201536323

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201536323 A

(43)公開日： 中華民國 104 (2015) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：104120418 (22)申請日： 中華民國 101 (2012) 年 05 月 10 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *C07K16/40 (2006.01)*
A61P3/06 (2006.01)

(30)優先權：2011/05/10 美國 61/484,610
2011/11/21 美國 61/562,303
2012/02/06 美國 61/595,526
2012/03/22 美國 61/614,417
2012/05/03 美國 61/642,363

(71)申請人：安美基公司 (美國) AMGEN INC. (US)
美國

(72)發明人：陳志怡 CHAN, JOYCE CHI YEE (CA)；吉伯斯 約翰P GIBBS, JOHN P. (US)；戴爾斯 克萊普頓 DIAS, CLAPTON (US)；瓦席爾曼 史考特 WASSERMAN, SCOTT (US)；史考特 羅伯特 安卓 當勞德 SCOTT, ROBERT ANDREW DONALD (US)；克魯頓 克利絲丁L CLOGSTON, CHRISTI L. (US)；歐斯朗 提摩西 大衛 OSSLUND, TIMOTHY DAVID (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：85 項 圖式數：47 共 484 頁

(54)名稱

治療或預防膽固醇相關疾病之方法

METHODS OF TREATING OR PREVENTING CHOLESTEROL RELATED DISORDERS

(57)摘要

本發明係關於使用針對蛋白原轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 型 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9)之抗體來治療或預防膽固醇相關疾病(諸如高膽固醇血症(hypercholesterolemia)、高脂質血症(hyperlipidemia)或血脂異常(dyslipidemia))之方法。亦描述調配物及產生該等調配物之方法。

The present invention relates to methods of treating or preventing cholesterol related disorders, such as hypercholesterolemia, hyperlipidemia or dyslipidemia, using antibodies against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Formulations and methods of producing said formulations are also described.

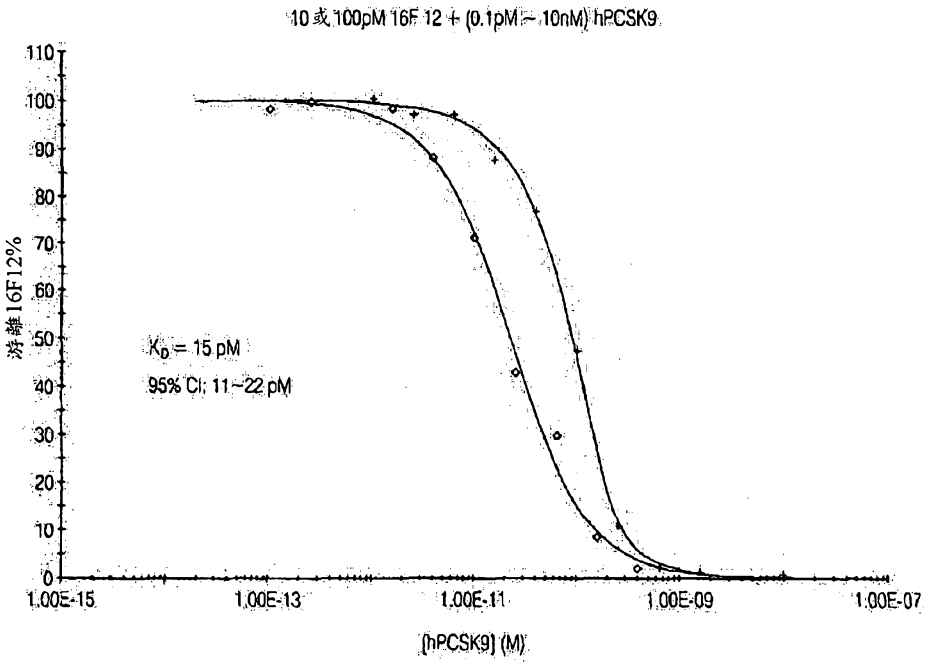

10或100pM 16F 12 + (0.1pM ~ 10nM) hPCSK9
游離16F12%
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
K_D = 15 pM
95% CI: 11~22 pM
1.00E-15
1.00E-13
1.00E-11
1.00E-09
1.00E-07
[hPCSK9] (M)

圖4A

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

治療或預防膽固醇相關疾病之方法

METHODS OF TREATING OR PREVENTING CHOLESTEROL RELATED DISORDERS

【技術領域】

本發明係關於使用針對蛋白原轉化酶枯草桿菌蛋白酶/ kexin型9(PCSK9)之抗原結合蛋白(包括抗體)來治療或預防膽固醇相關疾病(諸如高膽固醇血症、高脂質血症或血脂異常)之方法。亦描述醫藥調配物及產生該等調配物之方法。

【先前技術】

「膽固醇相關疾病」(其包括「血清膽固醇相關疾病」)包括以下任一或多者：高膽固醇血症、高脂質血症、心臟病、代謝症候群、糖尿病、冠心病、中風、心血管疾病、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及通常血脂異常，其可表現為例如總血清膽固醇升高、LDL升高、三酸甘油酯升高、VLDL升高及/或低HDL。實際上，高膽固醇血症為人類冠心病(CHD)之一個已確定的風險因素。降低低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)會使心血管風險降低且為針對CHD之藥物療法之主要目標。士他汀(Statin)(羥甲基戊二醯基輔酶A [HMG CoA]還原酶抑制劑)為當前用於高膽固醇血症之首選治療劑。然而，新出現的資料指示更積極的高膽固醇血症治療伴有較低的CHD事件風險。此外，一部分患者不耐受士他汀療法或不對士他汀療法充分起反應。因此，可單獨或與現有藥劑組合使用以更有效降低LDL-C之新穎療法可能適用。

充分確定的是肝細胞表面低密度脂蛋白受體(LDLR)之再循環藉由調控血漿LDL-C含量而在維持細胞及全身膽固醇平衡方面起關鍵作用。更新近地，已顯示蛋白原轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin型9(PCSK9)在LDLR之再循環及調控方面起重要作用。PCSK9為絲胺酸蛋白酶之枯草桿菌蛋白酶家族之成員且主要在肝中表現。在分泌之後，其藉由涉及直接結合LDLR之機制使肝細胞表面LDLR發生轉譯後下調。下調肝LDLR又致使循環LDL-C之含量增加。因此，PCSK9可為高膽固醇血症背景下新穎治療劑所抑制之目標。該種方法之強有力理論依據可自臨床前模型研究及自具有PCSK9功能喪失型突變之人類之膽固醇含量低於正常值且CHD之發病率降低的研究結果獲得。

【發明內容】

在一些態樣中，本發明包含一種降低患者之血清LDL膽固醇含量之方法。該方法包含向有需要之患者投與約10 mg至約1400 mg劑量之至少一種本文所述之抗PCSK9抗體。在一些實施例中，劑量為約10 mg至約70 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每週投與一次(QW)。在一些實施例中，劑量為約14 mg至約45 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每週投與一次。在一些實施例中，劑量為約14 mg至約35 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每週投與一次。在一些實施例中，劑量為約70 mg至約420 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每2週投與一次(Q2W)。在一些實施例中，劑量為約70 mg至約350 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每2週投與一次(Q2W)。在一些實施例中，劑量為約105 mg至約350 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每2週投與一次(Q2W)。在一些實施例中，劑量為約140 mg至約280 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每2週投與一次(Q2W)。在一些實施例中，劑量為約250 mg至約480 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每4週投與一次(Q4W)。在一些實施例中，劑量為約280 mg至約420 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每2週投與一次(Q2W)。在

一些實施例中，劑量為約350 mg至約420 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每2週投與一次(Q4W)。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約30%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約35%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約40%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約45%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約50%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約55%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約60%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約65%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約70%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約75%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約80%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約85%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約90%。

在一些態樣中，本發明包含一種降低患者之血清LDL膽固醇含量之方法，該方法包含向有需要之患者投與一定劑量之至少一種抗PCSK9抗體，且其中該劑量之抗PCSK9抗體係根據選自由以下組成之群之時程投與：(1)每週(QW)至少約14 mg；(2)每週(QW)至少約35 mg之量；(3)每隔一週(Q2W)至少約70 mg之量；(4)每兩週(Q2W)至少約105 mg之量；(5)每隔一週(Q2W)至少約140 mg之量；(6)每兩週(Q2W)至少約280 mg之量；及(7)每四週(Q4W)至少約280 mg之量；(8)每四週(Q4W)至少約350 mg之量；(9)每四週(Q4W)至少約420 mg之量。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約30%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約35%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約40%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約45%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約50%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約55%。

在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約60%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約65%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約70%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約75%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約80%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約85%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約90%。

在一些態樣中，本發明包含一種降低患者之PCSK9值之方法，該方法包含向有需要之患者投與一定劑量之至少一種抗PCSK9抗體，且其中該劑量之抗PCSK9抗體係根據選自由以下組成之群之時程投與：(1)每週(QW)至少約14 mg；(2)每週(QW)至少約35 mg之量；(3)每隔一週(Q2W)至少約70 mg之量；(4)每兩週(Q2W)至少約105 mg之量；(5)每隔一週(Q2W)至少約140 mg之量；(6)每隔一週(Q2W)至少約280 mg之量；及(7)每四週(Q4W)至少約280 mg之量；(8)每四週(Q4W)至少約350之量；(9)每四週(Q4W)至少約420 mg之量。在一些實施例中，血清PCSK9值降低至少約60%。在一些實施例中，血清PCSK9值降低至少約65%。在一些實施例中，血清PCSK9值降低至少約70%。在一些實施例中，血清PCSK9值降低至少約75%。在一些實施例中，血清PCSK9值降低至少約80%。在一些實施例中，血清PCSK9值降低至少約85%。在一些實施例中，血清PCSK9值降低至少約90%。

在一些態樣中，本發明包含一種降低患者之總膽固醇含量之方法，該方法包含向有需要之患者投與一定劑量之至少一種抗PCSK9抗體，且其中該劑量之抗PCSK9抗體係根據選自由以下組成之群之時程投與：(1)每週(QW)至少約14 mg；(2)每週(QW)至少約35 mg之量；(3)每隔一週(QW)至少約70 mg之量；(4)每隔一週(QW)至少約105 mg之量；(5)每隔一週(Q2W)至少約140 mg之量；(6)每隔一週(Q2W)至少約280 mg之量；及(7)每四週(Q4W)至少約280 mg之量；(8)每四週

(Q4W)至少約350 mg之量；(9)每四週(Q4W)至少約420 mg之量。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約20%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約25%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約30%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約35%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約40%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約45%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約50%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約55%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約60%。

在一些態樣中，本發明包含一種降低患者之非HDL膽固醇含量之方法，該方法包含向有需要之患者投與一定劑量之至少一種抗PCSK9抗體，且其中該劑量之抗PCSK9抗體係根據選自由以下組成之群之時程投與：(1)每週(QW)至少約14 mg；(2)每週(QW)至少約35 mg之量；(3)每隔一週(QW)至少約70 mg之量；(4)每隔一週(QW)至少約105 mg之量；(5)每隔一週(Q2W)至少約140 mg之量；(6)每隔一週(Q2W)至少約280 mg之量；及(7)每四週(Q4W)至少約280 mg之量；(8)每四週(Q4W)至少約350 mg之量；(9)每四週(Q4W)至少約420 mg之量。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約30%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約35%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約40%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約45%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約50%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約55%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約60%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約65%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約70%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約75%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約80%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約85%。

在一些態樣中，本發明包含一種降低患者之ApoB含量之方法，該方法包含向有需要之患者投與一定劑量之至少一種抗PCSK9抗體，且其中該劑量之抗PCSK9抗體係根據選自由以下組成之群之時程投與：(1)每週(QW)至少約14 mg；(2)每週(QW)至少約35 mg之量；(3)每隔一週(QW)至少約70 mg之量；(4)每隔一週(QW)至少約105 mg之量；(5)每隔一週(Q2W)至少約140 mg之量；(6)每隔一週(Q2W)至少約280 mg之量；及(7)每四週(Q4W)至少約280 mg之量；(8)每四週(Q4W)至少約350 mg之量；(9)每四週(Q4W)至少約420 mg之量。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約20%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約25%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約30%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約35%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約40%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約45%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約50%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約55%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約60%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約65%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約70%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約75%。

在一些態樣中，本發明包含一種降低患者之脂蛋白A(Lipoprotein A)(「Lp(a)」)含量之方法，該方法包含向有需要之患者投與一定劑量之至少一種抗PCSK9抗體，且其中該劑量之抗PCSK9抗體係根據選自由以下組成之群之時程投與：(1)每週(QW)至少約14 mg；(2)每週(QW)至少約35 mg之量；(3)每隔一週(QW)至少約70 mg之量；(4)每隔一週(QW)至少約105 mg之量；(5)每隔一週(Q2W)至少約140 mg之量；(6)每隔一週(Q2W)至少約280 mg之量；及(7)每四週(Q4W)至少約280 mg之量；(8)每四週(Q4W)至少約350 mg之量；(9)每四週(Q4W)至少約420 mg之量。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約10%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約15%。在一些實施例中，Lp(a)含

量降低至少約20%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約25%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約30%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約35%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約40%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約45%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約50%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約55%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約60%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約65%。

在一些態樣中，本發明包含一種治療或預防患者之膽固醇相關疾病之方法，該方法包含向有需要之患者投與約10 mg至約480 mg劑量之至少一種本文所述之抗PCSK9抗體。在一些實施例中，劑量為約10 mg至約70 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每週投與一次(QW)。在一些實施例中，劑量為約14 mg至約35 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每週投與一次。在一些實施例中，劑量為約70 mg至約420 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每2週投與一次(Q2W)。在一些實施例中，劑量為約70 mg至約350 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每2週投與一次(Q2W)。在一些實施例中，劑量為約105 mg至約350 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每2週投與一次(Q2W)。在一些實施例中，劑量為約140 mg至約280 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每2週投與一次(Q2W)。在一些實施例中，劑量為約250 mg至約480 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每4週投與一次(Q4W)。在一些實施例中，劑量為約280 mg至約420 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每2週投與一次(Q2W)。在一些實施例中，劑量為約350 mg至約420 mg之至少一種抗PCSK9抗體，每2週投與一次(Q4W)。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約30%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約35%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約40%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約45%。在一些實施例中，血清

LDL膽固醇含量降低至少約50%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約55%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約60%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約65%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約70%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約75%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約80%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約85%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約90%。在一些實施例中，膽固醇相關疾病為高膽固醇血症、高脂質血症或血脂異常。

在一些態樣中，本發明包含一種治療或預防患者之膽固醇相關疾病之方法，該方法包含向有需要之患者投與一定劑量之至少一種抗PCSK9抗體，且其中該劑量之抗PCSK9抗體係根據選自由以下組成之群之時程投與：(1)每週(QW)至少約14 mg；(2)每週(QW)至少約35 mg之量；(3)每隔一週(QW)至少約70 mg之量；(4)每隔一週(QW)至少約105 mg之量；(5)每隔一週(Q2W)至少約140 mg之量；(6)每隔一週(Q2W)至少約280 mg之量；及(7)每四週(Q4W)至少約280 mg之量；(8)每四週(Q4W)至少約350之量；(9)每四週(Q4W)至少約420 mg之量。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約30%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約35%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約40%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約45%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約50%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約55%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約60%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約65%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約70%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約75%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至

少約80%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約85%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約90%。

在一些實施例中，抗PCSK9抗體為21B12、26H5、31H4、8A3、11F1及/或8A1。

在一些實施例中，膽固醇相關疾病為高膽固醇血症、高脂質血症或血脂異常。

在一些態樣中，本發明包含醫藥調配物，其包含至少一種選自由21B12、26H5、31H4、8A3、11F1及8A1組成之群之抗PCSK9抗體。

本發明之其他實施例將易於根據本文提供之揭示內容顯而易知。

【圖式簡單說明】

圖1A描述PCSK9之成熟形式之胺基酸序列，其中前結構域加下劃線。

圖$1B_1$-$1B_4$描述PCSK9之胺基酸及核酸序列，其中前結構域加下劃線且信號序列用粗體表示。

圖2A-2D為各種抗原結合蛋白之各種輕鏈之序列比較表。圖2C接續圖2A中開始之序列。圖2D接續圖2B上開始之序列。

圖3A-3D為各種抗原結合蛋白之各種重鏈之序列比較表。圖3C接續圖3A中開始之序列。圖3D接續圖3B上開始之序列。

圖3E-3JJ描述抗原結合蛋白之一些實施例之可變域的胺基酸及核酸序列。

圖3KK描述各種恆定域之胺基酸序列。

圖3LL-3BBB描述抗原結合蛋白之一些實施例之可變域的胺基酸及核酸序列。

圖3CCC-3JJJ為抗原結合蛋白之一些實施例之各種重鏈及輕鏈的

序列比較表。

圖4A為抗原結合蛋白與人類PCSK9之結合曲線。

圖4B為抗原結合蛋白與人類PCSK9之結合曲線。

圖4C為抗原結合蛋白與食蟹獼猴PCSK9之結合曲線。

圖4D為抗原結合蛋白與食蟹獼猴PCSK9之結合曲線。

圖4E為抗原結合蛋白與小鼠PCSK9之結合曲線。

圖4F為抗原結合蛋白與小鼠PCSK9之結合曲線。

圖5A描述涉及PCSK9及各種抗原結合蛋白之SDS PAGE實驗之顯示蛋白質相對純度及濃度的結果。

圖5B及5C描述21B12之由Biacore溶液平衡分析獲得之圖。

圖5D描述由Biacore捕捉分析獲得之動力學之圖。

圖5E描述描繪3種ABP之分級(binning)結果之柱狀圖。

圖6A為活體外PCSK9:LDLR結合分析中抗原結合蛋白31H4 IgG2對PCSK9之抑制曲線。

圖6B為活體外PCSK9:LDLR結合分析中抗原結合蛋白31H4 IgG4對PCSK9之抑制曲線。

圖6C為活體外PCSK9:LDLR結合分析中抗原結合蛋白21B12 IgG2對PCSK9之抑制曲線。

圖6D為活體外PCSK9:LDLR結合分析中抗原結合蛋白21B12 IgG4對PCSK9之抑制曲線。

圖7A為細胞LDL攝取分析中抗原結合蛋白31H4 IgG2之抑制曲線，其顯示該ABP具有阻斷PCSK9之效應來降低LDL攝取的效應。

圖7B為細胞LDL攝取分析中抗原結合蛋白31H4 IgG4之抑制曲線，其顯示該ABP具有阻斷PCSK9之效應來降低LDL攝取的效應。

圖7C為細胞LDL攝取分析中抗原結合蛋白21B12 IgG2之抑制曲線，其顯示該ABP具有阻斷PCSK9之效應來降低LDL攝取的效應。

圖7D為細胞LDL攝取分析中抗原結合蛋白21B12 IgG4之抑制曲線，其顯示該ABP具有阻斷PCSK9之效應來降低LDL攝取的效應。

圖8A為描述ABP 31H4在小鼠中降低血清膽固醇之能力的圖，其中變化係相對於IgG對照治療之小鼠(* p<0.01)。

圖8B為描述ABP 31H4在小鼠中降低血清膽固醇之能力的圖，其中變化係相對於時間=0小時(# p，0.05)。

圖8C為描述ABP 31H4對C57Bl/6小鼠之HDL膽固醇含量之影響的圖(* p<0.01)。

圖8D為描述ABP 31H4對C57Bl/6小鼠之HDL膽固醇含量之影響的圖(# p<0.05)。

圖9描述在各個時間點之後ABP 31H4增強存在之肝LDLR蛋白質之量之能力的西方墨點分析。

圖10A為描述抗原結合蛋白31H4降低野生型小鼠之總血清膽固醇之能力(相對值)的圖。

圖10B為描述抗原結合蛋白31H4降低野生型小鼠之HDL之能力的圖。

圖10C為描述各種抗原結合蛋白31H4及16F12降低血清膽固醇之能力的圖。

圖11A描述用於測試抗原結合蛋白降低血清膽固醇之持續時間及能力的注射方案。

圖11B為描述圖11A中之方案之結果的圖。

圖12A描述HepG2細胞中回應於士他汀與ABP 21B12之組合之LDLR含量。

圖12B描述HepG2細胞中回應於士他汀與ABP 31H4之組合之LDLR含量。

圖12C描述HepG2細胞中回應於士他汀與ABP 25A7.1(一種非中和

性抗體)(與中和性抗體「25A7」不同)之組合之LDLR含量。

圖12D描述過度表現PCSK9之HepG2細胞中回應於士他汀與ABP 21B12之組合之LDLR含量。

圖12E描述過度表現PCSK9之HepG2細胞中回應於士他汀與ABP 31H4之組合之LDLR含量。

圖12F描述過度表現PCSK9之HepG2細胞中回應於士他汀與ABP 25A7.1(一種非中和性抗體)(與中和性抗體「25A7」不同)之組合之LDLR含量。

圖13A描述針對PCSK9之各種ABP之各種輕鏈胺基酸序列。點(.)指示無胺基酸。

圖13B描述針對PCSK9之各種ABP之輕鏈進化樹圖譜。

圖13C描述針對PCSK9之各種ABP之各種重鏈胺基酸序列。點(.)指示無胺基酸。

圖13D描述針對PCSK9之各種ABP之重鏈樹枝狀圖。

圖13E描述輕鏈CDR及重鏈CDR之比較及對產生共同序列之群組之指定。

圖13F描述群組1及2之共同序列。

圖13G描述群組3及4之共同序列。

圖13H描述群組1及2之共同序列。點(.)指示一致殘基。

圖13I描述群組2之共同序列。點(.)指示一致殘基。

圖13J描述群組3及4之共同序列。點(.)指示一致殘基。

圖14為展示接受多劑量抗PCSK9抗體(21B12)之患者之LDL-c含量降低的圖。

圖15為展示接受多劑量抗PCSK9抗體(21B12)之服用低至中等及高劑量士他汀之患者之LDL-c含量降低的圖。

圖16為展示接受多劑量抗PCSK9抗體(21B12)之患者之ApoB含量

降低的圖。

圖17為展示接受多劑量抗PCSK9抗體(21B12)之服用低至中等及高劑量士他汀之患者之脂蛋白a(「Lp(a)」)含量降低的柱狀圖。

圖18為展示接受多劑量抗PCSK9抗體(21B12)之患有異型接合家族性高膽固醇血症(「HeFH」)之患者之LDL-c含量降低的圖。

圖19為展示接受多劑量抗PCSK9抗體(21B12)之患有異型接合家族性高膽固醇血症(「HeFH」)之患者之PCSK9含量降低的圖。

圖20為展示接受多劑量抗PCSK9抗體(21B12)之患有異型接合家族性高膽固醇血症(「HeFH」)之患者之總膽固醇含量降低的圖。

圖21為展示接受多劑量抗PCSK9抗體(21B12)之患有異型接合家族性高膽固醇血症(「HeFH」)之患者之非HDL膽固醇含量降低的圖。

圖22為展示接受多劑量抗PCSK9抗體(21B12)之患有異型接合家族性高膽固醇血症(「HeFH」)之患者之ApoB含量降低的圖。

圖23為展示接受多劑量抗PCSK9抗體(21B12)之患有異型接合家族性高膽固醇血症(「HeFH」)之患者之脂蛋白a (「Lp(a)」)降低的柱狀圖。

圖24A為展示與患者之LDL-C降低相關之集合資料的圖，該等患者來自實例22-25中所述之4個研究且歷經12週每隔一週(Q2W)接受各種劑量之抗PCSK9抗體(21B12)。

圖24B為展示與患者之LDL-C降低相關之集合資料的圖，該等患者來自實例22-25中所述之4個研究且歷經12週每四週(Q4W)接受各種劑量之抗PCSK9抗體(21B12)。

圖25A為展示與患者之Lp(a)降低相關之集合資料的柱狀圖，該等患者來自實例22-25中所述之4個研究且歷經12週每隔一週(Q2W)或每4週(Q4W)接受各種劑量之抗PCSK9抗體(21B12)。

圖25B為展示與患者之HDL-C降低相關之集合資料的柱狀圖，該

等患者來自實例22-25中所述之4個研究且歷經12週每隔一週(Q2W)或每4週(Q4W)接受各種劑量之抗PCSK9抗體(21B12)。

圖25C為展示與患者之三酸甘油酯降低相關之集合資料的柱狀圖，該等患者來自實例22-25中所述之4個研究且歷經12週每隔一週(Q2W)或每4週(Q4W)接受各種劑量之抗PCSK9抗體(21B12)。

圖25D為展示與患者之VLDL-C降低相關之集合資料的柱狀圖，該等患者來自實例22-25中所述之4個研究且歷經12週每隔一週(Q2W)或每4週(Q4W)接受各種劑量之抗PCSK9抗體(21B12)。

圖26為展示含有各種穩定劑/賦形劑之抗PCSK9抗體(21B12)調配物之黏度的柱狀圖。

圖27為顯示穩定劑/賦形劑脯胺酸能夠降低具有高蛋白質濃度之抗PCSK9抗體(21B12)調配物之黏度的圖。

圖28A為展示各種濃度的抗PCSK9抗體21B12在包含10 mM乙酸鈉及9%蔗糖(pH 5.2)之調配物中在25℃及40℃下之黏度的圖。

圖28B為展示各種濃度的抗PCSK9抗體21B12在包含10 mM乙酸鈉及9%蔗糖(pH 5.2)之調配物中在25℃及40℃下，相較於在包含10 mM乙酸鈉、125 mM精胺酸及3%蔗糖(pH 5.0)之調配物中在25℃及40℃下之黏度的圖。

圖28C為展示各種濃度的抗PCSK9抗體21B12在包含10 mM乙酸鈉及9%蔗糖(pH 5.2)之調配物中在25℃及40℃下，相較於在包含10 mM乙酸鈉、100 mM甲硫胺酸及4%蔗糖(pH 5.0)之調配物中在25℃及40℃下之黏度的圖。

圖28D為展示各種濃度的抗PCSK9抗體21B12在包含10 mM乙酸鈉及9%蔗糖(pH 5.2)之調配物中在25℃及40℃下，相較於在包含10 mM乙酸鈉及250 mM脯胺酸(pH 5.0)之調配物中在25℃及40℃下之黏度的圖。

圖29A為展示歷經6個月抗PCSK9抗體(亦即21B12)調配物之各種調配物中10 μm粒子之數目的柱狀圖。

圖29B為展示歷經6個月抗PCSK9抗體(亦即21B12)調配物之各種調配物中25 μm粒子之數目的柱狀圖。

圖30A為展示歷經4個月抗PCSK9抗體(亦即11F1)調配物之各種調配物中10 μm粒子之數目的柱狀圖。

圖30B為展示歷經4個月抗PCSK9抗體(亦即11F1)調配物之各種調配物中25 μm粒子之數目的柱狀圖。

圖31為說明競爭分析中11F1與PCSKP、PCSK2、PCSK1、PCSK7及弗林蛋白酶之結合特異性的圖，其中OD_{450}繪製在垂直軸上且PCSK9之濃度(μg/ml)繪製在水平軸上。

圖32為展示競爭分析中11F1抑制LDLR:D374Y PCSK9結合之劑量反應曲線的圖，其中OD_{450}繪製在垂直軸上且Log [11F1](pM)繪製在水平軸上。

圖33為描述競爭分析中11F1抑制LDLR: WT PCSK9結合之劑量反應曲線的圖，其中OD_{450}繪製在垂直軸上且Log [11f1](pM)繪製在水平軸上。

圖34為描述11F1阻斷HepG2細胞中由人類D374Y PCSK9介導之LDL攝取降低之能力之劑量反應曲線的圖，其中相對螢光單位($\times 10^4$)繪製在垂直軸上且Log[11F1](nM)繪製在水平軸上。

圖35為描述11F1阻斷HepG2細胞中由人類WT PCSK9介導之LDL攝取降低之能力之劑量反應曲線的圖，其中相對螢光單位繪製($\times 10^4$)在垂直軸上且Log[11F1](nM)繪製在水平軸上。

圖36為描述11F1及8A3對經AAV表現人類PCSK9之小鼠之血清非HDL膽固醇之影響的柱狀圖，其中非HDL-C血清濃度(mg/ml)繪製在垂直軸上且注射後時間(天)繪製在水平軸上。

圖37為描述11F1及8A3對經AAV表現人類PCSK9之小鼠之血清總膽固醇之影響的柱狀圖，其中血清總膽固醇(mg/ml)繪製在垂直軸上且注射後時間(天)繪製在水平軸上。

圖38為描述11F1及8A3對經AAV表現人類PCSK9之小鼠之血清HDL膽固醇(HDL-C)之影響的柱狀圖，其中HDL-C (mg/ml)繪製在垂直軸上且注射後時間(天)繪製在水平軸上。

圖39為描述經AAV表現人類PCSK9之小鼠之IgG2、8A3及11F1抗體濃度概況的圖，其中血清抗體濃度(ng/mL)繪製在垂直軸上且以天計之注射後時間繪製在水平軸上。

圖40為概述經AAV表現人類PCSK9之小鼠之IgG2、11F1及8A3之PK參數的表。

圖41為描述單次皮下投與抗KLH抗體(對照)、21B12、8A3及11F1對食蟹獼猴之血清LDL濃度(LDL-C)之影響的圖，其中LDL-C(mg/dl)繪製在垂直軸上且以天計之投藥後時間在水平軸上。

圖42為描述單次皮下投與抗KLH抗體(對照)、21B12、8A3及11F1對食蟹獼猴之血清總膽固醇之影響的圖，其中總膽固醇濃度(mg/dl)繪製在垂直軸上且以天計之投藥後時間在水平軸上。

圖43為描述單次皮下投與抗KLH抗體(對照)、21B12、8A3及11F1對食蟹獼猴之血清HDL膽固醇之影響的圖，其中HDL-C(mg/dl)繪製在垂直軸上且以天計之投藥後時間在水平軸上。

圖44為描述單次皮下投與抗KLH抗體(對照)、21B12、8A3及11F1對食蟹獼猴之血清三酸甘油酯之影響的圖，其中血清三酸甘油酯濃度(mg/dl)繪製在垂直軸上且以天計之投藥後時間在水平軸上。

圖45為描述單次皮下投與抗KLH抗體(對照)、21B12、8A3及11F1對食蟹獼猴之脂蛋白元B(ApoB)之影響的圖，其中APOB濃度(mg/dl)繪製在垂直軸上且以天計之投藥後時間在水平軸上。

圖46為描述抗KLH抗體(對照)、21B12、8A3及11F1在食蟹獼猴之平均藥物動力學概況的圖，其中抗體濃度(ng/ml)繪製在垂直軸上且以天計之投藥後時間在水平軸上。

圖47為概述抗KLH抗體(對照)、21B12、8A3及11F1在食蟹獼猴中之PK參數的表。

【實施方式】

本文揭示結合PCSK9之抗原結合蛋白(諸如抗體及其功能性結合片段)。在一些實施例中，抗原結合蛋白以各種方式結合PCSK9並阻止PCSK9起作用。在一些實施例中，抗原結合蛋白阻斷或降低PCSK9與其他物質相互作用之能力。舉例而言，在一些實施例中，抗原結合蛋白以防止或降低PCSK9將結合LDLR之可能性之方式結合PCSK9。在其他實施例中，抗原結合蛋白結合PCSK9但不阻斷PCSK9與LDLR相互作用之能力。在一些實施例中，抗原結合蛋白為人類單株抗體。

如熟習此項技術者所應瞭解，根據本發明，改變PCSK9與LDLR之間的相互作用可增加可用於結合LDL之LDLR之量，此又會降低個體之血清LDL之量，從而使個體之血清膽固醇含量降低。因而，針對PCSK9之抗原結合蛋白可用於治療血清膽固醇含量升高、處於血清膽固醇含量升高之風險中或可受益於其血清膽固醇含量降低之個體的各種方法及調配物中。因此，本文亦描述降低血清膽固醇、維持血清膽固醇或防止血清膽固醇增加之各種方法及技術。在一些實施例中，抗原結合蛋白允許PCSK9與LDLR之間結合，但抗原結合蛋白防止或降低PCSK9對LDLR之不利活性。在一些實施例中，抗原結合蛋白阻止或降低PCSK9與LDLR之結合。

出於方便起見，以下章節大體上概述本文所用術語之各種含義。根據此論述，論述關於抗原結合蛋白之一般性態樣，隨後為顯示抗原結合蛋白之各種實施例之性質及其可如何採用之特定實例。

定義及實施例

應瞭解上文一般性描述與下文詳細描述均僅具有例示性及說明性而不限制所主張之本發明。在本申請案中，除非另外明確陳述，否則使用單數包括複數。在本申請案中，除非另外陳述，否則使用「或」意謂「及/或」。此外，使用術語「包括(including)」以及其他形式，諸如「包括(includes)」及「包括(included)」不具有限制性。此外，除非另外明確陳述，否則諸如「要素」或「組分」之術語涵蓋構成一個單元之要素及組分以及構成一個以上次單元之要素及組分。此外，使用術語「部分」可包括某一部分之一部分或整個部分。

本文中使用之章節標題僅出於組織目的且不應解釋為限制所述標的物。本申請案中引用之所有文件或文件之一部分，包括(但不限於)專利、專利申請案、文章、書籍及論文，皆據此出於任何目的以全文引用的方式明確併入本文中。如根據本發明所使用，除非另外指示，否則以下術語應理解為具有以下含義：

術語「蛋白原轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin型9」或「PCSK9」係指如SEQ ID NO: 1及/或3所示之多肽或其片段、以及相關多肽，包括(但不限於)對偶基因變異體、剪接變異體、衍生變異體、取代變異體、缺失變異體及/或插入變異體(包括添加N端甲硫胺酸)、融合多肽及種間同源物。在某些實施例中，PCSK9多肽包括末端殘基，諸如(但不限於)前導序列殘基、靶向殘基、胺基端甲硫胺酸殘基、離胺酸殘基、標籤殘基及/或融合蛋白殘基。「PCSK9」亦稱為FH3、NARC1、HCHOLA3、蛋白原轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin型9及神經細胞凋亡調控之轉化酶1。PCSK9基因編碼屬於分泌枯草桿菌酶(subtilase)家族之蛋白酶K次家族之蛋白原轉化酶蛋白質。術語「PCSK9」表示蛋白原與在蛋白原之自催化之後所產生之產物兩者。當僅提及自催化產物(諸如對於選擇性結合經裂解PCSK9之抗原結合

蛋白)時，蛋白質可稱為「成熟」、「經裂解」、「經加工」或「活性」PCSK9。當僅提及非活性形式時，蛋白質可稱為「非活性」、「原形式」或「未加工」形式之PCSK9。如本文所用之術語PCSK9亦包括天然產生之對偶基因，諸如突變D374Y、S127R及F216L。術語PCSK9亦涵蓋併有PCSK9胺基酸序列之轉譯後修飾之PCSK9分子，諸如已經糖基化、聚乙二醇化之PCSK9序列、信號序列已經裂解之PCSK9序列、前結構域(pro domain)已自催化域裂解但未與催化域分離之PCSK9序列(例如圖1A及1B)。

術語「PCSK9活性」包括PCSK9之任何生物效應。在某些實施例中，PCSK9活性包括PCSK9與受質或受體相互作用或結合之能力。在一些實施例中，PCSK9活性由PCSK9結合LDL受體(LDLR)之能力表示。在一些實施例中，PCSK9結合LDLR並催化涉及LDLR之反應。在一些實施例中，PCSK9活性包括PCSK9改變(例如降低)LDLR之可用性之能力。在一些實施例中，PCSK9活性包括PCSK9增加個體之LDL之量的能力。在一些實施例中，PCSK9活性包括PCSK9降低可用於結合LDL之LDLR之量的能力。在一些實施例中，「PCSK9活性」包括由PCSK9信號傳導所引起之任何生物活性。例示性活性包括(但不限於)PCSK9結合LDLR、裂解LDLR或其他蛋白質之PCSK9酶活性、PCSK9結合除LDLR以外之促進PCSK9作用之蛋白質、PCSK9改變APOB分泌(Sun X-M等人，「Evidence for effect of mutant PCSK9 on apoliprotein B secretion as the cause of unusually severe dominant hypercholesterolemia」, Human Molecular Genetics 14: 1161-1169, 2005及Ouguerram K等人，「Apolipoprotein B100 metabolism in autosomal-dominant hypercholesterolemia related to mutations in PCSK9」, Arterioscler thromb Vasc Biol. 24: 1448-1453, 2004)、PCSK9在肝臟再生及神經元細胞分化中之作用(Seidah NG等人，「The

secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): Liver regeneration and neuronal differentiation」 PNAS 100: 928-933, 2003)、及PCSK9在肝葡萄糖代謝中之作用(Costet等人，「Hepatic PCSK9 expression is regulated by nutritional status via insulin and sterol regulatory element-binding protein 1c」 **J. Biol. Chem.** 281(10):6211-18, 2006)。

如本文所用之術語「高膽固醇血症」係指膽固醇含量升高至所要含量以上之病狀。在一些實施例中，此表示血清膽固醇含量升高。在一些實施例中，所要含量慮及熟習此項技術者已知(且在本文中描述或提及)之各種「風險因素」。

術語「聚核苷酸」或「核酸」包括單股核苷酸聚合物與雙股核苷酸聚合物兩者。構成聚核苷酸之核苷酸可為核糖核苷酸或去氧核糖核苷酸或任一類型之核苷酸之經修飾形式。該等修飾包括鹼基修飾，諸如溴尿苷及肌苷衍生物；核糖修飾，諸如2',3'-二去氧核糖；及核苷酸間鍵修飾，諸如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、二硒代磷酸酯、苯胺硫代磷酸酯、苯胺磷酸酯及磷醯胺酸酯。

術語「寡核苷酸」意謂包含200個或200個以下核苷酸之聚核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為10至60個鹼基。在其他實施例中，寡核苷酸之長度為12、13、14、15、16、17、18、19或20至40個核苷酸。寡核苷酸可為例如用於構築突變基因之單股或雙股寡核苷酸。寡核苷酸可為有義或反義寡核苷酸。寡核苷酸可包括標記，包括放射性標記、螢光標記、半抗原或抗原標記，以用於偵測分析。寡核苷酸可例如用作PCR引子、選殖引子或雜交探針。

「經分離核酸分子」意謂基因組、mRNA、cDNA或合成來源之DNA或RNA或其某種組合，其不與在自然界中發現經分離聚核苷酸之聚核苷酸之全部或一部分締合，或其連接於其在自然界中不連接之聚

核苷酸。出於本發明之目的，應瞭解「包含特定核苷酸序列之核酸分子」不涵蓋完整染色體。除指定序列之外，「包含」指定核酸序列之經分離核酸分子亦可包括多達10種或甚至多達20種其他蛋白質或其部分之編碼序列，或可包括控制所述核酸序列之編碼區之表現的可操作地連接之調控序列，及/或可包括載體序列。

除非另外規定，否則本文論述之任何單股聚核苷酸序列之左手端為5'端；雙股聚核苷酸序列之左手方向稱為5'方向。5'至3'添加初生RNA轉錄物之方向稱為轉錄方向；具有與RNA轉錄物相同之序列之DNA股上5'至RNA轉錄物5'端的序列區域稱為「上游序列」；具有與RNA轉錄物相同之序列之DNA股上3'至RNA轉錄物3'端的序列區域稱為「下游序列」。

術語「控制序列」係指可影響其所連接之編碼序列之表現及加工的聚核苷酸序列。此等控制序列之性質可視宿主生物體而定。在特定實施例中，原核生物之控制序列可包括啟動子、核糖體結合位點及轉錄終止序列。舉例而言，真核生物之控制序列可包括包含一個或複數個轉錄因子識別位點之啟動子、轉錄強化子序列及轉錄終止序列。「控制序列」可包括前導序列及/或融合搭配物序列。

術語「載體」意謂用於將蛋白質編碼資訊轉移至宿主細胞中之任何分子或實體(例如核酸、質體、噬菌體或病毒)。

術語「表現載體」或「表現構築體」係指適於轉型宿主細胞且含有指導及/或控制(連同宿主細胞一起)與其可操作地連接之一或多個異源編碼區之表現的核酸序列之載體。表現構築體可包括(但不限於)影響或控制與其可操作地連接之編碼區之轉錄、轉譯且若存在內含子，則影響該編碼區之RNA剪接的序列。

如本文所用，「可操作地連接」意謂該術語所應用之組分呈允許其在適合條件下執行其固有功能之關係。舉例而言，載體中「可操作

地連接」於蛋白質編碼序列之控制序列與其連接以便在與控制序列之轉錄活性相容之條件下達成蛋白質編碼序列之表現。

術語「宿主細胞」意謂已用或能夠用核酸序列轉型且藉此表現相關基因之細胞。該術語包括母細胞之子代，不管子代在形態或基因組成方面是否與原始母細胞一致，只要存在相關基因即可。

術語「轉染」意謂細胞攝取外來或外源DNA，且當外源DNA已引入細胞膜內部時，細胞已經「轉染」。許多轉染技術在此項技術中為熟知的且在本文中加以揭示。參見例如Graham等人，1973, *Virology* **52**:456；Sambrook等人，2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual，同上；Davis等人，1986, *Basic Methods in Molecular Biology*, Elsevier；Chu等人，1981, *Gene* **13**:197。此等技術可用於將一或多個外源DNA部分引入適合宿主細胞中。

術語「轉型」係指細胞遺傳特徵之變化，且當細胞已經修飾成含有新DNA或RNA時，細胞已經轉型。舉例而言，當細胞經由轉染、轉導或其他技術引入新遺傳物質而自其天然狀態經遺傳修飾時，細胞經轉型。在轉染或轉導之後，轉型DNA可藉由物理整合至細胞之染色體中而與細胞之DNA重組，或可以游離型元件形式短暫維持而不複製，或可以質體形式獨立複製。當轉型DNA隨細胞分裂複製時，細胞視為已經「穩定轉型」。

術語「多肽」或「蛋白質」意謂具有天然蛋白質(亦即由天然產生及非重組細胞產生之蛋白質)之胺基酸序列之巨分子；或其由遺傳工程改造或重組細胞產生，且包含具有天然蛋白質之胺基酸序列之分子、或缺失天然序列之一或多個胺基酸、在天然序列中添加一或多個胺基酸及/或取代天然序列之一或多個胺基酸之分子。該術語亦包括一或多個胺基酸為相應天然產生之胺基酸及聚合物之化學類似物的胺基酸聚合物。術語「多肽」及「蛋白質」明確涵蓋PCSK9抗原結合蛋

白、抗體或缺失抗原結合蛋白之一或多個胺基酸、在抗原結合蛋白中添加一或多個胺基酸及/或取代抗原結合蛋白之一或多個胺基酸之序列。術語「多肽片段」係指相較於全長天然蛋白質，具有胺基端缺失、羧基端缺失及/或內部缺失之多肽。相較於天然蛋白質，此等片段亦可含有經修飾之胺基酸。在某些實施例中，片段之長度為約5至500個胺基酸。舉例而言，片段之長度可為至少5、6、8、10、14、20、50、70、100、110、150、200、250、300、350、400或450個胺基酸。適用多肽片段包括抗體之免疫功能性片段，包括結合域。在PCSK9結合抗體之情況下，適用片段包括(但不限於)CDR區、重鏈及/或輕鏈之可變域、抗體鏈或僅其可變區之包括兩個CDR之部分及其類似物。

提及之術語「經分離蛋白質」意謂標的蛋白質(1)不含至少一些通常將與其一起存在之其他蛋白質，(2)基本上不含來自同一來源，例如來自同一物種之其他蛋白質，(3)由來自不同物種之細胞表現，(4)已與至少約50%之在自然界中與其締合之聚核苷酸、脂質、碳水化合物或其他物質分離，(5)可操作地與在自然界中不與其締合之多肽締合(藉由共價或非共價相互作用)，或(6)不存在於自然界中。通常，「經分離蛋白質」構成既定樣品之至少約5%、至少約10%、至少約25%或至少約50%。合成來源之基因組DNA、cDNA、mRNA或其他RNA或其任何組合可編碼該種經分離蛋白質。較佳地，經分離蛋白質實質上不含見於其天然環境中之將干擾其治療、診斷、防治、研究或其他用途之蛋白質或多肽或其他污染物。

術語「胺基酸」包括其在此項技術中之通常含義。

多肽(例如抗原結合蛋白或抗體)之「變異體」包含以下胺基酸序列：其中相對於另一多肽序列，在該胺基酸序列中插入、缺失及/或取代有一或多個胺基酸殘基。變異體包括融合蛋白。

術語「一致性」係指兩個或兩個以上多肽分子或兩個或兩個以上核酸分子之序列之間的關係，如藉由對齊並比較序列所確定。「一致性百分比」意謂所比較分子中之胺基酸或核苷酸之間的相同殘基之百分比且係基於所比較分子中最小分子之尺寸計算。對於此等計算，較佳藉由特定數學模型或電腦程式(亦即「演算法」)處理比對中之空隙(若存在)。可用於計算所比對核酸或多肽之一致性之方法包括以下中所述者：*Computational Molecular Biology*, (Lesk, A. M.編), 1988, New York: Oxford University Press；Biocomputing Informatics and Genome Projects, (Smith, D. W.編), 1993, New York: Academic Press；Computer Analysis of Sequence Data, Part I, (Griffin, A. M.及Griffin, H. G.編), 1994, New Jersey: Humana Press；von Heinje, G., 1987, Sequence Analysis in Molecular Biology, New York: Academic Press；Sequence Analysis Primer, (Gribskov, M.及Devereux, J.編), 1991, New York: M. Stockton Press；及Carillo等人，1988, *SIAM J. Applied Math.* **48**:1073。

在計算一致性百分比時，通常以產生序列間最大匹配之方式比對所比較序列。可用於確定一致性百分比之電腦程式之一個實例為包括GAP之GCG套裝程式(Devereux等人，1984, *Nucl. Acid Res.* **12**:387；Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, WI)。電腦演算法GAP用於比對欲確定序列一致性百分比之兩個多肽或聚核苷酸。將序列進行比對以達成其各別胺基酸或核苷酸之最佳匹配(「匹配範圍(matched span)」，如藉由演算法所確定)。演算法聯合使用空隙開放罰分(gap opening penalty)(其依3×平均對角線計算，其中「平均對角線」為所用比較矩陣之對角線的平均值；「對角線」為由特定比較矩陣指定給各完全胺基酸匹配之分值或數值)；及空隙擴展罰分(gap extension penalty)(通常為1/10×空隙開放罰分)以及比較矩

陣(諸如PAM 250或BLOSum 62)。在某些實施例中，演算法亦使用標準比較矩陣(對於PAM 250比較矩陣，參見Dayhoff等人，1978, *Atlas of Protein Sequence and Structure* 5:345-352；對於BLOSum 62比較矩陣，參見Henikoff等人，1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:10915-10919)。

可用於使用GAP程式確定多肽或核苷酸序列之一致性百分比之參數的實例為以下參數：

- 演算法：Needleman等人，1970, *J. Mol. Biol.* 48:443-453
- 比較矩陣：BLOSum 62，來自Henikoff等人，1992，同上
- 空隙罰分：12(但無末端空隙罰分)
- 空隙長度罰分：4
- 類似性臨限值：0

用於比對兩個胺基酸序列之某些比對方案僅可使兩個序列之較短區域匹配，且此小比對區域可具有極高序列一致性，即使兩個全長序列之間不存在顯著關係。因此，若需要產生涵蓋目標多肽之至少50個或其他數目之相連胺基酸的比對，則可調整所選比對方法(GAP程式)。

如本文所用，20種習知(例如天然產生)胺基酸及其縮寫遵循習知用法。參見*Immunology--A Synthesis*(第2版，E. S. Golub及D. R. Gren編，Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991))，其出於任何目的以引用的方式併入本文中。20種習知胺基酸之立體異構體(例如D-胺基酸)、非天然胺基酸(諸如α,α-雙取代胺基酸)、N-烷基胺基酸、乳酸及其他非習知胺基酸亦可為本發明多肽之適合組分。非習知胺基酸之實例包括：4-羥基脯胺酸、γ-羧基麩胺酸、ε-N,N,N-三甲基離胺酸、ε-N-乙醯基離胺酸、O-磷酸絲胺酸、N-乙醯絲胺酸、N-甲醯甲硫胺酸、3-甲基組胺酸、5-羥基離胺酸、σ-N-甲基精胺酸及其他類似胺基

酸及亞胺基酸(例如4-羥基脯胺酸)。在本文所用之多肽記法中，根據標準用法及慣例，左手方向為胺基端方向而右手方向為羧基端方向。

類似地，除非另外規定，否則單股聚核苷酸序列之左手端為5'端；雙股聚核苷酸序列之左手方向稱為5'方向。5'至3'添加初生RNA轉錄物之方向稱為轉錄方向；在具有與RNA相同之序列之DNA股上5'至RNA轉錄物5'端的序列區域稱為「上游序列」；在具有與RNA相同之序列之DNA股上3'至RNA轉錄物3'端的序列區域稱為「下游序列」。

保守性胺基酸取代可涵蓋非天然產生之胺基酸殘基，其通常藉由化學肽合成而非藉由於生物系統中合成而併入。此等包括肽模擬物及胺基酸部分之其他逆轉或反轉形式。

天然產生之殘基可基於共同側鏈性質分類：

1)疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

2)中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

3)酸性：Asp、Glu；

4)鹼性：His、Lys、Arg；

5)影響鏈定向之殘基：Gly、Pro；及

6)芳族：Trp、Tyr、Phe。

舉例而言，非保守性取代可涉及此等類別之一之成員交換成另一類別之成員。此等經取代殘基可例如引入人類抗體之與非人類抗體同源之區域中或引入分子之非同源區域中。

在對根據某些實施例之抗原結合蛋白或PCSK9蛋白作出變化時，可考慮胺基酸之親水指數。已基於各胺基酸之疏水性及電荷特徵而對其指定親水指數。其為：異白胺酸(+4.5)；纈胺酸(+4.2)；白胺酸(+3.8)；苯丙胺酸(+2.8)；半胱胺酸/胱胺酸(+2.5)；甲硫胺酸(+1.9)；丙胺酸(+1.8)；甘胺酸(-0.4)；蘇胺酸(-0.7)；絲胺酸(-0.8)；色胺酸(-0.9)；酪胺酸(-1.3)；脯胺酸(-1.6)；組胺酸(-3.2)；麩胺酸(-3.5)；麩

醯胺酸(-3.5)；天冬胺酸(-3.5)；天冬醯胺(-3.5)；離胺酸(-3.9)；及精胺酸(-4.5)。

此項技術中瞭解親水胺基酸指數在對蛋白質賦予相互作用性生物功能方面之重要性。Kyte等人，J. Mol. Biol., 157:105-131 (1982)。已知某些胺基酸可經取代成具有類似親水指數或分值之其他胺基酸且仍然保留類似生物活性。在某些實施例中，在基於親水指數作出變化時，包括親水指數在±2內之胺基酸之取代。在某些實施例中，包括親水指數在±1內之胺基酸之取代，且在某些實施例中，包括親水指數在±0.5內之胺基酸之取代。

此項技術中亦應瞭解，類似胺基酸之取代可基於親水性有效地進行，尤其在藉此產生之生物功能性蛋白質或肽意欲用於免疫學實施例中時，如在本發明之情況下。在某些實施例中，蛋白質之如受其鄰近胺基酸之親水性管控之最大局部平均親水性與其免疫原性及抗原性相關，亦即與蛋白質之生物性質相關。

以下親水性值已指定給此等胺基酸殘基：精胺酸(+3.0)；離胺酸(+3.0)；天冬胺酸(+3.0±1)；麩胺酸(+3.0±1)；絲胺酸(+0.3)；天冬醯胺(+0.2)；麩醯胺酸(+0.2)；甘胺酸(0)；蘇胺酸(-0.4)；脯胺酸(-0.5±1)；丙胺酸(-0.5)；組胺酸(-0.5)；半胱胺酸(-1.0)；甲硫胺酸(-1.3)；纈胺酸(-1.5)；白胺酸(-1.8)；異白胺酸(-1.8)；酪胺酸(-2.3)；苯丙胺酸(-2.5)及色胺酸(-3.4)。在基於類似親水性值作出變化時，在某些實施例中，包括親水性值在±2內之胺基酸之取代，在某些實施例中，包括親水性值在±1內之胺基酸之取代，且在某些實施例中，包括親水性值在±0.5內之胺基酸之取代。亦可基於親水性自一級胺基酸序列鑑別抗原決定基。此等區域亦稱為「抗原決定基核心區」。

例示性胺基酸取代闡述於表1中。

表1

胺基酸取代

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Ala	Val、Leu、Ile	Val
Arg	Lys、Gln、Asn	Lys
Asn	Gln	Gln
Asp	Glu	Glu
Cys	Ser、Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Glu	Asp	Asp
Gly	Pro、Ala	Ala
His	Asn、Gln、Lys、Arg	Arg
Ile	Leu、Val、Met、Ala、Phe、正白胺酸	Leu
Leu	正白胺酸、Ile、 Val、Met、Ala、Phe	Ile
Lys	Arg、1,4-二胺基-丁酸、Gln、Asn	Arg
Met	Leu、Phe、Ile	Leu
Phe	Leu、Val、Ile、Ala、Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr、Ala、Cys	Thr
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr、Phe	Tyr
Tyr	Trp、Phe、Thr、Ser	Phe
Val	Ile、Met、Leu、Phe、Ala、正白胺酸	Leu

術語「衍生物」係指包括除胺基酸(或核酸)插入、缺失或取代以外之化學修飾之分子。在某些實施例中，衍生物包含共價修飾，包括(但不限於)與聚合物、脂質或其他有機或無機部分化學鍵結。在某些實施例中，經化學修飾之抗原結合蛋白之循環半衰期可長於未經化學修飾之抗原結合蛋白。在某些實施例中，經化學修飾之抗原結合蛋白對所要細胞、組織及/或器官之靶向能力可得以改良。在一些實施例中，衍生抗原結合蛋白經共價修飾成包括一或多個水溶性聚合物連接物，包括(但不限於)聚乙二醇、聚氧乙二醇或聚丙二醇。參見例如以下編號之美國專利：4,640,835、4,496,689、4,301,144、4,670,417、4,791,192及4,179,337。在某些實施例中，衍生抗原結合蛋白包含一

或多個聚合物，包括(但不限於)單甲氧基-聚乙二醇、葡聚糖、纖維素或其他碳水化合物基聚合物、聚-(N-乙烯基吡咯啶酮)-聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如甘油)及聚乙烯醇、以及此等聚合物之混合物。

在某些實施例中，衍生物經聚乙二醇(PEG)次單元共價修飾。在某些實施例中，在衍生物之一或多個特定位置處，例如在胺基端處鍵結一或多個水溶性聚合物。在某些實施例中，一或多個水溶性聚合物隨機連接至衍生物之一或多個側鏈。在某些實施例中，PEG用於改良抗原結合蛋白之治療能力。在某些實施例中，PEG用於改良人類化抗體之治療能力。某些此類方法例如論述於美國專利第6,133,426號中，其據此出於任何目的以引用的方式併入本文中。

肽類似物通常作為性質類似於模板肽之非肽藥物用於醫藥業中。此等類型之非肽化合物稱為「肽模擬物(peptide mimetic/peptidomimetic)」。Fauchere, J., Adv. Drug Res., 15:29 (1986)；Veber及Freidinger, TINS，第392頁(1985)；及Evans等人，J. Med. Chem., 30:1229 (1987)，其出於任何目的以引用的方式併入本文中。此等化合物常藉助於電腦化分子模型化來開發。在結構上類似於治療上適用之肽之肽模擬物可用於產生類似治療或防治效應。一般而言，肽模擬物在結構上類似於範式多肽(亦即具有生物化學性質或藥理學活性之多肽)，諸如人類抗體，但一或多個肽鍵視情況藉由此項技術中熟知之方法經選自以下之鍵置換：--CH_2 NH--、--CH_2 S--、--CH_2 -CH_2--、--CH=CH-(順式及反式)、--$COCH_2$--、--$CH(OH)CH_2$--及--CH_2 SO--。用相同類型之D-胺基酸系統性取代共同序列之一或多個胺基酸(例如D-離胺酸替代L-離胺酸)可用於某些實施例中以產生更穩定之肽。此外，可藉由此項技術中已知之方法(Rizo及Gierasch, Ann. Rev. Biochem., 61:387 (1992)，出於任何目的以引用的方式併入本文

中)產生包含共同序列或實質上一致之共同序列變化形式之限制性肽；例如藉由添加能夠形成使肽環化之分子內二硫橋鍵之內部半胱胺酸殘基。

如整篇說明書中關於生物物質(諸如多肽、核酸、宿主細胞及其類似物)使用之術語「天然產生」係指物質可見於自然界中或為物質之可見於自然界中之某一形式。

如本文所用之「抗原結合蛋白」(「ABP」)意謂結合指定目標抗原之任何蛋白質。在本申請案中，指定目標抗原為PCSK9蛋白或其片段。「抗原結合蛋白」包括(但不限於)抗體及其結合部分，諸如免疫功能性片段。肽體為抗原結合蛋白之另一實例。如本文所用之術語抗體或免疫球蛋白鏈(重鏈或輕鏈)抗原結合蛋白之「免疫功能性片段」(或簡稱為「片段」)為一種抗原結合蛋白，其包含抗體之缺乏至少一些存在於全長鏈中之胺基酸但仍然能夠特異性結合抗原之部分(不考慮彼部分如何獲得或合成)。此等片段具有生物活性，因為其結合目標抗原且可與其他抗原結合蛋白(包括完整抗體)競爭結合既定抗原決定基。在一些實施例中，片段為中和性片段。在一些實施例中，片段可阻斷或降低LDLR與PCSK9之間相互作用之可能性。在一個態樣中，該種片段將保留至少一個CDR存在於全長輕鏈或重鏈中，且在一些實施例中，將包含單一重鏈及/或輕鏈或其部分。此等生物活性片段可藉由重組DNA技術產生，或可藉由酶促或化學裂解抗原結合蛋白(包括完整抗體)產生。免疫功能性免疫球蛋白片段包括(但不限於)Fab、雙功能抗體(位於同一多肽上之重鏈可變域與輕鏈可變域經由短肽連接子連接，該肽連接子過短以致於不允許同一鏈上之兩個域之間配對)、Fab'、$F(ab')_2$、Fv、域抗體及單鏈抗體，且可源於任何哺乳動物來源，包括(但不限於)人類、小鼠、大鼠、駱駝科或兔。另外預期本文揭示之抗原結合蛋白之功能性部分(例如一或多個CDR)可共

價結合於第二蛋白質或小分子以產生針對體內特定目標、具有雙功能治療性質或具有延長之血清半衰期的治療劑。如熟習此項技術者所應瞭解，抗原結合蛋白可包括非蛋白質組分。在本發明之一些章節中，本文利用「數字/字母/數字」(例如25A7)描述ABP之實例。在此等情況下，確切名稱表示特定抗體。亦即名為25A7之ABP未必與名為25A7.1之抗體相同(除非其在說明書中明確教示為相同，例如25A7及25A7.3)。如熟習此項技術者所應瞭解，在一些實施例中，LDLR不為抗原結合蛋白。在一些實施例中，LDLR之結合子區段(subsection)不為抗原結合蛋白，例如EGFa。在一些實施例中，PCSK9進行活體內信號傳導所經由之其他分子不為抗原結合蛋白。此等實施例將如此被明確鑑別。

本文所述之某些抗原結合蛋白為抗體或源於抗體。在某些實施例中，抗原結合蛋白之多肽結構係基於抗體，包括(但不限於)單株抗體、雙特異性抗體、微型抗體、域抗體、合成抗體(在本文中有時稱為「抗體模擬物」)、嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、抗體融合物(在本文中有時稱為「抗體結合物」)及其各自片段。在一些實施例中，ABP包含高親和性多聚體(avimer)(緊密結合肽)或由高親和性多聚體組成。本文進一步描述此等各種抗原結合蛋白。

「Fc」區包含兩個重鏈片段，其包含抗體之C_H1及C_H2域。該兩個重鏈片段由兩個或兩個以上二硫鍵及由C_H3域之疏水性相互作用固持在一起。

「Fab片段」包含一個輕鏈及一個重鏈之C_H1及可變區。Fab分子之重鏈不能與另一重鏈分子形成雙硫鍵。

「Fab'片段」包含一個輕鏈及一個重鏈之含有VH域及C_H1域以及C_H1域與C_H2域之間區域之部分，因此可在兩個Fab'片段之兩個重鏈之間形成鏈間二硫鍵以形成$F(ab')_2$分子。

「$F(ab')_2$片段」含有兩個輕鏈及含有C_H1域與C_H2域之間的一部分恆定區之兩個重鏈，因此在兩個重鏈之間形成鏈間雙硫鍵。因此，$F(ab')_2$片段由經兩個重鏈之間的二硫鍵固持在一起之兩個Fab'片段構成。

「Fv區」包含來自重鏈與輕鏈兩者之可變區，但缺乏恆定區。

「單鏈抗體」為Fv分子，其中重鏈及輕鏈可變區已由可撓性連接子連接以形成會形成抗原結合區之單一多肽鏈。單鏈抗體詳細論述於國際專利申請公開案第WO 88/01649號及美國專利第4,946,778號及第5,260,203號中，其揭示內容以引用的方式併入本文中。

「域抗體」為僅含有重鏈之可變區或輕鏈之可變區之免疫功能性免疫球蛋白片段。在一些情況下，兩個或兩個以上V_H區經肽連接子共價聯接以產生二價域抗體。二價域抗體之兩個V_H區可靶向相同或不同抗原。

「二價抗原結合蛋白」或「二價抗體」包含兩個抗原結合位點。在一些情況下，兩個結合位點具有相同抗原特異性。二價抗原結合蛋白及二價抗體可具有雙特異性，參見下文。在某些實施例中，除「多特異性」或「多功能性」抗體以外之二價抗體通常應理解為其結合位點之每一者相同。

「多特異性抗原結合蛋白」或「多特異性抗體」為靶向一種以上抗原或抗原決定基之抗原結合蛋白或抗體。

「雙特異性」、「雙重特異性」或「雙功能性」抗原結合蛋白或抗體分別為具有兩個不同抗原結合位點之雜交抗原結合蛋白或抗體。雙特異性抗原結合蛋白及抗體為一種多特異性抗原結合蛋白抗體且可藉由包括(但不限於)融合瘤融合或連接Fab'片段之多種方法產生。參見例如Songsivilai及Lachmann, 1990, *Clin. Exp. Immunol.* **79**:315-321；Kostelny等人，1992, *J. Immunol.* **148**:1547-1553。雙特異性抗原

結合蛋白或抗體之兩個結合位點將結合可存在於相同或不同蛋白質目標上之兩個不同抗原決定基。

當解離常數(K_d)≤10^{-7} M時，抗原結合蛋白被稱為「特異性結合」其目標抗原。當K_d≤5×10^{-9} M時，ABP以「高親和力」特異性結合抗原，且當K_d≤5×10^{-10} M時，ABP以「極高親和力」特異性結合抗原。在一個實施例中，ABP之K_d≤10^{-9} M。在一個實施例中，解離速率<1×10^{-5} M。在其他實施例中，ABP結合人類PCSK9之K_d將介於約10^{-9} M與10^{-13} M之間，且在另一實施例中，ABP結合之K_d將≤5×10^{-10} M。如熟習此項技術者所應瞭解，在一些實施例中，任何或所有抗原結合片段皆可特異性結合PCSK9。

當抗原結合蛋白結合一種目標比其結合第二目標更緊密時，其具有「選擇性」。

「抗原結合區」意謂特異性結合指定抗原(例如互補位(paratope))之蛋白質或蛋白質之一部分。舉例而言，抗原結合蛋白之含有與抗原相互作用且賦予抗原結合蛋白以對抗原之特異性及親和力之胺基酸殘基的彼部分稱為「抗原結合區」。抗原結合區通常包括一或多個「互補結合區」(「CDR」)。某些抗原結合區亦包括一或多個「構架」區。「CDR」為促成抗原結合特異性及親和力之胺基酸序列。「構架」區可有助於維持CDR之適當構形以促進抗原結合區與抗原之間的結合。在結構上，構架區可位於抗體中之CDR之間。構架區及CDR區之實例展示於圖2A-3D、3CCC-3JJJ中。在一些實施例中，抗體3B6之輕鏈之CDR的序列如下：CDR1 TLSSGYSSYEVD(SEQ ID NO: 279)；CDR2 VDTGGIVGSKGE(SEQ ID NO: 280)；CDR3 GADHGSGTNFVVV(SEQ ID NO: 281)，且FR如下：FR1 QPVLTQPLFASASLGASVTLTC(SEQ ID NO: 282)；FR2 WYQQRPGKGPRFVMR(SEQ ID NO: 283)；FR3 GIPDRFSVLGS

GLNRYLTIKNIQEEDESDYHC(SEQ ID NO: 284)；及 FR4 FGGGTKLTVL(SEQ ID NO: 285)。

在某些態樣中，提供結合PCSK9(例如人類PCSK9)之重組抗原結合蛋白。在此情形下，「重組抗原結合蛋白」為使用重組技術，亦即經由表現如本文所述之重組核酸製備之蛋白質。產生重組蛋白質之方法及技術在此項技術中為熟知的。

術語「抗體」係指任何同型之完整免疫球蛋白或其可與完整抗體競爭特異性結合目標抗原之片段，且包括例如嵌合抗體、人類化抗體、完全人類抗體及雙特異性抗體。「抗體」為一種抗原結合蛋白。完整抗體通常將包含至少兩個全長重鏈及兩個全長輕鏈，但在一些情況下可包括較少鏈，諸如天然產生於駱駝科中之可僅包含重鏈之抗體。抗體可僅源於單一來源，或可為「嵌合」抗體，亦即抗體之不同部分可源於兩種不同抗體，如下文進一步所述。可藉由重組DNA技術於融合瘤中，或藉由酶促或化學裂解完整抗體來產生抗原結合蛋白、抗體或結合片段。除非另外指示，否則術語「抗體」除包含兩個全長重鏈及兩個全長輕鏈之抗體之外亦包括其衍生物、變異體、片段及突變蛋白(mutein)，其實例在下文中描述。此外，除非明確排除，否則抗體包括單株抗體、雙特異性抗體、微型抗體、域抗體、合成抗體(在本文中有時稱為「抗體模擬物」)、嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、抗體融合物(在本文中有時稱為「抗體結合物」)及其各自片段。在一些實施例中，術語亦涵蓋肽體。

天然產生之抗體結構單元通常包含四聚體。此類四聚體通常各由兩對相同的多肽鏈構成，各對具有一個全長「輕」鏈(在某些實施例中，約25 kDa)及一個全長「重」鏈(在某些實施例中，約50-70 kDa)。各鏈之胺基端部分通常包括具有約100至110個或110個以上胺基酸之通常負責抗原識別之可變區。各鏈之羧基端部分通常界定可負

責效應功能之恆定區。人類輕鏈通常分類為κ及λ輕鏈。重鏈通常分類為μ、δ、γ、α或ε，且分別將抗體之同型定義為IgM、IgD、IgG、IgA及IgE。IgG具有若干子類，包括(但不限於)IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。IgM具有包括(但不限於)IgM1及IgM2之子類。IgA類似地再分成包括(但不限於)IgA1及IgA2之子類。在全長輕鏈及重鏈內，可變區及恆定區通常由具有約12個或12個以上胺基酸之「J」區聯接，同時重鏈亦包括具有另外約10個胺基酸之「D」區。參見例如*Fundamental Immunology*，第7章(Paul, W.編，第2版Raven Press, N.Y. (1989))(出於所有目的以全文引用的方式併入本文中)。各輕鏈/重鏈對之可變區通常形成抗原結合位點。

可變區通常展現相對保守之構架區(FR)由三個高變區(亦稱為互補決定區或CDR)聯接之相同一般性結構。來自各對之兩個鏈之CDR通常由構架區對準，此可使得能夠結合特定抗原決定基。自N端至C端，輕鏈可變區與重鏈可變區兩者通常均包含域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。通常根據Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987及1991))；或Chothia及Lesk, J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987)；Chothia等人，Nature, 342:878-883 (1989)之定義將胺基酸指定給各域。

在某些實施例中，抗體重鏈在不存在抗體輕鏈下結合抗原。在某些實施例中，抗體輕鏈在不存在抗體重鏈下結合抗原。在某些實施例中，抗體結合區在不存在抗體輕鏈下結合抗原。在某些實施例中，抗體結合區在不存在抗體重鏈下結合抗原。在某些實施例中，個別可變區在不存在其他可變區下特異性結合抗原。

在某些實施例中，藉由解析抗體之結構及/或解析抗體-配體複合物之結構來達成定義性描述CDR及鑑別構成抗體之結合位點之殘基。

在某些實施例中，可藉由熟習此項技術者已知之多種技術之任一者，諸如X射線結晶學來達成彼目的。在某些實施例中，各種分析方法可用於鑑別或粗略估計CDR區。此等方法之實例包括(但不限於)Kabat定義、Chothia定義、AbM定義及接觸定義。

Kabat定義為用於編碼抗體中之殘基之標準且通常用於鑑別CDR區。參見例如Johnson及Wu, Nucleic Acids Res., 28: 214-8 (2000)。Chothia定義類似於Kabat定義，但Chothia定義慮及某些結構環區之位置。參見例如Chothia等人，J. Mol. Biol., 196: 901-17 (1986)；Chothia等人，Nature, 342: 877-83 (1989)。AbM定義使用由Oxford Molecular Group出品之模型化抗體結構之電腦程式整合套件。參見例如Martin等人，Proc Natl Acad Sci (USA), 86:9268-9272 (1989)；「AbM™, A Computer Program for Modeling Variable Regions of Antibodies」, Oxford, UK; Oxford Molecular, Ltd。AbM定義使用知識資料庫與全始(*ab initio*)方法之組合自一級序列模型化抗體之三級結構，該等全始方法諸如由Samudrala等人，「*Ab Initio* Protein Structure Prediction Using a Combined Hierarchical Approach」, PROTEINS, Structure, Function and Genetics增刊, 3:194-198 (1999)所述者。接觸定義係基於分析可用複合物晶體結構。參見例如MacCallum等人，J. Mol. Biol., 5:732-45 (1996)。

按照慣例，重鏈中之CDR區通常稱為H1、H2及H3且沿自胺基端至羧基端之方向依序編號。輕鏈中之CDR區通常稱為L1、L2及L3且沿自胺基端至羧基端之方向依序編號。

術語「輕鏈」包括全長輕鏈及其具有足以賦予結合特異性之可變區序列之片段。全長輕鏈包括可變區域V_L及恆定區域C_L。輕鏈之可變區域在多肽之胺基端處。輕鏈包括κ鏈及λ鏈。

術語「重鏈」包括全長重鏈及其具有足以賦予結合特異性之可

變區序列之片段。全長重鏈包括可變區域V_H及三個恆定區域C_H1、C_H2及C_H3。V_H域在多肽之胺基端處，且C_H域在羧基端處，其中C_H3最靠近多肽之羧基端。重鏈可為任何同型，包括IgG(包括IgG1、IgG2、IgG3及IgG4次型)、IgA(包括IgA1及IgA2次型)、IgM及IgE。

雙特異性或雙功能性抗體通常為具有兩個不同重鏈/輕鏈對及兩個不同結合位點之人工雜交抗體。雙特異性抗體可藉由多種方法，包括(但不限於)融合瘤融合或連接Fab'片段來產生。參見例如Songsivilai等人，Clin. Exp. Immunol., 79: 315-321 (1990)；Kostelny等人，J. Immunol., 148:1547-1553 (1992)。

一些哺乳動物物種亦產生僅具有單一重鏈之抗體。

各個別免疫球蛋白鏈通常由若干「免疫球蛋白域」構成，該等「免疫球蛋白域」各自由大約90至110個胺基酸組成且具有特徵性摺疊樣式。此等域為構成抗體多肽之基本單元。在人類中，IgA及IgD同型含有四個重鏈及四個輕鏈；IgG及IgE同型含有兩個重鏈及兩個輕鏈；且IgM同型含有五個重鏈及五個輕鏈。重鏈C區通常包含一或多個可負責效應功能之域。重鏈恆定區域之數目將視同型而定。舉例而言，IgG重鏈含有三個C區域，稱為C_H1、C_H2及C_H3。提供之抗體可具有任何此等同型及次型。在本發明之某些實施例中，抗PCSK9抗體為IgG2或IgG4次型。

術語「可變區」或「可變域」係指抗體之輕鏈及/或重鏈之一部分，通常包括重鏈中約胺基端120至130個胺基酸及輕鏈中約100至110個胺基端胺基酸。在某些實施例中，不同抗體之可變區之胺基酸序列廣泛不同，即便在同一物種之抗體間亦如此。抗體之可變區通常決定特定抗體對其目標之特異性。

術語「中和性抗原結合蛋白」或「中和性抗體」分別係指結合配體且防止或降低彼配體之生物效應之抗原結合蛋白或抗體。此可例

如藉由直接阻斷配體上之結合位點或藉由結合配體並經由間接手段(諸如使配體發生結構或能量改變)改變配體之結合能力來進行。在一些實施例中，該術語亦可表示阻止其所結合之蛋白質執行生物功能之抗原結合蛋白。在評估抗原結合蛋白，例如抗體或其免疫功能性片段之結合及/或特異性時，當過量抗體使結合配體之結合搭配物之量降低至少約1-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%、80-85%、85-90%、90-95%、95-97%、97-98%、98-99%或99%以上(如在活體外競爭性結合分析中所量測)時，抗體或片段可實質上抑制配體與其結合搭配物結合。在一些實施例中，在PCSK9抗原結合蛋白之情況下，此類中和性分子可減弱PCSK9結合LDLR之能力。在一些實施例中，經由競爭分析表徵及/或描述中和能力。在一些實施例中，利用IC_{50}或EC_{50}值描述中和能力。在一些實施例中，ABP 27B2、13H1、13B5及3C4為非中和性ABP，3B6、9C9及31A4為弱中和劑，且表2中之其餘ABP為強中和劑。在一些實施例中，抗體或抗原結合蛋白藉由結合PCSK9並阻止PCSK9結合LDLR(或降低PCSK9結合LDLR之能力)進行中和。在一些實施例中，抗體或ABP藉由結合PCSK9，而仍然允許PCSK9結合LDLR，防止或降低PCSK9介導之LDLR降解來進行中和。因此，在一些實施例中，中和性ABP或抗體可仍然允許PCSK9/LDLR結合，但將防止(或降低)後續涉及PCSK9之LDLR降解。

術語「目標」係指能夠由抗原結合蛋白結合之分子或分子之一部分。在某些實施例中，目標可具有一或多個抗原決定基。在某些實施例中，目標為抗原。在片語「抗原結合蛋白」中使用「抗原」僅表示構成抗原之蛋白質序列可由抗體結合。在此情形下，不需要蛋白質為外來的或其能夠誘導免疫反應。

術語「競爭」在競爭相同抗原決定基之抗原結合蛋白(例如中和

性抗原結合蛋白或中和性抗體)之情形下使用時意謂抗原結合蛋白之間的競爭，如藉由所測試之抗原結合蛋白(例如抗體或其免疫功能性片段)阻止或抑制(例如降低)參照抗原結合蛋白(例如配體或參照抗體)與共同抗原(例如PCSK9或其片段)之特異性結合之分析所測定。眾多類型之競爭性結合分析可用於確定一種抗原結合蛋白是否與另一抗原結合蛋白競爭，例如：固相直接或間接放射免疫分析(RIA)；固相直接或間接酶免疫分析(EIA)；夾心式競爭分析(參見例如Stahli等人，1983, *Methods in Enzymology* **9**:242-253)；固相直接生物素-抗生蛋白(biotin-avidin)EIA(參見例如Kirkland等人，1986, *J. Immunol.* **137**:3614-3619)；固相直接標記分析；固相直接標記夾心式分析(參見例如Harlow及Lane, 1988, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press)；使用I-125標記進行之固相直接標記RIA(參見例如Morel等人，1988, *Molec. Immunol.* **25**:7-15)；固相直接生物素-抗生蛋白EIA(參見例如Cheung等人，1990, *Virology* **176**:546-552)；及直接標記RIA(Moldenhauer等人，1990, *Scand. J. Immunol.* **32**:77-82)。通常，該種分析涉及使用與固體表面結合之經純化抗原或攜帶此等抗原之任一者之細胞、未標記之測試抗原結合蛋白及經標記之參照抗原結合蛋白。藉由在測試抗原結合蛋白存在下測定與固體表面或細胞結合之標記的量來量測競爭性抑制。通常測試抗原結合蛋白過量存在。藉由競爭分析鑑別之抗原結合蛋白(競爭性抗原結合蛋白)包括與參照抗原結合蛋白結合相同抗原決定基之抗原結合蛋白及結合充分接近由參照抗原結合蛋白結合之抗原決定基之鄰近抗原決定基以產生位阻的抗原結合蛋白。關於測定競爭性結合之方法之其他詳情提供於本文實例中。通常，當競爭性抗原結合蛋白過量存在時，其將使參照抗原結合蛋白與共同抗原之特異性結合受到至少40-45%、45-50%、50-55%、55-60%、60-65%、65-70%、70-75%或75%或75%以上的抑制(例如降

低)。在一些情況下，結合受到至少80-85%、85-90%、90-95%、95-97%或97%或97%以上的抑制。

術語「抗原」係指能夠由選擇性結合劑，諸如抗原結合蛋白(包括例如抗體或其免疫功能性片段)結合之分子或分子之一部分。在一些實施例中，抗原能夠在動物中用於產生能夠結合彼抗原之抗體。抗原可具有一或多個能夠與不同抗原結合蛋白，例如抗體相互作用之抗原決定基。

術語「抗原決定基」包括能夠由抗原結合蛋白(諸如抗體)結合或結合至T細胞受體之任何決定子。抗原決定基為抗原之由靶向彼抗原之抗原結合蛋白結合的區域，且當抗原為蛋白質時，包括直接接觸抗原結合蛋白之特定胺基酸。最通常地，抗原決定基存在於蛋白質上，但在一些情況下可存在於其他種類之分子，諸如核酸上。抗原決定基決定子可包括分子之化學活性表面群組(諸如胺基酸、糖側鏈、磷醯基或磺醯基)，且可具有特定三維結構特徵及/或特定電荷特徵。一般而言，對特定目標抗原具有特異性之抗體將優先識別蛋白質及/或巨分子之複雜混合物中之目標抗原上的抗原決定基。

如本文所用，「實質上純」意謂所述分子物質種類為存在之主要物質種類，亦即以莫耳計，其含量大於同一混合物中之任何其他個別物質種類。在某些實施例中，實質上純之分子為組合物，其中目標物質種類佔存在之所有巨分子物質種類之至少50%(以莫耳計)。在其他實施例中，實質上純之組合物將佔組合物中存在之所有巨分子物質種類之至少80%、85%、90%、95%或99%。在其他實施例中，目標物質種類經純化以達成基本均質性，其中藉由習知偵測方法不可偵測出組合物中有污染性物質種類且因此組合物由單一可偵測巨分子物質種類組成。

術語「藥劑」在本文中用於表示化合物、化合物之混合物、生

物巨分子或自生物材料製得之提取物。

如本文所用，術語「標記」或「經標記」係指併入可偵測標記，例如藉由併入經放射性標記之胺基酸或連接於具有可藉由經標記抗生蛋白(例如含有可藉由光學方法或比色方法偵測之螢光標記物或酶促活性之抗生蛋白鏈菌素(streptavidin))偵測之生物素部分之多肽。在某些實施例中，標記或標記物亦可具有治療性。標記多肽及醣蛋白之各種方法在此項技術中為已知的且可使用。用於多肽之標記之實例包括(但不限於)以下各物：放射性同位素或放射性核種(例如^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I)、螢光標記(例如FITC、羅丹明(rhodamine)、鑭系金屬磷光體)、酶標記(例如辣根過氧化酶(horseradish peroxidase)、β-半乳糖苷酶(β-galactosidase)、螢光素酶(luciferase)、鹼性磷酸酯酶(alkaline phosphatase))、化學發光標記、生物素基、由二次報導體識別之預定多肽抗原決定基(例如白胺酸拉鏈對序列、二次抗體之結合位點、金屬結合域、抗原決定基標籤)。在某些實施例中，標記由各種長度之間隔子臂(spacer arm)連接以降低潛在位阻。

如本文所用之術語「生物樣品」包括(但不限於)來自活物(living thing)或先前為活物之任何量之物質。此等活物包括(但不限於)人類、小鼠、猴、大鼠、兔及其他動物。此等物質包括(但不限於)血液、血清、尿、細胞、器官、組織、骨、骨髓、淋巴結及皮膚。

