCATAGTAA TGGATACAAC TTTTTGGATT GGTACCTGCA GAAGCCAGGG
CAGTCTCCAC AGCTCCTGAT CTATTTGGGT TCTAATCGGG CCTCCGGGGT CCCTGACAGG TTCAGTGGCA
GTGGATCAGG CACAGATTTT ACACTGAAAA TCAGCAGAGT GGAGGCTGAG GATGTTGGGG TTTATTACTG
CATGCAAGCT CTACAAACTC CTCTCACTTT CGGCGGAGGG ACCAAGGTGG AGATCAAA

L39 (SEQ ID NO:77)

GA TGTTGTGATG ACTCAGTCTC CACTCTCCCT GCCCGTCACC CCTGGAGAGC CGGCCTCCAT
CTCCTGCAGG TCTAGTCAGA GCCTCCTGCA TAGTAATGGA TACAACTATT TGGATTGGTA CCTGCAGAAG
CCAGGGCAGT CTCCACAGCT CCTGATCTAT TTGGGTTCTA ATCGGGCCTC CGGGGTCCCT GACAGGTTCA
GTGGCAGTGG ATCAGGCACA GATTTTACAC TGAAAATCAG CAGAGTGGAG GCTGAGGATG TTGGGGTTTA
TTACTGCATG CAAGCTCTAC AAACCCCCCT CACTTTCGGC GGAGGGACCA AGGTGGAGAT CAAA

L40 (SEQ ID NO:79)

GAAACGAC ACTCACGCAG TCTCCAGCCA CCCTGTCTTT GTCTCCAGGG CAAAGAGCCA CCCTCTCCTG
CAGGGCCAGT CAGAGTGTCT ACAACTACTT AGCCTGGTAC CAACAGAAGC CTGGCCAGGC TCCCAGGCTC
CTCATCTATG ATGCATCCAG AAGGGCAACT GGCATCCCAG CCAGGTTCAG TGGCAGTGGG TCTGGGACAG
ACTTCACTCT CACCATCAGC AGCCTAGAGC CTGAAGATTT TGCAGTTTAT TACTGTCAGC AGCGTAACAA
CTGGCCGCTC ACTTTCGGTG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L41 (SEQ ID NO:81)

GACAT CCAGTTGACC CAGTCTCCAT CCTCCCTGTC TGCTTCTGTT GGAGACAGCG TCACCATCTC
TTGCCGGGCA AGTCAGAGTC CTGGCATCTT TTTAAATTGG TATCAGCAGA TACCAGGGAA AGCCCCTAAA
CTCCTGATCT ACGCTACATC CACTCTGGAA AGTGGGGTCC CCCCCAGGTT CACCGGCAGT GGATCTGGGA
CAGATTTCAC TCTCACCATC AGCAGTCTGC AACCTGAGGA CTTTGCAACT TACTACTGTC AACAGAGTAA
CAGTGTTCCG CTCACTTTCG GCGGCGGGAC CAAGGTGGAG ATCAAA

L42 (SEQ ID NO:83)

GATGT TGTGATGACT CAGTCTCCAC TCTCCCTGCC CGTCACCCCT GGAGAGCCGG CCTCCATCTC
CTGCAGGTCT AGTCAGAGCC TCCTGCATAG TAATGGATAC AACTATTTGG ATTGGTACCT GCAGAAGCCA
GGGCAGTCTC CACAGCTCCT GATCTATTTG GGTTCTAATC GGGCCTCCGG GGTCCCTGAC AGGTTCAGTG
GCAGTGGATC AGGCACAGAT TTTACACTAA AAATCAGCAG AGTGGAGGCT GAGGATGTTG GGGTTTATTA
CTGCATGCAA GCTCTACAAA CTCCTCTAAC CTTCGGCCAA GGGACACGAC TGGAGATTAA A

L43 (SEQ ID NO:85)

GAAATT GTGATGACGC AGTCTCCAGC CACCCTGTCT GTGTCTCCAG GGGAAAGAGC CACCTTCTCC
TGTAGGGCCA GTCAGAGTGT TGGCAGCAAC TTAGCCTGGT ACCAGCAGAA ACCTGGCCAG GCTCCCAGGC
TCCTCATCTA TGATGCATCC AACAGGGCCA CTGGCATCCC AGCCAGGTTC AGTGGCAGTG GGTCTGGGAC
AGACTTCACT CTCACCATCA GCAGACTGGA GCCTGAAGAT TTTGCAGTGT ATTACTGTCA GCAGCGTAGC
AACTGGCCCC TCACTTTCGG CGGAGGGACC AAGGTGGAGA TCAAA

L44 (SEQ ID NO:87)

GATGT TGTGATGACT CAGTCTCCAC TCTCCCTGCC CGTCACCCCT GGAGAGCCGG CCTCCATCTC
CTGCAGGTCT AGTCAGAGCC TCCTGCATAG TAATGGATAC AACTATTTGG ATTGGTACCT GCAGAAGCCA
GGGCAGTCTC CACAGCTCCT GATCTATTTG GGTTCTAATC GGGCCTCCGG GGTCCCTGAC AGGTTCAGTG
GCAGTGGATC AGGCACAGAT TTTACACTGA AAATCAGCAG AGTGGAGGCT GAGGATGTTG GGGTTTATTA
CTGCATGCAA GCTCTACAAA CTCCGCTCAC TTTCGGCGGA GGGACCAAGG TGGAGATCAA A

L45 (SEQ ID NO:89)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTACT TGGGTTCTAC TCGGGCCTCC GGCGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCTTAC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L46 (SEQ ID NO:91)

GATGT TGTGATGACT CAGTCTCCAC TCTCCCTGCC CGTCACCCCT GGAGAGCCGG CCTCCATCTC
CTGCAGGTCT AGTCAGAGCC TCCTGCATAG TAATGGATAC AACTATTTGG ATTGGTACCT GCAGAAGCCA
GGGCAGTCTC CACAGCTCCT GATCTATTTG GGTTCTAATC GGGCCTCCGG GGTCCCTGAC AGGTTCAGTG
GCAGTGGATC AGGCACAGAT TTTACACTGA AAATCAGCAG AGTGGAGGCT GAGGATGTTG GGGTTTATTA
CTGCATGCAA GCTCTACAAA CTCCCCTCAC TTTCGGCGGA GGGACCAAGG TGGAGATCAA A

L47 (SEQ ID NO:93)

GATGT TGTGATGACT CAGTCTCCAC TCTCCCTGCC CGTCACCCCT GGAGAGCCGG CCTCCATCTC
CTGCAGGTCT AGTCAGAGCC TCCTGCATAC TAATGGATAC AACTATTTGG ATTGGTACCT GCAGAAGCCA
GGGCAGTCTC CACGGCTCCT GATCTATTTG GGTTTTAATC GGGCCTCCGG GGTCCCTGAC AGGTTCAGTG
GCAGTGGATC AGGCACAGAT TTTACACTGA AAATCAGCAG AGTGGAGGCT GAGGATGTTG GGGTTTATTA
CTGTATGCAA GGTCTACAAA CTCCCCTCAC TTTCGGCGGA GGGACCAAGG TGGAGATCAA A

L48 (SEQ ID NO:95)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGGGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTATTGC
ATGCAAGCTA CACACTGGCC GTACACTTTT GGCCAGGGGA CCAAGCTGGA GATCAAA

L49(SEQ ID NO:97)

AATTTTA TGCTGACTCA GCCCCACTCT GTGTCGGAGT CTCCGGGGAA GACGGTAAGC ATCTCCTGCA
CCCGCAACAG TGGCAGCATT GCCAGCAACT TTGTGCAGTG GTACCAGCAG CGCCCGGGCA GTGCCCCCAC
CATTGTAATC TATGAGGATA ACCAAAGACC CTCTGCGGTC CCTACTCGGT TCTCTGGCTC CATCGACAGG
TCCTCCAACT CTGCCTCCCT CACCATCTCT GGACTGACGA CTGAGGACGA GGCTGACTAC TACTGTCAGT
CTTATGATAG CGCCAATGTC ATTTTCGGCG GGGGGACCAA GCTGACCGTC CTA

L50 (SEQ ID NO:99)

GAAACG ACACTCACGC AGTCTCCAGG CACCCTGTCT TTGTCTCCAG GGGAGAGAGC CACCCTCTCC
TGCAGGGCCA GTCAGACTAT CAGCAGCAGC CACTTAGCCT GGTACCAGCA GAAACCTGGC CAGTCTCCCA
GGCTCCTCAT CTATGGTGCG GGCTACAGGG CCACCGGCAT TCCAGACAGG TTCAGTGGCA GTGGGTCTGG
CACAGACTTC ACTCTCACCA TCAGCAGACT GGAGCCTGAA GATTTTGCAG TGTATTACTG TCAGCACTAT
GGTAGTTCAC TCCGGACGTT CGGCCAAGGG ACCAAGGTGG AAATCAAA

L51 (SEQ ID NO:101)

AATTTT ATGCTGACTC AGCCCCACTC TGTGTCGGAG TCTCCGGGGA AGACGGTAAC CATCTCCTGC
ACCGGCAGCG GTGGCAACAT TGCCAGCAAT TATGTGCAGT GGTACCAGCA GCGCCCGGGC AGGGCCCCCA
CCACTGTGAT CTATGAGGAT AATCGAAGAC CCTCTGGGGT CCCTGATCGG TTCTCTGGCT CCATCGACAG
CTCCTCCAAC TCTGCCTCCC TCACCATCTC TGGACTGAAG ACTGAAGACG AGGCTGACTA CTACTGTCAG
TCTTATGATC CCTACAATCG AGTGTTCGGC GGAGGGACCA AGCTGACCGT CCTA

L51 (SEQ ID NO:103)

GAAA TTGTGATGAC GCAGTCTCCA CTCTCCCTGC CCGTCACCCC TGGAGAGCCG GCCTCCATCT
CCTGCAGGTC TAGTCAGAGC CTCCTGCATA CTAATGGATA CGACTATTTG GATTGGTACC TGCAGAAGCC
AGGGCAGTCT CCACAGCTTC TGATCTATTT GGGTTCTACT CGGGCCTCCG GGGTCCCTGA CAGGTTCAGT
GGCAGTGGAT CGGGCACAGA TTTTACACTG AAAATCAGCA GAGTGGAGGC TGAGGATGTT GGGGTTTATT
ACTGCATGCA AGCTTTTCAA ACTCCGCTCA CTTTCGGCGG AGGGACCAAG ATGGAGATCA AA

H1 (SEQ ID NO:105)

GAGGTGCAGC TGGTGGAGAC CGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGATTTAAT TACTATGATA GTAGTGTCTG GGGCCAGGGA ACCCTGGTCA CCGTCTCAAG
C

H2 (SEQ ID NO:107)

GAGGTGCAGC TGGTGGAGAC CGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAGGGGTT GAGCAGATTG ACTACTGGGG CCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCAAGC

H3 (SEQ ID NO:109)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA

TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC TGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAAAAATTTA GCAGCAGGGG CGGTTGCCTA CTGGGGCCAG GGCACCCTGG TCACCGTCTC
AAGC

H4 (SEQ ID NO:111)

CAGGTGCAG CTACAGCAGT GGGGCGCAGG ACTGTTGAAG CCTTCGGAGA CCCTGTCCCT CACCTGCGCT
GTCTCTGGTG GGTCCTTCAG TGGTTACTAC TGGAGCTGGA TCCGTCAGCC CCCAGGGAAG GGGCTGGAGT
GGATTGGGGA AATCAATCAT AGTGGAAGTA CCAACTACAA CCGGTCCCTC AAGAGTCGAG TCACCATATC
AGTAGACACG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT GAAGCTGAGC TCTGTGACCG CCGCGGACAC GGCTGTGTAT
TACTGTGCGA GACTTTCATA TGGTTCGGGC GTTGACTACT GGGGCCAGGG CACCCTGGTC ACCGTCTCAA
GC

H5 (SEQ ID NO:113)

C AGCTGCAGCT GCAGGAGTCG GGCCCAGGAC TGGTGAAGCC TTCACAGACC CTGTCCCTCA
CCTGCACTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA GTAGTAACTG GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCCAGGGAA
GGGGCTGGAG TGGATTGGGG AAATCTATCA TAGTGGGAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCGA
GTCACCATAT CAGTAGACAA GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCGCGGACA
CGGCCGTGTA TTACTGTGCG AGGTATAGCA GCAGCCGCAA TGATGCTTTT GATATCTGGG GCCAAGGGAC
AATGGTCACC GTCTCAAGC

H6 (SEQ ID NO:115)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAGATGGG CAGCTGGATG CTTTTGATAT CTGGGGCCAA GGGACAATGG TCACCGTCTC
AAGC

H7 (SEQ ID NO:117)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGATTTTGG GACTACTACG GTATGGACGT CTGGGGCCAA GGGACCACGG TCACCGTCTC
AAGC

H8 (SEQ ID NO:119)

CAGGTG CAGCTACAGC AGTGGGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCGAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC AGACACGGCC
GTGTATTACT GTGCGAGAGA TCGGTACTAC GGTATGGACG TCTGGGGCCA AGGGACCACG GTCACCGTCT
CAAGC