如本文所用之術語「醫藥劑組合物」(或藥劑或藥物)係指當適當投與患者時能夠誘導所要治療效應之化合物、組合物、藥劑或藥物。其未必需要一種以上類型之成分。

術語「治療有效量」係指所確定之可在哺乳動物中產生治療反應之PCSK9抗原結合蛋白的量。此等治療有效量易於由一般技術者確定。

如本文所用之術語「調節劑」為變化或改變分子之活性或功能之化合物。舉例而言，調節劑可致使分子之某一活性或功能之量值相較於在不存在該調節劑下所觀測到之活性或功能之量值增加或降低。在某些實施例中，調節劑為降低分子之至少一種活性或功能之量值的抑制劑。分子之某些例示性活性及功能包括(但不限於)結合親和力、酶促活性及信號轉導。某些例示性抑制劑包括(但不限於)蛋白質、肽、抗體、肽體、碳水化合物或小有機分子。肽體描述於例如美國專利第6,660,843號(對應於PCT申請案第WO 01/83525號)中。

術語「患者」及「個體」可互換使用且包括人類及非人類動物個體以及疾病經正式診斷者、疾病未經正式認定者、接受醫學關注者、處於顯現疾病之風險中者等。

術語「治療(treat)」及「治療(treatment)」包括治療性治療、防治性治療及降低個體將顯現疾病之風險或其他風險因素的應用。治療不需要完全治癒疾病且涵蓋減輕症狀或降低潛伏風險因素之實施例。

術語「預防」不需要100%消除事件之可能性。事實上，其表示在化合物或方法存在下，發生事件之可能性已降低。

標準技術可用於重組DNA、寡核苷酸合成及組織培養及轉型(例如電穿孔、脂質體轉染)。酶促反應及純化技術可根據製造商說明書或如此項技術中通常所達成或如本文所述來執行。前述技術及程序可通常根據此項技術中熟知之習知方法且如本說明書通篇所引用及論述之各種一般性及更具體之參考文獻中所述來執行。參見例如Sambrook等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (第2版，Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))，其出於任何目的以引用的方式併入本文中。除非提供特定定義，否則關於本文所述之分析化學、合成有機化學及醫學及藥物化學使用之命名法及本文所述之分析化學、合成有機化學及醫學及藥物化學之實驗室程序及

技術為此項技術中熟知且通常使用者。標準技術可用於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及傳遞，以及治療患者。

針對PCSK9之抗原結合蛋白

蛋白原轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin型9(PCSK9)為一種涉及於調控低密度脂蛋白受體(LDLR)蛋白之含量之絲胺酸蛋白酶(Horton等人，2007；Seidah及Prat, 2007)。PCSK9為絲胺酸蛋白酶之枯草桿菌蛋白酶(S8)家族中之一種前激素(prohormone)-蛋白原轉化酶(Seidah等人，2003)。一例示性人類PCSK9胺基酸序列呈現為圖1A中之SEQ ID NO: 1(加下劃線表示蛋白質之「前」結構域)及圖1B中之SEQ ID NO: 3(用粗體表示信號序列且加下劃線表示前結構域)。一例示性人類PCSK9編碼序列呈現為SEQ ID NO: 2(圖1B)。如本文所述，PCSK9蛋白亦可包括全長PCSK9蛋白之片段。PCSK9蛋白之結構由兩個小組解析(Cunningham等人，Nature Structural & Molecular Biology, 2007及Piper等人，Structure, 15:1-8, 2007)，該兩篇文獻之全文均以引用的方式併入本文中。PCSK9包括信號序列、N端前結構域、枯草桿菌蛋白酶樣催化域及C端域。

本文提供結合PCSK9(包括人類PCSK9)之抗原結合蛋白(ABP)。在一些實施例中，提供之抗原結合蛋白為包含一或多個如本文所述之互補決定區(CDR)之多肽。在一些抗原結合蛋白中，CDR包埋入「構架」區中，該構架區使CDR定向以便達成CDR之適當抗原結合性質。在一些實施例中，本文提供之抗原結合蛋白可干擾、阻斷、降低或調節PCSK9與LDLR之間的相互作用。此等抗原結合蛋白表示為「中和性」抗原結合蛋白。在一些實施例中，PCSK9與LDLR之間的結合仍會發生，即使抗原結合蛋白具有中和性且與PCSK9結合。舉例而言，在一些實施例中，ABP防止或降低PCSK9對LDLR之不利影響而不阻斷PCSK9上之LDLR結合位點。因此，在一些實施例中，ABP調節或

改變PCSK9引起LDLR降解之能力，而不必阻止PCSK9與LDLR之間的結合相互作用。此等ABP可特定描述為「非競爭性中和性」ABP。在一些實施例中，中和性ABP以阻止PCSK9結合LDLR之定位及/或方式結合PCSK9。此等ABP可特定描述為「競爭性中和性」ABP。以上兩種中和劑均可使個體中存在較大量之游離LDLR，由此引起更多LDLR結合LDL(藉此降低個體中之LDL之量)。反過來，此使個體中存在之血清膽固醇之量降低。

在一些實施例中，本文提供之抗原結合蛋白能夠抑制PCSK9介導之活性(包括結合)。在一些實施例中，結合此等抗原決定基之抗原結合蛋白尤其抑制PCSK9與LDLR之間的相互作用及由PCSK9介導之其他生理效應。在一些實施例中，抗原結合蛋白為針對PCSK9之人類抗體，諸如完全人類抗體。

在一些實施例中，ABP結合PCSK9之催化域。在一些實施例中，ABP結合PCSK9之成熟形式。在一些實施例中，ABP結合於PCSK9之前結構域中。在一些實施例中，ABP選擇性結合PCSK9之成熟形式。在一些實施例中，ABP以使PCSK9不能結合或不能高效結合LDLR之方式結合催化域。在一些實施例中，抗原結合蛋白不結合催化域之c端。在一些實施例中，抗原結合蛋白不結合催化域之n端。在一些實施例中，ABP不結合PCSK9蛋白之n端或c端。在一些實施例中，ABP結合由本文論述之抗體結合之任一抗原決定基。在一些實施例中，此可藉由本文揭示之抗體與其他抗體之間的競爭分析確定。在一些實施例中，ABP結合由表2中所述之一種抗體結合之抗原決定基。在一些實施例中，抗原結合蛋白結合特定構形狀態之PCSK9以便阻止PCSK9與LDLR相互作用。在一些實施例中，ABP結合PCSK9之V域。在一些實施例中，ABP結合PCSK9之V域且阻止(或降低)PCSK9結合LDLR。在一些實施例中，ABP結合PCSK9之V域，而其不阻止(或降

低)PCSK9結合LDLR，ABP防止或降低經由PCSK9介導之對LDLR之不利活性。

本文揭示之抗原結合蛋白具有多種效用。舉例而言，一些抗原結合蛋白適用於特異性結合分析中、親和純化PCSK9(特定言之人類PCSK9)或其配體及用以鑑別具有PCSK9活性之其他拮抗劑之篩選分析中。一些抗原結合蛋白適用於抑制PCSK9與LDLR之結合，或抑制PCSK9介導之活性。

抗原結合蛋白可用於如本文所說明之多種治療性應用中。舉例而言，在一些實施例中，PCSK9抗原結合蛋白適用於治療與PCSK9相關之病狀，諸如膽固醇相關疾病(或「血清膽固醇相關疾病」)，諸如高膽固醇血症，如本文進一步所述。抗原結合蛋白之其他用途包括例如診斷PCSK9相關疾病或病狀及用以確定存在或不存在PCSK9之篩選分析。本文所述之一些抗原結合蛋白適用於治療與PCSK9活性相關之後果、症狀及/或病變。

在一些實施例中，提供之抗原結合蛋白包含一或多個CDR(例如或1、2、3、4、5或6個CDR)。在一些實施例中，抗原結合蛋白包含(a)多肽結構及(b)一或多個插入及/或聯接至該多肽結構之CDR。多肽結構可採用多種不同形式。舉例而言，其可為或包含天然產生之抗體或其片段或變異體之構架，或在本質上可為完全合成的。以下進一步描述各種多肽結構之實例。

在某些實施例中，抗原結合蛋白之多肽結構為抗體或源於抗體，包括(但不限於)單株抗體、雙特異性抗體、微型抗體、域抗體、合成抗體(在本文中有時稱為「抗體模擬物」)、嵌合抗體、人類化抗體、抗體融合物(有時稱為「抗體結合物」)及上述各者各自之部分或片段。在一些情況下，抗原結合蛋白為抗體之免疫片段(例如Fab、Fab'、F $(ab')_2$或scFv)。本文進一步描述並定義各種結構。

本文提供之某些抗原結合蛋白特異性及/或選擇性結合人類PCSK9。在一些實施例中，抗原結合蛋白特異性及/或選擇性結合具有SEQ ID NO: 3之殘基153-692及/或由SEQ ID NO: 3之殘基153-692組成之人類PCSK9蛋白。在一些實施例中，ABP特異性及/或選擇性結合具有SEQ ID NO: 3之殘基31-152及/或由SEQ ID NO: 3之殘基31-152組成之人類PCSK9。在一些實施例中，ABP選擇性結合如圖1A中所述之人類PCSK9蛋白(SEQ ID NO: 1)。在一些實施例中，抗原結合蛋白特異性結合PCSK9蛋白之至少一片段及/或有或無信號序列之全長PCSK9蛋白。

在抗原結合蛋白用於治療性應用之實施例中，抗原結合蛋白可抑制、干擾或調節PCSK9之一或多種生物活性。在一個實施例中，抗原結合蛋白特異性結合人類PCSK9及/或使人類PCSK9與LDLR之結合實質上受到至少約20%-40%、40-60%、60-80%、80-85%或85%以上的抑制(例如藉由在活體外競爭性結合分析中量測結合所得)。本文提供之一些抗原結合蛋白為抗體。在一些實施例中，ABP具有之K_d小(結合更緊密)於10^{-7}、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、10^{-11}、10^{-12}、10^{-13} M。在一些實施例中，ABP阻斷LDLR與PCSK9之結合(D374Y，高親和力變異體)之IC_{50}為小於1 μM、1000 nM至100 nM、100 nM至10 nM、10 nM至1 nM、1000 pM至500 pM、500 pM至200 pM、小於200 pM、200 pM至150 pM、200 pM至100 pM、100 pM至10 pM、10 pM至1 pM。

本發明之抗PCSK9抗體之IgG2重鏈恆定域的一個實例具有如圖3KK之SEQ ID NO: 154所示之胺基酸序列。

本發明之抗PCSK9抗體之IgG4重鏈恆定域的一個實例具有如圖3KK之SEQ ID NO: 155所示之胺基酸序列。

抗PCSK9抗體之κ輕鏈恆定域之一個實例具有如圖3KK之SEQ ID NO: 157所示之胺基酸序列。

抗PCSK9抗體之λ輕鏈恆定域之一個實例具有如圖3KK之SEQ ID NO: 156所示之胺基酸序列。

免疫球蛋白鏈之可變區通常展現相同總體結構，包含相對保守之構架區(FR)由三個高變區(更通常稱為「互補決定區」或CDR)聯接。來自以上提及之各重鏈/輕鏈對之兩個鏈的CDR通常由構架區對準以形成與目標蛋白質(例如PCSK9)上之特定抗原決定基特異性結合之結構。自N端至C端，天然產生之輕鏈可變區與重鏈可變區兩者通常均遵循此等元件之以下順序：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。已設計用於對佔據此等域之各者中之位置的胺基酸指定編號之編號系統。此編號系統定義於Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987及1991, NIH, Bethesda, MD)或Chothia及Lesk, 1987, *J. Mol. Biol.* **196**:901-917；Chothia等人，1989, *Nature* **342**:878-883中。

各種重鏈及輕鏈可變區在本文中提供且描述於圖2A-3JJ及3LL-3BBB中。在一些實施例中，此等可變區各自可連接於以上重鏈及輕鏈恆定區以分別形成完整抗體重鏈及輕鏈。另外，如此產生之重鏈及輕鏈序列各自可經組合以形成完整抗體結構。

提供之抗體之輕鏈及重鏈之一些可變區及其相應胺基酸序列的特定實例概述於表2中。

表2：例示性重鏈及輕鏈可變區

抗體	輕鏈/重鏈 SEQ ID NO
30A4	5/74
3C4	7/85
23B5	9/71
25G4	10/72
31H4	12/67
27B2	13/87
25A7	15/58
27H5	16/52

抗體	輕鏈/重鏈 SEQ ID NO
26H5	17/51
31D1	18/53
20D10	19/48
27E7	20/54
30B9	21/55
19H9	22/56
26E10	23/49
21B12	23/49
17C2	24/57
23G1	26/50
13H1	28/91
9C9	30/64
9H6	31/62
31A4	32/89
1A12	33/65
16F12	35/79
22E2	36/80
27A6	37/76
28B12	38/77
28D6	39/78
31G11	40/83
13B5	42/69
31B12	44/81
3B6	46/60
5H5	421/419
24F7	425/423
22B11	429/427
30F1	433/431
24B9.1	437/435
24B9.2	441/439
20A5.1	445/443
20A5.2	449/447
20E5.1	453/451
20E5.2	457/455
8A3	461/459
11F1	465/463
12H11	469/467
11H4	473/471
11H8	477/475
11G1	481/479
8A1	485/483

此外，表2中所列之例示性可變重鏈各自可與表2中所示之任何例示性可變輕鏈組合以形成抗體。表2展示見於本文揭示之若干抗體中之例示性輕鏈及重鏈對。在一些情況下，抗體包括來自表2中所列者之至少一個可變重鏈及一個可變輕鏈。在其他情況下，抗體含有兩個相同輕鏈及兩個相同重鏈。舉例而言，抗體或抗原結合蛋白可包括重鏈及輕鏈、兩個重鏈、或兩個輕鏈。在一些實施例中，抗原結合蛋白包含(及/或由以下組成)來自表2中所列之至少一個序列之1、2及/或3個重鏈CDR及/或輕鏈CDR(序列之CDR概述於圖2A-3D、及圖3CCC-3JJJ及15A-15D中之其他實施例中)。在一些實施例中，所有6個CDR(來自輕鏈之CDR1-3(CDRL1、CDRL2、CDRL3)及來自重鏈之CDR1-3 (CDRH1、CDRH2及CDRH3))皆為ABP之一部分。在一些實施例中，1、2、3、4、5或5個以上CDR包括在ABP中。在一些實施例中，來自表2中之序列中之CDR的一個重鏈CDR及一個輕鏈CDR包括在ABP中(表2中之序列之CDR概述於圖2A-3D中)。在一些實施例中，其他區段(例如如圖2A-2D、3A-3D及3CCC-3JJJ及15A-15D中之其他實施例中所描述)亦包括在ABP中。表2中指示之重鏈及輕鏈之CDR及FR的實例概述於圖2A-3D(及圖3CCC-3JJJ及15A-15D中之其他實施例)中。視情況選用之輕鏈可變序列(包括CDR1、CDR2、CDR3、FR1、FR2、FR3及FR4)可選自以下序列：5、7、9、10、12、13、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、26、28、30、31、32、33、35、36、37、38、39、40、42、44、46、421、425、429、433、437、441、445、449、453、457、461、465、469、473、477、481及485。視情況選用之重鏈可變序列(包括CDR1、CDR2、CDR3、FR1、FR2、FR3及FR4)可選自以下序列：74、85、71、72、67、87、58、52、51、53、48、54、55、56、49、57、50、91、64、62、89、65、79、80、76、77、78、83、69、81,60、419、423、427、431、435、

439、443、447、451、455、459、463、467、471、475、479及483。在圖2A-3D中之一些條目中，鑑別CDR及FR之序列之變化或替代性邊界。此等替代物用在ABP名稱之後的「v1」加以鑑別。因為大多數此等替代物在實質上為次要的，所以在表中僅顯示具有差異之區段。應瞭解輕鏈或重鏈之其餘區段與其他版面中對於基礎ABP所示者相同。因此，舉例而言，圖2C中之19H9v1與圖2A中之19H9具有相同FR1、CDR1及FR2，唯一差異指示於圖2C中。對於三個核酸序列(ABP 26E10、30B9及31B12)，其他替代性核酸序列提供於圖中。如熟習此項技術者所應瞭解，實際上需要至多一個此種序列用於產生抗體或ABP。實際上，在一些實施例中，僅需要存在特定重鏈或輕鏈核酸中之一者或兩者均無需存在。

在一些實施例中，ABP由可編碼表2中之任何蛋白質序列之核酸序列編碼。

在一些實施例中，ABP選擇性結合PCSK9之結合LDLR之形式(例如分子之自催化形式)。在一些實施例中，抗原結合蛋白不結合催化域之C端(例如最C端5、5-10、10-15、15-20、20-25、25-30、30-40個胺基酸)。在一些實施例中，抗原結合蛋白不結合催化域之N端(例如最N端5、5-10、10-15、15-20、20-25、25-30、30-40個胺基酸)。在一些實施例中，ABP結合PCSK9之成熟形式之胺基酸1-100內的胺基酸。在一些實施例中，ABP結合以下胺基酸內之胺基酸(及/或由以下胺基酸組成之胺基酸序列)：胺基酸31-100、100-200、31-152、153-692、200-300、300-400、452-683、400-500、500-600、31-692、31-449及/或600-692。在一些實施例中，ABP結合催化域。在一些實施例中，中和性及/或非中和性ABP結合前結構域。在一些實施例中，ABP結合催化域與前結構域兩者。在一些實施例中，ABP結合催化域以便阻塞催化域上與前結構域相互作用之區域。在一些實施例中，ABP結

合至催化域中與前結構域相互作用之位置或表面，如Piper等人(Structure 15:1-8 (2007)，其全文據此以引用的方式併入本文中，包括其中之結構表示形式)中所概述。在一些實施例中，ABP結合催化域且限制前結構域之運動性。在一些實施例中，ABP結合催化域而不結合前結構域。在一些實施例中，ABP結合催化域，而不結合前結構域，同時阻止前結構域再定向以允許PCSK9結合LDLR。在一些實施例中，ABP結合於與圍繞Piper等人中之前結構域之殘基149-152之抗原決定基相同的抗原決定基中。在一些實施例中，ABP結合V域上之凹槽(如Piper等人中所概述)。在一些實施例中，ABP結合接近V域上之凹槽之富含組胺酸的區塊(patch)。在一些實施例中，(結合V域之)此等抗體不具有中和性。在一些實施例中，結合V域之抗體具有中和性。在一些實施例中，中和性ABP阻止PCSK9與LDLR結合。在一些實施例中，中和性ABP儘管防止PCSK9降解LDLR，但不阻止PCSK9與LDLR結合(例如ABP 31A4)。在一些實施例中，ABP結合或阻斷Piper等人論文之圖4中所述之至少一個組胺酸。在一些實施例中，ABP阻斷PCSK9中之催化三聯體。

在一些實施例中，相較於野生型PCSK9，抗體選擇性結合變異PCSK9蛋白(例如D374Y)。在一些實施例中，此等抗體對變異體之結合強度為對野生型之結合強度的至少兩倍，且較佳對突變體之結合強度為對野生型之結合強度的2-5、5-10、10-100、100-1000、1000-10,000倍或10,000倍以上(如經由K_d所度量)。在一些實施例中，相較於野生型PCSK9與LDLR相互作用之能力，抗體選擇性抑制變異D374Y PCSK9與LDLR相互作用。在一些實施例中，此等抗體對變異體結合LDLR之能力之阻斷強度大於對野生型之能力之阻斷強度，例如強度為對野生型之至少兩倍，且較佳對突變體之阻斷強度為對野生型之阻斷強度的2-5、5-10、10-100、100-1000倍或1000倍以上(如經

由IC_{50}所度量)。在一些實施例中，抗體以類似程度結合並中和野生型PCSK9與PCSK9變異形式(諸如D374Y)兩者。在一些實施例中，抗體結合PCSK9以阻止LDLR之變異體結合PCSK9。在一些實施例中，LDLR之變異體與人類LDLR至少50%一致。應注意LDLR之變異體為熟習此項技術者所知(例如Brown MS等人，「Calcium cages, acid baths and recycling receptors」 Nature 388: 629-630, 1997)。在一些實施例中，ABP可提昇異型接合子家族性高膽固醇血症(其中存在LDLR之功能喪失型變異體)中之有效LDLR之含量。

在一些實施例中，ABP結合(但不阻斷)與圖1A及/或圖1B中所述之PCSK9形式具有至少50%、50-60%、60-70%、70-80%、80-90%、90-95%、95-99%或99%以上一致性百分比的PCSK9變異體。在一些實施例中，ABP結合(但不阻斷)與圖1A及/或圖1B中所述之PCSK9之成熟形式具有至少50%、50-60%、60-70%、70-80%、80-90%、90-95%、95-99%或99%以上一致性百分比的PCSK9變異體。在一些實施例中，ABP結合並阻止與圖1A及/或圖1B中所述之PCSK9形式具有至少50%、50-60%、60-70%、70-80%、80-90%、90-95%、95-99%或99%以上一致性百分比的PCSK9變異體與LDLR相互作用。在一些實施例中，ABP結合並阻止與圖1B中所述之PCSK9之成熟形式具有至少50%、50-60%、60-70%、70-80%、80-90%、90-95%、95-99%或99%以上一致性百分比的PCSK9變異體與LDLR相互作用。在一些實施例中，PCSK9之變異體為人類變異體，諸如在位置474、E620G及/或E670G處之變異體。在一些實施例中，在位置474處之胺基酸為纈胺酸(如其他人類中)或蘇胺酸(如獼猴及小鼠中)。鑒於本文提供之交叉反應性資料，咸信本發明抗體將易於結合以上變異體。

在一些實施例中，ABP結合由表2中所述之一種抗體結合之抗原決定基。在一些實施例中，抗原結合蛋白結合特定構形狀態之PCSK9

以便阻止PCSK9與LDLR相互作用。

人類化抗原結合蛋白(例如抗體)

如本文所述，針對PCSK9之抗原結合蛋白可包含人類化抗體及/或其部分。該種策略之一重要實際應用為小鼠體液免疫系統之「人類化」。

在某些實施例中，人類化抗體在人類中實質上無免疫原性。在某些實施例中，人類化抗體對目標之親和力與來自該人類化抗體所源於之另一物種之抗體實質上相同。參見例如美國專利5,530,101；美國專利5,693,761；美國專利5,693,762；美國專利5,585,089。

在某些實施例中，鑑別抗體可變域之可經修飾而不減弱抗原結合域之天然親和力，同時降低其免疫原性的胺基酸。參見例如美國專利第5,766,886號及第5,869,619號。

在某些實施例中，藉由此項技術中已知之方法對抗體進行之修飾通常經設計以達成對目標之結合親和力增加及/或降低抗體在接受者中之免疫原性。在某些實施例中，人類化抗體經修飾以消除糖基化位點以增加抗體對其同源抗原之親和力。參見例如Co等人，Mol. Immunol., 30:1361-1367 (1993)。在某些實施例中，使用諸如「再成形(reshaping)」、「超嵌合(hyperchimerization)」或「鑲飾(veneering)/表面重塑(resurfacing)」之技術產生人類化抗體。參見例如Vaswami等人，Annals of Allergy, Asthma, & Immunol. 81:105 (1998)；Roguska等人，Prot. Engineer., 9:895-904 (1996)；及美國專利第6,072,035號。在某些此等實施例中，此等技術通常藉由降低外來殘基之數目來降低抗體免疫原性，但不阻止在重複投與抗體之後的抗個體基因型反應及抗異型反應。降低免疫原性之某些其他方法例如描述於Gilliland等人，J. Immunol., 62(6): 3663-71 (1999)中。

在某些情況下，使抗體人類化會導致抗原結合能力損失。在某

些實施例中，人類化抗體經「回復突變」。在某些此等實施例中，人類化抗體經突變成包括一或多個見於供體抗體中之胺基酸殘基。參見例如Saldanha等人，*Mol Immunol* 36:709-19 (1999)。

在某些實施例中，針對PCSK9之抗體之輕鏈及重鏈可變區的互補決定區(CDR)可移植至來自相同或另一物種之構架區(FR)中。在某些實施例中，針對PCSK9之抗體之輕鏈及重鏈可變區的CDR可移植至共同人類FR中。為產生共同人類FR，在某些實施例中，比對來自若干人類重鏈或輕鏈胺基酸序列之FR以鑑別共同胺基酸序列。在某些實施例中，針對PCSK9之抗體之重鏈或輕鏈的FR經來自不同重鏈或輕鏈之FR置換。在某些實施例中，針對PCSK9之抗體之重鏈及輕鏈之FR中的稀有胺基酸不經置換，而其餘FR胺基酸經置換。稀有胺基酸為在其通常不見於FR中之位置中之特定胺基酸。在某些實施例中，來自針對PCSK9之抗體之經移植可變區可與不同於針對PCSK9之抗體之恆定區的恆定區一起使用。在某些實施例中，經移植可變區為單鏈Fv抗體之一部分。CDR移植例如描述於美國專利第6,180,370號、第6,054,297號、第5,693,762號、第5,859,205號、第5,693,761號、第5,565,332號、第5,585,089號及第5,530,101號中及Jones等人，Nature, 321: 522-525 (1986)；Riechmann等人，Nature, 332: 323-327 (1988)；Verhoeyen等人，Science, 239:1534-1536 (1988)；Winter, FEBS Letts., 430:92-94 (1998)中，其據此出於任何目的以引用的方式併入本文中。

人類抗原結合蛋白(例如抗體)

如本文所述，結合PCSK9之抗原結合蛋白可包含人類(亦即完全人類)抗體及/或其部分。在某些實施例中，提供編碼重鏈及輕鏈免疫球蛋白分子之核苷酸序列及構成重鏈及輕鏈免疫球蛋白分子之胺基酸序列，尤其對應於可變區之序列。在某些實施例中，提供對應於互補

決定區(CDR)之序列，詳言之來自CDR1至CDR3之序列。根據某些實施例，提供表現該種免疫球蛋白分子之融合瘤細胞株。根據某些實施例，提供表現該種單株抗體之融合瘤細胞株。在某些實施例中，融合瘤細胞株係選自表2中所述之至少一種細胞株，例如21B12、16F12及31H4。在某些實施例中，提供針對人類PCSK9之經純化人類單株抗體。

可用人類Ig基因座之較大片段工程改造小鼠抗體產生有缺陷之小鼠品系預期使此等小鼠將在不存在小鼠抗體下產生人類抗體。較大人類Ig片段可保留較大可變基因多樣性以及對抗體產生及表現之適當調控。藉由利用小鼠達成抗體多樣化及選擇以及對人類蛋白質缺乏免疫耐受性之機構，在此等小鼠品系中再生之人類抗體譜系可產生針對任何相關抗原(包括人類抗原)之高親和力完全人類抗體。使用融合瘤技術，可產生並選擇具有所要特異性之抗原特異性人類MAb。某些例示性方法描述於WO 98/24893、美國專利第5,545,807號、EP 546073及EP 546073中。

在某些實施例中，可使用來自除人類以外之物種之恆定區以及人類可變區。

能夠在酵母人工染色體(YAC)中選殖並再構築百萬鹼基大小之人類基因座且將其引入小鼠生殖系中提供一種闡明極大或粗略定位之基因座之功能性組分以及產生適用人類疾病模型的方法。此外，利用此技術使得小鼠基因座經其人類等效物取代可提供對在發育期間人類基因產物之表現及調控、其與其他系統之通訊(communication)、及其在疾病誘發及進展中之牽連的理解。

人類抗體避免一些與具有鼠類或大鼠可變區及/或恆定區之抗體相關的問題。存在此等鼠類或大鼠源性蛋白質可導致抗體之快速清除或可導致患者產生針對抗體之免疫反應。為避免利用鼠類或大鼠源性

抗體，可經由將功能性人類抗體基因座引入齧齒動物、其他哺乳動物或動物中以使得該齧齒動物、其他哺乳動物或動物產生完全人類抗體來產生完全人類抗體。

人類化抗體為儘管最初開始含有不為人類之抗體胺基酸序列，但至少一些此等非人類抗體胺基酸序列已經人類抗體序列置換之彼等抗體。此不同於抗體由人類具有之基因編碼(或能夠由其編碼)之人類抗體。

抗原結合蛋白變異體

提供之其他抗體為以上所列之藉由表2中所示之可變重鏈及可變輕鏈之組合或子部分形成之ABP的變異體且包含各自與表2中之序列之胺基酸序列(整個序列或序列之子部分，例如一或多個CDR)具有至少50%、50-60%、60-70%、70-80%、80-85%、85-90%、90-95%、95-97%、97-99%或99%以上一致性的可變輕鏈及/或可變重鏈。在一些情況下，此等抗體包括至少一個重鏈及一個輕鏈，而在其他情況下，變異形式含有兩個相同輕鏈及兩個相同重鏈(或其子部分)。在一些實施例中，圖2A-3D(及13A-13J及15A-15D中之其他實施例)中之序列比較可用於藉由觀測影響結合之彼等變化及似乎不影響結合之彼等變化來鑑別可經修飾之抗體區段。舉例而言，藉由比較類似序列，可鑑別可經修飾之彼等區段(例如特定胺基酸)及可如何對其進行修飾而仍然保留(或改良)ABP之功能性。在一些實施例中，ABP之變異體包括圖13A 13C、13F、13G、13H、13I及/或13J中所述之彼等共同群組及序列且在圖中鑑別為可變之位置允許變化。圖13A、13C、13F及13G中所示之CDR係基於Chothia方法(基於結構環區之位置，參見例如「Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins」, Bissan Al-Lazikani, Arthur M. Lesk及Cyrus Chothia, *Journal of Molecular Biology*, 273(4): 927-948, 11月7日

(1997))與Kabat方法(基於序列可變性，參見例如*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第五版NIH出版號91-3242, Kabat等人，(1991))之混合組合加以確定。藉由任一方法確定之各殘基包括在最終CDR殘基清單中(且呈現於圖13A、13C、13F及13G中)。圖13H、13I及13J中之CDR藉由單獨Kabat方法獲得。除非另外規定，否則圖13H-13J中之已確定共同序列、CDR及FR將確定並控制圖13中提及之ABP的所指示CDR及FR。

在某些實施例中，抗原結合蛋白包含含有可變區之重鏈，該可變區包含與選自以下至少一種序列之胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 74、85、71、72、67、87、58、52、51、53、48、54、55、56、49、57、50、91、64、62、89、65、79、80、76、77、78、83、69、81及60。在某些實施例中，抗原結合蛋白包含含有可變區之重鏈，該可變區包含與選自以下至少一種序列之胺基酸序列至少95%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 74、85、71、72、67、87、58、52、51、53、48、54、55、56、49、57、50、91、64、62、89、65、79、80、76、77、78、83、69、81及60。在某些實施例中，抗原結合蛋白包含含有可變區之重鏈，該可變區包含與選自以下至少一種序列之胺基酸序列至少99%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 74、85、71、72、67、87、58、52、51、53、48、54、55、56、49、57、50、91、64、62、89、65、79、80、76、77、78、83、69、81及60。

在一些實施例中，抗原結合蛋白包含與來自以下至少一種序列中之CDR的一或多個CDR至少90%、90-95%及/或95-99%一致之序列：SEQ ID NO: 74、85、71、72、67、87、58、52、51、53、48、54、55、56、49、57、50、91、64、62、89、65、79、80、76、77、78、83、69、81及60。在一些實施例中，存在1、2、3、4、5或6個

CDR(各自與以上序列至少90%、90-95%及/或95-99%一致)。

在一些實施例中，抗原結合蛋白包含與來自以下至少一種序列中之FR的一或多個FR至少90%、90-95%及/或95-99%一致之序列：SEQ ID NO: 74、85、71、72、67、87、58、52、51、53、48、54、55、56、49、57、50、91、64、62、89、65、79、80、76、77、78、83、69、81及60。在一些實施例中，存在1、2、3或4個FR(各自與以上序列至少90%、90-95%及/或95-99%一致)。

在某些實施例中，抗原結合蛋白包含含有可變區之輕鏈，該可變區包含與選自以下至少一種序列之胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 5、7、9、10、12、13、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、26、28、30、31、32、33、35、36、37、38、39、40、42、44及46。在某些實施例中，抗原結合蛋白包含含有可變區之輕鏈，該可變區包含與選自以下至少一種序列之胺基酸序列至少95%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 5、7、9、10、12、13、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、26、28、30、31、32、33、35、36、37、38、39、40、42、44及46。在某些實施例中，抗原結合蛋白包含含有可變區之輕鏈，該可變區包含與選自以下至少一種序列之胺基酸序列至少99%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 5、7、9、10、12、13、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、26、28、30、31、32、33、35、36、37、38、39、40、42、44及46。

在一些實施例中，抗原結合蛋白包含與來自以下至少一種序列中之CDR的一或多個CDR至少90%、90-95%及/或95-99%一致之序列：SEQ ID NO: 5、7、9、10、12、13、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、26、28、30、31、32、33、35、36、37、38、39、40、42、44及46。在一些實施例中，存在1、2、3、4、5或6個CDR(各自與以上序列至少90%、90-95%及/或95-99%一致)。

在一些實施例中，抗原結合蛋白包含與來自以下至少一種序列中之FR的一或多個FR至少90%、90-95%及/或95-99%一致之序列：SEQ ID NO: 5、7、9、10、12、13、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、26、28、30、31、32、33、35、36、37、38、39、40、42、44及46。在一些實施例中，存在1、2、3或4個FR(各自與以上序列至少90%、90-95%及/或95-99%一致)。

根據本發明，熟練技術人員將能夠使用熟知技術確定如本文闡述之ABP的適合變異體。在某些實施例中，熟習此項技術者可藉由靶向咸信對活性不重要之區域來鑑別分子之可經改變而不破壞活性之適合區域。在某些實施例中，可鑑別分子之在類似多肽之間保守之殘基及部分。在某些實施例中，甚至可對生物活性或結構重要之區域亦可經保守性胺基酸取代而不破壞生物活性或不會不利影響多肽結構。

另外，熟習此項技術者可回顧鑑別類似多肽中對活性或結構重要之殘基的結構-功能研究。鑒於該種比較，可預測蛋白質中與類似蛋白質中對活性或結構重要之胺基酸殘基相對應之胺基酸殘基的重要性。熟習此項技術者可選擇化學上類似之胺基酸取代此等預測為重要之胺基酸殘基。

熟習此項技術者亦可相對於類似ABP中之結構分析三維結構及胺基酸序列。鑒於此資訊，熟習此項技術者可預測抗體之胺基酸殘基相對於該抗體之三維結構之對準。在某些實施例中，熟習此項技術者可選擇不對預測在蛋白質表面上之胺基酸殘基進行根本變化，因為此等殘基可涉及於與其他分子之重要相互作用中。此外，熟習此項技術者可產生在各所要胺基酸殘基處含有單一胺基酸取代之測試變異體。可接著使用熟習此項技術者已知之活性分析篩選變異體。此等變異體可用於收集關於適合變異體之資訊。舉例而言，若發現特定胺基酸殘基之變化導致活性受破壞、不合乎需要地降低或不適合，則可避免具有

該種變化之變異體。換言之，基於自此等常規實驗收集之資訊，熟習此項技術者可易於確定應避免單獨或與其他突變組合進行進一步取代之胺基酸。

許多科學出版物已致力於預測二級結構。參見Moult J., Curr. Op. in Biotech., 7(4):422-427 (1996)；Chou等人，Biochemistry, 13(2):222-245 (1974)；Chou等人，Biochemistry, 113(2):211-222 (1974)；Chou等人，Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol., 47:45-148 (1978)；Chou等人，Ann. Rev. Biochem., 47:251-276及Chou等人，Biophys. J., 26:367-384 (1979)。此外，電腦程式當前可用於輔助預測二級結構。一種預測二級結構之方法係基於同源模型化。舉例而言，序列一致性大於30%或類似性大於40%之兩個多肽或蛋白質常具有類似結構拓撲。蛋白質結構資料庫(PDB)之新近發展已提供增強之二級結構可預測性，包括多肽或蛋白質結構內之潛在摺疊數目。參見Holm等人，Nucl. Acid. Res., 27(1):244-247 (1999)。已提出(Brenner等人，Curr. Op. Struct. Biol., 7(3):369-376 (1997))既定多肽或蛋白質中之摺疊數目有限且一旦已解析臨界數目之結構，結構預測即將變得明顯更準確。

預測二級結構之其他方法包括「穿線法(threading)」(Jones, D., Curr. Opin. Struct. Biol., 7(3):377-87 (1997)；Sippl等人，Structure, 4(1):15-19 (1996))、「概況分析」(Bowie等人，Science, 253:164-170 (1991)；Gribskov等人，Meth. Enzym., 183:146-159 (1990)；Gribskov等人，Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 84(13):4355-4358 (1987))、及「進化關聯(evolutionary linkage)」(參見Holm，同上(1999)及Brenner，*同上*(1997))。

在某些實施例中，抗原結合蛋白變異體包括糖基化變異體，其中相較於親本多肽之胺基酸序列，糖基化位點之數目及/或類型已經改變。在某些實施例中，相較於天然蛋白質，蛋白質變異體包含較大

或較小數目之N-連接糖基化位點。N-連接糖基化位點由Asn-X-Ser或Asn-X-Thr序列表徵，其中指定為X之胺基酸殘基可為除脯胺酸之外之任何胺基酸殘基。用以產生此序列之胺基酸殘基之取代提供添加N-連接碳水化合物鏈之潛在新位點。或者，消除此序列之取代將移除現有N-連接碳水化合物鏈。亦提供N-連接碳水化合物鏈之重排，其中消除一或多個N-連接糖基化位點(通常為天然產生者)且產生一或多個新N-連接位點。其他較佳抗體變異體包括半胱胺酸變異體，其中相較於親本胺基酸序列，一或多個半胱胺酸殘基經缺失或經取代成另一胺基酸(例如絲胺酸)。當抗體諸如在分離不溶性包涵體之後必須再摺疊成生物活性構形時，半胱胺酸變異體可為適用的。半胱胺酸變異體通常含有比天然蛋白質少的半胱胺酸殘基，且通常具有偶數個半胱胺酸殘基以使由未配對半胱胺酸所致之相互作用最小。

根據某些實施例，胺基酸取代為以下取代：(1)降低對蛋白水解之敏感性之取代，(2)降低對氧化之敏感性之取代，(3)改變形成蛋白質複合物之結合親和力之取代，(4)改變結合親和力之取代，及/或(4)賦予或改進此等多肽之其他物理化學或功能性質之取代。根據某些實施例，單一或多個胺基酸取代(在某些實施例中為保守性胺基酸取代)可於天然產生之序列中進行(在某些實施例中，在多肽之形成分子間接觸之域外部的部分中進行)。在某些實施例中，保守性胺基酸取代通常可不實質上改變親本序列之結構特徵(例如置換胺基酸不應傾向於打斷親本序列中存在之螺旋，或破壞表徵親本序列之其他類型之二級結構)。技術公認之多肽二級及三級結構之實例描述於*Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton編，W. H. Freeman and Company, New York (1984))；*Introduction to Protein Structure* (C. Branden及J. Tooze編，Garland Publishing, New York, N.Y. (1991))；及Thornton等人，Nature, 354:105 (1991)中，其各自以引用的方式併入

本文中。

在一些實施例中，變異體為本文揭示之ABP之核酸序列的變異體。熟習此項技術者應瞭解以上論述可用於鑑別、評估及產生ABP蛋白質變異體以及可編碼彼等蛋白質變異體之核酸序列。因此，涵蓋編碼彼等蛋白質變異體之核酸序列(以及編碼表2中之ABP但不同於本文明確揭示者之核酸序列)。舉例而言，ABP變異體可與SEQ ID NO: 152、153、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151所述之至少一個核酸序列或由SEQ ID NO: 152、153、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150及151之核酸序列編碼之至少一至六個(及其各種組合)CDR具有至少80%、80-85%、85-90%、90-95%、95-97%、97-99%或99%以上一致性。

在一些實施例中，若編碼特定ABP之核酸序列(或核酸序列本身)可在嚴格條件下與編碼表2中之蛋白質之任何核酸序列(諸如(但不限於)SEQ ID NO: 152、153、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、

148、149、150及151)選擇性雜交，則抗體(或編碼其之核酸序列)為變異體。在一個實施例中，適合中等嚴格條件包括於5×SSC；0.5% SDS；1.0 mM EDTA(pH 8:0)中預洗滌；用5×SSC在50℃-65℃下雜交隔夜或若存在交叉物種同源性，則用0.5×SSC在45℃下雜交；隨後在65℃下持續20分鐘用含有0.1% SDS之2×SSC、0.5×SSC及0.2×SSC之各者洗滌兩次。此等雜交DNA序列亦在本發明之範疇內，歸因於密碼簡併性，編碼由雜交DNA序列編碼之抗體多肽之核苷酸序列及由此等核酸序列編碼之胺基酸序列亦在本發明之範疇內。在一些實施例中，CDR之變異體包括與以上指示之序列內之一或多個CDR(個別CDR可易於根據圖2A-3D及圖3CCC-3JJJ及15A-15D中之其他實施例確定)雜交之核酸序列及由彼等序列編碼之胺基酸序列。在此情形下提及之片語「選擇性雜交」意謂可偵測及選擇性結合。本發明之聚核苷酸、寡聚核苷酸及其片段在使與非特異性核酸之可偵測結合之可觀量最小之雜交及洗滌條件下與核酸股選擇性雜交。高嚴格性條件可用於達成如此項技術中已知及本文論述之選擇性雜交條件。一般而言，本發明之聚核苷酸、寡核苷酸及片段與相關核酸序列之間的核酸序列同源性將為至少80%，且更通常具有較佳遞增之同源性，即至少85%、90%、95%、99%及100%。若兩個胺基酸序列之間存在部分或完全一致性，則該兩個胺基酸序列同源。舉例而言，85%同源性意謂當比對兩個序列以達成最大匹配時，有85%之胺基酸一致。在最大化匹配中允許存在空隙(在所匹配之兩個序列之任一者中)；空隙長度較佳為5或5以下，其中2或2以下更佳。或者且較佳地，使用具有突變資料矩陣之程式ALIGN及6或6以上之空隙罰分，若兩個蛋白質序列(或源於其之長度為至少30個胺基酸之多肽序列)具有5以上之比對分值(以標準偏差單位計)，則其為同源的，如此術語在本文中所使用。參見Dayhoff, M. O., Atlas of Protein Sequence and Structure，第101-110頁(第5卷，

National Biomedical Research Foundation (1972))及此卷之增刊2，第1-10頁。更佳地，當使用ALIGN程式進行最佳比對時，若兩個序列或其部分之胺基酸一致性大於或等於50%，則該兩個序列或其部分同源。術語「對應於」在本文中用於意謂聚核苷酸序列與參照聚核苷酸序列之全部或一部分同源(亦即一致，不嚴格地與進化有關)，或意謂多肽序列與參照多肽序列一致。相比而言，術語「與...互補」在本文中用於意謂互補序列與參照聚核苷酸序列之全部或一部分同源。舉例而言，核苷酸序列「TATAC」對應於參照序列「TATAC」且與參照序列「GTATA」互補。

製備抗原結合蛋白(例如抗體)

在某些實施例中，抗原結合蛋白(諸如抗體)係藉由用抗原(例如PCSK9)免疫產生。在某些實施例中，抗體可藉由用全長PCSK9、可溶形式之PCSK9、單獨催化域、圖1A中所示之成熟形式之PCSK9、剪接變異形式之PCSK9或其片段免疫產生。在某些實施例中，本發明抗體可為多株或單株抗體，及/或可為重組抗體。在某些實施例中，本發明抗體為例如藉由對能夠產生人類抗體之轉殖基因動物進行免疫所製備之人類抗體(參見例如PCT公開申請案第W0 93/12227號)。

在某些實施例中，某些策略可用於操縱抗體之固有性質，諸如抗體對其目標之親和力。此等策略包括(但不限於)使用編碼抗體之聚核苷酸分子之位點特異性突變誘發或隨機突變誘發以產生抗體變異體。在某些實施例中，此產生之後篩選展現所要變化，例如親和力增加或減小之抗體變異體。

在某些實施例中，突變誘發策略中所靶向之胺基酸殘基為CDR中之胺基酸殘基。在某些實施例中，靶向可變域之構架區中之胺基酸。在某些實施例中，此等構架區已顯示有助於某些抗體之目標結合性質。參見例如Hudson, Curr. Opin. Biotech., 9:395-402 (1999)及其中之

參考文獻。

在某些實施例中，較小且更有效篩選之抗體變異體文庫係藉由將隨機或定點突變誘發限制於CDR中之高突變位點而產生，該等位點為對應於在體細胞親和力成熟過程期間傾向於突變之區域之位點。參見例如Chowdhury及Pastan, Nature Biotech., 17: 568-572 (1999)及其中之參考文獻。在某些實施例中，某些類型之DNA元件可用於鑑別高突變位點，包括(但不限於)某些直接及反轉重複序列、某些共同序列、某些二級結構及某些回文序列(palindrome)。舉例而言，可用於鑑別高突變位點之此等DNA元件包括(但不限於)依次包含嘌呤(A或G)、鳥嘌呤(G)、嘧啶(C或T)、腺苷或胸苷(A或T)之四鹼基序列(亦即A/G-G-C/T-A/T)。可用於鑑別高突變位點之DNA元件之另一實例為絲胺酸密碼子A-G-C/T。

製備完全人類ABP(例如抗體)

在某些實施例中，使用噬菌體呈現技術來產生單株抗體。在某些實施例中，此等技術產生完全人類單株抗體。在某些實施例中，編碼單一Fab或Fv抗體片段之聚核苷酸在噬菌體粒子之表面上表現。參見例如Hoogenboom等人，J. Mol. Biol., 227: 381 (1991)；Marks等人，*J Mol Biol* 222: 581 (1991)；美國專利第5,885,793號。在某些實施例中，「篩選」噬菌體以鑑別對目標具有親和力之彼等抗體片段。因此，某些此等過程經由在絲狀噬菌體之表面上呈現抗體片段譜系，隨後根據噬菌體與目標之結合選擇噬菌體來模擬免疫選擇。在某些此等程序中，分離高親和力功能性中和性抗體片段。在某些此等實施例(以下更詳細論述)中，藉由自周邊血液淋巴細胞選殖天然重排之人類V基因來產生人類抗體之完整基因譜系。參見例如Mullinax等人，Proc Natl Acad Sci (USA), 87: 8095-8099 (1990)。

根據某些實施例，利用轉殖基因小鼠製備本發明抗體，該轉殖

基因小鼠已嵌入相當多部分之產生人類抗體之基因組但在內源性鼠類抗體之生產上有缺陷。此等小鼠因而能夠產生人類免疫球蛋白分子及抗體且在鼠類免疫球蛋白分子及抗體之生產上有缺陷。用於達成此結果之技術揭示於本文說明書中揭示之專利、申請案及參考文獻中。在某些實施例中，可採用諸如PCT公開申請案第WO 98/24893號或Mendez等人，Nature Genetics, 15:146-156 (1997)中揭示之方法，該申請案及文獻據此出於任何目的以引用的方式併入本文中。

一般而言，對PCSK9具有特異性之完全人類單株ABP(例如抗體)可如下方法產生。由含有人類免疫球蛋白基因之轉殖基因小鼠接受相關抗原(例如PCSK9)免疫接種，自該小鼠獲得表現抗體之淋巴細胞(諸如B細胞)。此等回收細胞與骨髓型細胞株融合，以製備永生融合瘤細胞株，且篩選並選擇此等融合瘤細胞株，以鑑別產生對相關抗原具有特異性之抗體之融合瘤細胞株。在某些實施例中，提供可產生對PCSK9具有特異性之抗體之融合瘤細胞株的製法。

在某些實施例中，藉由在活體外將人類脾細胞(B細胞或T細胞)暴露於抗原，接著將經暴露之細胞於免疫功能受損之小鼠(例如SCID或nod/SCID)中復原，來產生完全人類抗體。參見例如Brams等人，J.Immunol. 160: 2051-2058 (1998)；Carballido等人，Nat. Med., 6: 103-106 (2000)。在某些此等方法中，將人類胎兒組織移植入SCID小鼠(SCID-hu)中會引起長期血細胞生成及人類T細胞發育。參見例如McCune等人，Science, 241:1532-1639 (1988)；Ifversen等人，Sem. Immunol., 8:243-248 (1996)。在某些情況下，此等嵌合小鼠中之體液免疫反應依賴於動物中人類T細胞之共同發育。參見例如Martensson等人，Immunol., 83:1271-179 (1994)。在某些方法中，將人類周邊血液淋巴細胞移植入SCID小鼠中。參見例如Mosier等人，Nature, 335:256-259 (1988)。在某些此等實施例中，當此等移植細胞用激活

劑(priming agent)(諸如葡萄球菌腸毒素A(Staphylococcal Enterotoxin A，SEA))或抗人類CD40單株抗體處理時，偵測到較高B細胞產量。參見例如Martensson等人，Immunol., 84: 224-230 (1995)；Murphy等人，Blood, 86:1946-1953 (1995)。

因此，在某些實施例中，完全人類抗體可藉由在宿主細胞中表現重組DNA或藉由在融合瘤細胞中表現來產生。在其他實施例中，可使用本文所述之噬菌體呈現技術產生抗體。

經由利用如本文所述之XenoMouse®技術製備本文所述之抗體。此等小鼠因而能夠產生人類免疫球蛋白分子及抗體且鼠類免疫球蛋白分子及抗體之產生有缺陷。用於達成上述目的之技術揭示於本文先前技術章節中揭示之專利、申請案及參考文獻中。然而，特定言之，轉殖基因產生小鼠及由其產生抗體之一較佳實施例揭示於以下文獻中：1996年12月3日申請之美國專利申請案第08/759,620號及1998年6月11日公開之國際專利申請案第WO 98/24893號及2000年12月21日公開之WO 00/76310中，其揭示內容據此以引用的方式併入本文中。亦參見Mendez等人，Nature Genetics, 15:146-156 (1997)，其揭示內容據此以引用的方式併入本文中。

經由使用此技術，已產生針對多種抗原之完全人類單株抗體。基本上，小鼠之XenoMouse®品系用相關抗原(例如PCSK9)免疫，自超免疫小鼠回收淋巴細胞(諸如B細胞)，且使回收之淋巴細胞與骨髓型細胞株融合以製備永生融合瘤細胞株。篩選並選擇此等融合瘤細胞株以鑑別產生對相關抗原具有特異性之抗體之融合瘤細胞株。本文提供產生會產生對PCSK9具有特異性之抗體之多個融合瘤細胞株的方法。另外，本文提供對由此等細胞株產生之抗體之表徵，包括此等抗體之重鏈及輕鏈之核苷酸及胺基酸序列分析。

小鼠之XenoMouse®品系之產生進一步論述及描述於以下文獻

中：1990年1月12日申請之美國專利申請案第07/466,008號、1990年11月8日申請之美國專利申請案第07/610,515號、1992年7月24日申請之美國專利申請案第07/919,297號、1992年7月30日申請之美國專利申請案第07/922,649號、1993年3月15日申請之美國專利申請案第08/031,801號、1993年8月27日申請之美國專利申請案第08/112,848號、1994年4月28日申請之美國專利申請案第08/234,145號、1995年1月20日申請之美國專利申請案第08/376,279號、1995年4月27日申請之美國專利申請案第08/430,938號、1995年6月5日申請之美國專利申請案第08/464,584號、1995年6月5日申請之美國專利申請案第08/464,582號、1995年6月5日申請之美國專利申請案第08/463,191號、1995年6月5日申請之美國專利申請案第08/462,837號、1995年6月5日申請之美國專利申請案第08/486,853號、1995年6月5日申請之美國專利申請案第08/486,857號、1995年6月5日申請之美國專利申請案第08/486,859號、1995年6月5日申請之美國專利申請案第08/462,513號、1996年10月2日申請之美國專利申請案第08/724,752號、1996年12月3日申請之美國專利申請案第08/759,620號、2001年11月30日申請之美國公開案2003/0093820及美國專利第6,162,963號、第6,150,584號、第6,114,598號、第6,075,181號及第5,939,598號、及日本專利第3 068 180 B2號、第3 068 506 B2號及第3 068 507 B2號。亦參見1996年6月12日授予公開之歐洲專利第EP 0463 151 B1號、1994年2月3日公開之國際專利申請案第WO 94/02602號、1996年10月31日公開之國際專利申請案第WO 96/34096號、1998年6月11日公開之WO 98/24893、2000年12月21日公開之WO 00/76310。以上引用之專利、申請案及參考文獻各自之揭示內容據此以全文引用的方式併入本文中。

在一替代性方法中，包括GenPharm International, Inc.在內之其他人利用「小基因座(minilocus)」方法。在小基因座方法中，經由包括

來自Ig基因座之片段(個別基因)來模擬外源性Ig基因座。因此，一或多個V_H基因、一或多個D_H基因、一或多個J_H基因、μ恆定區及通常第二恆定區(較佳γ恆定區)形成為插入動物中之構築體。此方法描述於以下文獻中：屬於Surani等人之美國專利第5,545,807號；及皆屬於Lonberg及Kay之美國專利第5,545,806號、第5,625,825號、第5,625,126號、第5,633,425號、第5,661,016號、第5,770,429號、第5,789,650號、第5,814,318號、第5,877,397號、第5,874,299號及第6,255,458號；屬於Krimpenfort及Berns之美國專利第5,591,669號及第6,023.010號；屬於Berns等人之美國專利第5,612,205號、第5,721,367號及第5,789,215號；及屬於Choi及Dunn之美國專利第5,643,763號；及1990年8月29日申請之GenPharm國際美國專利申請案第07/574,748號、1990年8月31日申請之第07/575,962號、1991年12月17日申請之第07/810,279號、1992年3月18日申請之第07/853,408號、1992年6月23日申請之第07/904,068號、1992年12月16日申請之第07/990,860號、1993年4月26日申請之第08/053,131號、1993年7月22日申請之第08/096,762號、1993年11月18日申請之第08/155,301號、1993年12月3日申請之第08/161,739號、1993年12月10日申請之第08/165,699號、1994年3月9日申請之第08/209,741號，其揭示內容據此以引用的方式併入本文中。亦參見歐洲專利第0 546 073 B1號、國際專利申請案第WO 92/03918號、第WO 92/22645號、第WO 92/22647號、第WO 92/22670號、第WO 93/12227號、第WO 94/00569號、第WO 94/25585號、第WO 96/14436號、第WO 97/13852號及第WO 98/24884號及美國專利第5,981,175號，其揭示內容據此以全文引用的方式併入本文中。另外參見Taylor等人，1992；Chen等人，1993；Tuaillon等人，1993；Choi等人，1993；Lonberg等人，(1994)；Taylor等人，(1994)；及Tuaillon等人，(1995)；Fishwild等人，(1996)，其揭示內

容據此以全文引用的方式併入本文中。

Kirin亦已證明可由已經由微細胞融合引入染色體之較大片段或整個染色體之小鼠產生人類抗體。參見歐洲專利申請案第773 288號及第843 961號，其揭示內容據此以引用的方式併入本文中。另外，已產生KM™小鼠，其為Kirin之Tc小鼠與Medarex之小基因座(Humab)小鼠雜交育種之結果。此等小鼠具有Kirin小鼠之人類IgH轉殖染色體及Genpharm小鼠之κ鏈轉殖基因(Ishida等人，Cloning Stem Cells, (2002) 4:91-102)。

人類抗體亦可藉由活體外方法獲得。適合實例包括(但不限於)噬菌體呈現(CAT、Morphosys、Dyax、Biosite/Medarex、Xoma、Symphogen、Alexion(先前為Proliferon)、Affimed)、核糖體呈現(CAT)、酵母呈現及類似方法。

在一些實施例中，本文所述之抗體具有人類IgG4重鏈以及IgG2重鏈。抗體亦可為其他人類同型，包括IgG1。抗體具有高親和力，當藉由各種技術量測時，通常具有約10^{-6}至約10^{-13} M或10^{-13} M以下之Kd。

如應瞭解，抗體可於除融合瘤細胞株以外之細胞株中表現。編碼特定抗體之序列可用於轉型適合哺乳動物宿主細胞。可藉由將聚核苷酸引入宿主細胞中之任何已知方法進行轉型，方法包括例如將聚核苷酸封裝於病毒中(或封裝於病毒載體中)且用病毒(或載體)或藉由此項技術中已知之轉染程序轉導宿主細胞，如美國專利第4,399,216號、第4,912,040號、第4,740,461號及第4,959,455號所例示(該等專利據此以引用的方式併入本文中)。所用轉型程序視欲轉型之宿主而定。用於將異源聚核苷酸引入哺乳動物細胞中之方法在此項技術中為熟知的且包括葡聚糖介導之轉染、磷酸鈣沈澱、凝聚胺(polybrene)介導之轉染、原生質體融合、電穿孔、將聚核苷酸囊封於脂質體中及將DNA直

接顯微注射於核中。

可用作表現宿主之哺乳動物細胞株在此項技術中為熟知的且包括許多可自美國菌種保存中心(American Type Culture Collection，ATCC)獲得之永生化細胞株，包括(但不限於)中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、HeLa細胞、幼小倉鼠腎(BHK)細胞、猴腎細胞(COS)、人類肝細胞癌細胞(例如Hep G2)、人類上皮腎293細胞及許多其他細胞株。經由確定哪些細胞株具有高表現量且產生具有組成性PCSK9結合性質之抗體來選擇特別較佳之細胞株。

在某些實施例中，藉由至少一種以下融合瘤產生抗體及/或ABP：21B12、31H4、16F12、表2中列出或實例中揭示之任何其他融合瘤。在某些實施例中，抗原結合蛋白結合PCSK9之解離常數(K_D)為小於約1 nM，例如1000 pM至100 pM、100 pM至10 pM、10 pM至1 pM、及/或1 pM至0.1 pM或0.1 pM以下。

在某些實施例中，抗原結合蛋白包含以下至少一種同型之免疫球蛋白分子：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgE、IgA、IgD及IgM同型。在某些實施例中，抗原結合蛋白包含人類κ輕鏈及/或人類重鏈。在某些實施例中，重鏈為IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgE、IgA、IgD或IgM同型。在某些實施例中，抗原結合蛋白已經選殖以在哺乳動物細胞中表現。在某些實施例中，抗原結合蛋白包含除以下同型之恆定區之任一者以外的恆定區：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgE、IgA、IgD及IgM同型。

在某些實施例中，抗原結合蛋白包含人類λ輕鏈及人類IgG2重鏈。在某些實施例中，抗原結合蛋白包含人類λ輕鏈及人類IgG4重鏈。在某些實施例中，抗原結合蛋白包含人類λ輕鏈及人類IgG1、IgG3、IgE、IgA、IgD或IgM重鏈。在其他實施例中，抗原結合蛋白包含人類κ輕鏈及人類IgG2重鏈。在某些實施例中，抗原結合蛋白包

含人類κ輕鏈及人類IgG4重鏈。在某些實施例中，抗原結合蛋白包含人類κ輕鏈及人類IgG1、IgG3、IgE、IgA、IgD或IgM重鏈。在某些實施例中，抗原結合蛋白包含抗體之可變區連接於既不為IgG2同型之恆定區亦不為IgG4同型之恆定區的恆定區。在某些實施例中，抗原結合蛋白已經選殖以在哺乳動物細胞中表現。

在某些實施例中，對來自融合瘤株系21B12、31H4及16F12中之至少一者之抗體的重鏈及輕鏈進行保守性修飾(及對編碼核苷酸進行相應修飾)將產生功能及化學特徵類似於來自融合瘤株系21B12、31H4及16F12之抗體的針對PCSK9的抗體。相反，在某些實施例中，針對PCSK9之抗體之功能及/或化學特徵的實質性改變可藉由選擇重鏈及輕鏈之胺基酸序列中之取代來達成，該等取代對維持(a)取代區域中之分子骨架之結構，例如呈片或螺旋構形；(b)分子在目標位點處之電荷或疏水性；或(c)側鏈體積之影響顯著不同。

舉例而言，「保守性胺基酸取代」可涉及用非天然殘基取代天然胺基酸殘基以使對彼位置處之胺基酸殘基之極性或電荷具有極少影響或無影響。此外，多肽中之任何天然殘基亦可經丙胺酸取代，如先前對於「丙胺酸掃描突變誘發」所述。

所要胺基酸取代(無論保守或非保守)可由熟習此項技術者在需要此等取代時確定。在某些實施例中，胺基酸取代可用於鑑別針對PCSK9之抗體之重要殘基或增加或減小如本文所述之抗體對PCSK9的親和力。

在某些實施例中，本發明抗體可於除融合瘤細胞株以外之細胞株中表現。在某些實施例中，編碼特定抗體之序列可用於轉型適合哺乳動物宿主細胞。根據某些實施例，可藉由將聚核苷酸引入宿主細胞中之任何已知方法進行轉型，方法包括例如將聚核苷酸封裝於病毒中(或封裝於病毒載體中)且用病毒(或載體)或藉由此項技術中已知之轉

染程序轉導宿主細胞，如美國專利第4,399,216號、第4,912,040號、第4,740,461號及第4,959,455號所例示(該等專利據此出於任何目的以引用的方式併入本文中)。在某些實施例中，所用轉型程序可視欲轉型之宿主而定。用於將異源聚核苷酸引入哺乳動物細胞中之方法在此項技術中為熟知的且包括(但不限於)葡聚糖介導之轉染、磷酸鈣沈澱、凝聚胺介導之轉染、原生質體融合、電穿孔、將聚核苷酸囊封於脂質體中及將DNA直接顯微注射於核中。

可用作表現宿主之哺乳動物細胞株在此項技術中為熟知的且包括(但不限於)許多可自美國菌種保存中心(ATCC)獲得之永生化細胞株，包括(但不限於)中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、HeLa細胞、幼小倉鼠腎(BHK)細胞、猴腎細胞(COS)、人類肝細胞癌細胞(例如Hep G2)及許多其他細胞株。在某些實施例中，可經由確定哪些細胞株具有高表現量且產生具有組成性HGF結合性質之抗體來選擇細胞株。適用於哺乳動物宿主細胞之表現載體為熟知的。

在某些實施例中，抗原結合蛋白包含一或多種多肽。在某些實施例中，多種表現載體/宿主系統之任一者可用於表現編碼包含一或多種ABP組分或ABP本身之多肽之聚核苷酸分子。此等系統包括(但不限於)微生物，諸如用重組噬菌體、質體或黏質體DNA表現載體轉型之細菌；用酵母表現載體轉型之酵母；用病毒表現載體(例如桿狀病毒)感染之昆蟲細胞系統；用病毒表現載體(例如花椰菜嵌紋病毒(cauliflower mosaic virus)CaMV、菸草嵌紋病毒(tobacco mosaic virus)TMV)轉染或用細菌表現載體(例如Ti或pBR322質體)轉型之植物細胞系統；或動物細胞系統。

在某些實施例中，包含一或多種ABP組分或ABP本身之多肽於酵母中重組表現。某些此等實施例遵循製造商說明書使用市售表現系統，例如畢赤酵母(*Pichia*)表現系統(Invitrogen, San Diego, CA)。在某

些實施例中，該種系統依賴於前原α序列引導分泌。在某些實施例中，插入物之轉錄由醇氧化酶(AOX1)啟動子在由甲醇誘導後驅動。

在某些實施例中，包含一或多種ABP組分或ABP本身之分泌型多肽係自酵母生長培養基純化。在某些實施例中，用於自酵母生長培養基純化多肽之方法與用於自細菌及哺乳動物細胞上清液純化多肽之方法相同。

在某些實施例中，將編碼包含一或多種ABP組分或ABP本身之多肽之核酸選殖入桿狀病毒表現載體，諸如pVL1393(PharMingen, San Diego, CA)。在某些實施例中，該種載體可根據製造商說明書(PharMingen)用於在sF9無蛋白質培養基中感染草地黏蟲(*Spodoptera frugiperda*)細胞且產生重組多肽。在某些實施例中，使用肝素-瓊脂糖(heparin-Sepharose)管柱(Pharmacia)自此培養基純化並濃縮多肽。

在某些實施例中，包含一或多種ABP組分或ABP本身之多肽於昆蟲系統中表現。用於多肽表現之某些昆蟲系統為熟習此項技術者所熟知。在一個此類系統中，加洲苜蓿夜蛾核型多角體病毒(*Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus，AcNPV)用作在草地黏蟲細胞中或在粉紋夜蛾(*Trichoplusia*)幼蟲中表現外來基因之載體。在某些實施例中，編碼多肽之核酸分子可插入病毒之非必需基因中，例如插入多角體蛋白(polyhedrin)基因內，且置於啟動子對彼基因之控制下。在某些實施例中，成功插入核酸分子將致使非必需基因不活化。在某些實施例中，彼不活化會產生可偵測特徵。舉例而言，多角體蛋白基因之不活化導致產生之病毒缺乏鞘蛋白(coat protein)。

在某些實施例中，重組病毒可用於感染草地黏蟲細胞或粉紋夜蛾幼蟲。參見例如Smith等人，J. Virol., 46: 584 (1983)；Engelhard等人，Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 91: 3224-7 (1994)。

在某些實施例中，於細菌細胞中製備之包含一或多種ABP組分或

ABP本身之多肽在細菌中以不溶性包涵體形式產生。在某些實施例中，包含此等包涵體之宿主細胞藉由離心收集；於0.15 M NaCl、10 mM Tris(pH 8)、1 mM EDTA中洗滌；且用0.1 mg/ml溶菌酶(lysozyme)(Sigma, St. Louis, MO)在室溫下處理15分鐘。在某些實施例中，藉由音波處理使溶解產物澄清，且藉由在12,000×g下離心10分鐘來集結細胞碎片。在某些實施例中，將含有多肽之集結粒再懸浮於50 mM Tris(pH 8)及10 mM EDTA中；經50%甘油層化；且在6000×g下離心30分鐘。在某些實施例中，彼集結粒可再懸浮於不含Mg^{++}及Ca^{++}之標準磷酸鹽緩衝鹽水溶液(PBS)中。在某些實施例中，藉由使再懸浮集結粒於變性SDS聚丙烯醯胺凝膠中份化來進一步純化多肽(參見例如Sambrook等人，同上)。在某些實施例中，該種凝膠可浸泡於0.4 M KCl中以觀測蛋白質，其可經切除並於缺乏SDS之凝膠操作緩衝液中進行電溶離。根據某些實施例，麩胱甘肽(Glutathione)-S-轉移酶(GST)融合蛋白於細菌中以可溶性蛋白質形式產生。在某些實施例中，使用GST純化模組(Pharmacia)純化此GST融合蛋白。

在某些實施例中，需要「再摺疊」某些多肽，例如包含一或多種ABP組分或ABP本身之多肽。在某些實施例中，此等多肽係使用本文論述之某些重組系統產生。在某些實施例中，多肽經「再摺疊」及/或氧化以形成所要三級結構及/或產生二硫鍵。在某些實施例中，此結構及/或鍵與多肽之某一生物活性相關。在某些實施例中，再摺疊係使用此項技術中已知之許多程序中之任一者達成。例示性方法包括(但不限於)在離液劑存在下將溶解之多肽試劑暴露於通常在7以上之pH值。一例示性離液劑為胍。在某些實施例中，再摺疊/氧化溶液亦含有還原劑及彼還原劑之氧化形式。在某些實施例中，還原劑及其氧化形式以將產生允許進行二硫化物改組之特定氧化還原電位之比率存在。在某些實施例中，此改組允許形成半胱胺酸橋。例示性氧化還原

對(redox couple)包括(但不限於)半胱胺酸/胱胺、麩胱甘肽/二硫基雙GSH、氯化銅、二硫蘇糖醇(dithiothreitol)DTT/二噻烷(dithiane)DTT、及2-巯基乙醇(bME)/二硫-bME。在某些實施例中，使用共溶劑來增加再摺疊效率。例示性共溶劑包括(但不限於)甘油、各種分子量之聚乙二醇、及精胺酸。

在某些實施例中，實質上純化包含一或多種ABP組分或ABP本身之多肽。某些蛋白質純化技術為熟習此項技術者所知。在某些實施例中，蛋白質純化涉及多肽部分與非多肽部分之粗略份化。在某些實施例中，使用層析及/或電泳技術純化多肽。例示性純化方法包括(但不限於)用硫酸銨沈澱；用PEG沈澱；免疫沈澱；熱變性之後離心；層析，包括(但不限於)親和層析(例如蛋白質-A-瓊脂糖)、離子交換層析、排阻層析及逆相層析；凝膠過濾；羥基磷灰石(hydroxyapatite)層析；等電聚焦；聚丙烯醯胺凝膠電泳；及此等及其他技術之組合。在某些實施例中，藉由快速蛋白質液相層析或藉由高壓液相層析(HPLC)純化多肽。在某些實施例中，純化步驟可加以變化或某些步驟可省略，且仍然獲得適於製備實質上經純化之多肽之方法。

在某些實施例中，定量多肽製劑之純化程度。定量純化程度之某些方法為熟習此項技術者所知。某些例示性方法包括(但不限於)藉由SDS/PAGE分析測定製劑之特定結合活性並評估製劑內之多肽之量。評估多肽製劑之純化量之某些例示性方法包含計算製劑之結合活性並將其與初始提取物之結合活性比較。在某些實施例中，該種計算之結果表示為「純化倍數」。用於表示結合活性之量之單位視所進行之特定分析而定。

在某些實施例中，部分純化包含一或多種ABP組分或ABP本身之多肽。在某些實施例中，部分純化可藉由使用較少純化步驟或藉由利用相同一般性純化流程之不同形式來達成。舉例而言，在某些實施例

中，利用HPLC裝置進行之陽離子交換管柱層析將通常產生大於利用低壓層析系統之相同技術的「純化倍數」。在某些實施例中，產生較低純化程度之方法可在多肽之總回收率或維持多肽之結合活性方面具有優勢。

在某些情況下，多肽之電泳遷移在不同SDS/PAGE條件下有時可顯著不同。參見例如Capaldi等人，Biochem. Biophys. Res. Comm., 76: 425 (1977)。應瞭解在不同電泳條件下，純化或部分純化之多肽之表觀分子量可不同。

例示性抗原決定基

提供抗PCSK9抗體所結合之抗原決定基。在一些實施例中，由當前揭示之抗體結合之抗原決定基特別適用。在一些實施例中，結合由本文所述之抗體結合之任何抗原決定基的抗原結合蛋白為適用的。在一些實施例中，由表2及圖2及3中列出之任何抗體結合之抗原決定基尤其適用。在一些實施例中，抗原決定基在PCSK9催化域上。

在某些實施例中，PCSK9抗原決定基可用於阻止(例如降低)抗PCSK9抗體或抗原結合蛋白與PCSK9結合。在某些實施例中，PCSK9抗原決定基可用於降低抗PCSK9抗體或抗原結合蛋白與PCSK9結合。在某些實施例中，PCSK9抗原決定基可用於實質上抑制抗PCSK9抗體或抗原結合蛋白與PCSK9結合。

在某些實施例中，PCSK9抗原決定基可用於分離結合PCSK9之抗體或抗原結合蛋白。在某些實施例中，PCSK9抗原決定基可用於產生結合PCSK9之抗體或抗原結合蛋白。在某些實施例中，PCSK9抗原決定基或包含PCSK9抗原決定基之序列可用作產生結合PCSK9之抗體或抗原結合蛋白之免疫原。在某些實施例中，PCSK9抗原決定基可向動物投與，隨後可自該動物獲得結合PCSK9之抗體。在某些實施例中，PCSK9抗原決定基或包含PCSK9抗原決定基之序列可用於干擾正常

PCSK9介導之活性，諸如PCSK9與LDLR締合。

在一些實施例中，本文揭示之抗原結合蛋白特異性結合N端前結構域、枯草桿菌蛋白酶樣催化域及/或C端域。在一些實施例中，抗原結合蛋白結合PCSK-9之受質結合凹槽(於Cunningham等人中描述，該文獻以全文引用的方式併入本文中)。

在一些實施例中，含有與抗體接觸或由抗體嵌埋之殘基之域/區域可藉由使PCSK9(例如野生型抗原)中之特定殘基突變並確定抗原結合蛋白是否可結合突變或變異PCSK9蛋白來鑑別。藉由進行許多個別突變，可鑑別在結合中起直接作用或足夠緊靠抗體以使得突變可影響抗原結合蛋白與抗原之間的結合之殘基。根據對此等胺基酸之認識，可闡明抗原之含有與抗原結合蛋白接觸或由抗體覆蓋之殘基的域或區域。該種域可包括抗原結合蛋白之結合抗原決定基。此一般性方法之一個特定實例利用精胺酸/麩胺酸掃描方案(參見例如Nanevicz, T.等人，1995, *J. Biol. Chem.*, **270**:37, 21619-21625及Zupnick, A.等人，2006, *J. Biol. Chem.*, **281**:29, 20464-20473)。一般而言，精胺酸及麩胺酸取代(通常個別地取代)野生型多肽中之胺基酸，因為此等胺基酸帶電荷且體積較大且因此有可能在引入突變之抗原區域中破壞抗原結合蛋白與抗原之間的結合。存在於野生型抗原中之精胺酸經麩胺酸置換。獲得多種此等個別突變體且分析收集之結合結果以確定哪些殘基影響結合。

抗原結合蛋白與如本文所用之變異PCSK9之間的結合改變(例如降低或增加)意謂結合親和力(例如如藉由已知方法(諸如以下在實例中所述之Biacore測試或基於珠粒之分析)所量測)、EC_{50}存在變化及/或抗原結合蛋白之總結合能力存在變化(例如降低)(例如如由抗原結合蛋白濃度對抗原濃度之曲線中之Bmax降低所證實)。結合之顯著改變指示突變之殘基直接涉及於與抗原結合蛋白之結合中或當結合蛋白與抗原

結合時緊靠結合蛋白。

在一些實施例中，結合之顯著降低意謂相對於抗原結合蛋白與野生型PCSK9(例如SEQ ID NO: 1及/或SEQ ID NO: 303所示)之間的結合，抗原結合蛋白與突變PCSK9抗原之間的結合親和力、EC_{50}及/或能力降低大於10%、大於20%、大於40%、大於50%、大於55%、大於60%、大於65%、大於70%、大於75%、大於80%、大於85%、大於90%或大於95%。在某些實施例中，結合降低至可偵測界限以下。在一些實施例中，當抗原結合蛋白與變異PCSK9蛋白之結合小於在抗原結合蛋白與野生型PCSK9蛋白(例如具有SEQ ID NO: 1及/或SEQ ID NO: 303之蛋白質)之間觀測之結合的50%(例如小於40%、35%、30%、25%、20%、15%或10%)時表明結合顯著降低。此等結合量測可使用此項技術中已知之多種結合分析進行。

在一些實施例中，提供展現對野生型PCSK9蛋白(例如SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303)中之殘基經精胺酸或麩胺酸取代之變異PCSK9蛋白之結合顯著較低的抗原結合蛋白。在一些實施例中，相較於野生型PCSK9蛋白(例如SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303)，抗原結合蛋白對具有任何一或多個(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或244個)以下突變之變異PCSK9蛋白的結合顯著降低或增加：R207E、D208R、R185E、R439E、E513R、V538R、E539R、T132R、S351R、A390R、A413R、E582R、D162R、R164E、E167R、S123R、E129R、A311R、D313R、D337R、R519E、H521R及Q554R。在此處使用之簡寫記法中，形式為：野生型殘基:多肽中之位置:突變殘基，其中殘基之編號如SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303所示。

在一些實施例中，相較於野生型PCSK9蛋白(例如SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303)，抗原結合蛋白對在如SEQ ID NO: 1所示之以下位置處具有一或多個(例如1、2、3、4、5個或5個以上)突變之突變

PCSK9蛋白之結合顯著降低或增加：207、208、185、181、439、513、538、539、132、351、390、413、582、162、164、167、123、129、311、313、337、519、521及554。在一些實施例中，相較於野生型PCSK9蛋白(例如SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303)，抗原結合蛋白對在如SEQ ID NO: 1所示之以下位置處具有一或多個(例如1、2、3、4、5個或5個以上)突變之突變PCSK9蛋白之結合降低或增加：207、208、185、181、439、513、538、539、132、351、390、413、582、162、164、167、123、129、311、313、337、519、521及554。在一些實施例中，相較於野生型PCSK9蛋白(例如SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303)，抗原結合蛋白對在SEQ ID NO: 1內之以下位置處具有一或多個(例如1、2、3、4、5個或5個以上)突變之突變PCSK9蛋白之結合實質上降低或增加：207、208、185、181、439、513、538、539、132、351、390、413、582、162、164、167、123、129、311、313、337、519、521及554。

在一些實施例中，相較於野生型PCSK9蛋白(例如SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303)，ABP對在SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303內具有一或多個(例如1、2、3、4、5個等)以下突變之突變PCSK9蛋白的結合顯著降低或增加：R207E、D208R、R185E、R439E、E513R、V538R、E539R、T132R、S351R、A390R、A413R、E582R、D162R、R164E、E167R、S123R、E129R、A311R、D313R、D337R、R519E、H521R及Q554R。

在一些實施例中，相較於野生型PCSK9蛋白(例如SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303)，ABP對在SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303內具有一或多個(例如1、2、3、4、5個等)以下突變之突變PCSK9蛋白的結合顯著降低或增加：R207E、D208R、R185E、R439E、E513R、V538R、E539R、T132R、S351R、A390R、A413R及E582R。在一些

實施例中，結合降低。在一些實施例中，結合之降低觀測為EC_{50}之變化。在一些實施例中，EC_{50}之變化為EC_{50}之數值增加(且因此為結合降低)。

在一些實施例中，相較於野生型PCSK9蛋白(例如SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303)，ABP對在SEQ ID NO: 1內具有一或多個(例如1、2、3、4、5個等)以下突變之突變PCSK9蛋白的結合顯著降低或增加：D162R、R164E、E167R、S123R、E129R、A311R、D313R、D337R、R519E、H521R及Q554R。在一些實施例中，結合降低。在一些實施例中，結合之降低觀測為Bmax之變化。在一些實施例中，Bmax之變化為由ABP產生之最大信號降低。在一些實施例中，對於欲為抗原決定基之一部分之胺基酸，Bmax降低至少10%，例如降低至少任何以下量可在一些實施例中指示殘基為抗原決定基之一部分：20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%。

儘管剛才所列之變異形式係相對於SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303中所示之野生型序列而提及，但應瞭解在PCSK9之對偶基因變異體中，在所指示位置處之胺基酸可不同。亦涵蓋顯示對PCSK9之此等對偶基因形式之結合顯著較低的抗原結合蛋白。因此，在一些實施例中，任何以上實施例皆可與對偶基因序列，而非僅與圖1A中所示之野生型序列進行比較。

在一些實施例中，抗原結合蛋白對野生型PCSK9蛋白中所選位置處之殘基突變成任何其他殘基之變異PCSK9蛋白的結合顯著降低。在一些實施例中，本文所述之精胺酸/麩胺酸置換用於所鑑別之位置。在一些實施例中，丙胺酸用於所鑑別之位置。

如上所指示，可根據掃描結果鑑別直接涉及於結合中或由抗原結合蛋白覆蓋之殘基。因此，此等殘基可指示SEQ ID NO: 1(或SEQ

ID NO: 303或SEQ ID NO: 3)之含有抗原結合蛋白所結合之結合區之域或區域。如自實例39中概述之結果可見，在一些實施例中，抗原結合蛋白結合含有SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303之至少一個以下胺基酸之域：207、208、185、181、439、513、538、539、132、351、390、413、582、162、164、167、123、129、311、313、337、519、521及554。在一些實施例中，抗原結合蛋白結合含有SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303之至少一個以下胺基酸之區域：207、208、185、181、439、513、538、539、132、351、390、413、582、162、164、167、123、129、311、313、337、519、521及554。

在一些實施例中，抗原結合蛋白結合含有SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303之至少一個以下胺基酸之區域：162、164、167、207及/或208。在一些實施例中，一個以上(例如2、3、4或5個)鑑別之殘基為由ABP結合之區域的一部分。在一些實施例中，ABP與ABP 21B12競爭。

在一些實施例中，抗原結合蛋白結合含有SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303之至少一個胺基酸185之區域。在一些實施例中，ABP與ABP 31H4競爭。

在一些實施例中，抗原結合蛋白結合含有SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303之至少一個以下胺基酸之區域：439、513、538及/或539。在一些實施例中，一個以上(例如2、3或4個)鑑別之殘基為由ABP結合之區域的一部分。在一些實施例中，ABP與ABP 31A4競爭。

在一些實施例中，抗原結合蛋白結合含有SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303之至少一個以下胺基酸之區域：123、129、311、313、337、132、351、390及/或413。在一些實施例中，一個以上(例如2、3、4、5、6、7、8或9個)鑑別之殘基為由ABP結合之區域的一部分。在一些實施例中，ABP與ABP 12H11競爭。

在一些實施例中，抗原結合蛋白結合含有SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303之至少一個以下胺基酸之區域：582、519、521及/或554。在一些實施例中，一個以上(例如2、3或4個)鑑別之殘基為由ABP結合之區域的一部分。在一些實施例中，ABP與ABP 3C4競爭。

在一些實施例中，抗原結合蛋白結合SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303之片段或全長序列內之前述區域。在其他實施例中，抗原結合蛋白結合由此等區域組成之多肽。提及「SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 303」表示此等序列之一或兩者可經採用或相關。該片語不表示應僅採用一者。

如上所指示，以上描述參照SEQ ID NO: 1提及特定胺基酸位置。然而，在整篇說明書中通常提及在SEQ ID NO: 3提供之位置31處開始之Pro/Cat域。如下所指示，SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 303缺乏PCSK9之信號序列。因而，此等各種揭示內容之間的任何比較皆應考慮此編號差異。特定言之，SEQ ID NO: 1中之任何胺基酸位置皆將對應於向SEQ ID NO: 3中之蛋白質中再增加30個胺基酸的胺基酸位置。舉例而言，SEQ ID NO: 1之位置207對應於SEQ ID NO: 3(全長序列，且通常為用於本說明書中之編號系統)之位置237。表39.6概述參照SEQ ID NO: 1(及/或SEQ ID NO: 303)之以上指示位置如何對應於SEQ ID NO: 3(其包括信號序列)。因此，關於SEQ ID NO: 1(及/或SEQ ID NO: 303)所述之任何以上指示實施例皆藉由指示之相應位置參照SEQ ID NO: 3加以描述。

在一些實施例中，ABP 21B12結合包括殘基162-167(例如SEQ ID NO: 1之殘基D162-E167)之抗原決定基。在一些實施例中，ABP 12H11結合包括殘基123-132(例如SEQ ID NO: 1之S123-T132)之抗原決定基。在一些實施例中，ABP 12H11結合包括殘基311-313(例如SEQ ID NO: 1之A311-D313)之抗原決定基。在一些實施例中，ABP可

結合包括此等序列股之任一者之抗原決定基。

競爭性抗原結合蛋白

在另一態樣中，提供與所例示之一種結合本文所述之抗原決定基之抗體或功能性片段競爭特異性結合PCSK9的抗原結合蛋白。此等抗原結合蛋白亦可與本文所例示之一種抗原結合蛋白結合相同抗原決定基或重疊抗原決定基。預期與所例示之抗原結合蛋白競爭或結合相同抗原決定基之抗原結合蛋白及片段會顯示類似功能性質。所例示之抗原結合蛋白及片段包括以上所述者，包括具有表2及/或圖2-3中包括之重鏈及輕鏈、可變區域及CDR者。因此，作為一特定實例，提供之抗原結合蛋白包括與具有以下之抗體或抗原結合蛋白競爭者：

(a)對於圖2-3中列出之抗體所列之所有6個CDR；

(b)對於表2中列出之抗體所列之VH及VL；或

(c)如對於表2中列出之抗體所指定之兩個輕鏈及兩個重鏈。

治療性醫藥調配物及投藥

本發明提供含有針對PCSK9之抗原結合蛋白之醫藥調配物。如本文所用，「醫藥調配物」為醫藥活性藥物(亦即至少一種針對PCSK9之抗原結合蛋白)之無菌組合物，其適於非經腸投與(包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、皮下、氣霧化、肺內、鼻內或鞘內投與)有需要之患者且包括僅醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑及由聯邦藥物管理局(Federal Drug Administration)或其他外國國家管理局視為安全之其他添加劑。醫藥調配物包括可直接投與之液體(例如水性)溶液、及可在投藥之前藉由添加稀釋劑而復原成溶液之凍乾粉末。術語「醫藥調配物」之範疇內明確排除用於表面投與患者之組合物、用於經口攝取之組合物及用於非經腸給養之組合物。

在某些實施例中，醫藥調配物為穩定醫藥調配物。如本文所用，片語「穩定醫藥調配物」、「穩定調配物」或「醫藥調配物為穩定

的」係指相較於對照配方樣品，當在2-8℃下儲存至少1個月或2個月或3個月或6個月或1年或2年時，展現聚集增加及/或生物活性損失降低不超過5%之生物活性蛋白質之醫藥調配物。調配物穩定性可易於由熟習此項技術者使用許多標準分析測定，包括(但不限於)尺寸排阻HPLC(「SEC-HPLC」)、陽離子交換HPLC(CEX-HPLC)、藉由光遮蔽進行之在顯微鏡下才可見之粒子偵測(「HIAC」)及/或目視檢查。

在某些實施例中，醫藥調配物包含表2及圖2及/或3中所述之針對PCSK9之任何抗原結合蛋白。在一些實施例中，醫藥調配物包含21B12、26H5、31H4、8A3、11F1或8A1之任一者。

在一些實施例中，醫藥調配物包含一種以上針對PCSK9之不同抗原結合蛋白。在某些實施例中，醫藥調配物包含一種以上針對PCSK9之抗原結合蛋白，其中針對PCSK9之抗原結合蛋白結合一個以上抗原決定基。在一些實施例中，各種抗原結合蛋白將不彼此競爭結合PCSK9。在一些實施例中，表2及圖2及/或3中所述之任何抗原結合蛋白皆可一起組合於醫藥調配物中。

在某些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白及/或治療分子連接於此項技術中已知之延長半衰期之載體。此等載體包括(但不限於)聚乙二醇、肝醣(例如ABP之糖基化)、及葡聚糖。此等載體例如描述於美國申請案第09/428,082號(現為美國專利第6,660,843號)及公開PCT申請案第WO 99/25044號中，其據此出於任何目的以引用的方式併入本文中。

在某些實施例中，可接受之調配物質較佳在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒。在一些實施例中，調配物質係用於皮下(s.c.)及/或靜脈內(I.V.)投藥。在某些實施例中，醫藥調配物包含用於改進、維持或保持例如組合物之pH值、容積莫耳滲透濃度、黏度、澄清度、顏色、等張性、氣味、無菌性、穩定性、溶解或釋放速率、吸收

或滲透之調配物質。

在某些實施例中，適合調配物質包括(但不限於)胺基酸(諸如脯胺酸、精胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、牛磺酸(taurine)、甘胺酸、麩醯胺酸或天冬醯胺)；抗微生物劑；抗氧化劑(諸如抗壞血酸、亞硫酸鈉或亞硫酸氫鈉)；緩衝劑(諸如硼酸鹽、碳酸氫鹽、磷酸鈉(「NaOAC」)、Tris-HCl、Tris緩衝劑、檸檬酸鹽、磷酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝鹽水(亦即PBS緩衝液)或其他有機酸)；增積劑(諸如甘露糖醇或甘胺酸)；螯合劑(諸如乙二胺四乙酸(EDTA))；錯合劑(諸如咖啡鹼(caffeine)、聚乙烯吡咯啶酮、β-環糊精或羥丙基-β-環糊精)；填充劑；單醣；雙醣；及其他碳水化合物(諸如葡萄糖、蔗糖、果糖、乳糖、甘露糖、海藻糖或糊精)；蛋白質(諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白)；著色劑、調味劑及稀釋劑；乳化劑；親水性聚合物(諸如聚乙烯吡咯啶酮)；低分子量多肽；成鹽相對離子(諸如鈉)；防腐劑(諸如氯化苯甲烴銨、苯甲酸、水楊酸、硫柳汞(thimerosal)、苯乙醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯己定(chlorhexidine)、山梨酸或過氧化氫)；溶劑(諸如甘油、丙二醇或聚乙二醇)；糖醇(諸如甘露糖醇或山梨糖醇)；懸浮劑；界面活性劑或濕潤劑(諸如普洛尼克(pluronics)、PEG、脫水山梨糖醇酯、聚山梨醇酯(諸如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80)、曲通(triton)、緩血酸胺(tromethamine)、卵磷脂(lecithin)、膽固醇、泰洛帕(tyloxapal))；穩定性增強劑(諸如蔗糖或山梨糖醇)；張力增強劑(諸如鹼金屬鹵化物(較佳氯化鈉或氯化鉀)、甘露糖醇、山梨糖醇)；傳遞載體；稀釋劑；賦形劑及/或醫藥佐劑。(*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第18版，A.R. Gennaro編，Mack Publishing Company (1995)。

在某些實施例中，最佳醫藥調配物將由熟習此項技術者視例如預定投藥途徑、傳遞形式及所要劑量而確定。參見例如*Remington's*

Pharmaceutical Sciences，同上。在某些實施例中，此等調配物可影響本發明抗體之物理狀態、穩定性、活體內釋放速率及活體內清除速率。

在一個態樣中，醫藥調配物包含高濃度之針對PCSK9之抗原結合蛋白。在某些實施例中，ABP濃度在約70 mg/ml至約250 mg/ml之範圍內，例如約70 mg/ml、約80 mg/ml、約90 mg/ml、約100 mg/ml、約100 mg/ml、約120 mg/ml、約130 mg/ml、約140 mg/ml、約150 mg/ml、約160 mg/ml、約170 mg/ml、約180 mg/ml、約190 mg/ml、約200 mg/ml、約210 mg/ml、約220 mg/ml、約230 mg/ml、約240 mg/ml或約250 mg/ml，且包括介於其中之所有值。在一些實施例中，21B12、26H5或31H4之濃度在約100 mg/ml至約150 mg/ml之範圍內，例如100 mg/ml、約100 mg/ml、約120 mg/ml、約130 mg/ml、約140 mg/ml或約150 mg/ml。在一些實施例中，8A3、11F1或8A1之濃度在約140 mg/ml至約220 mg/ml之範圍內，例如140 mg/ml、約150 mg/ml、約160 mg/ml、約170 mg/ml、約180 mg/ml、約190 mg/ml、約200 mg/ml、約210 mg/ml、約220 mg/ml或約250 mg/ml。

在另一態樣中，醫藥調配物包含至少一種緩衝劑，諸如乙酸鈉、氯化鈉、磷酸鹽、磷酸鹽緩衝鹽水(「PBS」)及/或pH值為約7.0-8.5之Tris緩衝液。緩衝劑用於維持生理上適合之pH值。此外，緩衝劑可用於增強醫藥調配物之等張性及化學穩定性。在某些實施例中，緩衝劑在約0.05 mM至約40 mM之範圍內，例如約0.05 mM、約0.1 mM、約0.5 mM、約1.0 mM、約5.0 mM、約10 mM、約15 mM、約20 mM、約30 mM、約40 mM、約50 mM、約60 mM、約70 mM、約80 mM、約90 mM或約100 nM緩衝劑，包括介於其中之所有值。在某些實施例中，緩衝劑為NaOAC。醫藥調配物之例示性pH值包括約4至約6、或約4.8至約5.8、或約5.0至約5.2、或約5、或約5.2。

在某些實施例中，醫藥調配物為等張的，其中重量莫耳滲透濃度在介於約250至約350毫滲透莫耳/公斤(miliosmol/kg)之間的範圍內，例如約250 mOsm/kg、約260 mOsm/kg、約270 mOsm/kg、約280 mOsm/kg、約290 mOsm/kg、約300 mOsm/kg、約310 mOsm/kg、約320 mOsm/kg、約330 mOsm/kg、約340 mOsm/kg或約350 mOsm/kg，且包括介於其中之所有值。如本文所用，「重量莫耳滲透濃度」為溶質與體積流體之比率之量度。換言之，其為每公斤溶液之分子及離子(或分子)之數目。重量莫耳滲透濃度可在稱為滲壓計之分析儀器，諸如Advanced Instruments 2020多樣品滲壓計(Norwood, MA)上量測。Advanced Instrumetns 2020多樣品滲壓計藉由使用凝固點下降(Freezing Point Depression)法來量測重量莫耳滲透濃度。溶液中之滲透溶質增加，則溶液將凝固之溫度下降。亦可使用此項技術中已知之任何其他方法且在此項技術中已知之任何其他裝置中，諸如使用線性外插法來量測重量莫耳滲透濃度。

在另一態樣中，醫藥調配物包含至少一種界面活性劑，包括(但不限於)聚山梨醇酯-80、聚山梨醇酯-60、聚山梨醇酯-40及聚山梨醇酯-20。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度在調配物之約0.004%至約10%重量/體積(「w/v」)之範圍內之界面活性劑，例如調配物之約0.004%、約0.005%、約0.006%、約0.007%、約0.008%、約0.009%、約0.01%、約0.05%、約0.1%、約0.5%、約1%、約5%或約10% w/v界面活性劑。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度在調配物之約0.004%至約0.1% w/v之範圍內之聚山梨醇酯80。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度在調配物之約0.004%至約0.1% w/v之範圍內之聚山梨醇酯20。

在某些實施例中，醫藥調配物包含至少一種穩定劑，諸如多羥基烴(包括(但不限於)山梨糖醇、甘露糖醇、甘油及半乳糖醇

(dulcitol))及/或雙醣(包括(但不限於)蔗糖、乳糖、麥芽糖及海藻糖)及/或胺基酸(包括(但不限於)脯胺酸、精胺酸、離胺酸、甲硫胺酸及牛磺酸)及/或苯甲醇；該多羥基烴及/或雙醣及/或胺基酸及/或苯甲醇之總量為調配物之約0.5%至約10% w/v。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度為約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%或約10%蔗糖之穩定劑。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度為約5%蔗糖之穩定劑。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度為約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%或約10%山梨糖醇之穩定劑。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度為約9%山梨糖醇之穩定劑。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度為約1%、約2%、約3%、約4%、約5%脯胺酸、精胺酸、離胺酸、甲硫胺酸及/或牛磺酸之穩定劑。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度介於約2-3%脯胺酸之間的穩定劑。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度為約1%、約2%、約3%、約4%、約5%苯甲醇之穩定劑。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度介於約1-2%苯甲醇之間的穩定劑。

在一個態樣中，醫藥調配物具有小於約30厘泊(cP)之黏度，如在室溫下(亦即25℃)所量測。如本文所用，「黏度」為流體之抗流動性，且可用單位厘泊(cP)或毫帕斯卡-秒(mPa-s)度量，其中在既定剪切速率下，1 cP=1 mPa-s。黏度可藉由使用黏度計，例如Brookfield Engineering LVT型刻度盤讀數黏度計來量測。黏度亦可使用此項技術中已知之任何其他方法且在此項技術中已知之任何其他裝置中量測(例如絕對、運動或動態黏度或絕對黏度)。在某些實施例中，醫藥調配物之黏度小於約25 cP、約20 cP、約18 cP、約15 cP、約12 cP、約10 cP、約8 cP、約6 cP、約4 cP、約2 cP、或約1 cP。

在一個態樣中，如藉由熟習此項技術者已知之至少一種穩定性

分析，諸如檢查生物活性蛋白質隨時間之生物物理或生物化學特徵之分析所量測，醫藥調配物為穩定的。如上所提及，本發明之穩定醫藥調配物為相較於對照配方樣品，當在2-8℃下儲存至少1個月或2個月或3個月或6個月或1年或2年時，展現聚集增加及/或生物活性損失降低不超過5%之生物活性蛋白質之醫藥調配物。在某些實施例中，使用尺寸排阻HPLC(「SEC-HPLC」)量測醫藥調配物穩定性。SEC-HPLC基於蛋白質之流體動力學體積之差異分離蛋白質。流體動力學蛋白質體積較大之分子早於體積較小之分子溶離。在SEC-HPLC之情況下，相較於對照樣品，穩定醫藥調配物應展現高分子量物質種類增加不超過約5%。在某些其他實施例中，相較於對照樣品，醫藥調配物應展現高分子量物質種類增加不超過約4%、不超過約3%、不超過約2%、不超過約1%、不超過約0.5%。

在某些實施例中，使用陽離子交換HPLC(CEX-HPLC)量測醫藥調配物穩定性。CEX-HPLC基於蛋白質之表面電荷之差異分離蛋白質。在設定pH值下，在陽離子交換管柱上分離抗PCSK9 ABP之帶電荷同功異型物並使用鹽梯度溶離。藉由紫外吸光度監測溶離液。藉由測定各同功異型物之峰面積佔總峰面積之百分比來評估帶電荷同功異型物分佈。在CEX-HPLC之情況下，相較於對照樣品，穩定醫藥調配物應展現主要同功異型物峰減少不超過約5%。在某些其他實施例中，相較於對照樣品，穩定醫藥調配物應展現主要同功異型物峰減少不超過約3%至約5%。在某些實施例中，相較於對照樣品，醫藥調配物應展現主要同功異型物峰減少不超過約4%、不超過約3%、不超過約2%、不超過約1%、不超過約0.5%。

在某些實施例中，使用藉由光遮蔽進行之在顯微鏡下才可見之粒子偵測(「HIAC」)量測醫藥調配物穩定性。含有光遮蔽感測器(HIAC/Royco HRLD-150或等效物)以及液體取樣器之電子液體媒介粒

子計數系統(HIAC/Royco 9703或等效物)可定量既定測試樣品中之粒子數目及其尺寸範圍。當液體中之粒子通過光源與偵測器之間時，其減弱或「遮蔽」落在偵測器上之光束。當粒子之濃度處於感測器之正常範圍內時，此等粒子逐個經偵測。各粒子通過偵測區域會降低光偵測器上之入射光且光偵測器之電壓輸出量瞬間降低。電壓之變化記錄為電脈衝，其由儀器轉換成存在之粒子數目。該方法為非特異性的且量測不管何種來源之粒子。監測之粒度通常為10 μm及25 μm。在HIAC之情況下，相較於對照樣品，穩定醫藥調配物應展現每個容器(或單位)不超過6000個10 μm粒子。在某些實施例中，相較於對照樣品，穩定醫藥調配物應展現每個容器(或單位)不超過5000個、不超過4000個、不超過3000個、不超過2000個、不超過1000個10 μm粒子。在其他實施例中，相較於對照樣品，穩定醫藥調配物應展現每個容器(或單位)不超過600個25 μm粒子。在某些實施例中，相較於對照樣品，穩定醫藥調配物應展現每個容器(或單位)不超過500個、不超過400個、不超過300個、不超過200個、不超過100個、不超過50個25 μm粒子。

在某些實施例中，使用目視評估量測醫藥調配物穩定性。目視評估為一種用於描述樣品之可見物理特徵之定性方法。視所評估之特徵(例如顏色、澄清度、粒子或外來物質之存在)而定，相對於檢查室之黑色及/或白色背景觀察樣品。亦相對於乳白色參照標準物及顏色參照標準物來觀察樣品。在目視評估之情況下，相較於對照樣品，穩定醫藥調配物應展現顏色、澄清度、粒子或外來物質之存在無顯著變化。

本發明之一個態樣為一種醫藥調配物，其包含：(i)約70 mg/ml至約250 mg/ml針對PCSK9之抗原結合蛋白；(ii)約0.05 mM至約40 mM緩衝劑，諸如乙酸鈉(「NaOAC」)充當緩衝劑；(iii)約1%至約5%脯胺

酸、精胺酸、離胺酸、甲硫胺酸或牛磺酸(亦稱為2-胺基乙烷磺酸)及/或0.5%至約5%苯甲醇充當穩定劑；及(iv)調配物之約0.004%至約10% w/v之非離子界面活性劑(包括(但不限於)聚山梨醇酯-80、聚山梨醇酯-60、聚山梨醇酯-40及聚山梨醇酯-20)；其中該調配物之pH值在約4.0至6.0之範圍內。在某些其他實施例中，本發明之醫藥調配物包含(i)至少約70 mg/ml、約100 mg/ml、約120 mg/ml、約140 mg/ml、約150 mg/ml、約160 mg/ml、約170 mg/ml、約180 mg/ml、約190 mg/ml、約200 mg/ml抗PCSK9抗體；(ii)約10 mM NAOAC；(iii)約0.01%聚山梨醇酯80；及(iv)約2%-3%脯胺酸(或約250 mM至約270 mM脯胺酸)，其中調配物之pH值為約5。在某些其他實施例中，本發明之醫藥調配物包含(i)至少約70 mg/ml、約100 mg/ml、約120 mg/ml、約140 mg/ml抗PCSK9抗體21B12、26H5及/或31H4；(ii)約10 mM NAOAC；(iii)約0.01%聚山梨醇酯80；及(iv)約2%-3%脯胺酸(或約250 mM至約270 mM脯胺酸)，其中調配物之pH值為約5。在某些其他實施例中，本發明之醫藥調配物包含(i)至少約150 mg/ml、約160 mg/ml、約170 mg/ml、約180 mg/ml、約190 mg/ml、約200 mg/ml抗PCSK9抗體8A3、11F1及/或8A1；(ii)約10 mM NAOAC；(iii)約0.01%聚山梨醇酯80；及(iv)約2%-3%脯胺酸(或約250 mM至約270 mM脯胺酸)，其中調配物之pH值為約5。

本發明之一個態樣為一種醫藥調配物，其包含(i)至少約70 mg/ml至約250 mg/ml抗PCSK9抗體；(ii)約5 mM至約20 mM緩衝劑，諸如NAOAC；(iii)調配物之約1%至約10% w/v包含多羥基烴(諸如山梨糖醇)或雙醣(諸如蔗糖)；及(iv)調配物之約0.004%至約10% w/v之界面活性劑，諸如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80；其中該調配物之pH值在約4.8至5.8之範圍內；且其中醫藥調配物視情況包含約80 mM至約300 mM脯胺酸、精胺酸、離胺酸、甲硫胺酸或牛磺酸及/或0.5%至約

5%苯甲醇用於降低黏度。在某些其他實施例中，本發明之醫藥調配物包含(i)至少約70 mg/ml至約250 mg/ml抗PCSK9抗體；(ii)約10 mM NAOAC；(iii)約9%蔗糖；及(iv)約0.004%聚山梨醇酯20，其中調配物之pH值為約5.2。在某些其他實施例中，本發明之醫藥調配物包含(i)至少約70 mg/ml、約100 mg/ml、約120 mg/ml、約140 mg/ml、約160 mg/ml、約180 mg/ml、約200 mg/ml抗PCSK9抗體；(ii)約15 mM NAOAC；(iii)約9%蔗糖；及(iv)約0.01%聚山梨醇酯20，其中調配物之pH值為約5.2。在某些其他實施例中，本發明之醫藥調配物包含(i)至少約70 mg/ml、約100 mg/ml、約120 mg/ml、約140 mg/ml、約160 mg/ml、約180 mg/ml、約200 mg/ml抗PCSK9抗體；(ii)約20 mM NAOAC；(iii)約9%蔗糖；及(iv)約0.01%聚山梨醇酯20，其中調配物之pH值為約5.2。在某些其他實施例中，本發明之醫藥調配物包含(i)至少約70 mg/ml、約100 mg/ml、約120 mg/ml、約140 mg/ml、約160 mg/ml、約180 mg/ml、約200 mg/ml抗PCSK9抗體；(ii)約10 mM NAOAC；(iii)約9%蔗糖；(iv)約0.01%聚山梨醇酯80；及(v)約250 mM脯胺酸，其中調配物之pH值為約5。

本發明之醫藥調配物可以組合療法(亦即與其他藥劑組合)投與。在某些實施例中，組合療法包含能夠結合PCSK9之抗原結合蛋白與至少一種抗膽固醇藥劑組合。藥劑包括(但不限於)活體外合成製備之化學調配物、抗體、抗原結合區及其組合及結合物。在某些實施例中，藥劑可充當促效劑、拮抗劑、立體異位調節劑或毒素。在某些實施例中，藥劑可起抑制或刺激其目標之作用(例如受體或酶活化或抑制)，且藉此促進LDLR之表現增加或降低血清膽固醇含量。

在某些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白可在用降膽固醇(血清及/或總膽固醇)劑治療之前、同時及之後投與。在某些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白可防治性投與以防止或減緩高膽固醇

血症、心臟病、糖尿病及/或任何膽固醇相關疾病之發作。在某些實施例中，可投與針對PCSK9之抗原結合蛋白以治療現有高膽固醇血症病狀。在一些實施例中，ABP延遲疾病及/或與疾病相關之症狀之發作。在一些實施例中，向不存在任一種膽固醇相關疾病或其子組之任何症狀的個體提供ABP。

在某些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白與特定治療劑一起用於治療各種膽固醇相關疾病，諸如高膽固醇血症。在某些實施例中，鑒於病狀及所要治療程度，可投與兩種、三種或三種以上藥劑。在某些實施例中，此等藥劑可藉由包括在同一調配物中一起提供。在某些實施例中，此(等)藥劑及針對PCSK9之抗原結合蛋白可藉由包括在同一調配物中一起提供。在某些實施例中，此等藥劑可單獨調配且藉由包括在治療套組中一起提供。在某些實施例中，此等藥劑及針對PCSK9之抗原結合蛋白可單獨調配且藉由包括在治療套組中一起提供。在某些實施例中，此等藥劑可單獨提供。

在某些實施例中，包含針對PCSK9之抗原結合蛋白連同或不連同至少一種其他治療劑之調配物可藉由混合具有所要純度之所選調配物與視情況選用之調配劑(*Remington's Pharmaceutical Sciences*，同上)以凍乾餅塊或水溶液形式製備以供儲存。另外，在某些實施例中，包含針對PCSK9之抗原結合蛋白連同或不連同至少一種其他治療劑之調配物可使用適當賦形劑調配成凍乾物。

在某些實施例中，當預期非經腸投藥時，治療調配物可呈無熱原質、非經腸可接受之水溶液形式，其包含針對PCSK9之所要抗原結合蛋白連同或不連同其他治療劑一起於醫藥學上可接受之媒劑中。在某些實施例中，用於非經腸注射之媒劑為針對PCSK9之抗原結合蛋白連同或不連同至少一種其他治療劑一起於其中調配成經適當防腐之無菌等張溶液之無菌蒸餾水。在某些實施例中，製備可涉及所要分子與

可使產品控制或持續釋放因而該產品可經由儲槽式注射傳遞的試劑，諸如可注射微球體、生物可侵蝕粒子、聚合化合物(諸如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠粒或脂質體一起調配。在某些實施例中，亦可使用玻尿酸(hyaluronic acid)，且其可具有促進在循環中之持續時間的作用。在某些實施例中，可植入藥物傳遞裝置可用於引入所要分子。

在某些實施例中，可調配用於吸入之醫藥調配物。在某些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白可連同或不連同至少一種其他治療劑一起調配成用於吸入之乾燥粉末。在某些實施例中，包含針對PCSK9之抗原結合蛋白連同或不連同至少一種其他治療劑之吸入溶液可與推進劑一起調配以用於氣霧劑傳遞。在某些實施例中，溶液可經噴霧。經肺投藥另外描述於PCT申請案第PCT/US94/001875號中，該案描述經肺傳遞經化學修飾之蛋白質。

在某些實施例中，醫藥調配物可涉及有效量之針對PCSK9之抗原結合蛋白連同或不連同至少一種其他治療劑一起與適於製造錠劑之無毒賦形劑混合。在某些實施例中，藉由將錠劑溶解於無菌水或另一適當媒劑中，可製備呈單位劑量形式之溶液。在某些實施例中，適合賦形劑包括(但不限於)惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉或碳酸氫鈉、乳糖或磷酸鈣；或黏合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠(acacia)；或潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。

熟習此項技術者將顯而易知其他醫藥調配物，包括呈持續或控制傳遞調配物形式之涉及針對PCSK9之抗原結合蛋白連同或不連同至少一種其他治療劑的調配物。在某些實施例中，調配多種其他持續或控制傳遞工具(delivery means)，諸如脂質體載體、生物可侵蝕性微粒或多孔珠粒及儲槽式注射劑之技術亦為熟習此項技術者所知。參見例如PCT申請案第PCT/US93/00829號，其描述用於傳遞醫藥調配物之多孔聚合微粒的控制釋放。在某些實施例中，持續釋放製劑可包括呈成

形物品形式之半滲透聚合物基質，例如薄膜或微膠囊。持續釋放基質可包括聚酯、水凝膠、聚乳酸交酯(U.S. 3,773,919及EP 058,481)、L-麩胺酸與L-麩胺酸γ乙酯之共聚物(Sidman等人，Biopolymers, 22:547-556 (1983))、聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)(Langer等人，J. Biomed. Mater. Res., 15:167-277 (1981)及Langer, Chem. Tech., 12:98-105 (1982))、乙烯乙酸乙烯酯(Langer等人，同上)或聚-D(-)-3-羥丁酸(EP 133,988)。在某些實施例中，持續釋放調配物亦可包括脂質體，其可藉由此項技術中已知之若干方法之任一者製備。參見例如Eppstein等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:3688-3692 (1985)；EP 036,676；EP 088,046及EP 143,949。

欲用於活體內投藥之醫藥調配物通常無菌。在某些實施例中，此可藉由經無菌濾膜過濾來達成。在某些實施例中，當調配物經凍乾時，使用此方法滅菌可在凍乾及復原之前或之後進行。在某些實施例中，用於非經腸投藥之調配物可以凍乾形式或以溶液形式儲存。在某些實施例中，通常將非經腸調配物置放入具有無菌接取口之容器，例如具有可用皮下注射針刺穿之塞子之靜脈內溶液袋或小瓶中。

在某些實施例中，一旦醫藥調配物已經調配，其即可以溶液、懸浮液、凝膠劑、乳液、固體形式或以脫水或凍乾粉末形式儲存於無菌小瓶中。在某些實施例中，此等調配物可以即用形式或以在投藥之前復原之形式(例如凍乾形式)儲存。

在某些實施例中，一旦醫藥調配物已經調配，其即可以呈即用形式之溶液或懸浮液形式儲存於預填充注射器中。

在某些實施例中，提供用於產生單一劑量投藥單元之套組。在某些實施例中，套組可含有具有乾燥蛋白質之第一容器與具有水性調配物之第二容器兩者。在某些實施例中，包括含有單腔室及多腔室預填充注射器(例如液體注射器及溶解注射器(lyosyringe))之套組。

在某些實施例中，欲在治療上採用的包含針對PCSK9之抗原結合蛋白連同或不連同至少一種其他治療劑之醫藥調配物的有效量將例如視治療情形及對象而定。熟習此項技術者應瞭解根據某些實施例之適當治療劑量因此將部分地視所傳遞之分子、針對PCSK9之抗原結合蛋白所針對之適應症、使用或不使用至少一種其他治療劑、投藥途徑、及患者之尺寸(體重、體表或器官尺寸)及/或狀況(年齡及總體健康狀況)而變化。在某些實施例中，臨床醫師可滴定劑量並修改投藥途徑以獲得最佳治療效應。

在某些實施例中，調配物可經由植入上面已吸附或囊封有所要分子之膜、海綿或另一適當材料來局部投與。在某些實施例中，當使用植入裝置時，該裝置可植入任何適合組織或器官中，且所要分子之傳遞可經由擴散、定時釋放推注或連續投藥來達成。

劑量及給藥方案

表2及圖2及/或3中所述之任何針對PCSK9之抗原結合蛋白皆可根據本發明方法投與患者。在一些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白包括21B12、26H5、31H4、8A3、11F1或8A1。

根據本發明方法投與患者之針對PCSK9之抗原結合蛋白(例如抗PCSK9抗體)的量通常為治療有效量。ABP之量可用抗體毫克數(亦即mg)或每公斤患者體重之抗體毫克數(亦即mg/kg)表示。在某些實施例中，PCSK9抗原結合蛋白之典型劑量可在約0.1 μg/kg直至約100 mg/kg或100 mg/kg以上針對PCSK9之抗原結合蛋白的範圍內。在某些實施例中，劑量可在以下範圍內：0.1 μg/kg直至約100 mg/kg；或1 μg/kg直至約100 mg/kg；或5 μg/kg直至約100 mg/kg針對PCSK9之抗原結合蛋白；或1 mg/kg至約50 mg/kg針對PCSK9之抗原結合蛋白；或2 mg/kg至約20 mg/kg針對PCSK9之抗原結合蛋白；或2 mg/kg至約10 mg/kg針對PCSK9之抗原結合蛋白。

在某些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白之量(或劑量)可在以下範圍內：至少約10 mg至約1400 mg；或約14 mg至約1200 mg；或約14 mg至約1000 mg；或約14 mg至約800 mg；或約14 mg至約700 mg；或約14 mg至約480 mg；或約20 mg直至約480 mg；或約70 mg直至約480 mg；或約80 mg至約480 mg；或約90 mg至約480 mg；或約100 mg至約480 mg；或約105 mg至約480 mg；或約110 mg至約480 mg；或約115 mg至約480 mg；或約120 mg至約480 mg；或約125 mg至約480 mg；或約130 mg至約480 mg；或約135 mg至約480 mg；或約140 mg至約480 mg；或約145 mg至約480 mg；或約150 mg至約480 mg；或約160 mg至約480 mg；或約170 mg至約480 mg；或約180 mg至約480 mg；或約190 mg至約480 mg；或約200 mg至約480 mg；或約210 mg至約480 mg；或約220 mg至約480 mg；或約230 mg至約480 mg；或約240 mg至約480 mg；或約250 mg至約480 mg；或約260 mg至約480 mg；或約270 mg至約480 mg；或約280 mg至約480 mg；或約290 mg至約480 mg；或約300 mg至約480 mg；或約310 mg至約480 mg；或約320 mg至約480 mg；或約330 mg至約480 mg；或約340 mg至約480 mg；或約350 mg至約480 mg；或約360 mg至約480 mg；或約370 mg至約480 mg；或約380 mg至約480 mg；或約390 mg至約480 mg；或約400 mg至約480 mg；或約410 mg至約480 mg；或約420 mg至約480 mg；或約430 mg至約480 mg；或約440 mg至約480 mg；或約450 mg至約480 mg；或約460 mg至約480 mg；或約470 mg至約480 mg針對PCSK9之抗原結合蛋白。

在某些實施例中，給藥頻率將慮及所用調配物中針對PCSK9之抗原結合蛋白及/或任何其他治療劑的藥物動力學參數。在某些實施例中，臨床醫師將投與調配物直至到達達成所要效應之劑量。在某些實施例中，因此，可投與單劑調配物，或隨時間投與兩劑、三劑、四劑

或四劑以上(其可能含有或可能不含有相同量之所要分子)調配物，或經由植入裝置或導管以連續輸注形式投與調配物。亦可用標準針及注射器皮下或靜脈內傳遞調配物。此外，對於皮下傳遞，筆傳遞裝置以及自動注射器傳遞裝置可應用於傳遞本發明之醫藥調配物。適當劑量的進一步細化由一般技術者按常規進行且處於由其常規進行之任務範圍內。在某些實施例中，可經由使用適當劑量-反應資料確定適當劑量。在一些實施例中，投藥之量及頻率可慮及欲獲得之所要膽固醇含量(血清及/或總體)及個體之當前膽固醇含量、LDL含量及/或LDLR含量，其皆可藉由熟習此項技術者熟知之方法獲得。

在某些實施例中，一週一次(QW)向有需要之患者投與以下劑量之針對PCSK9之抗原結合蛋白：至少約10 mg；或多達約14 mg；或多達約20 mg；或多達約35 mg；或多達約40 mg；或多達約45 mg；或多達約50 mg；或多達約70 mg。

在一些其他實施例中，每隔一週(或每兩週)一次(Q2W)向有需要之患者投與以下劑量之針對PCSK9之抗原結合蛋白：至少約70 mg；或多達約100 mg；或多達約105 mg；或多達約110 mg；或多達約115 mg；或多達約120 mg；或多達約140 mg；或多達約160 mg；或多達約200 mg；或多達約250 mg；或多達280 mg；或多達300 mg；或多達350 mg；或多達400 mg；或多達420 mg。

在某些其他實施例中，每四週一次(或一個月一次)向有需要之患者投與以下劑量之針對PCSK9之抗原結合蛋白：至少約250 mg；或多達約280 mg；或多達約300 mg；或多達約350 mg；或多達約400 mg；或多達約420 mg；或多達約450 mg；或多達480 mg。

在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約30%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約40%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約50%。在一些實施例中，血清LDL膽

固醇含量降低至少約55%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約60%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約65%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約70%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約75%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約80%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約85%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約90%。

在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約30%且相對於給藥前含量，降低持續至少約3天、至少約5天、至少約7天、至少約10天、至少約14天、至少約21天、至少約25天、至少約28天、或至少約31天之時期。

在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約35%且相對於給藥前含量，降低持續至少約3天、至少約5天、至少約7天、至少約10天、至少約14天、至少約21天、至少約25天、至少約28天、或至少約31天之時期。

在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約40%且相對於給藥前含量，降低持續至少約3天、至少約5天、至少約7天、至少約10天、至少約14天、至少約21天、至少約25天、至少約28天、或至少約31天之時期。

在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約45%且相對於給藥前含量，降低持續至少約3天、至少約5天、至少約7天、至少約10天、至少約14天、至少約21天、至少約25天、至少約28天、或至少約31天之時期。

在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約50%且相對於給藥前含量，降低持續至少約3天、至少約5天、至少約7天、至少約10天、至少約14天、至少約21天、至少約25天、至少約28天、或至少

約31天之時期。

在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約55%且相對於給藥前含量，降低持續至少約3天、至少約5天、至少約7天、至少約10天、至少約14天、至少約21天、至少約25天、至少約28天、或至少約31天之時期。

在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約60%且相對於給藥前含量，降低持續至少約3天、至少約5天、至少約7天、至少約10天、至少約14天、至少約21天、至少約25天、至少約28天、或至少約31天之時期。

在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約65%且相對於給藥前含量，降低持續至少約3天、至少約5天、至少約7天、至少約10天、至少約14天、至少約21天、至少約25天、至少約28天、或至少約31天之時期。

在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約70%且相對於給藥前含量，降低持續至少約3天、至少約5天、至少約7天、至少約10天、至少約14天、至少約21天、至少約25天、至少約28天、或至少約31天之時期。

在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約75%且相對於給藥前含量，降低持續至少約3天、至少約5天、至少約7天、至少約10天、至少約14天、至少約21天、至少約25天、至少約28天、或至少約31天之時期。

在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約80%且相對於給藥前含量，降低持續至少約3天、至少約5天、至少約7天、至少約10天、至少約14天、至少約21天、至少約25天、至少約28天、或至少約31天之時期。

在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約85%且相對於

給藥前含量，降低持續至少約3天、至少約5天、至少約7天、至少約10天、至少約14天、至少約21天、至少約25天、至少約28天、或至少約31天之時期。

在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約90%且相對於給藥前含量，降低持續至少約3天、至少約5天、至少約7天、至少約10天、至少約14天、至少約21天、至少約25天、至少約28天、或至少約31天之時期。

某些治療應用

如熟習此項技術者所應瞭解，與以下相關、涉及以下或可受以下影響之疾病可由本發明中所述之針對PCSK9之抗原結合蛋白處理：變化之膽固醇、LDL、LDLR、PCSK9、VLDL-C、去輔基蛋白(apoprotein)B(「ApoB」)、脂蛋白A(「Lp(a)」)、三酸甘油酯、HDL-C、非HDL-C及總膽固醇含量。在一個態樣中，針對PCSK9之抗原結合蛋白可用於用以處理及/或預防及/或降低與血清膽固醇含量升高相關或血清膽固醇含量升高有重大意義之疾病之風險的方法中。在一個態樣中，針對PCSK9之抗原結合蛋白可用於用以處理及/或預防及/或降低與PCSK9值升高相關或PCSK9值升高有重大意義之疾病之風險的方法中。在一個態樣中，針對PCSK9之抗原結合蛋白可用於用以處理及/或預防及/或降低與總膽固醇含量升高相關或總膽固醇含量升高有重大意義之疾病之風險的方法中。在一個態樣中，針對PCSK9之抗原結合蛋白可用於用以處理及/或預防及/或降低與非HDL膽固醇含量升高相關或非HDL膽固醇含量升高有重大意義之疾病之風險的方法中。在一個態樣中，針對PCSK9之抗原結合蛋白可用於用以處理及/或預防及/或降低與ApoB含量升高相關或ApoB含量升高有重大意義之疾病之風險的方法中。在一個態樣中，針對PCSK9之抗原結合蛋白可用於用以處理及/或預防及/或降低與Lp(a)含量升高相關或Lp(a)含量升高

有重大意義之疾病之風險的方法中。在一個態樣中，針對PCSK9之抗原結合蛋白可用於用以處理及/或預防及/或降低與三酸甘油酯含量升高相關或三酸甘油酯含量升高有重大意義之疾病之風險的方法中。在一個態樣中，針對PCSK9之抗原結合蛋白可用於用以處理及/或預防及/或降低與VLDL-C含量升高相關或VLDL-C含量升高有重大意義之疾病之風險的方法中。

在一個態樣中，針對PCSK9之抗原結合蛋白用於調節患者中之血清LDL膽固醇含量。在一些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白用於使血清LDL膽固醇之量自異常較高含量或甚至正常含量降低。在某些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約30%。在某些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約35%。在某些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約40%。在某些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約45%。在某些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約50%。在某些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約55%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約60%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約65%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約70%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約75%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約80%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約85%。在一些實施例中，血清LDL膽固醇含量降低至少約90%。

在一個態樣中，針對PCSK9之抗原結合蛋白用於調節患者之血清PCSK9值。在某些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白具有中和性。在一些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白用於使PCSK9值自異常較高含量或甚至正常含量降低。在一些實施例中，血清PCSK9值降低至少約60%。在一些實施例中，血清PCSK9值降低至少約65%。在一些實施例中，血清PCSK9值降低至少約70%。在一些實施例中，

血清PCSK9值降低至少約75%。在一些實施例中，血清PCSK9值降低至少約80%。在一些實施例中，血清PCSK9值降低至少約85%。在一些實施例中，血清PCSK9值降低至少約90%。

在一個態樣中，針對PCSK9之抗原結合蛋白用於調節患者之總膽固醇含量。在某些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白具有中和性。在一些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白用於使總膽固醇之量自異常較高含量或甚至正常含量降低。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約20%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約25%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約30%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約35%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約40%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約45%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約50%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約55%。在一些實施例中，總膽固醇含量降低至少約60%。

在一個態樣中，針對PCSK9之抗原結合蛋白用於調節患者之非HDL膽固醇含量。在某些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白具有中和性。在一些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白用於使非HDL膽固醇自異常較高含量或甚至正常含量降低。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約30%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約35%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約40%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約50%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約55%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約60%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約65%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約70%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約75%。在一些實施例中，非HDL膽固醇含量降低至少約80%。在一些實施例中，非

HDL膽固醇含量降低至少約85%。

在一個態樣中，針對PCSK9之抗原結合蛋白用於調節患者中之ApoB含量。在某些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白具有中和性。在一些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白用於使ApoB之量自異常較高含量或甚至正常含量降低。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約25%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約30%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約35%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約40%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約45%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約50%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約55%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約60%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約65%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約70%。在一些實施例中，ApoB含量降低至少約75%。

在一個態樣中，針對PCSK9之抗原結合蛋白用於調節患者之Lp(a)含量。在某些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白具有中和性。在一些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白用於使Lp(a)之量自異常較高含量或甚至正常含量降低。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約5%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約10%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約15%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約20%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約25%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約30%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約35%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約40%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約45%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約50%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約55%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約60%。在一些實施例中，Lp(a)含量降低至少約65%。

如熟習此項技術者所應瞭解，本發明之針對PCSK9之抗原結合蛋白可在治療上適用於治療及/或預防膽固醇相關疾病。在一些實施例中，「膽固醇相關疾病」(其包括「血清膽固醇相關疾病」)包括以下任何一或多者：家族性高膽固醇血症、非家族性高膽固醇血症、高脂質血症、心臟病、代謝症候群、糖尿病、冠心病、中風、心血管疾病、阿茲海默氏病及通常血脂異常，其可表現為例如總血清膽固醇升高、LDL升高、三酸甘油酯升高、VLDL升高及/或低HDL。可使用單獨或與一或多種其他藥劑組合之ABP治療之原發性及繼發性血脂異常的一些非限制性實例包括代謝症候群、糖尿病、家族性混合型高脂質血症、家族性高三酸甘油酯血症(familial hypertriglyceridemia)、家族性高膽固醇血症(包括異型接合高膽固醇血症、同型接合高膽固醇血症)、家族性載脂蛋白B-100缺陷症(familial defective apoplipoprotein B-100)、多基因性高膽固醇血症、殘粒移除疾病(remnant removal disease)、肝脂肪酶缺乏症、繼發於以下任一者之血脂異常：膳食不慎重、甲狀腺功能低下(hypothyroidism)、藥物(包括雌激素(estrogen)及助孕素(progestin)療法、β-阻斷劑及噻嗪利尿劑)、腎病症候群、慢性腎衰竭、庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)、原發性膽汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis)、肝醣儲存疾病、肝癌、膽汁鬱滯(cholestasis)、肢端肥大症(acromegaly)、胰島素瘤(insulinoma)、單純性生長激素缺乏症(isolated growth hormone deficiency)及酒精誘發之高三酸甘油酯血症。ABP亦可適用於預防或治療動脈粥樣硬化疾病，諸如心血管性死亡、非心血管性死亡或所有病因死亡、冠心病、冠狀動脈疾病、周邊動脈疾病、中風(缺血性及出血性)、心絞痛或腦血管疾病及急性冠狀動脈症候群、心肌梗塞及不穩定型絞痛。在一些實施例中，ABP適用於降低以下之風險：致命性及非致命性心臟病發作、致命性及非致命性中風、某些類型之心臟手術、住院治療心臟衰竭、

患有心臟病之患者之胸痛、及/或歸因於已確認之心臟病之心血管事件(諸如先前心臟病發作、先前心臟手術及/或伴有動脈堵塞跡象之胸痛)及/或移植相關血管疾病。在一些實施例中，ABP適用於預防或降低歸因於CRP或hsCRP升高之心血管風險。在一些實施例中，ABP及方法可用於降低復發性心血管事件之風險。

如熟習此項技術者所應瞭解，通常可經由使用士他汀處理(可治療或可預防)之病症或疾病亦可受益於應用本發明抗原結合蛋白。此外，在一些實施例中，可受益於阻止膽固醇合成或LDLR表現增加之疾病或病症亦可用抗原結合蛋白之各種實施例治療。此外，如熟習此項技術者所應瞭解，使用抗PCSK9抗體可尤其適用於治療糖尿病。不僅糖尿病為冠心病之風險因素，而且胰島素會使PCSK9之表現增加。亦即糖尿病人具有升高之血漿脂質含量(其可與高PCSK9含量相關)且可受益於降低彼等含量。此大體上更詳細論述於Costet等人(「Hepatic PCSK9 Expression is Regulated by Nutritional Status via Insulin and Sterol Regulatory Element-binding Protein 1C」, J. Biol. Chem., 281: 6211-6218, 2006)中，其全文以引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，向患有糖尿病、腹部主動脈瘤(abdominal aortic aneurysm)、動脈粥樣硬化及/或周邊血管疾病者投與抗原結合蛋白以使其血清膽固醇含量降低至較安全範圍。在一些實施例中，向處於顯現本文所述之任何疾病之風險中的患者投與抗原結合蛋白。在一些實施例中，向吸菸或過去吸菸(亦即曾吸菸者)、具有高血壓或家族性早期心臟病發作史之個體投與ABP。

在一些實施例中，根據2004 NCEP治療目標，若個體處於中度或較高風險中，則向個體投與ABP。在一些實施例中，若個體之LDL膽固醇含量大於160 mg/dl，則向個體投與ABP。在一些實施例中，若個體LDL膽固醇含量大於130(且根據2004 NCEP治療目標，其具有中度

或中等高風險)，則投與ABP。在一些實施例中，若個體LDL膽固醇含量大於100(且根據2004 NCEP治療目標，其具有較高或極高風險)，則投與ABP。在一些實施例中，若個體LDL膽固醇含量大於80 mg/dL，則投與ABP。在一些實施例中，若個體LDL膽固醇含量大於70 mg/dL，則投與ABP。

醫師將能夠視特定患者之個別概況選擇適當治療適應症及目標脂質含量。指導治療高脂質血症之一種充分接受之標準為國家膽固醇教育計劃(NCEP)專家組關於成人之高血液膽固醇之偵測、評估及治療最終報告的第三次報告(成人治療組III)(the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of the High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report), National Institutes of Health, NIH出版號02-5215 (2002)，其印刷出版內容據此以全文引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白用於治療或預防高膽固醇血症、高脂質血症或血脂異常及/或製備用於高膽固醇血症、高脂質血症或血脂異常及/或其他膽固醇相關疾病(諸如本文所指示者)之藥劑。在某些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白用於治療或預防PCSK9活性正常之病狀，諸如高膽固醇血症。在此等病狀中，例如PCSK9活性降低至正常活性以下可提供治療效應。

組合療法

在某些實施例中，提供治療膽固醇相關疾病，諸如高膽固醇血症、高脂質血症或血脂異常之方法，其包含投與治療有效量之一或多種針對PCSK9之抗原結合蛋白及另一治療劑。在某些實施例中，在投與至少一種其他治療劑之前投與針對PCSK9之抗原結合蛋白。在某些實施例中，與投與至少一種其他治療劑同時投與針對PCSK9之抗原結

合蛋白。在某些實施例中，在投與至少一種其他治療劑之後投與針對PCSK9之抗原結合蛋白。

治療劑(除抗原結合蛋白之外)包括(但不限於)至少一種其他降膽固醇(血清及/或全身膽固醇)劑。在一些實施例中，藥劑增加LDLR之表現、已觀測到增加血清HDL含量、降低LDL含量或降低三酸甘油酯含量。例示性藥劑包括(但不限於)士他汀(阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)、辛伐他汀(simvastatin))、菸鹼酸(Nicotinic acid)(菸酸(Niacin))(尼克爾(NIACOR)、尼斯潘(NIASPAN)(緩慢釋放型菸酸)、斯洛-尼克因(SLO-NIACIN)(緩慢釋放型菸酸)、克達匹(CORDAPTIVE)(拉羅匹侖(laropiprant)))、纖維酸(Fibric acid)(洛脂(LOPID)(吉非羅齊(Gemfibrozil))、曲科(TRICOR)(非諾貝特(fenofibrate)))、膽汁酸(Bile acid)螯合劑(曲斯群(QUESTRAN)(消膽胺(cholestyramine))、考來維侖(colesevelam)(維爾克爾(WELCHOL))、考來替德(COLESTID)(考來替潑(colestipol)))、膽固醇吸收抑制劑(艾澤庭(ZETIA)(依澤替米貝(ezetimibe)))、菸鹼酸與士他汀組合(阿地維科(ADVICOR)(洛伐他汀(LOVASTATIN)及尼斯潘))、士他汀與吸收抑制劑組合(維妥力(VYTORIN)(左科(ZOCOR)及艾澤庭))及/或脂質調節劑。在一些實施例中，ABP與PPAR γ促效劑、PPAR α/γ促效劑、角鯊烯(squalene)合成酶抑制劑、CETP抑制劑、抗高血壓劑、抗糖尿病劑(諸如磺醯脲、胰島素、GLP-1類似物、DDPIV抑制劑，例如甲福明(metaformin))、ApoB調節劑(諸如米普莫森(mipomersan))、MTP抑制劑及/或阻塞性動脈硬化(arteriosclerosis obliterans)治療劑組合。在一些實施例中，ABP與增加個體之LDLR蛋白含量之藥劑，諸如士他汀、某些細胞激素樣抑瘤素(oncostatin)M、

雌激素及/或某些草本成分(諸如小檗鹼(berberine))組合。在一些實施例中，ABP與增加個體之血清膽固醇含量之藥劑(諸如某些抗精神病藥劑、某些HIV蛋白酶抑制劑、膳食要素(諸如高果糖、蔗糖、膽固醇或某些脂肪酸)及RXR、RAR、LXR、FXR之某些核受體促效劑及拮抗劑)組合。在一些實施例中，ABP與增加個體之PCSK9含量之藥劑，諸如士他汀及/或胰島素組合。兩者之組合可使其他藥劑之不合需要之副作用由ABP減緩。

在某些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白可與至少一種用於炎症之治療劑一起使用。在某些實施例中，針對PCSK9之抗原結合蛋白可與至少一種用於免疫疾病之治療劑一起使用。用於炎症及免疫疾病之例示性治療劑包括(但不限於)1型環加氧酶(cyclooxygenase)(COX-1)及2型環加氧酶(COX-2)抑制劑；38 kDa有絲分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase)(p38-MAPK)之小分子調節劑；炎症路徑中涉及之細胞內分子之小分子調節劑，其中此等細胞內分子包括(但不限於)jnk、IKK、NF-κB、ZAP70及lck。用於炎症之某些例示性治療劑例如描述於C.A. Dinarello及L.L. Moldawer *Proinflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis: A Primer for Clinicians* 第3版 (2001) Amgen Inc. Thousand Oaks, CA中。

診斷應用

在一些實施例中，ABP用作診斷工具。ABP可用於分析樣品及/或個體中存在之PCSK9之量。如熟習此項技術者所應瞭解，此等ABP無需為中和性ABP。在一些實施例中，診斷用ABP不為中和性ABP。在一些實施例中，診斷用ABP結合的抗原決定基不同於中和性ABP所結合之抗原決定基。在一些實施例中，兩種ABP不彼此競爭。

在一些實施例中，本文揭示之ABP用於或提供於用於偵測哺乳動

物組織或細胞中之PCSK9之分析套組及/或方法中以篩選/診斷與PCSK9之含量變化相關之病症或疾病。套組包含結合PCSK9之ABP及指示ABP與PCSK9結合(若存在)及視情況PCSK9蛋白含量之工具(means)。可使用指示ABP之存在之各種工具。舉例而言，螢光團、其他分子探針或酶可連接於ABP且可以多種方式觀測ABP之存在。篩選此等疾病之方法可涉及使用套組，或僅使用一種揭示之ABP並確定ABP是否結合樣品中之PCSK9。如熟習此項技術者所應瞭解，較高或升高之PCSK9含量將導致較大量之ABP與樣品中之PCSK9結合。因此，ABP結合程度可用於確定樣品中存在多少PCSK9。PCSK9之量大於預定量(例如未患有PCSK9相關疾病之人士將具有之量或範圍)之個體或樣品可表徵為患有PCSK9介導之疾病。在一些實施例中，向服用士他汀之個體投與ABP以確定士他汀是否已使個體之PCSK9之量增加。

在一些實施例中，ABP為非中和性ABP且用於測定接受ABP及/或士他汀治療之個體之PCSK9的量。

實例

以下實例，包括進行之實驗及達成之結果，僅出於說明目的提供且不應解釋為限制本發明。

實例1

免疫及滴定

產生抗PCSK9抗體及融合瘤

於為含有人類免疫球蛋白基因之小鼠之XenoMouse®小鼠(Abgenix, Fremont, CA)中產生針對成熟形式之PCSK9 (描述為圖1A中之序列，其中前結構域加下劃線)之抗體。兩組XenoMouse®小鼠(組1及組2)用於產生針對PCSK9之抗體。組1包括XMG2-KL品系XenoMouse®小鼠，其產生完全人類IgG2$_\kappa$及IgG2λ抗體。組1小鼠用人

類PCSK9免疫。使用GenBank序列作為參照(NM_174936)，利用標準重組技術製備PCSK9。組2包括XMG4-KL品系XenoMouse®小鼠，其產生完全人類IgG4$_\kappa$及IgG4λ抗體。組2小鼠亦用人類PCSK9免疫。

兩組小鼠均根據表3中之時程用抗原注射11次。在初次免疫時，各小鼠用腹膜內傳遞至腹部中之總計10 μg抗原注射。隨後用5 μg劑量增強免疫且注射方法在腹膜內注射至腹部中與在尾巴根部皮下注射之間交錯。對於腹膜內注射，抗原用TiterMax®金(Sigma,目錄號T2684)製備成乳液，且對於皮下注射，抗原與礬(磷酸鋁)及CpG寡聚物混合。在第2至8次及第10次注射時，各小鼠用於佐劑礬凝膠中之總計5 μg抗原注射。每隻小鼠5 μg抗原之末次注射於磷酸緩衝鹽水中遞送且傳遞至2個部位中，50% IP至腹部中且50% SQ在尾巴根部。免疫程式概述於以下所示之表3中。

表3

小鼠品系	XMG2/kl	XMG4/kl
動物數目	10	10
免疫原	PCSK9-V5/His	PCSK9-V5/His
第1次增強免疫	IP注射 各10 μg	IP注射 各10 μg
	Titermax金	Titermax金
第2次增強免疫	尾部注射 各5 μg	尾部注射 各5 μg
	礬/CpG ODN	礬/CpG ODN
第3次增強免疫	IP注射 各5 μg	IP注射 各5 μg
	Titermax金	Titermax金
第4次增強免疫	尾部注射 各5 μg	尾部注射 各5 μg
	礬/CpG ODN	礬/CpG ODN
第5次增強免疫	IP注射 各5 μg	IP注射 各5 μg
	Titermax金	Titermax金

第6次增強免疫	尾部注射 各5 μg	尾部注射 各5 μg
	鬱/CpG ODN	鬱/CpG ODN
第7次增強免疫	IP注射 各5 μg	IP注射 各5 μg
	Titermax金	Titermax金
第8次增強免疫	尾部注射 各5 μg	尾部注射 各5 μg
	鬱/CpG ODN	鬱/CpG ODN
採血		
第9次增強免疫	IP注射 各5 μg	IP注射 各5 μg
	Titermax金	Titermax金
第10次增強免疫	尾部注射 各5 μg	尾部注射 各5 μg
	鬱/CpG ODN	鬱/CpG ODN
第11次增強免疫	BIP 各5 μg	BIP 各5 μg
	PBS	PBS
收集		

用於滴定XenoMouse動物之方案如下：Costar 3368中等結合盤用中性鏈親和素(neutravadin)以8 μg/ml(50 μl/孔)塗佈且在4℃下於1×PBS/0.05%疊氮化物中培育隔夜。使用TiterTek 3循環洗滌法用RO水洗滌該等盤。各盤使用250 μl 1×PBS/1%牛乳阻斷且在室溫下培育至少30分鐘。使用TiterTek 3循環洗滌法，用RO水洗去阻斷物。接著捕捉於每孔50 μl 1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca2+(分析稀釋劑)中之2 μg/ml之b-人類PCSK9且在室溫下培育1小時。接著使用TiterTek 3循環洗滌法，用RO水洗滌。對於一次抗體，一式兩份自1:100開始以1:3滴定血清。此於每孔50 μl分析稀釋劑中進行且在室溫下培育1小時。接著使用TiterTek 3循環洗滌法，用RO水洗滌。二次抗體為於每孔50 μl分析稀釋劑中之400 ng/ml之山羊抗人類IgG Fc HRP。將其在室溫下培育1小時。此接著使用TiterTek 3循環洗滌法，用RO水洗滌且用紙巾

拍乾。對於受質，使用一步TMB溶液(Neogen, Lexington, Kentucky)(50 μl/孔)且使其在室溫下顯色30分鐘。

ELISA分析中遵循之方案如下：對於包含無V5His標籤之b-PCSK9之樣品，採用以下方案：採用Costar 3368中等結合盤(Corning Life Sciences)。各盤用於1×PBS/0.05%疊氮化物中之8 μg/ml之中性鏈親和素(50 μl/孔)塗佈。各盤在4℃下培育隔夜。接著使用Titertek M384盤洗滌器(Titertek, Huntsville, AL)洗滌各盤。進行3循環洗滌。各盤用250 μl 1×PBS/1%牛乳阻斷且在室溫下培育約30分鐘。接著使用M384盤洗滌器洗滌各盤。進行3循環洗滌。捕捉物為無V5標籤之b-hu PCSK9，且於1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中以2 μg/ml添加(40 μl/孔)。各盤接著在室溫下培育1小時。進行3循環洗滌。一式兩份自1:100開始以1:3滴定血清，且H列無血清。於分析稀釋劑中以每孔50 μl之體積進行滴定。在室溫下培育各盤1小時。接著，進行3循環洗滌。添加於1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中之100 ng/ml (1:4000)之山羊抗人類IgG Fc HRP(50 μl/孔)至盤中且在室溫下培育1小時。使用3循環洗滌法，再次洗滌各盤。各盤接著用紙巾拍乾。最終，添加1步TMB(Neogen, Lexington, Kentucky)(50 μl/孔)至盤中且在室溫下30分鐘之後用1 N鹽酸(50 μl/孔)淬滅。使用Titertek盤讀取器在450 nm下即刻讀取OD值。

用以偵測盤結合之PCSK9之陽性對照為可溶性LDL受體(R&D Systems，目錄號2148LD/CF)及一式兩份於分析稀釋劑中自3 μg/ml開始以1:3滴定之多株兔抗PCSK9抗體(Caymen Chemical #10007185)。LDLR用山羊抗LDLR (R&D Systems，目錄號AF2148)及兔抗山羊IgGFc HRP在400 ng/ml之濃度下偵測；兔多株抗體用山羊抗兔IgG Fc於分析稀釋劑中在400 ng/ml之濃度下偵測。陰性對照為一式兩份於分析稀釋劑中自1:100開始以1:3滴定之天然XMG2-KL及XMG4-KL血

清。

對於包含具有V5His標籤之b-PCSK9之樣品，採用以下方案：採用Costar 3368中等結合盤(Corning Life Sciences)。各盤用於1×PBS/0.05%疊氮化物中之8 μg/ml之中性鏈親和素(50 μl/孔)塗佈。各盤在4℃下培育隔夜。接著使用Titertek M384盤洗滌器(Titertek, Huntsville, AL)洗滌各盤。進行3循環洗滌。各盤用250 μl 1×PBS/1%牛乳阻斷且在室溫下培育約30分鐘。接著使用M384盤洗滌器洗滌各盤。進行3循環洗滌。捕捉物為具有V5標籤之b-hu PCSK9，且於1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中以2 μg/ml添加(40 μl/孔)。各盤接著在室溫下培育1小時。進行3循環洗滌。一式兩份自1:100開始以1:3滴定血清，且H列無血清。於分析稀釋劑中以每孔50 μl之體積進行滴定。在室溫下培育各盤1小時。接著，使用利用3循環洗滌法操作之M384盤洗滌器洗滌各盤。添加50 μl/孔於1×PBS/1%牛乳/ 10 mM Ca^{2+}中之400 ng/ml之山羊抗人類IgG Fc HRP至盤中且在室溫下培育盤1小時。使用3循環洗滌法，再次洗滌各盤。各盤接著用紙巾拍乾。最終，添加1步TMB(Neogen, Lexington, Kentucky)(50 μl/孔)至盤中且盤在室溫下30分鐘之後用1 N鹽酸(50 μl/孔)淬滅。使用Titertek盤讀取器在450 nm下即刻讀取OD值。

陽性對照為LDLR、一式兩份於分析稀釋劑中自3 μg/ml開始以1:3滴定之兔抗PCSK9。LDLR用山羊抗LDLR(R&D Systems，目錄號AF2148)及兔抗山羊IgG Fc HRP在400 ng/ml之濃度下偵測；兔多株抗體用山羊抗兔IgG Fc於分析稀釋劑中在400 ng/ml之濃度下偵測。人類抗His 1.2,3及抗V5 1.7.1一式兩份於分析稀釋劑中自1 μg/ml開始以1:3滴定；兩者均用山羊抗人類IgG Fc HRP於分析稀釋劑中在400 ng/ml之濃度下偵測。陰性對照為一式兩份於分析稀釋劑中自1:100開始以1:3滴定之天然XMG2-KL及XMG4-KL血清。

藉由ELISA分析測試如所述用可溶性抗原免疫之小鼠的針對人類PCSK9之抗體之效價。表4概述ELISA資料且指示有一些小鼠似乎對PCSK9具有特異性。參見例如表4。因此，在免疫程式結束時，選擇10隻小鼠(表4中用粗體表示)加以收集，且如本文所述，分別自脾及淋巴結分離脾細胞及淋巴細胞。

表4

ELISA結果之概述

		效價	效價
	動物ID	b-hu PCSK9 (V5His)，在2 μg/ml下	b-hu PCSK9，在2 μg/ml下
組1-IgG2k/l	P175807	> 72900，在OD 2.2下	68359
	P175808	> 72900，在OD 2.3下	> 72900，在OD 2.5下
	P175818	> 72900，在OD 3.2下	**> 72900，在OD 3.0下**
	P175819	> 72900，在OD 3.4下	**> 72900，在OD 3.2下**
	P175820	> 72900，在OD 2.4下	> 72900，在OD 2.5下
	P175821	> 72900，在OD 3.4下	**> 72900，在OD 3.0下**
	P175830	> 72900，在OD 2.6下	> 72900，在OD 2.5下
	P175831	> 72900，在OD 3.1下	**> 72900，在OD 3.1下**
	P175832	> 72900，在OD 3.8下	**> 72900，在OD 3.6下**
	P175833	> 72900，在OD 2.6下	> 72900，在OD 2.3下
組2-IgG4k/l	P174501	19369	17109
	P174503	31616	**23548**
	P174508	48472	**30996**
	P174509	23380	21628
	P174510	15120	9673
	P175773	19407	15973
	P175774	54580	**44424**
	P175775	60713	**55667**
	P175776	30871	**22899**
	P175777	16068	12532
	天然G2	<100，在OD 0.54下	<100，在OD 0.48下
	天然G4	<100，在OD 1.57下	<100，在OD 1.32下

實例2

回收淋巴細胞、B細胞分離、融合及產生融合瘤

此實例概述如何回收免疫細胞及如何產生融合瘤。所選經免疫

小鼠藉由頸椎脫位術處死且收集並匯合來自各組之引流淋巴結。藉由於DMEM中研磨來使B細胞自淋巴組織解離以自組織釋放細胞，且將細胞懸浮於DMEM中。對細胞計數，且添加每100百萬個淋巴細胞0.9 ml DMEM至細胞集結粒中以溫和但完全再懸浮細胞。

淋巴細胞與購自ATCC之目錄號為CRL 1580之非分泌性骨髓瘤P3X63Ag8.653細胞(Kearney等人，(1979) *J. Immunol.* 123, 1548-1550)以1:4之比率混合。藉由在400×g下離心4分鐘來溫和集結細胞混合物。在傾析上清液之後，使用1 ml吸移管溫和混合細胞。在溫和攪拌下經1分鐘緩慢添加預加熱之來自Sigma之PEG/DMSO溶液(目錄號P7306)(每百萬個B細胞1 ml)，隨後混合1分鐘。接著在溫和攪拌下經2分鐘添加預加熱之IDMEM(每百萬個B細胞2 ml)(無麩醯胺酸之DMEM、L-麩醯胺酸、青黴素/鏈黴素、MEM非必需胺基酸(皆來自Invitrogen))。最終經3分鐘添加預加熱之IDMEM(每10^6個B細胞8 ml)。

融合細胞在400×g下短暫離心6分鐘且再懸浮於每百萬個B細胞20 ml選擇培養基(DMEM(Invitrogen)、15% FBS (Hyclone)，補充有L-麩醯胺酸、青黴素/鏈黴素、MEM非必需胺基酸、丙酮酸鈉、2-巰基乙醇(皆來自Invitrogen)、HA-偶氮絲胺酸次黃嘌呤及OPI(草醯乙酸鹽、丙酮酸鹽、牛胰島素)(均來自Sigma)及IL-6(Boehringer Mannheim))中。細胞在37℃下培育20-30分鐘，接著再懸浮於200 ml選擇培養基中且於T175燒瓶中培養3-4天，隨後進行96孔塗鋪。因此，產生可產生針對PCSK9之抗原結合蛋白之融合瘤。

實例3

選擇PCSK9抗體

本實例概述如何表徵及選擇各種PCSK9抗原結合蛋白。評估分泌抗體(由於實例1及2中產生之融合瘤產生)與PCSK9之結合。基於結合

資料及對PCSK9與LDLR結合之抑制以及親和力來選擇抗體。如下所述，藉由ELISA分析與可溶性PCSK9之結合。使用BIAcore®(表面電漿子共振)定量結合親和力。

初級篩選

對結合野生型PCSK9之抗體進行初級篩選。對兩個收集物進行初級篩選。初級篩選包含ELISA分析且使用以下方案進行：

採用Costar 3702中等結合384孔盤(Corning Life Sciences)。各盤用於1×PBS/0.05%疊氮化物中之4 μg/ml濃度之中性鏈親和素以每孔40 μl之體積塗佈。各盤在4℃下培育隔夜。接著使用Titertek盤洗滌器(Titertek, Huntsville, AL)洗滌各盤。進行3循環洗滌。各盤用90 μl 1×PBS/1%牛乳阻斷且在室溫下培育約30分鐘。接著洗滌各盤。再次進行3循環洗滌。捕捉樣品為無V5標籤之生物素標記PCSK9，且於1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中以0.9 μg/ml以每孔40 μl之體積添加。各盤接著在室溫下培育1小時。接著，使用利用3循環洗滌法操作之Titertek盤洗滌器洗滌各盤。將10 μl上清液轉移至40 μl 1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中且在室溫下培育1.5小時。再次使用利用3循環洗滌法操作之Titertek盤洗滌器洗滌各盤。添加40 μl/孔之於1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中之100 ng/ml(1:4000)濃度的山羊抗人類IgG Fc POD至盤中且在室溫下培育1小時。使用3循環洗滌法，再次洗滌各盤。最終，添加40 μl/孔之一步TMB(Neogen, Lexington, Kentucky)至盤中且在室溫下30分鐘之後用40 μl/孔之1 N鹽酸進行淬滅。使用Titertek盤讀取器在450 nm下即刻讀取OD值。

初級篩選產生自兩個收集物鑑別之總計3104個抗原特異性融合瘤。基於最高ELISA OD，進一步推出每個收集物1500個融合瘤以達成總計3000個陽性物。

驗證性篩選

接著針對與野生型PCSK9之結合再篩選3000個陽性物以確認產生穩定融合瘤。如下進行篩選：採用Costar 3702中等結合384孔盤(Corning Life Sciences)。各盤用於1×PBS/0.05%疊氮化物中之3 μg/ml之中性鏈親和素以每孔40 μl之體積塗佈。各盤在4℃下培育隔夜。接著使用Titertek盤洗滌器(Titertek, Huntsville, AL)洗滌各盤。進行3循環洗滌。各盤用90 μl 1×PBS/1%牛乳阻斷且在室溫下培育約30分鐘。接著使用M384盤洗滌器洗滌各盤。進行3循環洗滌。捕捉樣品為無V5標籤之b-PCSK9，且於1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中以0.9 μg/ml以每孔40 μl之體積添加。各盤接著在室溫下培育1小時。接著，使用3循環洗滌法洗滌各盤。將10 μl上清液轉移至40 μl 1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中且在室溫下培育1.5小時。再次使用利用3循環洗滌法操作之Titertek盤洗滌器洗滌各盤。添加40 μl/孔之於1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中之100 ng/ml(1:4000)之濃度的山羊抗人類IgG Fc POD至盤中，且在室溫下培育盤1小時。再次使用利用3循環洗滌法操作之Titertek盤洗滌器洗滌各盤。最終，添加40 μl/孔之一步TMB(Neogen, Lexington, Kentucky)至盤中且在室溫下30分鐘之後用40 μl/孔之1 N鹽酸淬滅。使用Titertek盤讀取器在450 nm下即刻讀取OD值。在第二篩選中，重現總計2441個陽性物。此等抗體接著用於後續篩選中。

小鼠交叉反應性篩選

接著針對與小鼠PCSK9之交叉反應性篩選該組融合瘤以確定抗體可結合人類PCSK9與小鼠PCSK9兩者。使用以下方案進行交叉反應性篩選：採用Costar 3702中等結合384孔盤(Corning Life Sciences)。各盤用於1×PBS/0.05%疊氮化物中之3 μg/ml下之中性鏈親和素以每孔40 μl之體積塗佈。各盤在4℃下培育隔夜。接著使用Titertek盤洗滌器(Titertek, Huntsville, AL)洗滌各盤。進行3循環洗滌。各盤用90 μl 1×PBS/1%牛乳阻斷且在室溫下培育約30分鐘。接著使用Titertek盤洗

滌器洗滌各盤。進行3循環洗滌。捕捉樣品為生物素標記之小鼠PCSK9，且於1×PBS/1%牛乳/ 10 mM Ca^{2+}中以1 μg/ml以每孔40 μl之體積添加。各盤接著在室溫下培育1小時。接著，使用利用3循環洗滌法操作之Titertek盤洗滌器洗滌各盤。將50 μl上清液轉移至各盤中且在室溫下培育1小時。再次使用3循環洗滌法洗滌各盤。添加40 μl/孔之於1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中之100 ng/ml(1:4000)濃度的山羊抗人類IgG Fc POD至盤中且在室溫下培育盤1小時。使用3循環洗滌法，再次洗滌各盤。最終，添加40 μl/孔之一步TMB(Neogen, Lexington, Kentucky)至盤中且在室溫下30分鐘之後用40 μl/孔之1 N鹽酸淬滅。使用Titertek盤讀取器在450 nm下即刻讀取OD值。觀測到579個抗體與小鼠PCSK9交叉反應。此等抗體接著用於後續篩選中。

D374Y突變體結合篩選

人類群體中之PCSK9中之D374Y突變已有文獻記載(例如Timms KM等人，「A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree」, Hum. Genet. 114: 349-353, 2004)。為確定抗體是否對野生型具有特異性或亦結合PCSK9之D374Y形式，接著針對與包含突變D374Y之突變PCSK9序列之結合篩選樣品。篩選方案如下：使用Costar 3702中等結合384孔盤(Corning Life Sciences)進行篩選。各盤用於1×PBS/0.05%疊氮化物中之4 μg/ml之中性鏈親和素以每孔40 μl之體積塗佈。各盤在4℃下培育隔夜。接著使用Titertek盤洗滌器(Titertek, Huntsville, AL)洗滌各盤。進行3循環洗滌。各盤用90 μl 1×PBS/1%牛乳阻斷且在室溫下培育約30分鐘。接著使用Titertek盤洗滌器洗滌各盤。進行3循環洗滌。各盤用於1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中之1 μg/ml濃度之生物素標記之人類PCSK9 D374Y塗佈且在室溫下培育1小時。接著使用Titertek盤洗滌器洗滌各盤。進行3循環洗滌。晚期衰竭融合瘤培養上清液於PBS/牛乳

/Ca^{2+}中1:5(10 ml加40 ml)稀釋且在室溫下培育1小時。接著，將40 μl/孔之於1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中之1 μg/ml之兔抗人類PCSK9(Cayman Chemical)及人類抗His 1.2.3(1:2)滴定於各盤上，接著在室溫下培育各盤1小時。接著使用Titertek盤洗滌器洗滌各盤。進行3循環洗滌。添加40 μl/孔之於1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中之100 ng/ml(1:4000)濃度的山羊抗人類IgG Fc HRP至盤中且在室溫下培育盤1小時。添加40 μl/孔之於1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中之100 ng/ml(1:4000)濃度下的山羊抗兔IgG Fc HRP至盤中且在室溫下培育盤1小時。接著使用Titertek盤洗滌器洗滌各盤。進行3循環洗滌。最終，添加40 μl/孔之一步TMB(Neogen, Lexington, Kentucky)至盤中且在室溫下30分鐘之後用40 μl/孔之1 N鹽酸淬滅。使用Titertek盤讀取器在450 nm下即刻讀取OD值。超過96%之關於野生型PCSK9之陽性命中物(hit)亦結合突變PCSK9。

大規模受體配體阻斷篩選

為篩選阻斷PCSK9結合LDLR之抗體，開發一種使用D374Y PCSK9突變體進行之分析。該突變體用於此分析是因為其對LDLR具有較高結合親和力，從而允許開發靈敏性較高之受體配體阻斷分析。使用以下方案進行受體配體阻斷篩選：使用Costar 3702中等結合384孔盤(Corning Life Sciences)進行篩選。各盤用於1×PBS/0.05%疊氮化物中之2 μg/ml之山羊抗LDLR(R&D目錄號AF2148)以每孔40 μl之體積塗佈。各盤在4℃下培育隔夜。接著使用Titertek盤洗滌器(Titertek, Huntsville, AL)洗滌各盤。進行3循環洗滌。各盤用90 μl之1×PBS/1%牛乳阻斷且在室溫下培育約30分鐘。接著使用Titertek盤洗滌器洗滌各盤。進行3循環洗滌。捕捉樣品為LDLR(R&D，目錄號2148LD/CF)，且於1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中以0.4 μg/ml以每孔40 μl之體積添加。各盤接著在室溫下培育1小時又10分鐘。同時，20

ng/ml之生物素標記之人類D374Y PCSK9與15微升融合瘤衰竭上清液一起於Nunc聚丙烯盤中培育且衰竭上清液濃度經1:5稀釋。各盤接著在室溫下預培育約1小時又30分鐘。接著，使用利用3循環洗滌法操作之Titertek盤洗滌器洗滌各盤。將50 μl/孔之預培育混合物轉移至經LDLR塗佈之ELISA盤上且在室溫下培育1小時。為偵測LDLR結合之b-PCSK9，添加40 μl/孔之於分析稀釋劑中之500 ng/ml之抗生蛋白鏈菌素HRP至各盤中。在室溫下培育各盤1小時。再次使用Titertek盤洗滌器洗滌各盤。進行3循環洗滌。最終，添加40 μl/孔之一步TMB(Neogen, Lexington, Kentucky)至盤中且在室溫下30分鐘之後用40 μl/孔之1 N鹽酸淬滅。使用Titertek盤讀取器在450 nm下即刻讀取OD值。篩選鑑別出384個抗體充分阻斷PCSK9與LDLR之間的相互作用，100個抗體強烈阻斷相互作用(OD<0.3)。此等抗體使PCSK9與LDLR之結合相互作用受到大於90%的抑制(大於90%抑制)。

關於阻斷劑子組之受體配體結合分析

接著使用突變酶對在第一大規模受體配體抑制分析中鑑別之384個成員之中和劑子組重複進行受體配體分析。在384個成員之阻斷劑子組篩選分析中採用與大規模受體配體阻斷篩選中執行之方案相同的方案。此重複篩選驗證初始篩選資料。

對384個成員之子組之此篩選鑑別出85個抗體使PCSK9突變酶與LDLR之間的相互作用受到大於90%之阻斷。

結合野生型PCSK9但不結合D374Y突變體之阻斷劑之受體配體結合分析

在含3000個供應物(sup)之初始組中，有86個抗體顯示特異性結合野生型PCSK9但不結合huPCSK9(D374Y)突變體。測試此86個供應物阻斷野生型PCSK9結合LDLR受體之能力。採用以下方案：使用Costar 3702中等結合384孔盤(Corning Life Sciences)進行篩選。各盤用於1×PBS/ 0.05%疊氮化物中之10 μg/ml之抗His 1.2.3以每孔40 μl之

體積塗佈。各盤在4℃下培育隔夜。接著使用Titertek盤洗滌器(Titertek, Huntsville, AL)洗滌各盤。進行3循環洗滌。各盤用90 μl 1×PBS/1%牛乳阻斷且在室溫下培育約30分鐘。接著使用Titertek盤洗滌器洗滌各盤。進行3循環洗滌。LDLR(R&D Systems #2148LD/CF或R&D Systems #2148LD)於1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca^{2+}中以5 μg/ml以每孔40 μl之體積添加。各盤接著在室溫下培育1小時。接著，使用利用3循環洗滌法操作之Titertek盤洗滌器洗滌各盤。同時，生物素標記之人類野生型PCSK9與融合瘤衰竭上清液一起於Nunc聚丙烯盤中預培育。將22 μl融合瘤上清液轉移至33 μl於1×PBS/1%牛乳/10 mM Ca2+中之583 ng/ml濃度之b-PCSK9中，從而產生最終b-PCSK9濃度=350 ng/ml及最終稀釋度為1:2.5之衰竭上清液。各盤在室溫下預培育約1小時又30分鐘。將50 μl/孔之預培育混合物轉移至捕捉LDLR之ELISA盤上且在室溫下培育1小時。接著使用Titertek盤洗滌器洗滌各盤。進行3循環洗滌。添加40 μl/孔之於分析稀釋劑中之500 ng/ml之抗生蛋白鏈菌素HRP至各盤中。在室溫下培育各盤1小時。接著使用Titertek盤洗滌器洗滌各盤。進行3循環洗滌。最終，添加40 μl/孔之一步TMB(Neogen, Lexington, Kentucky)至盤中且在室溫下30分鐘之後用40 μl/孔之1 N鹽酸淬滅。使用Titertek盤讀取器在450 nm下即刻讀取OD值。

篩選結果

基於所述分析之結果，若干融合瘤株系鑑別為會產生與PCSK9發生所要相互作用之抗體。使用限制稀釋法自各株系分離可處理數目之純系。純系由融合瘤株系編號(例如21B12)及純系編號(例如21B12.1)表示。一般而言，藉由本文所述之功能性分析未偵測到特定株系之不同純系之間有差異。在少數情況下，自特定株系鑑別出在功能性分析中表現有差異之純系，例如發現25A7.1不阻斷PCSK9/LDLR但

25A7.3(在本文中稱為25A7)具有中和性。經分離純系各自於50-100 ml融合瘤培養基中擴增且使其生長至衰竭(亦即細胞活力小於約10%)。如本文所述，藉由ELISA並藉由活體外功能性測試測定彼等培養物之上清液中之針對PCSK9之抗體的濃度及效能。由於本文所述之篩選，鑑別出針對PCSK9之抗體之效價最高的融合瘤。所選融合瘤展示於圖2A-3D及表2中。

實例4.1

自融合瘤產生人類31H4 IGG4抗體

此實例大體上描述如何自融合瘤株系產生一種抗原結合蛋白。所用產生操作為產生50 ml衰竭上清液，隨後進行蛋白質A純化。Integra產生用於按比例放大且在稍後進行。融合瘤株系31H4在T75燒瓶中於20 ml培養基(Integra培養基，表5)中生長。當融合瘤在T75燒瓶中接近匯合時，將其轉移至Integra燒瓶(Integra Biosciences, Integra CL1000，目錄號90 005)中。