H9 (SEQ ID NO:121)

G AGGTGCAGCT GGTCGAGTCT GGCCCAGGAC TGGTGAAGCC TTCGGGGACC CTGTCCCTCA
CCTGCGCTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA GTAGTAACTG GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCCAGGGAA
GGGGCTGGAG TGGATTGGGT ACATCTATTA TAGTGGGAGC ACCTACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCGA
GTCACCATGT CAGTAGACAC GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCGCAGACA
CGGCCGTGTA TTACTGTGCG AGATGGAGCT ACTTGGATGC TTTTGATATC TGGGGCCAAG GGACAATGGT
CACCGTCTCA AGC

H10 (SEQ ID NO:123)

GAGGTGC AGCTGGTGGA GTCTGGCCCA GGACTGGTGA AGCCTTCGGG GACCCTGTCC CTCACCTGCG
CTGTCTCTGG TGGCTCCATC AGCAGTAGTA ACTGGTGGAG TTGGGTCCGC CAGCCCCCAG GGAAGGGGCT
GGAGTGGATT GGGGAAATCT ATCATAGTGG GAGCACCAAC TACAACCCGT CCCTCAAGAG TCGAGTCACC
ATATCAGTAG ACAAGTCCAA GAACCAGTTC TCCCTGAAGC TGAGCTCTGT GACCGCCGCG GACACGGCCG
TGTATTACTG TGCGAGAGAT TACGATATTT TCGGTATGGA CGTCTGGGGC CAAGGGACCA CGGTCACCGT
CTCAAGC

H11 (SEQ ID NO:125)

CAGCT GCAGCTGCAG GAGTCGGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG GGGACCCTGT CCCTCACCTG
CGCTGTCTCT GGTGGCTCCA TCAGCAGTAG TAACTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCCC AGGGAAGGGG
CTGGAGTGGA TTGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGCACCA ACTACAACCC GTCCCTCAAG AGTCGAGTCA
CCATATCAGT AGACAAGTCC AAGAACCAGT CCTCCCTGAA GCTGAGCTCT GTGACCGCCG CGGACACGGC

CGTGTATTAC TGTGCGAGAG CCAACAGAGA TGATGCTTTT GATATCTGGG GCCAAGGGAC AATGGTCACC
GTCTCAAGC

H12 (SEQ ID NO:127)

GAGGTGC AGCTGGTGGA GTCTGGGGGA GGCTTGGTAC AGCCGGGGGG GTCCCTGAGA CTCTCCTGTG
CAGCCTCTGG ATTCACCTTT AGCAGCTATG CCATGAGCTG GGTCCGCCAG GCTCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGGTCTCA GCTATTAGTG GTAGTGGTGG TAGCACATAC TACGCAGACT CCGTGAAGGG CCGGTTCACC
ATCTCCAGAG ACAATTCCAA GAACACGCTG TATCTGCAAA TGAACAGTCT GAGCGCCGAC GACACGGCCG
TATATTTCTG TGCGTCGGGT GGCTGGTACG GGGACTACTT TGACTACTGG GGCCAGGGAA CCCTGGTCAC
CGTCTCAAGC

H13 (SEQ ID NO:129)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC CGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGAGAC CCTGTCCCTC ACCTGCACTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAGAAGGG AACCGAACGG TGACTAGTGC TTTTGATATC TGGGGCCAAG GGACAATGGT
CACCGTCTCA AGC

H14 (SEQ ID NO:131)

CAGGTGCA GCTGCAGGAG TCCGGCCCAG GACTGGTGAA GCCTTCGGGG ACCCTGTCCC TCACCTGCGC
TGTCTCTGGT GGCTCCATCA GCAGTAGTAA CTGGTGGAGT TGGGTCCGCC AGCCCCCAGG GAAGGGGCTG
GAGTGGATTG GGGAAATCTA TCATAGTGGG AGCACCAACT ACAACCCGTC CCTCAAGAGT CGAGTCACCA
TATCAGTAGA CAAGTCCAAG AACCAGTTCT CCCTGAAGCT GAGCTCTGTG ACCGCTGCGG ACACGGCCGT
GTACTACTGT GCGAGAGGGC TGGGGGATAG TAGTGGTTAT ATCCTTTGGG GCCAAGGGAC AATGGTCACC
GTCTCAAGC

H15 (SEQ ID NO:133)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCCGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCTGC GGACACGGCC
GTGTACTACT GTGCGAGAGG GCTGGGGGAT AGTAGTGGTT ATATCCTTTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA
CCGTCTCAAG C

H16 (SEQ ID NO:135)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCGGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCC
GTGTATTACT GTGCGAGATG GACCGGGCGT ACTGATGCTT TTGATATCTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA
CCGTCTCAAG C

H17 (SEQ ID NO:137)

CAGG TGCAGCTGCA GGAGTCCGGC CCAGGACTGG TGAAGCCTTC GGGGACCCTG TCCCTCACCT
GCGCTGTCTC TGGTGGCTCC ATCAGCAGTA GTAACTGGTG GAGTTGGGTC CGCCAGCCCC CAGGGAAGGG
GCTGGAGTGG ATTGGGGAAA TCTATCATAG TGGGAGCACC AACTACAACC CGTCCCTCAA GAGTCGAGTC
ACCATATCAG TAGACAAGTC CAAGAACCAG TTCTCCCTGA AGCTGAGCTC TGTGACCGCC GCGGACACGG
CCGTGTATTA CTGTGCGAGA CAAGGGGCGT TAGATGCTTT TGATATCTGG GGCCAAGGGA CCACGGTCAC
CGTCTCAAGC

H18 (SEQ ID NO:139)

GCAGCTGGTG GAGTCCGGGG GAGGCGTGGT CCGACCTGGG GGGTCCCTGA GACTCTCCTG TGCAGCGTCT
GGATTCACCT TTAGCAGCTA TGCCATGAGC TGGGTCCGCC AGGCTCCAGG GAAGGGGCTG GAGTGGGTCT
CAACTATTAG TGGTAGTGGT GGTAGCACAT ACTACGCAGA CTCCGTGAAG GGCCGGTTCA CCATCTCCAG
AGACAATTCC AAGAACACGC TGTATCTGCA GATGAACAGC CTGAGAGCCG AGGACACGGC CGTATATTAC
TGTGCGAAAG AGCGTGGCAG TGGCTGGTCC TTAGACAATA TGGACGTCTG GGGCCAAGGG ACCACGGTCA
CCGTCTCAAG C

H19 (SEQ ID NO:141)

CAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCTGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAGATAGC AGTGGGTTCT ACGGTATGGA CGTCTGGGGC CAAGGGACCA CGGTCACCGT
CTCAAGC

H20 (SEQ ID NO:143)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCGGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACTGCCGC GGACACGGCC
GTGTATTACT GTGCGAGAAG CAGCAGCTGG TACTGGAATG CTTTTGATAT CTGGGGCCAA GGGACAATGG
TCACCGTCTC AAGC

H21 (SEQ ID NO:145)

CAGGTG CAGCTACAGC AGTGGGGCCC AGCACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
TCTGTCTCTG GTGTCTCCAT CACCAGTAAT ATCTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGTCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAGTC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCT
GTGTATTACT GTGCGGGGTA CCGTAGCTTC GGGGAGTCCT ACTGGGGCCA GGGAACCCTG GTCACCGTCT
CAAGC

H22 (SEQ ID NO:147)

CAGGTGCA GCTACAGCAG TGGGGCGCAG GGCTGTTGAA GCCTTCGGAG ACCCTGTCTC TCACCTGCGT
TGTCTATGGT GGGTCCTTCA GCGATTTCTA CTGGAGCTGG ATCCGCCAGC CCCCAGGGAA GGGGCCAGAG
TGGATTGGGG AAGTCAATCC TAGAGGAAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCGA GCCACCATAT
CACTAGACAC GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG TTCTGTGACC GCCGCGGACA CGGCTGTGTA
TTTCTGTGCG AGAGGTCCTC GGCCCGGGAG AGATGGCTAC AATTACTTTG ACAACTGGGG CCAGGGCACC
CTGGTCACCG TCTCAAGC

H23 (SEQ ID NO:149)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGAGAC CCTGTCCCTC ACCTGCACTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAGGTATA GCAGCAGCTG GTCAAGGTGA CTACTGGGGC CAGGGAACCC TGGTCACCGT
CTCAAGC

H24 (SEQ ID NO:151)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGAGAC CCTGTCCCTC ACCTGCACTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAGTT ACTACTGGGG CTGGATCCGC CAGCCCCCAG GGAAGGGGCT
GGAGTGGATT GGGAGTATCT ATTATAGTGG GAGCACCTAC TACAACCCGT CCCTCAAGAG TCGAGTCACC
ATATCCGTAG ACACGTCCAA GAACCAGTTC TCCCTGAAGC TGAGCTCTGT GACCGCCGCG GACACGGCCG
TGTATTACTG TGCGAGAGAT GGGGGATACT ACTACTACGG TATGGACGTC TGGGGCCAAG GGACCACGGT
CACCGTCTCA AGC

H25 (SEQ ID NO:153)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCGGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCC
GTGTATTACT GTGCGAGTAG TGGTTATGAT GCTTTTGATA TCTGGGGCCA AGGGACCACG GTCACCGTCT
CAAGC

H26 (SEQ ID NO:155)

CAGGT GCAGCTGCAG GAGTCGGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG GGGACCCTGT CCCTCACCTG
CGCTGTCTCT GGTGGCTCCA TCAGCAGTAG TAATTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCCC AGGGAAGGGG
CTGGAGTGGA TTGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGCACCA ACTACAACCC GTCCCTCAAG AGTCGAGTCA
CCATATCAGT AGACAAGTCC AAGAACCAGT TCTCCCTGAA GCTGAGCTCT GTGACCGCCG CGGACACGGC
CGTGTATTAC TGTGCACGAT ACAGCTATGG AACGGTAGGA ATTGACTACT GGGGCCAGGG AACCCTGGTC
ACCGTCTCAA GC

H27 (SEQ ID NO:157)

GAGGT GCAGCTGGTG CAGTCTGGGG GAGGCGTGGT CCAGCCTGGG ACGTCCCTGA GACTCTCCTG
TGCAGCCTCT GGATTCAGCT TCAGAAGTCA TGGCATGCAC TGGGTCCGCC AGGCTCCAGG CAAGGGGCTG
GAGTGGGTGG CAGTTATATC ATATGATGGA AGTAATAAAT ACTATGCAGA CTCCGTGAAG GGCCGATTCA
CCATCTCCAG AGACAATTCC AAGAACACGC TGTATCTGCA AATGAACAGC CTGAGAGCTG AGGACACGGC
TGTGTATTAC TGTGCGACTA TAGGGCCGGG GGGATTTGAC TACTGGGGCC AGGGCACCCT GGTCACCGTC
TCAAGC

H28 (SEQ ID NO:159)

CAG GTGCAGCTGC AGGAGTCCGG CCCAGGACTG GTGAAGCCTT CGGAGACCCT GTCCCTCACC
TGCACTGTCT CTGGTGGCTC CATTAGAAAT TACTACTGGA GTTGGATCCG GCAGCCCCCA GGGAAGGGAC
TGGAGTGGAT TGGGTATATT TCTGACAGTG GGAATACCAA CTACAATCCC TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACACGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTAAAG CTGACCTCTG TGACCGCCAC AGACACGGCT
GCGTATTTCT GTGCGAGACA TCGAAGCAGC TGGGCATGGT ACTTCGATCT CTGGGGCCGT GGCACCCTGG
TCACCGTCTC AAGC

H29 (SEQ ID NO:161)

C AGGTGCAGCT GCAGGAGTCG GGCCCAGGAC TGGTGAAGCC TTCGGAGACC CTGTCCCTCA
CCTGCGCTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA GTAGTAACTG GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCCAGGGAA
GGGGCTGGAG TGGATTGGGG AAATCTATCA TAGTGGGAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCGA
GTCACCATAT CAGTAGACAA GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCGCGGACA
CGGCCGTGTA TTACTGTGCG AGAGTGGGCA GTGGCTGGTA CGTTGACTAC TGGGGCCAGG GAACCCTGGT
CACCGTCTCA AGC

H30 (SEQ ID NO:163)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCCGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCC
GTGTATTACT GTGCGAGAGT TTCTGGCTAC TACTACTACG GTATGGACGT CTGGGGCCAA GGGACCACGG
TCACCGTCTC AAGC

H31 (SEQ ID NO:165)

GAGGTCCA GCTGGTACAG TCTGGGGGAG GCGTGGTCCA GCCTGGGAGG TCCCTGAGAC TCTCCTGTGC
AGCCTCTGGA TTCACCTTCA GTAGCTATGG CATGCACTGG GTCCGCCAGG CTCCAGGCAA GGGGCTGGAG
TGGGTGGCAG TTATATCATA TGATGGAAGT AATAAATACT ATGCAGACTC CGTGAAGGGC CGATTCACCA
TCTCCAGAGA CAATTCCAAG AACACGCTGT ATCTGCAAAT GAACAGCCTG AGAGCTGAGG ACACGGCTGT
GTATTACTGT GCGAAAGCGT ATAGCAGTGG CTGGTACGAC TACTACGGTA TGGACGTCTG GGGCCAAGGG
ACCACGGTCA CCGTCTCAAG C