Integra燒瓶為由膜分成兩個腔室，即小腔室及大腔室之細胞培養燒瓶。將20-30 ml體積之來自31H4融合瘤株系之融合瘤細胞於Integra培養基(關於Integra培養基之組分，參見表5)中，依每毫升1×10^6個細胞之最小細胞密度置放於Integra燒瓶之小腔室中。將單獨Integra培養基(1 L)置放於Integra燒瓶之大腔室中。分隔兩個腔室之膜可讓小分子量養分滲透，但融合瘤細胞及由彼等細胞產生之抗體則無法滲透。因此，融合瘤細胞及由彼等融合瘤細胞產生之抗體保留在小腔室中。

一週後，自Integra燒瓶之兩個腔室移除培養基且更換為新鮮Integra培養基。分開保留自小腔室收集之培養基。在第二週生長之後，再次自小腔室收集培養基。自第1週收集之融合瘤株系培養基與自第2週收集之融合瘤株系培養基合併。離心所得經收集之融合瘤株系培養基樣品，以移除細胞及碎片(在3000 rpm下15分鐘)且過濾(0.22

μm)所得上清液。將經過澄清處理之條件培養基裝載於蛋白質A-瓊脂糖管柱上。視情況，培養基可先經濃縮，接著裝載於蛋白質A瓊脂糖管柱上。藉由澈底PBS洗滌來移除非特異性結合物。藉由自蛋白質A管柱標準酸性抗體溶離(諸如50 mM檸檬酸鹽，pH 3.0)來回收結合於蛋白質A管柱上之抗體蛋白質。蛋白質A瓊脂糖匯合物中之聚集抗體蛋白質藉由尺寸排阻層析或於陰離子交換劑樹脂(諸如Q瓊脂糖樹脂)上進行之結合離子交換層析移除。用於31H4蛋白質之特定IEX條件為Q-瓊脂糖HP，pH 7.8-8.0。用在25個管柱體積中10 mM-500 mM之NaCl梯度溶離抗體。

表5

培養基組成

INTEGRA培養基
HSFM
10%超低IgG血清
2 mmol/L L-麩醯胺酸
1% NEAA
4 g/L葡萄糖

實例4.2

自經轉染細胞產生重組31H4人類IGG2抗體

本實例概述如何自經轉染細胞產生31H4 IgG2抗體。用編碼31H4重鏈及輕鏈之質體轉染用於短暫表現之293細胞及用於穩定表現之CHO細胞。藉由移除細胞及細胞碎片來回收經轉染細胞之條件培養基。將經過澄清處理之條件培養基裝載於蛋白質A-瓊脂糖管柱上。視情況，培養基可先經濃縮接著裝載於蛋白質A瓊脂糖管柱上。藉由澈底PBS洗滌來移除非特異性結合物。藉由自蛋白質A管柱標準酸性抗體溶離(諸如50 mM檸檬酸鹽，pH 3.0)回收結合於蛋白質A管柱上之抗體蛋白質。蛋白質A瓊脂糖匯合物中之聚集抗體蛋白質藉由尺寸排阻層析或於陰離子交換劑樹脂(諸如Q瓊脂糖樹脂)上進行之結合離子交

換層析移除。用於31H4蛋白質之特定IEX條件為Q-瓊脂糖HP，pH 7.8-8.0。用在25個管柱體積中10 mM-500 mM之NaCl梯度溶離抗體。

實例5

自融合瘤產生人類21B12 IGG4抗體

本實例概述如何自融合瘤產生抗體21B12 IgG4。融合瘤株系21B12在T75燒瓶中於培養基(Integra培養基，表5)中生長。當融合瘤在T75燒瓶中接近匯合時，將其轉移至Integra燒瓶(Integra Biosciences, Integra CL1000，目錄號90 005)中。

Integra燒瓶為由膜分成兩個腔室，即小腔室及大腔室之細胞培養燒瓶。將20-30 ml體積之來自31H4融合瘤株系之融合瘤細胞於Integra培養基(關於Integra培養基之組分，參見表5)中依每毫升1×10^6個細胞之最小細胞密度置放於Integra燒瓶之小腔室中。將單獨Integra培養基(1 L)置放於Integra燒瓶之大腔室中。分隔兩個腔室之膜可讓小分子量養分滲透但融合瘤細胞及由彼等細胞產生之抗體則無法滲透。因此，融合瘤細胞及由彼等融合瘤細胞產生之抗體保留在小腔室中。

一週之後，自Integra燒瓶之兩個腔室移除培養基且更換為新鮮Integra培養基。分開保留自小腔室收集之培養基。在第二週生長之後，再次自小腔室收集培養基。自第1週收集之融合瘤株系培養基與自第2週收集之融合瘤株系培養基合併。離心所得經收集之融合瘤株系培養基樣品以移除細胞及碎片(在3000 rpm下15分鐘)且過濾(0.22 μm)所得上清液。將經過澄清處理條件培養基裝載於蛋白質A瓊脂糖管柱上。視情況，培養基先經濃縮接著裝載於蛋白質A瓊脂糖管柱上。藉由澈底PBS洗滌來移除非特異性結合物。藉由自蛋白質A管柱標準酸性抗體溶離(諸如50 mM檸檬酸鹽，pH 3.0)回收結合於蛋白質A管柱上之抗體蛋白質。蛋白質A瓊脂糖匯合物中之聚集抗體蛋白質藉由尺寸排阻層析或於陰離子交換劑樹脂(諸如Q瓊脂糖樹脂)上進行之

結合離子交換層析移除。用於21B12蛋白之特定IEX條件為Q-瓊脂糖HP，pH 7.8-8.0。用在25個管柱體積中10 mM-500 mM之NaCl梯度溶離抗體。

實例6

自經轉染細胞產生人類21B12 IgG2抗體

本實例概述如何自經轉染細胞產生21B12 IgG2抗體。用編碼21B12重鏈及輕鏈之質體轉染細胞(用於短暫表現之293細胞及用於穩定表現之CHO細胞)。藉由移除細胞及細胞碎片來回收融合瘤細胞之條件培養基。將經過澄清處理條件培養基裝載於蛋白質A-瓊脂糖管柱上。視情況，培養基可先經濃縮接著裝載於蛋白質A瓊脂糖管柱上。藉由澈底PBS洗滌來移除非特異性結合物。藉由自蛋白質A管柱標準酸性抗體溶離(50 mM檸檬酸鹽，pH 3.0)回收結合於蛋白質A管柱上之抗體蛋白質。蛋白質A瓊脂糖匯合物中之聚集抗體蛋白質藉由尺寸排阻層析或於陽離子交換劑樹脂(諸如SP-瓊脂糖樹脂)上進行之結合離子交換層析移除。用於21B12蛋白之特定IEX條件為SP-瓊脂糖HP，pH 5.2。用25個管柱體積之含有於20 mM乙酸鈉緩衝液中之10 mM-500 mM之NaCl梯度的緩衝液溶離抗體。

實例7

抗體重鏈及輕鏈之序列分析

接著藉由Sanger(雙去氧)核苷酸定序來測定以上抗體之輕鏈及重鏈之核酸及胺基酸序列。接著針對核酸序列推斷胺基酸序列。可變域之核酸序列描述於圖3E-3JJ中。

測定31H4、21B12及16F12之λ輕鏈可變區之cDNA序列且分別揭示為SEQ ID NO: 153、95及105。

測定31H4、21B12及16F12之重鏈可變區之cDNA序列且分別揭示為SEQ ID NO: 152、94及104。

λ輕鏈恆定區(SEQ ID NO: 156)及IgG2及IgG4重鏈恆定區(SEQ ID NO: 154及155)展示於圖3KK中。

確定自彼等cDNA序列之各者預測之多肽序列。預測31H4、21B12及16F12之λ輕鏈可變區之預測多肽序列且分別揭示為SEQ ID NO: 12、23及35，預測λ輕鏈恆定區(SEQ ID NO: 156)，預測31H4、21B12及16F12之重鏈可變區且分別揭示為SEQ. ID NO 67、49及79。IgG2及IgG4重鏈恆定區(SEQ ID NO: 154及155)。

FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4劃分展示於圖2A-3D中。

基於序列資料，確定各重鏈或輕鏈可變區所源於之生殖系基因。在圖2A-3D中，生殖系基因之身分緊接於相應融合瘤株系指示且各自由唯一SEQ ID NO表示。圖2A-3D亦描述對表徵之其他抗體確定之胺基酸序列。

實例8

表徵抗體與PCSK9之結合

在已鑑別許多結合PCSK9之抗體後，使用若干方法定量並進一步表徵結合性質。在研究之一個態樣中，進行Biacore親和力分析。在研究之另一態樣中，進行KinExA®親和力分析。此等研究中採用之樣品及緩衝液呈現於下表6中。

表6

樣品	[樣品] mg/ml	緩衝液	[樣品] μm
hPCSK9	1.26	PBS	16.6
mPCSK9-8xHIS	1.44	PBS	18.9
cPCSK9-V5-6xHIS	0.22	PBS	2.9
16F12、抗PCSK9 huIgG4	4.6	20 mM NaOAC，pH 5.2，50 mM NaCl	31.9
21B12、抗PCSK9 huIgG4	3.84	10 mM NAOAC，pH 5.2，9%蔗糖	27.0

31H4、抗PCSK9 huIgG4	3.3	10 mM NAOAC，pH 5.2，9%蔗糖	22.9

BIAcore®親和力量測

根據製造商說明書對針對PCSK9之21B12抗體進行此實例中所述之BIAcore®(表面電漿子共振裝置，Biacore, Inc., Piscataway, NJ)親和力分析。

簡言之，使用Biacore 2000光學生物感測器(Biacore, GE Healthcare, Piscataway, NJ)進行表面電漿子共振實驗。各個別抗PCSK9抗體藉由胺偶合以產生不超過200個共振單位(RU)之最大分析物結合反應(Rmax)之程度固定於研究級CM5生物感測器晶片。PCSK9蛋白之濃度以2倍間隔變化(分析物)且注射於固定抗體表面上(以100 μl/min之流速持續1.5分鐘)。補充有0.01% BSA之新鮮HBS-P緩衝液(pH 7.4，0.01 M Hepes、0.15 M NaCl、0.005%界面活性劑P-20，Biacore)用作結合緩衝液。在各別實驗中在pH 7.4下量測各抗PCSK9抗體針對人類、小鼠及食蟹獼猴(cynomolgus monkey)PCSK9蛋白之結合親和力(所用濃度為100、50、25、12.5、6.25、3.125及0 nM)。

此外，亦用補充有0.01% BSA之pH 6.0 HBS-P緩衝液(pH 6.0，0.01 M Hepes、0.15 M NaCl、0.005%界面活性劑P-20，Biacore)，在pH 6.0下量測抗體對人類PCSK9之結合親和力。所得結合信號與溶液中之游離PCSK9成正比。由使用雙重曲線單位點均質結合模型對競爭曲線進行非線性回歸分析(KinExA®軟體，Sapidyne Instruments Inc., Boise, ID)(對於6.0 pH值操作，n=1)來獲得解離平衡常數(K_D)。令人感興趣的是抗體似乎在較低pH值下顯示較緊密結合親和力(其中31H4、21B12及16F12之Kd分別為12.5、7.3及29 pM)。

使用BIA評估3.1電腦程式(BIAcore, Inc. Piscataway, NJ)確定抗體結合動力學參數，包括k_a(締合速率常數)、k_d(解離速率常數)及K_D(解

離平衡常數)。較低解離平衡常數指示抗體對PCSK9之親和力較大。藉由BIAcore®親和力分析確定之K_D值呈現於以下所示之表7.1中。

表7.1

抗體	hPCSK9	CynoPCSK9	mPCSK9
31H4	210 pM	190 pM	6 nM
21B12	190 pM	360 pM	460 nM
16F12	470 pM	870 pM	6.4 nM

表7.2描述k_{on}及k_{off}速率。

表7.2

-	K_{on} (M-1 s-1)	K_{off} (s-1)	K_D
31H4.1，pH 7.4	2.45 e+5	5.348 e-5	210 pM
31H4.1，pH 6	5.536 e+6	6.936 e-5	12.5 pM
21B12.1，pH 7.4	3.4918 e+4	6.634 e-6	190 pM
21B12.1，pH 6	2.291 e+6	1.676 e-5	7.3 pM
16F12.1，pH 7.4	1.064 e+5	4.983 e-5	470 pM
16F12.1，pH 6	2.392 e+6	7.007 e-5	29 pM

KinExA®親和力量測

根據製造商說明書對16F12及31H4進行KinExA® (Sapidyne Instruments, Inc., Boise, ID)親和力分析。簡言之，Reacti-Gel™(6×)(Pierce)用人類PCSK9蛋白、經V5標記之食蟹獼猴PCSK9蛋白或經His標記之小鼠PCSK9蛋白中之一者預塗佈且用BSA阻斷。10或100 pM抗體31H4及一種PCSK9蛋白接著在室溫下在PCSK9蛋白之各種濃度(0.1 pM-25 nM)下一起培育8小時，隨後穿過經PCSK9塗佈之珠粒。藉由經螢光(Cy5)標記之山羊抗人類IgG(H+L)抗體(Jackson Immuno Research)定量經珠粒結合之31H4的量。結合信號與在結合平衡下之游離31H4之濃度成正比。由使用單位點均質結合模型對兩組競爭曲線進行非線性回歸來獲得平衡解離常數(K_D)。使用KinExA® Pro軟體進行分析。此分析中產生之結合曲線呈現為圖4A-4F。

16F12抗體與31H4抗體兩者均顯示對人類PCSK9及食蟹獼猴

PCSK9具有類似親和力，但對小鼠PCSK9之親和力約為1/250-1/10。在使用KinExA®系統測試之兩個抗體中，抗體31H4顯示對人類PCSK9與食蟹獼猴PCSK9兩者之親和力均較高，K_D分別為3及2 pM。16F12顯示略微較弱之親和力，對於人類PCSK9之K_D為15 pM且對於食蟹獼猴PCSK9之K_D為16 pM。

KinExA®親和力分析之結果概述於以下所示之表8.1中。

表8.1

	hPCSK9		cPCSK		mPCSK	
樣品	**K_D(pM)**	95% CI	**K_D(pM)**	95% CI	**K_D(pM)**	95% CI
31H4.1	**3**	1~5	**2**	1~3	**500**	400~620

此外，操作SDS PAGE以檢查樣品之品質及數量且展示於圖5A中。cPCSK9顯示在凝膠上以及根據由KinExA®分析計算之活性結合濃度減少約50%。因此，mAb對cPCSK9之K_D調整為當前活性cPCSK9之50%。

使用BIAcore溶液平衡結合分析量測ABP 21B12之Kd值。使用KinExA分析，21B12.1顯示極少信號，因此，應用biacore溶液平衡分析。因為未觀測到關於抗體與固定PCSK9表面結合之顯著結合，所以使用胺偶合以約7000 RU之密度將21B12抗體固定於CM5晶片之流槽4上。流槽3用作背景對照。將0.3、1及3 nM人類PCSK9或食蟹獼猴PCSK9與於PBS加0.1 mg/ml BSA、0.005% P20中連續稀釋之21B12.1抗體樣品(在0.001至25 nM之範圍內)混合。藉由注射於21B12.1抗體表面上來量測混合溶液中之游離PCSK9之結合。在溶液中不存在mAb下測定21B12.1表面上之100% PCSK9結合信號。PCSK9結合反應隨mAb之濃度增加而降低指示PCSK9與溶液中之mAb結合，此阻斷PCSK9結合固定肽體表面。將PCSK9結合信號相對於mAb濃度繪圖，於KinExA Pro™軟體中使用單位點均質結合模型由三組曲線(0.3、1及3

nM固定PCSK9濃度)計算K_D。儘管自KinExA分析及SDS-凝膠觀測到cPCSK9具有較低蛋白質濃度，但此處不調整其濃度，因為cPCSK9之濃度不用於計算K_D。結果顯示於下表8.2及圖5B-5D中。圖5B描述在3種不同hPCSK9濃度下進行之針對hPCSK9之溶液平衡分析的結果。圖5C描述針對mPCSK9之一組類似結果。圖5D描述以上biacore捕捉分析之結果。

表8.2

	hPCSK9		**cPCSK**		**mPCSK**	
樣品	**K_D(pM)**	**95% CI**	**K_D(pM)**	**95% CI**	**K_D(pM)**	**95% CI**
21B12.1	15	9~23	11	7~16	17000	-

實例9

31H4及21B12阻斷D374Y PCSK9/LDLR結合之功效

此實例提供兩種抗體阻斷PCSK9 D374Y結合LDLR之能力的IC_{50}值。透明384孔盤(Costar)用2微克/毫升之於緩衝液A(100 mM二甲胂酸鈉，pH 7.4)中稀釋之山羊抗LDL受體抗體(R&D Systems)塗佈。各盤用緩衝液A充分洗滌，接著用緩衝液B(含1%牛乳之緩衝液A)阻斷2小時。在洗滌之後，各盤與0.4微克/毫升之於緩衝液C(補充有10 mM CaCl2之緩衝液B)中稀釋之LDL受體(R&D Systems)一起培育1.5小時。與此培育同時，20 ng/ml生物素標記之D374Y PCSK9與各種濃度之於緩衝液A中稀釋之31H4 IgG2、31H4 IgG4、21B12 IgG2或21B12 IgG4抗體、或單獨緩衝液A(對照)一起培育。洗滌含有LDL受體之盤且將生物素標記之D374Y PCSK9/抗體混合物轉移至其中並在室溫下培育1小時。藉由依次與於緩衝液C中500 ng/ml之抗生蛋白鏈菌素-HRP(Biosource)、及TMB受質(KPL)一起培育來偵測生物素標記之D374Y與LDL受體之結合。信號用1 N HCl淬滅且在450 nm下讀取吸光度。

此結合研究之結果展示於圖6A-6D中。概括而言，確定各抗體之

IC_{50}值且得知其為31H4 IgG2 199 pM(圖6A)、31H4 IgG4 156 pM(圖6B)、21B12 IgG2 170 pM(圖6C)、及21B12 IgG4 169 pM(圖6D)。

在此分析中，抗體亦阻斷野生型PCSK9與LDLR結合。

實例10

細胞LDL攝取分析

此實例證明各種抗原結合蛋白降低細胞攝取LDL的能力。人類HepG2細胞於補充有10% FBS之DMEM培養基(Mediatech, Inc)中以每孔5×10^5個細胞之濃度接種於黑色透明底部96孔盤(Costar)中且在37℃(5% CO_2)下培育隔夜。為形成PCSK9與抗體之複合物，2 μg/ml D374Y人類PCSK9與各種濃度之於攝取緩衝液(含1% FBS之DMEM)中稀釋之抗體或單獨攝取緩衝液(對照)一起在室溫下培育1小時。在用PBS洗滌細胞之後，將D374Y PCSK9/抗體混合物轉移至細胞中，隨後轉移於攝取緩衝液中稀釋之最終濃度為6 μg/ml之LDL-BODIPY(Invitrogen)。在37℃(5% CO_2)下培育3小時之後，細胞用PBS充分洗滌且藉由Safire™ (TECAN)在480-520 nm(激發)及520-600 nm(發射)下偵測細胞螢光信號。

細胞攝取分析之結果展示於圖7A-7D中。概括而言，確定各抗體之IC_{50}值且得知其為31H4 IgG2 16.7 nM(圖7A)、31H4 IgG4 13.3 nM(圖7B)、21B12 IgG2 13.3 nM(圖7C)、及21B12 IgG4 18 nM(圖7D)。此等結果證明所施用之抗原結合蛋白可降低PCSK9(D374Y)之效應來阻斷細胞攝取LDL。在此分析中，抗體亦阻斷野生型PCSK9之效應。

實例11

6天研究中31H4抗體之血清膽固醇降低效應

為評估經由針對PCSK9蛋白之抗體療法在野生型(WT)小鼠中達成之總血清膽固醇(TC)降低，執行以下程序。

在整個實驗持續時間中，向自Jackson Laboratory(Bar Harbor, ME)獲得之雄性WT小鼠(C57BL/6品系，9-10週齡，17-27 g)喂以正常食物(Harland-Teklad，膳食2918)。在T=0時經由小鼠之尾部靜脈以10 mg/kg之含量向小鼠投與抗PCSK9抗體31H4(2 mg/ml於PBS中)或對照IgG(2 mg/ml於PBS中)。亦另設未處理小鼠作為未處理對照組。給藥組及處死時間展示於表9中。

表9

組	治療劑	給藥之後的時間點	數目
1	IgG	8小時	7
2	31H4	8小時	7
3	IgG	24小時	7
4	31H4	24小時	7
5	IgG	72小時	7
6	31H4	72小時	7
7	IgG	144小時	7
8	31H4	144小時	7
9	未處理	n/a	7

在表9中所示之預定時間點用CO_2窒息法處死小鼠。經由腔靜脈將血液收集至eppendorf管中且使其在室溫下凝結30分鐘。樣品接著於台式離心機中在12,000×g下短暫離心10分鐘以分離血清。使用Hitachi 912臨床分析儀及Roche/Hitachi TC及HDL-C套組量測血清總膽固醇及HDL-C。

實驗之結果展示於圖8A-8D中。概括而言，抗體31H4所投與之小鼠顯示歷經實驗過程血清膽固醇含量降低(圖8A及圖8B)。此外，應注意小鼠亦顯示HDL含量降低(圖8C及圖8D)。對於圖8A及圖8C，變化百分比係相對於相同時間點之對照IgG(*P<0.01，# P<0.05)。對於圖8B及圖8D，變化百分比係相對於在t=0小時時量測之未處理動物中之總血清膽固醇及HDL含量(*P<0.01，# P<0.05)。

就HDL含量降低而言，應注意，熟習此項技術者應瞭解小鼠之

HDL降低不指示HDL降低將發生在人類中且僅另外反映生物體中之血清膽固醇含量已降低。應注意小鼠轉運高密度脂蛋白(HDL)粒子中之大多數血清膽固醇，此不同於人類，人類運載LDL粒子上之大多數血清膽固醇。在小鼠中，總血清膽固醇之量測結果最接近類似於血清HDL-C之含量。小鼠HDL含有脂蛋白元E(apolipoprotein E，apoE)，其為LDL受體(LDLR)之配體且使LDL經LDLR清除。因此，在小鼠中，檢查HDL為本實例之適當指標(應瞭解並不預期人類之HDL降低)。舉例而言，相反，人類HDL不含有apoE且不為LDLR之配體。因為PCSK9抗體使小鼠中之LDLR表現增加，所以肝臟可清除更多HDL且因此降低血清HDL-C含量。

實例12

6天研究中抗體31H4對LDLR含量之效應

本實例證明如所預測，抗原結合蛋白會隨時間改變個體之LDLR之含量。進行西方墨點分析以確定抗體31H4對LDLR含量之效應。自實例13中所述之處死小鼠獲得之50-100 mg肝臟組織於0.3 ml含有完全蛋白酶抑制劑(Roche)之RIPA緩衝液(Santa Cruz Biotechnology Inc.)中均質化。組織勻漿在冰上培育30分鐘且離心以集結細胞碎片。使用BioRad蛋白質分析試劑(BioRad laboratories)量測上清液中之蛋白質濃度。使100 μg蛋白質在70℃下變性10分鐘且於4-12% Bis-Tris SDS梯度凝膠(Invitrogen)上分離。將蛋白質轉移至0.45 μm PVDF膜(Invitrogen)中且在室溫下於含有5%脫脂牛乳之洗滌緩衝液(50 mM Tris(PH 7.5)、150 mM NaCL、2 mM $CaCl_2$及0.05%吐溫20(Tween 20))中阻斷1小時。接著在室溫下用1:2000山羊抗小鼠LDLR抗體(R&D system)或1:2000抗β肌動蛋白(actin)(sigma)探測墨點。簡短洗滌墨點且與1:2000牛抗山羊IgG-HRP(Santa Cruz Biotechnology Inc.)或1:2000山羊抗小鼠IgG-HRP(Upstate)一起培育。在室溫下培育1小時之後，充

分洗滌墨點且使用ECL plus套組(Amersham biosciences)偵測免疫反應性條帶。西方墨點顯示在抗體31H4存在下，LDLR蛋白含量增加，如圖9中所述。

實例13

13天研究中抗體31H4之血清膽固醇降低效應

為評估在13天研究中經由針對PCSK9蛋白之抗體療法在野生型(WT)小鼠中達成之總血清膽固醇(TC)降低，執行以下程序。

在整個實驗持續時間中，向自Jackson Laboratory(Bar Harbor, ME)獲得之雄性WT小鼠(C57BL/6品系，9-10週齡，17-27 g)喂以正常食物(Harland-Teklad，膳食2918)。在T=0時經由小鼠之尾部靜脈以10 mg/kg之含量向小鼠投與抗PCSK9抗體31H4(2 mg/ml於PBS中)或對照IgG(2 mg/ml於PBS中)。亦另設未處理小鼠作為未處理對照組。

給藥組及處死時間展示於表10中。處死動物且如實例13中一般提取並製備肝臟。

表10

組	治療劑	給藥之後的時間點	數目	劑量
1	IgG	72小時	6	10 mg/kg
2	31H4	72小時	6	10 mg/kg
3	31H4	72小時	6	1 mg/kg
4	IgG	144小時	6	10 mg/kg
5	31H4	144小時	6	10 mg/kg
6	31H4	144小時	6	1 mg/kg
7	IgG	192小時	6	10 mg/kg
8	31H4	192小時	6	10 mg/kg
9	31H4	192小時	6	1 mg/kg
10	IgG	240小時	6	10 mg/kg
11	31H4	240小時	6	10 mg/kg
12	31H4	240小時	6	1 mg/kg
13	IgG	312小時	6	10 mg/kg
14	31H4	312小時	6	10 mg/kg
15	31H4	312小時	6	1 mg/kg

組	治療劑	給藥之後的時間點	數目	劑量
16	未處理	n/a	6	n/a

當將6天實驗擴展至13天研究時，在6天研究中觀測到之相同血清膽固醇降低效應在13天研究中亦被觀測到。更詳言之，以10 mg/kg給藥之動物顯示在第3天血清膽固醇降低31%，截至第13天，其逐漸返回至給藥前含量。圖10A描述此實驗之結果。圖10C描述用10 mg/kg劑量之31H4及用亦為10 mg/kg之另一抗體16F12重複以上程序之結果。給藥組及處死時間展示於表11中。

表11

組	治療劑	給藥之後的時間點	數目	劑量
1	IgG	24小時	6	10 mg/kg
2	16F12	24小時	6	10 mg/kg
3	31H4	24小時	6	10 mg/kg
4	IgG	72小時	6	10 mg/kg
5	16F12	72小時	6	10 mg/kg
6	31H4	72小時	6	10 mg/kg
7	IgG	144小時	6	10 mg/kg
8	16F12	144小時	6	10 mg/kg
9	31H4	144小時	6	10 mg/kg
10	IgG	192小時	6	10 mg/kg
11	16F12	192小時	6	10 mg/kg
12	31H4	192小時	6	10 mg/kg
13	IgG2	240小時	6	10 mg/kg
14	16F12	240小時	6	10 mg/kg
15	31H4	240小時	6	10 mg/kg
16	IgG2	312小時	6	10 mg/kg
17	16F12	312小時	6	10 mg/kg
18	31H4	312小時	6	10 mg/kg
19	未處理	n/a	6	10 mg/kg

如圖10C中所示，在僅單次劑量之後，16F12與31H4兩者均致使總血清膽固醇顯著且實質性降低且持續超過一週(10天或10天以上)提供益處。重複13天研究之結果與首個13天研究之結果一致，其中觀測到在第3天血清膽固醇含量降低26%。對於圖10A及圖10B，變

化百分比係相對於相同時間點時之對照IgG(*P<0.01)。對於圖10C，變化百分比係相對於相同時間點時之對照IgG(*P<0.05)。

實例14

13天研究中抗體31H4對HDL含量之效應

亦檢查實例15中之動物之HDL含量。小鼠之HDL含量降低。更詳言之，以10 mg/kg給藥之動物顯示在第3天HDL含量降低33%，截至第13天，其逐漸返回至給藥前含量。圖10B描述實驗之結果。在第3天，HDL含量降低34%。圖10B描述重複13天實驗之結果。

如熟習此項技術者所應瞭解，儘管抗體將降低小鼠HDL，但不預期此會發生在人類中，因為人類與其他生物體(諸如小鼠)中存在HDL差異。因此，小鼠HDL之降低不指示人類HDL之降低。

實例15

重複投與抗體會產生持續的抗原結合肽益處

為驗證以上實例中獲得之結果可用其他劑量延長以達成進一步益處，用圖11A中所述之給藥時程重複實例15及16中之實驗。結果顯示於圖11B中。如在圖11B中之圖表可見，儘管因為所有小鼠皆接受初始31H4抗原結合蛋白注射，兩組小鼠均顯示總血清膽固醇顯著降低，但接受額外31H4 ABP注射之小鼠顯示持續的總血清膽固醇降低，而僅接受對照注射之彼等小鼠最終顯示其總血清膽固醇增加。對於圖11，變化百分比係相對於在t=0小時時之未處理動物(*P<0.01，**P<0.001)。

此實例之結果證明不同於重複用藥會由於個體之生物調整而導致功效降低之其他膽固醇治療方法，本發明方法在檢查之時期內似乎不遭受此問題。此外，此表明在先前實例中觀測之總血清膽固醇或HDL膽固醇含量返回至基線並非歸因於個體所顯現之某種治療抗性，而是歸因於個體中抗體可用性之消除。

實例16

PCSK9抗體治療膽固醇相關疾病之用途

向展現膽固醇相關疾病(其中膽固醇(諸如血清膽固醇)降低可有益)之人類患者投與治療有效量之PCSK9抗體31H4(或例如21B12)。在治療期間定時監測患者以確定疾病之症狀是否已減弱。在治療之後，發現相較於未治療之患者，經受用PCSK9抗體治療之患者之血清膽固醇含量降低。

實例17

PCSK9抗體治療高膽固醇血症之用途

向展現高膽固醇血症之症狀之人類患者投與治療有效量之PCSK9抗體，諸如31H4(或例如21B12)。在治療期間定時監測人類患者以確定血清膽固醇含量是否已降低。在治療之後，發現相較於未接受治療之關節炎患者，接受用PCSK9抗體治療之患者之血清膽固醇含量降低。

實例18

PCSK9抗體預防冠心病及/或復發性心血管事件之用途

鑑別處於顯現冠心病之風險中之人類患者。向患者單獨、與士他汀(例如辛伐他汀)並行或依序投與治療有效量之PCSK9抗體，諸如31H4(或例如21B12)。在治療期間定時監測人類患者以確定患者之總血清膽固醇含量是否變化。在整個預防性治療中，發現相較於未接受治療之患者，接受用PCSK9抗體治療之患者之血清膽固醇降低，藉此降低其冠心病或復發性心血管事件之風險。

實例19

PCSK9抗原結合蛋白預防高膽固醇血症之用途

經由家族病史分析及/或生活方式及/或當前膽固醇含量來鑑別展現顯現高膽固醇血症之風險之人類患者。向個體定期投與(例如每週

一次)治療有效量之PCSK9抗體31H4(或例如21B12)。在治療期間定時監測患者以確定血清膽固醇含量是否已降低。在治療之後，發現相較於未治療之個體，經受用PCSK9抗體預防性治療之個體之血清膽固醇含量降低。

實例20

用以評估人類抗PCSK9抗體在健康個體中之安全性、耐受性、藥物動力學及藥力學之1期隨機化雙盲安慰劑對照遞升單次劑量研究

此研究為用以評估人類抗PCSK9抗體(單株抗體21B12)在健康個體中之安全性、耐受性、PK、藥力學(PD)(LDL-C)及免疫原性之隨機化雙盲安慰劑對照遞升單次劑量研究。個體以3:1比率(21B12:安慰劑；每劑量組8個個體，7組總計56個個體)隨機分組以接受7、21、70、210或420 mg SC劑量之21B12、或相應安慰劑；或21或420 mg IV劑量之21B12、或相應安慰劑。

56個個體經隨機分組且接受研究性產品(42個21B12、14個安慰劑)；40個個體(30個21B12、10個安慰劑)藉由SC投藥途徑接受研究性產品，且16個個體(12個21B12、4個安慰劑)藉由IV途徑接受研究性產品。接受研究性產品之56個個體中之53個個體(95%)完成研究。接受21B12之3個個體撤消完全同意書且未完成研究。

研究群體主要由男性(54 [96%])構成且平均年齡為31.2 (範圍：20至45)歲。86%之個體為白人，繼而為9%西班牙人/拉丁美洲人、4%黑人及1%其他人種。治療組之間的平均基線LDL-C值類似且在113至143 mg/dL之範圍內。

在此研究中，在單次劑量≥70 mg SC下，21B12使LDL-C降低平均55%至60%，其中效應之持續時間隨劑量而變。在給藥2週內觀測到LDL-C最低點。在單次劑量≥70 mg SC下觀測到對PCSK9之完全抑制，此與所見的對循環LDL-C之效應良好相關。

PK分析顯示21B12展現非線性(隨濃度而變)消除。平均t_{max}在4至6天之範圍內。如所預期，最高中值最大觀測濃度(C_{max})及自時間0至∞之濃度-時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)出現在420 mg IV組中且分別為139 μg/mL及1550天•微克/毫升。

報導接受任何劑量之21B12之42個個體中的29個個體(69%)及接受安慰劑之14個個體中的10個個體(71%)有治療突發性不良事件。個體不良事件發生率與21B12之劑量之間、或個體不良事件發生率與21B12之投藥途徑(SC對IV)之間無明顯關聯。

無不良事件經報導為嚴重不良事件，且無個體由於不良事件而中止研究。不存在與研究有關之死亡。

報導接受21B12之42個個體中的18個個體(43%)及接受安慰劑之14個個體中的10個個體(71%)有治療相關不良事件。個體治療相關不良事件發生率與21B12之劑量之間、或個體治療相關不良事件發生率與21B12之投藥途徑(SC對IV)之間無明顯關聯。

無趨勢指示21B12對所選實驗室變數、心電圖(ECG)或生命徵象具有臨床重要影響。

在此研究中，在高達420 mg之單次SC及IV劑量下，21B12似乎經良好耐受。

測試來自此研究中招募之個體之血清樣品中抗21B12抗體的存在(基線)或顯現(治療後)。來自接受21B12之所有42個個體之樣品皆為抗21B12抗體陰性。

實例21

用以評估人類抗PCSK9抗體在服用穩定劑量之士他汀之患有高脂質血症的個體中之安全性、耐受性、藥物動力學及藥力學之1期隨機化雙盲安慰劑對照遞升多次劑量研究

此研究為使用人類抗PCSK9抗體(單株抗體21B12)在當前服用穩

定劑量之士他汀之高血脂(例如高膽固醇)個體中進行的1b期隨機化雙盲安慰劑對照遞升多次劑量研究。研究具有7個組。所有組之目標皆包括表徵21B12之安全性、耐受性及免疫原性及表徵PK及PD(LDL-C及PCSK9)。研究之組1至5表示在服用穩定低至中等劑量之士他汀之高膽固醇個體中進行的21B12劑量遞增部分。組1至5中之服用穩定每日羅素他汀<40 mg、阿托伐他汀<80 mg或辛伐他汀20-80 mg歷時≥1個月之具有LDL-C(70-200 mg/dL)的個體(n=每組8個個體)以3:1比率隨機分組以分別接受5種21B12 SC劑量之一(14或35 mg QW，6次；或140 mg或280 mg Q2W，3次；或420 mg Q4W，2次)或相應安慰劑。於服用高劑量之士他汀(阿托伐他汀80 mg或羅素他汀40 mg)之高膽固醇個體中執行組6。此組中之個體(n=12)服用羅素他汀40 mg或阿托伐他汀80 mg且以3:1比率隨機分組以分別接受21B12(140 mg SC Q2W，3次)或相應安慰劑。於患有異型接合家族性高膽固醇血症(使用WHO準則鑑別)之個體中執行組7；此組中之個體(n=6)以2:1比率隨機分組以分別接受21B12(140 mg SC Q2W，3次)或相應安慰劑。

自已經招募且隨機分組以接受21B12或安慰劑之40個個體獲得初步結果。在此40個個體中，28個個體已接受≥1劑研究性產品(21B12或安慰劑)且因此表示初步安全性分析組(對治療不知情)。對於皆來自組1至4之此28個個體可獲得初步盲法安全性資料。尚未報導死亡、嚴重不良事件、或歸因於不良事件之早期退出。總體而言，已報導已接受≥1劑研究性產品之28個個體中之15個個體(54%)有至少1起不良事件。大多數不良事件(對治療不知情)係針對單一個體報導，其中疲勞、關節痛、便秘及病毒性上呼吸道感染除外，報導28個個體中之2個個體(7%)有以上各者。

對於組1、2及3可獲得初步藥力學結果(對治療不知情)。觀測到服用穩定中等劑量之士他汀之個體的循環LDL-C以隨21B12劑量而變

的方式降低。在初始給藥2週內觀測到LDL-C最低點且在組3(140 mg Q2W SC，3次)中，該最低點在降低60%至80%之範圍內。在組3中觀測到對PCSK9之近乎完全抑制，此與所見的對循環LDL-C之效應良好相關。

在最終結果中，組1-6中之個體(N=51)經隨機分組以接受21B12(N=39)或安慰劑(N=12)；26個個體(51%)為男性；平均(SD)年齡為58(7)歲。未報導死亡或嚴重不良事件(AE)且無個體由於AE而中止研究。未偵測到針對21B12之中和性抗體。

組1-5中之服用低至中等劑量之士他汀的個體之平均LDL-C降低為最大降低多達81%(相對於安慰劑)，且在3次每兩週一次21B12 SC給藥之後，在給藥間隔結束時(亦即在第6週時)降低為75%(相對於安慰劑)，且在2次每4週SC給藥之後，在給藥間隔結束時(亦即在第8週時)降低為66%(相對於安慰劑)。組1-5中之服用低至中等劑量之士他汀的個體之最大LDL-C降低為最大降低多達81%(相對於安慰劑)；且在給藥間隔結束時降低為75%(相對於安慰劑)(圖14)。效應之量值及持續時間隨劑量而變。在較高劑量下，不可偵測到血漿PCSK9。類似地，在3次每兩週一次給藥之後，在給藥間隔結束時，服用高劑量士他汀之個體(組6)之平均LDL-C降低為63%(相對於安慰劑)，且最大LDL-C降低為73%(相對於安慰劑)(圖15)。

此等資料顯示視給藥方案而定，歷經6週重複21B12 SC給藥使服用低至中等或高劑量士他汀之個體之循環LDL-C降低多達81%(相對於安慰劑)，且無嚴重AE。高劑量士他汀組與低至中等士他汀劑量組之間21B12的LDL-C降低效應類似。

在給藥間隔結束時，組1-5中之服用低至中等劑量之士他汀的個體之平均PCSK9含量降低多達94%(相對於安慰劑)，資料未示。在給藥間隔結束時，組1-5中之服用低至中等劑量之士他汀的個體之平均

ApoB降低多達54%(相對於安慰劑)，且最大降低多達59%(相對於安慰劑)(圖16)。此外，在給藥間隔結束時，組1-6中之服用低至中等及高劑量之士他汀的個體之平均Lp(a)降低多達43%(相對於安慰劑)(圖17)。

在給藥間隔結束時(亦即第6週，在第三次每兩週一次21B12 SC給藥之後2週)，組7中之heFH個體之平均LDL-C降低為65%(相對於安慰劑)，且最大LDL-C降低為70%(相對於安慰劑)(圖18)。在給藥間隔期間之LDL-C降低與在不患有heFH之個體中觀測到的LDL-C降低類似。在21B12治療之後，在heFH個體中不可偵測到循環PCSK9。

在給藥間隔結束時(亦即第6週，在第三次每兩週一次21B12 SC給藥之後2週)，組7中之heFH個體之平均血清PCSK9值降低為78%(相對於安慰劑)(圖19)。在給藥間隔結束時(亦即第6週，在第三次每兩週一次21B12 SC給藥之後2週)，組7中之heFH個體之平均總膽固醇降低多達42%(相對於安慰劑)，且最大總膽固醇降低為47%(相對於安慰劑)(圖20)。在給藥間隔結束時(亦即第6週，在第三次每兩週一次21B12 SC給藥之後2週)，組7中之heFH個體之平均非HDL膽固醇降低為61%(相對於安慰劑)，且最大非HDL膽固醇降低為67%(相對於安慰劑)(圖21)。在給藥間隔結束時(亦即第6週，在第三次每兩週一次21B12 SC給藥之後2週)，組7中之heFH個體之平均ApoB含量降低多達47%(相對於安慰劑)，且最大ApoB降低為57%(相對於安慰劑)(圖22)。在給藥間隔結束時(亦即第6週，在第三次每兩週一次21B12 SC給藥之後2週)，組7中之heFH個體之平均脂蛋白a(Lp(a))降低為50%(相對於安慰劑)(圖23)。

在組7中，21B12使正在接受照護標準療法之患有heFH及高脂質血症之個體的未結合之PCSK9含量降低且實質上降低其循環LDL-C含量。測試之每兩週一次給藥使heFH個體之LDL-C降低，此與非heFH

個體之LDL-C降低類似。未報導嚴重AE。

實例22

用以評估人類抗PCSK9抗體在患有異型接合家族性高膽固醇血症之患者中之耐受性及功效的雙盲隨機化安慰劑對照研究

此研究之目標在於相較於安慰劑評估12週皮下(SC)注射人類抗PCSK9抗體(單株抗體21B12)對患有異型接合家族性高膽固醇血症(HeFH)之個體之低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)相對於基線之變化百分比的影響。

此研究為評估單株抗體21B12在診斷有HeFH之個體中之安全性、耐受性及功效的雙盲隨機化分層安慰劑對照臨床試驗。計劃總計招募150個個體。滿足所有納入/排除準則之個體將以相等分配量隨機分成3個治療組：單株抗體21B12，350 mg或420 mg Q4W SC(每4週一次，皮下)或安慰劑Q4W SC。將藉由篩選LDL-C含量(<130 mg/dL [3.4 mmol/L]對≥130 mg/dL)及在基線狀態下之依澤替米貝使用(是對否)來對隨機分組分層。隨機分組應在用於確定合格性之篩選LDL-C評估之5-10天內進行。將對單株抗體21B12及安慰劑不知情。研究訪視在第2、4、8及12週。末次投與單株抗體21B12或安慰劑在第8週。研究結束(EOS)訪視及末次評估脂質在第12週。

≥18至≤75歲且藉由Simon Broome Register Group(SBRG)之診斷準則診斷有異型接合家族性高膽固醇血症之男性及女性適於此研究。對於招募，個體在LDL-C篩選之前必須持續至少4週以針對所有允許之脂質調控藥物之穩定劑量服用核准的士他汀(例如依澤替米貝、膽汁酸螯合樹脂、甾烷醇(stanol)或法規核准且銷售之菸酸(例如尼斯潘或尼克爾))且在研究者看來，無需上調劑量(uptitration)。在篩選時，藉由中心實驗室所測定，空腹LDL-C必須≥100 mg/dL(2.6 mmol/L)且空

腹三酸甘油酯≤400 mg/dL(4.5 mmol/L)。

初步資料(資料未示)顯示用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之LDL-C最小平方(LS)平均降低百分比為38.46%，且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之LDL-C LS平均降低百分比為45.68%。用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之Lp(a) LS平均降低百分比為21.69%，且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之Lp(a) LS平均降低百分比為28.23%。用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之HDL-C LS平均增加百分比為15.39%，且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之HDL-C LS平均增加百分比為6.77%。用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之VLDL-C LS平均降低百分比為17.16%，且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之VLDL-C LS平均降低百分比為18.49%。用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之三酸甘油酯LS平均降低百分比為17.24%，且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之三酸甘油酯LS平均降低百分比為4.56%。用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之非HDL膽固醇LS平均降低百分比為36.16%，且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之非HDL膽固醇LS平均降低百分比為41.81%。最後，用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之總膽固醇LS平均降低百分比為24.82%，且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之總膽固醇LS平均降低百分比為29.45%。(資料未示)

圖24為表示以下21B12劑量所引起之LDL-C降低資料的圖：70 mg、105 mg及140 mg(Q2W或每兩週一次給藥)及280 mg、350 mg及420(Q4W或一個月一次給藥)。此資料為實例22-25中所述之研究之集合資料。簡言之，集合資料顯示140 mg Q2W使得在第12週時LDL-C相較於基線降低約60%且LDL-C降低得以平穩維持。此外，此資料顯

示420 mg Q4W使得在第12週時LDL-C相較於基線降低約56%且在給藥間隔結束時LDL-C回彈較小。

圖25A-25D分別為展示21B12劑量對Lp(a)、HDL-C、三酸甘油酯及VLDL-C之有益效應的條形圖，自實例22-25中所述之研究之集合資料獲得。此外，觀測到以下物質相較於基線之降低隨劑量而變：總膽固醇(25-37%，p值<0.001)、非HDL-C(36-53%，p值<0.001)及ApoB(36-53%，p值<0.001)(資料未示)。

實例23

用以評估人類抗PCSK9抗體相較於依澤替米貝在不能耐受有效劑量之HMG-Co-A還原酶抑制劑之高膽固醇患者中之耐受性及對LDL-C之功效的隨機化研究

此研究之目標在於評估12週皮下(SC)注射人類抗PCSK9抗體(單株抗體21B12)相較於依澤替米貝對不能耐受有效劑量之HMG-CoA還原酶抑制劑之高膽固醇個體之低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)相較於基線之變化百分比的影響。

此研究為人類抗PCSK9抗體單株抗體21B12之隨機化分層平行組臨床試驗。計劃招募150個個體。滿足所有納入/排除準則之個體將以相等分配量隨機分成5個治療組：單株抗體21B12，280 mg、350 mg或420 mg Q4W SC(每4週一次，皮下)；依澤替米貝(10 mg每日(QD)經口(PO))連同單株抗體21B12(420 mg Q4W SC)一起；或依澤替米貝(10 mg QD PO)連同安慰劑(Q4W SC)一起。將藉由篩選LDL-C含量(<130 mg/dL [3.4 mmol/L]對≥130 mg/dL)及在基線狀態下之士他汀使用(是對否)來對隨機分組分層。隨機分組應在用於確定合格性之篩選LDL-C評估之5-10天內進行。將對單株抗體21B12及安慰劑不知情。不對依澤替米貝不知情。研究訪視在第2、4、8及12週。末次投與單株抗體21B12或安慰劑在第8週。研究結束訪視及末次評估脂質在第12週。

≥18至≤75歲之男性及女性適於此研究。個體必須已嘗試至少1種士他汀且歸因於肌痛或肌病變已不能耐受任何劑量或超過以下總每週最大劑量之士他汀劑量增加：阿托伐他汀≤70 mg，辛伐他汀≤140 mg，普伐他汀≤140 mg，羅素他汀≤35 mg，洛伐他汀≤140 mg，氟伐他汀≤280 mg。對於未列之士他汀，最大總每週劑量不應超過最小可用錠劑量之7倍。當士他汀中止或劑量降低時，症狀必須已消退。若接受士他汀(不超過以上規定之最大劑量)、膽汁酸螯合樹脂及/或甾烷醇療法，則在LDL-C篩選之前劑量必須穩定持續至少4週。若個體在篩選開始時在服用依澤替米貝，則在LDL-C篩選之前依澤替米貝必須中止≥4週。視個體之風險種類(基於NCEP ATP III治療目標)而定，在篩選時個體必須滿足以下空腹LDL-C(藉由中心實驗室測定)準則：對於經診斷患有冠心病(CHD)或CHD風險等效物之個體，≥100 mg/dL(2.6 mmol/L)；對於經診斷無CHD或風險等效物及2個或2個以上風險因素之個體，≥130 mg/dL(3.4 mmol/L)；對於經診斷無CHD或風險等效物且具有1個風險因素或不具有風險因素之個體，≥160 mg/dL(4.1 mmol/L)。空腹三酸甘油酯必須≤400 mg/dL(4.5 mmol/L)，如在篩選時藉由中心實驗室所測定。

初步資料(資料未示)顯示用280 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之LDL-C LS平均降低百分比為38.79%；用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之LDL-C LS平均降低百分比為40.01%；且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之LDL-C LS平均降低百分比為50.63%。初步資料顯示用280 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之Lp(a) LS平均降低百分比為27.38%；用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之Lp(a) LS平均降低百分比為16.04%；且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之Lp(a) LS平均降低百分比為23.84%。初步資料顯示用280

mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之HDL-C LS平均增加百分比為8.62%；用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之HDL-C LS平均增加百分比為4.62%；且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之HDL-C LS平均增加百分比為7.55%。初步資料顯示用280 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之VLDL-C LS平均降低百分比為31.02%；用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之VLDL-C LS平均降低百分比為38.14%；且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之VLDL-C LS平均降低百分比為37.27%。初步資料顯示用280 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之三酸甘油酯LS平均降低百分比為15.35%；用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之三酸甘油酯LS平均降低百分比為19.22%；且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之三酸甘油酯LS平均降低百分比為19.55%。初步資料顯示用280 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之總膽固醇LS平均降低百分比為31.03%；用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之總膽固醇LS平均降低百分比為34.46%；且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之總膽固醇LS平均降低百分比為42.23%。初步資料顯示用280 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之非HDL-C LS平均降低百分比為39.92%；用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之非HDL-C LS平均降低百分比為42.86%；且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之非HDL-C LS平均降低百分比為53.49%。

實例24

用以評估人類抗PCSK9抗體在10年弗雷明漢(Framingham)風險分值為10%或10%以下之高膽固醇患者中之

耐受性及對LDL-C之功效的隨機化安慰劑及依澤替米貝

對照劑量範圍研究

此研究之目標在於相較於安慰劑評估12週皮下(SC)注射人類抗PCSK9抗體(單株抗體21B12)(每2週(Q2W)或每4週(Q4W))在用作單藥療法時對10年弗雷明漢風險分值為10%或10%以下之高膽固醇個體之低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)相較於基線之變化百分比的影響。

此研究為人類抗PCSK9抗體單株抗體21B12之隨機化分層安慰劑及依澤替米貝對照平行組劑量範圍臨床試驗，招募411個個體。滿足所有納入/排除準則之個體將以相等分配量隨機分成9個治療組：單株抗體21B12之6個劑量方案之一(70 mg、105 mg或140 mg Q2W SC、或280 mg、350 mg或420 mg Q4W SC(每4週一次，皮下))、安慰劑連同Q2W或Q4W SC投藥一起、或依澤替米貝連同每日(QD)經口(PO)投藥一起。藉由篩選LDL-C含量(<130 mg/dL [3.4 mmol/L]對>130 mg/dL)來對隨機分組分層。隨機分組在用於確定合格性之篩選LDL-C評估之5-10天內進行。不管個體是否接受Q2W SC或Q4W治療劑或依澤替米貝，研究訪視皆每2週進行。3個Q2W單株抗體21B12劑量組及1個Q2W安慰劑組對彼此不知情，且3個Q4W劑量組及1個Q4W安慰劑組對彼此不知情。不對依澤替米貝不知情。研究結束訪視及末次估計脂質對於採用Q4W IP時程或服用依澤替米貝之個體在第12週且對於採用Q2W IP時程之個體在第14週。

≥18至≤75歲之男性及女性適於此研究。在篩選時，藉由中心實驗室所測定，空腹LDL-C為≥100 mg/dL(2.6 mmol/L)且<190 mg/dL(4.9 mmol/L)且空腹三酸甘油酯≤400 mg/dL(4.5 mmol/L)。個體之國家膽固醇教育組成人治療組III(NCEP ATP III)弗雷明漢風險分值為10%或10%以下。

主要終點為在第12週時LDL-C相較於基線之變化百分比。次要終點包括脂蛋白元B(ApoB)、脂蛋白(a)(Lp(a))及總膽固醇與高密度脂蛋

白(HDL)-C之比率的變化百分比。亦評估耐受性及安全性。

初步資料顯示用70 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之LDL-C平均降低百分比為41.21%；用105 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之LDL-C平均降低百分比為45.44%；且用140 mg 21B12(Q2W)治療之個體相較於基線之LDL-C平均降低百分比為51.56%(資料未示)。

初步資料顯示用280 mg 21B12(Q4W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之LDL-C平均降低百分比為37.53%；用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之LDL-C平均降低百分比為42.16%；且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之LDL-C平均降低百分比為47.52%(資料未示)。

最終資料顯示在第12週時，接受21B12之個體相較於基線之LDL-C最小平方(LS)平均降低百分比多達51%(表12)；依澤替米貝達成之相較於基線之變化百分比為14%。21B12達成之自基線至第12週之變化比安慰劑所達成者大多達72 mg/dL。接受21B12之個體相較於基線之LDL-C降低比安慰劑大37%-53%且比依澤替米貝大37%。21B12達成之相較於基線之ApoB平均降低(多達44%)、Lp(a)平均降低(多達29%)及總膽固醇/HDL比率平均降低(多達38%)大於安慰劑所達成者。

表12：

第12週相較於基線之LDL-C變化百分比：SC 21B12對依澤替米貝或安慰劑

	Q2W				Q4W				依澤替米貝QD (N=45)
	安慰劑 (N=45)	70 mg (N=45)	105 mg (N=46)	140 mg (N=45)	安慰劑 (N=45)	280 mg (N=45)	350 mg (N=45)	420 mg (N=45)	
相較於基線之最小平方平均變化百分比(%)	-3.71	-40.98	-43.87	-50.93	4.54	-39.02	-43.20	-47.98	-14.26
相對於安慰劑之治療差異(%)	-	-37.27*	-40.17*	-47.23*	-	-43.57*	-47.74*	-52.53*	-
相對於依澤替米貝之治療差異(%)	-	-26.73*	-29.62*	-36.68*	-	-25.17*	-29.34*	-34.14*	-

SC：皮下Q2W：每2週；Q4W：每4週或一個月一次；QD：每日

* P<0.001

實例25

用以評估人類抗PCSK9抗體與HMG-Co-A還原酶抑制劑組合在高膽固醇患者中之耐受性及對LDL-C之功效之雙盲隨機化安慰劑對照劑量範圍研究

此研究之目標在於相較於安慰劑評估12週皮下(SC)人類抗PCSK9抗體(單株抗體21B12)(每2週(Q2W)或每4週(Q4W))在組合HMG-Co-A還原酶抑制劑(例如士他汀)使用時對高膽固醇血症個體之低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)相較於基線之變化百分比的影響。

此研究為人類抗PCSK9抗體單株抗體21B12之雙盲隨機化分層安慰劑對照平行組劑量範圍臨床試驗，招募631個個體。連同或不連同依澤替米貝一起服用穩定劑量之士他汀療法至少4週且滿足所有納入/排除準則之個體將以相等分配量隨機分成8個治療組：單株抗體21B12皮下(SC)(70 mg Q2W，105 mg Q2W，140 mg Q2W，280 mg Q4W，350 mg Q4W及420 mg Q4W，安慰劑Q2W SC，或安慰劑Q4W SC)。將藉由篩選LDL-C含量(<130 mg/dL [3.4 mmol/L]對≥130 mg/dL)及在基線狀態下之依澤替米貝使用(是對否)來對隨機分組分層。隨機分組應在用於確定合格性之篩選LDL-C評估之5-10天內進行。不管個體是否接受Q2W SC或Q4W治療劑，研究訪視皆每2週進行。3個Q2W單株抗體21B12劑量組及1個Q2W安慰劑組將對彼此不知情，且3個Q4W劑量組及1個Q4W安慰劑組將對彼此不知情。研究結束訪視及末次估計脂質對於採用Q4W IP時程之個體在第12週且對於採用Q2W IP時程之個體在第14週。

≥18至≤80歲之男性及女性適於此研究。對於招募，個體在LDL-C篩選之前必須連同或不連同依澤替米貝一起以穩定劑量服用士他汀至

少4週且無需上調劑量。在篩選時，空腹LDL-C必須≥85 mg/dL(2.2 mmol/L)。對篩選空腹LDL-C在≥85 mg/dL(2.2 mmol/L)且<100 mg/dL(2.6 mmol/L)範圍內的個體之招募將限於不超過總計劃招募數之約20%。空腹三酸甘油酯必須≤400 mg/dL(4.5 mmol/L)，如在篩選時藉由中心實驗室所測定。

初步資料顯示用70 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之LDL-C LS平均降低百分比為39.22%；用105 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之LDL-C LS平均降低百分比為56.38%；且用140 mg 21B12(Q2W)治療之個體相較於基線之LDL-C LS平均降低百分比為68.76%(資料未示)。初步資料顯示用70 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之Lp(a) LS平均降低百分比為21.17%；用105 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之Lp(a) LS平均降低百分比為33.41%；且用140 mg 21B12(Q2W)治療之個體相較於基線之Lp(a) LS平均降低百分比為33.87%(資料未示)。初步資料顯示用70 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之HDL-C LS平均增加百分比為21.17%；用105 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之HDL-C LS平均增加百分比為6.80%；且用140 mg 21B12(Q2W)治療之個體相較於基線之HDL-C LS平均增加百分比為8.43%(資料未示)。初步資料顯示用70 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之VLDL-C LS平均降低百分比為14.84%；用105 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之VLDL-C LS平均降低百分比為12.75%；且用140 mg 21B12(Q2W)治療之個體相較於基線之VLDL-C LS平均降低百分比為45.14%(資料未示)。初步資料顯示用70 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之三酸甘油酯LS平均降低百分比為

7.20%；用105 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之三酸甘油酯LS平均降低百分比為5.65%；且用140 mg 21B12(Q2W)治療之個體相較於基線之三酸甘油酯LS平均降低百分比為17.60%(資料未示)。初步資料顯示用70 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之非HDL-C LS平均降低百分比為36.20%；用105 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之非HDL-C LS平均降低百分比為51.20%；且用140 mg 21B12(Q2W)治療之個體相較於基線之非HDL-C LS平均降低百分比為64.61%(資料未示)。初步資料顯示用70 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之總膽固醇LS平均降低百分比為26.33%；用105 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之總膽固醇LS平均降低百分比為36.91%；且用140 mg 21B12(Q2W)治療之個體相較於基線之總膽固醇LS平均降低百分比為46.17%(資料未示)。

初步資料顯示用280 mg 21B12(Q4W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之LDL-C LS平均降低百分比為42.62%；用350 mg 21B12治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之LDL-C LS平均降低百分比為56.84%；且用420 mg 21B12治療之個體相較於基線之LDL-C LS平均降低百分比為52.19%(資料未示)。初步資料顯示用280 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之Lp(a) LS平均降低百分比為22.54%；用350 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之Lp(a) LS平均降低百分比為29.43%；且用420 mg 21B12(Q2W)治療之個體相較於基線之Lp(a) LS平均降低百分比為23.29%(資料未示)。初步資料顯示用280 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之HDL-C LS平均增加百分比為2.17%；用350 mg 21B12 (Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之

HDL-C LS平均增加百分比為6.92%；且用420 mg 21B12(Q2W)治療之個體相較於基線之HDL-C LS平均增加百分比為7.42%(資料未示)。初步資料顯示用280 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之VLDL-C LS平均降低百分比為18.12%；用350 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之VLDL-C LS平均降低百分比為20.89%；且用420 mg 21B12(Q2W)治療之個體相較於基線之VLDL-C LS平均降低百分比為28.66%(資料未示)。初步資料顯示用280 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之三酸甘油酯LS平均降低百分比為6.75%；用350 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之三酸甘油酯LS平均降低百分比為9.17%；且用420 mg 21B12(Q2W)治療之個體相較於基線之三酸甘油酯LS平均降低百分比為11.13%(資料未示)。初步資料顯示用280 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之非HDL-C LS平均降低百分比為38.89%；用350 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之非HDL-C LS平均降低百分比為50.83%；且用420 mg 21B12(Q2W)治療之個體相較於基線之非HDL-C LS平均降低百分比為48.54%(資料未示)。初步資料顯示用280 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之總膽固醇LS平均降低百分比為28.08%；用350 mg 21B12(Q2W)治療之個體在給藥間隔結束時相較於基線之總膽固醇LS平均降低百分比為36.04%；且用420 mg 21B12(Q2W)治療之個體相較於基線之總膽固醇LS平均降低百分比為42.76%(資料未示)。

實例26

PCSK9 ABP在士他汀存在下進一步上調LDLR

此實例證明所產生之針對PCSK9之ABP在士他汀存在下使用時會進一步增加LDLR可用性，從而顯示可藉由組合使用兩者來達成進一

步益處。

將HepG2細胞接種於含10%胎牛血清(FBS)之DMEM中且生長至約90%匯合。細胞於含3% FBS之DMEM中用指定量之莫維諾林(mevinolin)(一種士他汀，Sigma)及PCSK9 ABP(圖12A-12C)處理48小時。製備總細胞溶解產物。藉由凝膠電泳分離50 mg總蛋白質且轉移至PVDF膜中。使用兔抗人類LDL受體抗體(Fitzgerald)或兔抗人類b-肌動蛋白抗體進行免疫點墨。增強之化學發光結果展示於圖12A-12C之頂部版面中。藉由ImageJ軟體定量條帶之強度且根據b-肌動蛋白加以校正。LDLR之相對含量展示於圖12A-12C之下部版面中。ABP 21B12及31H4為PCSK9中和性抗體，而25A7.1為非中和性抗體。

亦產生HepG2-PCSK9細胞。此等細胞為用人類PCSK9轉染之穩定HepG2細胞株。將細胞接種於含10%胎牛血清(FBS)之DMEM中且生長至約90%匯合。細胞於含3% FBS之DMEM中用指定量之莫維諾林(Sigma)及PCSK9 ABP(圖12D-12F)處理48小時。製備總細胞溶解產物。藉由凝膠電泳分離50 mg總蛋白質且轉移至PVDF膜中。使用兔抗人類LDL受體抗體(Fitzgerald)或兔抗人類b-肌動蛋白抗體進行免疫點墨。增強之化學發光結果展示於頂部版面中。藉由ImageJ軟體定量條帶之強度且根據b-肌動蛋白加以校正。

如在圖12A-12F中所述之結果中可見，遞增量之中和性抗體及遞增量之士他汀通常引起LDLR之含量增加。ABP含量增加所致之此有效性增加在圖12D-12F中尤其明顯，其中細胞亦用PCSK9轉染，從而允許ABP在較大程度上顯示其有效性。

感興趣的是，如由圖12D-12F與12A-12C之結果比較所證明，當PCSK9由細胞產生時，ABP濃度對LDLR含量之影響顯著增加。此外，明顯的是中和性ABP(21B12及31H4)引起的LDLR含量增加大於25A7.1 ABP(一種非中和劑)，甚至在士他汀存在下亦如此，從而顯示

可藉由使用士他汀與針對PCSK9之ABP兩者來達成其他益處。

實例27

共同序列

使用對應於抗PCSK9 ABP之V_H及V_L之CDR的標準系統發生分析值來確定共同序列。藉由保持CDR在對應於V_H或V_L之相同序列內相連來確定共同序列。簡言之，對應於V_H或V_L之整個可變域之胺基酸序列轉換成FASTA格式以便於處理比較比對物並推斷系統發生。接著，此等序列之構架區用人工連接子序列(「bbbbbbbbbb」佔位符，非特異性核酸構築體)置換以使得對單獨CDR之檢查可在不引入歸因於重合事件(例如偶然共有共同生殖系構架遺傳性之無關抗體)之任何胺基酸位置權重偏差下進行同時仍然保持CDR在對應於V_H或V_L之相同序列內相連。接著使用採用標準ClutalW樣演算法之程式對此形式之V_H或V_L序列進行序列類似性比對詢問(參見Thompson等人，1994, *Nucleic Acids Res.* **22**:4673-4680)。空隙產生罰分8.0連同空隙擴展罰分2.0一起採用。此程式亦使用UPGMA(使用算術平均值之未加權配對群組方法)或鄰近聯接方法(參見Saitou及Nei, 1987, *Molecular Biology and Evolution* 4:406-425)基於序列類似性比對結果產生系統發生圖(系統發生樹圖解)以經由分支長度比較及分組來建立及說明序列群組之類似性及差別。兩種方法產生類似結果但最終使用UPGMA獲得之樹，因為該方法採用一組較簡單且更保守之假設。產生UPGMA獲得之樹，其中類似序列群組定義為在群組內之個別序列中每100個殘基具有少於15個取代(參見樹圖解中之標度圖例)，且將UPGMA獲得之樹用於確定共同序列集合。比較之結果描述於圖13A-13J中。在圖13E中，選擇群組以使得輕鏈中分枝之序列亦為重鏈中之分枝序列且具有少於15個取代。

實例28

製備PCSK9 ABP調配物

UF/DF-超濾/透濾方法

用使用Millipore Pellicon XL過濾器、50 cm^2尺寸(再生纖維素，30,000分子量截斷值)膜之小型Millipore TFF UF/DF系統使原料藥(例如抗體21B12及抗體11F1)緩衝液交換至包括穩定劑之調配緩衝液中。進行透濾步驟直至至少10體積之透濾緩衝液經交換。一旦完成透濾步驟，UF/DF系統即切換至超濾模式且各調配物經濃縮至目標濃度含量。

在完成UF/DF步驟之後，自1.0%(w/w)新鮮製備之聚山梨醇酯(「PS」)儲備溶液添加適當量之聚山梨醇酯20或80至各調配物中以達到所要聚山梨醇酯濃度。

在填充主要容器之前，各調配物在層流罩(laminar flow hood)下並使用0.2微米過濾器進行無菌過濾。填充亦無菌進行且手動或使用適當填充儀器自動進行。

實例29

黏度較低之高濃度PCSK9 ABP調配物

為評估不同賦形劑對高蛋白質濃縮物之黏度之影響，使用黏度、穩定性及溶解性篩選分析探究高濃度蛋白質調配物之賦形劑黏度調節劑。詳言之，所有樣品(例如抗體21B12樣品)製備皆在層流罩下無菌進行。將待測試之樣品凍乾允許使用簡單方法達成高蛋白質濃度。將1.5 mL 70 mg/mL蛋白質(例如21B12)吸移至3 cc玻璃小瓶中以進行凍乾。使用通用凍乾循環在VirTis實驗室規模凍乾機上進行凍乾。凍乾緩衝液為10 mM L-麩胺酸鹽及1.0%蔗糖，pH 4.8。凍乾樣品(例如凍乾21B12樣品)用約0.65 mL下表13中所示之賦形劑緩衝液個別地復原至最終蛋白質濃度150-200 mg/mL。復原樣品靜置隔夜以使得完全溶解。接著如下所述量測黏度。

表13

賦形劑類型	賦形劑含量	調整之pH值
胺基酸	150 mM L-丙胺酸	pH 4.5
	150 mM L-甘胺酸	pH 4.2
	75 mM L-離胺酸	pH 4.2
	150 mM L-甲硫胺酸	pH 4.5
	150 mM L-脯胺酸	pH 4.2
	150 mM L-絲胺酸	pH 4.2
	70 mM L-精胺酸	pH 4.5
	150 mM L-絲胺酸	pH 4.4
鹽	30 mM氯化鎂	pH 4.2
	70 mM氯化鈉	pH 4.2
	30 mM氯化鈣	pH 4.4
	50 mM硫酸鈉	pH 4.1
	30 mM氯化鋅	pH 4.7
多元醇	150 mM甘油	pH 4.5
	150 mM蔗糖	pH 4.2
其他賦形劑	150 mM肉鹼(Carnitine)	pH 4.8
	150 mM肌酐(Creatinine)	pH 5.0
	150 mM牛磺酸	pH 4.4

黏度、穩定性、溶解性篩選之結果展示在添加各種賦形劑之後的21B12黏度變化(圖26)。並非所有用於篩選目的之賦形劑皆致使溶液黏度降低；相較於對照樣品，添加L-丙胺酸、甘油、硫酸鈉、蔗糖及氯化鋅致使黏度高很多。用於篩選中之若干賦形劑似乎為良好黏度調節候選物，例如L-精胺酸、肉鹼、肌酐、L-甲硫胺酸及牛磺酸。

為評估不同調配物對特定PCSK9 ABP之黏度之影響，以下表29.2中所示之6種不同調配物調配21B12之組合物。所有調配物中之21B12之濃度皆為134 mg/ml。組合物以最終體積1.0 ml填充於小瓶中。在室溫下(亦即25℃)保溫組合物。

透析及濃縮21B12

經由透析藉由向Pierce Slide-A-Lyzer(Rockford, IL)透析卡中添加約10 mL 21B12並在4℃下相對於2 L緩衝液透析3個循環(2小時×2及16

小時×1)以達成完全緩衝液交換來達成自最初於10 mM乙酸鈉、9.0%(w/v)蔗糖中之21B12移除蔗糖。透析緩衝液含有pH 5.0之10 mM乙酸鈉(由乙酸製得)。所有樣品隨後皆使用Millipore Amicon UltraPrep裝置(Billerica, MA)，於在3000 rpm下旋轉之Beckman Coulter Allegra 6R離心機(Fullerton, California)中濃縮直至樣品體積略微小於為所要濃度所需之體積。

接著藉由使用Agilent 8453分光光度計(Santa Clara, California)在A280下量測吸光度來進行濃度測定。使用適當消光係數計算蛋白質濃度。接著添加適量緩衝液至樣品中以將其稀釋回所要濃度且再進行A280量測以獲得實驗之最終濃度。

添加亦可用於降低黏度之穩定劑：

測試諸如脯胺酸、苯甲醇、肌酐、甲硫胺酸、牛磺酸等賦形劑以試圖降低黏度。此等賦形劑個別地添加至來自高濃度儲備溶液之21B12調配物樣品中。

黏度量測

使用具有CPE-40軸之Brookfield LV-DVII錐板式黏度計(Middleboro, Massachusetts)，在匹配樣品杯溫度由循環水浴調控在恆定25℃下之情況下量測黏度。用正位移移液器添加500 μl樣品至樣品杯中。在固定樣品杯之後，逐漸增加軸之旋轉速度直至達成約80%扭矩。此時停止旋轉速度且由Rheocalc軟體產生黏度讀數。

表14

緩衝劑	穩定劑	為降低黏度所添加之穩定劑/賦形劑	黏度(cP)
10 mM乙酸鈉			42.4
10 mM乙酸鈉	9.0%蔗糖	2% L-脯胺酸(174 mM)	20.3
10 mM乙酸鈉	9.0%蔗糖	3% L-脯胺酸(261 mM)	17.9
10 mM乙酸鈉	9.0%蔗糖	3%苯甲醇	17.8
10 mM乙酸鈉	9.0%蔗糖	150 mM肌酐	11.97

酸，4%蔗糖，pH 5.0	168	**121.22**	**18.20**	**15**
	193	**309.56**	**18.60**	**6**
4號 10 mM乙酸鈉，250 mM脯胺酸，pH 5.0	85	**3.20**	**18.00**	**562.5**
	108	**4.57**	**18.85**	**412.5**
	125	**7.61**	**18.27**	**240**
	139	**13.54**	**18.30**	**135**
	180	**133.73**	**19.00**	**14.3**
	203	**323.35**	**19.40**	**6**

結果顯示能夠用具有特定穩定劑/賦形劑之調配物達成具有降低之黏度的高濃度21B12蛋白(參見圖28A-28D)。詳言之，圖28A為展示各種濃度的抗PCSK9抗體21B12在包含10 mM乙酸鈉及9%蔗糖(pH 5.2)之調配物中在25℃及40℃下之黏度的圖。

圖28B為展示各種濃度的抗PCSK9抗體21B12在包含10 mM乙酸鈉及9%蔗糖(pH 5.2)之調配物中在25℃及40℃下，相較於在包含10 mM乙酸鈉、125 mM精胺酸及3%蔗糖(pH 5.0)之調配物中在25℃及40℃下之黏度的圖。

圖28C為展示各種濃度的抗PCSK9抗體21B12在包含10 mM乙酸鈉及9%蔗糖(pH 5.2)之調配物中在25℃及40℃下，相較於在包含10 mM乙酸鈉、100 mM甲硫胺酸及4%蔗糖(pH 5.0)之調配物中在25℃及40℃下之黏度的圖。

圖28D為展示各種濃度的抗PCSK9抗體21B12在包含10 mM乙酸鈉及9%蔗糖(pH 5.2)之調配物中在25℃及40℃下，相較於在包含10 mM乙酸鈉及250 mM脯胺酸(pH 5.0)之調配物中在25℃及40℃下之黏度的圖。

實例30

高濃度11F1黏度研究

表30展示11F1抗體在攝氏25度下在各種抗體濃度下及於各種調配物中的黏度。

如以上實例29中對於21B12所述類似地製備高濃度11F1儲備溶

7	110	1.2	CZ塑膠注射器	10 mM乙酸鈉	9.0%蔗糖	0.010%	5.2
8	120	1.2	CZ塑膠注射器	10 mM乙酸鈉	100 mM甲硫胺酸，4%蔗糖	0.010%	5.0
9	120	1.2	CZ塑膠注射器	10 mM乙酸鈉	250 mM脯胺酸	0.010%	5.0

SEC-HPLC:

SEC-HPLC基於蛋白質之流體動力學體積之差異分離蛋白質。流體動力學蛋白質體積較大之分子早於體積較小之分子溶離。使用5 μm粒度之TSK-GEL G3000SWXL 7.8 mm×300 mm管柱(Tosoh Bioscience)在具有可變波長偵測器之Agilent HPLC上進行非變性SEC-HPLC。移動相為100 mM磷酸鈉，250 mM氯化鈉，pH 6.8±0.1。流速為0.5毫升/分鐘。在280 nm下監測管柱溶離液。使用層析圖中之積分峰面積定量單體及高分子量物質種類之量。

表31.2：

	在-30℃下之HMW%				在4℃下之HMW%					
調配物	T=0	T=1個月	T=6個月	T=1年	T=0	T=1個月	T=2個月	T=3個月	T=6個月	T=1年
1	0.03	0.03	0.04	0.04	0.03	0.04	0.01	0.03	0.06	0.07
2	0.06	0.15	0.12	0.15	0.06	0.06	0.03	0.05	0.06	0.06
3	0.03	0.03	0.04	0.04	0.03	0.03	0.01	0.02	0.02	0.07
4	0.04	0.05	0.09	0.05	0.04	0.05	0.01	0.04	0.06	0.09
5	0.06	0.20	0.24	0.21	0.06	0.06	0.03	0.05	0.01	0.07
6	0.04	0.04	0.1	0.05	0.04	0.03	0.01	0.03	0.1	0.07
7	0.04	0.04	0.09	0.06	0.04	0.05	0.01	0.03	0.07	0.09
8	0.06	0.18	0.19	0.17	0.06	0.06	0.03	0.05	0.1	0.06
9	0.04	0.04	0.02	0.05	0.04	0.04	0.01	0.03	0.06	0.08

表31.2展示對在X℃下保溫0週、1個月、2個月、3個月及6個月之表31.1中所列之21B12調配物之非變性SEC-HPLC分析的結果。「HMW%」反映樣品中高分子量21B12單體之量。此等結果指示在6個月之後，未觀測到調配物問題；然而，甲硫胺酸調配物(亦即調配物2、5及8)中一些高分子量物質種類增加。

藉由光遮蔽進行之在顯微鏡下才可見的粒子偵測(HIAC)：

含有光遮蔽感測器(HIAC/Royco HRLD-150或等效物)以及液體取樣器之電子液體媒介粒子計數系統(HIAC/Royco 9703或等效物)可定

量既定測試樣品中之粒子數目及其尺寸範圍。當液體中之粒子通過光源與偵測器之間時，其減弱或「遮蔽」落在偵測器上之光束。當粒子之濃度處於感測器之正常範圍內時，此等粒子逐個經偵測。各粒子通過偵測區域會降低光偵測器上之入射光且光偵測器之電壓輸出量瞬間降低。電壓之變化記錄為電脈衝，其由儀器轉換成存在之粒子數目。該方法為非特異性的且量測不管何種來源之粒子。所監測之粒度為10 μm及25 μm。

在此實例中，使用已在4℃下儲存之樣品進行HIAC分析。詳言之，表31.1中之21B12調配物之樣品經受真空(亦稱為「脫氣」)以移除在粒子計數系統中可偵測為粒子之氣泡。對於21B12樣品，方法為使樣品在75托(torr)下經受真空1至2小時。在完成脫氣製程後之2小時內進行粒子計數。

圖29A及29B展示對在容器中保溫0週、1個月、2個月、3個月及6個月之以上鑑別之調配物之HIAC分析的結果。計數10 μm及25 μm粒子。圖29A及29B顯示所有21B12調配物皆穩定，如用HIAC量測。儘管玻璃注射器中之調配物(亦即調配物4-6)在各蛋白質濃度及調配物下顯示較高粒子含量，但彼等粒子計數在各粒度(10 μm及25 μm)之USP限度以下。10 μm粒子之USP限度為每個容器6000個粒子，且對於25 μm粒子為每個容器600個粒子。

實例32

11F1穩定性研究

為研究11F1之高濃度調配物(150 mg/mL)，使用如下表32A中指示之候選賦形劑製備若干調配物。調配物於指示容器中在-30℃或4℃下儲存至少6個月。

表32A：所研究之調配物

調配物名稱	目標濃度(mg/mL)	容器	緩衝劑[a]	目標賦形劑	聚山梨醇酯20	最終pH值[c]
1	150	5 cc玻璃小瓶	10 mM乙酸鈉	9.0%蔗糖	0.010%	5.2
2	150	BD玻璃注射器	10 mM乙酸鈉	9.0%蔗糖	0.010%	5.2
3	150	BD玻璃注射器	10 mM乙酸鈉	150 mM甲硫胺酸，3%蔗糖	0.010%	5.2
4	150	BD玻璃注射器	10 mM乙酸鈉	250 mM脯胺酸	0.010%	5.2
5	150	CZ塑膠注射器	10 mM乙酸鈉	9.0%蔗糖	0.010%	5.2
6	150	CZ塑膠注射器	10 mM乙酸鈉	150 mM甲硫胺酸，3%蔗糖	0.010%	5.2
7	150	CZ塑膠注射器	10 mM乙酸鈉	250 mM脯胺酸	0.010%	5.2

在-30℃及4℃下儲存之後在下表32B中指示之時間點藉由尺寸排阻HPLC評估HMW物質種類%。簡言之，尺寸排阻HPLC基於蛋白質之流體動力學體積之差異分離蛋白質。流體動力學蛋白質體積較大之分子早於體積較小之分子溶離。使用5 μm粒度之TSK-GEL G3000SWXL 7.8 mm×300 mm管柱(Tosoh Bioscience)在具有可變波長偵測器之Agilent HPLC上進行非變性SEC-HPLC。移動相為100 mM磷酸鈉，250 mM氯化鈉，pH 6.8 +/-0.1。流速為0.5毫升/分鐘。在280 nm下監測管柱溶離液。使用層析圖中之積分峰面積定量單體及高分子量物質種類之量。

表32B

在-30℃下之HMW%			在4℃下之HMW%			
調配物	T=0	T=4個月	T=0	T=2個月	T=4個月	T=6個月
1	0.05	0.05	0.05	0.06	0.05	0.05
2	0.05	0.05	0.05	0.06	0.04	0.02
3	0.07	0.26	0.07	0.07	0.07	0.06
4	0.06	0.07	0.06	0.07	0.06	0.08
5	0.05	0.04	0.05	0.05	0.04	0.06
6	0.06	0.32	0.06	0.06	0.06	0.06
7	0.08	0.07	0.08	0.06	0.07	0.08

表32B展示對在4℃或-30℃下保溫0週、2個月、4個月或6個月之表32A中所列之11F1調配物之非變性SEC-HPLC分析的結果。「HMW%」反映樣品中高分子量11F1之量。此等結果指示直至6個月，未觀測到調配物問題；然而，在-30℃下儲存之甲硫胺酸調配物(亦即調配物3及6)中一些高分子量物質種類增加。

藉由如下表32C中所指示於主要容器中製備調配物來評估其他高濃度11F1調配物之穩定性：

表32C

調配物	11F1濃度(mg/mL)	主要容器	賦形劑	0.010%聚山梨醇酯	緩衝劑	最終pH值
10	150	玻璃小瓶	9.0%蔗糖	PS 20	10 mM乙酸鈉	5.2
20	150	玻璃小瓶	9.0%蔗糖	PS 80	10 mM乙酸鈉	5.2
30	180	BD玻璃注射器	150 mM甲硫胺酸，3%蔗糖	PS 20	10 mM乙酸鈉	5.2
40	180	BD玻璃注射器	150 mM MET，3%蔗糖	PS 80	10 mM乙酸鈉	5.2
50	180	BD玻璃注射器	250 mM脯胺酸	PS 20	10 mM乙酸鈉	5.2
60	180	BD玻璃注射器	250 mM脯胺酸	PS 80	10 mM乙酸鈉	5.2
70	180	CZ塑膠注射器	150 mM甲硫胺酸，3%蔗糖	PS 20	10 mM乙酸鈉	5.2
80	180	CZ塑膠注射器	150 mM甲硫胺酸，3%蔗糖	PS 80	10 mM乙酸鈉	5.2
90	180	CZ塑膠注射器	250 mM脯胺酸	PS 20	10 mM乙酸鈉	5.2
100	180	CZ塑膠注射器	250 mM脯胺酸	PS 80	10 mM乙酸鈉	5.2

調配物在4℃下保溫一年。在下表32D中指示之時間點，自各容器移除樣品且藉由SEC-HPLC如對於上表32B所述加以分析。

表32D

在4℃下儲存1年之後的尺寸排阻HMW形式%

4℃ HMW%								
調配物	T=0	T=2週	T=4週	T=6週	T=6個月	T=6.5個月	T=1年	變化%
10	0.04	0.07	0.08	0.06	0.07	N/A	0.07	0.03
20	0.05	0.07	0.07	0.07	0.06	N/A	0.06	0.01
30	0.08	0.14	N/A	N/A	N/A	N/A	0.05	-0.03

40	0.09	0.15	0	N/A	N/A	N/A	0.06	-0.03
50	0.08	0.15	0	0	N/A	N/A	0.07	-0.01
60	0.07	0.16	0	0	N/A	N/A	0.08	0.01
70	0.08	0.14	0	0	N/A	0.09	0.06	-0.02
80	0.07	0.14	0	0	N/A	N/A	0.07	0.00
90	0.09	0.15	0	0	N/A	0.09	0.05	-0.04
100	0.08	0.15	0	0	N/A	N/A	0.08	0.00

在下表32E中指示之時間點，自各容器移除樣品且藉由陽離子交換HPLC(CEX-HPLC)加以分析。陽離子交換HPLC基於蛋白質之表面電荷之差異分離蛋白質。在設定pH值下，在陽離子交換管柱上分離11F1之帶電荷同功異型物並使用鹽梯度溶離。藉由紫外吸光度監測溶離液。藉由測定各同功異型物之峰面積佔總峰面積之百分比來評估帶電荷同功異型物分佈。

使用10 μm粒度之Dionex G3000SWXL 4.0 mm ID×250 mm管柱(Tosoh Bioscience)在具有可變波長偵測器之Agilent HPLC上進行非變性CEX-HPLC。移動相為線性梯度之20 mM MES(pH 6.0 +/-0.1)及含500 mM氯化鈉之相同緩衝液。流速為0.6毫升/分鐘。在280 nm下監測管柱溶離液。使用層析圖中之積分峰面積定量帶電荷不同之同功異型物之量。

表32E

在4℃下儲存1年之後陽離子交換HPLC主要同功異型物峰%

4℃主要同功異型物峰%						
調配物	T=0	2週	4週	6週	1年	變化%
10	76.0	75.9	75.7	75.6	76.2	**0.3**
20	76.0	76.4	75.7	75.6	76.4	**0.5**
30	76.0	N/A	N/A	N/A	76.3	**0.4**
40	75.8	N/A	N/A	N/A	76.0	**0.2**
50	76.0	N/A	N/A	N/A	76.3	**0.4**
60	75.8	N/A	N/A	N/A	75.8	**0.1**
70	75.9	N/A	N/A	N/A	76.2	**0.5**
80	76.1	N/A	N/A	N/A	76.3	**0.3**
90	76.0	N/A	N/A	N/A	76.0	**0.0**
100	75.8	N/A	N/A	N/A	75.9	**0.0**

表32D與表32E均顯示在4℃下儲存直至1年，所述11F1調配物展現HMW%增加小於5%(SEC-HPLC)或主要同功異型物峰變化小於3-

5%(陽離子HPLC)。實際上，兩種參數之變化極低，此指示調配物高度穩定。

藉由光遮蔽進行之在顯微鏡下可見的粒子偵測(HIAC)：

具有液體取樣器之含有光遮蔽感測器(HIAC/Royco HRLD-150或等效物)之電子液體媒介粒子計數系統(HIAC/Royco 9703或等效物)可定量既定測試樣品中之粒子數目及其尺寸範圍。當液體中之粒子通過光源與偵測器之間時，其減弱或「遮蔽」落在偵測器上之光束。當粒子之濃度處於感測器之正常範圍內時，此等粒子逐個經偵測。各粒子通過偵測區域會降低光偵測器上之入射光且光偵測器之電壓輸出量瞬間降低。電壓之變化記錄為電脈衝，其由儀器轉換成存在之粒子數目。該方法為非特異性的且量測不管何種來源之粒子。所監測之粒度為10 μm及25 μm。

在此實例中，使用已在4℃下儲存之樣品進行HIAC分析。詳言之，使表32a中之11F1調配物之樣品經受真空(亦稱為「脫氣」)以移除在粒子計數系統中可偵測為粒子之氣泡。對於11F1樣品，方法為使樣品在75托下經受真空1至2小時。在完成脫氣製程後之2小時內進行粒子計數。

圖30A及30B展示對在容器中保溫0週及4個月之以上鑑別之調配物之HIAC分析的結果。計數10 μm及25 μm粒子。圖30A及30B顯示所有11F1調配物皆穩定，如用HIAC量測。所有調配物之粒子計數皆在各粒度(10 μm及25 μm)之USP限度以下。10 μm粒子之USP限度為每個容器6000個粒子，且對於25 μm粒子為每個容器600個粒子。

實例33

11F1結合特異性

此分析之結果顯示11F1結合PCSK9而不結合PCSK1、PCSK2、PCSK7或弗林蛋白酶(furin)，從而證明11F1對PCSK9具有特異性。

使於緩衝液A(25 mM Tris，150 mM NaCl，0.1% BSA，0.05%吐溫，pH 7.5)中稀釋之生物素標記之PCSK9以0.2 μg/mL之濃度結合於經中性鏈親和素塗佈之96孔盤，在室溫下培育1小時。單獨地，0.4 μg/mL 11F1與各種濃度(在0至20 μg/mL之範圍內)之PCSK1、PCSK2、PCSK7、PCSK9或弗林蛋白酶(R&D Systems, Minneapolis, MN)(於無吐溫之緩衝液A中稀釋)一起在室溫下培育1小時。4.5 μg/mL之弗林蛋白酶抑制劑與所有含弗林蛋白酶之反應物一起包括在內。經PCSK9塗佈之抗生蛋白鏈菌素盤用緩衝液A洗滌且添加抗體/蛋白原轉化酶混合物至盤中並在室溫下培育1小時。在洗滌之後，藉由依次與山羊-α-人類Fc-HRP(160 ng/mL，於緩衝液A中稀釋)(Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME)及TMB受質一起培育來偵測結合之抗體。用1 N HCl終止反應且在450 nm波長下在Spectramax Plus 384分光光度計(Molecular Devices Inc., Sunnyvale, CA)上讀取吸光度。

此分析依賴於溶液中之蛋白原轉化酶與11F1競爭結合盤捕捉之PCSK9的能力。11F1與PCSK9在溶液中預培育以隨劑量而變的方式且強力降低結合盤捕捉之PCSK9之11F1的量，偵測為降低之OD450(圖31)。所有結果皆表示為平均OD450值±標準偏差相對於蛋白原轉化酶之濃度。11F1與PCSK1、PCSK2、PCSK7或弗林蛋白酶在溶液中預培育不顯著影響11F1結合盤捕捉之PCSK9。因此，在研究之蛋白質濃度下，11F1僅結合PCSK9不結合測試之其他蛋白原轉化酶家族成員。

實例33

11F1抑制LDLR:PCSK9結合之功效

該實例證明奈莫耳濃度之11F1可在此分析之條件下抑制D374Y與野生型PCSK9兩者結合LDLR。

簡言之，透明384孔盤用2 μg/mL於PBS中稀釋之山羊抗LDL受體抗體(R&D Systems, Minneapolis, MN)塗佈，隨後在4℃下培育隔夜。

各盤用緩衝液A(100 mM二甲胂酸鈉，pH 7.5)充分洗滌，接著在室溫下用緩衝液B(含1%脫脂乳粉[Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA]之緩衝液A)阻斷2小時。在洗滌之後，各盤與0.4 μg/mL之於緩衝液C(補充有10 mM CaCl2之緩衝液B)中稀釋之LDL受體(R&D Systems, Minneapolis, MN)一起在室溫下培育1.5小時。與此培育同時，將20 ng/mL生物素標記之D374Y PCSK9或100 ng/mL生物素標記之WT PCSK9與各種濃度之於緩衝液A中稀釋之抗PCSK9抗體11F1(對於D374Y PCSK9分析，最終濃度在6.0 ng/mL至200 μg/mL之範圍內，或對於WT PCSK9分析，最終濃度在3.1 ng/mL至25 μg/mL之範圍內)一起培育。洗滌經LDLR塗佈之盤且添加生物素標記之PCSK9/抗體混合物。LDLR盤在室溫下培育1小時。藉由依次與抗生蛋白鏈菌素-HRP(500 ng/mL於緩衝液C中)及TMB受質一起培育來偵測生物素標記之PCSK9與LDLR之結合。用1 N HCl終止反應且在450 nm波長下在Spectramax Plus 384分光光度計(Molecular Devices Inc., Sunnyvale, CA)上讀取吸光度。使用GraphPad Prism(4.01版)軟體繪製抗體濃度之對數相對於OD450之曲線以藉由非線性回歸確定IC_{50}值。

11F1抑制LDLR:PCSK9結合。在D374Y PCSK9分析中，11F1之IC_{50}值在7.3 nM至10.1 nM之範圍內，平均值(±SD)為9.1 nM±1.5 nM(n=3)。在野生型PCSK9分析中，11F1之IC_{50}值在4.4 nM至8.1 nM之範圍內，平均值(±SD)為5.9 nM±1.9 nM(n=3)。應注意此等IC_{50}值視結合分析中使用之重組D374Y PCSK9或WT PCSK9之量而定。D374Y分析與野生型分析兩者之代表性劑量反應曲線分別呈現於圖32及圖33中。

實例34

11F1在阻斷細胞LDL攝取方面之功效

11F1在活體外阻斷PCSK9與LDLR之間的相互作用且可防止

HepG2細胞中由PCSK9介導之LDL攝取降低。

簡言之，人類HepG2細胞於補充有10% FBS及1%抗生素-抗黴劑溶液(Mediatech Inc., Herndon, VA)之DMEM (Mediatech Inc., Herndon, VA)中以每孔5×10^4個細胞之密度接種於黑色透明底部96孔盤(Fisher Scientific CO LLC, Santa Clara, CA)中。細胞在37℃(5% CO_2)下培育隔夜。為形成D374Y PCSK9與抗體之間或WT PCSK9與抗體之間的複合物，於調配緩衝液(25 mM HEPES(pH 7.5)，0.15 M NaCL)中製備666.7 nM至0.7 nM(對於阻斷D374Y PCSK9)或3.3 μm至3.3 nM(對於阻斷WT PCSK9)之11F1連續稀釋液(1:2)。D374Y PCSK9(2 μg/mL)或WT PCSK9(25 μg/mL)於攝取緩衝液(含有1%FBS之DMEM)中稀釋且與各種濃度之11F1或單獨攝取緩衝液(陰性對照)一起在室溫下在震盪下培育1小時。BODIPY-LDL(Invitrogen, Carlsbad, CA)於攝取緩衝液中稀釋至12 μg/mL之濃度。在培育隔夜之後，HepG2細胞用DPBS(Mediatech Inc., Herndon, VA)沖洗兩次。添加25微升的D374Y PCSK9或WT PCSK9與11F1之複合物及25 μL經稀釋之BODIPY-LDL(Invitrogen, Carlsbad, CA)至細胞中且在37℃(5% CO_2)下培育3小時。細胞用DPBS洗滌5次且再懸浮於100 μL DPBS中。使用Safire盤讀取器(Tecan Systems Inc., San Jose, CA)在480至520 nm(激發)及520至600 nm(發射)下偵測螢光信號且表示為相對螢光單位(RFU)。

使用GraphPad Prism(4.02版，GraphPad Software Inc., San Diego, CA)軟體繪製抗體濃度之對數相對於RFU之曲線且藉由使用S形劑量-反應(可變斜率)曲線擬合程式進行非線性回歸來確定EC_{50}值。

此實例顯示11F1以隨劑量而變的方式阻斷HepG2細胞中由D374Y PCSK9或WT PCSK9介導之LDL攝取降低。添加重組純化D374Y PCSK9(2 μg/mL)或WT PCSK9(25 μg/mL)至HepG2細胞中分別使對BODIPY-LDL之攝取降低至未處理細胞中所觀測到之程度的約50至

60%及約40%。抗體以隨劑量而變的方式使LDL攝取恢復至未處理細胞中所觀測到之程度。11F1阻斷D374Y PCSK9介導之LDL攝取降低之能力的平均(±SD)EC_{50}值為35.3±9.1 nM(n=6，圖34)。11F1阻斷WT PCSK9介導之LDL攝取降低之能力的EC_{50}值為124.2±28.5 nM(n=3，圖35)。應注意此等EC_{50}值隨細胞分析中使用之重組D374Y PCSK9或WT PCSK9之量而變。針對D374Y PCSK9之EC_{50}值低於針對WT PCSK9之EC_{50}值，因為分析中使用較少D374Y PCSK9，原因為其對LDLR之結合親和力為WT PCSK9對LDLR之結合親和力的5至30倍(Cunningham等人，2007；Fisher等人，2007；Kwon等人，2008)。

此處報導之EC_{50}值代表由對11F1之3至6個各別量測結果獲得之平均值。

實例35

11F1及8A3阻斷小鼠模型中經由腺相關病毒表現之人類PCSK9之功效

單一靜脈內快速投與抗PCSK9抗體11F1或8A3致使由AAV表現人類PCSK9之小鼠中之血清非HDL-C及TC顯著降低。此實例證明兩種抗PCSK9抗體在活體內阻斷人類PCSK9之功能的有效性。

簡言之，藉由用編碼人類PCSK9之經工程改造之腺相關病毒(AAV)感染來產生120隻表現人類PCSK9之C57BL/6小鼠，從而使循環低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)含量升高。使用Cobas Integra 400 plus化學分析儀(Roche Diagnostics, Indianapolis, IN)進行血清膽固醇分析。將動物隨機分成非HDL-C(LDL-C及VLDL-C)、HDL-C及TC之含量類似之治療組。在治療第0天(T=0)，對一子組小鼠施以安樂死且收集血清以確定當天之基線含量。接著經由尾部靜脈注射以30 mg/kg向其餘小鼠投與11F1、8A3或抗匙孔螺血氰蛋白(keyhole limpethemocyanin，KLH)IgG2對照抗體。在注射之後第1至5天，對數個子組之小鼠施以安樂死且自腔靜脈收集全血並使其在室溫下凝結30分鐘。在用台式離

心機在12,000 rpm下離心10分鐘之後，收集血清。使用Cobas Integra 400 plus化學分析儀進行血清膽固醇分析。

使用夾心式(sandwich)ELISA分析測定血清PCSK9濃度。透明96孔盤用2 μg/ml於1×PBS中稀釋之單株抗PCSK9抗體(31H4)塗佈隔夜。各盤用1×PBS/.05%吐溫充分洗滌，接著用3% BSA/1×PBS阻斷2小時。在洗滌之後，各盤與於通用分析稀釋劑(Immunochemistry Technologies, Bloomington, MN)中稀釋之血清一起培育2小時。重組人類PCSK9(1 ng/ml至500 ng/ml)經並行分析且用於產生關於各ELISA盤之標準曲線。以1 μg/ml(於1% BSA/PBS中)添加兔多株生物素標記之抗PCSK9抗體(D8773，Amgen Inc, CA)，隨後以200 ng/ml(於1% BSA/PBS中)添加中性鏈親和素-HRP。藉由與TMB受質一起培育偵測結合之PCSK9。以添加1 N HCl終止反應且在450 nm下在Spectra Max Plus 384分光光度計(Molecular Devices Inc, Sunnyvale, CA)上量測吸光度。使用在重組人類PCSK9情況下產生之標準曲線(4參數邏輯擬合)確定血清樣品中PCSK9之相應濃度。

使用夾心式ELISA分析測定血清抗體濃度。多株山羊抗人類Fc IgG及HRP標記之山羊抗人類IgG Fcγ多株試劑(均來自Jackson ImmunoResearch Laboratories Inc, West Grove, PA)分別用作捕捉抗體及偵測抗體。3,3',5,5'四甲基聯苯胺(TMB)受質溶液與過氧化物反應，且在辣根過氧化酶(HRP)存在下產生與由捕捉試劑結合之各別抗PCSK9抗體之量成正比的比色信號。使用微盤讀取器(Spectra Max Plus 384)在450 nm減去650 nm下量測顏色之強度(光學密度，OD)。使用Watson 7.0.0.01版(Thermo Scientific, Waltham, MA)資料簡化套件連同對各別製作之標準曲線進行羅吉斯(Logistic)(自動估計)回歸來分析資料。分析之定量下限(LLOQ)為34.4 ng/mL。

計算AAV小鼠中之藥物動力學參數

使用WinNonlin Enterprise 5.1.1版(Pharsight, St. Louis, MO)對各個體在預定額定時間點之血清濃度進行非隔室分析(NCA)。藉由目視檢查濃度-時間概況來選擇用於估計終末消除速率常數及半衰期之資料點。報導之NCA參數包括：表觀半衰期(t1/2)，自零時間點至末次量測濃度之血清濃度-時間曲線下面積(AUC0-t)、及表觀血清清除率(CL0-t)。使用線性對數-線性梯形法確定AUC0-t，且藉由劑量/AUC0-t計算CL0-t。對於11F1、8A3及31H4抗體，研究後劑量溶液分析顯示實際劑量在30 mg/kg目標之20%內。然而，對於IgG2對照，分析顯示實際劑量僅為預定目標之40%。因此，IgG2對照之CL0-t計算使用校正劑量12 mg/kg。參數報導至3位有效數字，半衰期除外，其報導至2位有效數字。

統計分析

所有膽固醇結果皆表示為平均值±平均值標準誤差。所有藥物動力學資料皆表示為平均值±標準偏差。由單因子ANOVA確定之p值0.05用作確定抗KLH IgG2對照抗體注射動物與在相同時間點用抗PCSK9抗體給藥之動物之間的統計顯著性之臨限值。

抗PCSK9抗體對血清非HDL-C、HDL-C及TC之影響

為建立基線，在注射抗體之前對一子組表現人類PCSK9之小鼠施以安樂死並收集血液。此等動物之非HDL-C、HDL-C及TC含量分別為33±4、117±4及183±9 mg/dL(平均值±SEM)。測定未處理動物之PCSK9之含量為4921 ng/mL±2044 ng/mL。

相較於用抗KLH IgG2對照抗體注射之小鼠(對照動物)，注射11F1在注射後第1、2及4天使得非HDL-C顯著降低(最大值為59%)，而TC僅在第4天顯著降低(降低22%)(圖36，圖37)。在任何時間點皆未觀測到顯著HDL-C降低(圖38)。

相較於對照動物，注射8A3在注射後第1、2及4天使得非HDL-C

顯著降低(最大值為65%)，而TC僅在注射後第2天顯著降低(最大值為24%)(圖36，圖37)。在任何時間點皆未觀測到顯著HDL-C降低(圖38)。

藥物動力學

在30 mg/kg之靜脈內劑量下，11F1及8A3具有極類似的藥物動力學特性(圖39)。對於此兩種分子，AUC0-t暴露量、估計CL0-t及表觀半衰期相等(圖40之表)。抗KLH IgG2對照抗體之AUC0-t暴露量出乎意料地低於11F1及8A3，但此可能歸因於投與抗體之劑量低於預定劑量(12 mg/kg對比於30 mg/kg)；劑量溶液分析顯示抗體濃度為目標之40%。當使用校正劑量計算時，抗KLH IgG2對照抗體CL0-t類似於11F1及8A3之CL0-t，且抗KLH IgG2對照抗體之表觀半衰期估計為>120小時。此等資料表明當相較於在AAV模型中給藥之其他抗體時，對於11F1及8A3，PCSK9配體對抗體處置之影響較不顯著，因為11F1及8A3 CL0-t值更類似於抗KLH IgG2對照抗體。

概述

在小鼠中由AAV表現人類PCSK9(約5 μg/mL)產生約33 mg/dL之血清非HDL-C含量。在30 mg/kg注射11F1之後，在注射後第1、2及4天觀測到血清非HDL-C顯著降低(相較於對照動物，最大值為59%)。僅在第4天觀察到TC顯著降低。注射8A3引起類似的非HDL-C降低樣式，其中相較於對照動物，最大值為65%。然而，8A3投藥僅在注射後第2天引起顯著TC降低，其中最大值為24%。未觀測到投與11F1或8A3之動物之HDL-C顯著降低。對11F1及8A3之血清抗體含量之分析顯示與抗KLH IgG2對照抗體類似之概況。

實例36

11F1、21B12及8A3之單次皮下給藥對食蟹獼猴之血清脂質之影響

向食蟹獼猴單次SC投與11F1、8A3或21B12使得血清LDL-C及TC

顯著降低。此研究證明抗PCSK9抗體降低非人類靈長類動物之血清膽固醇的能力。

簡言之，在實驗之前使未處理之雄性食蟹獼猴適應其環境至少2週。動物基於其血清TC、HDL-C、LDL-C及三酸甘油酯含量及其體重之預篩選隨機分入各治療組。1週之後，使動物禁食隔夜，且自周邊血管結構(頭部靜脈或隱靜脈)採血以量測在指定為T=0之時間點之基線血清脂質含量。接著用抗KLH IgG2對照抗體、11F1、21B12或8A3(皆於10 mM NaOAc(pH 5.2)、9%蔗糖中)以0.5 mg/kg(皆以每公斤體重0.4 mL)SC注射動物。接著歷經45天在指定時間點自動物收集空腹血液樣品。

實驗設計

組編號	雄性數目	途徑	治療劑	劑量(mg/kg)	濃度(mg/mL)	體積(mL/kg)
1	5	SC	抗KLH	0.5	1.09	0.4
2	5	SC	21B12	0.5	1.19	0.4
3	5	SC	11F1	0.5	1.11	0.4
4	5	SC	8A3	0.5	1.25	0.4

在規定時間點，在禁食隔夜條件下自周邊血管結構(頭部靜脈或隱靜脈)收集動物血液。使全血在室溫下凝結30分鐘。在3,000 rpm下離心20分鐘後，收集血清。使用Cobas Integra 400分析儀(Roche Diagnostics Inc, Indianapolis, IN)進行直接血清膽固醇分析。在規定時間點(第0、3、6、15、24及33天)用以下方法藉由Anilytics(MD)測定脂蛋白元B血清含量。使用17 μL樣品等分試樣(不製備)利用Hitachi 717分析儀使用6點標準曲線進行分析。若樣品之初始值高於標準曲線線性，則稀釋樣品並重複分析，結果乘以適當稀釋因數。分析之試劑(APO-B試劑套組# 86071、抗體套裝# 86060、對照套裝# 86103)係自DiaSorin(Stillwater, MN)獲得。

使用酶聯結免疫吸附劑分析法(ELISA)測定血清中之抗體濃度，分析範圍為34.4至3000 ng/mL(34.4 ng/mL為定量下限[LLOQ])。

使用Watson® LIMS 7.0.0.01版(Thermo Scientific, Waltham, MA)對各個體在預定額定時間點之血清濃度進行非隔室分析(NCA)。藉由目視檢查濃度-時間概況及最佳線性擬合來選擇用於估計終末消除速率常數及半衰期之資料點(通常自360小時直至抗體濃度降低至定量下限以下)。報導之NCA參數包括：終末半衰期(t1/2，z)、最大血清濃度(Cmax)、自零時間點至∞之血清濃度-時間曲線下面積(AUC0-∞)、及表觀血清清除率(CL/F)。使用線性對數-線性梯形法計算AUC0-∞。所有參數皆報導至3位有效數字，半衰期除外，其報導至2位有效數字。

統計分析

考慮基線為共變量且治療組為固定效應之統計模型相對於LDL-C、HDL-C、TC及三酸甘油酯在各時間點時之對數變換反應進行擬合。應用塔基氏多重比較校正(Tukey's multiple comparison correction)調整在各時間點之成對比較。使用經調整之p值在α=0.05下評估統計顯著性。

11F1、21B12及8A3對血清LDL膽固醇之影響

在注射之後9天觀測到11F1達成之最大LDL-C降低，相較於抗KLH IgG2對照抗體治療之猴(對照動物)，LDL-C降低57%。直至第27天，LDL-C返回至與對照動物中觀測到之含量類似之含量。在注射之後3天觀測到21B12達成之最大LDL-C降低，相較於對照動物，LDL-C降低64%。直至第6天，LDL-C返回至與對照動物類似之含量。在注射之後4天觀測到8A3達成之最大LDL-C降低，相較於對照動物，LDL-C降低54%。直至第27天，LDL-C返回至與對照動物中觀測到之含量類似之含量(圖41)。

11F1、21B12及8A3對血清總膽固醇之影響

在注射之後9天觀測到11F1達成之最大TC降低，相較於抗KLH

IgG2對照抗體治療之猴(對照動物)，TC降低27%。直至第27天，TC返回至與對照動物中觀測到之含量類似之含量。在注射之後3天觀測到21B12達成之最大TC降低，相較於對照動物，TC降低20%。直至第4天，TC短暫返回至與媒劑治療之猴中觀測到之含量類似之含量，但在第14天與第18天之間(包括第14天及第18天)顯著較低。在注射之後9天觀測到8A3達成之最大TC降低，相較於對照動物，TC降低22%。直至第30天，TC返回至與對照動物中觀測到之含量類似之含量。

11F1、21B12及8A3對血清HDL膽固醇及三酸甘油酯之影響

平均而言及在各時間點，用11F1或8A3治療之動物之HDL-C或三酸甘油酯含量並不顯著不同(基於α=0.05顯著性水準)於抗KLH IgG2對照抗體治療之猴中所觀測到者。然而，21B12在單一時間點(在注射後第18天)誘導HDL-C之統計顯著變化(圖43及圖45)。

11F1、21B12及8A3對脂蛋白元B(ApoB)之影響

在注射後第3、6、15、24及33天量測血清ApoB含量。相較於抗KLH IgG2對照抗體治療之猴，11F1及8A3在第3至24天使ApoB降低(圖46)。21B12僅在第3天使ApoB含量發生統計顯著降低。

11F1、21B12及8A3之藥物動力學概況

由治療達成之平均濃度-時間概況之概要圖展示於748中。接受11F1、21B12、8A3及抗KLH IgG2對照抗體之動物之估計平均藥物動力學參數顯示於圖47之表中。

所有組中之抗體吸收皆一致且呈現皮下抗體投藥之特徵。21B12關於CL/F、Cmax及AUC0-∞之藥物動力學特性與21B12在相同劑量下投與之先前研究中所觀測到者。11F1及8A3之藥物動力學顯著不同於21B12，其中觀測到CL/F較低(約為21B12 CL/F之15%)且估計半衰期較長(約200小時，相較於21B12之40小時)。值得注意的是，11F1及8A3之藥物動力學彼此之間以及與抗KLH IgG2對照抗體均無區別。鑒

於11F1及8A3與對PCSK9無親和力之抗KLH IgG2對照抗體具有相同暴露概況，此等資料表明11F1及8A3之處置受與PCSK9締合影響之程度遠小於21B12。

結果之概述

歷經45天研究之過程，觀測到相較於抗KLH IgG2對照抗體，投與11F1、21B12或8A3之動物之TC及LDL-C發生統計顯著降低。自第2天至第24天(包括第2天及第24天)，11F1使LDL-C發生統計顯著降低(相對於抗KLH IgG2對照抗體)。自第1天至第4天(包括第1天及第4天)，21B12顯示LDL-C統計顯著降低(相對於抗KLH IgG2對照抗體)。自第1天至第24天(包括第1天及第24天)，8A3顯示LDL-C統計顯著降低(相對於抗KLH IgG2對照抗體)。對於所有組，TC及ApoB之變化反映所觀測到之LDL-C變化。11F1在注射後9天達成最大LDL-C降低(相對於在相同時間點之抗KLH IgG2對照抗體)(-57%)。21B12在注射後3天達成最大LDL-C降低(相對於在相同時間點之抗KLH IgG2對照抗體)(-64%)。8A3在注射後4天達成最大LDL-C降低(相對於在相同時間點之抗KLH IgG2對照抗體)(-54%)。21B12在單一時間點，即在注射之後18天使HDL-C降低。在投與11F1或8A3之後，未觀測到HDL-C含量之統計顯著變化。在投與11F1、21B12或8A3之後，未觀測到三酸甘油酯含量之統計顯著變化。

以引用的方式併入

若本文引用之所有參考文獻，包括專利、專利申請案、論文、教科書及其類似參考文獻及其中引用之參考文獻尚未以全文引用的方式併入本文中，則其據此以全文引用的方式併入本文中。若以引用的方式併入之參考文獻中提供之任何定義或術語不同於本文提供之術語及論述，則以本文術語及定義為準。

等效物

上述書面說明書被視為足以使熟習此項技術者能夠實施本發明。上述描述及實例詳述本發明之某些較佳實施例且描述發明者所意欲之最佳方式。然而，應瞭解無論上述事項在文中可能如何詳述，本發明皆可以許多方式實施且本發明應根據隨附申請專利範圍及其任何等效物加以解釋。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商安美基公司

<120> 治療或預防膽固醇相關疾病之方法

<130> A-1635-US-PSP5

<140> 101116742
<141> 2012/05/10

<150> 61/484,610; 61/562,303; 61/595,526; 61/614,417; 61/642,363
<151> 2011/05/10; 2011/11/21; 2012/02/06; 2012/03/22; 2012/05/03

<160> 575

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 662
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

```
Gln Glu Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg
 1               5                  10                  15
Ser Glu Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala
            20                  25                  30
Thr Phe His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr
        35                  40                  45
Val Val Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr
    50                  55                  60
Ala Arg Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys
65                  70                  75                  80
Ile Leu His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met
                85                  90                  95
Ser Gly Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr
            100                 105                 110
Ile Glu Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu
        115                 120                 125
Glu Arg Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro
    130                 135                 140
Asp Gly Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln
145                 150                 155                 160
Ser Asp His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu
                165                 170                 175
Asn Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys
            180                 185                 190
Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp
        195                 200                 205
Ala Gly Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn
    210                 215                 220
Cys Gln Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe
225                 230                 235                 240
Ile Arg Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu
                245                 250                 255
Leu Pro Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln
            260                 265                 270
Arg Leu Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe
        275                 280                 285
Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile
    290                 295                 300
Thr Val Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320
Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu
                325                 330                 335
Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln
            340                 345                 350
Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met
        355                 360                 365
Met Leu Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg
    370                 375                 380
Leu Ile His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro
```

```
385                 390                 395                 400
Glu Asp Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro
                405                 410                 415
Ser Thr His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser
            420                 425                 430
Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Ile Ala Arg Cys Ala
        435                 440                 445
Pro Asp Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys
    450                 455                 460
Arg Arg Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg
465                 470                 475                 480
Ala His Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys
                485                 490                 495
Cys Leu Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala
            500                 505                 510
Glu Ala Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val
        515                 520                 525
Leu Thr Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His
    530                 535                 540
Lys Pro Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly
545                 550                 555                 560
His Arg Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu
                565                 570                 575
Glu Cys Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Gly Gln Val
            580                 585                 590
Thr Val Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu
        595                 600                 605
Pro Gly Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys
    610                 615                 620
Val Val Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu
625                 630                 635                 640
Ala Val Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln
                645                 650                 655
Ala Ser Gln Glu Leu Gln
            660
```

<210> 2
<211> 2076
<212> DNA
<213> 智人

<400> 2

```
atgggcaccg tcagctccag gcggtcctgg tggccgctgc cactgctgct gctgctgctg 60
ctgctcctgg gtcccgcggg cgcccgtgcg caggaggacg aggacggcga ctacgaggag 120
ctggtgctag ccttgcgctc cgaggaggac ggcctggccg aagcacccga gcacggaacc 180
acagccacct tccaccgctg cgccaaggat ccgtggaggt tgcctggcac ctacgtggtg 240
gtgctgaagg aggagaccca cctctcgcag tcagagcgca ctgcccgccg cctgcaggcc 300
caggctgccc gccgggata cctcaccaag atcctgcatg tcttccatgg ccttcttcct 360
ggcttcctgg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg ccttgaagtt gccccatgtc 420
gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gcccagagca tcccgtggaa cctggagcgg 480
attaccccta cgcggtaccg ggcggatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg 540
gaggtgtatc tcctagacac cagcatacag agtgaccacc gggaaatcga gggcagggtc 600
atggtcaccg acttcgagaa tgtgcccgag gaggacggga cccgcttcca cagacaggcc 660
agcaagtgtg acagtcatgg cacccacctg gcaggggtgg tcagcggccg ggatgccggc 720
gtggccaagg gtgccagcat gcgcagcctg cgcgtgctca actgccaagg gaagggcacg 780
gttagcggca ccctcatagg cctggagttt attcggaaaa gccagctggt ccagcctgtg 840
gggccactgg tggtgctgct gcccctggcg ggtgggtaca gccgcgtcct caacgccgcc 900
tgccagcgcc tggcgaggggc tggggtcgtg ctggtcaccg ctgccggcaa cttccgggac 960
gatgcctgcc tctactcccc agcctcagct cccgaggtca tcacagttgg ggccaccaat 1020
gcccaggacc agccggtgac cctggggact ttggggacca actttggccg ctgtgtggac 1080
ctctttgccc caggggagga catcattggt gcctccagcg actgcagcac ctgctttgtg 1140
tcacagagtg ggacatcaca ggctgctgcc cacgtggctg gcattgcagc catgatgctg 1200
tctgccgagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc 1260
aaagatgtca tcaatgaggc ctggttccct gaggaccagc gggtactgac ccccaacctg 1320
gtggccgccc tgccccccag cacccatggg gcaggttggc agctgttttg caggactgtg 1380
tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagcca tcgcccgctg cgccccagat 1440
gaggagctgc tgagctgctc cagtttctcc aggagtggga agcggcgggg cgagcgcatg 1500
gaggcccaag ggggcaagct ggtctgccgg gcccacaacg cttttggggg tgagggtgtc 1560
tacgccattg ccaggtgctg cctgctaccc caggccaact gcagcgtcca cacagctcca 1620
ccagctgagg ccagcatggg gacccgtgtc cactgccacc aacagggcca cgtcctcaca 1680
ggctgcagct cccactggga ggtggaggac cttggcaccc acaagccgcc tgtgctgagg 1740
ccacgaggtc agcccaacca gtgcgtgggc cacagggagg ccagcatcca cgcttcctgc 1800
tgccatgccc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaatcccggc ccctcagggg 1860
caggtgaccg tggcctgcga ggagggctgg acccttgact gctgcagcgc cctccctggg 1920
```

acctcccacg tcctgggggc ctacgccgta gacaacacgt gtgtagtcag gagccgggac 1980
gtcagcacta caggcagcac cagcgaagag gccgtgacag ccgttgccat ctgctgccgg 2040
agccggcacc tggcgcaggc ctcccaggag ctccag 2076

<210> 3
<211> 692
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3
Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
20 25 30
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
35 40 45
Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe
50 55 60
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
85 90 95
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
100 105 110
His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
115 120 125
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
130 135 140
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
145 150 155 160
Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly
165 170 175
Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
180 185 190
His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val
195 200 205
Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
210 215 220
Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
225 230 235 240
Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
245 250 255
Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
260 265 270
Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
275 280 285
Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
290 295 300
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305 310 315 320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
325 330 335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
340 345 350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
355 360 365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly
370 375 380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385 390 395 400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
405 410 415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
420 425 430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
435 440 445
His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
450 455 460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Ile Ala Arg Cys Ala Pro Asp
465 470 475 480
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
485 490 495
Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His
500 505 510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu

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

<210> 4
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4
Asp 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 Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 5
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Pro Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser His Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Val
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 6
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 7
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Ile Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
                85                  90                  95
Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 9
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

```
Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
```

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Tyr Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 11
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95
Leu Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 12
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Ser Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95
Leu Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 13
<211> 111

<212> PRT
<213> 智人

<400> 13
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala His
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Thr Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser
85 90 95
Leu Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 14
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 15
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Arg Tyr
20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Thr Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 16
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 16
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu

```
        35                  40                  45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Ile Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
                85                  90                  95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 17
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

```
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
            20                  25                  30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Ile Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
                85                  90                  95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 18
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

```
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
            20                  25                  30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
                85                  90                  95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Ala Val Leu
            100                 105
```

<210> 19
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

```
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
            20                  25                  30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Tyr Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Lys Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
                85                  90                  95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 20
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
85 90 95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 21
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
85 90 95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 22
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Asn Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
85 90 95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 23
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

```
 1               5                  10                  15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
            20                  25                  30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Thr
                85                  90                  95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 24
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

```
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr
            20                  25                  30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg
        35                  40                  45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
                85                  90                  95
Asn Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 25
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

```
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
            20                  25                  30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
                85                  90                  95
Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 26
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

```
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
            20                  25                  30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Met Ile Tyr Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80
```

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Thr
85 90 95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 27
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 27
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30
Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 28
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 28
Leu Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asn Tyr
20 25 30
Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln Tyr Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Ser Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 29
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 29
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 30
<211> 109
<212> PRT

<213> 智人

<400> 30
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Leu Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 31
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 32
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Val Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 33
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 33
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

```
Ile Tyr Ser Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Trp Val Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 34
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
            20                  25                  30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
                85                  90                  95
Ser Ala Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 35
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
            20                  25                  30
Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Asp Tyr Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
                85                  90                  95
Ser Ala Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 36
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 36

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
            20                  25                  30
Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Asp Tyr Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
                85                  90                  95
Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 37
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Tyr Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 38
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Tyr Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 39
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 39
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Thr Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Tyr Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 40
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
            20                  25                  30
Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Asp Ser Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Asp Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
                85                  90                  95
Ser Ala Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 41
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

```
<400> 41
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
            20                  25                  30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
                85                  90                  95
Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 42
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

```
<400> 42
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Asn Asn
            20                  25                  30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Asn Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
                85                  90                  95
Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 43
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

```
<400> 43
Ser Tyr Glu 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 Ala
            20                  25                  30
Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
        35                  40                  45
Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65                  70                  75                  80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val
```

85 90 95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 44
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 44
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
20 25 30
Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gln Asn Thr Lys Trp Pro Leu Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Lys Ser Gly Asn Thr Val Thr 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 Ser Thr Val Val
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 45
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 45
Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys
20 25 30
Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
35 40 45
Arg Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
65 70 75 80
Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
85 90 95
His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
100 105 110
Leu Thr Val Leu
115

<210> 46
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 46
Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Leu Phe Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Tyr Glu
20 25 30
Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
35 40 45
Arg Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Glu Gly Ile Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
65 70 75 80
Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
85 90 95
His Gly Ser Gly Thr Asn Phe Val Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
100 105 110
Leu Thr Val Leu
115

<210> 47
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人

<400> 47
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 48
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 48
Gln Ile 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 Pro Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
50 55 60
Gln Gly Ser Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 49
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 49
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 115
<212> PRT

<213> 智人

<400> 50
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 51
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Ser Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 53
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53

```
Gln Ile 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 Leu Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110
Val Ser Ser
        115
```

<210> 54
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

```
<400> 54
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Val Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110
Val Ser Ser
        115
```

<210> 55
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

```
<400> 55
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Leu Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110
Val Ser Ser
        115
```

<210> 56
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

```
<400> 56
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Leu Thr Ser Tyr
```

```
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110
Val Ser Ser
        115
```

<210> 57
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 57

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Tyr Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110
Val Ser Ser
        115
```

<210> 58
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 58

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Glu Lys Leu
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Val Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Tyr Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110
Val Ser Ser
        115
```

<210> 59
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 59

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
```

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser

<210> 60
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 60
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Tyr Thr Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 61
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
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Asn Trp Gly Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 62
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62
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 Arg Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys His Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Val Trp Gly His Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 63
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 63
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
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Asn Trp Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 64
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64
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 Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 65
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 65
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 Leu Thr Phe Ser Asn Phe
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95

Thr Arg Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 66
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 66
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 67
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Ala Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 68
Glu Val Gln Leu Leu 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 Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 69
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 69
Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg 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 Val Gly Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 70
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 70
Glu Val Gln Leu Leu 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 Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Leu Met Val Tyr Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 71
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 71
Glu Val Gln Leu Leu 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 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asn 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 Lys Phe Val Leu Met Val Tyr Ala Met Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 72
<211> 121

<212> PRT
<213> 智人

<400> 72
Glu Val Gln Leu Leu 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 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn 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 Lys Phe Val Leu Met Val Tyr Ala Met Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 73
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Trp 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 Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 74
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 74
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Trp Tyr Asp Gly Ser Asp 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 Arg Glu Thr Gly Pro Leu Lys Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 75
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 75
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Trp 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 Arg Ile Ala Ala Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 76
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 76
Gln Val His Leu Val Glu 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 Asn Ser Phe
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Leu Ile Trp Ser Asp Gly Ser Asp 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 Arg Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 77
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 77
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Phe
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Leu Ile Trp Asn 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 Arg Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 78
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 78
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Phe
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Leu Ile Trp Asn 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 Arg Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 79
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 79

```
Gln Val His Leu Val Glu 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 Asn Ser Phe
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Leu Ile Trp Ser Asp Gly Ser Asp Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 80
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 80

```
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Phe
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Leu Ile Trp Asn 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 Arg Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 81
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 81

```
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Ile Ile Trp 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 Arg Arg Gly Gly Leu Ala Ala Arg Pro Gly Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 82
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 82

```
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Trp 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 Arg Gly Ile Ala Val Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 83
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 83

```
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Arg 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 Leu Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Ile Ala Val Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 84
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 84

```
Gln Val 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 Gly
            20                  25                  30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Tyr 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 Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 85
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 85

```
Gln Val 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
Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Leu 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 Gly Gly Val Thr Thr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 86
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 86

```
Gln Val 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 Gly
            20                  25                  30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Tyr 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 Glu Asp Thr Ala Met Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 87
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 87

```
Gln Val 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 Gly
            20                  25                  30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Asn 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 Glu Asp Thr Ala Met Val Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 88
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 Gly Gln Leu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 89
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 89
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 Ala Tyr
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Arg Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Gln Leu Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 90
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 90
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 91
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 91
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Lys Asn Tyr Ser
50 55 60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Gly Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Pro Thr Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 92
<211> 345
<212> DNA
<213> 智人

<400> 92
cagattcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta ccccttgacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag cgtcaccatg accacagaca catccacgag cacagtctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctct 345

<210> 93
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 93
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
tacccaggca aaccccccaa actcaagatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttatttctgc agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 94
<211> 345
<212> DNA
<213> 智人

<400> 94
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta caccttaacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagttttt ataatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag aggcaccatg accacagacc catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctct 345

<210> 95
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 95
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120

cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc aattcatata caagcaccag catggtattc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 96
<211> 345
<212> DNA
<213> 智人

<400> 96
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgaa gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta caccttgacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagctttt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagtctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctct 345

<210> 97
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 97
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aacccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcaggggtt 180
tctattcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttatttctgc agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 98
<211> 345
<212> DNA
<213> 智人

<400> 98
cagattcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta caccttgacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagctttt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagtctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt atttctgtgc gagaggttac 300
ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345

<210> 99
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 99
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact ctgtctcgtg gtaccaacag 120
cacccaggca aacccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttatttctgc agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
ggcggaggga ccaagctggc cgtccta 327

<210> 100
<211> 345
<212> DNA
<213> 智人

<400> 100
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta caccttaacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagttttt ataatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag aggcaccatg accacagacc catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345

<210> 101
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 101
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca ctaatcggcc tcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc aactcatata caagcaccag catggtgttc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 102
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 102
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatat ataacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag 300
gatacagcta tggttcctta ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 103
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人

<400> 103
cagtctgtac tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc agggcagag ggtcaccatc 60
tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcacattatg atgtgcactg gtaccagcag 120
gttccaggaa cagccccaa actcctcatc tatggtaaca cctatcggcc ctcaggggtc 180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acaacagcct gagtggtgtg 300
gtattcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 104
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 104
caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcaac agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atctggtctg atggaagtga tgaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagccata 300
gcagccctct actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 105
<211> 330
<212> DNA
<213> 智人

<400> 105
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataatttta tatcctggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gactataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttatgtc 300
ttcggaactg ggaccagggt caccgtccta 330

<210> 106
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 106
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagc agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatggaatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagccata 300
gcagccctct actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 107
<211> 330
<212> DNA
<213> 智人

<400> 107
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataatttta tatcctggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gactataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagtctgag tggttatgtc 300
ttcggaactg ggaccagggt caccgtccta 330

<210> 108
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 108
caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcaac agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatggtctg atggaagtga taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagccata 300
gcagccctct actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 109
<211> 330
<212> DNA
<213> 智人

<400> 109
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagttc caacattggg aataatttta tatcctggta ccagcagttc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gactataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag ttcttatgtc 300
ttcggaactg ggaccagggt caccgtccta 330

<210> 110
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 110
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagc agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatggaatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagccata 300
gcagccctct actactacta cggtatggac gtctggggcc acgggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 111
<211> 330
<212> DNA
<213> 智人

<400> 111
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataatttta tatcctggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gactataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tggttatgtc 300
ttcggaactg ggaccagggt caccgtccta 330

<210> 112
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 112
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagc agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatggaatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagccata 300
gcagccctct actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 113
<211> 330
<212> DNA
<213> 智人

<400> 113
cagtctgtgt tgacgcagcc gcccacagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataatttta tatcctggta ccagcagctc 120
ccaggaacag ccccaaact cctcatttat gactataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ctactgcgga acatgggata gcagcctgag tggttatgtc 300
ttcggaactg ggaccagggt caccgtccta 330

<210> 114
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 114
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagg agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatggcatg atggaagtaa tacatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggtata 300
gcagtggctt actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 115
<211> 330
<212> DNA
<213> 智人

<400> 115
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataatttta tatcctggta ccagcagctc 120
ccaggaacag ccccaaact cctcatttat gacagtaata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggacatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttatgtt 300
ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta 330

<210> 116
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 116
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attagtggta gtggtgataa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaaagttt 300
gtactaatgg tgtatgctat gcttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 117
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 117
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaggtcct gatctatgct gcctccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtt cccccatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 118

<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 118
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attagtggta gtggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaaagttt 300
gtactaatgg tgtatgctat gcttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 119
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 119
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctatctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc atcttatttaa attggtatca gcagaaagcca 120
gggaaagccc cttacctcct gatctatgct gcagccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttig caacttacta ctgtcaacag agttacagtg cccccatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 120
<211> 345
<212> DNA
<213> 智人

<400> 120
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc actgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cagtttgacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagtctac 240
atggaggtga ggagtctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345

<210> 121
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 121
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aacccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc tcagggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aatacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttatttctgc agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 122
<211> 345
<212> DNA
<213> 智人

<400> 122
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaggc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta caccttgacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgttt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagtctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345

<210> 123
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 123
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aacccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc tcaggggtt 180
tctattcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acgaggctga ttatttctgc agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 124
<211> 345
<212> DNA
<213> 智人

<400> 124
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta ccccttgacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagtctac 240
atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345

<210> 125
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 125
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aaccccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aatacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttatttctgc agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 126
<211> 345
<212> DNA
<213> 智人

<400> 126
caggttcagt tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cgccttgacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagtctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345

<210> 127
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 127
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccaacag tgacgttggt ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aaccccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcagggatt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttatttctgc agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 128
<211> 345
<212> DNA
<213> 智人

<400> 128
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cagctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
gttatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345

<210> 129
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 129
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtt tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt gcttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aagcccccaa acgcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caagcaccaa catggtattc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 130
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 130
caggtacagt tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120
cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggtat 180
aaaaattatt cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctctc tgcaactgaa ctctgtgact cccggggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
agaggggggc caactgctgc ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 131
<211> 330
<212> DNA
<213> 智人

<400> 131
ctttctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgatgttggg aattataacc ttgtctcctg gtaccaacag 120
tattcaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaagcggcc tcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgacaat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc tgctcatatg caggtagtag cactttggtt 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 132
<211> 357
<212> DNA
<213> 智人

<400> 132
gaggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag tctctggatt caccttiagt agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagagtca 300
aactggggat ttgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 133
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 133
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaagactg taaactggta ccaacaggtc 120
ccaggaacgg ccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctt aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttattgtgca gcatgggatg acagcctgaa ttgggtgttc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 134
<211> 357
<212> DNA
<213> 智人

<400> 134
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttiagt cgctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcatg atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagtca 300
aactggggat ttgcttttga tgtctggggc cacgggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 135
<211> 327
<212> DNA

<213> 智人

<400> 135
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggcccc ccggacagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc ggcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa ttgggtgttc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 136
<211> 351
<212> DNA
<213> 智人

<400> 136
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attagtggta gtggtggtag gacatattac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagaagtt 300
ggcagtccct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 137
<211> 330
<212> DNA
<213> 智人

<400> 137
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcaactc caacattggg aataatttatg tatcctggta ccagcagctc 120
ccaggaacag ccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa ctctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgctgtggta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 138
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 138
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggaggggg 300
ggtctggcag ctcgtccggg cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 139
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 139
tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tctgtgtccc caggacagac agccagaatc 60
acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgcttgct ggtatcagca gaaaccaggc 120
cagtcccctg tgctggtcat ctatcaaaat accaagtggc ccttagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaagtctgg gaacacagtc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtatt cggcggaggg 300
accaagctga ccgtccta 318

<210> 140
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 140
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgaattacc atatcagtag acacgtctaa gaacctgttc 240
tccctgaagt tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagaggg 300
ggggtgacta cgtactacta cgctatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 141
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 141
gacatacaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gcgcattagc aactatttaa gttggtatct gcagaaacca 120
gggattgccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcagagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaatct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccgctcat tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 142
<211> 369
<212> DNA
<213> 智人

<400> 142
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtga taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagact 300
ggtcccttga aactctacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 143
<211> 336
<212> DNA
<213> 智人

<400> 143
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgtccgtca cccctggaga gccgcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaactt tttgaattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttc tcatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actggaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagttct acaaactcca 300
ttcactttcg gccctgggac caaagtggat atcaaa 336

<210> 144
<211> 357
<212> DNA
<213> 智人

<400> 144
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggact caccttiagt aactttiga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attcctgtac gagagagtca 300
aactggggat ttgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 145
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 145
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaaaactg taaactggta ccagcagttc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc ggcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa ttgggtgttc 300
ggcggcaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 146
<211> 345
<212> DNA
<213> 智人

<400> 146
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta caccttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagggtat 300
actcgggact actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctca 345

<210> 147
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人

<400> 147
cagcctgtgc tgactcagcc acttttgca tcagcctccc tgggagcctc ggtcacactc 60
acctgcaccc tgagcagcgg ctacagtagt tatgaagtgg actggtatca gcagagacca 120
gggaagggcc cccggtttgt catgcgagtg gacactgggg ggattgtggg atccaagggg 180
gaaggcatcc ctgatcgctt ctcagtttg ggctcaggcc tgaatcggta tctgaccatc 240
aagaacatcc aggaagagga tgagagtgac taccactgtg gggcagacca tggcagtggg 300
accaacttcg tggtggtatt cggcggaggg accaagctga ccgtccta 348

<210> 148
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人

<400> 148
caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gcgtactact ggaactggat ccgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagaac cgactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaagca gttctccctg 240
aagctgaact ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agggcagctc 300
gtcccctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcttca 348

<210> 149
<211> 330
<212> DNA
<213> 智人

<400> 149
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaattggta tcagcaactc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gtatgggatg acagcctgaa tggttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 150
<211> 345
<212> DNA
<213> 智人

<400> 150
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttccc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcagagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggaggtga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt tttactgtgc gagaggctac 300
gttatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctct 345

<210> 151
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 151
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt cgttataatt ctgtctcctg gtaccaacac 120
cacccaggca aagcccccaa agtcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcaggggtt 180
tctactcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caagcagcag cgttgtattc 300
ggcggaggga ccaaactgac cgtccta 327

<210> 152
<211> 369
<212> DNA
<213> 智人

<400> 152
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catttcctac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt atttctgtgc gagagattac 300
gatttttgga gtgcttacta tgatgctttt gatgtctggg gccaagggac aatggtcacc 360
gtctcttca 369

<210> 153
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人

<400> 153
cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc agggcagag ggtcaccatc 60
tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg atgtacactg gtaccagcag 120
cttccaggaa cagccccaa actcctcatc tctggtaaca gcaatcggcc ctcaggggtc 180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtggttcg 300
gtattcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 154
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 154
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 155
<211> 327

<212> PRT
<213> 智人

<400> 155
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 156
<211> 105
<212> PRT
<213> 智人

<400> 156
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
35 40 45
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
50 55 60
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 157
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 157
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 158
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 158
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
1 5 10

<210> 159
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 159
Thr Gly Thr Asn Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
1 5 10

<210> 160
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 160
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asn Ser Val Ser
1 5 10

<210> 161
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 161
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Arg Tyr Asn Ser Val Ser
1 5 10

<210> 162
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 162
Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 163
Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 164
Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
1 5

<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 165
Asn Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
1 5

<210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 166
Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Asn Met Val
1 5

<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 167
Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Val Val
1 5

<210> 168
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 168
Gly Tyr Pro Leu Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 169
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 169
Gly Tyr Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 170
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 170
Gly Tyr Ala Leu Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 171
<211> 10
<212> PRT

<213> 智人

<400> 171
Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 172
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 172
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 173
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 173
Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 174
Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 175
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 175
Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 176
Trp Ile Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 177
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 177
Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 178
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 178
Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 179
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 179
Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Glu Lys Leu Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 180
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 180
Gly Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 181
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 181
Gly Tyr Val Met Asp Val
1 5

<210> 182
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 182
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Phe Val Ser
1 5 10

<210> 183
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 183
Asp Tyr Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 184
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 184
Asp Ser Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 185

<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 185
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val
1 5 10

<210> 186
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 186
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Tyr Val
1 5 10

<210> 187
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 187
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Val
1 5 10

<210> 188
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 188
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met His
1 5 10

<210> 189
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 189
Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe Gly Met His
1 5 10

<210> 190
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 190
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 191
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 191
Leu Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 192
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 192
Leu Ile Trp Ser Asp Gly Ser Asp Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 193
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 193
Leu Ile Trp Ser Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 194
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 194
Leu Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 195
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 195
Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 196
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 196
Gly Ile Ala Val Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 197
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 197
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
1 5 10

<210> 198
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 198
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys Thr Val Asn
1 5 10

<210> 199
<211> 7
<212> PRT

<213> 智人

<400> 199
Ser Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 200
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 200
Arg Asn Asn Gln Arg Pro Leu
1 5

<210> 201
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 201
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Trp Val
1 5 10

<210> 202
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 202
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser
1 5 10

<210> 203
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 203
Gly Leu Thr Phe Ser Asn Phe Trp Met Ser
1 5 10

<210> 204
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 204
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
1 5 10

<210> 205
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 205
Asn Ile Lys His Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 206
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 206

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 207
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 207
Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Val
1 5 10

<210> 208
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 208
Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 209
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 209
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 210
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 210
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 211
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 211
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 212
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 212
Ala Ala Ala Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 213
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 213
Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 214
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 214
Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Ile Thr
1 5

<210> 215
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 215
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 216
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 216
Thr Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 217
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 217
Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 218
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 218
Lys Phe Val Leu Met Val Tyr Ala Met Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 219
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 219
Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 220
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 220
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Phe Leu Asn
1 5 10 15

<210> 221
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 221
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asn Tyr Asn Leu Val Ser
1 5 10

<210> 222
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 222
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 223
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 223
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala His Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 224
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 224
Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 225
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 225
Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Cys
1 5 10

<210> 226
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 226
Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Tyr Glu Val Asp
1 5 10

<210> 227
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 227
Leu Gly Ser His Arg Ala Ser
1 5

<210> 228
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 228
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 229
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 229
Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 230
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 230
Gly Asn Thr Tyr Arg Pro Ser
1 5

<210> 231
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 231
Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 232
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 232
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 233
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 233
Gln Asn Thr Lys Trp Pro Leu
1 5

<210> 234
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 234
Val Asp Thr Gly Gly Ile Val
1 5

<210> 235
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 235
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Ile
1 5

<210> 236
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 236
Met Gln Val Leu Gln Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 237
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 237
Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Thr Leu Val
1 5 10

<210> 238
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 238
Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Val
1 5 10

<210> 239
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 239
Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu Ser Gly Val Val
1 5 10

<210> 240
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 240
Ala Val Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val
1 5 10

<210> 241
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 241
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Val Val
1 5 10

<210> 242
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 242
Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
1 5

<210> 243
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 243
Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Thr Asn Phe Val
1 5 10 15
Val Val

<210> 244
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 244
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 245
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 245
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 246
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 247
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 247
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 248
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 248
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 249
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 249
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 250
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 250
Gly Gly Ser Phe Ser Ala Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

<210> 251
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 251
Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 252
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 252
Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 253
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 253
Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 254
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 254
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 255
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 255
Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 256
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 256
Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 257
<211> 16
<212> PRT

<213> 智人

<400> 257
Tyr Ile Tyr Asn Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 258
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 258
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 259
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 259
Glu Ile Asn His Ser Gly Arg Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 260
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 260
Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Lys Asn Tyr Ser Val Ser Val
1 5 10 15
Lys Ser

<210> 261
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 261
Gly Tyr Thr Arg Asp Tyr
1 5

<210> 262
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 262
Glu Val Gly Ser Pro Phe Asp Tyr
1 5

<210> 263
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 263
Glu Thr Gly Pro Leu Lys Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 264
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 264

Arg Gly Gly Leu Ala Ala Arg Pro Gly Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 265
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 265
Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Ala Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Val
1 5 10

<210> 266
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 266
Glu Asp Thr Ala Met Val Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 267
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 267
Gly Gly Val Thr Thr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 268
Gly Gln Leu Val Pro Phe Asp Tyr
1 5

<210> 269
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 269
Gly Gly Pro Thr Ala Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 270
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 270
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Phe Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Thr
85 90 95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 271
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 271
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Phe Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr
20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
85 90 95
Asn Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 272
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 272
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 273
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 273
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Phe Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 274
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 274
Ser Tyr Glu 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 Ala
            20                  25                  30
Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
        35                  40                  45
Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65                  70                  75                  80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 275
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 275

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
            20                  25                  30
Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
        35                  40                  45
Gln Asn Thr Lys Trp Pro Leu Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Lys Ser Gly Asn Thr Val Thr 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 Ser Thr Val Val
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 276
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 276

```
Ser Tyr Glu 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 Ala
            20                  25                  30
Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
        35                  40                  45
Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65                  70                  75                  80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val
                85                  90                  95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 277
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 277

```
Ser Tyr Glu Leu Ile 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 Ala
            20                  25                  30
Cys Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Gln Ser Pro Ile Leu Val Ile Tyr
        35                  40                  45
Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65                  70                  75                  80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val
```

85 90 95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 278
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 278
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 Thr 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 Tyr Tyr 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 Gly Ser Tyr Ser Ser Gly Trp Phe Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 279
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 279
Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Tyr Glu Val Asp
1 5 10

<210> 280
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 280
Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Glu
1 5 10

<210> 281
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 281
Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Thr Asn Phe Val Val Val
1 5 10

<210> 282
<211> 22
<212> PRT
<213> 智人

<400> 282
Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Leu Phe Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Thr Leu Thr Cys
20

<210> 283
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 283
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met Arg
1 5 10 15

<210> 284
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 284
Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys
20 25 30

<210> 285
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 285
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10

<210> 286
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 286
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Arg Tyr
20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Thr Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 287
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 287
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Ile Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
85 90 95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 288
<211> 108
<212> PRT

<213> 智人

<400> 288
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Asn Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
85 90 95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 289
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 289
Gln Val His Leu Val Glu 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 Phe
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Leu Ile Trp Asn 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 Arg Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 290
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 290
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Cys Val
35 40 45
Ala Ile Ile Trp 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 Arg Arg Gly Gly Leu Ala Ala Arg Pro Gly Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 291
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 291
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Phe
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Leu Ile Trp Asn 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 Arg Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
        115                 120
```

<210> 292
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 292

```
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Ile Ile Trp 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 Arg Arg Gly Gly Leu Pro Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 293
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 293

```
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc tcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc aactcatata caagcaccag catggtattc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta                                      327
```

<210> 294
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 294

```
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aacccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc tcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttatttctgc agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta                                      327
```

<210> 295
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 295

```
tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagaatc 60
acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120
cagtcccctg tgctggtcat ctatcaaaat accaagtggc ccttagggat ccctgagcga 180
```

ttctctggct ccaagtctgg gaacacagtc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtatt cggcggaggg 300
accaagctga ccgtccta 318

<210> 296
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 296
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc aattcatata caagcaccag catggtattc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 297
<211> 215
<212> PRT
<213> 智人

<400> 297
Glu Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Thr
85 90 95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110
Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
115 120 125
Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140
Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160
Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175
Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190
Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205
Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 298
<211> 230
<212> PRT
<213> 智人

<400> 298
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 Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

```
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
    130                 135                 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145                 150                 155                 160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
                165                 170                 175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
            180                 185                 190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
        195                 200                 205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Ala Ala Asp Glu Val Asp
    210                 215                 220
His His His His His His
225                 230
```

<210> 299
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人

<400> 299

```
Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Ser Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
        115                 120                 125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145                 150                 155                 160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
                165                 170                 175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
            180                 185                 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
        195                 200                 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 300
<211> 238
<212> PRT
<213> 智人

<400> 300

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Ala Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
```

```
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Ala Ala Asp Glu Val Asp His His His His His His
225                 230                 235
```

<210> 301
<211> 218
<212> PRT
<213> 智人

<400> 301

```
Ala Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
 1               5                  10                  15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
            20                  25                  30
Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
        35                  40                  45
Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
    50                  55                  60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65                  70                  75                  80
Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Val Trp Asp Asp
                85                  90                  95
Ser Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
    130                 135                 140
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145                 150                 155                 160
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
                165                 170                 175
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
            180                 185                 190
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
        195                 200                 205
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 302
<211> 231
<212> PRT
<213> 智人

<400> 302

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

```
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175
Gly Leu Tyr Ser His Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Ala Ala Asp Glu Val
    210                 215                 220
Asp His His His His His His
225                 230
```

<210> 303
<211> 680
<212> PRT
<213> 智人

<400> 303

```
Gln Glu Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg
 1               5                  10                  15
Ser Glu Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala
            20                  25                  30
Thr Phe His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr
        35                  40                  45
Val Val Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr
    50                  55                  60
Ala Arg Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys
65                  70                  75                  80
Ile Leu His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met
                85                  90                  95
Ser Gly Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr
            100                 105                 110
Ile Glu Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu
        115                 120                 125
Glu Arg Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro
    130                 135                 140
Asp Gly Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln
145                 150                 155                 160
Ser Asp His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu
                165                 170                 175
Asn Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys
            180                 185                 190
Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp
        195                 200                 205
Ala Gly Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn
    210                 215                 220
Cys Gln Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe
225                 230                 235                 240
Ile Arg Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu
                245                 250                 255
Leu Pro Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln
            260                 265                 270
Arg Leu Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe
        275                 280                 285
Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile
    290                 295                 300
Thr Val Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320
Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu
                325                 330                 335
Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln
            340                 345                 350
Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met
        355                 360                 365
Met Leu Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg
    370                 375                 380
Leu Ile His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro
385                 390                 395                 400
Glu Asp Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro
                405                 410                 415
Ser Thr His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser
            420                 425                 430
Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Ile Ala Arg Cys Ala
```

435 440 445
Pro Asp Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys
450 455 460
Arg Arg Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg
465 470 475 480
Ala His Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys
485 490 495
Cys Leu Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala
500 505 510
Glu Ala Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val
515 520 525
Leu Thr Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His
530 535 540
Lys Pro Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly
545 550 555 560
His Arg Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu
565 570 575
Glu Cys Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val
580 585 590
Thr Val Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu
595 600 605
Pro Gly Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys
610 615 620
Val Val Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu
625 630 635 640
Ala Val Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln
645 650 655
Ala Ser Gln Glu Leu Gln Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys
660 665 670
His His His His His His His His
675 680

<210> 304
<211> 680
<212> PRT
<213> 智人

<400> 304
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg His Arg Arg Arg Arg
20 25 30
Arg Phe Arg Arg Cys Arg Arg Arg Pro Trp Arg Arg Pro Gly Arg Tyr
35 40 45
Val Val Val Leu Arg Arg Arg Arg Arg Arg Ser Arg Ser Arg Glu Thr
50 55 60
Ala Glu Glu Leu Gln Arg Arg Ala Arg Glu Glu Gly Arg Arg Thr Lys
65 70 75 80
Ile Arg Arg Arg Phe Arg Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Arg Met
85 90 95
Arg Arg Arg Leu Arg Arg Leu Ala Arg Arg Leu Pro Arg Val Arg Tyr
100 105 110
Ile Glu Glu Asp Ser Ser Val Phe Arg Gln Arg Ile Pro Arg Asn Arg
115 120 125
Arg Glu Ile Arg Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Arg Arg Arg Arg Pro Pro
130 135 140
Arg Gly Gly Arg Arg Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Arg Ile Arg
145 150 155 160
Arg Arg His Glu Glu Ile Arg Gly Arg Val Arg Arg Arg Arg Phe Arg
165 170 175
Arg Arg Pro Arg Arg Arg Arg Arg Glu Arg Glu Glu Arg Arg Arg Arg
180 185 190
Cys Asp Arg Arg Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Glu Arg
195 200 205
Ala Gly Val Ala Arg Arg Ala Arg Met Arg Ser Leu Glu Val Leu Asn
210 215 220
Cys Arg Gly Arg Gly Arg Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Arg
225 230 235 240
Ile Glu Arg Arg Arg Arg Arg Arg Pro Arg Arg Pro Leu Val Val Leu
245 250 255
Leu Pro Leu Ala Gly Arg Tyr Ser Glu Val Leu Asn Arg Ala Cys Arg
260 265 270
Arg Leu Ala Glu Arg Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe
275 280 285

```
Glu Asp Asp Ala Cys Arg Tyr Ser Pro Ala Arg Ala Pro Glu Val Ile
    290                 295                 300
Thr Val Gly Ala Thr Asn Arg Arg Arg Arg Pro Val Arg Arg Gly Arg
305                 310                 315                 320
Arg Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Arg
                325                 330                 335
Arg Ile Ile Gly Ala Ser Ser Arg Cys Ser Arg Cys Arg Arg Arg Arg
            340                 345                 350
Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Arg
        355                 360                 365
Met Leu Arg Arg Arg Pro Arg Leu Arg Arg Ala Arg Leu Arg Gln Glu
    370                 375                 380
Leu Arg Arg Arg Ser Arg Arg Arg Arg Ile Arg Arg Arg Arg Phe Pro
385                 390                 395                 400
Arg Arg Arg Glu Arg Leu Thr Pro Arg Leu Val Ala Arg Leu Pro Pro
                405                 410                 415
Arg Arg Arg Arg Arg Gly Arg Arg Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser
            420                 425                 430
Arg Arg Ser Gly Pro Arg Glu Arg Ala Arg Ala Ile Ala Glu Cys Ala
        435                 440                 445
Pro Arg Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys
    450                 455                 460
Arg Arg Gly Glu Arg Met Glu Arg Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg
465                 470                 475                 480
Ala His Asn Ala Arg Arg Gly Arg Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys
                485                 490                 495
Cys Leu Leu Pro Gln Ala Arg Cys Ser Val His Arg Ala Pro Pro Ala
            500                 505                 510
Arg Arg Arg Arg Gly Thr Glu Val Arg Cys Arg Arg Arg Gly His Val
        515                 520                 525
Leu Thr Gly Cys Ser Ser His Trp Arg Arg Arg Asp Arg Gly Thr Arg
    530                 535                 540
Lys Pro Pro Arg Leu Arg Pro Glu Gly Arg Pro Arg Gln Cys Val Gly
545                 550                 555                 560
His Arg Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu
                565                 570                 575
Glu Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Ile Pro Ala Pro Arg Glu Arg Val
            580                 585                 590
Thr Val Arg Cys Arg Arg Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu
        595                 600                 605
Pro Gly Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Arg Asp Asn Thr Cys
    610                 615                 620
Val Val Arg Ser Glu Asp Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Glu
625                 630                 635                 640
Arg Val Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Glu Ser Glu His Leu Ala Gln
                645                 650                 655
Ala Ser Gln Glu Leu Gln Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys
            660                 665                 670
His His His His His His His His
        675                 680
```

<210> 305
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 305
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
 1   5   10

<210> 306
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 306
Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1   5

<210> 307
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 307
Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
1 5

<210> 308
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 308
Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 309
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 309
Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 310
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 310
Gly Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 311
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 311
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Arg Tyr Asn Ser Val Ser
1 5 10

<210> 312
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 312
Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 313
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 313
Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Val Val
1 5

<210> 314
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 314

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Glu Lys Leu Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 315
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 315
Gly Tyr Val Met Asp Val
1 5

<210> 316
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 316
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asn Ser Val Ser
1 5 10

<210> 317
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 317
Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Asn Met Val
1 5

<210> 318
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 318
Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 319
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 319
Asn Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
1 5

<210> 320
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 320
Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 321
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 321
Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 322
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 322
Thr Gly Thr Asn Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
1 5 10

<210> 323
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 323
Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 324
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 324
Trp Ile Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 325
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 325
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Phe Val Ser
1 5 10

<210> 326
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 326
Asp Tyr Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 327
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 327
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val
1 5 10

<210> 328
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 328

Ser Phe Gly Met His
1 5

<210> 329
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 329
Leu Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 330
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 330
Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 331
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 331
Asp Ser Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 332
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 332
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Tyr Val
1 5 10

<210> 333
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 333
Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 334
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 334
Leu Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 335
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 335
Gly Ile Ala Val Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 336
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 336
Leu Ile Trp Ser Asp Gly Ser Asp Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 337
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 337
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Val
1 5 10

<210> 338
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 338
Leu Ile Trp Ser Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 339
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 339
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys Thr Val Asn
1 5 10

<210> 340
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 340
Ser Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 341
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 341
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Trp Val
1 5 10

<210> 342
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人

<400> 342
Tyr Trp Met Ser
1

<210> 343
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 343
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 344
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 344
Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 345
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 345
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
1 5 10

<210> 346
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 346
Arg Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 347
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 347
Asn Ile Lys His Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 348
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 348
Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Val
1 5 10

<210> 349
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 349
Arg Asn Asn Gln Arg Pro Leu
1 5

<210> 350
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 350
Ser Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 351
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 351
Asn Phe Trp Met Ser
1 5

<210> 352
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 352
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 353
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 353
Ala Ala Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 354
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 354
Gln Gln Ser Tyr Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 355
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 355
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 356
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 356
Ala Ala Ala Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 357
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 357
Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Ile Thr
1 5

<210> 358
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 358
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 359
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 359
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 360
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 360
Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 361
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 361
Ser Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 362
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 362
Thr Ile Ser Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 363
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 363
Lys Phe Val Leu Met Val Tyr Ala Met Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 364
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 364
Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 365
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 365
Thr Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 366
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 366
Gly Tyr Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 367
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 367
Gly Tyr Ala Leu Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 368
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 368
Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 369
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 369
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 370
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 370
Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 371
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 371
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
1 5 10

<210> 372
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 372
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser
1 5 10

<210> 373
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 373
Gly Leu Thr Phe Ser Asn Phe Trp Met Ser
1 5 10

<210> 374
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 374
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 375
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 375
Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe Gly Met His
1 5 10

<210> 376
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 376
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 377
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 377
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 378
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 378
Asn Ile Lys His Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 379
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 379
Thr Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 380
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 380
Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 381
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 381
Leu Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 382
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 382
Leu Ile Trp Ser Asp Gly Ser Asp Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 383
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 383
Leu Ile Trp Ser Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 384
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 384
Leu Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 385
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 385
Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 386
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 386
Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Val
1 5 10

<210> 387
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 387
Gly Tyr Val Met Asp Val
1 5

<210> 388
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 388
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 389
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 389
Thr Gly Thr Asn Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
1 5 10

<210> 390
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 390
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asn Ser Val Ser
1 5 10

<210> 391
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 391
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Arg Tyr Asn Ser Val Ser
1 5 10

<210> 392
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 392
Arg Asn Asn Gln Arg Pro Leu
1 5

<210> 393
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 393
Ala Ala Ala Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 394
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 394
Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Ile Thr
1 5

<210> 395
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 395
Asn Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
1 5

<210> 396
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 396
Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Val Val
1 5

<210> 397
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 397
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Trp Val
1 5 10

<210> 398
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 398
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Val
1 5 10

<210> 399
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 399
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Tyr Val
1 5 10

<210> 400
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 400
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 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 Tyr Tyr 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 Tyr Ser Ser Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 401
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 401
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser
115

<210> 402
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 402
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Asn Trp Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110
Thr Val Ser
115

<210> 403
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 403
Glu Asn Leu Tyr Phe Gln
1 5

<210> 404
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa= D、A、R或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 2

<223> Xaa=Y、I、G或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa=D、A、G或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa=F、A、L或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa=W、L、A或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa=S、Y、A或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)...(7)
<223> Xaa=A、Y、R或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)...(8)
<223> Xaa=Y、P或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)...(9)
<223> Xaa=Y、G或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)...(10)
<223> Xaa=D、G或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (11)...(11)
<223> Xaa=A、M或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (12)...(12)
<223> Xaa=F、D或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)...(13)
<223> Xaa=D、V或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)...(14)
<223> Xaa=V或無胺基酸

<400> 404
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 405
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa=Q或G

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa=S、T、A或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa=Y、W或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa=D或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa=S或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa=S或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)...(7)
<223> Xaa=L、T或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)...(8)
<223> Xaa=A、S或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)...(9)
<223> Xaa=G、A、V或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)...(10)
<223> Xaa=S、Y、V或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (11)...(11)
<223> Xaa=V或無胺基酸

<400> 405
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 406
<211> 10
<212> PRT

<213> 智人

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa=G

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa=Y、F或G

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa=T或S

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa=L或F

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa=T、S或N

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa=S或A

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)...(7)
<223> Xaa=Y或F

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)...(8)
<223> Xaa=G、S或Y

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)...(9)
<223> Xaa=I、M或W

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)...(10)
<223> Xaa=S、N或H

<400> 406
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5   10

<210> 407
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa=T或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 2

<223> Xaa=G或S

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa=S、T或G

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa=S

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa=S

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa=N、D或S

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)...(7)
<223> Xaa=I、V或N

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)...(8)
<223> Xaa=G或I

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)...(9)
<223> Xaa=A或G

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)...(10)
<223> Xaa=G、Y、S或N

<220>
<221> VARIANT
<222> (11)...(11)
<223> Xaa=Y或N

<220>
<221> VARIANT
<222> (12)...(12)
<223> Xaa=D、S、T或F

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)...(13)
<223> Xaa=V

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)...(14)
<223> Xaa=S、N或H

<400> 407
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5   10

<210> 408
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa=W、S、L或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa=V、I或E

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa=S、W或I

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa=F、S或N

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa=Y、S、D或H

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa=N、S或G

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)...(7)
<223> Xaa=S或G

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)...(8)
<223> Xaa=N、Y、D或R

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)...(9)
<223> Xaa=T、I或E

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)...(10)
<223> Xaa=N、S、Y或D

<220>
<221> VARIANT
<222> (11)...(11)
<223> Xaa=Y

<220>
<221> VARIANT
<222> (12)...(12)
<223> Xaa=A及N

<220>

<221> VARIANT
<222> (13)...(13)
<223> Xaa=Q、D或P

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)...(14)
<223> Xaa=K或S

<220>
<221> VARIANT
<222> (15)...(15)
<223> Xaa=L或V

<220>
<221> VARIANT
<222> (16)...(16)
<223> Xaa=Q或K

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)...(17)
<223> Xaa=G或S

<400> 408
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5   10   15
Xaa

<210> 409
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa=G、E、S或D

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa=N、V或Y

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa=S或N

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa=N、Q或K

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa=R

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa=P

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)...(7)

<223> Xaa=S

<400> 409
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5

<210> 410
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa=D或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa=Y、A或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa=D、I或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa=F、A或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa=W、A或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa=S、L或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)...(7)
<223> Xaa=A、Y、G或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)...(8)
<223> Xaa=Y、Q或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)...(9)
<223> Xaa=G、Y或L

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)...(10)
<223> Xaa=Y、D或V

<220>
<221> VARIANT
<222> (11)...(11)
<223> Xaa=G、A或P

<220>

<221> VARIANT
<222> (12)...(12)
<223> Xaa=M或F

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)...(13)
<223> Xaa=D

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)...(14)
<223> Xaa=V或Y

<400> 410
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5   10

<210> 411
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa=Q、A、G或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa=S、V、T或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa=Y、N或W

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa=S或D

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa=S、Y或D

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa=S或T

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)...(7)
<223> Xaa=L或S

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)...(8)
<223> Xaa=S、T或N

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)...(9)
<223> Xaa=G、S或A

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)...(10)
<223> Xaa=S、M、W或Y

<220>
<221> VARIANT
<222> (11)...(11)
<223> Xaa=V

<400> 411
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5   10

<210> 412
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa=G、P或A

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa=Y、W、F、T或S

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa=T、P、S、A、C、V、L或I

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa=L、F、I、V、M、A或Y

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa=T、P、S或A

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa=S、T、A或C

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)...(7)
<223> Xaa=Y、W、F、T或S

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)...(8)
<223> Xaa=G、P或A

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)...(9)
<223> Xaa=I、L、V、M、A或F

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)...(10)

<223> Xaa=S、T、A或C

<400> 412
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5   10

<210> 413
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa=T或S

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa=G、P或A

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa=T或S

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa=S、N、T、A、C或Q

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa=S、T、A或C

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa=D或E

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)...(7)
<223> Xaa=V、I、M、L、F或A

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)...(8)
<223> Xaa=G、P或A

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)...(9)
<223> Xaa=G、A、R、P、V、L、I、K、Q或N

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)...(10)
<223> Xaa=Y、W、F、T或S

<220>
<221> VARIANT
<222> (11)...(11)
<223> Xaa=N或Q

<220>

<221> VARIANT
<222> (12)...(12)
<223> Xaa=Y、S、W、F、T、S、T、A或C

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)...(13)
<223> Xaa=V、I、M、L、F或A

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)...(14)
<223> Xaa=S、T、A或C

<400> 413
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 414
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa=W、Y或F

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa=V、I、M、L、F或A

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa=S、T、A或C

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa=A、F、V、L、I、Y或M

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa=Y、W、F、T或S

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa=N或Q

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)...(7)
<223> Xaa=G、P或A

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)...(8)
<223> Xaa=N或Q

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)...(9)
<223> Xaa=T或S

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)...(10)
<223> Xaa=N或Q

<220>
<221> VARIANT
<222> (11)...(11)
<223> Xaa=Y、W、F、T或S

<220>
<221> VARIANT
<222> (12)...(12)
<223> Xaa=A、V、L或I

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)...(13)
<223> Xaa=Q、E、N或D

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)...(14)
<223> Xaa=K、R、Q或N

<220>
<221> VARIANT
<222> (15)...(15)
<223> Xaa=L、F、V、I、M、A或Y

<220>
<221> VARIANT
<222> (16)...(16)
<223> Xaa=Q或N

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)...(17)
<223> Xaa=G、P或A

<400> 414
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5   10   15
Xaa

<210> 415
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa=E或D

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa=V、I、M、L、F或A

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa=S、T、A或C

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa=N或Q

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa=R、K、Q或N

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa=P或A

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)...(7)
<223> Xaa=S、T、A或C

<400> 415
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 416
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa=G、P、A或無胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa=Y、W、F、T或S

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa=G、V、P、A、I、M、L或F

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa=M、L、F或I

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa=D或E

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa=V、I、M、L、F或A

<400> 416
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 417
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> VARIANT

<222> 1
<223> Xaa=S、N、T、A、C或Q

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa=S、T、A或C

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa=Y、W、F、T或S

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa=T或S

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa=S、T、A或C

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa=S、T、A或C

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)...(7)
<223> Xaa=N、S、Q、T、A或C

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)...(8)
<223> Xaa=M、V、L、F、I或A

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)...(9)
<223> Xaa=V、I、M、L、F或A

<400> 417
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 418
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 418
caggtgcagg tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaaccctc acagtggtgg cgcaaactat 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggcaac 300
tggaactacg actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 419
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 419
Gln Val Gln Val 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 Gly Tyr

```
            20                  25                  30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Asn Pro His Ser Gly Gly Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Asn Trp Asn Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 420
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 420
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagttc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctacagcct 240
gaagatgttg caacttattt ctgtcaaagg tatcagattg ccccattcac tttcggccct 300
gggaccaagg tggatatcaa a 321

<210> 421
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 421
```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val 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 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Arg Tyr Gln Ile Ala Pro Phe
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100                 105
```

<210> 422
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 422
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atctggtatg atggaagtac taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg atccaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggtcagtg 300
gctggttacc actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 423
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 423
```
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Trp Tyr Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Ser 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 Ser Val Ala Gly Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 424
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 424
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccaag gagacagcct cagaggctat tatgcaacct ggtaccagca gaagccaaga 120
caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aactaccggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccacctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattactg taactcccgg gacagcattg gtaaccatct ggtgttcggc 300
ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 425
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 425
```
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 Gly Tyr Tyr Ala
            20                  25                  30
Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
        35                  40                  45
Gly Lys Asn Tyr Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Thr 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 Ser Ile Gly Asn His
                85                  90                  95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 426
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 426
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggct tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggttag atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg atccaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggtcagtg 300
gctggttacc actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 427
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 427
```
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Val Ile Trp Leu Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
```

```
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Ser 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 Ser Val Ala Gly Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 428
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 428
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccaag gagacagcct cagaagttat tatggaagct ggtaccagca gaagccaaga 120
caggcccctg tacttgtcat ctttggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccacctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattactg taactcacgg gacatcattg gtgaccatct gctgttcggc 300
ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 429
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 429
```
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 Ser Tyr Tyr Gly
            20                  25                  30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Phe
        35                  40                  45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Thr 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 Ile Gly Asp His
                85                  90                  95
Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 430
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 430
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagt ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagg aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtttg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg atccaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgctaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggtcagtg 300
gctggttacc actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 431
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 431
```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn 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 Trp Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
```