H32 (SEQ ID NO:167)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAGCCAGC GTTGATGCTT TTGATATCTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA CCGTCTCAAG
C

H33 (SEQ ID NO:169)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCCGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCTGC GGACACGGCC
GTGTACTACT GTGCGAGAGG GCTGGGGGAT AGTAGTGGTT ATATCCTTTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA
CCGTCTCAAG C

H34 (SEQ ID NO:171)

CAGGTA CAGCTGCAGC AGTCAGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACTCCCGA GGACACGGCT
GTGTATTACT GTGCAAGAGA TCACGGCCCC TTTGACTACT GGGGCCGGGG AACCCTGGTC ACCGTCTCAA
GC

H35 (SEQ ID NO:173)

CAGGT GCAGCTGGTG CAATCTGGGG GAGGCGTGGT CCAGCCTGGG AGGTCCCTGA GACTCTCCTG
TGCAGCCTCT GGATTCGCCT TCAGTAGCTA TGGCATGCAC TGGGTCCGCC AGGCTCCAGG GAAGGGGCTG
GAGTGGGTTT CATACATTAG TAGTAGTAGT AGTACCATAT ACTACGCAGA CTCTGTGAAG GGCCGATTCA
CCATCTCCAG AGACAATTCC AAGAACACGC TGTATCTGCA AATGAACAGC CTGAGAGCCG AGGACACGGC
TGTGTATTAC TGTGCGAGAG ATCGATTTGG GTCGGGGCAC TTGCCCGACT ACTGGGGCCA GGGAACCCTG
GTCACCGTCT CAAGC

H36 (SEQ ID NO:175)

CAGGT GCAGCTACAG CAGTGGGGCG CAGGACTGTT GAAGCCTTCG GAGACCCTGT CCCTCACCTG
CGCTGTCTAT GGTGGGTCCT TCAGTGGTTA CTACTGGAGC TGGATCCGCC AGCCCCCAGG GAAGGGGCTG
GAGTGGATTG GGGAAATCAA TCATAGTGGA AGCACCAACT ACAACCCGTC CCTCAAGAGT CGAGTCACCA
TATCAGTAGA CACGTCCAAG AACCAGTTCT CCCTGAAGCT GAGCTCTGTG ACCGCCGCGG ACACGGCTGT
GTATTACTGT GCGAGAGTTG GGTATAGCAG TGGCCGTGAC GTTGACTACT GGGGCCAGGG CACCCTGGTC
ACCGTCTCAA GC

H37 (SEQ ID NO:177)

GAGGTCC AGCTGGTGGA GTCTGGCCCA GGACTGGTGA AGCCTTCGGG GACCCTGTCC CTCACCTGCG
CTGTCTCTGG TGGCTCCATC AGCAGTAGTA ACTGGTGGAG TTGGATCCGG CAGCCCCCAG GGAAGGGGCT
GGAGTGGATT GGGGAAATCT ATCATAGTGG GAGCACCAAC TACAACCCGT CCCTCAAGAG TCGAGTCACC
ATATCAGTAG ACAAGTCCAA GAACCAGTTC TCCCTGAAGC TGAGCTCTGT GACCGCCGCG GACACGGCCG
TGTATTACTG TGCGAGAGAT AGCAGCAGCT GGTACTACGG TATGGACGTC TGGGGCCAAG GGACCACGGT
CACCGTCTCA AGC

H38 (SEQ ID NO:179)

GAGGT CCAGCTGGTG GAGTCCGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG GAGACCCTGT CCCTCACCTG
CGCTGTCTCT GGTGGCTCCA TCAGCAGTAG TAACTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCCC AGGGAAGGGG
CTGGAGTGGA TTGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGCACCA ACTACAACCC GTCCCTCAAG AGTCGAGTCA
CCATATCAGT AGACAAGTCC AAGAACCAGT TCTCCCTGAA GCTGAGCTCT GTGACCGCTG CGGACACGGC
CGTATATTAT TGTGCGAGAT CGACGTGGTC CCTTGACTAC TGGGGCCAGG GCACCCTGGT CACCGTCTCA
AGC

H39 (SEQ ID NO:181)

GAGGTCCAG CTGGTGGAGT CTGGCCCAGG ACTGGTGAAG CCTTCGGGGA CCCTGTCCCT CACCTGCGCT
GTCTCTGGTG GCTCCATCAG CAGTAGTAAC TGGTGGAGTT GGGTCCGCCA GCCCCCAGGG AAGGGGCTGG
AGTGGATTGG GGAAATCTAT CATAGTGGGA GCACCAACTA CAACCCGTCC CTCAAGAGTC GAGTCACCAT
ATCAGTAGAC AAGTCCAAGA ACCAGTTCTC CCTGAAGCTG AGCTCTGTGA CCGCTGCGGA CACGGCCGTA
TATTACTGTG CGAGACTCTC GTTTGCCGAT CCTTTTGATA TCTGGGGCCA AGGGACAATG GTCACCGTCT
CAAGC

H40 (SEQ ID NO:183)

CAGGTCCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGTCCTC GGTGAAGGTC TCCTGCAAGG
CTTCTGGAGG CACCTTCAGC AGCTATGCTA TCAGCTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG
GATGGGAAGG ATCATCCCCA TCCTTGGTAT AGCAAACTAC GCACAGAAGT TCCAGGGCAG AGTCACGATT
ACCGCGGACA AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA GCAGCCTGAG ATCTGAGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC ATATGGTTCG GGGAGTTATT ACGACTACTA CTACATGGAC GTCTGGGGCA AAGGGACCAC
GGTCACCGTC TCAAGC

H41 (SEQ ID NO:185)

GAGGTCC AGCTGGTGCA GTCTGGGGGA GGCTTGGTCC AGCCTGGGGG GTCCCTGAGA CTCTCCTGTT
CAGCCTCCGG ATTCACCTTC AGTAGCTATG CTATGCACTG GGTCCGCCAG GCTCCAGGGA AGGGACTGGA
ATATGTTTCA ACTATTAGTA GTAATGGGGA TAGCACATAC TACGCAGACT CCGTGAAGGG CAGATTCACC
ATCTCCAGAG ACAATTCCAA GAACACGCTG TATCTGCAAA TGAACAGCCT GAGAGCTGAG GACACGGCTG
TGTATTACTG TGCGAAAGAA GAAGTATGGC TACAGGCTTT TGATATCTGG GGCCAAGGGA CAATGGTCAC
CGTCTCAAGC

H42 (SEQ ID NO:187)

CA GCTGCAGCTG CAGGAGTCGG GCCCAGGACT GGTGAAGCCT TCGGAGACCC TGTCCCTCAC
CTGCACTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGTAG TAACTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCCC AGGGAAGGGG
CTGGAGTGGA TTGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGCACCA ACTACAACCC CTCCCTCAAG AGTCGAGTCA
CCATCTCAGT AGACACGTCC AAGAACCAGT TCTCCCTGAA GCTGAGCTCT GTGACCGCTG CGGACACGGC
CGTGTATTAC TGTGCGAGAG ATAAGGGATA CATGGACGTC TGGGGCAAAG GGACCACGGT CACCGTCTCA
AGC

H43 (SEQ ID NO:189)

CAGGTACA GCTGCAGCAG TCAGGGGCTG AGGTGAAGAA GCCTGGGTCC TCGGTGAAGG TCTCCTGCAA
GGCTTCTGGA GGCACCTTCA GCAGCTATGC TATCAGCTGG GTGCGACAGG CCCCTGGACA AGGGCTTGAG
TGGATGGGAA GGATCATCCC TATCCTTGGT ATAGCAAACT ACGCACAGAA GTTCCAGGGC AGAGTCACGA
TTACCGCGGA CAAATCCACG AGCACAGCCT ACATGGAGCT GAGCAGCCTG AGATCTGAGG ACACGGCCGT
GTATTACTGT GCGAGAGATC ATAGGTTCGA CTACGCCTGG TACTTCGATC TCTGGGGCCG TGGCACCCTG
GTCACCGTCT CAAGC

H44 (SEQ ID NO:191)

CA GGTGCAGCTG CAGGAGTCGG GCCCAGGACT GCTGAAGCCT TCGGGGACCC TGTCCCTCAC
CTGCGCTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGCAG TAGCAACTGG TGGAGTTGGG TCCGCCAGCC CCCAGGGGAG
GGGCTGGAGT GGATTGGGGA AATCTATCAT AGTGGGAGCA CCAACTACAA CCCGTCCCTC AAGAGTCGAG
TCACCATATC AGTAGACAAG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT GAAGCTGAGC TCTGTGACCG CCGCGGACAC
GGCCGTCTAT TACTGTGCGA GAGATCTAAC GGGGAGTCTT GACTACTGGG GCCAGGGAAC CCTGGTCACC
GTCTCAAGC

H45 (SEQ ID NO:193)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC CGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAATACGC TATGATGCTT TTGATATCTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA CCGTCTCAAG
C

H46 (SEQ ID NO:195)

CA GGTGCAGCTG CAGGAGTCGG GCCCAGGACT GGTGAAGCCT TCGGAGACCC TGTCCCTCAC
CTGCGCTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGCAG TAGTAACTGG TGGAGTTGGG TCCGCCAGCC CCCAGGGAAG
GGGCTGGAGT GGATTGGGGA AATCTATCAT AGTGGGAGCA CCAACTACAA CCCGTCCCTC AAGAGTCGAG
TCACCATATC AGTAGACAAG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT GAAGCTGAGC TCTGTGACCG CTGCGGACAC
GGCCGTGTAT TACTGTGCCG TGACGGCAGC CCATGATGCT TTTGATATCT GGGGCCAAGG GACAATGGTC
ACCGTCTCAA GC

H47 (SEQ ID NO:197)

CA GGTGCAGCTA CAGCAGTGGG GCCCAGGACT GGTGAAGCCT TCGGGGACCC TGTCCCTCAC
CTGCGCTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGCAG TAGTAACTGG TGGAGTTGGG TCCGCCAGCC CCCAGGGAAG
GGGCTGGAGT GGATTGGGGA AATCTATCAT AGTGGGAGCA CCAACTACAA CCCGTCCCTC AAGAGTCGAG
TCACCATATC AGTAGACAAG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT GAAGCTGAGC TCTGTGACCG CCGCGGACAC
GGCCGTGTAT TACTGTGCGA GAGACAGCAG TGGCCAAGGG TACTTTGACT ACTGGGGCCA GGGCACCCTG
GTCACCGTCT CAAGC

H48 (SEQ ID NO:199)

GAGGTG CAGCTGGTGC AGTCTGGGGC TGAGGTGAAG AAGCCTGGGG CCTCAGTGAA GGTCTCCTGC
AAGGCTTCTG GATACACCTT CACTAGCTAT GCTATGCATT GGGTGCGCCA GGCCCCCGGA CAAAGGCTTG
AGTGGATGGG ATGGATCAAC GCTGGCAATG GTAACACAAA ATATTCACAG AAGTTCCAGG GCAGAGTCAC
CATGACCAGG GACACGTCCA CGAGCACAGT CTACATGGAG CTGAGCAGCC TGAGATCTGA GGACACGGCC
GTGTATTACT GTGCTAGACA CTCGTACTAC TACGGTATGG ACGTCTGGGG CCAAGGCACC CTGGTCACCG
TCTCAAGC

H49 (SEQ ID NO:201)

CAG GTGCAGCTAC AGCAGTGGGG CGCAGGACTG TTGAAGCCTT CGGAGACCCT GTCCCTCACC
TGCGCTGTCT ATGGTGGGTC CTTCAGTGGT TACTACTGGA GCTGGATCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC AATCATAGTG GAAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCGGTA GACACGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCT
GTGTATTACT GTGCGAGAGT CGGGTATAGC CACGGCGAAG AAGTCCTGGA CGTCTGGGGC AAAGGGACCA
CGGTCACCGT CTCAAGC

H50 (SEQ ID NO:203)

CAGGT GCAGCTGCAG GAGTCGGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG GAGACCCTGT CCCTCACCTG
CACTGTCTCT GGTGGCTCCA TCGGCAATTA TGACTGGAGT TGGATCCGGC AGCCCCCAGG GAAGGGACTG
GAGTGGATTG GGACTATCTA CTCTAGTGGG AGTACGTACT ACAGTCCGTC CCTCAAGAGT CGACTCACCA
TATCAGTAGA CAAGTCCAAG AACCGGTTCT CCCTGAAGCT GAGCTCTGTG ACCGCCGCGG ACACGGCCGT
GTATTACTGT GCGAGAGCAC GAGGGTATAG CAGCCCCTTC GACCCCTGGG GCCAGGGCAC CCTGGTCACC
GTCTCAAGC

H51 (SEQ ID NO:205)