65 70 75 80
Leu Leu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Val Ala Gly Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 432
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 432
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccagg gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccaaga 120
caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
atctctggct ccacctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattactg taaatcccgg gacatcattg gtgaccatct ggtgttcggc 300
ggagggacca aactgaccgt ccta 324

<210> 433
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 433
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 Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Ile Ser Gly Ser
50 55 60
Thr 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 Lys Ser Arg Asp Ile Ile Gly Asp His
85 90 95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 434
<211> 342
<212> DNA
<213> 智人

<400> 434
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgt gagagatcgg 300
ggactggact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 435
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人

<400> 435
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Trp 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

Val Arg Asp Arg Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 436
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 436
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccaag gagacagcct cagaggctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccaaga 120
caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccacctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattactg taagtcccgg gacagcagtg gtgaccatct ggtgttcggc 300
ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 437
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 437
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 Gly Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Thr 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 Lys Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His
85 90 95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 438
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 438
caggtgcagg tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtatg atggaagtag taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg atccaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggtcagtg 300
gctggttacc actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 439
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 439
Gln Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val 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 Ser Val Ala Gly Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 440
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 440
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccaag gagacagcct cagaggctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccaaga 120
caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccacctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattactg taagtcccgg gacagcagtg gtgaccatct ggtgttcggc 300
ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 441
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 441
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 Gly Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Thr 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 Lys Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His
85 90 95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 442
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 442
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagtctc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtta taaagactat 180
gcagactccg tgaagggccg atccaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gaggtcagtg 300
gctggttacc actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 443
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 443
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Ser 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 Trp Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Ser 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 Ser Val Ala Gly Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 444
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 444
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccaaga 120
caggccccta ttcttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccacctcagg aatcacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattactg taaatcccgg gacatcattg gtaaccatct gctgttcggc 300
ggagggacta agctgaccgt ccta 324

<210> 445
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 445
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 Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Thr Ser Gly Ile Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Ile Ile Gly Asn His
85 90 95
Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 446
<211> 375
<212> DNA
<213> 智人

<400> 446
caggtgcagc tggtggcgtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggccagg ggctggagtg ggtggcagtc atatggtatg atggaagtaa caaatactat 180
gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggt 300
ggttcgggga gtcatcgcta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 447
<211> 125
<212> PRT
<213> 智人

<400> 447
Gln Val Gln Leu Val Ala 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 Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Ala Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Gly Ser Gly Ser His Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 448
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 448
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccaaga 120
caggccccta ttcttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccacctcagg aatcacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattactg taaatcccgg gacatcattg gtaaccatct gctgttcggc 300
ggagggacta agctgaccgt ccta 324

<210> 449
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 449
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 Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Thr Ser Gly Ile Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Ile Ile Gly Asn His
85 90 95
Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 450
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 450
caggtgcaag tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaggtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg atccatcatc tccagagaca attccaagag cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgttt attattgtgc gaggtcagtg 300
gctggttacc attattacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
gcctca 366

<210> 451
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 451
Gln Val Gln Val Val Glu 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 Asn 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 Trp Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Ser Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser 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 Ser Val Ala Gly Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
115 120

<210> 452
<211> 327

<212> DNA
<213> 智人

<400> 452
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aacccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcagggatt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttatttctgc agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
ggcggaggga ccaagctggc cgtccta 327

<210> 453
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 453
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
85 90 95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Ala Val Leu
100 105

<210> 454
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 454
caggtgcaag tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaggtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg atccatcatc tccagagaca attccaagag cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgttt attattgtgc gaggtcagtg 300
gctggttacc attattacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
gcctca 366

<210> 455
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 455
Gln Val Gln Val Val Glu 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 Asn 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 Trp Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Ser Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser 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 Ser Val Ala Gly Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
115 120

<210> 456
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 456
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccaag gagacagcct cagaggctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccaaga 120
caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccacgtcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattactg taactcccgg gacaacattg gtgaccatct ggtgttcggc 300
ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 457
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 457
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 Gly Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Thr 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 Asn Ile Gly Asp His
85 90 95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 458
<211> 381
<212> DNA
<213> 智人

<400> 458
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttagt agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccagc ataaaacaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaggaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatctt 300
gtattaatgg tgtatgatat agactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 459
<211> 127
<212> PRT
<213> 智人

<400> 459
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
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ser 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 Leu Val Leu Met Val Tyr Asp Ile Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 460
<211> 336
<212> DNA
<213> 智人

<400> 460

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtagag atcaaa 336

<210> 461
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 461
Asp 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 Lys
100 105 110

<210> 462
<211> 381
<212> DNA
<213> 智人

<400> 462
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttagt aactattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccagc ataaaacaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcgccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatctt 300
gtactaatgg tgtatgatat agactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 463
<211> 127
<212> PRT
<213> 智人

<400> 463
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 Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
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 Leu Val Leu Met Val Tyr Asp Ile Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 464
<211> 336
<212> DNA
<213> 智人

<400> 464
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcctgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcttgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg ggtacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cacatcttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggagtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 465
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 465
Asp 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 His Leu 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 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 466
<211> 342
<212> DNA
<213> 智人

<400> 466
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggcccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatactatg atggaattaa taaacactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgg 300
ggactggact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 467
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人

<400> 467
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Ala 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 Tyr Tyr Asp Gly Ile Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 468
<211> 339
<212> DNA
<213> 智人

<400> 468
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acagtaagaa ctacttagtt 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc ctctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtact 300

ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 469
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 469
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Ser Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 470
<211> 357
<212> DNA
<213> 智人

<400> 470
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggact cacctttagt aacttttgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaaatga taaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagtca 300
aactggggat ttgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 471
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 471
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 Leu Thr Phe Ser Asn Phe
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 472
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 472
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaaaactg taaactggta ccagcagttc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc ggcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa ttgggtgttc 300
ggcgcaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 473
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 473
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Asn Trp Val Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 474
<211> 357
<212> DNA
<213> 智人

<400> 474
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggact cacctttagt aacttttgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagtca 300
aactggggat ttgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 475
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 475
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 Leu Thr Phe Ser Asn Phe
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 476
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 476
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaaaactg taaactggta ccagcagttc 120
ccaggaacgg ccccaaact cctcatctat agtaataatc ggcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca acatgggatg acagactgaa ttgggtgttc 300
ggcgcaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 477
<211> 109

<212> PRT
<213> 智人

<400> 477
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1   5   10   15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys
            20   25   30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35   40   45
Ile Tyr Ser Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50   55   60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65   70   75   80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Arg Leu
                85   90   95
Asn Trp Val Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100   105

<210> 478
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<400> 478
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60
acctgcaccg tctctgggtt ctcactcagc aatgttagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120
cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaattcc 180
tacagaacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240
gtccttacca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggata 300
gtgggagcta caacggatga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
tcttca   366

<210> 479
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 479
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Val
            20   25   30
Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Asn Ser Tyr Arg Thr Ser
    50   55   60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala Arg Ile Val Gly Ala Thr Thr Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp
            100   105   110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 480
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 480
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60
acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
gatgaggccg actttactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcctgt ggtattcggc 300
ggagggacca agctgaccgt ccta   324

<210> 481
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 481
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Pro
85 90 95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 482
<211> 381
<212> DNA
<213> 智人

<400> 482
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt aactattgga tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccagc ataaagcaag atggaagtga gagatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tcccgagaca ccgccaagaa ctctctgtat 240
ctccaaatga acagcctgcg agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagacctctt 300
gtactaatgg tgtatgctct acactactac tactacggta tggacgtctg gggccacggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 483
<211> 127
<212> PRT
<213> 智人

<400> 483
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 Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Lys Asn Ser 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 Pro Leu Val Leu Met Val Tyr Ala Leu His Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 484
<211> 336
<212> DNA
<213> 智人

<400> 484
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 485
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 485

```
Asp 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 Lys
            100                 105                 110
```

<210> 486
<211> 100
<212> PRT
<213> 智人

<400> 486

```
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
            20                  25                  30
Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Ile
            100
```

<210> 487
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 487

```
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
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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
```

<210> 488
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 488

```
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Trp 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 Arg

<210> 489
<211> 93
<212> PRT
<213> 智人

<400> 489
Asp 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
85 90

<210> 490
<211> 94
<212> PRT
<213> 智人

<400> 490
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90

<210> 491
<211> 89
<212> PRT
<213> 智人

<400> 491
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85

<210> 492
<211> 87
<212> PRT
<213> 智人

<400> 492
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85

<210> 493
<211> 49
<212> PRT
<213> 智人

<400> 493
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly

<210> 494
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 494
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Trp 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 Arg

<210> 495
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 495
Gln Val Gln Leu Val Glu 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 Trp 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 Arg

<210> 496
<211> 88
<212> PRT

<213> 智人

<400> 496
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val 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 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
85

<210> 497
<211> 90
<212> PRT
<213> 智人

<400> 497
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90

<210> 498
<211> 87
<212> PRT
<213> 智人

<400> 498
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 Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Ser 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
85

<210> 499
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 499
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys Thr Val Asn
1 5 10

<210> 500
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 500
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Ser
1 5 10

<210> 501
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 501
Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 502
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 502
Asp Leu Val Leu Met Val Tyr Asp Ile Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 503
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 503
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Leu Asp
1 5 10 15

<210> 504
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 504
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 505
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 505
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 506
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<400> 506
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser
20 25

<210> 507
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 507
Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Ser

1 5 10

<210> 508
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 508
Gly Phe Ser Leu Ser Asn Val Arg Met Gly Val Ser
1 5 10

<210> 509
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 509
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 510
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<400> 510
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
20 25

<210> 511
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 511
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
1 5 10

<210> 512
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 512
Gly Leu Thr Phe Ser Asn Phe Trp Met Ser
1 5 10

<210> 513
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 513
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Thr
1 5 10

<210> 514
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 514
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 515
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<400> 515
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 516
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<400> 516
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Ala Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 517
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 517
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 518
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 518
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 519
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 519
His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 520
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 520
His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Asn Ser Tyr Arg Thr Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 521
<211> 33
<212> PRT
<213> 智人

<400> 521
Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15
Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30
Ile

<210> 522
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 522
Val Gly Ala Thr Thr Asp Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 523
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 523
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 524
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 524
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 525
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 525
Trp Gly His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 526
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 526
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 527
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 527
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 528
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 528
Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 529
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 529
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 530
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 530
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 531
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 531
Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 532
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 532
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 533
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 533
Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 534
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 534
Pro Leu Val Leu Met Val Tyr Ala Leu His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 535

<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 535
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1   5   10   15
Gly

<210> 536
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 536
Val Ile Tyr Tyr Asp Gly Ile Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1   5   10   15
Gly

<210> 537
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 537
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 1   5   10   15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
            20   25   30

<210> 538
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 538
Asp Arg Gly Leu Asp
 1   5

<210> 539
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 539
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1   5   10

<210> 540
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 540
Asp 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
            20

<210> 541
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 541
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
 1   5   10   15

<210> 542
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 542
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 543
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 543
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Ala

<210> 544
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 544
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Ser Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Val

<210> 545
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 545
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 546
<211> 22
<212> PRT
<213> 智人

<400> 546
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys
20

<210> 547
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 547
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
1 5 10

<210> 548
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 548
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys Thr Val Asn
1 5 10

<210> 549
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 549
Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 550
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 550
Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 551
<211> 22
<212> PRT
<213> 智人

<400> 551
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys
20

<210> 552
<211> 22
<212> PRT
<213> 智人

<400> 552
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys
20

<210> 553
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 553
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 554
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 554
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 555
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 555

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
1 5 10 15

<210> 556
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 556
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 557
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 557
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Leu Thr
1 5 10 15
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 558
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 558
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 559
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 559
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 560
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 560
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 561
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 561
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 562
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 562
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 563
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 563
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 564
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 564
Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 565
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 565
Ser Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 566
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 566
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
1 5 10 15
Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 567
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 567
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Trp Val
1 5 10

<210> 568
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 568
Ala Thr Trp Asp Asp Arg Leu Asn Trp Val
1 5 10

<210> 569
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 569
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10

<210> 570
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 570
Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 571
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 571
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 572
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 572
Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 573
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 573
Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 574
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 574
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 575
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 575
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10

201536323

發明摘要

※ 申請案號：104120418 (申101116742分割)

※ 申請日：101.5.10 ※IPC 分類：A61K 39/345 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

【發明名稱】

治療或預防膽固醇相關疾病之方法

METHODS OF TREATING OR PREVENTING CHOLESTEROL RELATED DISORDERS

【中文】

本發明係關於使用針對蛋白原轉化酶枯草桿菌蛋白酶/ kexin型9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9)之抗體來治療或預防膽固醇相關疾病(諸如高膽固醇血症(hypercholesterolemia)、高脂質血症(hyperlipidemia)或血脂異常(dyslipidemia))之方法。亦描述調配物及產生該等調配物之方法。

【英文】

The present invention relates to methods of treating or preventing cholesterol related disorders, such as hypercholesterolemia, hyperlipidemia or dyslipidemia, using antibodies against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Formulations and methods of producing said formulations are also described.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 4A ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無元件符號說明)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

申請專利範圍

1. 一種穩定調配物，其包含至少一種特異性結合PCSK9之單株抗體，其中PCSK9包含SEQ ID NO: 1之胺基酸，該單株抗體之量為約40 mg/ml至約300 mg/ml；及用量為約0.05 mM至約40 mM之醫藥學上可接受之緩衝劑；及用量為約0.004% w/v至約20% w/v之醫藥學上可接受之界面活性劑；及約0.5% w/v至約10% w/v之至少一種醫藥學上可接受之穩定劑，其中該穩定調配物之pH值介於約4.0至約6.0之間。

2. 如請求項1之穩定調配物，其中該單株抗體包含：

a)包含與SEQ ID NO: 23至少90%一致之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含與SEQ ID NO:49至少90%一致之胺基酸序列之重鏈可變區，

b)包含與SEQ ID NO: 12至少90%一致之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含與SEQ ID NO:67至少90%一致之胺基酸序列之重鏈可變區，

c)包含與SEQ ID NO: 461至少90%一致之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含與SEQ ID NO:459至少90%一致之胺基酸序列之重鏈可變區，

d)包含與SEQ ID NO:465至少90%一致之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含與SEQ ID NO:463至少90%一致之胺基酸序列之重鏈可變區，

e)包含與SEQ ID NO: 485至少90%一致之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含與SEQ ID NO:483至少90%一致之胺基酸序列之重鏈可變區，

f) SEQ ID NO:23中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之

CDRL1、SEQ ID NO:23中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:23中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:49中之重鏈互補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:49中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID NO:49中之CDRH3序列之CDRH3，

g) SEQ ID NO:465中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之CDRL1、SEQ ID NO:465中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:465中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:463中之重鏈互補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:463中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID NO:463中之CDRH3序列之CDRH3，

h) SEQ ID NO:12中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之CDRL1、SEQ ID NO:12中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:12中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:67中之重鏈互補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:67中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID NO:67中之CDRH3序列之CDRH3，

i) SEQ ID NO:461中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之CDRL1、SEQ ID NO:461中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:461中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:459中之重鏈互補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:459中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID NO:459中之CDRH3序列之CDRH3，或

j) SEQ ID NO:485中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之CDRL1、SEQ ID NO:485中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:485中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:483中之重鏈

互補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:483中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID NO:483中之CDRH3序列之CDRH3。

3. 如請求項2之穩定調配物，其中該單株抗體包含：SEQ ID NO:23中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之CDRL1、SEQ ID NO:23中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:23中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:49中之重鏈互補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:49中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID NO:49中之CDRH3序列之CDRH3。

4. 如請求項3之穩定調配物，其中該重鏈包含：包含SEQ ID NO:308之CDR1、包含SEQ ID NO:175之CDR2及包含SEQ ID NO:180之CDR3。

5. 如請求項3之穩定調配物，其中該重鏈包含：包含SEQ ID NO:368之CDR1、包含SEQ ID NO:175之CDR2及包含SEQ ID NO:180之CDR3。

6. 如請求項3之穩定調配物，其中該輕鏈包含：包含SEQ ID NO:158之CDR1、包含SEQ ID NO:162之CDR2及包含SEQ ID NO:395之CDR3。

7. 如請求項6之穩定調配物，其中該重鏈包含：包含SEQ ID NO:308之CDR1、包含SEQ ID NO:175之CDR2及包含SEQ ID NO:180之CDR3。

8. 如請求項6之穩定調配物，其中該重鏈包含：包含SEQ ID NO:368之CDR1、包含SEQ ID NO:175之CDR2及包含SEQ ID NO:180之CDR3。

9. 如請求項2之穩定調配物，其中各CDR係依據Kabat定義、Chothia定義、Kabat定義與Chothia定義之組合、AbM定義或CDR

接觸定義所定義。

10. 如請求項9之穩定調配物，其中各CDR係依據Kabat之CDR定義所定義。

11. 如請求項9之穩定調配物，其中各CDR係依據Chothia之CDR定義所定義。

12. 如請求項2之穩定調配物，其中該單株抗體包含：

a)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 23之輕鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:49之重鏈可變區，

b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:465之輕鏈可變區及包含胺基酸SEQ ID NO:463之重鏈可變區，

c)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 12之輕鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:67之重鏈可變區，

d)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 461之輕鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:459之重鏈可變區，或

e)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 485之輕鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:483之重鏈可變區。

13. 如請求項2之穩定調配物，其中該單株抗體另包含：

(a) SEQ ID NO:156之輕鏈恆定區，

(b) SEQ ID NO:157之輕鏈恆定區，

(c) SEQ ID NO:154之重鏈恆定區，

(d) SEQ ID NO:155之重鏈恆定區，

(e) SEQ ID NO:156之輕鏈恆定區及SEQ ID NO:154之重鏈恆定區，

(f) SEQ ID NO:157之輕鏈恆定區及SEQ ID NO:154之重鏈恆定區，

(g) SEQ ID NO:156之輕鏈恆定區及SEQ ID NO:155之重鏈恆定

區，或

(h) SEQ ID NO:157之輕鏈恆定區及SEQ ID NO:155之重鏈恆定區。

14. 如請求項2之穩定調配物，其中該醫藥學上可接受之緩衝劑係選自由麩胺酸鹽、磷酸鹽、磷酸鹽緩衝之生理食鹽水、乙酸鈉、檸檬酸鈉及Tris緩衝劑組成之群。

15. 如請求項14之穩定調配物，其中該醫藥學上可接受之緩衝劑為乙酸鈉。

16. 如請求項15之穩定調配物，其中該醫藥學上可接受之緩衝劑係以10-20 mM之量存在。

17. 如請求項2之穩定調配物，其中該醫藥學上可接受之界面活性劑為聚山梨醇酯80或聚山梨醇酯20。

18. 如請求項16之穩定調配物，其中該醫藥學上可接受之界面活性劑為聚山梨醇酯80。

19. 如請求項16之穩定調配物，其中該醫藥學上可接受之界面活性劑為聚山梨醇酯20。

20. 如請求項17、18或19之穩定調配物，其中醫藥學上可接受之界面活性劑係以約0.004% w/v至約0.01% w/v之量存在。

21. 如請求項2之穩定調配物，其中該醫藥學上可接受之穩定劑係選自由多羥基烴、雙醣、多元醇、脯胺酸、精胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、牛磺酸(taurine)及苯甲醇組成之群。

22. 如請求項21之穩定調配物，其中該穩定劑為選自由山梨糖醇、甘露糖醇及甘油組成之群之多羥基烴。

23. 如請求項20之穩定調配物，其中該穩定劑為山梨糖醇。

24. 如請求項21之穩定調配物，其中該穩定劑為選自由蔗糖、麥芽糖、乳糖、果糖及海藻糖組成之群之雙醣。

25. 如請求項20之穩定調配物，其中該穩定劑為蔗糖。

26. 如請求項25之穩定調配物，其中該穩定劑係以約9% w/v之量存在。

27. 如請求項20之穩定調配物，其中該穩定劑為脯胺酸。

28. 如請求項27之穩定調配物，其中該脯胺酸係以介於約2%至3% w/v之間的量存在。

29. 如請求項26之穩定調配物，其中該調配物之pH值係介於約5.0至約5.5之間。

30. 如請求項28之穩定調配物，其中該調配物之pH值係介於約5.0至約5.5之間。

31. 如請求項26之穩定調配物，其中該穩定調配物在25℃下之黏度為30 cP或30 cP以下。

32. 如請求項28之穩定調配物，其中該穩定調配物在25℃下之黏度為30 cP或30 cP以下。

33. 如請求項28之穩定調配物，其中單株抗體之量為約70 mg/ml至約150 mg/ml且該穩定調配物在25℃下之黏度為12 cP或12 cP以下。

34. 如請求項29之穩定調配物，其包含介於約250 mOsmol/kg至約350 mOsmol/kg之間之重量莫耳滲透濃度。

35. 如請求項30之穩定調配物，其包含介於約250 mOsmol/kg至約350 mOsmol/kg之間之重量莫耳滲透濃度。

36. 如請求項29之穩定調配物，其中該穩定調配物持續至少3、6、12或24個月保持穩定。

37. 如請求項30之穩定調配物，其中該穩定調配物持續至少3、6、12或24個月保持穩定。

38. 如請求項36之穩定調配物，其中該單株抗體包含與SEQ ID NO:23之胺基酸序列至少90%一致之輕鏈可變區及與SEQ ID

NO:49之胺基酸序列至少90%一致之重鏈可變區。

39. 如請求項36之穩定調配物，其中該單株抗體包含SEQ ID NO:23中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之CDRL1、SEQ ID NO:23中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:23中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:49中之重鏈互補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:49中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID NO:49中之CDRH3序列之CDRH3。

40. 如請求項36之穩定調配物，其中該單株抗體包含含有SEQ ID NO:23之胺基酸序列之輕鏈可變區及含有SEQ ID NO:49之胺基酸序列之重鏈可變區。

41. 如請求項36之穩定調配物，其中該重鏈包含：包含SEQ ID NO:308之CDR1、包含SEQ ID NO:175之CDR2及包含SEQ ID NO:180之CDR3，及該輕鏈包含：包含SEQ ID NO:158之CDR1、包含SEQ ID NO:162之CDR2及包含SEQ ID NO:395之CDR3。

42. 如請求項36之穩定調配物，其中該重鏈包含：包含SEQ ID NO:368之CDR1、包含SEQ ID NO:175之CDR2及包含SEQ ID NO:180之CDR3，及該輕鏈包含：包含SEQ ID NO:158之CDR1、包含SEQ ID NO:162之CDR2及包含SEQ ID NO:395之CDR3。

43. 如請求項37之穩定調配物，其中該單株抗體包含與SEQ ID NO:23之胺基酸序列至少90%一致之輕鏈可變區及與SEQ ID NO:49之胺基酸序列至少90%一致之重鏈可變區。

44. 如請求項37之穩定調配物，其中該單株抗體包含SEQ ID NO:23中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之CDRL1、SEQ ID NO:23中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:23中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:49中之重鏈互補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:49中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID

NO:49中之CDRH3序列之CDRH3。

45. 如請求項37之穩定調配物，其中該單株抗體包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:23之輕鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:49之重鏈可變區。

46. 如請求項37之穩定調配物，其中該重鏈包含：包含SEQ ID NO:308之CDR1、包含SEQ ID NO:175之CDR2及包含SEQ ID NO:180之CDR3，及該輕鏈包含：包含SEQ ID NO:158之CDR1、包含SEQ ID NO:162之CDR2及包含SEQ ID NO:395之CDR3。

47. 如請求項37之穩定調配物，其中該重鏈包含：包含SEQ ID NO:368之CDR1、包含SEQ ID NO:175之CDR2及包含SEQ ID NO:180之CDR3，及該輕鏈包含：包含SEQ ID NO:158之CDR1、包含SEQ ID NO:162之CDR2及包含SEQ ID NO:395之CDR3。

48. 如請求項36之穩定調配物，其中該單株抗體包含與SEQ ID NO:465之序列至少90%一致之輕鏈可變區及與SEQ ID NO:463之序列至少90%一致之重鏈可變區。

49. 如請求項37之穩定調配物，其中該單株抗體包含與SEQ ID NO:465之序列至少90%一致之輕鏈可變區及與SEQ ID NO:463之序列至少90%一致之重鏈可變區。

50. 如請求項36之穩定調配物，其中該單株抗體包含含有SEQ ID NO:465之胺基酸序列之輕鏈可變區及含有SEQ ID NO:463之胺基酸序列之重鏈可變區，且其中該單株抗體之量為約150 mg/ml。

51. 如請求項37之穩定調配物，其中該單株抗體包含含有SEQ ID NO:465之胺基酸序列之輕鏈可變區及含有SEQ ID NO:463之胺基酸序列之重鏈可變區，且其中該單株抗體之量為約150 mg/ml。

52. 一種穩定調配物，其包含

(a)含量為約70 mg/ml至約200 mg/ml之單株抗體，該單株抗體

包含：

i) 包含與SEQ ID NO:23序列至少90%一致之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含與SEQ ID NO:49序列至少90%一致之胺基酸序列之重鏈可變區；

ii) SEQ ID NO:23中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之CDRL1、SEQ ID NO:23中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:23中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:49中之重鏈互補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:49中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID NO:49中之CDRH3序列之CDRH3；或

iii)包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列之重鏈可變區；

(b)約10 mM乙酸鈉；

(c)約9.0% w/v蔗糖；

(d)約0.004%至約0.01% w/v聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80；及

(e) pH值約5.2。

53. 一種抗PCSK9抗體之用途，其係用於製備降低患者之血清LDL膽固醇之藥物，其中該抗PCSK9抗體係以約14mg至約480 mg劑量投與，藉此使該血清LDL膽固醇含量降低至少約30%。

54. 一種抗PCSK9抗體之用途，其係用於製備治療或預防具有某一血清LDL膽固醇含量之患者之膽固醇相關疾病的藥物，其中該抗PCSK9抗體係以約14 mg至約480 mg劑量投與，藉此治療或預防該患者之膽固醇相關疾病。

55. 如請求項54之用途，其中該膽固醇相關疾病係選自由以下組成之群：家族性高膽固醇血症、非家族性高膽固醇血症、脂蛋白(a)升高、心臟病、代謝症候群、糖尿病、冠心病、中風、心血

管疾病、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、周邊動脈疾病、高脂質血症及血脂異常。

56. 如請求項55之用途，其中該家族性高膽固醇血症包括異型接合高膽固醇血症及同型接合高膽固醇血症。

57. 如請求項53或54之用途，其中該患者之血清LDL膽固醇含量之降低量係選自由以下所組成之群：a)至少約30%、b)至少約40%、c)至少約50%及d)至少約60%。

58. 如請求項57之用途，其中該抗PCSK9抗體包含：

a)包含與SEQ ID NO: 23至少90%一致之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含與SEQ ID NO:49至少90%一致之胺基酸序列之重鏈可變區，

b)包含與SEQ ID NO: 12至少90%一致之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含與SEQ ID NO:67至少90%一致之胺基酸序列之重鏈可變區，

c)包含與SEQ ID NO:461至少90%一致之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含與SEQ ID NO:459至少90%一致之胺基酸序列之重鏈可變區

d)包含與SEQ ID NO:465至少90%一致之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含與SEQ ID NO:463至少90%一致之胺基酸序列之重鏈可變區，

e)包含與SEQ ID NO: 485至少90%一致之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含與SEQ ID NO:483至少90%一致之胺基酸序列之重鏈可變區，

f) SEQ ID NO:23中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之CDRL1、SEQ ID NO:23中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:23中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:49中之重鏈互

補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:49中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID NO:49中之CDRH3序列之CDRH3，

g) SEQ ID NO:465中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之CDRL1、SEQ ID NO:465中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:465中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:463中之重鏈互補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:463中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID NO:463中之CDRH3序列之CDRH3，

h) SEQ ID NO:12中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之CDRL1、SEQ ID NO:12中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:12中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:67中之重鏈互補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:67中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID NO:67中之CDRH3序列之CDRH3，

i) SEQ ID NO:461中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之CDRL1、SEQ ID NO:461中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:461中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:459中之重鏈互補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:459中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID NO:459中之CDRH3序列之CDRH3，或

j) SEQ ID NO:485中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之CDRL1、SEQ ID NO:485中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:485中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:483中之重鏈互補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:483中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID NO:483中之CDRH3序列之

CDRH3。

59. 如請求項58之用途，其中該抗PCSK9抗體包含：

a)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 23之輕鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:49之重鏈可變區，

b)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 12之輕鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:67之重鏈可變區，

c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:461之輕鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:459之重鏈可變區

d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:465之輕鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:463之重鏈可變區，

e)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 485之輕鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:483之重鏈可變區。

60. 如請求項58之用途，其中該單株抗體包含SEQ ID NO:23中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之CDRL1、SEQ ID NO:23中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:23中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:49中之重鏈互補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:49中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID NO:49中之CDRH3序列之CDRH3。

61. 如請求項60之用途，其中該重鏈包含：包含SEQ ID NO:308之CDR1、包含SEQ ID NO:175之CDR2及包含SEQ ID NO:180之CDR3，及該輕鏈包含：包含SEQ ID NO:158之CDR1、包含SEQ ID NO:162之CDR2及包含SEQ ID NO:395之CDR3。

62. 如請求項60之用途，其中該重鏈包含：包含SEQ ID NO:368之CDR1、包含SEQ ID NO:175之CDR2及包含SEQ ID NO:180之CDR3，及該輕鏈包含：包含SEQ ID NO:158之CDR1、包含SEQ ID NO:162之CDR2及包含SEQ ID NO:395之CDR3。

63. 如請求項58之用途，其中該抗PCSK9抗體係以選自由以下所組成之群之劑量投與患者：a)約70 mg至約480 mg，b)約105 mg至約480 mg，c)約120 mg至約480 mg，d)約140 mg至約480 mg，e)約150 mg至約480 mg，f)約210 mg至約480 mg，g)280 mg至約480 mg，h)約300 mg至約480 mg，i)約350 mg至約480 mg，j)約420 mg至約480 mg，k)約70 mg，l)約105 mg，m)約120 mg，n)約140 mg，o)約150 mg，p)約210 mg，q)約280 mg，r)約300 mg，s)約350 mg，t)約420 mg。

64. 如請求項63之用途，其中該藥物係根據選自由以下組成之群之時程投與患者：(1)一週一次、(2)每兩週一次、(3)一個月一次、(4)每隔一個月一次、(5)每三個月一次、(6)每六個月一次及(7)每十二個月一次。

65. 如請求項63之用途，其中該藥物係經非經腸投與。

66. 如請求項63之用途，其中該藥物係經靜脈內投與。

67. 如請求項63之用途，其中該藥物係經皮下投與。

68. 如請求項67之用途，其中該抗PCSK9抗體包含含有與SEQ ID NO: 23之序列至少90%一致之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含與SEQ ID NO:49之序列至少90%一致之胺基酸序列之重鏈可變區。

69. 如請求項67之用途，其中該抗PCSK9抗體包含SEQ ID NO:23中之輕鏈互補決定區1（CDRL1）序列之CDRL1、SEQ ID NO:23中之CDRL2序列之CDRL2及SEQ ID NO:23中之CDRL3序列之CDRL3，及SEQ ID NO:49中之重鏈互補決定區1（CDRH1）序列之CDRH1、SEQ ID NO:49中之CDRH2序列之CDRH2及SEQ ID NO:49中之CDRH3序列之CDRH3。

70. 如請求項67之用途，其中該抗PCSK9抗體包含含有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區及含有SEQ ID NO:49之胺基酸序

列之重鏈可變區。

71. 如請求項69之用途，其中該抗PCSK9抗體係以約14 mg至約45 mg之劑量一週一次皮下投與患者，且其中該患者之血清LDL膽固醇含量降低至少約30-50%。

72. 如請求項69之用途，其中該抗PCSK9抗體係以約70 mg至約420 mg之劑量每兩週一次皮下投與患者，且其中該患者之血清LDL膽固醇含量降低至少約30-50%。

73. 如請求項69之用途，其中該抗PCSK9抗體係以約250 mg至約480 mg之劑量每月一次皮下投與患者，且其中該患者之血清LDL膽固醇含量降低至少約30-50%。

74. 如請求項72之用途，其中該抗PCSK9抗體係以約120 mg之劑量投與患者。

75. 如請求項72之用途，其中該抗PCSK9抗體係以約140 mg之劑量投與患者。

76. 如請求項72或73之用途，其中該抗PCSK9抗體係以約420 mg之劑量投與患者。

77. 如請求項58之用途，其中該抗PCSK9抗體包含含有與SEQ ID NO:465之序列至少90%一致之胺基酸序列之輕鏈可變區及含有與SEQ ID NO:463之序列至少90%一致之胺基酸序列之重鏈可變區。

78. 如請求項77之用途，其中該至少一種抗PCSK9抗體包含：包含SEQ ID NO:465之胺基酸序列之輕鏈可變區及包含SEQ ID NO:463之胺基酸序列之重鏈可變區。

79. 如請求項54之用途，其中該抗PCSK9抗體係以約150 mg之劑量每隔一週一次皮下投與患者，其中該患者之血清LDL膽固醇含量降低至少約30-50%。

80. 如請求項54之用途，其中該抗PCSK9抗體係以約150 mg之劑量每四週一次皮下投與患者，其中該患者之血清LDL膽固醇含量降低至少約30-50%。

81. 如請求項54之用途，其中該抗PCSK9抗體係以約150 mg以上至約200 mg之劑量每四週一次皮下投與患者，其中該患者之血清LDL膽固醇含量降低至少約30-50%。

82. 如請求項54之用途，其中該至少一種抗PCSK9抗體係在至少一種其他降膽固醇劑之前、之後或與之一起投與該患者。

83. 如請求項82之用途，其中該至少一種其他降膽固醇劑係選自由以下組成之群：士他汀(statin)，包括阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)；菸鹼酸(Nicotinic acid)；纖維酸(Fibric acid)；膽汁酸(Bile acid)螯合劑；膽固醇吸收抑制劑；脂質調節劑；PPAR γ促效劑；PPAR α/γ促效劑；角鯊烯(squalene)合成酶抑制劑；CETP抑制劑；抗高血壓劑；抗糖尿病劑，包括磺醯脲、胰島素、GLP-1類似物、DDPIV抑制劑；ApoB調節劑；MTP抑制劑及/或阻塞性動脈硬化(arteriosclerosis obliterans)治療劑；抑瘤素(oncostatin)M；雌激素；小檗鹼(berberine)及用於免疫相關疾病之治療劑。

84. 如請求項69之用途，其中該至少一種抗PCSK9抗體係在至少一種其他降膽固醇劑之前、之後或與之一起投與該患者。

85. 如請求項84之用途，其中該至少一種其他降膽固醇劑係選自由以下組成之群：士他汀(statin)，包括阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀

(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)；菸鹼酸(Nicotinic acid)；纖維酸(Fibric acid)；膽汁酸(Bile acid)螯合劑；膽固醇吸收抑制劑；脂質調節劑；PPARγ促效劑；PPAR α/γ促效劑；角鯊烯(squalene)合成酶抑制劑；CETP抑制劑；抗高血壓劑；抗糖尿病劑，包括磺醯脲、胰島素、GLP-1類似物、DDPIV抑制劑；ApoB調節劑；MTP抑制劑及/或阻塞性動脈硬化(arteriosclerosis obliterans)治療劑；抑瘤素(oncostatin)M；雌激素；小檗鹼(berberine)及用於免疫相關疾病之治療劑。

圖式

QEDEDGDYEELVLALRSEEDGLAEAPEHGTTATFHRCAKDPWRLPGTYVVVLKEETHL
SQSERTARRLQAQAARRGYLTKILHVFHGLLPGFLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDS
SVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTDFEN
VPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVSGRDAGVAKGASMRSLRVLNCQGKGTVSGT
LIGLEFIRKSQLVQPVGPLVVLLPLAGGYSRVLNAACQRLARAGVVLVTAAGNFRDDAC
LYSPASAPEVITVGATNAQDQPVTLGTLGTNFGRCVDLFAPGEDIIGASSDCSTCFVSQS
GTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTLAELRQRLIHFSAKDVINEAWFPEDQRVLTPNLVA
ALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRMATAIARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERME
AQGGKLVCRAHNAFGGEGVYAIARCCLLPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQQGHV
LTGCSSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPA
PQGQVTVACEEGWTLTGCSALPGTSHVLGAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEEAVTAV
AICCRSRHLAQASQELQ

SEQ ID NO:1

圖1A

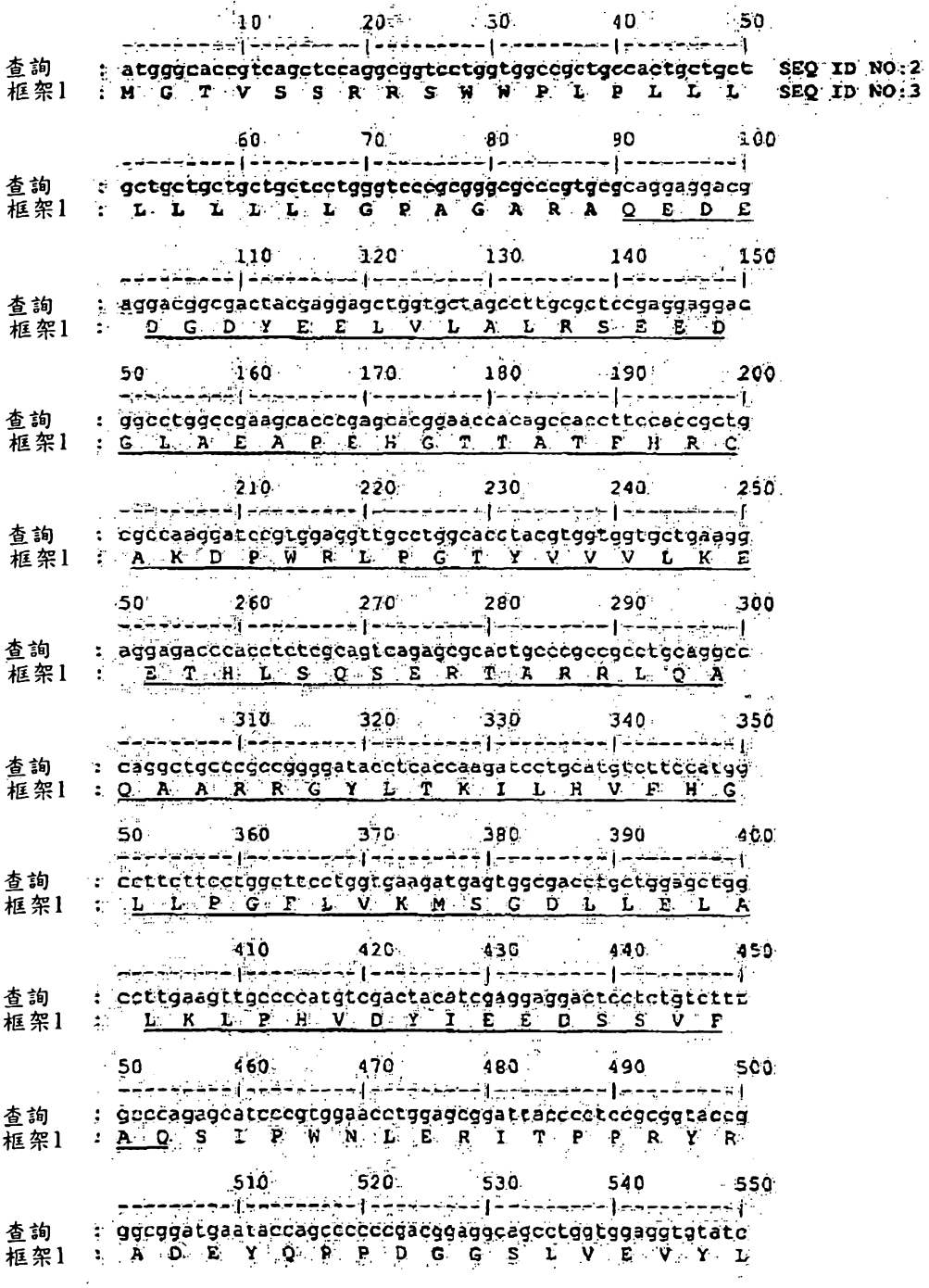

10 20 30 40 50
查詢 : atgggcaccgtcagctccaggcggtcctggtggccgctgccactgctgct SEQ ID NO:2
框架1 : M G T V S S R R S W W P L P L L L SEQ ID NO:3
60 70 80 90 100
查詢 : gctgctgctgctgctcctgggtcccgcgggcgcccgtgcgcaggaggacg
框架1 : L L L L L L G P A G A R A Q E D E
110 120 130 140 150
查詢 : aggacggcgactacgaggagctggtgctagccttgcgctccgaggaggac
框架1 : D G D Y E E L V L A L R S E E D
50 160 170 180 190 200
查詢 : ggcctggccgaagcacccgagcacggaaccacagccaccttccaccgctg
框架1 : G L A E A P E H G T T A T F H R C
210 220 230 240 250
查詢 : cgccaaggatccgtggaggttgcctggcacctacgtggtggtgctgaagg
框架1 : A K D P W R L P G T Y V V V L K E
50 260 270 280 290 300
查詢 : aggagacccacctctcgcagtcagagcgcactgcccgccgcctgcaggcc
框架1 : E T H L S Q S E R T A R R L Q A
310 320 330 340 350
查詢 : caggctgcccgccggggatacctcaccaagatcctgcatgtcttccatgg
框架1 : Q A A R R G Y L T K I L H V F H G
50 360 370 380 390 400
查詢 : ccttcttcctggcttcctggtgaagatgagtggcgaccttgctggagctgg
框架1 : L L P G F L V K M S G D L L E L A
410 420 430 440 450
查詢 : ccttgaagttgccccatgtcgactacatcgaggaggactcctctgtcttc
框架1 : L K L P H V D Y I E E D S S V F
50 460 470 480 490 500
查詢 : gcccagagcatccccgtggaacctggagcggattacccctccgcggtaccg
框架1 : A Q S I P W N L E R I T P P R Y R
510 520 530 540 550
查詢 : ggcggatgaataccagccccccgacggaggcagcctggtggaggtgtatc
框架1 : A D E Y Q P P D G G S L V E V Y L

圖 $1B_1$

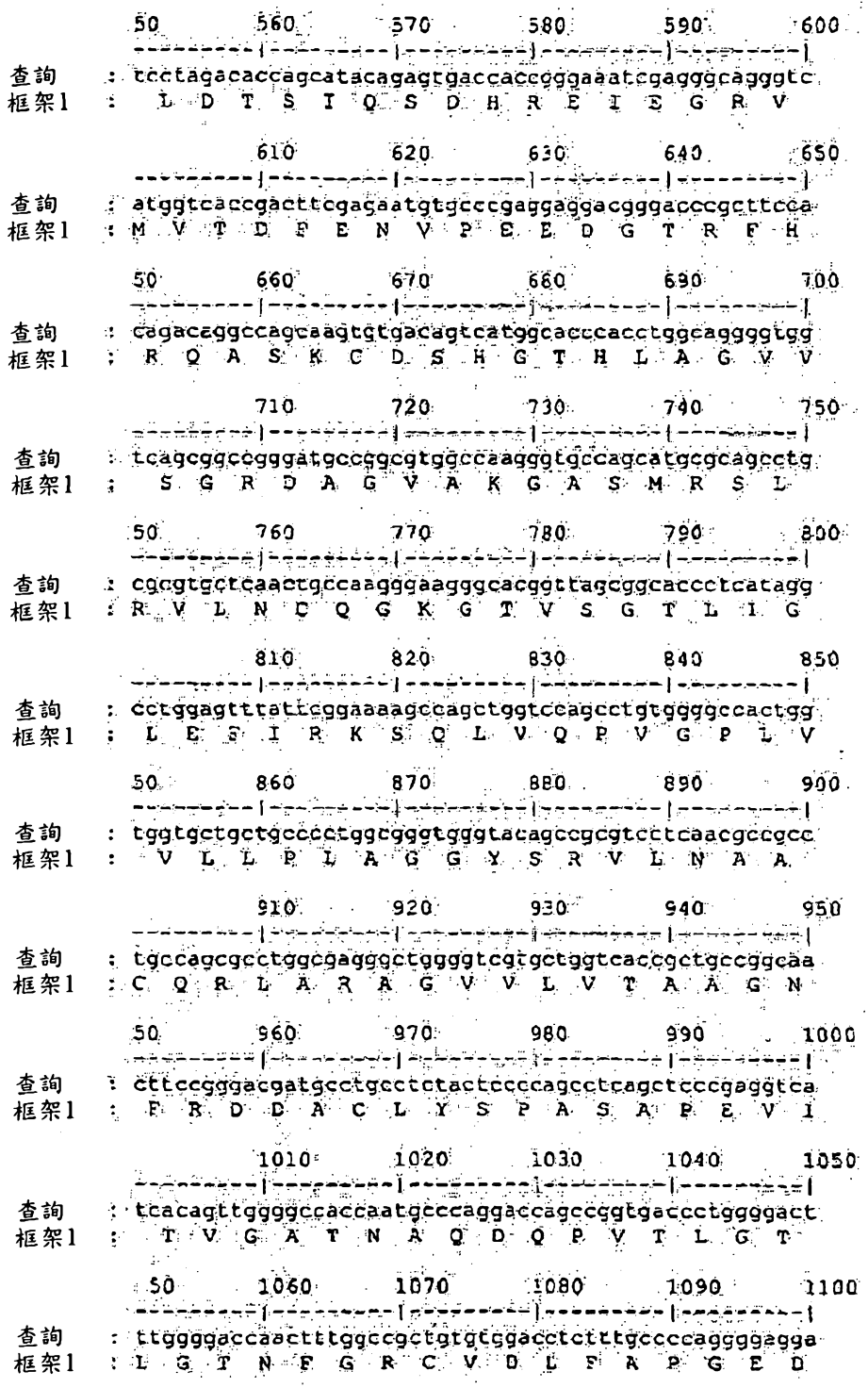

50 560 570 580 590 600
查詢 : tcctagacaccagcatacagagtgaccaccgggaaatcgagggcagggtc
框架1 : L D T S I Q S D H R E I E G R V
610 620 630 640 650
查詢 : atggtcaccgacttcgagaatgtgcccgaggaggacgggacccgcttcca
框架1 : M V T D F E N V P E E D G T R F H
50 660 670 660 690 700
查詢 : cagacaggccagcaagtgtgacagtcatggcacccacctggcaggggtgg
框架1 : R Q A S K C D S H G T H L A G V V
710 720 730 740 750
查詢 : tcagcggccgggatgccggcgtggccaagggtgccagcatgcgcagcctg
框架1 : S G R D A G V A K G A S M R S L
50 760 770 780 790 800
查詢 : cgcgtgctcaactgccaagggaagggcacggttagcggcaccctcatagg
框架1 : R V L N C Q G K G T V S G T L I G
810 820 830 840 850
查詢 : cctggagtttattcggaaaagccagctggtccagcctgtggggccactgg
框架1 : L E F I R K S Q L V Q P V G P L V
50 860 870 880 890 900
查詢 : tggtgctgctgccccctggcgggtgggtacagccgcgtcctcaacgccgcc
框架1 : V L L P L A G G Y S R V L N A A
910 920 930 940 950
查詢 : tgccagcgcctggcgagggctggggtcgtgctggtcaccgctgccggcaa
框架1 : C Q R L A R A G V V L V T A A G N
50 960 970 980 990 1000
查詢 : cttccgggacgatgcctgcctctactccccagcctcagctcccgaggtca
框架1 : F R D D A C L Y S P A S A P E V I
1010 1020 1030 1040 1050
查詢 : tcacagttggggccaccaatgcccaggaccagccggtgaccctggggact
框架1 : T V G A T N A Q D Q P V T L G T
50 1060 1070 1080 1090 1100
查詢 : ttggggaccaactttggccgctgtgtcggacctctttgccccagggggagga
框架1 : L G T N F G R C V D L F A P G E D

圖1B2

```
          100       1110       1120       1130       1140       1150
          ---------|---------|---------|---------|---------|
查詢      : catcattggtgcctccagcgactgcagcacctgctttgtgtcacagagtg
框架1     :  I  I  G  A  S  S  D  C  S  7  C  F  V  S  Q  S  G

          150       1160       1170       1180       1190       1200
          ---------|---------|---------|---------|---------|
查詢      : ggacatcacaggctgctgcccacgtggctggcattgcagccatgatgctg
框架1     :   T  S  Q  A  A  A  H  V  A  G  I  A  A  M  M  L

          200       1210       1220       1230       1240       1250
          ---------|---------|---------|---------|---------|
查詢      : tctgccgagccggagctcaccctggccgagttgaggcagagactgatcca
框架1     : S  A  E  P  E  L  T  L  A  E  L  R  Q  R  L  I  H

          250       1260       1270       1280       1290       1300
          ---------|---------|---------|---------|---------|
查詢      ; cttctctgccaaagatgtcatcaatgaggcctggttccctgaggaccagc
框架1     :  F  S  A  K  D  V  I  N  E  A  W  F  P  E  D  Q  R

          300       1310       1320       1330       1340       1350
          ---------|---------|---------|---------|---------|
查詢      : gggtactgacccccaacctggtggccgccctgccccccagcacccatggg
框架1     :   V  L  T  P  N  L  V  A  A  L  P  P  S  T  H  G

          350       1360       1370       1380       1390       1400
          ---------|---------|---------|---------|---------|
查詢      : gcaggttggcagctgttttgcaggactgtgtggtcagcacactcgggggcc
框架1     : A  G  W  Q  L  F  C  R  T  V  W  S  A  H  S  G  P

          400       1410       1420       1430       1440       1450
          ---------|---------|---------|---------|---------|
查詢      : tacacggatggccacagccatcgcccgctgcgcccagatgaggagctgc
框架1     :  T  R  M  A  T  A  I  A  R  C  A  P  D  E  E  L  L

          450       1460       1470       1480       1490       1500
          ---------|---------|---------|---------|---------|
查詢      : tgagctgctccagtttctccaggagtgggaagcggcggggcgagcgcatg
框架1     :   S  C  S  S  F  S  R  S  G  K  R  R  G  E  R  M

          500       1510       1520       1530       1540       1550
          ---------|---------|---------|---------|---------|
查詢      : gaggcccaaggggcaagctggtctgccgggcccacaacgctttggggg
框架1     : E  A  Q  G  G  K  L  V  C  R  A  H  N  A  F  G  G

          550       1560       1570       1580       1590       1600
          ---------|---------|---------|---------|---------|
查詢      : tgagggtgtctacgccattgccaggtgctgcctgctaccccaggccaact
框架1     :  E  G  V  Y  A  I  A  R  C  C  L  L  P  Q  A  N  C

          600       1610       1620       1630       1640       1650
          ---------|---------|---------|---------|---------|
查詢      : gcagcgtccacacagctccaccagctgaggccagcatggggacccgtgtc
框架1     :   S  V  H  T  A  P  P  A  E  A  S  M  G  T  R  V
```

圖1B3

```
          650       1660       1670       1680       1690       1700
          ----------|----------|----------|----------|----------|
查詢 :    cactgccaccaacagggccacgtcctcacaggctgcagctcccactggga
框架1 :   H  C  H  Q  Q  G  H  V  L  T  G  C  S  S  H  W  E

          700       1710       1720       1730       1740       1750
          ----------|----------|----------|----------|----------|
查詢 :    ggtggaggaccttggcacccacaagccgcctgtgctgaggccacgaggtc
框架1 :    V  E  D  L  G  T  H  K  P  P  V  L  R  P  R  G  Q

          750       1760       1770       1780       1790       1800
          ----------|----------|----------|----------|----------|
查詢 :    agcccaaccagtgcgtgggccacagggaggccagcatccacgcttcctgc
框架1 :     P  N  Q  C  V  G  H  R  E  A  S  I  H  A  S  C

          800       1810       1820       1830       1840       1850
          ----------|----------|----------|----------|----------|
查詢 :    tgccatgccccaggtctggaatgcaaagtcaaggagcatggaatcccggc
框架1 :   C  H  A  P  G  L  E  C  K  V  K  E  H  G  I  P  A

          850       1860       1870       1880       1890       1900
          ----------|----------|----------|----------|----------|
查詢 :    ccctcaggggcaggtgaccgtggcctgcgaggagccgctggaccctgactg
框架1 :    P  Q  G  Q  V  T  V  A  C  E  E  G  W  T  L  T  G

          900       1910       1920       1930       1940       1950
          ----------|----------|----------|----------|----------|
查詢 :    gctgcagcgccctcctgggacctcccacgtcctgggggcctacgccgta
框架1 :     C  S  A  L  P  G  T  S  H  V  L  G  A  Y  A  V

          950       1960       1970       1980       1990       2000
          ----------|----------|----------|----------|----------|
查詢 :    gacaacacgtgtgtagtcaggagccgggacgtcagcactacaggcagcac
框架1 :   D  N  T  C  V  V  R  S  R  D  V  S  T  T  G  S  T

                    2010       2020       2030       2040       2050
                    ----------|----------|----------|----------|
查詢 :              cagcgaagaggccgtgacagccgttgccatctgctgccggagccggcacc
框架1 :             S  E  E  A  V  T  A  V  A  I  C  C  R  S  R  H  L