CA GGTCCAGCTG GTACAGTCTG GGGCTGAGGT GAAGAAGCCT GGGTCCTCGG TGAAGGTCTC
CTGCAAGGCT TCTGGAGGCA CCTTCAGCAG CTATGCTATC AGCTGGGTGC GACAGGCCCC TGGACAAGGG
CTTGAGTGGA TGGGAATAAT CAACCCTAGT GGTGGTAGCA CAAGCTACGC ACAGAAGTTC CAGGGCAGAG
TCACCATTAC CAGGGACACA TCCGCGAGCA CAGCCTACAT GGAGCTGAGC AGCCTGAGAT CTGAAGACAC
GGCTGTGTAT TACTGTGCGA GAGATCGGTG GAGGTACGAT GCTTTTGATA TCTGGGGCCA AGGGACAATG
GTCACCGTCT CAAGC

H52 (SEQ ID NO:207)

G AGGTGCAGCT GGTGGAGTCT GGCCCAGGAC TGGTGAAGCC TTCGGGGACC CTGTCCCTCA
CCTGCGCTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA GTAGTAACTG GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCCAGGGAA
GGGGCTGGAG TGGATTGGGG AAATCTATCA TAGTGGGAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCGA
GTCACCATAT CAGTAGACAA GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCGCGGACA
CGGCCGTGTA TTACTGTGCG AGAGAAAAAT CGGGTATGGA CGTCTGGGGC CAAGGGACCA CGGTCACCGT
CTCAAGC

轻链可变区序列

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ ID NO
L1	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSSGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPIT	FGQGTRLEIK	2
L2	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPIT	FGQGTRLEIK	4
L3	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	6
L4	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPHT	FGGGTKVEIK	8
L5	EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGPGTKVDIK	10
L6	DVVMTQSPLSLAVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	12
L7	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	14
L8	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	16
L9	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPFT	FGQGTRLEIK	18
L10	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLA	FGQGTKVEIK	20
L11	EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLN	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSASGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPIT	FGQGTRLEIK	22
L12	NFMLTQPHSVSESPGKTVTISC	TRSSGSIASNYVQ	WYQQRPGSSPTTVIY	EDNQRPS	GVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYDSSNQRV	FGGGTKLTVL	24
L13	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	26
L14	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	28
L15	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSYRAS	GVPDRFSASGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPIT	FGQGTRLEIK	30
L16	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQGTHWPLT	FGQGTKVEIK	32
L17	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	34
L18	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITC	RASQGISRWLA	WYQQKPGKAPRLLIY	AASGLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISNLQPEDFATYYCQQAAS	FPITFGQGT	RLETK	36
L19	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPYT	FGQGTKLEIK	38
L20	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPNRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPFT	FGPGTKVDIK	40
L21	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSHGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSYRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQSLEVPFT	FGQGTKLEIK	42
L22	SSELTQDPAVSVALGQTVRITC	QGDSLRIYYTG	WYQQKPGQAPVLVLF	GKNNRPS	GIPDRFSGSHSGNTASLTITGAQAEDEADYYC	NSRDITGVHR	FGGGTKLTVL	44
L23	EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	46
L24	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPNT	FGGGTKVEIK	48
L25	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPIT	FGPGTKVDIK	50
L26	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYTYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	QQLNSYPLT	FGGGTKVEIK	52
L27	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC	RASQGISSYLA	WYQQKPGKAPKLLIY	AASTLQS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	QQLNSYPLT	FGGGTKVEIK	54
L28	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITC	SGDKLGDKYV	GWYQQKAGQAPVLVIY	QDNKRPS	GIPERFSGSNSGNTASLTISGTQAMDEADYYC	QAWDSGTV	FGGGTKLTVL	56
L29	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	58
L30	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MEALQTPFT	FGPGTKVEIK	60
L31	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC	RSSQGIGYFLN	WYQQEPGKAPKILIS	AASTLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLSINNLQPADFATYYC	QQSHSPPYT	FGQGTKVEIK	62
L32	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	64
L33	EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLMY	LVSNRAS	GVPERFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQTLQTPLS	FGQGTKLEIK	66
L34	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	68
L35	NFMLTQPHSVSASPGKTVTISC	TRSSGDIDNNYVQ	WYQQRPGNSPTNVIY	EDNRRPS	GVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLQPEDEADYYC	QSYQSDNWV	FGGGTKVTVL	70

图2

```
L36  NFMLTQPHSVSESPGKTVTISC*TRSSGSIASNYVQ*WYQQRPGSSPTTVIY*EDNQRPS*GVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYC*QSYDSSNVV*FGGGTKLTVL  72
L37  DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC*RSSQSLLHSNGYNYLD*WYLQKPGQSPQLLIY*LGSNRDS*GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC*MQGTEWPYTF*GQGTRLEIK  74
L38  DVVMTQSPLSLPVTPGESASISC*RSSQSLLESNGYNFLD*WYLQKPGQSPQLLIY*LGSNRAS*GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC*MQALQTPLT*FGGGTKVEIK  76
L39  DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC*RSSQSLLHSNGYNYLD*WYLQKPGQSPQLLIY*LGSNRAS*GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC*MQALQTPLT*FGGGTKVEIK  78
L40  ETTLTQSPATLSLSPGQRATLSC*RASQSVYNYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*DASRRAT*GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC*QQRNWWPLT*FGGGTKVEIK  80
L41  DIQLTQSPSSLSASVGDSVTISC*RASQSPGIFLN*WYQQIPGKAPKLLIY*ATSTLES*GVPPRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQSNSVPLT*FGGGTKVEIK  82
L42  DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC*RSSQSLLESNGYNYLD*WYLQKPGQSPQLLIY*LGSNRAS*GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC*MQALQTPLT*FGQGTRLEIK  84
E1VMTQSPATLSVSPGERATFSC*RASQSVGSNLA*WYQQKPGQAPRLLIY*DASNRAT*GIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQRSNWPLT*FGGGTKVEIK  86
DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC*RSSQSLLESNGYNYLD*WYLQKPGQSPQLLIY*LGSNRAS*GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC*MQALQTPLT*FGGGTKVEIK  88
DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC*RSSQSLLESNGYNYLD*WYLQKPGQSPQLLIY*LGSTRAS*GVPDKFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC*MQALQTPYT*FGGGTKVEIK  90
DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC*RSSQSLLESNGYNYLD*WYLQKPGQSPQLLIY*LGSNRAS*GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC*MQALQTPLT*FGGGTKVEIK  92
DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC*RSSQSLLETNGYNYLD*WYLQKPGQSPRLLIY*LGTNRAS*GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC*MQGLQTPLT*FGGGTKVEIK  94
DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC*RSSQSLLESNGYNYLD*WYLQKPGQSPQLLIY*LGSNRAS*GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC*MQATEWPYTF*GQGTKLEIK  96
NFMLTQPHSVSESPGKTVSISC*TRNSGSIASNFVQ*WTQQRPGSAPTTVIY*EDNQRPS*AVPTRFSGSIDRSSNSASLTISGLTTEDEADYYC*QSYDSANVI*FGGGTKLTVL  98
ETTLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQTISSSHLA*WYQQKPGQSPRLLIY*GAGYRAT*GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QHYGSSLRT*FGQGTKVEIK  100
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISC*TGSGGNIASNYVQ*WYQQRPGRAPTTVIY*EDNRRPS*GVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYC*QSYDPYMRVV*FGGGTKLTVL  102
E1VMTQSPLSLPVTPGEPASISC*RSSQSLLETNGYDYLD*WYLQKPGQSPQLLIY*LGSTRAS*GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC*MQAFQTPLT*FGGGTKMEIK  104
```

重链可变区序列

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ ID NO:
H1	EVQLVETGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	FNYYDSSV	WGQGTLVTVSS	106
H2	EVQLVETGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	GVEQIDY	WGQGTLVTVSS	108
H3	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAK	NLAAGAVAY	WGQGTLVTVSS	110
H4	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVSGGSFS	GYYWS	WIRQPPGKGLEWIG	EINHSGSTNYNRSLKS	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	LSYGSGVDY	WGQGTLVTVSS	112
H5	QLQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	YSSSRNDAFDI	WGQGTMVTVSS	114
H6	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	DGQLDAFDI	WGQGTMVTVSS	116
H7	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	FWDYYGMDV	WGQGTTVTVSS	118
H8	QVQLQQWGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLES	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	DRYYGMDV	WGQGTTVTVSS	120
H9	EVQLVESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	YIYYSGSTYYNPSLKS	RVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	WSYLDAFDI	WGQGTMVTVSS	122
H10	EVQLVESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	DYDIFGMDV	WGQGTTVTVSS	124
H11	QLQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQSSLKLSSVTAADTAVYYCAR	ANRDDAFDI	WGQGTMVTVSS	126
H12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	SYAMS	WVRQAPGKGLEWVS	AISGSGGSTYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLSADDTAVYFCAS	GGWYGDYFDY	WGQGTLVTVSS	128
H13	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	EGNRTVTSAFDI	WGQGTMVTVSS	130
H14	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	GLGDSSGYIL	WGQGTMVTVSS	132
H15	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	GLGDSSGYIL	WGQGTMVTVSS	134
H16	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	WTGRTDAFDI	WGQGTMVTVSS	136
H17	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	QGALDAFDI	WGQGTTVTVSS	138
H18	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFS	SYAMS	WVRQAPGKGLEWVS	TISGSGGSTYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	ERGSGWSLDNMDV	WGQGTTVTVSS	140
H19	QVQLVESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	DSSGFYGMDV	WGQGTTVTVSS	142
H20	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	SSSWYWNAFDI	WGQGTMVTVSS	144
H21	QVQLQQWGPALVKPSGTLSLTCSVSGVSIT	SNIWNS	WVRQSPGKGLEWIG	EVYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAG	YRSFGESY	WGQGTLVTVSS	146
H22	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVVYGGSFS	DFYWS	WIRQPPGKGPEWIG	EVNPRGSTNYNPSLKS	RATISLDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCAR	GPRPGRDGYNYFDM	WGQGTLVTVSS	148
H23	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	GIAAAGQGDY	WGQGTLVTVSS	150
H24	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS	SSSYYWG	WIRQPPGKGLEWIG	SIYYSGSTYYNPSLKS	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	DGGYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS	152
H25	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAS	SGYDAFDI	WGQGTTVTVSS	154
H26	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	YSYGTVGIDY	WGQGTLVTVSS	156
H27	EVQLVQSGGGVVQPGTSLRLSCAASGFSFR	SHGMH	WVRQAPGKGLEWVA	VISYDGSNKYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAT	IGPGGFDY	WGQGTLVTVSS	158
H28	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR	NYYWS	WIRQPPGKGLEWIG	YISDSGNTNYNPSLKS	RVTISVDTSKNQFSLKLTSVTATDTAAYFCAR	HRSSWAWYFDLW	GRGTLVTVSS	160
H29	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	VGSGWYVDY	WGQGTLVTVSS	162
H30	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	VSGYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS	164
H31	EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGMH	WVRQAPGKGLEWVA	VISYDGSNKYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	AYSSGWYDYYGMDV	WGQGTTVTVSS	166
H32	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	ASVDAFDI	WGQGTMVTVSS	168
H33	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	GLGDSSGYIL	WGQGTMVTVSS	170
H34	QVQLQQSGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS	SSNWWS	WVRQPPGKGLEWIG	EIYHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTPEDTAVYYCAR	DHGPFDY	WGRGTLVTVSS	172

图3

```
H35 QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFS*SYGMH*WVRQAPGKGLEWVS*YISSSSSTIYYADSVKG*RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*DRFPSGGHLPDY*WGQGTLVTVSS 174
H36 QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFS*GYYWS*WIRQPPGKGLEWIG*EINHSGSTNYNPSLKS*RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*VGYSSGRDVDY*WGQGTLVTVSS 176
H37 EVQLVESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS*SGWWS*WIRQPPGKGLEWIG*EIYHSGSTNYNPSLKS*RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*DSSSWYYGMDV*WGQGTTVTVSS 178
H38 EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCAVSGGSIS*SGWTW*SWVRQPPGKGLEWIG*EIYHSGSTNYNPSLKS*RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*STWSLDY*WGQGTLVTVSS 180
H39 EVQLVESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS*SGWTW*SWVRQPPGKGLEWIG*EIYHSGSTNYNPSLKS*RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*LSFADFFDI*WGQGTMVTVSS 182
H40 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS*SYAIS*WVRQAPGQGLEWMG*RIIPILGIANTAQKFQ*GRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAY*GSGSYYDYYYMDV*WGKGTTVTVSS 184
H41 EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFS*SYAMS*WVRQAPGKGLEYVS*TISSGGDSTYYADSVKG*RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK*ESVWLQAFDI*WGQGTMVTVSS 186
H42 QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS*SNWWS*WVRQPPGKGLEWIG*EITHSGSTNYNPSLKS*RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*DKGTNDV*WGKGTTVTVSS 188
H43 QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS*SYAIS*WVRQAPGQGLEWMG*RIIPILGIANTAQKFQ*GRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR*DERFDYAWYFDL*WGRGTLVTVSS 190
H44 QVQLQESGPGLLKPSGTLSLTCAVSGGSIS*SGWWS*WVRQPPGEGLEWIG*EITHSGSTNYNPSLKS*RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*DLTGSLDY*WGQGTLVTVSS 192
H45 QVQLQESGPGLVKPSGTSLTCAVSGGSISS*SNWWS*WVRQPPGKGLEWIG*EITHSGSTNYNPSLKS*RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*IRYDAFDI*WGQGTMVTVSS 194
H46 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGGSISS*SGWWS*WVRQPPGKGLEWIG*EITHSGSTNYNPSLKS*RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAV*TAAEDAFDI*WGQGTMVTVSS 196
H47 QVQLQQWGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS*SGWWS*WVRQPPGKGLEWIG*EITHSGSTNYNPSLKS*RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*DSSGQGYFDY*WGQGTLVTVSS 198
H48 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT*SYAMH*WVRQAPGQRLEWMG*WINAGNGNTKYSQKFQ*GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR*HSTIYGMDV*WGKGTTVTVSS 200
H49 QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFS*GYYWS*WIRQPPGKGLEWIG*EINHSGSTNYNPSLKS*RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*VGTSHGEEVLDY*WGKGTTVTVSS 202
H50 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIG*NYDWS*WIRQPPGKGLEWIG*TIYYSGSTYYSPSLKS*RLTISVDKSKNRFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*ARGTSSPYFDF*WGQGTLVTVSS 204
H51 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS*SYAIS*WVRQAPGQGLEWMG*IINPSGGSTSYAQKFQ*GRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR*DEWKYDAFDI*WGQGTMVTVSS 206
H52 VQLVESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSIS*SGWWS*WVRQPPGKGLEWIG*EITHSGSTNYNPSLKS*RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*EKSGWDW*WGQGTTVTVSS 208
```

轻链		CDR1序列														
L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L13, L14, L15, L16, L17, L19, L20, L23, L24, L25, L29, L30, L32, L33, L34, L37, L39, L42, L44, L45, L46, L48		R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	N	Y	L	D
L1		R	S	S	Q	S	L	L	H	S	S	G	Y	N	Y	L	D
L11		R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	N	Y	L	N
L21		R	S	S	Q	S	L	L	H	S	H	G	Y	N	Y	L	D
L26		R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	T	Y	L	D
L38		R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	N	F	L	D
L47		R	S	S	Q	S	L	L	H	T	N	G	Y	N	Y	L	D
L52		R	S	S	Q	S	L	L	H	T	N	G	Y	D	Y	L	D
一致序列		R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	N	Y	L	D
L51	T	G	S	G	G	N	I	A	S	N	Y	V	Q				
L12, L36	T	R	S	S	G	S	I	A	S	N	Y	V	Q				
L35	T	R	S	S	G	D	I	D	N	N	Y	V	Q				
L49	T	R	N	S	G	S	I	A	S	N	F	V	Q	W	Y	Q	
L50		R	A	S	Q	T	I	S	S	S^ H	L	A					
L18		R	A	S	Q	G	I	S	R	W	L	A					
L27		R	A	S	Q	G	I	S	S	Y	L	A					
L40		R	A	S	Q	S	V	Y	N	Y	L	A					
L43		R	A	S	Q	S	V	G	S	N	L	A					
L31		R	S	S	Q	G	I	G	Y	F	L	N					
L41		R	A	S	Q	S	P	G	I	F	L	N					
一致序列		R	A	S	Q	G S	I V	G S	X	Y F	L	A N					
L28		S	G	D	K	L	G	D	K	Y	V	G					
L22		Q	G	D	S	L	R	I	Y	Y	T	G					
总体一致序列		R	S	S	Q	S	L I	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

图 4

轻链	CDR2序列
L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L13, L14, L16, L17, L19, L20, L23, L24, L25, L26, L29, L30, L32, L34, L38, L39, L42, L44, L46, L48	L G S N R A S
L15, L21	L G S Y R A S
L33	L V S N R A S
L37	L G S N R D S
L45, L52	L G S T R A S
L47	L G F N R A S
一致序列	L G S N R A S
L27, L31	A A S T L Q S
L18	A A S G L Q S
L41	A T S T L E S
一致序列	A A S T L Q S
L12, L36, L49	E D N Q R P S
L35, L51	E D N R R P S
L28	Q D N K R P S
L22	G K N N R P S
一致序列	E D N X R P S
L40	D A S R R A T
L43	D A S N R A T
L50	G A G Y R A T

图 5

轻链	CDR3序列									
L3, L5, L6, L7, L8 L13, L14, L17, L23, L29, L32, L34, L38, L39, L42, L44, L46	M	Q	A	L	Q	T	P	L	T	
L52	M	Q	A	F	Q	T	P	L	T	
L1, L2, L11, L15, L25	M	Q	A	L	Q	T	P	I	T	
L19, L45	M	Q	A	L	Q	T	P	Y	T	
L9, L20	M	Q	A	L	Q	T	P	F	T	
L4	M	Q	A	L	Q	T	P	H	T	
L24	M	Q	A	L	Q	T	P	N	T	
L10	M	Q	A	L	Q	T	P	L	A	
L47	M	Q	G	L	Q	T	P	L	T	
L26	M	Q	A	L	E	M	P	L	T	
L30	M	E	A	L	Q	T	P	F	T	
L33	M	Q	T	L	Q	T	P	L	S	
L16	M	Q	G	T	H	W	P	L	T	
L21	M	Q	S	L	E	V	P	F	T	
L48	M	Q	A	T	H	W	P	Y	T	
L37	M	Q	G	T	H	W	P	Y	T	
一致序列	M	Q	A	L	Q	T	P	*	T	

"*" =非极性侧链氨基酸

L40	Q	Q	R	N	N	W	P	L	T	
L43	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	
L41	Q	Q	S	N	S	V	P	L	T	
L27	Q	Q	L	N	S	Y	P	L	T	
L31	Q	Q	S	H	S	P	P	Y	T	
L18	Q	Q	A	S	S	F	P	I	T	
一致序列	Q	Q	R S	N S	S N	*	P	L	T	

"*" =非极性侧链氨基酸

L12	Q	S	Y	D	S	S	N	Q	R	V
L51	Q	S	Y	D	P	Y	N	R	V	
L36	Q	S	Y	D	S	S	N	V	-	V
L35	Q	S	Y	Q	S	D	N	W	-	V
L49	Q	S	Y	D	S	A	N	V	I	
	Q	S	Y	D	S	S	N	X	V	
L28	Q	A	W	D	S	G	T	V		
L50	Q	H	Y	G	S	S	L	R	T	
L22	N	S	R	D	I	T	G	V	H	R

图 6

重链	CDR1序列						
H1, H2, H3, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H13, H14, H15, H16, H17, H19, H20, H23, H25, H26, H29, H30, H32, H33, H34, H37, H38, H39, H44, H46, H47, H52	S	S	N	W	W	S	
H42, H45	-	S	N	W	W	S	
H21	S	N	I	W	W	S	
一致序列	S	S	N	W	W	S	
H4, H36, H49	G	Y	Y	W	S		
H50	N	Y	D	W	S		
H28	N	Y	Y	W	S		
H22	D	F	Y	W	S		
一致序列	X	Y	Y	W	S		
H12, H18	S	Y	A	M	S		
H40, H43, H51	S	Y	A	I	S		
H31, H35	S	Y	G	M	H		
H41, H48	S	Y	A	M	H		
一致序列	S	Y	A	M	S H		
H27	S	H	G	M	H		
H24	S	S	S	Y	Y	W	G

图 7

重链	CDR2序列															
H1, H2, H3, H5, H6, H7, H10, H11, H13, H14, H15, H16, H17, H19, H20, H23, H25, H26, H29, H30, H32, H33, H34, H37, H38, H39, H42, H44, H45, H46, H47, H52	E	I	Y	H	S	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
H8	E	I	Y	H	S	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	E	S
H36, H49	E	I	N	H	S	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
H21	E	V	Y	H	S	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
H4	E	I	N	H	S	G	S	T	N	Y	N	R	S	L	K	S
H9	Y	I	Y	Y	S	G	S	T	Y	Y	N	P	S	L	K	S
H50	T	I	Y	S	S	G	S	T	Y	Y	S	P	S	L	K	S
H24	S	I	Y	Y	S	G	S	T	Y	Y	N	P	S	L	K	S
H28	Y	I	S	D	S	G	N	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
H22	E	V	N	P	R	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
一致序列	E/Y	I/V	Y/N	H/Y	S	G	S	T	N/Y	Y	N	P	S	L	K	S
H18	T	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H12	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H41	T	I	S	S	N	G	D	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H27, H31	V	I	S	Y	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H35	Y	I	S	S	S	S	S	T	I	Y	Y	A	D	S	V	K	G
一致序列	X	I	S	G/S	S	G	G/S	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H40, H43	R	I	I	P	I	L	G	I	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G
H48	W	I	N	A	G	N	G	N	T	K	Y	S	Q	K	F	Q	G
H51	I	I	N	P	S	G	G	S	T	S	Y	A	Q	K	F	Q	G

图 8

重链	CDR3序列														
H5	-	Y	S	S	S	R	N	D	A	F	D	I			
H6	-	-	-	D	G	Q	L	D	A	F	D	I			
H9	-	-	-	W	S	Y	L	D	A	F	D	I			
H11	-	-	-	A	N	R	D	D	A	F	D	I			
H13	E	G	N	R	T	V	T	S	A	F	D	I			
H16	-	-	W	T	G	R	T	D	A	F	D	I			
H17	-	-	-	Q	G	A	L	D	A	F	D	I			
H20	-	S	S	S	W	Y	W	N	A	F	D	I			
H25	-	-	-	-	S	G	Y	D	A	F	D	I			
H32	-	-	-	-	A	S	V	D	A	F	D	I			
H39	-	-	-	L	S	F	A	D	P	F	D	I			
H41	-	-	E	E	V	W	L	Q	A	F	D	I			
H45	-	-	-	-	I	R	Y	D	A	F	D	I			
H46	-	-	-	T	A	A	H	D	A	F	D	I			
H51			D	R	W	R	Y	D	A	F	D	I			
一致序列	-	-	-	X	S	R	L	D	A	F	D	I			
H7			-	-	-	-	-	F	W	D	Y	Y	G	M	D	V
H52										E	K	S	G	M	D	V
H8			-	-	-	-	-	-	D	R	Y	Y	G	M	D	V
H10			-	-	-	-	-	D	Y	D	I	F	G	M	D	V
H18			-	E	R	G	S	G	W	S	L	D	N	M	D	V
H19			-	-	-	-	D	S	S	G	F	Y	G	M	D	V
H24			-	-	-	D	G	G	Y	Y	Y	Y	G	M	D	V
H48								H	S	Y	Y	Y	G	M	D	V
H30			-	-	-	V	S	G	Y	Y	Y	Y	G	M	D	V
H31			A	Y	S	S	G	W	Y	D	Y	Y	G	M	D	V
H37			-	-	-	D	S	S	S	W	Y	Y	G	M	D	V
H40			-	G	S	G	S	Y	Y	D	Y	Y	Y	M	D	V
H42			-	-	-	-	-	-	-	D	K	G	Y	M	D	V
一致序列			-	-	-	-	S	X	Y	D	Y	Y	G	M	D	V
H2	-	-	-	-	G	V	E	Q	I	D	Y					
H3	-	-	N	L	A	A	G	A	V	A	Y					
H4	-	-	L	S	Y	G	S	G	V	D	Y					
H12	-	G	G	W	Y	G	D	Y	F	D	Y					
H23	-	G	I	A	A	A	G	Q	G	D	Y					
H26	-	Y	S	Y	G	T	V	G	I	D	Y					
H27	-	-	-	I	G	P	G	G	F	D	Y					
H29	-	-	V	G	S	G	W	Y	V	D	Y					
H34	-	-	-	-	D	H	G	P	F	D	Y					
H35	D	R	F	G	S	G	H	L	P	D	Y					
H36	V	G	Y	S	S	G	R	D	V	D	Y					
H38	-	-	-	-	S	T	W	S	L	D	Y					
H44	-	-	-	D	L	T	G	S	L	D	Y					
H47	-	D	S	S	G	Q	G	Y	F	D	Y					
一致序列	-	-	X	X	G	G	G	X	*	D	Y					
"*" = 非极性侧链氨基酸																
H22	G	P	R	P	G	R	D	G	Y	N	Y	F	D	N		
H28	-	-	-	H	R	S	S	W	A	W	Y	F	D	L		
H43	-	-	D	H	R	F	D	Y	A	W	Y	F	D	L		
一致序列	-	-	X	H	R	X	D	X	A	W	Y	F	D	L		
H1	F	N	Y	Y	D	S	S	V								
H14, H15, H33	-	G	L	G	D	S	S	G	Y	I	L					
H19	-	-	-	-	D	S	S	G	F	Y	G	M	D	V		
H37	-	-	-	-	D	S	S	S	W	Y	Y	G	M	D	V	

图 9

H47	-	-	-	-	D	S	S	G	Q	G	Y	F	D	Y
一致序列	-	-	-	-	D	S	S	G	X	X	X	-	-	-
H21	Y	R	S	F	G	E	S	Y						
H49	V	G	Y	S	H	G	E	E	V	L	D	V		
H50	A	R	G	Y	S	S	P	F	D	P				

```
   1 MKSGSGGGSP TSLWGLLFLS AALSLWPTSG EICGPGIDIR NDYQQLKRLE NCTVIEGYLH
  61 ILLISKAEDY RSYRFPKLTV ITEYLLLFRV AGLESLGDLF PNLTVIRGWK LFYNYALVIF
 121 EMTNLKDIGL YNLRNITRGA IRIEKNADLC YLSTVDWSLI LDAVSNNYIV GNKPPKECGD
 181 LCPGTMEEKP MCEKTTINNE YNYRCWTTNR CQKMCPSTCG KRACTENNEC CHPECLGSCS
 241 APDNDTACVA CRHYYYAGVC VPACPPNTYR FEGWRCVDRD FCANILSAES SDSEGFVIHD
 301 GECMQECPSG FIRNGSQSMY CIPCEGPCPK VCEEEKKTKT IDSVTSAQML QGCTIFKGNL
 361 LINIRRGNNI ASELENFMGL IEVVTGYVKI RHSHALVSLS FLKNLRLILG EEQLEGNYSF
 421 YVLDNQNLQQ LWDWDHRNLT IKAGKMYFAF NPKLCVSEIY RMEEVTGTKG RQSKGDINTR
 481 NNGERASCES DVLHFTSTTT SKNRIIITWH RYRPPDYRDL ISFTVYYKEA PFKNVTEYDG
 541 QDACGSNSWN MVDVDLPPNK DVEPGILLHG LKPWTQYAVY VKAVTLTMVE NDHIRGAKSE
 601 ILYIRTNASV PSIPLDVLSA SNSSSQLIVK WNPPSLPNGN LSYYIVRWQR QPQDGYLYRH
 661 NYCSKDKIPI RKYADGTIDI EEVTENPKTE VCGGEKGPCC ACPKTEAEKQ AEKEEAEYRK
 721 VFENFLHNSI FVPRPERKRR DVMQVANTTM SSRSRNTTAA DTYNITDPEE LETEYPFFES
 781 RVDNKERTVI SNLRPFTLYR IDIHSCNHEA EKLGCSASNF VFARTMPAEG ADDIPGPVTW
 841 EPRPENSIFL KWPEPENPNG LILMYEIKYG SQVEDQRECV SRQEYRKYGG AKLNRLNPGN
 901 YTARIQATSL SGNGSWTDPV FFYVQAKTGY ENFIHLDEVD GCKPCICTVP EVSSVFIFPP
 961 KPKDVLTITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH TAQTQPREEQ FNSTFRSVSE
1021 LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT ISKTKGRPKA PQVYTIPPPK EQMAKDKVSL
1081 TCMITDFFPE DITVEWQWNG QPAENYKNTQ PIMDTDGSYF VYSKLNVQKS NWEAGNTFTC
1141 SVLHEGLHNH HTEKSLSHSP GK
```

图 10

```
   1 MGTGGRRGAA AAPLLVAVAA LLLGAAGHLY PGEVCPGMDI RNNLTRLHEL ENCSVIEGHL
  61 QILLMFKTRP EDFRDLSFPK LIMITDYLLL FRVYGLESLK DLFPNLTVIR GSRLFFNYAL
 121 VIFEMVHLKE LGLYNLMNIT RGSVRIEKNN ELCYLATIDW SRILDSVEDN HIVLNKDDNE
 181 ECGDICPGTA KGKTNCPATV INGQFVERCW THSHCQKVCP TICKSHGCTA EGLCCHSECL
 241 GNCSQPDDPT KCVACRNFYL DGRCVETCPP PYYHFQDWRC VNFSFCQDLH HKCKNSRRQG
 301 CHQYVIHNNK CIPECPSGYT MNSSNLLCTP CLGPCPKVCH LLEGEKTIDS VTSAQELRGC
 361 TVINGSLIIN IRGGNNLAAE LEANLGLIEE ISGYLKIRRS YALVSLSFFR KLRLIRGETL
 421 EIGNYSFYAL DNQNLRQLWD WSKHNLTTTQ GKLFFHYNPK LCLSEIHKME EVSGTKGRQE
 481 RNDIALKTNG DKASCENELL KFSYIRTSFD KILLRWEPYW PPDFRDLLGF MLFYKEAPYQ
 541 NVTEFDGQDA CGSNSWTVVD IDPPLRSNDP KSQNHPGWLM RGLKPWTQYA IFVKTLVTFS
 601 DERRTYGAKS DIIYVQTDAT NPSVPLDPIS VSNSSSQIIL KWKPPSDPNG NITHYLVFWE
 661 RQAEDSELFE LDYCLKGLKL PSRTWSPPFE SEDSQKHNQS EYEDSAGECC SCPKTDSQIL
 721 KELEESSFRK TFEDYLHNVV FVPRKTSSGT GAEDPRPSRK RRSLGDVGNV TVAVPTVAAF
 781 PNTSSTSVPT SPEEHRPFEK VVNKESLVIS GLRHFTGYRI ELQACNQDTP EERCSVAAYV
 841 SARTMPEAKA DDIVGPVTHE IFENNVVHLM WQEPKEPNGL IVLYEVSYRR YGDEELHLCV
 901 SRKHFALERG CRLRGLSPGN YSVRIRATSL AGNGSWTEPT YFYVTDYLDV PSNIAKVDGC
 961 KPCICTVPEV SSVFIFPPKP KDVLTITLTP KVTCVVVDIS KDDPEVQFSW FVDDVEVHTA
1021 QTQPREEQFN STFRSVSELP IMHQDWLNGK EFKCRVNSAA FPAPIEKTIS KTKGRPKAPQ
1081 VYTIPPPKEQ MAKDKVSLTC MITDFFPEDI TVEWQWNGQP AENYKNTQPI MDTDGSYFVY
1141 SKLNVQKSNW EAGNTFTCSV LHEGLHNHHT EKSLSHSPGK
```

图 11

```
   1  MKSGSGGG SPTSLWGLLF LSAALSLWPT SGEICGPGID IRNDYQQLKR
  51  LENCTVIEGY LHILLISKAE DYRSYRFPKL TVITEYLLLF RVAGLESLGD
 101  LFPNLTVIRG WKLFYNYALV IFEMTNLKDI GLYNLRNITR GAIRIEKNAD
 151  LCYLSTVDWS LILDAVSNNY IVGNKPPKEC GDLCPGTMEE KPMCEKTTIN
 201  NEYNYRCWTT NRCQKMCPST CGKRACTENN ECCHPECLGS CSAPDNDTAC
 251  VACRHYYYAG VCVPACPPNT YRFEGWRCVD RDFCANILSA ESSDSEGFVI
 301  HDGECMQECP SGFIRNGSQS MYCIPCEGPC PKVCEEEKKT KTIDSVTSAQ
 351  MLQGCTIFKG NLLINIRRGN NIASELENFM GLIEVVTGYV KIRHSHALVS
 401  LSFLKNLRLI LGEEQLEGNY SFYVLDNQNL QQLWDWDHRN LTIKAGKMYF
 451  AFNPKLCVSE IYRMEEVTGT KGRQSKGDIN TRNNGERASC ESDVLHFTST
 501  TTSKNRIIIT WHRYRPPDYR DLISFTVYYK EAPFKNVTEY DGQDACGSNS
 551  WNMVDVDLPP NKDVEPGILL HGLKPWTQYA VYVKAVTLTM VENDHIRGAK
 601  SEILYIRTNA SVPSIPLDVL SASNSSSQLI VKWNPPSLPN GNLSYYIVRW
 651  QRQPQDGYLY RHNYCSKDKI PIRKYADGTI DIEEVTENPK TEVCGGEKGP
 701  CCACPKTEAE KQAEKEEAEY RKVFENFLHN SIFVPRPERK RRDVMQVANT
 751  TMSSRSRNTT AADTYNITDP EELETEYPFF ESRVDNKERT VISNLRPFTL
 801  YRIDIHSCNH EAEKLGCSAS NFVFARTMPA EGADDIPGPV TWEPRPENSI
 851  FLKWPEPENP NGLILMYEIK YGSQVEDQRE CVSRQEYRKY GGAKLNRLNP
 901  GNYTARIQAT SLSGNGSWTD PVFFYVQAKT GYEAAAARKC SLTGKWTNDL
 951  GSNMTIGAVN SKGEFTGTYT TAVTATSNEI KESPLHGTQN TINKRTQPTF
1001  GFTVNWKFSE STTVFTGQCF IDRNGKEVLK TMWLLRSSVN DIGDDWKATR
1101  VGINIFTRLR TQKE
```

图 12

κ轻链恒定区

核苷酸序列

cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgc
tgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagt
gtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaa
acacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

氨基酸序列

rtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslss
stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec

IgG1重链恒定区

核苷酸序列

gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggct
gcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttc
ccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacc
tacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactca
cacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggt
acgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtca
gcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagc
ccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggga
tgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcaag
ctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccacta
cacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa

氨基酸序列

astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvv
tvpsssl gtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisr
tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs
nkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykt
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk

图 13

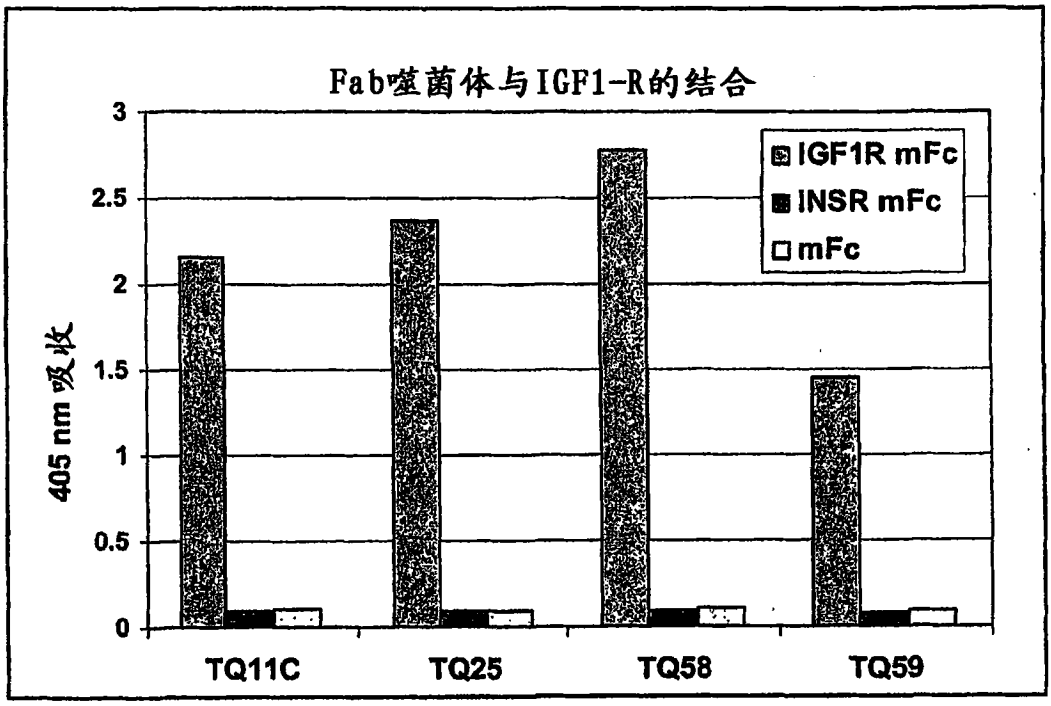

Fab噬菌体与IGF1-R的结合
405 nm 吸收
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
IGF1R mFc
INSR mFc
mFc
TQ11C
TQ25
TQ58
TQ59

图 14

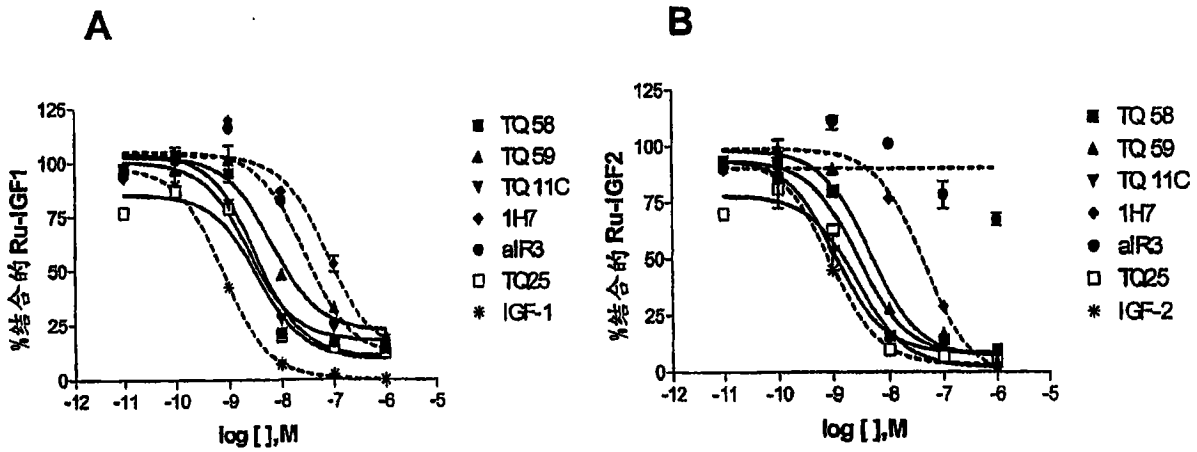

A
%结合的 Ru-IGF1
log [ ],M
TQ 58
TQ 59
TQ 11C
1H7
aIR3
TQ25
IGF-1
B
%结合的 Ru-IGF2
log [ ],M
TQ 58
TQ 59
TQ 11C
1H7
aIR3
TQ25
IGF-2

图 15

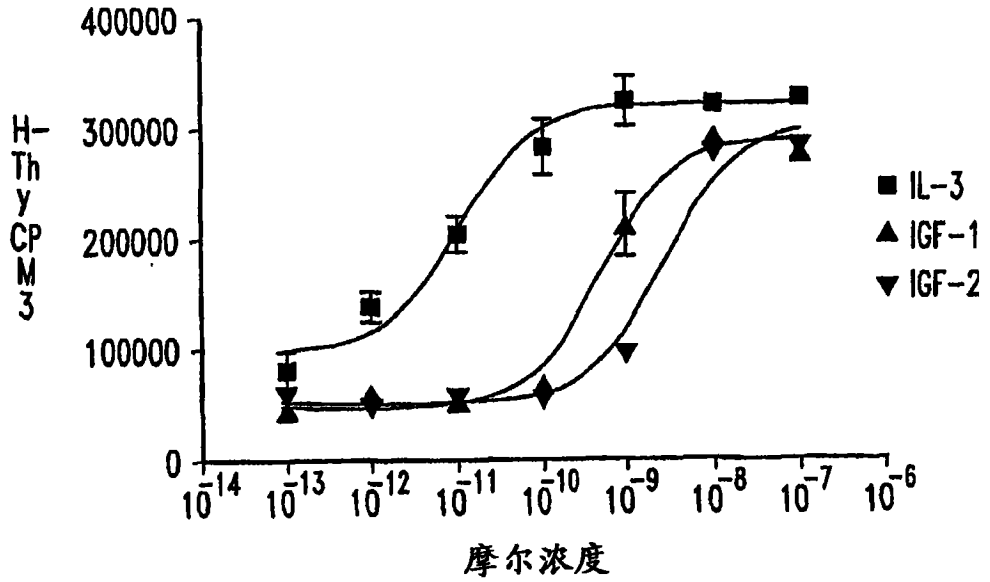

400000
300000
200000
100000
0
H-
Th
y
CP
M
3
■ IL-3
▲ IGF-1
▼ IGF-2
10^{-14} 10^{-13} 10^{-12} 10^{-11} 10^{-10} 10^{-9} 10^{-8} 10^{-7} 10^{-6}
摩尔浓度

图 16A

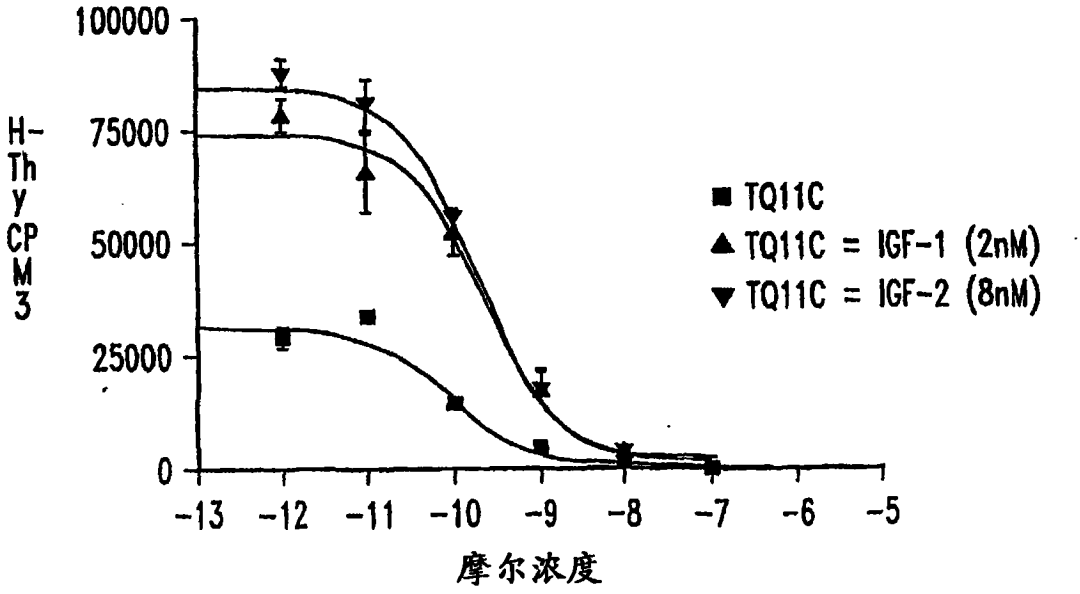

100000
75000
50000
25000
0
H-
Th
y
CP
M
3
■ TQ11C
▲ TQ11C = IGF-1 (2nM)
▼ TQ11C = IGF-2 (8nM)
-13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5
摩尔浓度

图 16B

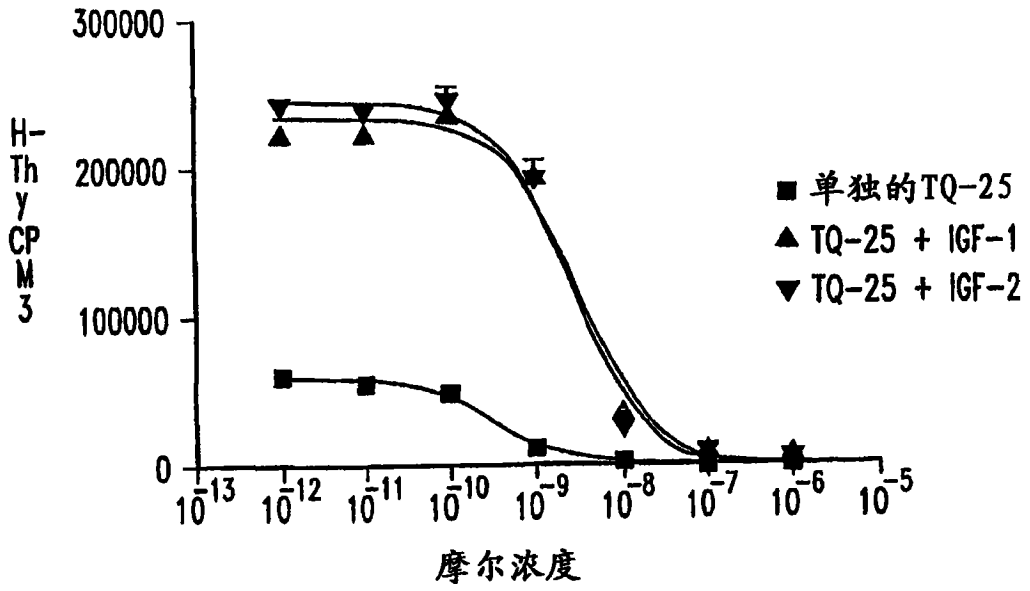

300000
200000
100000
0
H-Thy CPM 3
■ 单独的TQ-25
▲ TQ-25 + IGF-1
▼ TQ-25 + IGF-2
10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6 10-5
摩尔浓度

图 16C

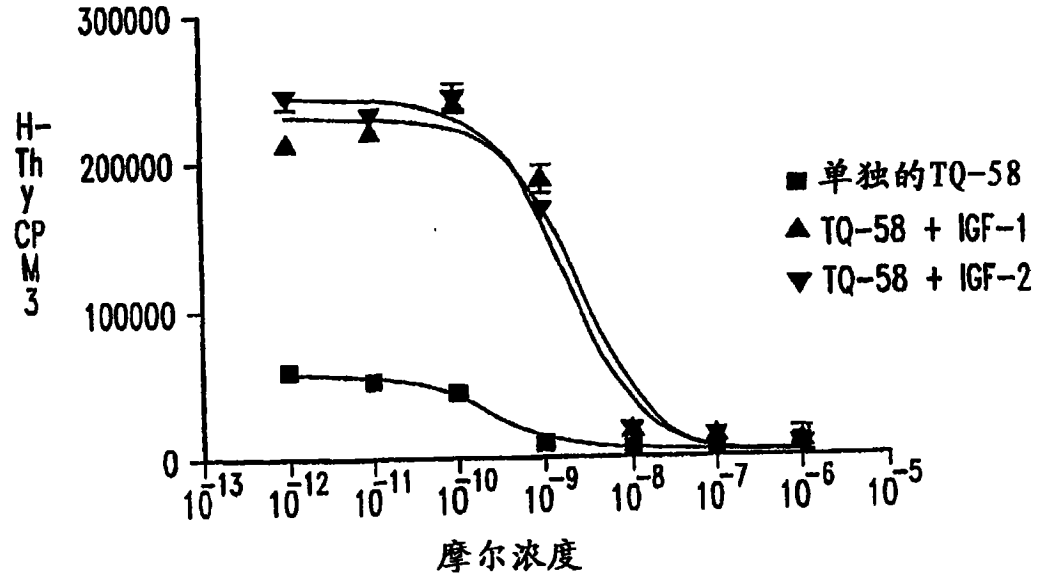

300000
200000
100000
0
H-Thy CPM 3
■ 单独的TQ-58
▲ TQ-58 + IGF-1
▼ TQ-58 + IGF-2
10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6 10-5
摩尔浓度

图 16D

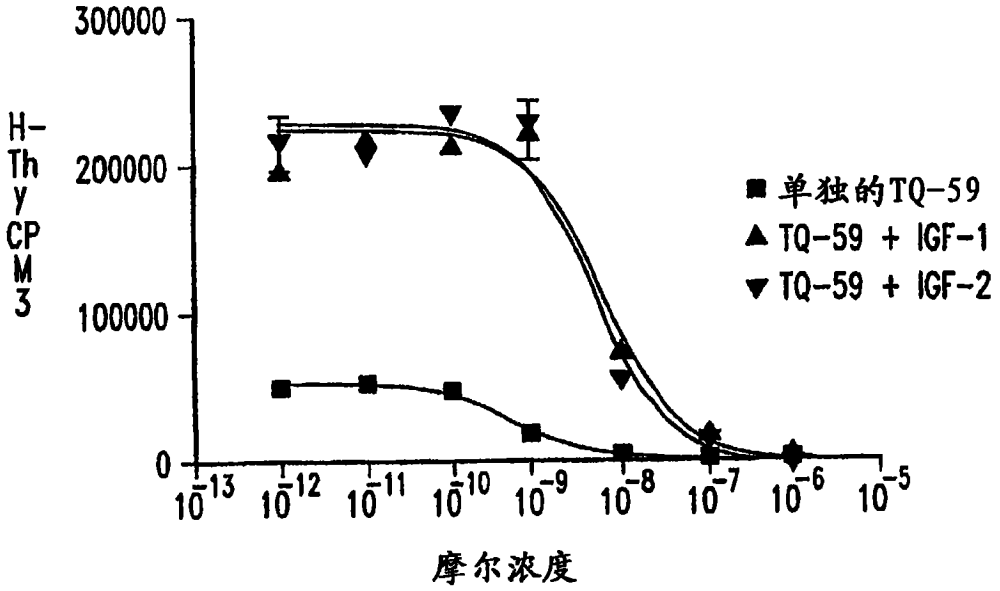

300000
200000
100000
0
H-Thy CPM3
■ 单独的TQ-59
▲ TQ-59 + IGF-1
▼ TQ-59 + IGF-2
10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6 10-5
摩尔浓度

图 16E

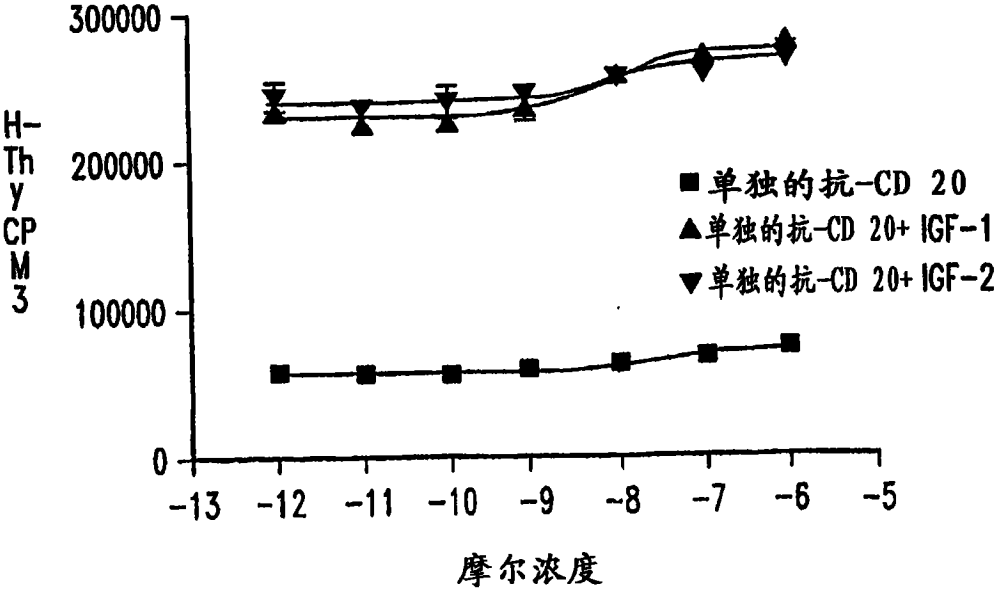

300000
200000
100000
0
H-Thy CPM3
■ 单独的抗-CD 20
▲ 单独的抗-CD 20+ IGF-1
▼ 单独的抗-CD 20+ IGF-2
-13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5
摩尔浓度

图 16F

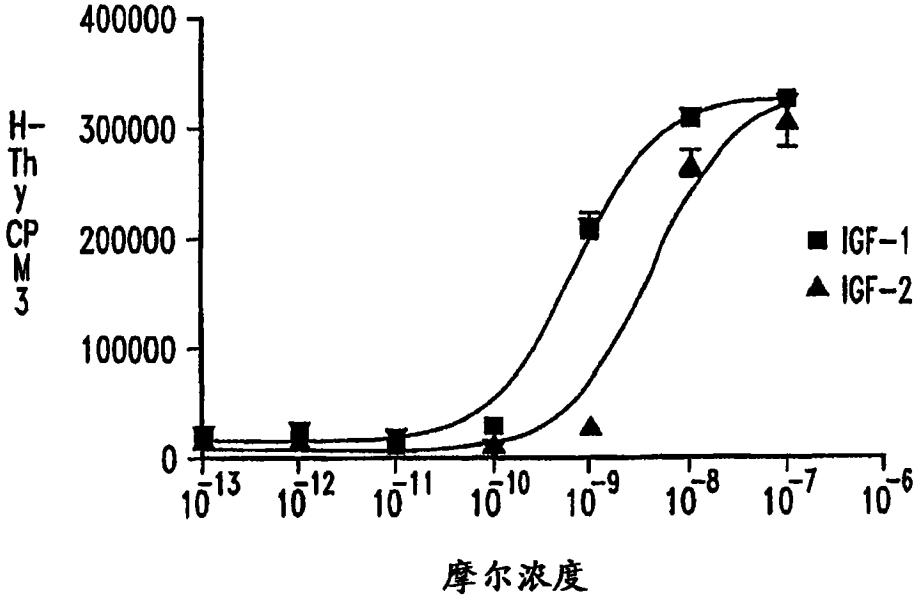

400000
300000
200000
100000
0
H-Thy CPM 3
IGF-1
IGF-2
10^{-13} 10^{-12} 10^{-11} 10^{-10} 10^{-9} 10^{-8} 10^{-7} 10^{-6}
摩尔浓度

图 17A

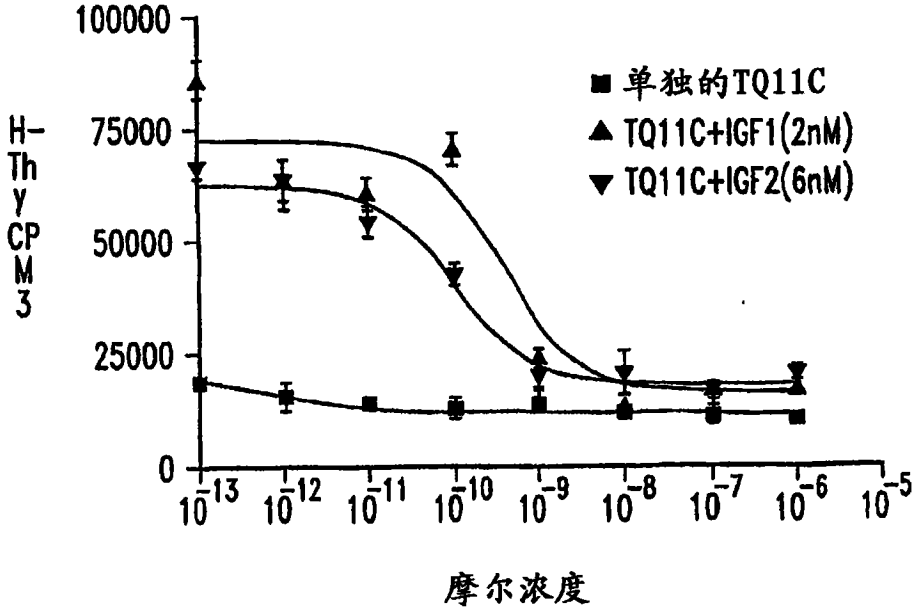

100000
75000
50000
25000
0
H-Thy CPM 3
单独的TQ11C
TQ11C+IGF1(2nM)
TQ11C+IGF2(6nM)
10^{-13} 10^{-12} 10^{-11} 10^{-10} 10^{-9} 10^{-8} 10^{-7} 10^{-6} 10^{-5}
摩尔浓度

图 17B

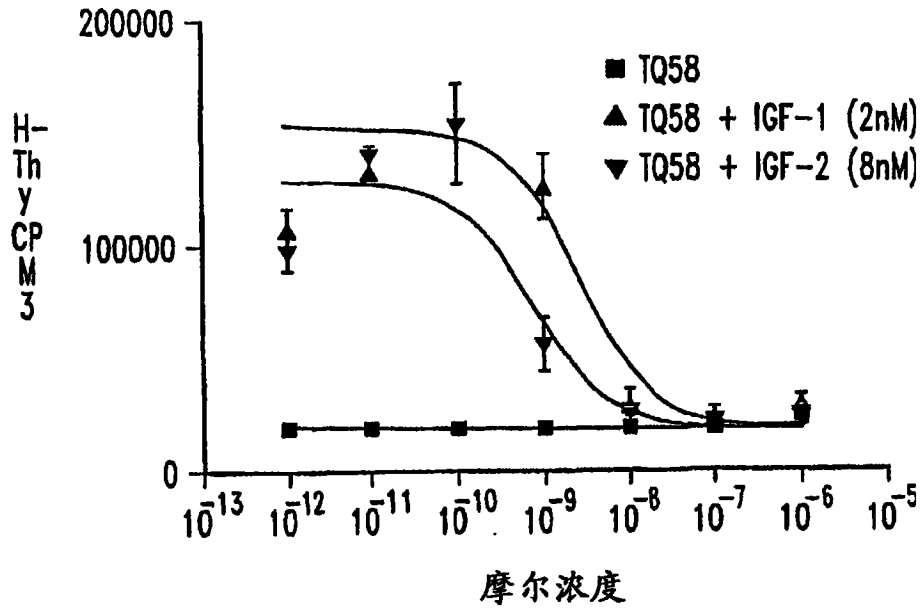

200000
100000
0
H-
Th
y
CP
M
3
TQ58
TQ58 + IGF-1 (2nM)
TQ58 + IGF-2 (8nM)
10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6 10-5
摩尔浓度

图 17C

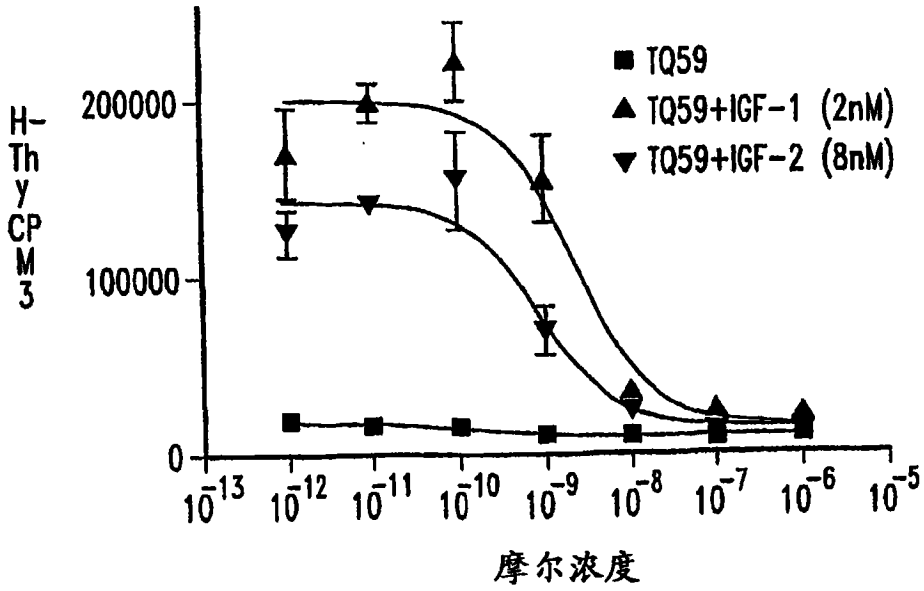

200000
100000
0
H-
Th
y
CP
M
3
TQ59
TQ59+IGF-1 (2nM)
TQ59+IGF-2 (8nM)
10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6 10-5
摩尔浓度

图 17D

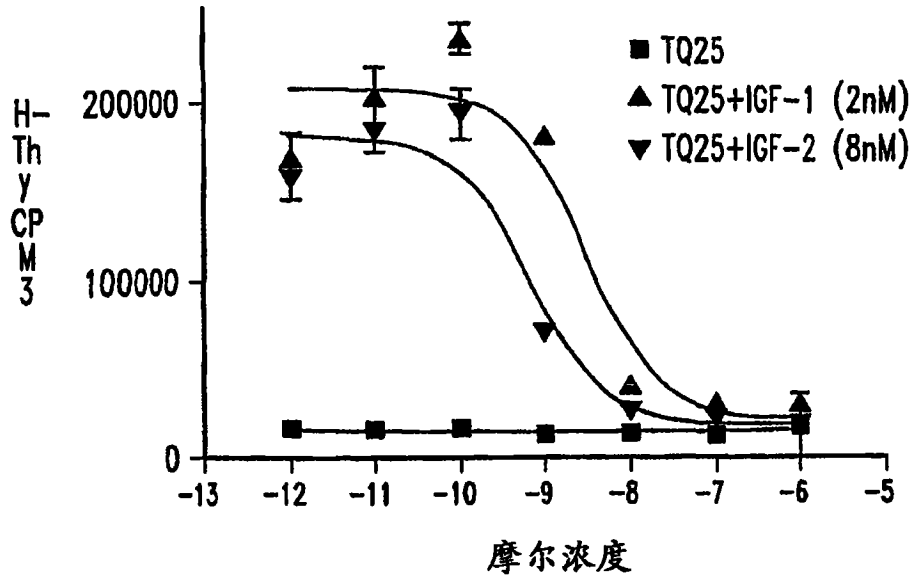

H-Thy CPM 3
200000
100000
0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
TQ25
TQ25+IGF-1 (2nM)
TQ25+IGF-2 (8nM)
摩尔浓度

图 17E

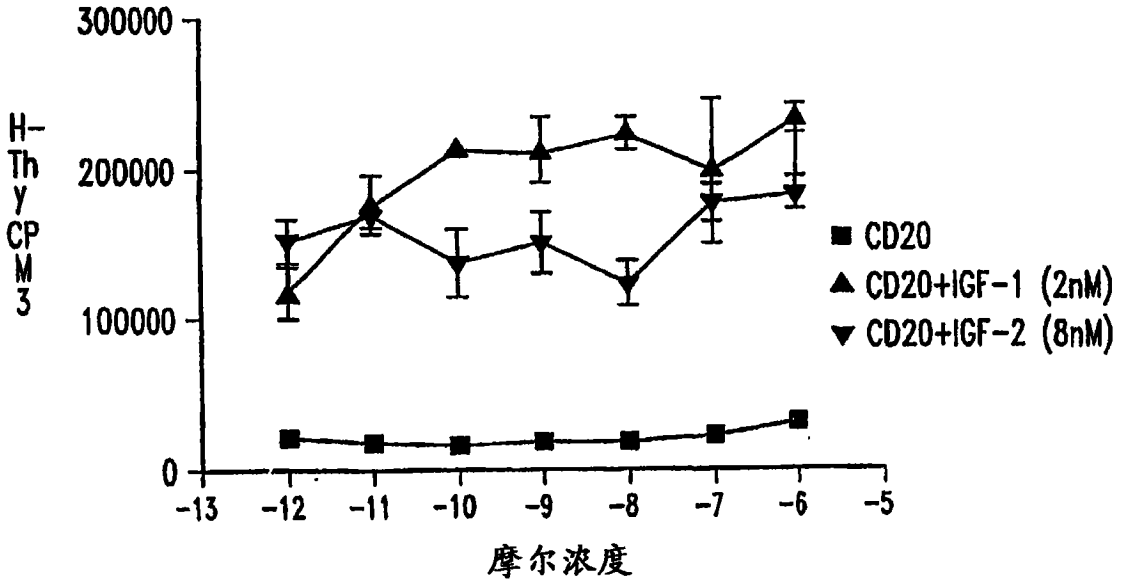

H-Thy CPM 3
300000
200000
100000
0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
CD20
CD20+IGF-1 (2nM)
CD20+IGF-2 (8nM)
摩尔浓度

图 17F