           50       2060       2070       2080       2090       2100
          ----------|----------|----------|----------|----------|
查詢 :    tggcgcaggcctcccaggagctccag
框架1 :     A  Q  A  S  Q  E  L  Q
```

圖$1B_4$

Seq ID No.	品系	V	D	J	FR1	CDR1	FR2
4		生殖系			DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY
5	30A4	A3		JK3	----------S-------P-----	------------F-N	----------
6		生殖系			DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQSISSYLN	WYQQKPGKAPKLLIY
7	3C4	O2		JK4	----------	----R--N--S	--L----I-------
8		生殖系			DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQSISSYLN	WYQQKPGKAPKLLIY
9	23B5	O2		JK5	--L----------	----------	----------V---
10	25G4	O2		JK5	----------	-------I---	----------Y----
11		生殖系			QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISC	TGSSSNIGAGYDVH	WYQQLPGTAPKLLIY
12	31H4	V1-13		JL2	----------	----------	----------S
13	27B2	V1-13		JL2	----------	----------H----	----V----------
14		生殖系			QSALTQPASVSGSPGQSITISC	TGTSSDVGGYNYVS	WYQQHPGKAPKLMIY
15	25A7	V1-4		JL2	----------	--------R--S--	---H-------V---
16	27H5	V1-4		JL2	----------	----------S--	---------P-------
17	26H5	V1-4		JL2	----------	----------S--	---------P-------
18	31D1	V1-4		JL2	----------	----------S--	---------P-------
19	20D10	V1-4		JL2	----------	----------S--	----Y---P---K--
20	27E7	V1-4		JL2	----------	----------S--	---------P-------
21	30B9	V1-4		JL2	----------	----------S--	---------P-------
22	19H9	V1-4		JL2	----------	---N-------S--	---------P-------
23	26E10	V1-4		JL2	----------	----------S--	----------
23	21B12	V1-4		JL2	----------	----------S--	----------
24	17C2	V1-4		JL2	----------	---------A--S--	----------R---

圖2A

Seq ID No	品系	V	D	J	FR1	CDR1	FR2
25		生殖系			QSALTQPASVSGSPGQSITISC	TGTSSDVGGYNYVS	WYQQHPGKAPKLMIY
26	23G1	V1-4		JL3	----------S--		
27		生殖系			QSALTQPASVSGSPGQSITISC	TGTSSDVGSYNLVS	WYQQHPGKAPKLMIY
28	13H1	V1-7		JL3	L--------N-----		----YS----------
29		生殖系			QSVLTQPPSASGTPGQRVTISC	SGSSSNIGSNTVN	WYQQLPGTAPKLLIY
30	9C9	V1-16		JL3	---------K---		----V----------
31	9H6	V1-16		JL3	----------P---------		
32	31A4	V1-16		JL3			
33	1A12	V1-16		JL3	---------K---		----F----------
34		生殖系			QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC	SGSSSNIGNNYVS	WYQQLPGTAPKLLIY
35	16F12	V1-19		JL1	----------F--		
36	22E2	V1-19		JL1	----------F--		
37	27A6	V1-19		JL1	----------F--		----F----------
38	28B12	V1-19		JL1	----------F--		
39	28D6	V1-19		JL1	--------T-----------	----------F--	
40	31G11	V1-19		JL1	----------F--		
41		生殖系			QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC	SGSSSNIGNNYVS	WYQQLPGTAPKLLIY
42	13B5	V1-19		JL2	---N---------		
43		生殖系			SYELTQPPSVSVSPGQTASITC	SGDKLGDKYAC	WYQQKPGQSPVLVIY
44	31B12	V2-1		JL2	----------R---	----------	
45		生殖系			QPVLTQPPSASASLGASVTLTC	TLSSGYSNYKVD	WYQQRPGKGPRFVMR
46	3B6	V5-2		JL2	-------LF----------	----------S-E--	

圖2B

Seq ID No.	品系	CDR2	FR3	CDR3	FR4
4		LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPFT	FGPGTKVDIK
5	30A4	---R---	----------E----------	--V------	----------
6		AASSLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	QQSYSTPLT	FGGGTKVEIK
7	3C4	-------	----------S---------	--------I	----------
8		AASSLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	QQSYSTPIT	FGQGTKLEIK
9	23B5	-------	----------N----------	-----S---	----------
10	25G4	--A----	----------	-----A---	----------
11		GNSNRPS	GVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC	QSYDSSLSGSV	FGGGTKLTVL
12	31H4	-------	----------	----------	----------
13	27B2	--TY---	----------	----N----V-	----------
14		EVSNRPS	GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC	SSYTSSSVV	FGGGTKLTVL
15	25A7	-------	---T----------	---------	----------
286	25A7v1	-------	---T----------	---------	---------
16	27H5	-------	---I----------F-	-----T-M-	----------
287	27H5v1	-------	---I----------F-	-----T-M-	---------
17	26H5	-------	---I----------F-	-----T-M-	----------
18	31D1	-------	----------F-	-----T-M-	-------A--
19	20D10	-------	----------F-	-----T-M-	----------
20	27E7	-------	----------F-	-----T-M-	----------
21	30B9	-------	----------F-	-----T-M-	----------
22	19H9	-------	-I----------F-	-----T-M-	----------
288	19H9v1	-------	-I----------F-	-----T-M-	---------
23	26E10	-------	----------	N----T-M-	----------
23	21B12	-------	----------	N----T-M-	----------
24	17C2	-------	----------	-----TNM-	----------

圖2C

Seq ID No.	品系	CDR2	FR3	CDR3	FR4
25		EVSNRPS	GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC	SSYTSSS V	FGGGTKLTVL
26	23G1	--T----	----------	N----T-M-	----------
27		EGSKRPS	GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC	CSYAGSST	FGGGTKLTVL
28	13H1	-V-----	----------	--------LV	----------
29		SNNQRPS	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC	AAWDDSLN V	FGGGTKLTVL
30	9C9	R-----L	----------	--------W-	----------
31	9B6	---R---	----------	--------W-	----------
32	31A4	-------	----------	-V------GWV	----------
33	1A12	---R---	----------	--------W-	--A-------
34		DNNKRPS	GIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYC	GTWDSSLSAYV	FGTGTKVTVL
35	16F12	-Y-----	----------	----------	-----R----
36	22E2	-Y-----	----------	--------G--	-----R----
37	27A6	-Y-----	----------	--------S--	-----R----
38	28B12	-Y-----	----------	--------G--	-----R----
39	28D6	-Y-----	----------	--------G--	-----R----
40	31G11	-S-----	----------D----------	----------	----------
41		DNNKRPS	GIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYC	GTWDSSLSAVV	FGGGTKLTVL
42	13B5	-------	---------N----------	----------	----------
43		QDSKRPS	GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC	QAWDSSTAVV	FGGGTKLTVL
44	31B12	-NI-W-L	---------K----V----------	-------- V-	----------
45		VGTGGIVGSKGD	GIPDRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDESDYHC	GADHGSGSNFVVV	FGGGTKLTVL
46	3B6	-D---------E	----------	-------T-----	----------
45		VGTGGIV	GSKGDGIPDRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDE	SDYHCGADHGSGSNFVVV	FGGGTKLTVL
46	3B6v1	-D-----	----E----------	----------T-----	----------

圖2D

Seq ID No.	品系	V	D	J	FR1	CDR1	FR2
47		生殖系			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTSYGIS	WVRQAPGQGLEWMG
48	20D10	VH1-18		JH6B	-I----------	--PL------	----------
49	26E10	VH1-18		JH6B	----------	---L------	----------
49	21B12	VH1-18		JH6B	----------	---L------	----------
50	23G1	VH1-18		JH6B	----------	---L------	----------
51	26H5	VH1-18		JH6B	----------	---L------	----------
52	27H5	VH1-18		JH6B	----------R----------	---L------	----------
53	31D1	VH1-18		JH6B	-I----------	---L------	----------
54	27E7	VH1-18		JH6B	----------L--------	--SL------	----------
55	30B9	VH1-18		JH6B	----------	--PL------	----------
56	19H9	VH1-18		JH6B	----------	--AL------	----------
57	17C2	VH1-18		JH6B	----------	--S-------	----------
58	25A7	VH1-18		JH6B	----------	----P-----	----------
59		生殖系			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTSYGIS	WVRQAPGQGLEWMG
60	3B6	VH1-18		JH4B	----------	----------	----------
61		生殖系			EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	GFTFSSYWMS	WVRQAPGKGLEWVA
62	9H6	VH3-7	D7-27	JH3A	----------	-----R----	----------
63		生殖系			EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	GFTFSSYWMS	WVRQAPGKGLEWVA
64	9C9	VH3-7	D7-27	JH3B	----------VV-	----------	----------
65	1A12	VH3-7	D7-27	JH3B	----------	-L---NF---	----------
66		生殖系			EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS	GFTFSSYSMN	WVRQAPGKGLEWVS
67	31H4	VH3-21	D3-3	JH3A	----------	----------	----------
68		生殖系			EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	GFTFSSYAMS	WVRQAPGKGLEWVS
69	13B5	VH3-23		JH4B	----------	----------	----------

圖3A

Seq ID No.	品系	V	D	J	FR1	CDR1	FR2
70		生殖系			EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	GFTFSSYAMS	WVRQAPGKGLEWVS
71	23B5	VH3-23	D2-8	JH4B	----------	---------N	----------
72	25G4	VH3-23	D2-8	JH4B	----------	---------N	----------
73		生殖系			QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	GFTFSSYGMH	WVRQAPGKGLEWVA
74	30A4	VH3-33		JH6B	----------	----------	----------
75		生殖系			QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	GFTFSSYGMH	WVRQAPGKGLEWVA
76	27A6	VH3-33	D6-6	JH6B	--H-------------------	-----N-F---	----------
77	28B12	VH3-33	D6-6	JH6B	----------	-------F---	----------
289	28B12v1	VH3-33	D6-6	JH6B	--H-------------------	-------F---	----------
78	28D6	VH3-33	D6-6	JH6B	----------	-------F---	----------
79	16F12	VH3-33	D6-6	JH6B	--H-------------------	-----N-F---	----------
80	22E2	VH3-33	D6-6	JH6B	----------	-------F---	----------
81	31B12	VH3-33	D6-6	JH6B	----------	----------	----------
290	31B12v1	VH3-33	D6-6	JH6B	----------	----------	----------C--
82		生殖系			QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	GFTFSSYGMH	WVRQAPGKGLEWVA
83	31G11	VH3-33	D6-19	JH6B	----------	-----R----	----------
84		生殖系			QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS	GGSISSGGYYWS	WIRQHPGKGLEWIG
85	3C4	VH4-31		JH6B	----------	-------SD----	----------
86		生殖系			QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS	GGSISSGGYYWS	WIRQHPGKGLEWIG
87	27B2	VH4-31	D5-5	JH4B	----------	----------	----------
88		生殖系			QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY	GGSFSGYYWS	WIRQPPGKGLEWIG
89	31A4	VH4-34	D6-6	JH4B	----------	-----A---N	----------
90		生殖系			QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAIS	GDSVSSNSAAWN	WIRQSPSRGLEWLG
91	13H1	VH6-1		JH4B	----------	----------	----------

圖3B

Seq ID No.	品系	CDR2	FR3	CDR3	FR4
47		WISAYNGNTNYAQKLQG	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	YGMDV	WGQGTTVTVSS
48	20D10	----------V--	S----------V----------	G-----	----------
49	26E10	-V-F----------	-G-----P----------	G-----	----------
49	21B12	-V-F----------	-G-----P----------	G-----	----------
50	23G1	-V-F----------	-G-----P----------	G-----	----------
51	26H5	---F----------V--	----------V----------	G-----	----------
52	27H5	---V----------V--	----------V-------S----------	G-----	----------
53	31D1	---F----------V--	----------V--------------F---	G-----	----------
54	27E7	----------V--	----------V---V----------	G-----	----------
55	30B9	----------V--	----------V----------	G-----	----------
56	19H9	----------V--	----------V----------	G-----	----------
57	17C2	-V----------F--	----------	G-V---	----------
58	25A7	----------E----	----------V----------F----	G-V---	----------
59		WISAYNGNTNYAQKLQG	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	GY DY	WGQGTLVTVSS
60	3B6	---T----------V--	----------	--TR--	----------
61		NIKQDGSEKYYVDSVKG	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	NWG AFDV	WGQGTMVTVSS
62	9B6	---H----------	----------	ES---F----	--H--------
63		NIKQDGSEKYYVDSVKG	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	NWG AFDI	WGQGTMVTVSS
64	9C9	----------	----------	ES---F----	----------
65	1A12	----------	----------S-T-	ES---F----	----------
66		SISSSSSYIYYADSVKG	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DYDFWSGYYTAFDV	WGQGTMVTVSS
67	31H4	---------S-------	----------F---	------A--D----	----------
68		AISGSGGSTYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	FDY	WGQGTLVTVSS
69	13B5	T------R---------	----------	EVGSP---	----------

圖3C

Seq ID No.	品系	CDR2	FR3	CDR3	FR4
70		AISGSGGSTYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	VLMVYA DY	WGQGTLVTVSS
71	23B5	T-----DN---------	----------	KF------ML--	----------
72	25G4	T------N---------	----------	KF------ML--	----------
73		VIWYDGSNKYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	YYYGMDV	WGQGTTVTVSS
74	30A4	-------D---------	----------	ETGPLKL-------	----------
75		VIWYDGSNKYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	IAA GMDV	WGQGTTVTVSS
76	27A6	L--S---D---------	----------	AIAALYYYY----	----------
77	28B12	L--N------------	----------	AIAALYYYY----	--H-------
78	28D6	L--N------------	----------	AIAALYYYY----	----------
79	16F12	L--S---DE--------	----------	AIAALYYYY----	----------
80	22E2	L--N------------	----------	AIAALYYYY----	----------
291	22E2v1	L--N------------	----------	AIAALYYYY----	----------
81	31B12	I---------------	----------	RGGLAARPG----	----------
290	31B12v1	I---------------	----------	RGGL---PG----	----------
82		VIWYDGSNKYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	GIAVAYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
83	31G11	L--H----T--V-----	----------	----------	----------
84		YIYYSGSTYYNPSLKS	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	YYYGMDV	WGQGTTVTVSS
85	3C4	----------------	-I---------L---------------	GGVTT---A---	----------
86		YIYYSGSTYYNPSLKS	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	EDTAMV YFDY	WGQGTLVTVSS
87	27B2	---N------------	----------	------P----	----------
88		EINHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	GQLV FDY	WGQGTLVTVSS
89	31A4	------R-D-------	----------K------N----------	----P----	----------
90		RTYYRSKWYNDYAVSVKS	RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAR	FDY	WGQGTLVTVSS
91	13H1	----------KN-S-----	----------G----------	GGPTAA---	----------

圖3D

31H4

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGT
TACATTTCCTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC
AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA
TTTCTGTGCGAGAGATTACGATTTTTGGAGTGCTTACTATGATGCTTTTGATGTCTGG
GGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA3' (SEQ ID NO: 152)

重鏈可變區之胺基酸序列：
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYISY
ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYFCARDYDFWSAYYDAFDVWGQGT
MVTVSS (SEQ ID NO: 67)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCA
CCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTTATGATGTACACTGGT
ACCAGCAGCTTCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATCTCTGGTAACAGCAATCGGC
CCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGG
CCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTATGACA
GCAGCCTGAGTGGTTCGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ
ID NO: 153)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLISGNSNRPSGV
PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGSVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO: 12)

圖3E

20D10

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGATTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACCCCTTGACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC
GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGT
AACACAAACTATGCACAGAAGGTCCAGGGCAGCGTCACCATGACCACAGACACATC
CACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCT3' **(SEQ ID NO: 92)**

重鏈可變區之胺基酸序列：
QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPLTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGN
TNYAQKVQGSVTMTTDTSTSTVYMELRSLRSDDTAVYYCARGYGMDVWGQGTTVTV
SS **(SEQ ID NO: 48)**

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCAC
CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTCTCCTGGTA
CCAACAGTACCCAGGCAAACCCCCCCAAACTCAAGATTTATGAGGTCAGTAATCGGC
CCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGA
CCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCAGCTCATATACAA
GCACCAGCATGGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' **(SEQ ID NO: 93)**

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQYPGKPPKLKIYEVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSTSMVFGGGTKLTVL **(SEQ ID NO: 19)**

圖3F

26E10

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTAACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC
GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGGTCAGTTTTTATAATGGT
AACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGGCACCATGACCACAGACCCATC
CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCT3' **(SEQ ID NO: 94)**

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWVSFYNG
NTNYAQKLQGRGTMTTDPSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGYGMDVWGQGTTVT
VSS **(SEQ ID NO: 49)**

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCAC
CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTCTCCTGGTA
CCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGC
CCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGA
CCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAATTCATATACAA
GCACCAGCATGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' **(SEQ ID NO: 95)**

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYTSTSMVFGGGTKLTVL **(SEQ ID NO: 23)**

輕鏈可變區之替代性核苷酸序列(26E10v1)：
5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCAC
CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTCTCCTGGTA
CCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGC
CCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGA
CCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAACTCATATACAA
GCACCAGCATGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' **(SEQ ID NO: 293)**

圖3G

26H5

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAAGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTGACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC
GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCTTTTACAATGGT
AACACAAACTATGCACAGAAGGTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATC
CACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCT3' **(SEQ ID NO: 96)**

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISFYNGN
TNYAQKVQGRVTMTTDTSTSTVYMELRSLRSDDTAVYYCARGYGMDVWGQGTTVTV
SS **(SEQ ID NO: 51)**

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCAC
CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTCTCCTGGTA
CCAACAGCACCCAGGCAAACCCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGC
CCTCAGGGGTTTCTATTCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGAC
CATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCAGCTCATATACAAG
CACCAGCATGGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' **(SEQ ID NO: 97)**

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKPPKLMIYEVSNRPSGV
SIRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSTSMVFGGGTKLTVL **(SEQ ID NO: 17)**

圖3H

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGATTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTGACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC
GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCTTTTACAATGGT
AACACAAACTATGCACAGAAGGTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATC
CACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT
ATTTCTGTGCGAGAGGTTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 98)

重鏈可變區之胺基酸序列：

QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISFYNGNT
NYAQKVQGRVTMTTDTSTSTVYMELRSLRSDDTAVYFCARGYGMDVWGQGTTVTVS
S (SEQ ID NO: 53)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCAC
CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTCTCGTGGTA
CCAACAGCACCCAGGCAAACCCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGC
CCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGA
CCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTCTGCAGCTCATATACAA
GCACCAGCATGGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGCCGTCCTA3' (SEQ ID NO: 99)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKPPKLMIYEVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSTSMVFGGGTKLAVL (SEQ ID NO:
18)

圖3I

23G1

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTAACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC
GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGGTCAGTTTTTATAATGGT
AACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGGCACCATGACCACAGACCCATC
CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 100)

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWVSFYNG
NTNYAQKLQGRGTMTTDPSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGYGMDVWGQGTTVT
VSS (SEQ ID NO: 50)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCAC
CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTCTCCTGGTA
CCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCACTAATCGGC
CCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGA
CCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAACTCATATACAA
GCACCAGCATGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:
101)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIYEVTNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYTSTSMVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:
26)

圖3J

27B2

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGT
CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCT
GGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATATATAACAGT
GGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACAC
GTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGT
GTATTACTGTGCGAGAGAGGATACAGCTATGGTTCCTTACTTTGACTACTGGGGCCA
GGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 102)

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYNSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDTAMVPYFDYWGQGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 87)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGTCTGTACTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCA
CCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCACATTATGATGTGCACTGGT
ACCAGCAGGTTCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAACACCTATCGGC
CCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGG
CCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTATGACA
ACAGCCTGAGTGGTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ
ID NO: 103)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAHYDVHWYQQVPGTAPKLLIYGNTYRPSG
VPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDNSLSGVVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO: 13)

圖3K

16F12

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAACAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCACTTATCTGGTCTGATGGAAGT
GATGAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA
TTACTGTGCGAGAGCCATAGCAGCCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGG
CCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 104)

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVHLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNSFGMHWVRQAPGKGLEWVALIWSDGSD
EYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAIAALYYYYGMDVWGQ
GTTVTVSS (SEQ ID NO: 79)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCA
CCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTTTGTATCCTGGTACC
AGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATTTATGACTATAATAAGCGACCCT
CAGGGATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCA
TCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGC
AGCCTGAGTGCTTATGTCTTCGGAACTGGGACCAGGGTCACCGTCCTA3' (SEQ ID
NO: 105)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNFVSWYQQLPGTAPKLLIYDYNKRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAYVFGTGTRVTVL (SEQ ID NO:
35)

圖3L

22E2

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGCAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCACTTATATGGAATGATGGAAGT
AATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA
TTACTGTGCGAGAGCCATAGCAGCCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGG
CCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 106)

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVALIWNDGSN
KYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAIAALYYYYGMDVWGQ
GTTVTVSS (SEQ ID NO: 80)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCA
CCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTTTGTATCCTGGTACC
AGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATTTATGACTATAATAAGCGACCCT
CAGGGATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCA
TCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGC
AGTCTGAGTGGTTATGTCTTCGGAACTGGGACCAGGGTCACCGTCCTA3' (SEQ ID
NO: 107)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNFVSWYQQLPGTAPKLLIYDYNKRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSGYVFGTGTRVTVL (SEQ ID NO:
36)

圖3M

27A6

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAACAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCACTTATATGGTCTGATGGAAGT
GATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA
TTACTGTGCGAGAGCCATAGCAGCCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGG
CCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 108)

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVHLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNSFGMHWVRQAPGKGLEWVALIWSDGSD
KYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAIAALYYYYGMDVWGQ
GTTVTVSS (SEQ ID NO: 76)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCA
CCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGTTCCAACATTGGGAATAATTTTGTATCCTGGTACC
AGCAGTTCCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATTTATGACTATAATAAGCGACCCT
CAGGGATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCA
TCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGC
AGCCTGAGTTCTTATGTCTTCGGAACTGGGACCAGGGTCACCGTCCTA3' (SEQ ID
NO: 109)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNFVSWYQQFPGTAPKLLIYDYNKRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSSYVFGTGTRVTVL (SEQ ID NO:
37)

圖3N

28B12

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGCAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCACTTATATGGAATGATGGAAGT
AATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA
TTACTGTGCGAGAGCCATAGCAGCCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGG
CCACGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 110)

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVALIWNDGSN
KYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAIAALYYYYGMDVWGH
GTTVTVSS (SEQ ID NO: 77)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCA
CCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTTTGTATCCTGGTACC
AGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATTTATGACTATAATAAGCGACCCT
CAGGGATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCA
TCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGC
AGCCTGAGTGGTTATGTCTTCGGAACTGGGACCAGGGTCACCGTCCTA3' (SEQ ID
NO: 111)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNFVSWYQQLPGTAPKLLIYDYNKRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSGYVFGTGTRVTVL (SEQ ID NO:
38)

圖30

28D6

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGCAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCACTTATATGGAATGATGGAAGT
AATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA
TTACTGTGCGAGAGCCATAGCAGCCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGG
CCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 112)

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVALIWNDGSN
KYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAIAALYYYYGMDVWGQ
GTTVTVSS (SEQ ID NO: 78)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCACAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCA
CCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTTTGTATCCTGGTACC
AGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATTTATGACTATAATAAGCGACCCT
CAGGGATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCA
TCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTACTACTGCGGAACATGGGATAGC
AGCCTGAGTGGTTATGTCTTCGGAACTGGGACCAGGGTCACCGTCCTA3' (SEQ ID
NO: 113)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSVLTQPPTVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNFVSWYQQLPGTAPKLLIYDYNKRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSGYVFGTGTRVTVL (SEQ ID NO:
39)

圖3P

31G11

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGGAGCTATGGCATGCACTGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCACTTATATGGCATGATGGAAGT
AATACATACTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA
TTACTGTGCGAGAGGTATAGCAGTGGCTTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGG
CCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 114)

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVALIWHDGSN
TYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGIAVAYYYYGMDVWGQ
GTTVTVSS (SEQ ID NO: 83)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCA
CCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTTTGTATCCTGGTACC
AGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATTTATGACAGTAATAAGCGACCCT
CAGGGATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGACA
TCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGC
AGCCTGAGTGCTTATGTTTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTA3' (SEQ ID
NO: 115)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNFVSWYQQLPGTAPKLLIYDSNKRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLDITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAYVFGTGTKVTVL (SEQ ID NO:
40)

圖3Q

23B5

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAACTGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACTATTAGTGGTAGTGGTGAT
AACACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTC
CAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTAT
ATTACTGTGCGAAAAAGTTTGTACTAATGGTGTATGCTATGCTTGACTACTGGGGCC
AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 116)

重鏈可變區之胺基酸序列：

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISGSGDNT
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKFVLMVYAMLDYWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 71)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'GACATCCTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGACAGAGT
CACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGTTATTTAAATTGGTATCAGCA
GAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGATCTATGCTGCCTCCAGTTTGCAAAGTGG
GGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAA
CAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTTCCCC
CATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA3' (SEQ ID NO: 117)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

DILMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKVLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQSYSSPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 9)

圖3R

25G4

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAACTGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACTATTAGTGGTAGTGGTGGT
AACACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTC
CAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTAT
ATTACTGTGCGAAAAAGTTTGTACTAATGGTGTATGCTATGCTTGACTACTGGGGCC
AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA3' **(SEQ ID NO: 118)**

重鏈可變區之胺基酸序列：
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGNT
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKFVLMVYAMLDYWGQG
TLVTVSS **(SEQ ID NO: 72)**

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTATCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT
CACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCATCTATTTAAATTGGTATCAGCA
GAAGCCAGGGAAAGCCCCTTACCTCCTGATCTATGCTGCAGCCAGTTTGCAAAGTGG
GGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAG
CAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTGCCCC
CATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA3' **(SEQ ID NO: 119)**

輕鏈可變區之胺基酸序列：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISIYLNWYQQKPGKAPYLLIYAAASLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSAPITFGQGTRLEIK **(SEQ ID NO: 10)**

圖3S

27E7

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCACTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACAGTTTGACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC
GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGT
AACACAAACTATGCACAGAAGGTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATC
CACGAGCACAGTCTACATGGAGGTGAGGAGTCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCA3' **(SEQ ID NO: 120)**

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYSLTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGN
TNYAQKVQGRVTMTTDTSTSTVYMEVRSLRSDDTAVYYCARGYGMDVWGQGTTVTV
SS **(SEQ ID NO: 54)**

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCAC
CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTCTCCTGGTA
CCAACAGCACCCAGGCAAACCCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGC
CCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAATACGGCCTCCCTGA
CCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCAGCTCATATACAA
GCACCAGCATGGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' **(SEQ ID NO: 121)**

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKPPKLMIYEVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSTSMVFGGGTKLTVL **(SEQ ID NO: 20)**

圖3T

27H5

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTGACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC
GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGTTTACAATGGT
AACACAAACTATGCACAGAAGGTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATC
CACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGCTCTGACGACACGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 122)

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKASGYTLTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISVYNGN
TNYAQKVQGRVTMTTDTSTSTVYMELRSLSSDDTAVYYCARGYGMDVWGQGTTVTV
SS (SEQ ID NO: 52)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCAC
CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTCTCCTGGTA
CCAACAGCACCCAGGCAAACCCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGC
CCTCAGGGGTTTCTATTCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGAC
CATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCAGCTCATATACAAG
CACCAGCATGGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO: 123)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKPPKLMIYEVSNRPSGV
SIRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSTSMVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:
16)

圖3U

30B9

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACCCCTTGACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC
GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGT
AACACAAACTATGCACAGAAGGTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATC
CACGAGCACAGTCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCA3' **(SEQ ID NO: 124)**

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPLTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGN
TNYAQKVQGRVTMTTDTSTSTVYMELRSLRSDDTAVYYCARGYGMDVWGQGTTVTV
SS **(SEQ ID NO: 55)**

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCAC
CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTCTCCTGGTA
CCAACAGCACCCAGGCAAACCCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGC
CCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAATACGGCCTCCCTGA
CCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCAGCTCATATACAA
GCACCAGCATGGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' **(SEQ ID NO: 125)**

輕鏈可變區之替代性核苷酸序列：

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCAC
CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTCTCCTGGTA
CCAACAGCACCCAGGCAAACCCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGC
CCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGA
CCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCAGCTCATATACAA
GCACCAGCATGGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' **(SEQ ID NO: 294)**

輕鏈可變區之胺基酸序列：

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKPPKLMIYEVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSTSMVFGGGTKLTVL **(SEQ ID NO: 21)**

圖3V

19H9

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTTCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACGCCTTGACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC
GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGT
AACACAAACTATGCACAGAAGGTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATC
CACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 126)

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYALTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGN
TNYAQKVQGRVTMTTDTSTSTVYMELRSLRSDDTAVYYCARGYGMDVWGQGTTVTV
SS (SEQ ID NO: 56)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCAC
CATCTCCTGCACTGGAACCAACAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTCTCCTGGTA
CCAACAGCACCCAGGCAAACCCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGC
CCTCAGGGATTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGA
CCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCAGCTCATATACAA
GCACCAGCATGGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:
127)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTNSDVGGYNSVSWYQQHPGKPPKLMIYEVSNRPSGI
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSTSMVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:
22)

圖3W

17C2

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACAGCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC
GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGGTCAGCGCTTACAATGGT
AACACAAACTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATC
CACGAGCACAGCCTACATGGAACTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGAGGCTACGTTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 128)

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWVSAYNG
NTNYAQKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGYVMDVWGQGTTVT
VSS (SEQ ID NO: 57)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTTTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCAC
CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGCTTATAACTCTGTCTCCTGGTA
CCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACGCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGC
CCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGA
CCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATACAA
GCACCAACATGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:
129)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGAYNSVSWYQQHPGKAPKRMIYEVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSTNMVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:
24)

圖3X

13H1

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTACAGTTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCT
CACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAACT
GGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGG
TCCAAGTGGTATAAAAATTATTCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCA
GACACATCCAAGAACCAGTTCTCTCTGCAACTGAACTCTGTGACTCCCGGGGACACG
GCTGTGTATTACTGTGCAAGAGGGGGGCCAACTGCTGCTTTTGACTACTGGGGCCAG
GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA3' **(SEQ ID NO: 130)**

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSK
WYKNYSVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPGDTAVYYCARGGPTAAFDYWGQGTL
VTVSS **(SEQ ID NO: 91)**

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CTTTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCAC
CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTTGGGAATTATAACCTTGTCTCCTGGTA
CCAACAGTATTCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCAGTAAGCGGC
CCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGA
CAATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAG
GTAGTAGCACTTTGGTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' **(SEQ ID NO: 131)**

輕鏈可變區之胺基酸序列：
LSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGNYNLVSWYQQYSGKAPKLMIYEVSKRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSSTLVFGGGTKLTVL **(SEQ ID NO: 28)**

圖3Y

9C9

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGTAGTCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCTATTGGATGAGCTGGGTCCG
CCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCAAGATGGAAGT
GAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGC
CAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTAT
ATTACTGTGCGAGAGAGTCAAACTGGGGATTTGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGA
CAATGGTCACCGTCTCTTCA3' (SEQ ID NO: 132)

重鏈可變區之胺基酸序列：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVVSGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSE
KYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESNWGFAFDIWGQGTM
VTVSS (SEQ ID NO: 64)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCA
CCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAAGACTGTAAACTGGTACC
AACAGGTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATAATCAGCGGCCC
TTAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCC
ATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTATTGTGCAGCATGGGATGAC
AGCCTGAATTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:
133)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSKTVNWYQQVPGTAPKLLIYRNNQRPLGVP
DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:
30)

圖3Z

9H6

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTCGCTATTGGATGAGCTGGGTCCG
CCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCATGATGGAAGTG
AGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATTTCCAGAGACAACGCC
AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA
TTACTGTGCGAGAGAGTCAAACTGGGGATTTGCTTTTGATGTCTGGGGCCACGGGAC
AATGGTCACCGTCTCTTCA3' (SEQ ID NO: 134)

重鏈可變區之胺基酸序列：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKHDGSE
KYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESNWGFAFDVWGHGT
MVTVSS (SEQ ID NO: 62)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGCCCCCCGGACAGAGGGTCA
CCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATACTGTAAACTGGTACC
AGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGTAATAATCGGCGGCCCT
CAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCA
TCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACA
GCCTGAATTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:
135)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSVLTQPPSASGPPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNRRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:
31)

圖3AA

13B5

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACTATTAGTGGTAGTGGTGGT
AGGACATATTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTC
CAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTAT
ATTACTGTGCGAAAGAAGTTGGCAGTCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGG
TCACCGTCTCCTCA3' **(SEQ ID NO: 136)**

重鏈可變區之胺基酸序列：
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGRTY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEVGSPFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 69)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCA
CCATCTCCTGCTCTGGAAGCAACTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACC
AGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCT
CAGGGATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCA
TCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGC
AGCCTGAGTGCTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' **(SEQ ID NO: 137)**

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSNSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIP
DRFSGSNSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGTKLTVL **(SEQ ID NO: 42)**

圖3BB

31B12

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGT
AATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACACTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA
TTACTGTGCGAGGAGGGGGGGTCTGGCAGCTCGTCCGGGCGGTATGGACGTCTGGG
GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 138)

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGSN
KYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGGLAARPGGMDVWG
QGTTVTVSS (SEQ ID NO: 81)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCTGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAG
AATCACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATATGCTTGCTGGTATCAGCAGAA
ACCAGGCCAGTCCCCTGTGCTGGTCATCTATCAAAATACCAAGTGGCCCTTAGGGAT
CCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGGAACACAGTCACTCTGACCATCAGCGG
GACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCAGCACTG
TGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO: 139)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQNTKWPLGIPE
RFSGSKSGNTVTLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:
44)

輕鏈可變區之替代性核苷酸序列：
5'TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCA
GAATCACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATATGCTTGCTGGTATCAGCAGA
AGCCAGGCCAGTCCCCTGTGCTGGTCATCTATCAAAATACCAAGTGGCCCTTAGGGA
TCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGGAACACAGTCACTCTGACCATCAGCG
GGACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCAGCACT
GTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO: 295)

圖3CC

3C4

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGT
CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGATTACTACTGGAGCT
GGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGT
GGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAATTACCATATCAGTAGACAC
GTCTAAGAACCTGTTCTCCCTGAAGTTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGT
GTATTACTGTGCGAGAGGGGGGGTGACTACGTACTACTACGCTATGGACGTCTGGG
GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 140)

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSSDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRITISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGVTTYYYAMDVWGQGTTV
TVSS (SEQ ID NO: 85)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'GACATACAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT
CACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCGCATTAGCAACTATTTAAGTTGGTATCTGCA
GAAACCAGGGATTGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGG
GGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAG
CAGTCTGCAATCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCC
GCTCATTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA3' (SEQ ID NO: 141)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRISNYLSWYLQKPGIAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQSEDFATYYCQQSYSTPLIFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 7)

圖3DD

30A4

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGT
GATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTA
TTACTGTGCGAGAGAGACTGGTCCCTTGAAACTCTACTACTACGGTATGGACGTCTG
GGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 142)

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSD
KYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARETGPLKLYYYGMDVWG
QGTTVTVSS (SEQ ID NO: 74)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGTCCGTCACCCCTGGAGAGCCGCC
CTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTTTTTG
AATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAACTCCTGATCTATTTGGGTTCT
CATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT
ACACTGGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCA
AGTTCTACAAACTCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA3'
(SEQ ID NO: 143)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
DIVMTQSPLSLSVTPGEPPSISCRSSQSLLHSNGYNFLNWYLQKPGQSPQLLIYLGSHRAS
GVPDRFSGSGSGTDFTLEISRVEAEDVGVYYCMQVLQTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID
NO: 5)

圖3EE

1A12

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTAGTAACTTTTGGATGAGCTGGGTCCG
CCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCAAGATGGAAGT
GAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGC
CAAGAATTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGT
ATTCCTGTACGAGAGAGTCAAACTGGCGATTTGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGA
CAATGGTCACCGTCTCTTCA3' (SEQ ID NO: 144)

重鏈可變區之胺基酸序列：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFSNFWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSE
KYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYSCTRESNWGFAFDIWGQGTM
VTVSS (SEQ ID NO: 65)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCA
CCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAAAACTGTAAACTGGTACC
AGCAGTTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGTAATAATCGGCGGCCCT
CAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCA
TCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACA
GCCTGAATTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:
145)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSKTVNWYQQFPGTAPKLLIYSNNRRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNWVFGAGTKLTVL (SEQ ID NO:
33)

圖3FF

3B6

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC
GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCACTTACAATGGT
AACACAAACTATGCACAGAAGGTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATC
CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTT
ATTACTGTGCGAGAGGGTATACTCGGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCCTCA3' **(SEQ ID NO: 146)**

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGN
TNYAQKVQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGYTRDYWGQGTLVTVS
S **(SEQ ID NO: 60)**

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACTTTTTGCATCAGCCTCCCTGGGAGCCTCGGTCAC
ACTCACCTGCACCCTGAGCAGCGGCTACAGTAGTTATGAAGTGGACTGGTATCAGGA
GAGACCAGGGAAGGGCCCCCGGTTTGTCATGCGAGTGGACACTGGTGGGATTGTGG
GATCCAAGGGGGAAGGCATCCCTGATCGCTTCTCAGTTTTGGGCTCAGGCCTGAATC
GGTATCTGACCATCAAGAACATCCAGGAAGAGGATGAGAGTGACTACCACTGTGGC
GCAGACCATGGCAGTGGGACCAACTTCGTGGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCT
GACCGTCCTA3' **(SEQ ID NO: 147)**

輕鏈可變區之胺基酸序列：

QPVLTQPLFASASLGASVTLTCTLSSGYSSYEVDWYQQRPGKGPRFVMRVDTGGIVGSK
GEGIPDRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDESDYHCGADHGSGTNFVVVFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO: 46)

圖3GG

31A4

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT
CCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCCTTCAGTGCGTACTACTGGAACTGGATCC
GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCAATCATAGTGGAAGA
ACCGACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAA
GAAGCAGTTCTCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTA
CTGTGCGAGAGGGCAGCTCGTCCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC
CGTCTCTTCA3' (SEQ ID NO: 148)

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSAYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHSGRTD
YNPSLKSRVTISVDTSKKQFSLKLNSVTAADTAVYYCARGQLVPFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 89)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCA
CCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATACTGTAAATTGGTATC
AGCAACTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGTAATAATCAGCGGCCCT
CAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCA
TCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGTATGGGATGACA
GCCTGAATGGTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID
NO: 149)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAVWDDSLNGWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:
32)

圖3HH

25A7

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTCCCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC
GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGT
AACACAAACTATGCAGAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATC
CACGAGCACAGCCTACATGGAGGTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT
TTTACTGTGCGAGAGGCTACGTTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCT3' (SEQ ID NO: 150)

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGN
TNYAEKLQGRVTMTTDTSTSTAYMEVRSLRSDDTAVFYCARGYVMDVWGQGTTVTVS
S (SEQ ID NO: 58)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCAC
CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTCGTTATAATTCTGTCTCCTGGTAC
CAACACCACCCAGGCAAAGCCCCCAAAGTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGCC
CTCAGGGGTTTCTACTCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGAC
CATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATACAAG
CAGCAGCGTTGTATTCGGCGGAGGGACCAAACTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:
151)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGRYNSVSWYQHHPGKAPKVMIYEVSNRPSGV
STRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:
15)

圖3II

21B12

重鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTAACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC
GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGGTCAGTTTTTATAATGGT
AACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGGCACCATGACCACAGACCCATC
CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCT3' (SEQ ID NO: 94)

重鏈可變區之胺基酸序列：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWVSFYNG
NTNYAQKLQGRGTMTTDPSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGYGMDVWGQGTTVT
VSS (SEQ ID NO: 49)

輕鏈可變區之核苷酸序列：
5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCAC
CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTCTCCTGGTA
CCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGC
CCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGA
CCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAATTCATATACAA
GCACCAGCATGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:
296)

輕鏈可變區之胺基酸序列：
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYTSTSMVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:
23)

圖3JJ

恒定域

人類Ig G2：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP
APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 154)

人類Ig G4：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL
PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 155)

人類λ：

QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 156)

人類κ：

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 157)

圖3KK

5H5.1

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGGTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATAC
ACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAA
CCCTCACAGTGGTGGCGCAAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACC
ATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGA
GATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGCAACTGGAACTACGA
CTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
3' (SEQ ID NO:418)

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVQVVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQGLEWMGWIN
PHSGGANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGNWNYD
YYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:419)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGCCGGGCGAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAGCCT
GGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATC
CACTTTGCAATCAGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACA
GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTACAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTT
CTGTCAAAGGTATCAGATTGCCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGGTGG
ATATCAAA3' (SEQ ID NO:420)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQ
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYFCQRYQIAPFTFGPGTKVDIK (SEQ
ID NO:421)

圖3LL

24F7.1

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGC
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATCTG
GTATGATGGAAGTACTAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCACC
ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA
GAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGTCAGTGGCTGGTTACCA
CTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC
TCA3' (SEQ ID NO:422)

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIW
YDGSTKYYADSVKGRSTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSVAGYHY
YYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 423)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACA
GTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAGGCTATTATGCAACCTGGT
ACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCCTGTACTTGTCATCTATGGTAAAAACTA
CCGGCCCTCAGGGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCACCTCAGGAAACACA
GCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACT
GTAACTCCCGGGACAGCATTGGTAACCATCTGGTGTTCGGCGGAGGGACCAA
GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:424)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRGYYATWYQQKPRQAPVLVIYGKNYRP
SGIPDRFSGSTSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSIGNHLVFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO:425)

圖 3MM

22B11.1

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCTTGC
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATG
GTTAGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCACC
ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA
GAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGTCAGTGGCTGGTTACCA
CTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC
TCA3' (SEQ ID NO:426)

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGLHWVRQAPGKGLEWVAVIWL
DGSNKYYADSVKGRSTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSVAGYHYY
YGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:427)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACA
GTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAGTTATTATGGAAGCTGGT
ACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCCTGTACTTGTCATCTTTGGTAAAAACAA
CCGGCCCTCAGGGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCACCTCAGGAAACACA
GCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACT
GTAACTCACGGGACATCATTGGTGACCATCTGCTGTTCGGCGGAGGGACCAA
GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:428)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYGSWYQQKPRQAPVLVIFGKNNRP
SGIPDRFSGSTSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDIIGDHLLFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO:429)

圖 3NN

30F1.1

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGTCTGGGAGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGGAACTATGGCATGCA
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGG
TTTGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCTAATGAACAGCCTGAG
AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGTCAGTGGCTGGTTACCAC
TACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCT
CA3'(SEQ ID NO:430)

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIW
FDGSNKYYADSVKGRSTISRDNSKNTLYLLMNSLRAEDTAVYYCARSVAGYHY
YYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:431)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACA
GTCAGGATCACATGCCAGGGAGACAGCCTCAGAAGCTATTATGCAAGCTGGT
ACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCCTGTACTTGTCATCTATGGTAAAAACAA
CCGGCCCTCAGGGATCCCAGACCGAATCTCTGGCTCCACCTCAGGAAACACA
GCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACT
GTAAATCCCGGGACATCATTGGTGACCATCTGGTGTTCGGCGGAGGGACCAA
ACTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:432)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPRQAPVLVIYGKNNRP
SGIPDRISGSTSGNTASLTITGAQAEDEADYYCKSRDIIGDHLVFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO:433)

圖300

24B9.1

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGC
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATG
GTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACC
ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA
GAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGTGAGAGATCGGGGACTGGACTG
GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO:434)

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIW
YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRDRGLDW
GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:435)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACA
GTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAGGCTATTATGCAAGCTGGT
ACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCCTGTACTTGTCATCTATGGTAAAAACAA
CCGGCCCTCAGGGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCACCTCAGGAAACACA
GCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACT
GTAAGTCCCGGGACAGCAGTGGTGACCATCTGGTGTTCGGCGGAGGGACCAA
GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:436)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRGYYASWYQQKPRQAPVLVIYGKNNRP
SGIPDRFSGSTSGNTASLTITGAQAEDEADYYCKSRDSSGDHLVFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO:437)

圖3PP

24B9.2

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGC
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATTTG
GTATGATGGAAGTAGTAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCACC
ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA
GAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGTCAGTGGCTGGTTACCA
CTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC
TCA3' (SEQ ID NO:438)

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVQVVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIW
YDGSSKYYADSVKGRSTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARSVAGYHY
YYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:439)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACA
GTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAGGCTATTATGCAAGCTGGT
ACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCCTGTACTTGTCATCTATGGTAAAAACAA
CCGGCCCTCAGGGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCACCTCAGGAAACACA
GCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACT
GTAAGTCCCGGGACAGCAGTGGTGACCATCTGGTGTTCGGCGGAGGGACCAA
GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:440)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRGYYASWYQQKPRQAPVLVIYGKNNRP
SGIPDRFSGSTSGNTASLTITGAQAEDEADYYCKSRDSSGDHLVFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO:441)

圖3QQ

20A5.1

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGTCTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGC
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATG
GTATGATGGAAGTTATAAAGACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCACC
ATCTCCAGAGACAACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA
GAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGGTCAGTGGCTGGTTACCA
CTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC
TCA3' (SEQ ID NO:442)

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLSLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY
DGSYKDYADSVKGRSTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSVAGYHYY
YGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:443)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACA
GTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAACCTATTATGCAAGCTGGT
ACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCCTATTCTTGTCATCTATGGTAAAAACAA
CCGGCCCTCAGGGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCACCTCAGGAATCACA
GCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACT
GTAAATCCCGGGACATCATTGGTAACCATCTGCTGTTCGGCGGAGGGACTAA
GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:444)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPRQAPILVIYGKNNRPS
GIPDRFSGSTSGITASLTITGAQAEDEADYYCKSRDIIGNHLLFGGGTKLTVL (SEQ
ID NO:445)

圖3RR

20A5.2

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGCGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCCTCAGTAGCTATGGCATGCA
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTCATATGG
TATGATGGAAGTAACAAATACTATGCAGCCTCCGTGAAGGGCCGATTCACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAG
AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGTGGTTCGGGGAGT
CATCGCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCA
CCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO:446)

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVQLVASGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSSYGMHWVRQAPGQGLEWVAVIW
YDGSNKYYAASVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGSGSH
RYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:447)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACA
GTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAACCTATTATGCAAGCTGGT
ACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCCTATTCTTGTCATCTATGGTAAAAACAA
CCGGCCCTCAGGGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCACCTCAGGAATCACA
GCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACT
GTAAATCCCGGGACATCATTGGTAACCATCTGCTGTTCGGCGGAGGCACTAA
GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:448)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPRQAPILVIYGKNNRPS
GIPDRFSGSTSGITASLTITGAQAEDEADYYCKSRDIIGNHLLFGGGTKLTVL (SEQ
ID NO:449)

圖3SS

20E5.1 – 形式1 (vI)

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTGCAAGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGC
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATG
GTATGATGGAGGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCATC
ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAGCACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA
GAGCCGAGGACACGGCTGTTTATTATTGTGCGAGGTCAGTGGCTGGTTACCA
TTATTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCGCC
TCA3' (SEQ ID NO:450)

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVQVVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIW
YDGGNKYYADSVKGRSIISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSVAGYHY
YYGMDVWGQGTTVTVAS (SEQ ID NO:451)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGA
TCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTC
TCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAACCCCCCAAACTCATGATTTATGAGG
TCAGTAATCGGCCCTCAGGGATTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
AACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATT
ATTTCTGCAGCTCATATACAAGCACCAGCATGGTCTTCGGCGGAGGGACCAA
GCTGGCCGTCCTA3' (SEQ ID NO:452)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKPPKLMIYEVSN
RPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSTSMVFGGGTKLAVL
(SEQ ID NO:453)

圖3TT

20E5.1 – 形式2 **(v2)**

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTGCAAGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGC
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATG
GTATGATGGAGGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCATC
ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAGCACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA
GAGCCGAGGACACGGCTGTTTATTATTGTGCGAGGTCAGTGGCTGGTTACCA
TTATTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCGCC
TCA3' (SEQ ID NO:454)

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVQVVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIW
YDGGNKYYADSVKGRSIISRDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSVAGYHY
YYGMDVWGQGTTVTVAS (SEQ ID NO:455)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACA
GTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAGGCTATTATGCAAGCTGGT
ACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCCTGTACTTGTCATCTATGGTAAAAACAA
CCGGCCCTCAGGGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCACGTCAGGAAACACA
GCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACT
GTAACTCCCGGGACAACATTGGTGACCATCTGGTGTTCGGCGGAGGGACCAA
GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:456)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRGYYASWYQQKPRQAPVLVIYGKNNRP
SGIPDRFSGSTSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDNIGDHLVFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO:457)

圖3UU

8A3.1

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGTAGCTATTGGATGAG
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAGCATAAA
ACAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACC
ATCTCCAGAGACAACGCCAGGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA
GAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCTTGTATTAATGGT
GTATGATATAGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC
ACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO:458)

重鏈可變區之胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVASIKQ
DGSEKYYVDSVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLVLMVYD
IDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:459)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGC
CGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATAC
AACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGA
TCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGT
GGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATG
TTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTAGAGATCAAA3' (SEQ ID NO:460)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLG
SNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEI
K (SEQ ID NO:461)

圖3VV

11F1.1

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGTAACTATTGGATGAG
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAGCATAAA
ACAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCGCC
ATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGA
GAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCTTGTACTAATGGT
GTATGATATAGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC
ACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO:462)

重鏈可變區之胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMSWVRQAPGKGLEWVASIKQ
DGSEKYYVDSVKGRFAISRDNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDLVLMVYD
IDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:463)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCTGTCACCCCTGGAGAGC
CGGCCTCCATCTCTTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGGTAC
AACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGA
TCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGT
GGATCAGGCACACATCTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATG
TTGGAGTTTATTACTGCATGCAAACTCTACAAACTCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA3' (SEQ ID NO:464)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLG
SNRASGVPDRFSGSGSGTHLTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLQTPLTFGGGTKVEI
K (SEQ ID NO:465)

圖3WW

12H11.1

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGCCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGC
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATA
CTATGATGGAATTAATAAACACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACC
ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA
GAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGGGACTGGACTG
GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO:466)

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVAQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIYY
DGINKHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGLDWGQ
GTLVTVSS (SEQ ID NO:467)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAG
AGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACA
GTAAGAACTACTTAGTTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCT
GCTCATTTACTGGGCCTCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTG
GCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGA
AGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAACAATATTATAGTACTCCGTGGACGTTCG
GCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA3' (SEQ ID NO:468)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNSKNYLVWYQQKPGQPPKLLIY
WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPWTFGQGTK
VEIK (SEQ ID NO:469)

圖3XX

11H4.1

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTAGTAACTTTTGGATGAG
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAA
GCAAGATGGAAATGATAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACC
ATCTCCAGAGACAACGCCAAGAATTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA
GAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGTCAAACTGGGGATT
TGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA3' (SEQ ID NO:470)

重鏈可變區之胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFSNFWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQ
DGNDKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESNWGFAF
DIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO:471)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGG
GTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAAAACTGTAA
ACTGGTACCAGCAGTTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGTAA
TAATCGGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCA
CCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTAT
TACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCA
AGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:472)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSKTVNWYQQFPGTAPKLLIYSNNRRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNWVFGAGTKLTVL
(SEQ ID NO:473)

圖3YY

11H8.1

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTAGTAACTTTTGGATGAG
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAA
GCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACC
ATCTCCAGAGACAACGCCAAGAATTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA
GAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGTCAAACTGGGGATT
TGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA3' (SEQ ID
NO:474)

重鏈可變區之胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFSNFWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQ
DGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESNWGFAF
DIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO:475)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGG
GTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAAAACTGTAA
ACTGGTACCAGCAGTTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGTAA
TAATCGGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCA
CCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTAT
TACTGTGCAACATGGGATGACAGACTGAATTGGGTGTTCGGCGCAGGGACCA
AGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:476)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSKTVNWYQQFPGTAPKLLIYSNNRRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDRLNWVFGAGTKLTVL
(SEQ ID NO:477)

圖3ZZ

11G1.5

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTGCTGGTGAAACCCACAGAGACC
CTCACGCTGACCTGCACCGTCTCTGGGTTCTCACTCAGCAATGTTAGAATGGG
TGTGAGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCACAC
ATTTTTTCGAATGACGAAAATTCCTACAGAACATCTCTGAAGAGCAGGCTCA
CCATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGTGGTCCTTACCATGACCAACAT
GGACCCTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGATAGTGGGAGCTACA
ACGGATGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTC
A3' (SEQ ID NO:478)

重鏈可變區之胺基酸序列：

QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNVRMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFS
NDENSYRTSLKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYYCARIVGATTDDAF
DIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO:479)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACG
GCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGT
ACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCGA
CCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACG
GCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTTTTACT
GTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCCTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAA
GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:480)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRP
SGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADFYCQVWDSSSDPVVFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO:481)

圖3AAA

8A1.2

重鏈可變區之核苷酸序列：

5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAACTATTGGATGAC
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAGCATAAA
GCAAGATGGAAGTGAGAGATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACC
ATCTCCCGAGACACCGCCAAGAACTCTCTGTATCTCCAAATGAACAGCCTGC
GAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACCTCTTGTACTAATGGT
GTATGCTCTACACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCACGGGACC
ACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO:482)

重鏈可變區之胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMTWVRQAPGKGLEWVASIKQ
DGSERYYVDSVKGRFTISRDTAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLVLMVYA
LHYYYYGMDVWGHGTTVTVSS (SEQ ID NO:483)

輕鏈可變區之核苷酸序列：

5'GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGC
CGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATAC
AACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGA
TCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGT
GGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATG
TTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA3' (SEQ ID NO:484)

輕鏈可變區之胺基酸序列：

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLG
SNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEI
K (SEQ ID NO:485)

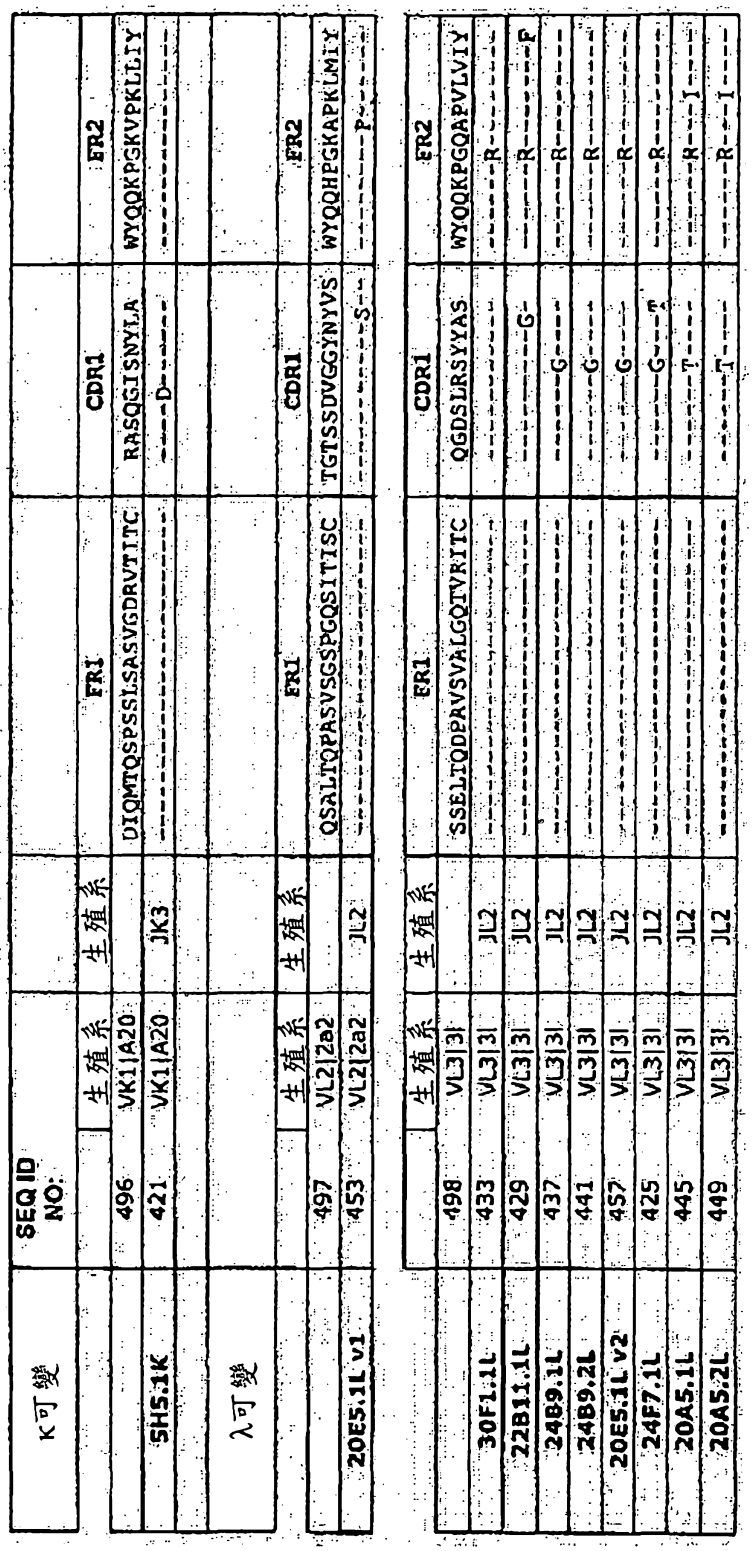
圖3BBB

重鏈可變	SEQ ID NO:					
		生殖系	生殖系	FR1	CDR1	FR2
	493	VH1|1-02		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTGYYMH	WVRQAPGQGLEWMG
5H5.1G	419	VH1|1-02	JH6	---V----------	--------I-	----------
		生殖系	生殖系	FR1	CDR1	FR2
	494	VH3|3-33		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	GFTFSSYGMH	WVRQAPGKGLEWVA
24B9.1G	435	VH3|3-33	JH4	----------	----------	----------
		生殖系	生殖系	FR1	CDR1	FR2
	495	VH3|3-33		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	GFTFSSYGMH	WVRQAPGKGLEWVA
24F7.1G	423	VH3|3-33	JH5	----------	----------	----------
22B11.1G	427	VH3|3-33	JH6	----------	--------L-	----------
20A5.1G	443	VH3|3-33	JH6	----------S------	----------	----------
20A5.2G	447	VH3|3-33	JH6	-----A----------	---L------	-------Q------
30F1.1G	431	VH3|3-33	JH6	----------S----------	----RN----	----------
20E5.1GV1	451	VH3|3-33	JH6	---V----------	-----N----	----------
24B9.2G	439	VH3|3-33	JH6	---V----------G---------	-----N----	----------

圖3CCC

重鏈可變	SEQ ID NO:	CDR2	FR3	CDR3	FR4
	493	WINPNSGGTNYAQKFQG	RVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR		
5H5.1G	419	----H---A-------	----------	GNWNYDYYGMDV	WGQGTTVTVSS
		CDR2	FR3	CDR3	FR4
	494	VIWYDGSNKYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR		
24B9.1G	435	----------	----------V-	DRGLDWGQGTLVTVSS	
		CDR2	FR3	CDR3	FR4
	495	VIWYDGSNKYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR		
24F7.1G	423	-------T--------	-S----------	SVAGYHYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
22B11.1G	427	---L------------	-S----------	SVAGYHYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
20A5.1G	443	-------Y-D------	-S----------	SVAGYHYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
20A5.2G	447	----------A-----	----------	GGGSGSHRYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
30F1.1G	431	---F------------	-S----------L----------	SVAGYHYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
20E5.1GV1	451	------G---------	-SI------S----------	SVAGYHYYYGMDV	WGQGTTVTVAS
24B9.2G	439	-------S--------	-S----------V----------	SVAGYHYYYGMCV	WGQGTTVTVSS

圖 3DD



κ可變	SEQ ID NO:	生殖系	生殖系	FR1	CDR1	FR2
	496	VK1|A20		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQGISNYLA	WYQQKPGKVPKLLIY
5H5.1K	421	VK1|A20	JK3	----------	----D-----	----------
λ可變						
		生殖系	生殖系	FR1	CDR1	FR2
	497	VL2|2a2		QSALTQPASVSGSPGQSITISC	TGTSSDVGGYNYVS	WYQQHPGKAPKLMIY
20E5.1L v1	453	VL2|2a2	JL2	----------	----------S---	----------P----

	生殖系	生殖系	FR1	CDR1	FR2
	498	VL3|3l	SSELTQDPAVSVALGQTVRITC	QGDSLRSYYAS	WYQQKPGQAPVLVIY
30F1.1L	433	VL3|3l	JL2	----------	------R-------
22B11.1L	429	VL3|3l	JL2	----------G-	------R-------P
24B9.1L	437	VL3|3l	JL2	------G-----	------R--------
24B9.2L	441	VL3|3l	JL2	------G-----	------R--------
20E5.1L v2	457	VL3|3l	JL2	------G-----	------R--------
24F7.1L	425	VL3|3l	JL2	------G---T-	------R--------
20A5.1L	445	VL3|3l	JL2	------T-----	------R---I----
20A5.2L	449	VL3|3l	JL2	------T-----	------R---I----

圖 3EE

κ可變	SEQ ID NO:				
		CDR2	FR3	CDR3	FR4
	496	AASTLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC		
5H5.1K	421	-------	----------F-	QRYQIAPFT	FGPGTKVDIK
λ_可變					
		CDR2	FR3	CDR3	FR4
	497	EVSNRPS	GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC		
20E5.1L v1	453	-------	-I----------F-	SSYTSTSMV	FGGGTKLAVL

		CDR2	FR3	CDR3	FR4
	498	GKNNRPS	GIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC		
30F1.1L	433	-------	-----I---T----------	KSRDIIGDHLV	FGGGTKLTVL
22B11.1L	429	-------	---------T----------	NSRDIIGDHLL	FGGGTKLTVL
24B9.1L	437	-------	---------T----------	KSRDSSGDHLV	FGGGTKLTVL
24B9.2L	441	-------	---------T----------	KSRDSSGDHLV	FGGGTKLTVL
20E5.1L v2	457	-------	---------T----------	NSRDNIGDHLV	FGGGTKLTVL
24F7.1L	425	---Y---	---------T----------	NSRDSIGNHLV	FGGGTKLTVL
20A5.1L	445	-------	---------T--I--------	KSRDIIGNHLL	FGGGTKLTVL
20A5.2L	449	-------	---------T--I--------	KSRDIIGNHLL	FGGGTKLTVL

圖3FFF

	SEQ ID NO:				SEQ ID NO:		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
		生殖系	生殖系	FR1		CDR1		FR2	
	486	VH2|226		QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVS	506	GFSLSNARMGVS	507	WIRQPPGKALEWLA	509
11G1.5	479	VH2|226	JH3	----------	506	------V------	508	----------	509
		生殖系	生殖系	FR1		CDR1		FR2	
	487	VH3|307		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	510	GFTFSSYWMS	511	WVRQAPGKGLEWVA	514
11H8.1	475	VH3|307	JH3	----------	510	-L---NF---	512	----------	514
11H4.1	471	VH3|307	JH3	----------	510	-L---NF---	512	----------	514
8A3.1	459	VH3|307	JH6	----------	510	----------	511	----------	514
11F1.1	463	VH3|307	JH6	----------	510	-----N----	500	----------	514
8A1.2	483	VH3|307	JH6	----------	510	-----N---T	513	----------	514
		生殖系	生殖系	FR1		CDR1		FR2	
	488	VH3|3-33		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	515	GFTFSSYGMH	517	WVRQAPGKGLEWVA	518
12H11.1	467	VH3|3-33	JH4	----------A----------	516	----------	517	----------	518

圖 3GGG

	SEQ ID NO:		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
		CDR2		FR3		CDR3		FR4	
	486	HIFSNDEKSYSTSLKS	519	RLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYYCARI	521				
11G1.5	479	-------N--R-----	520	----------	521	VGATTDDAFDI	522	WGQGTMVTVSS	523
		CDR2		FR3		CDR3		FR4	
	487	NIKQDGSEKYYVDSVKG	526	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	529				
11H8.1	475	----------	526	----------	529	ESNWGFAFDI	533	WGQGTMVTVSS	523
11H4.1	471	------ND----------	527	----------	529	ESNWGFAFDI	533	WGQGTMVTVSS	523
8A3.1	459	S----------	501	---------R----------	530	DLVLMVYDIDYYYYGMDV	502	WGQGTTVTVSS	524
11F1.1	463	S----------	501	--A---------T----------	531	DLVLMVYDIDYYYYGMDV	502	WGQGTTVTVSS	524
8A1.2	483	S-------R----------	528	-------T----------	532	PLVIMVYALHYYYYGMDV	534	WGHGTTVTVSS	525
		CDR2		FR3		CDR3		FR4	
	488	VIWYDGSNKYYADSVKG	535	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	537				
12H11.1	467	--Y---I--H-------	536	----------	537	DRGLD	538	WGQGTLVTVSS	539

圖 3HHH

	SEQ ID NO:				SEQ ID NO:		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
		生殖系	生殖系	FR1		CDR1		FR2	
	489	VK2|A19		DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	540	RSSQSLLHSNGYNYLD	503	WYLQKPGQSPQLLIY	541
8A1.2	485	VK2|A19	JK4	----------	540	----------	503	----------	541
8A3.1	461	VK2|A19	JK4	----------	540	----------	503	----------	541
11F1.1	465	VK2|A19	JK4	----------	540	----------	503	----------	541
		生殖系	生殖系	FR1		CDR1		FR2	
	490	VK4|B3		DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	542	KSSQSVLYSSNNKNYLA	543	WYQQKPGQPPKLLIY	545
12H11.1	469	VK4|B3	JK1	----------	542	----------S----V	544	----------	545
		生殖系	生殖系	FR1		CDR1		FR2	
	491	VL1|1c		QSVLTQPPSASGTPGQRVTISC	546	SGSSSNIGSNTVN	547	WYQQLPGTAPKLLIY	549
11H4.1	473	VL1|1c	JL3b	----------	546	----------K---	548	----F----------	550
11H8.1	477	VL1|1c	JL3b	----------	546	----------K---	548	----F----------	550
		生殖系	生殖系	FR1		CDR1		FR2	
	492	VL3|3h		SYVLTQPPSVSVAPGKTARITC	551	GGNNIGSKSVH	553	WYQQKPGQAPVLVIY	554
11G1.5	481	VL3|3h	JL2	----------Q------	552	----------	553	----------V-	555

圖3III

	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	FR3	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:	FR4	SEQ ID NO:
	489	LGSNRAS	504	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	556				
8A1.2	485	-------	504	----------	556	MQALQTPLT	558	FGGGTKVEIK	559
8A3.1	461	-------	504	----------	556	MQALQTPLT	558	FGGGTKVEIK	559
11F1.1	465	-------	504	----------HL-	557	MQTLQTPLT	505	FGGGTKVEIK	559
		CDR2		FR3		CDR3		FR4	
	490	WASTRES	560	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	561				
12H11.1	469	-------	560	----------	561	QQYYSTPWT	562	FGQGTKVEIK	563
		CDR2		FR3		CDR3		FR4	
	491	SNNQRPS	564	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC	566				
11H4.1	473	---R---	565	----------	566	AAWDDSLNWV	567	FGAGTKLTVL	569
11H8.1	477	---R---	565	----------	566	ATWDDRLNWV	568	FGAGTKLTVL	569
		CDR2		FR3		CDR3		FR4	
	492	YDSDRPS	570	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC	572				
11G1.5	481	D------	571	----------F--	573	QVWDSSSDPVV	574	FGGGTKLTVL	575

図3JJJ

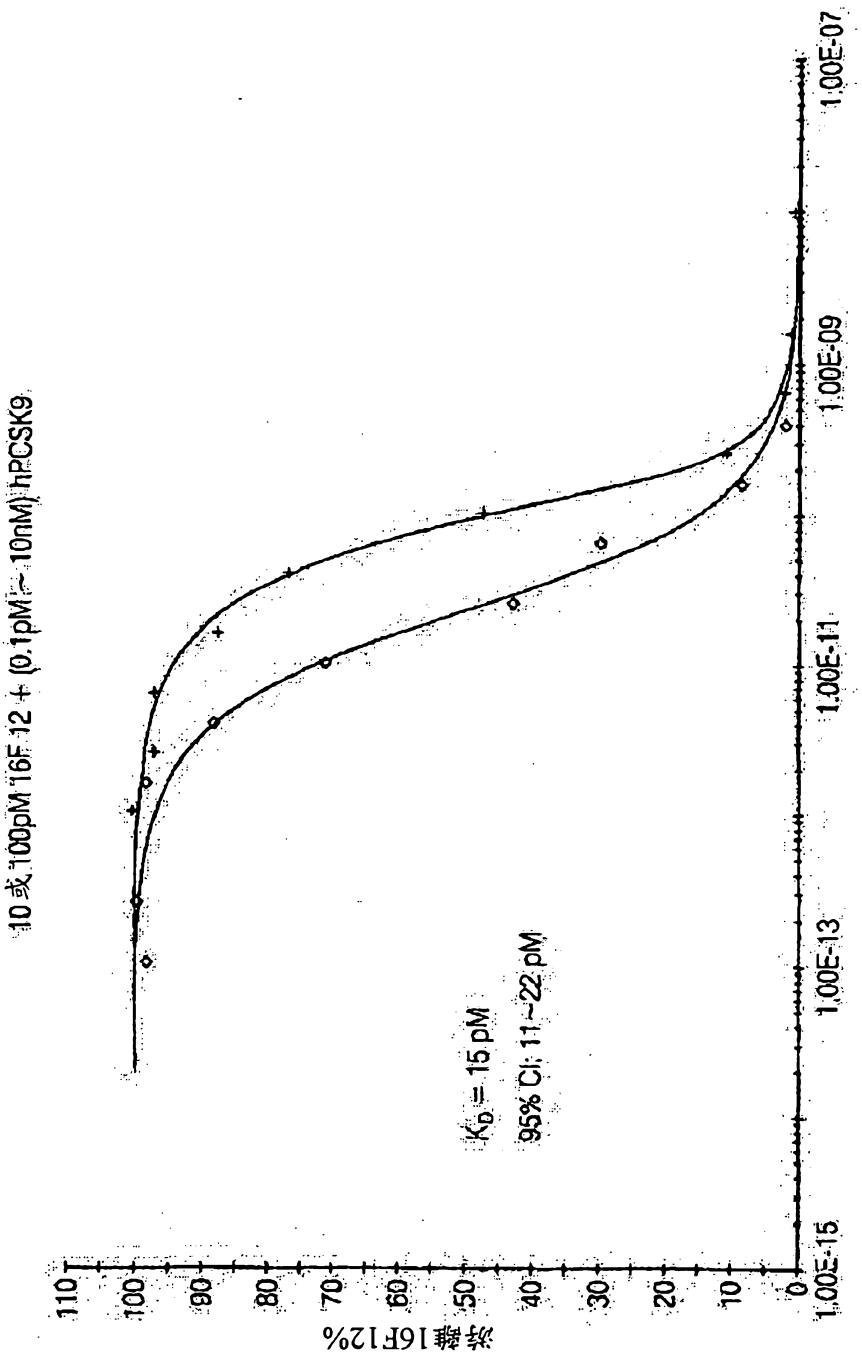

10或100pM 16F 12 + (0.1pM~10nM) hPCSK9
K_D = 15 pM
95% CI: 11~22 pM
游離16F12%
[hPCSK9] (M)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1.00E-15
1.00E-13
1.00E-11
1.00E-09
1.00E-07

圖 4A

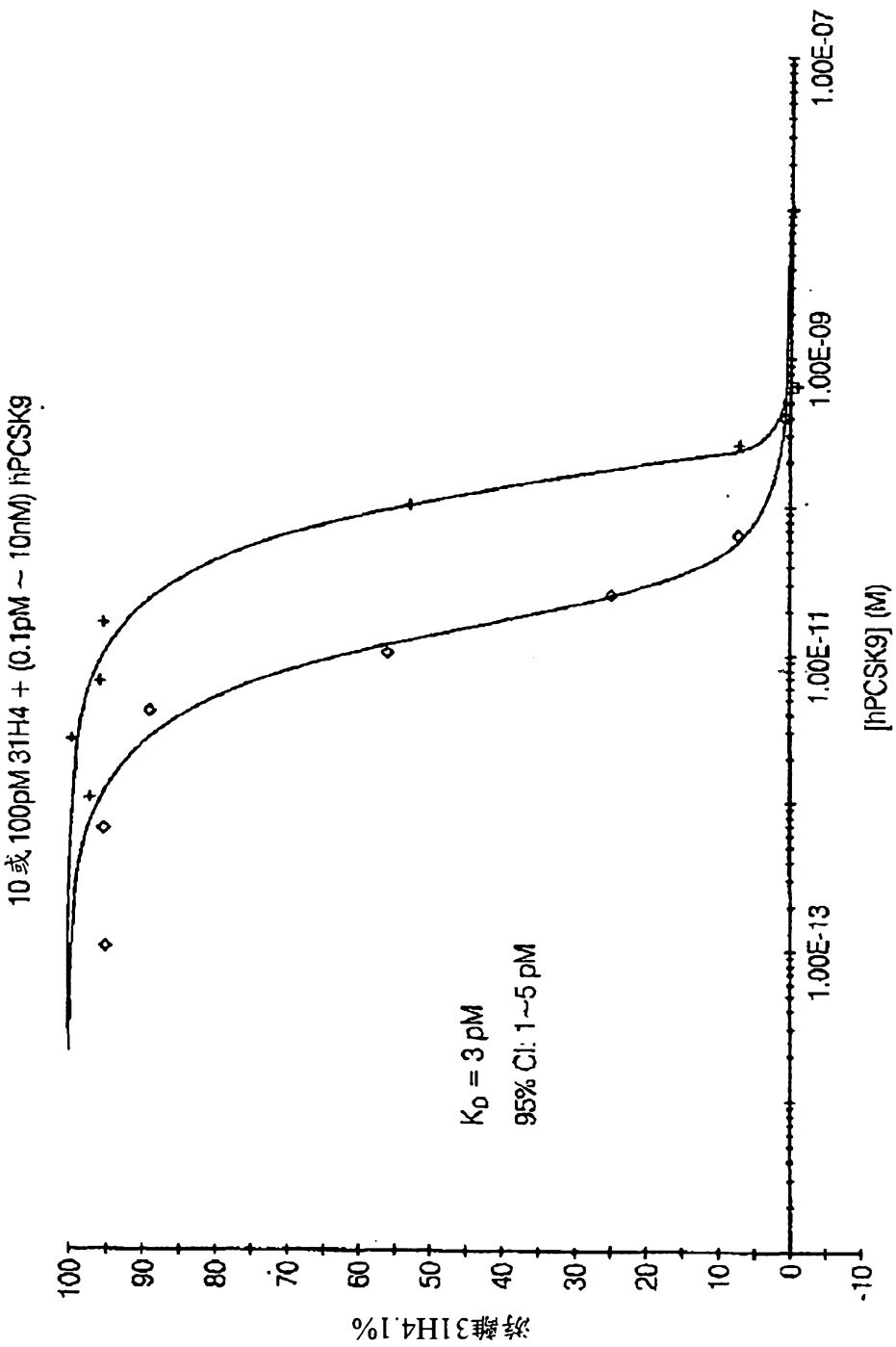

10或100pM 31H4 + (0.1pM ~ 10nM) hPCSK9
游離31H4.1%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
1.00E-13
1.00E-11
1.00E-09
1.00E-07
[hPCSK9] (M)
K_D = 3 pM
95% CI: 1~5 pM

圖 4B

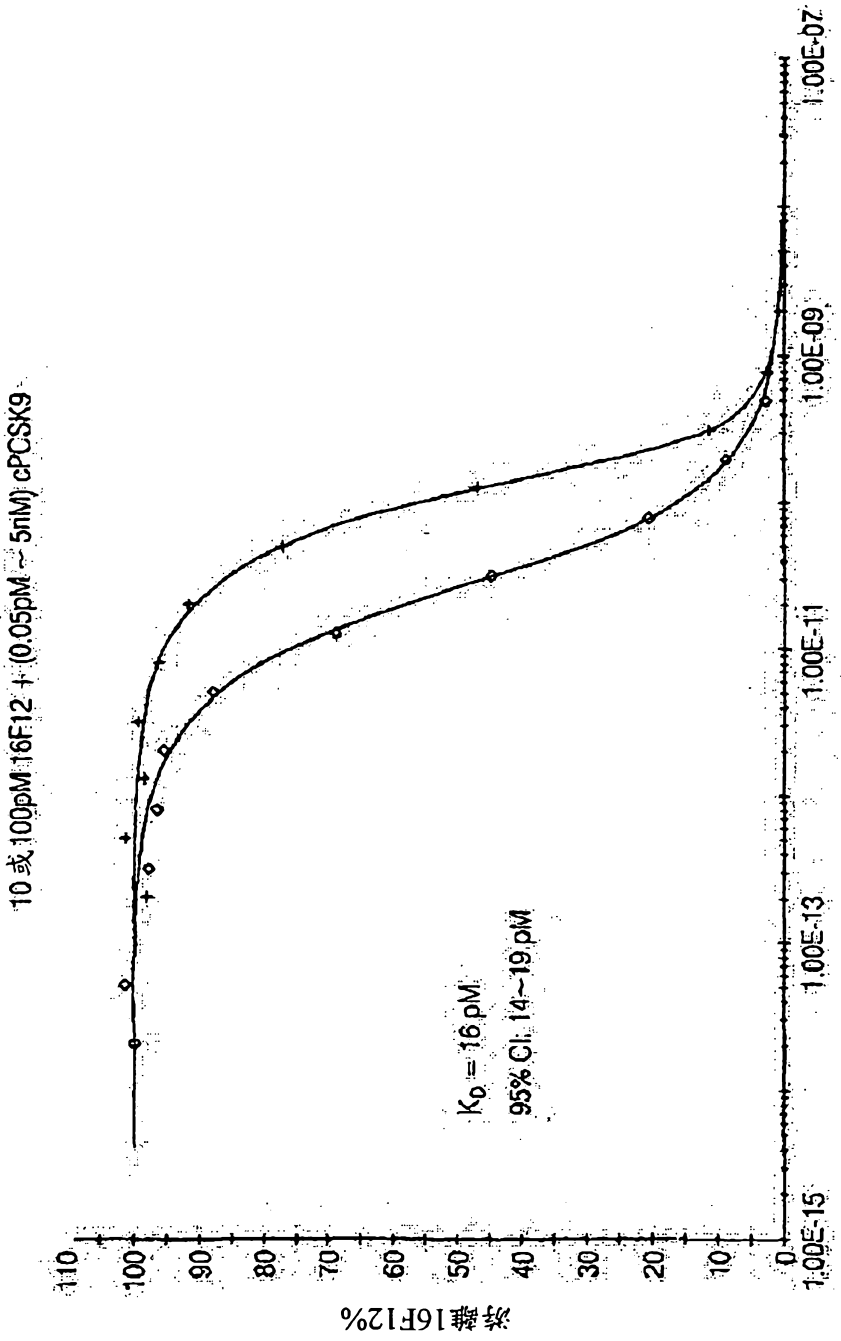

10 或 100pM 16F12 + (0.05pM ~ 5nM) cPCSK9
游離16F12%
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1.00E-15
1.00E-13
1.00E-11
1.00E-09
1.00E-07
[cPCSK9] (M)
K_D = 16 pM
95% CI: 14~19 pM

圖 4C

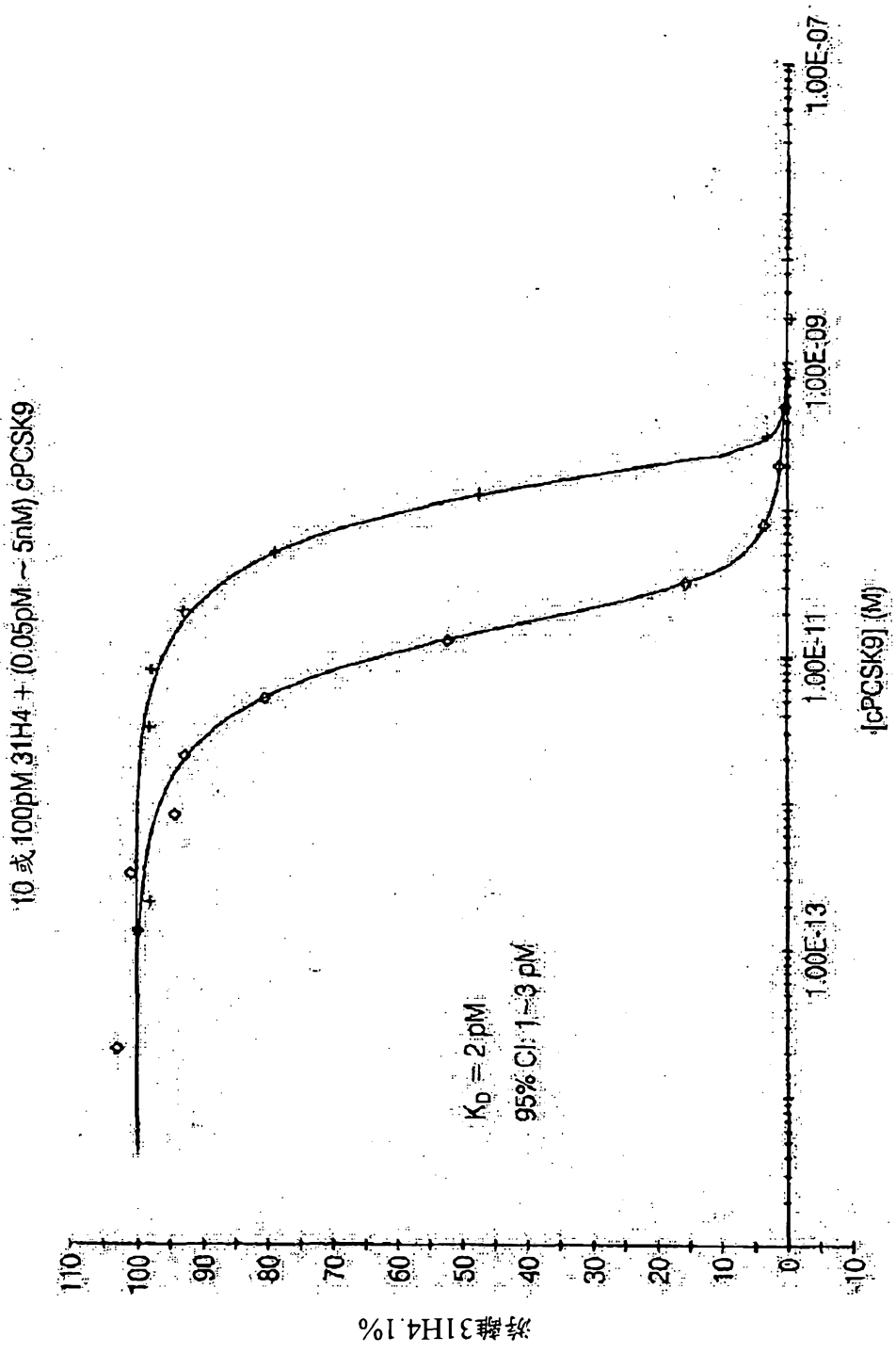

10 或 100pM 31H4 + (0.05pM ~ 5nM) cPCSK9
游離31H4 1%
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
1.00E-13
1.00E-11
1.00E-09
1.00E-07
[cPCSK9] (M)
K_D = 2 pM
95% CI: 1~3 pM

圖 4D

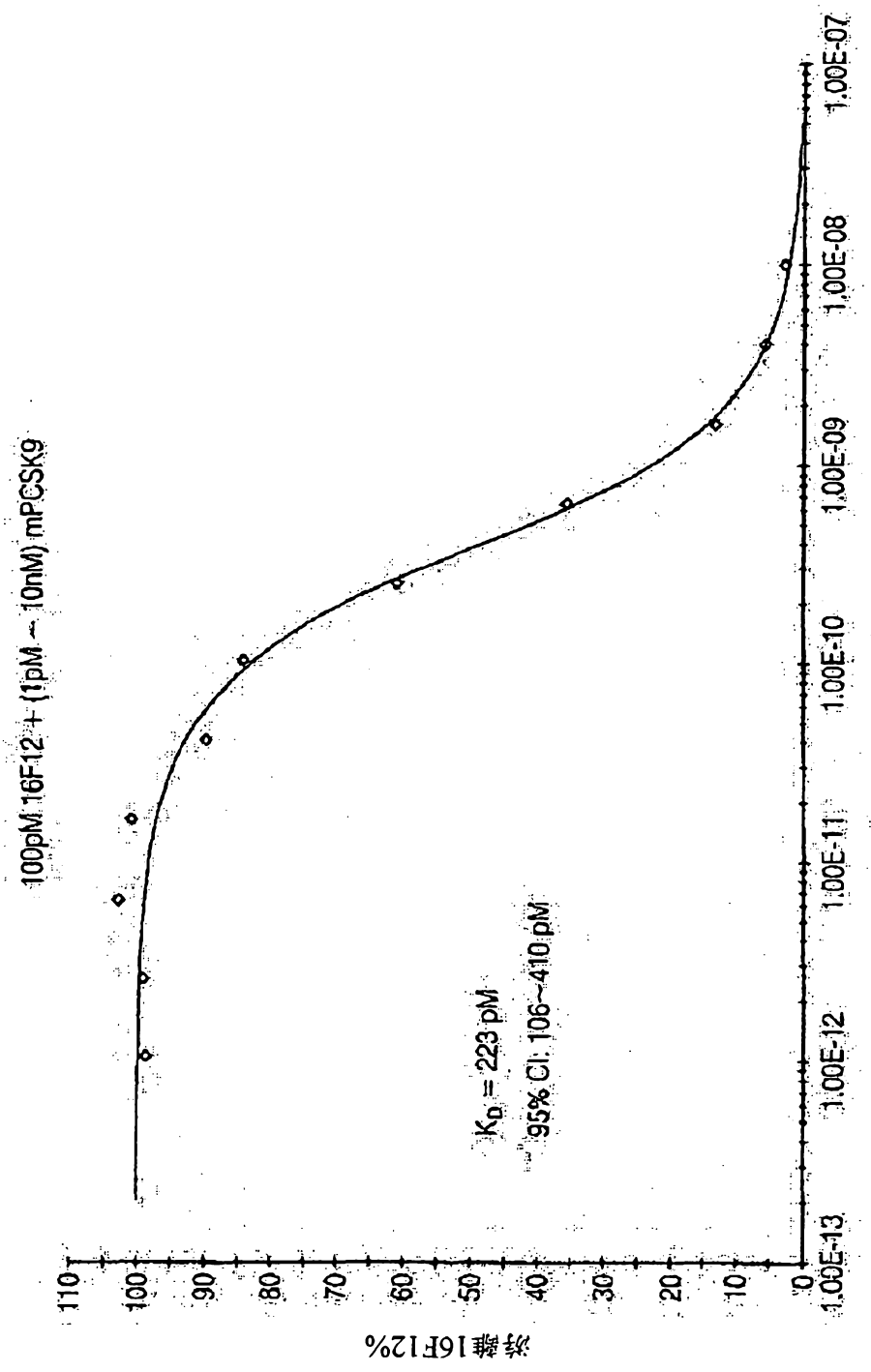

100pM 16F12 + (1pM ~ 10nM) mPCSK9
游離16F12%
[mPCSK9] (M)
K_D = 223 pM
95% CI: 106~410 pM
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1.00E-13
1.00E-12
1.00E-11
1.00E-10
1.00E-09
1.00E-08
1.00E-07

圖4E

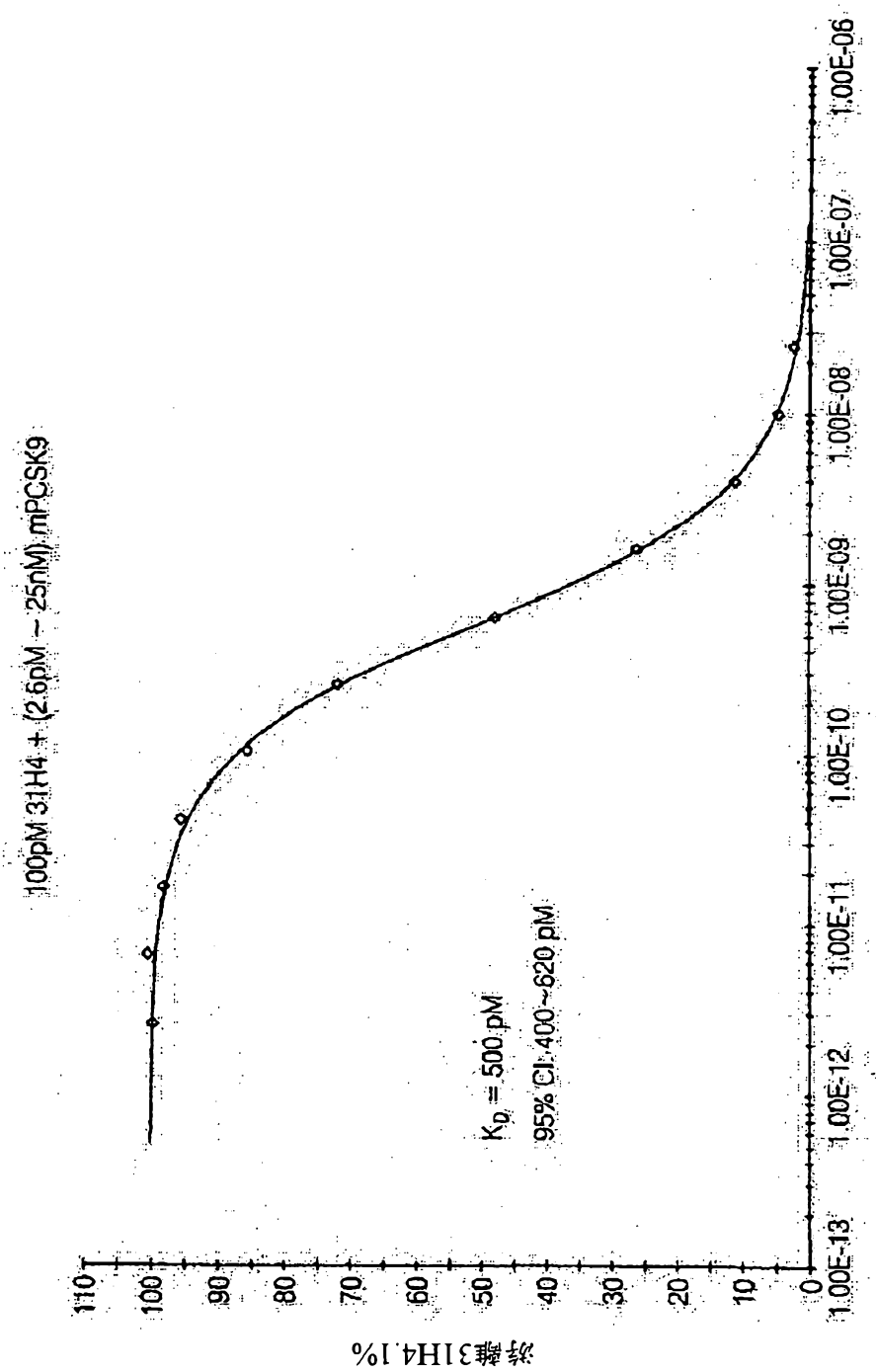

100pM 31H4 + (2.6pM ~ 25nM) mPCSK9
K_D = 500 pM
95% CI: 400~620 pM
游離31H4.1%
[mPCSK9] (M)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1.00E-13
1.00E-12
1.00E-11
1.00E-10
1.00E-09
1.00E-08
1.00E-07
1.00E-06

圖4F

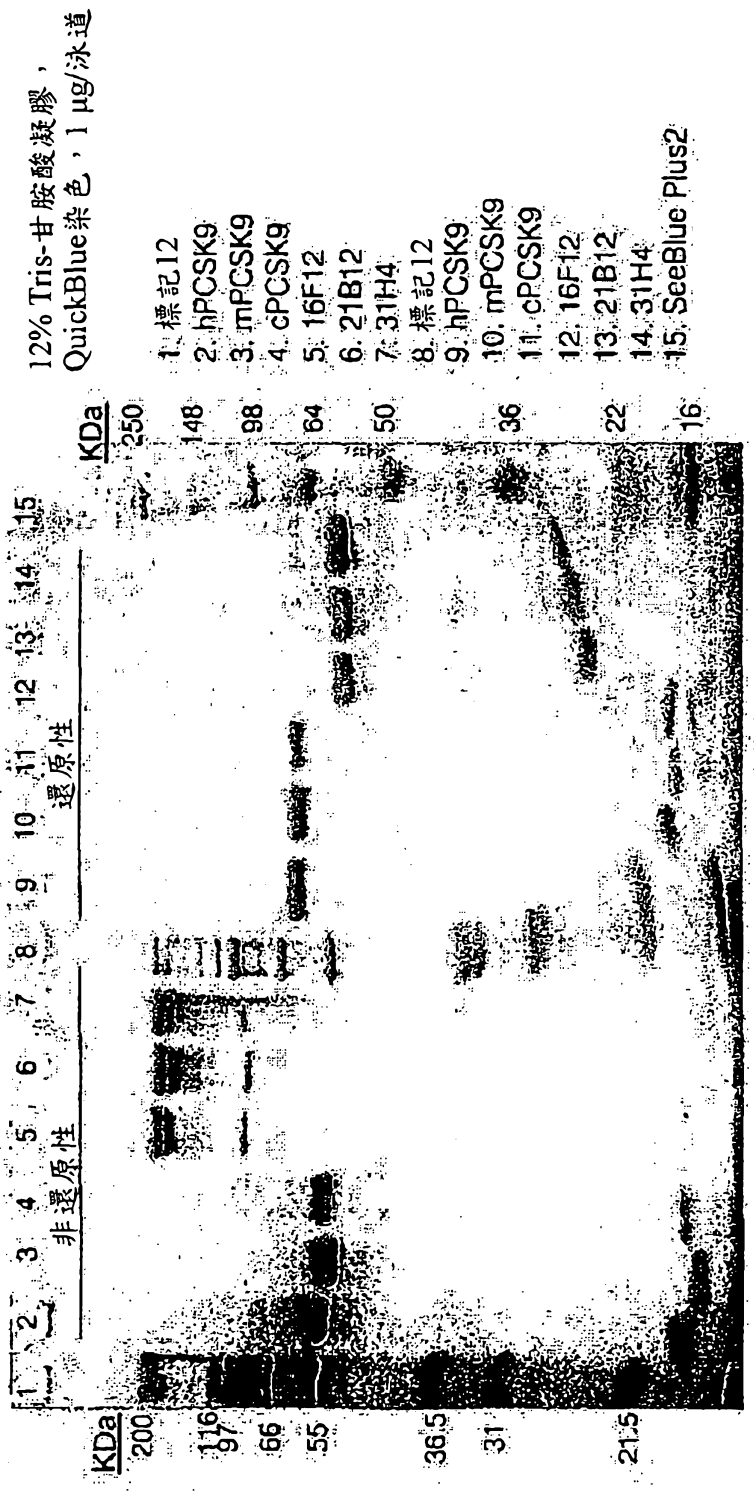

12% Tris-甘胺酸凝膠，
QuickBlue染色，1 μg/泳道
1. 標記12
2. hPCSK9
3. mPCSK9
4. cPCSK9
5. 16F12
6. 21B12
7. 31H4
8. 標記12
9. hPCSK9
10. mPCSK9
11. cPCSK9
12. 16F12
13. 21B12
14. 31H4
15. SeeBlue Plus2
非還原性
還原性
KDa
200
116
97
66
55
36.5
31
21.5
250
148
98
64
50
36
22
16

圖5A

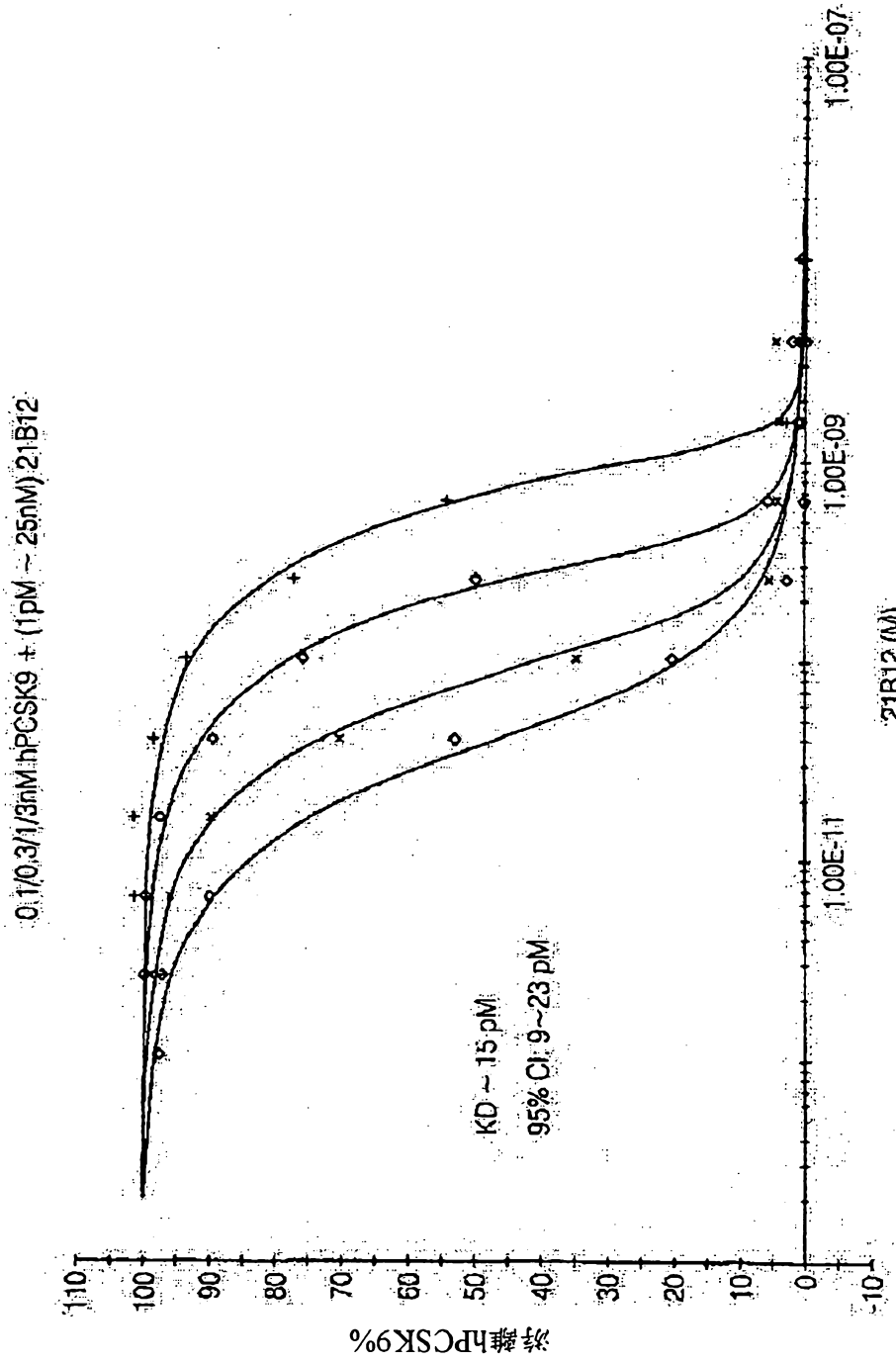

0.1/0.3/1/3nM hPCSK9 + (1pM ~ 25nM) 21B12
游離hPCSK9%
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
1.00E-11
1.00E-09
1.00E-07
21B12 (M)
KD ~ 15 pM
95% CI: 9~23 pM

圖5B

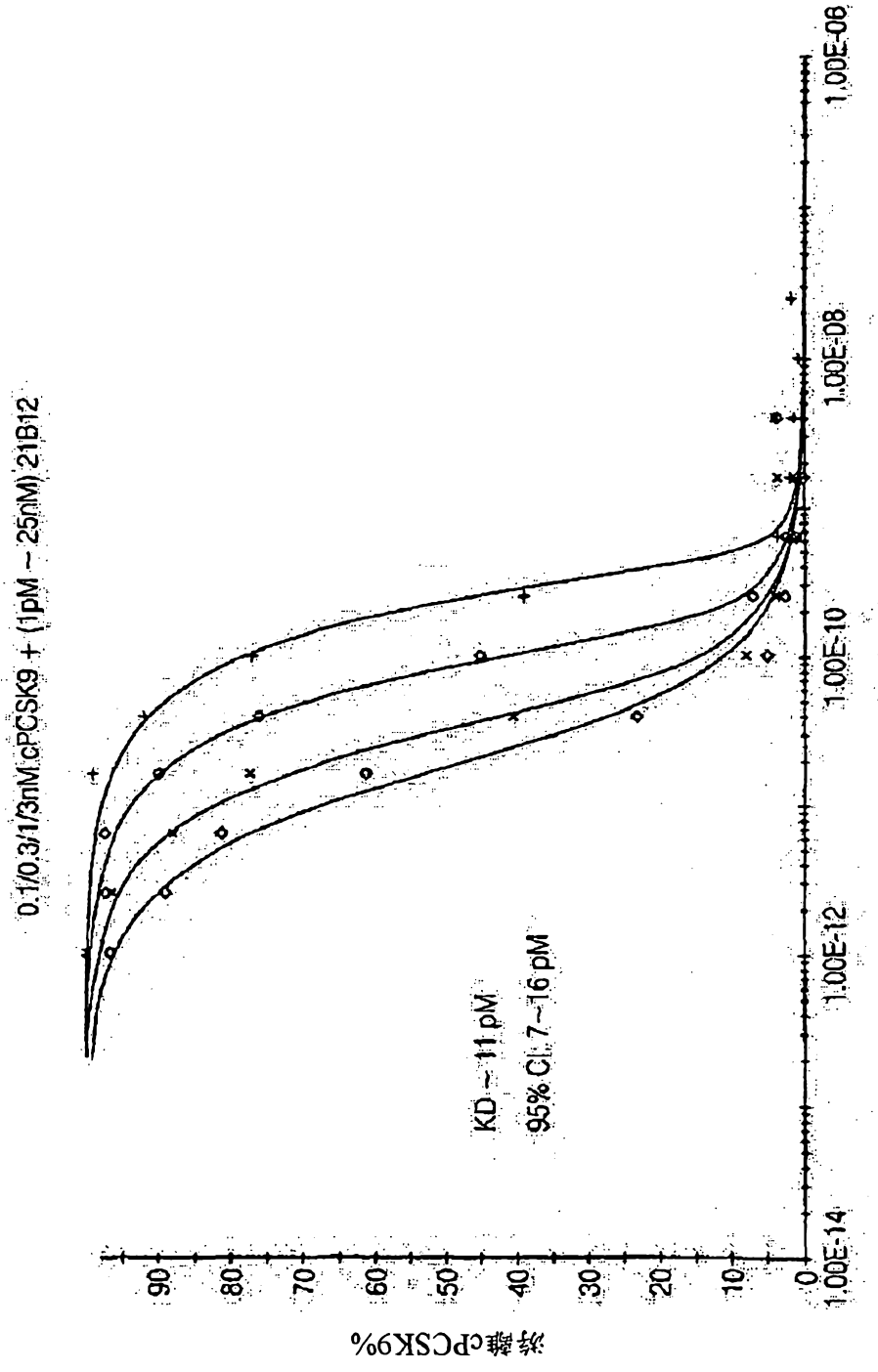

0.1/0.3/1/3nM cPCSK9 + (1pM ~ 25nM) 21B12
KD ~ 11 pM
95% CI: 7~16 pM
游離cPCSK9%
[21B12] (M)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
1.00E-14
1.00E-12
1.00E-10
1.00E-08
1.00E-06

圖5C

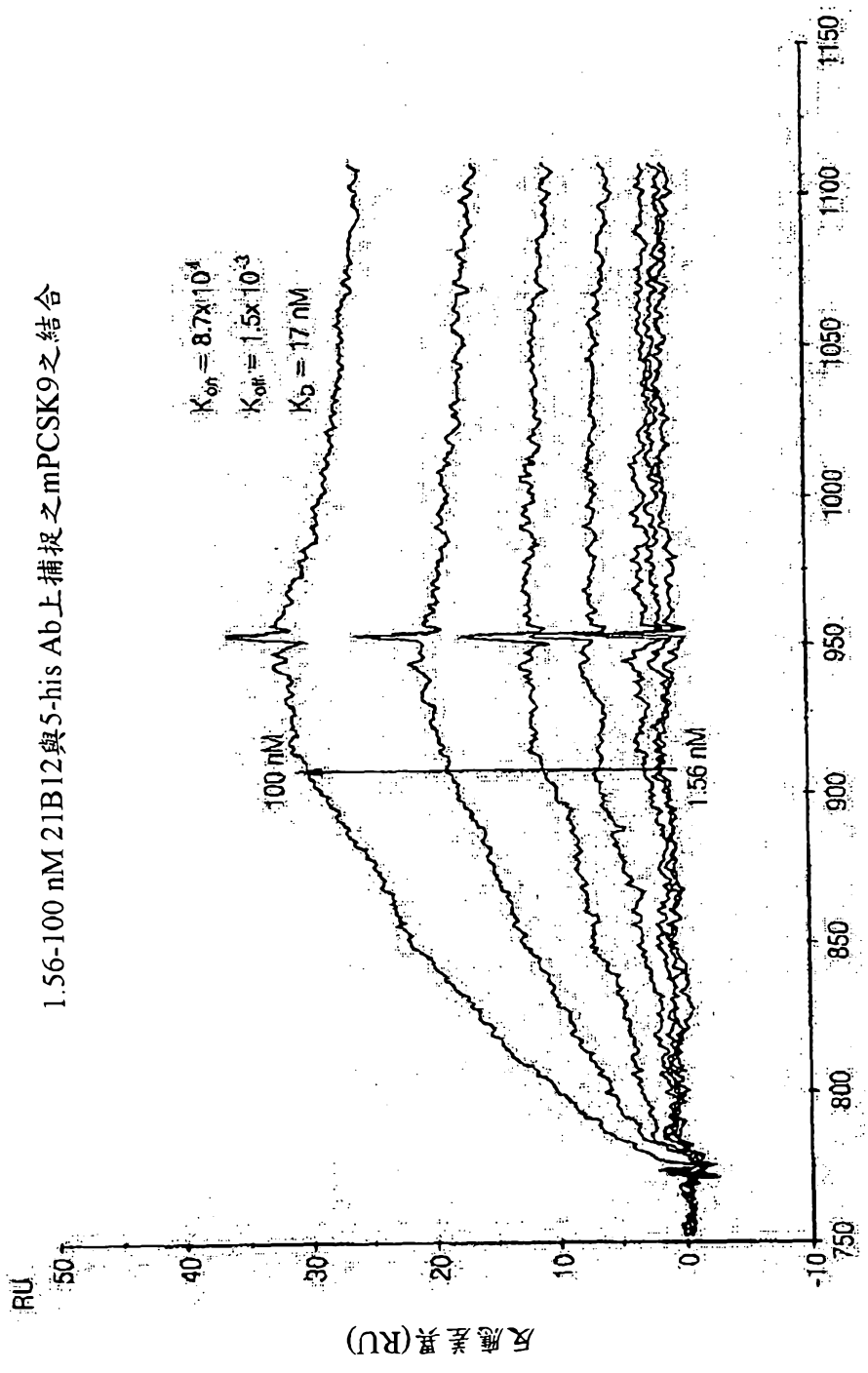

1.56-100 nM 21B12與5-his Ab上捕捉之mPCSK9之結合
RU
50
40
30
20
10
0
-10
750
800
850
900
950
1000
1050
1100
1150
時間(s)
反應差異(RU)
100 nM
1.56 nM
$K_{on} = 8.7x10^4$
$K_{off} = 1.5x\ 10^{-3}$
$K_D = 17$ nM

圖 5D

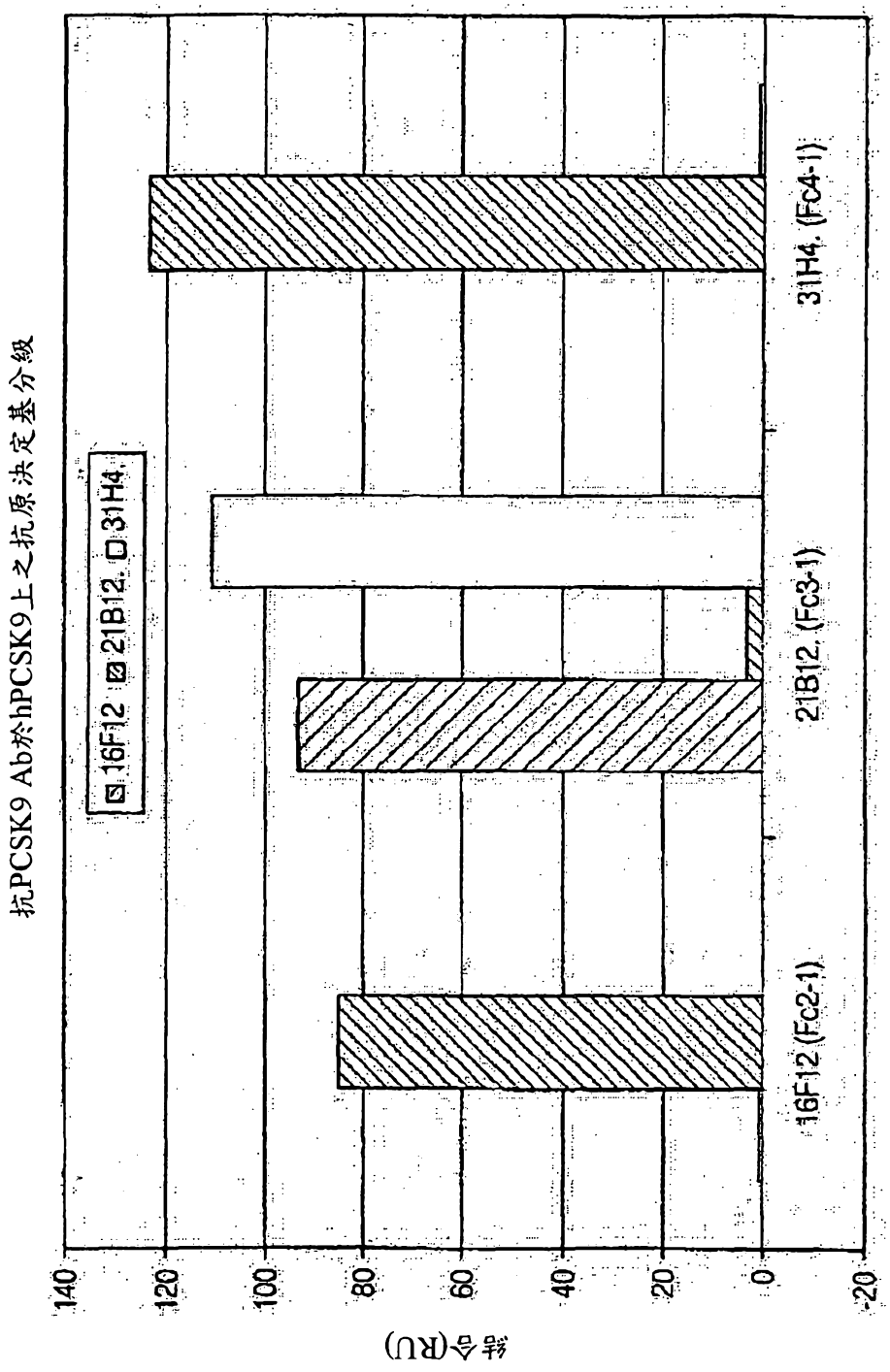

抗PCSK9 Ab於hPCSK9上之抗原決定基分級
16F12
21B12
31H4
結合(RU)
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
16F12 (Fc2-1)
21B12 (Fc3-1)
31H4. (Fc4-1)

圖5E

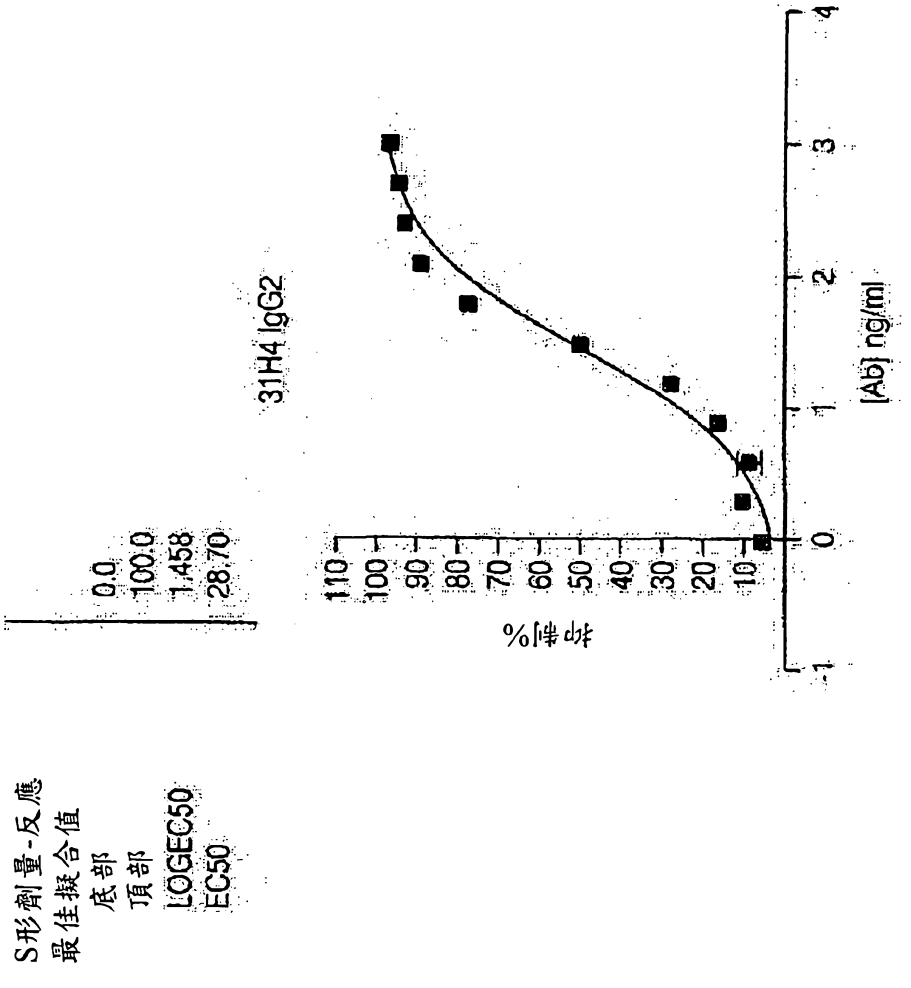

S形劑量-反應
最佳擬合值
底部
頂部
LOGEC50
EC50
0.0
100.0
1.458
28.70
31H4 IgG2
抑制%
[Ab] ng/ml
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
-1
0
1
2
3
4

圖6A

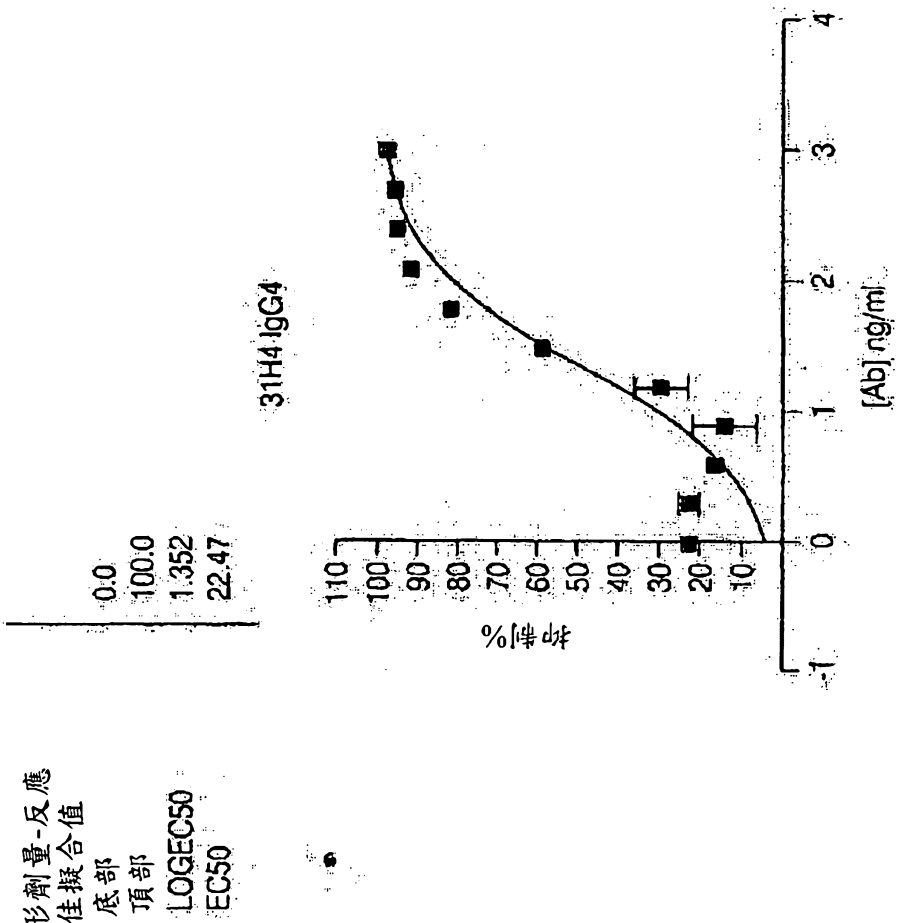

S形劑量-反應
最佳擬合值
底部
頂部
LOGEC50
EC50
0.0
100.0
1.352
22.47
31H4 IgG4
抑制%
[Ab] nM/ml
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
-1
0
1
2
3
4

圖6B

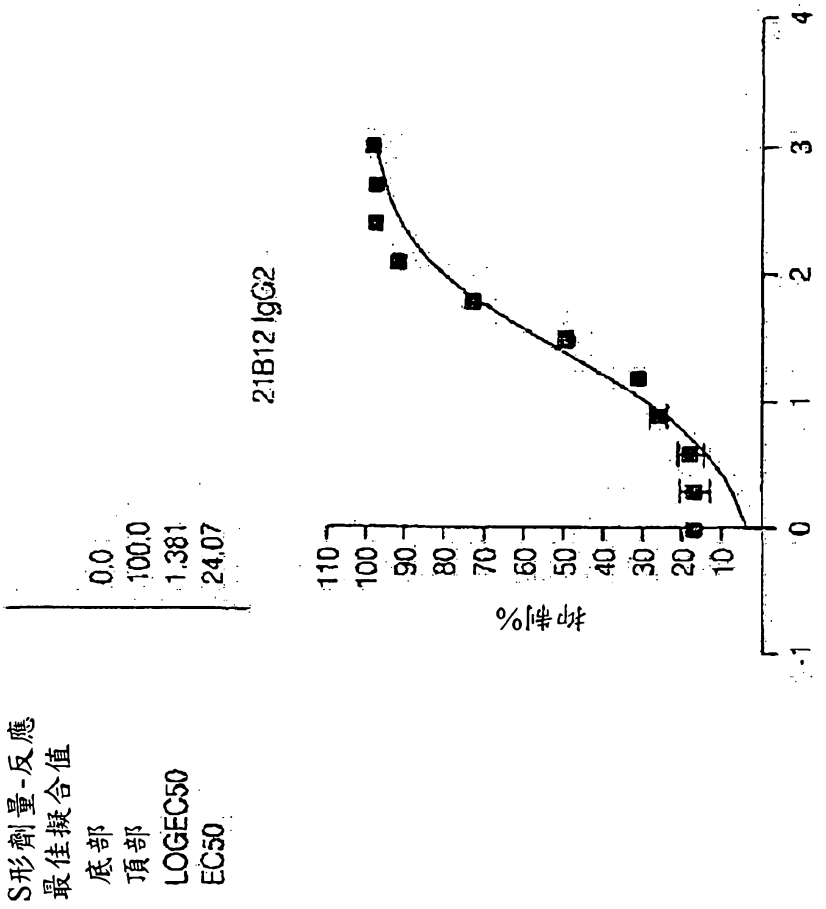

S形劑量-反應
最佳擬合值
底部
頂部
LOGEC50
EC50
0.0
100.0
1.381
24.07
21B12 IgG2
抑制%
[Ab] ng/ml

圖 6C

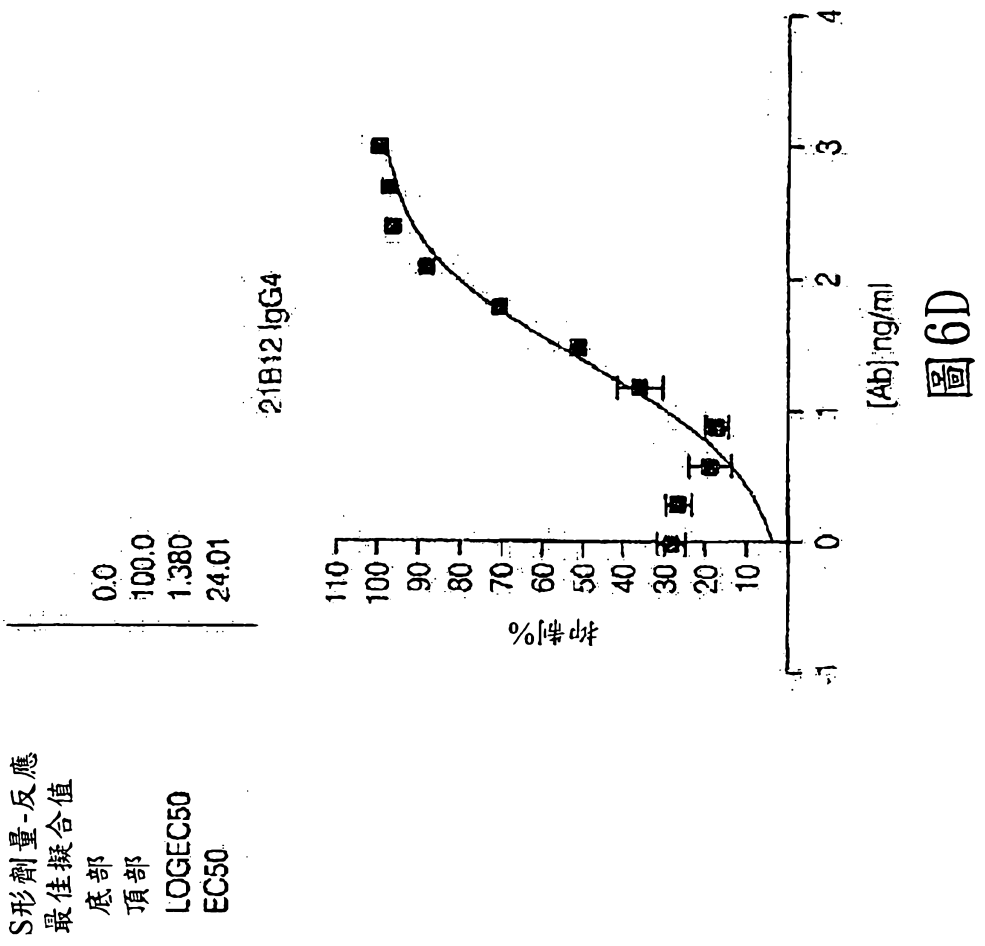

S形劑量-反應
最佳擬合值
底部
頂部
LOGEC50
EC50
0.0
100.0
1.380
24.01
21B12 IgG4
抑制%
[Ab] ng/ml

圖6D

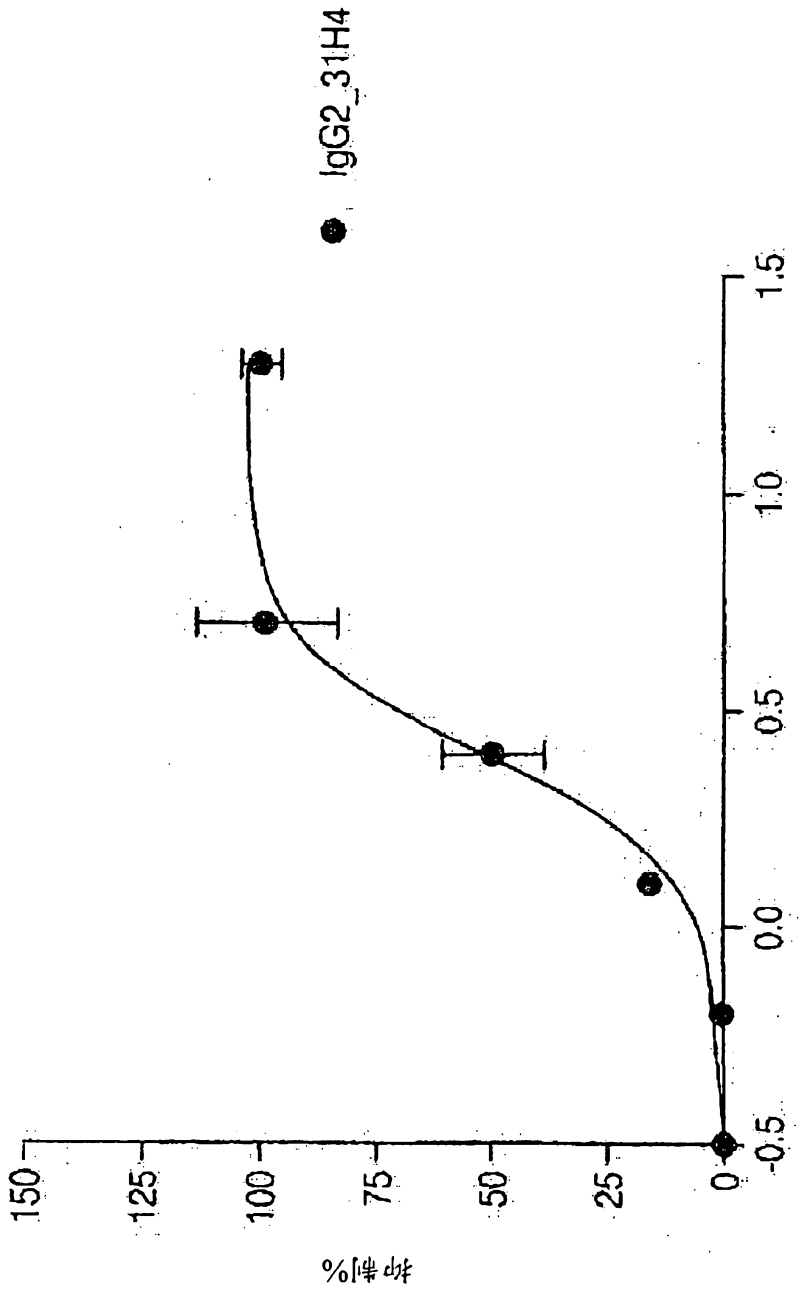


圖 7A

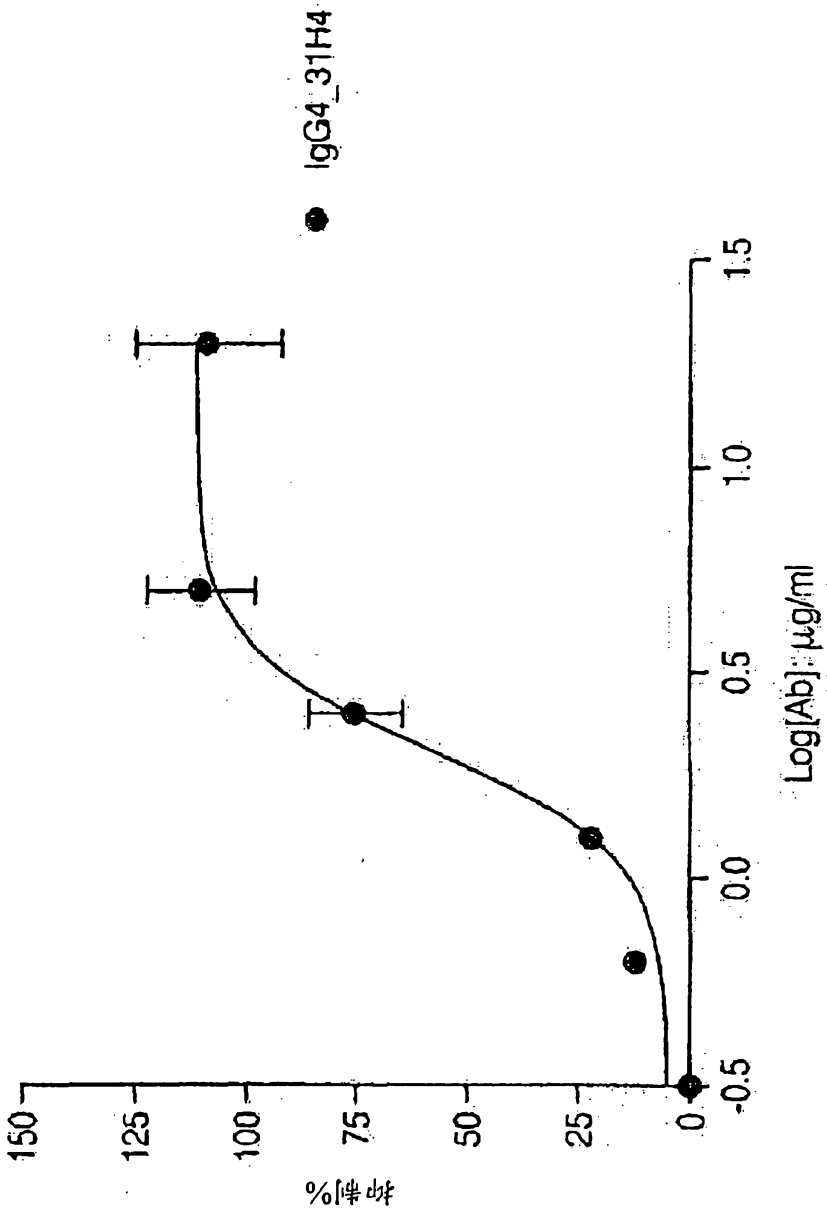


圖 7B

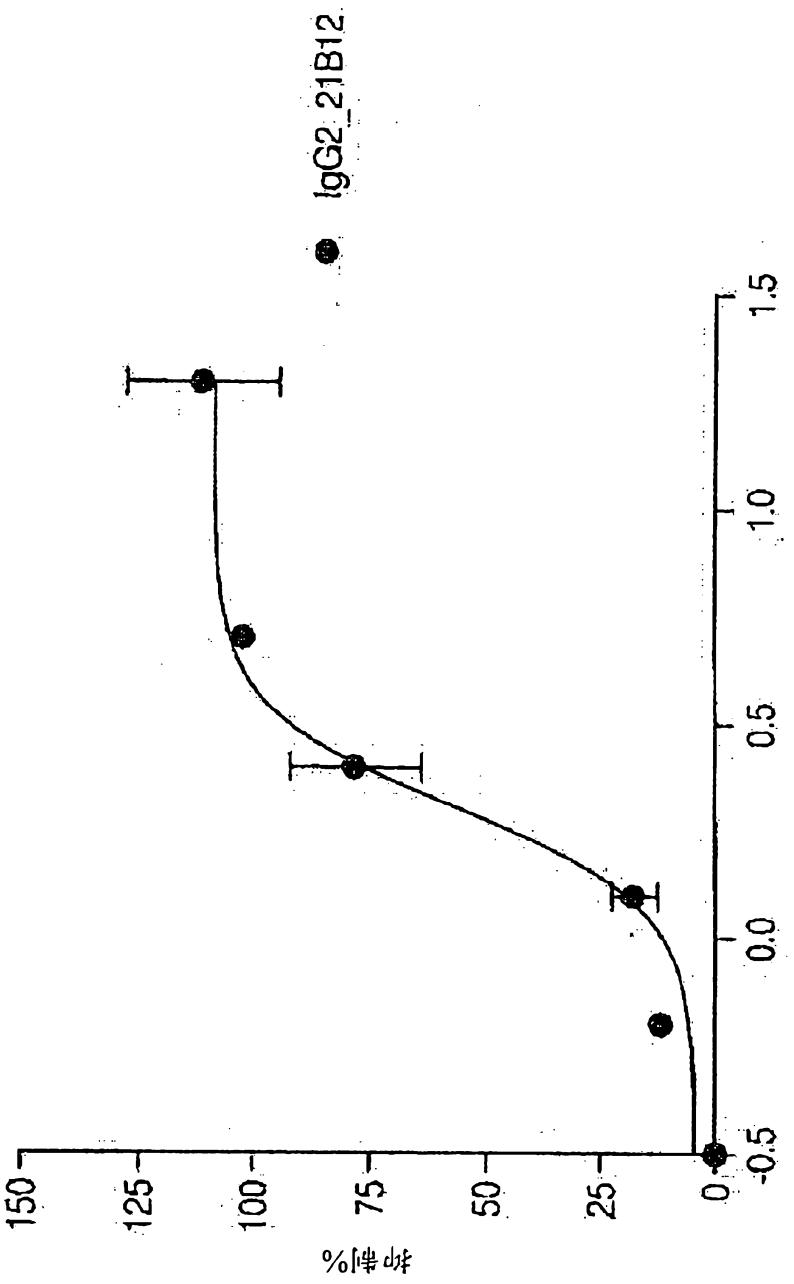


圖 7C

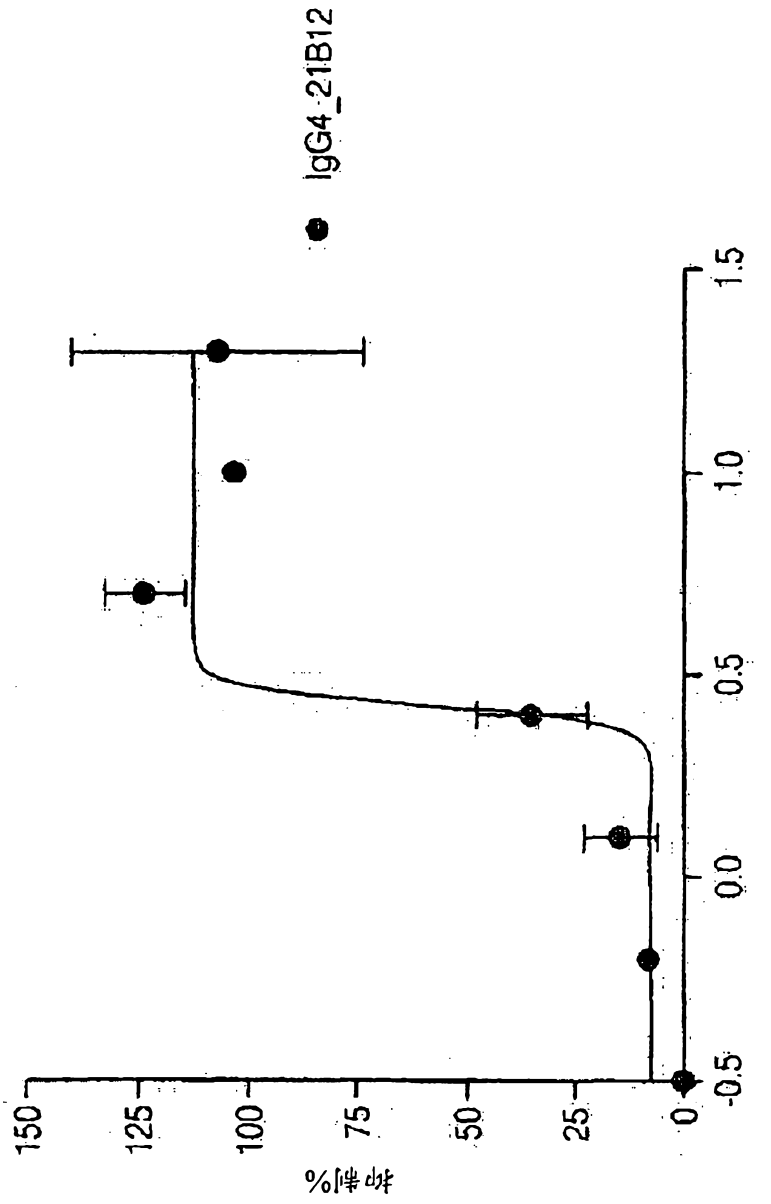


圖 7D

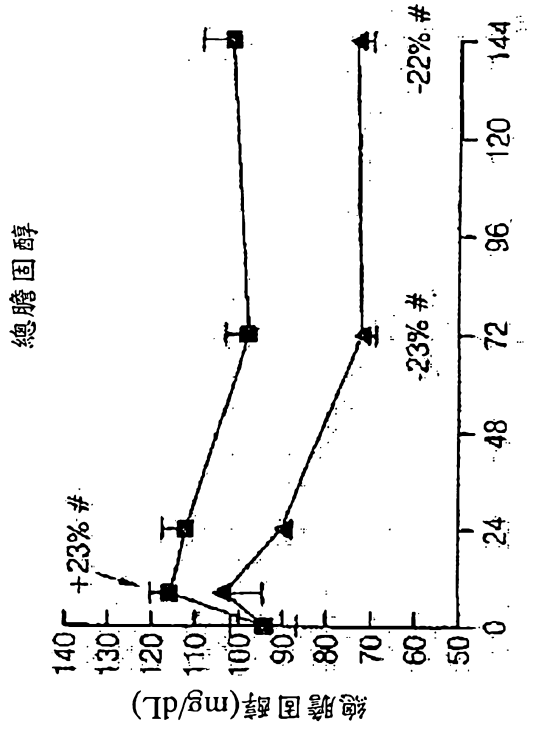

總膽固醇
總膽固醇(mg/dL)
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
24
48
72
96
120
144
時間(小時)
+23% #
-23% #
-22% #

圖8B

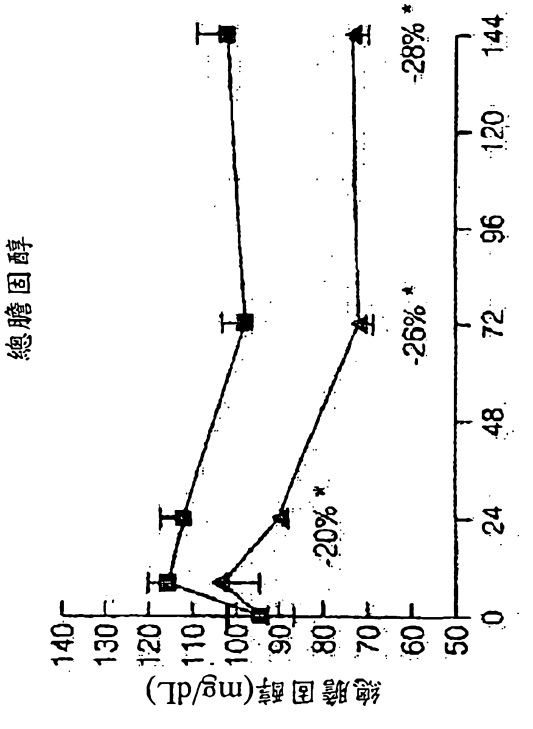

總膽固醇
總膽固醇(mg/dL)
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
24
48
72
96
120
144
時間(小時)
-20% *
-26% *
-28% *

圖8A

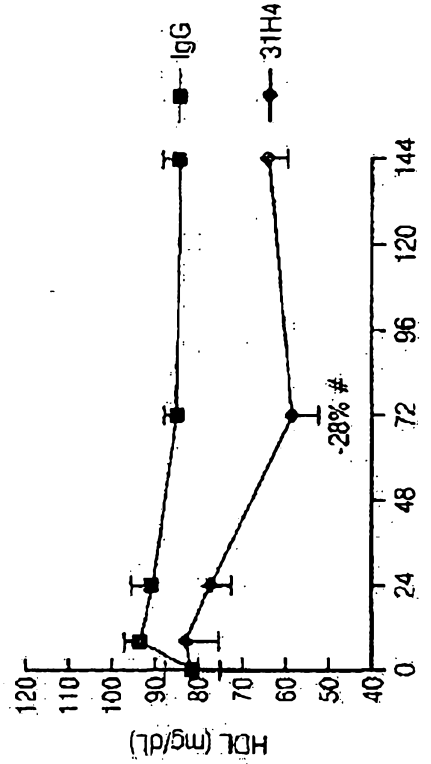

HDL
IgG
31H4
HDL (mg/dL)
120
110
100
90
80
70
60
50
40
0
24
48
72
96
120
144
時間(小時)
-28% #

圖 8D

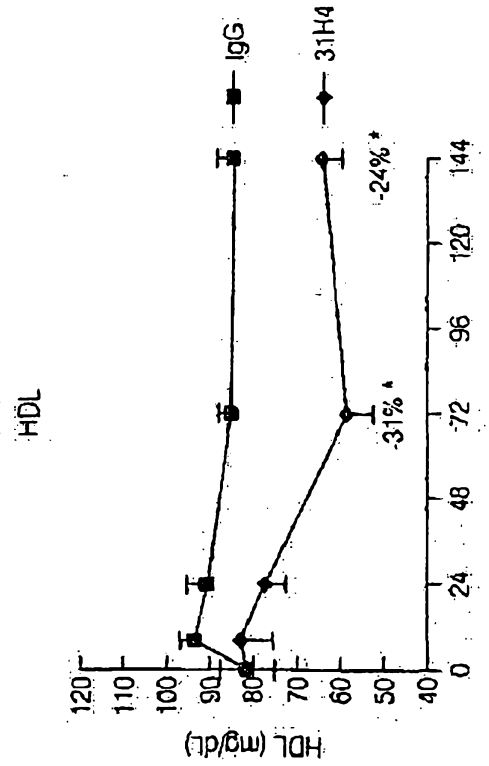

HDL
IgG
31H4
HDL (mg/dL)
120
110
100
90
80
70
60
50
40
0
24
48
72
96
120
144
時間(小時)
-31% *
-24% *

圖 8C

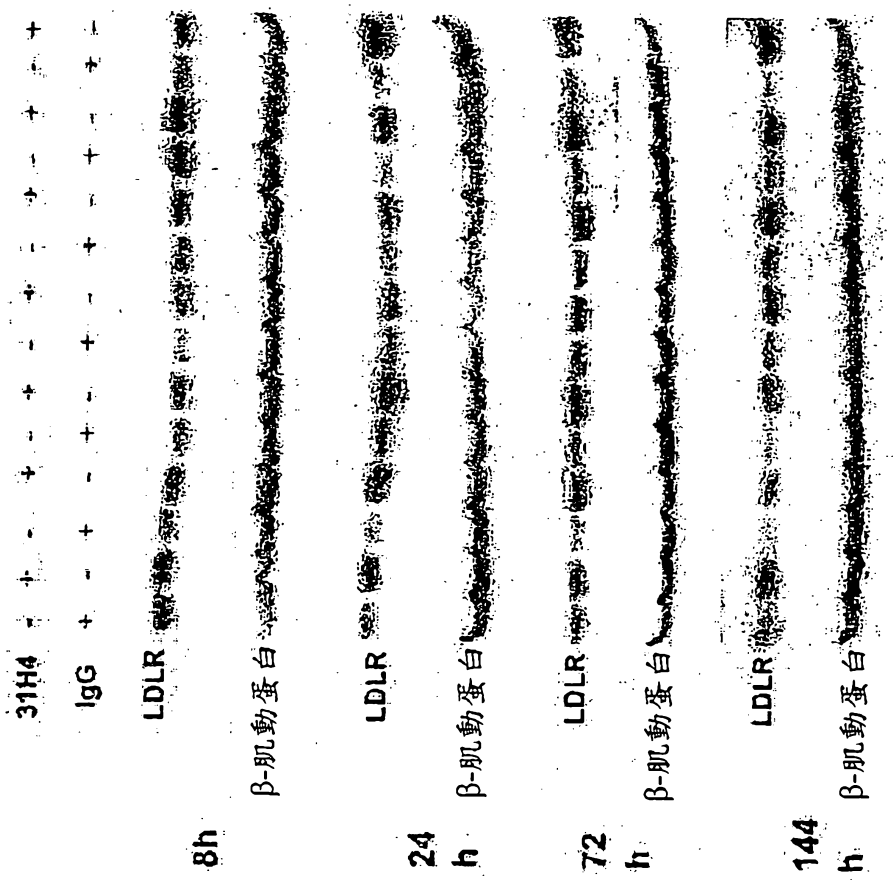


圖9

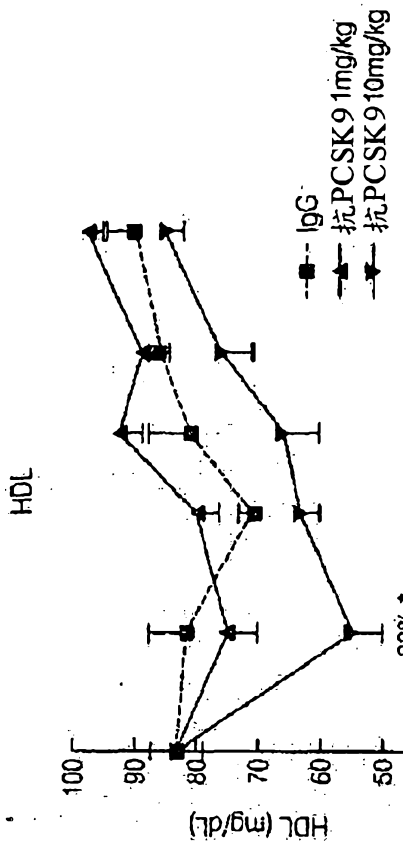

HDL
HDL (mg/dL)
100
90
80
70
60
50
40
0
2
4
6
8
10
12
時間(天)
-33% *
IgG
抗PCSK9 1mg/kg
抗PCSK9 10mg/kg

圖10B

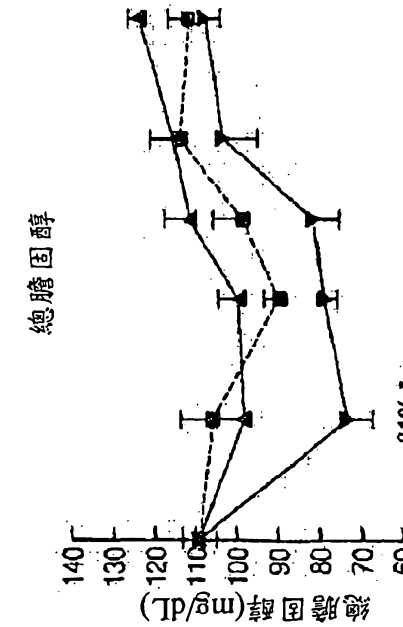

總膽固醇
總膽固醇(mg/dL)
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
0
2
4
6
8
10
12
時間(天)
-31% *

圖10A

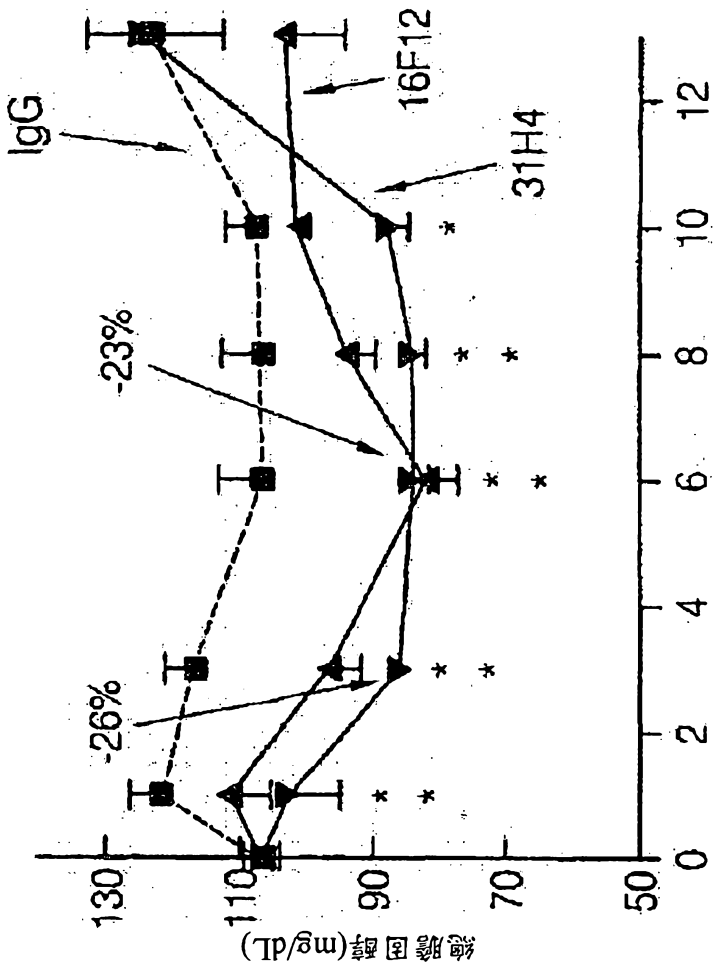


圖10C

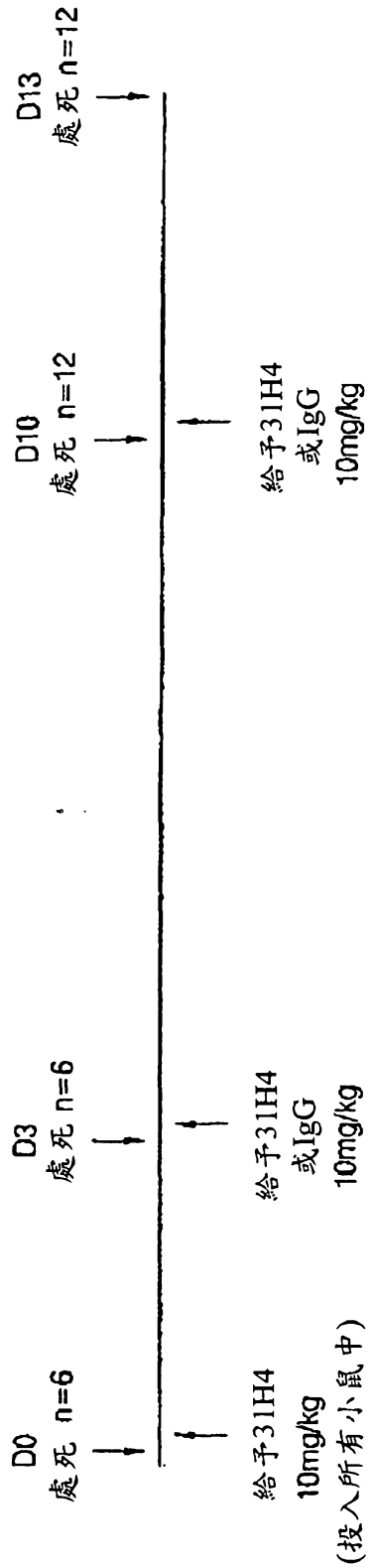

D0
處死 n=6
D3
處死 n=6
D10
處死 n=12
D13
處死 n=12
給予31H4
10mg/kg
(投入所有小鼠中)
給予31H4
或IgG
10mg/kg
給予31H4
或IgG
10mg/kg

圖11A

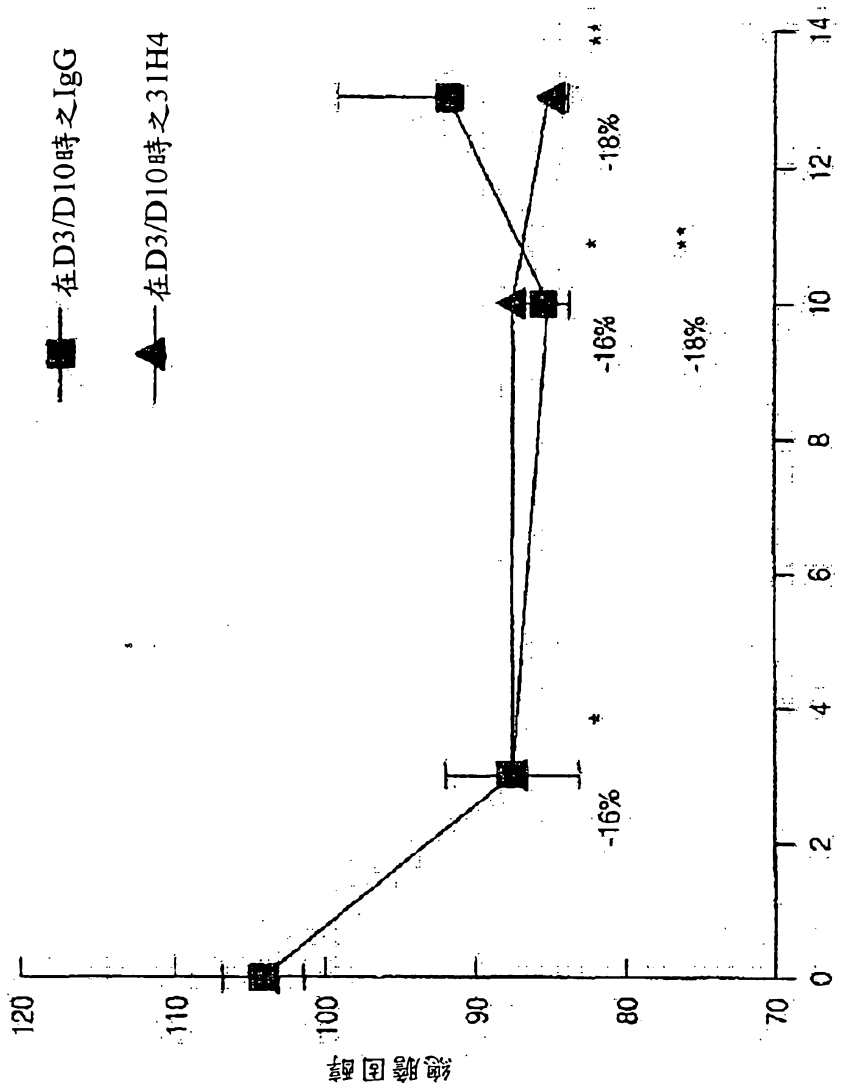

在D3/D10時之IgG
在D3/D10時之31H4
-16%
-16%
-18%
-18%
*
*
**
**
120
110
100
90
80
70
0
2
4
6
8
10
12
14
時間(天)

圖11B

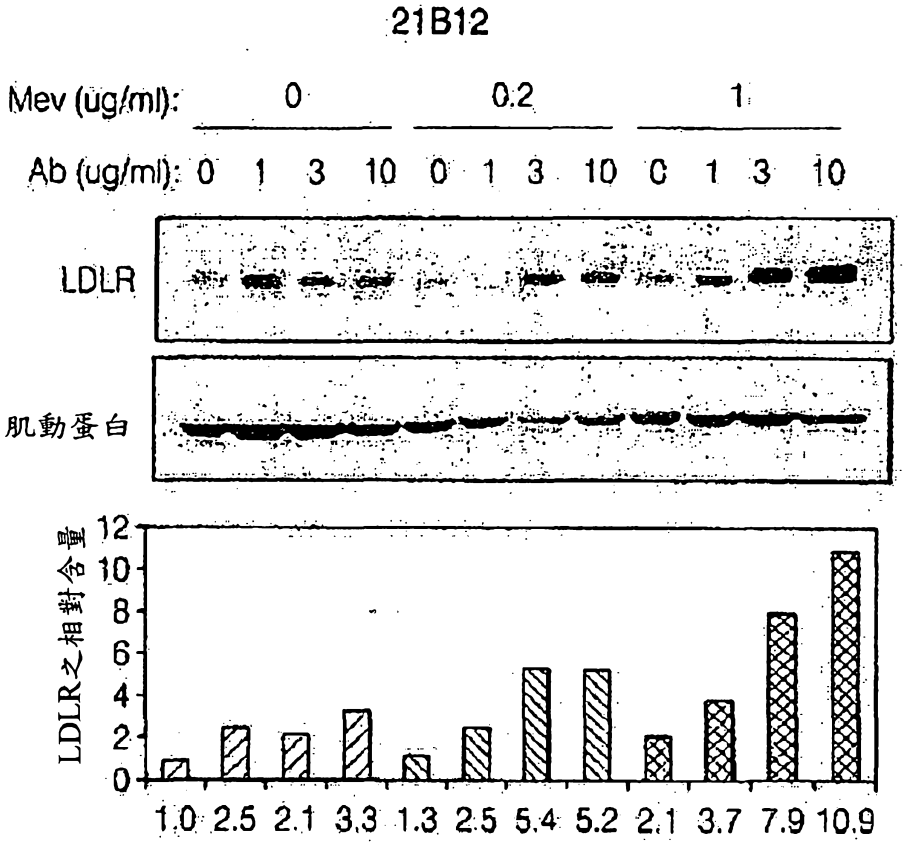

21B12
Mev (ug/ml): 0 0.2 1
Ab (ug/ml): 0 1 3 10 0 1 3 10 0 1 3 10
LDLR
肌動蛋白
LDLR之相對含量
12
10
8
6
4
2
0
1.0 2.5 2.1 3.3 1.3 2.5 5.4 5.2 2.1 3.7 7.9 10.9

圖12A

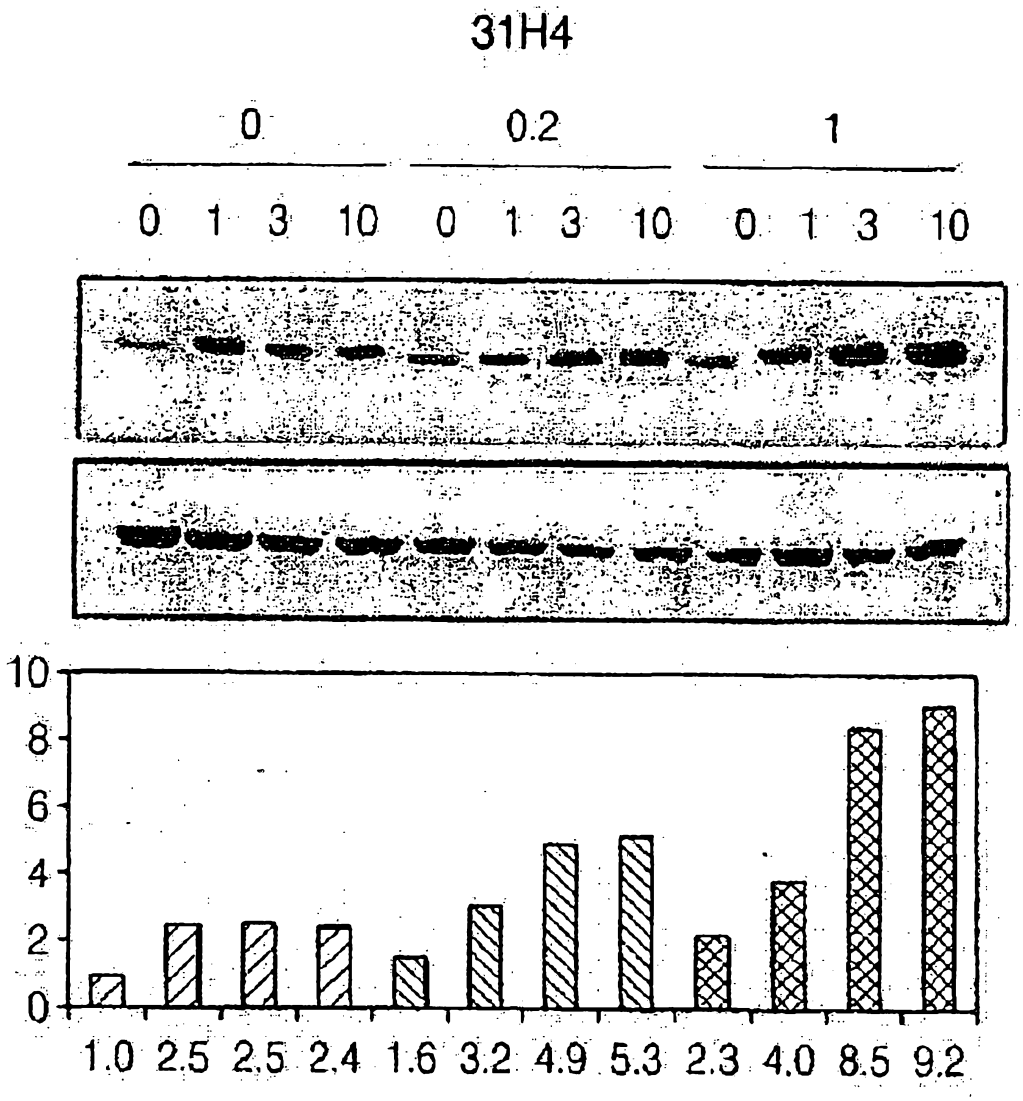

31H4
0
0.2
1
0 1 3 10 0 1 3 10 0 1 3 10
10
8
6
4
2
0
1.0 2.5 2.5 2.4 1.6 3.2 4.9 5.3 2.3 4.0 8.5 9.2

圖12B

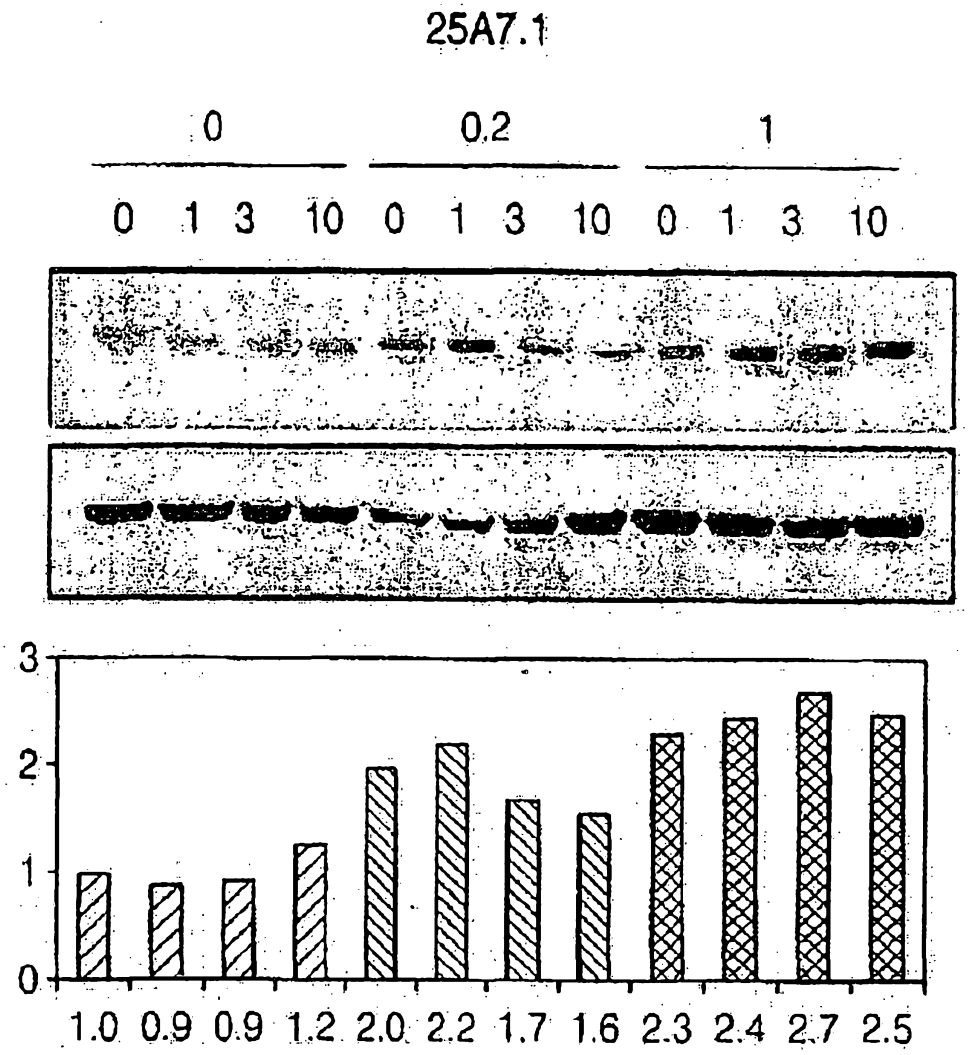

25A7.1
0
0.2
1
0 1 3 10 0 1 3 10 0 1 3 10
3
2
1
0
1.0 0.9 0.9 1.2 2.0 2.2 1.7 1.6 2.3 2.4 2.7 2.5

圖12C

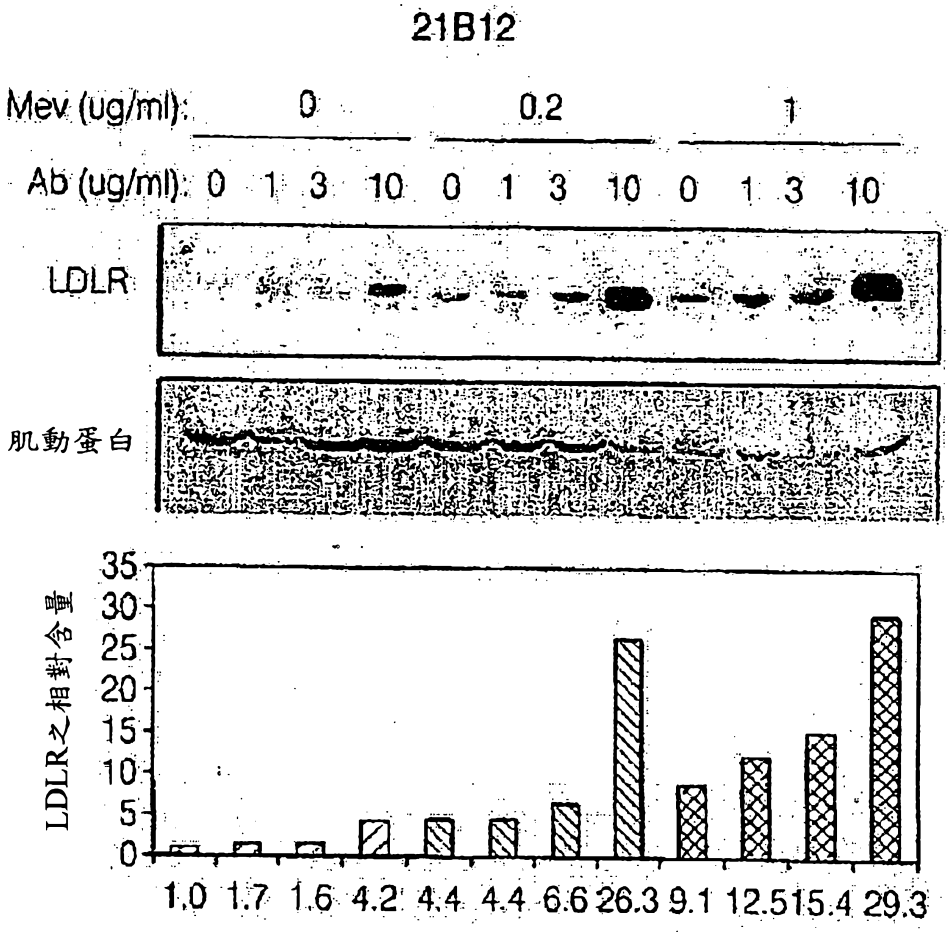

21B12
Mev (ug/ml): 0 0.2 1
Ab (ug/ml): 0 1 3 10 0 1 3 10 0 1 3 10
LDLR
肌動蛋白
LDLR之相對含量
35
30
25
20
15
10
5
0
1.0 1.7 1.6 4.2 4.4 4.4 6.6 26.3 9.1 12.5 15.4 29.3

圖12D

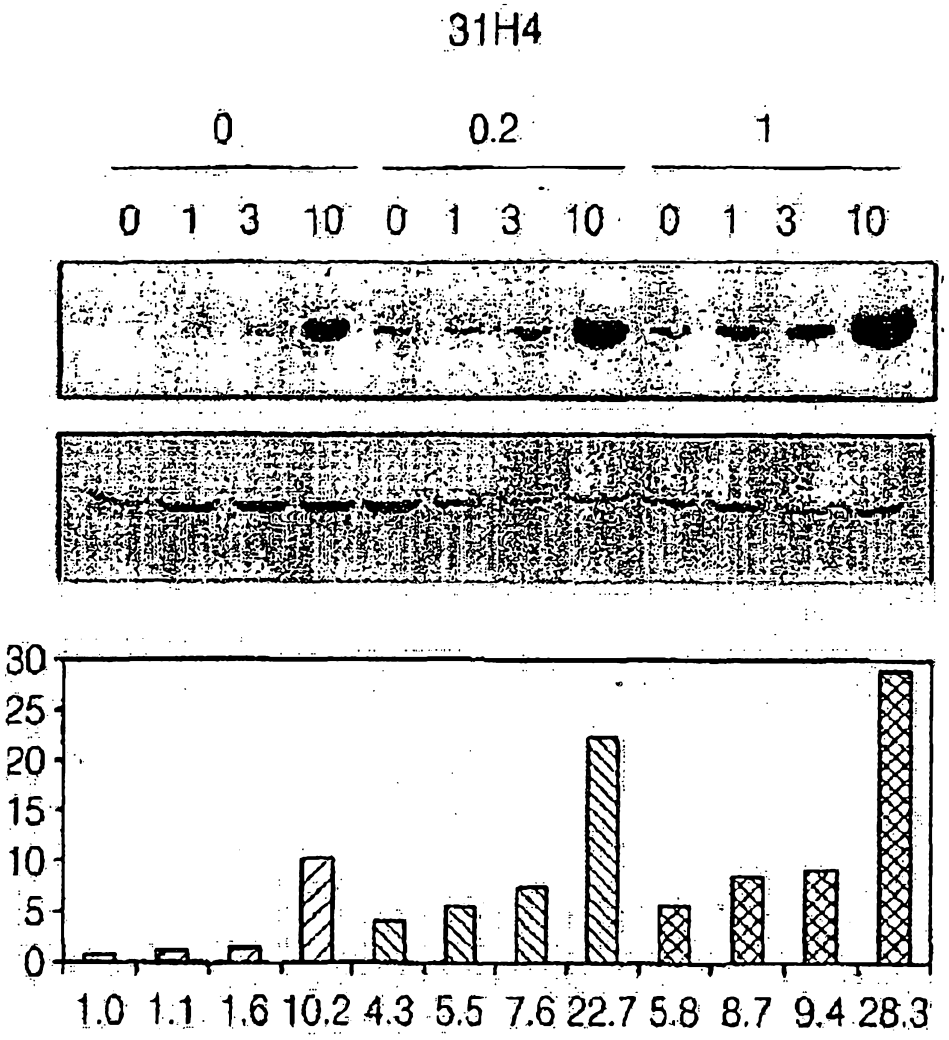

31H4
0
0.2
1
0 1 3 10 0 1 3 10 0 1 3 10
30
25
20
15
10
5
0
1.0 1.1 1.6 10.2 4.3 5.5 7.6 22.7 5.8 8.7 9.4 28.3

圖12E

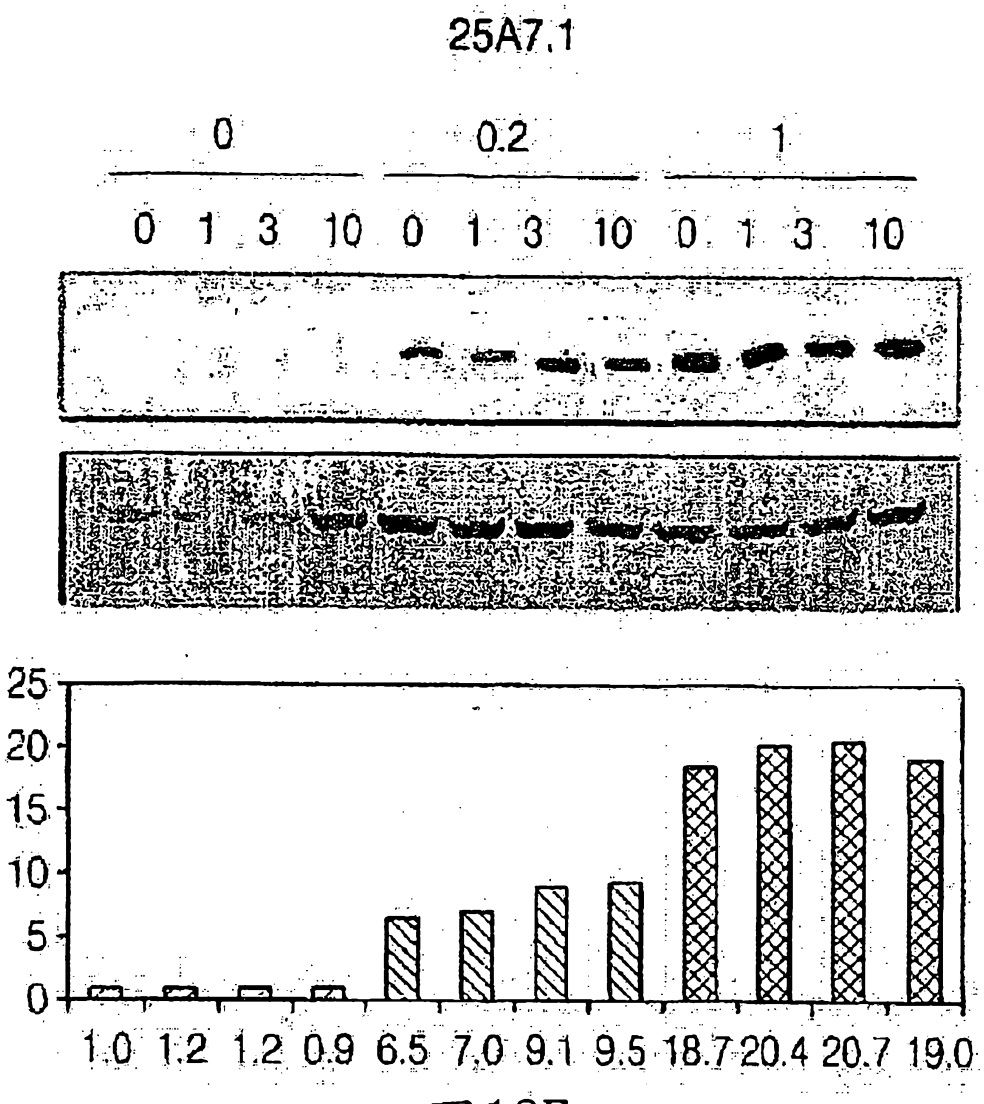

25A7.1
0
0.2
1
0 1 3 10 0 1 3 10 0 1 3 10
25
20
15
10
5
0
1.0 1.2 1.2 0.9 6.5 7.0 9.1 9.5 18.7 20.4 20.7 19.0

圖12F

23B5_輕鏈_cdr RASQSI.....SSYLN (SEQ ID NO:209) AASSLQS (SEQ ID NO:211) QQSYSTPIT (SEQ ID NO:213)
25G4_輕鏈_cdr RASQST.....STYLN (SEQ ID NO:388) AAASLQS (SEQ ID NO:392) QQSYSAPIT (SEQ ID NO:394)
3C4_輕鏈_cdr RASQRI.....SNYLS (SEQ ID NO:219) AASSLQS (SEQ ID NO:211) QQSYSTPLI (SEQ ID NO:235)
30A4_輕鏈_cdr RSSQSLLHSNGYNFLN (SEQ ID NO:220) LGSNRAS (SEQ ID NO:227) MQVLQTPFT (SEQ ID NO:236)
21B12_輕鏈_cdr --TGTSSDVGGYNSVS (SEQ ID NO:158) EVSNRPS (SEQ ID NO:162) NSYTSTSTWV (SEQ ID NO:395)
23G1_輕鏈_cdr --TGTSSDVGGYNSVS (SEQ ID NO:158) EVTNRPS (SEQ ID NO:163) NSYTSTSTWV (SEQ ID NO:395)
20D10_輕鏈_cdr --TGTSSDVGGYNSVS (SEQ ID NO:158) EVSNRPS (SEQ ID NO:162) SSYTSTSTWV (SEQ ID NO:164)
26H5_輕鏈_cdr --TGTSSDVGGYNSVS (SEQ ID NO:158) EVSNRPS (SEQ ID NO:162) SSYTSTSTWV (SEQ ID NO:164)
31D1_輕鏈_cdr --TGTSSDVGGYNSVS (SEQ ID NO:158) EVSNRPS (SEQ ID NO:162) SSYTSTSTWV (SEQ ID NO:164)
27E7_輕鏈_cdr --TGTSSDVGGYNSVS (SEQ ID NO:158) EVSNRPS (SEQ ID NO:162) SSYTSTSTWV (SEQ ID NO:164)
27a5_輕鏈_cdr --TGTSSDVGGYNSVS (SEQ ID NO:158) EVSNRPS (SEQ ID NO:162) SSYTSTSTWV (SEQ ID NO:164)
30B9_輕鏈_cdr --TGTSSDVGGYNSVS (SEQ ID NO:158) EVSNRPS (SEQ ID NO:162) SSYTSTSTWV (SEQ ID NO:164)
19B9_輕鏈_cdr --TGTSSDVGGYNSVS (SEQ ID NO:158) EVSNRPS (SEQ ID NO:162) SSYTSTSTWV (SEQ ID NO:164)
17C2_輕鏈_cdr --TGTSSDVGGYNSVS (SEQ ID NO:158) EVSNRPS (SEQ ID NO:162) SSYTSTSTWV (SEQ ID NO:164)
25A7_輕鏈_cdr --TGTSSDVGRYNSVS (SEQ ID NO:391) EVSNRPS (SEQ ID NO:162) SSYTSSSTVV (SEQ ID NO:396)
13B1_輕鏈_cdr --TGTSSDVGNYDLVS (SEQ ID NO:221) EVSKRPS (SEQ ID NO:228) CSYAGSSTLV (SEQ ID NO:237)
31B4_輕鏈_cdr --TGSSSNIGAGYDVH (SEQ ID NO:222) GNSNRPS (SEQ ID NO:229) QSYDSSLSGWV (SEQ ID NO:238)
27B2_輕鏈_cdr --TGSSSNIGAHYDVH (SEQ ID NO:223) GNTYRPS (SEQ ID NO:230) QSYDNSLSGVV (SEQ ID NO:239)
9E6_輕鏈_cdr --SGSSSNIGSNT.VN (SEQ ID NO:197) SNNQRPS (SEQ ID NO:199) AAWDDSLNGWV (SEQ ID NO:197)
1A12_輕鏈_cdr --SGSSSNIGSKT.VN (SEQ ID NO:[illegible]) SNNQRPS (SEQ ID NO:199) AAWDDSLN.WV (SEQ ID NO:197)
9C9_輕鏈_cdr --SGSSSNIGSKT.VN (SEQ ID NO:[illegible]) RNNQRPL (SEQ ID NO:[illegible]) AAWDDSLN.WV (SEQ ID NO:[illegible])
31A4_輕鏈_cdr --SGSSSNIGSNT.VN (SEQ ID NO:197) SNNQRPS (SEQ ID NO:231) AVWDDSLNGWV (SEQ ID NO:240)
22E2_輕鏈_cdr --SGSSNIGNNF.VS (SEQ ID NO:182) DYNRRPS (SEQ ID NO:183) GTWDSSLSGVV (SEQ ID NO:185)
28B12_輕鏈_cdr --GGSSNIGNNT.VS (SEQ ID NO:182) DYNRRPS (SEQ ID NO:183) GTWDSRLSGYV (SEQ ID NO:185)
28D6_輕鏈_cdr --SGSSNIGNNT.VS (SEQ ID NO:182) DYNKRPS (SEQ ID NO:183) GTWDSRLSGVV (SEQ ID NO:185)
16F12_輕鏈_cdr --SGSSNIGNNF.VS (SEQ ID NO:182) DYNRRPS (SEQ ID NO:183) GTWDSSLSAYV (SEQ ID NO:186)
27A6_輕鏈_cdr --SGSSNIGNNT.VS (SEQ ID NO:182) DYNKRPS (SEQ ID NO:183) GTWDSRLSGVV (SEQ ID NO:398)
31G11_輕鏈_cdr --SGSSNIGNNF.VS (SEQ ID NO:182) DSNKRPS (SEQ ID NO:184) GTWDSSLSAVV (SEQ ID NO:399)
13B5_輕鏈_cdr ~~SGSSNIGNNY.VS (SEQ ID NO:224) DNNKRPS (SEQ ID NO:232) GTWDSSLSAVV (SEQ ID NO:241)
31B12_輕鏈_cdr ~~~~SGDKLGDKYAC. (SEQ ID NO:225) QATDWPL (SEQ ID NO:233) QAWDSSTVV (SEQ ID NO:242)
3B6_輕鏈_cdr ~~~~TLSSGYSSYKVD (SEQ ID NO:226) VDTGGIV (SEQ ID NO:234) SDYHCGADHGSGTNFVVV (SEQ ID NO:243)
共同序列

圖13A

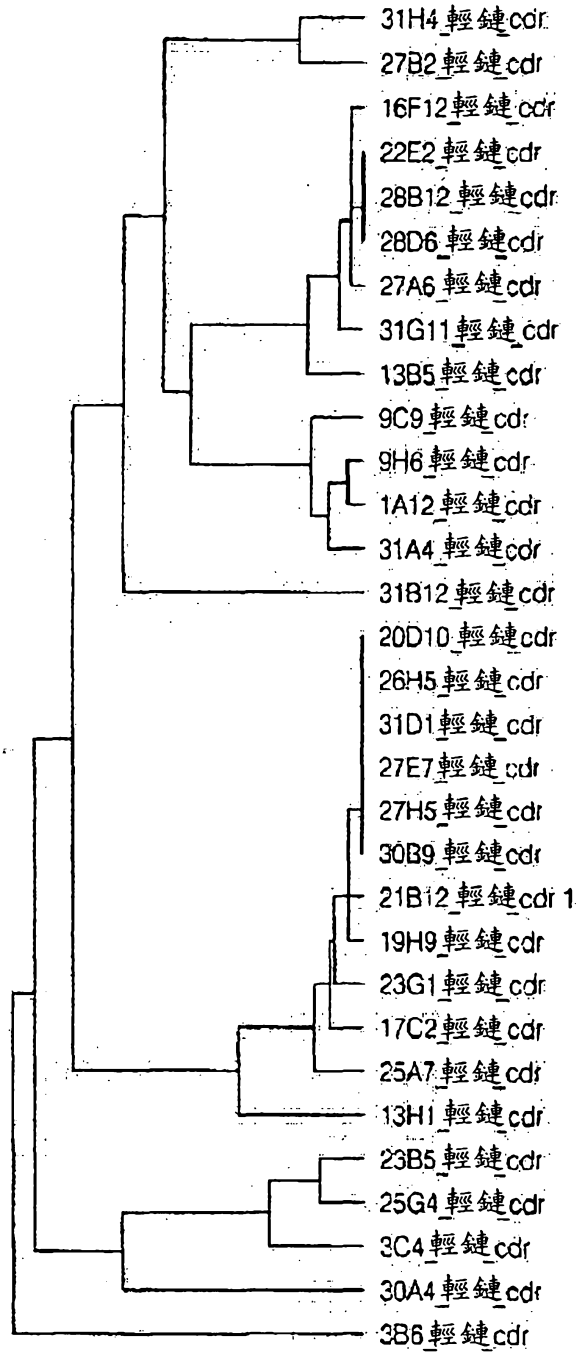

31H4_輕鏈cdr
27B2_輕鏈cdr
16F12_輕鏈cdr
22E2_輕鏈cdr
28B12_輕鏈cdr
28D6_輕鏈cdr
27A6_輕鏈cdr
31G11_輕鏈cdr
13B5_輕鏈cdr
9C9_輕鏈cdr
9H6_輕鏈cdr
1A12_輕鏈cdr
31A4_輕鏈cdr
31B12_輕鏈cdr
20D10_輕鏈cdr
26H5_輕鏈cdr
31D1_輕鏈cdr
27E7_輕鏈cdr
27H5_輕鏈cdr
30B9_輕鏈cdr
21B12_輕鏈cdr 1
19H9_輕鏈cdr
23G1_輕鏈cdr
17C2_輕鏈cdr
25A7_輕鏈cdr
13H1_輕鏈cdr
23B5_輕鏈cdr
25G4_輕鏈cdr
3C4_輕鏈cdr
30A4_輕鏈cdr
3B6_輕鏈cdr
10.00
每100個殘基之取代數

圖13B

重鏈：

20D10_重鏈_cdr	--GYPLTSYGIS	(SEQ ID NO:168)	WISAYNG.NTNYAQKVQG	(SEQ ID NO:174)	GYGMDV~~~~~~~~	(SEQ ID NO:180)
30B9_重鏈_cdr	--GYPLTSYGIS	(SEQ ID NO:169)	WISAYNG.NTN.AQKVQG	(SEQ ID NO:174)	GYGMDV~~~~~~~~	(SEQ ID NO:180)
27E7_重鏈_cdr	--GYSLTSYGIS	(SEQ ID NO:366)	WISAYNG.NTN.AQKVQG	(SEQ ID NO:174)	GYGMDV~~~~~~~~	(SEQ ID NO:180)
19B9_重鏈_cdr	--GYALTSYGIS	(SEQ ID NO:367)	WISAYNG.NTN.AQKVQG	(SEQ ID NO:174)	GYGMDV~~~~~~~~	(SEQ ID NO:180)
21B12_重鏈_cdr	--GYTLTSYGIS	(SEQ ID NO:368)	MVSFYNG.NTN.AQKLQG	(SEQ ID NO:175)	GYGMDV~~~~~~~~	(SEQ ID NO:180)
23G1_重鏈_cdr	--GYTLTSYGIS	(SEQ ID NO:368)	WVSFYNG.NTN.AQKLQG	(SEQ ID NO:175)	GYGMDV~~~~~~~~	(SEQ ID NO:180)
26B5_重鏈_cdr	--GYTLTSYGIS	(SEQ ID NO:368)	WISFYNG.NTN.AQKVQG	(SEQ ID NO:176)	GYGMDV~~~~~~~~	(SEQ ID NO:180)
31D1_重鏈_cdr	--GYTLTSYGIS	(SEQ ID NO:368)	WISFYNG.NTN.AQKVQG	(SEQ ID NO:176)	GYGMDV~~~~~~~~	(SEQ ID NO:180)
27B5_重鏈_cdr	--GYTLTSYGIS	(SEQ ID NO:368)	WISVYNG.NTN.AQKVQG	(SEQ ID NO:177)	GYGMDV~~~~~~~~	(SEQ ID NO:180)
17C2_重鏈_cdr	--GYSFTSYGIS	(SEQ ID NO:369)	WVSAYNG.NTN.AQKLQG	(SEQ ID NO:178)	GYVMDV~~~~~~~~	(SEQ ID NO:387)
25A7_重鏈_cdr	--GYTFTSYGIS	(SEQ ID NO:370)	WISAYNG.NTN.AEKLQG	(SEQ ID NO:179)	GYVMDV~~~~~~~~	(SEQ ID NO:387)
3B6_重鏈_cdr	--GFTFSSYWMS	(SEQ ID NO:244)	WISTYNG.NTN.AQKVQG	(SEQ ID NO:252)	GYTRDY~~~~~~~~	(SEQ ID NO:261)
9C9_重鏈_cdr	--GFTFSSYWMS	(SEQ ID NO:371)	NIKQDGS.EKY.VDSVKG	(SEQ ID NO:383)	E.....SNWGFAFDI	(SEQ ID NO:385)
9H5_重鏈_cdr	--GFTFSRYWMS	(SEQ ID NO:372)	NIKEDGS.EKY.VDSVKG	(SEQ ID NO:384)	E.....SNWGFAFDV	(SEQ ID NO:386)
1A12_重鏈_cdr	--GLTFSNFWMS	(SEQ ID NO:373)	NIKQDGS.EKY.VDSVKG	(SEQ ID NO:385)	E.....SNWGFAFDI	(SEQ ID NO:385)
23B5_重鏈_cdr	--GFTFSSYAMN	(SEQ ID NO:374)	TISGSGD.NTY.ADSVKG	(SEQ ID NO:385)	KFVLNVYAMLDY~~	(SEQ ID NO:218)
25G4_重鏈_cdr	--GFTFSSYAMN	(SEQ ID NO:374)	TISGSGG.NTY.ADSVKG	(SEQ ID NO:384)	KFVLNVYAMLDY~~	(SEQ ID NO:218)
13B5_重鏈_cdr	--GFTFSSYAMS	(SEQ ID NO:245)	TISGSGG.RTY.ADSVKG	(SEQ ID NO:253)	E.....VGSPFDY~~	(SEQ ID NO:262)
22B2_重鏈_cdr	--GFTFSSYGMH	(SEQ ID NO:188)	LIWNDGS.NKY.ADSVKG	(SEQ ID NO:[illegible])	AIAAL.YTYYGMDV	(SEQ ID NO:195)
28B12_重鏈_cdr	--GFTFSSYGMH	(SEQ ID NO:188)	LIWNDGS.NKY.ADSVKG	(SEQ ID NO:[illegible])	AIAAL.YTYYGMDV	(SEQ ID NO:195)
28D6_重鏈_cdr	--GFTFSSYGMH	(SEQ ID NO:188)	LIWNDGS.NKY.ADSVKG	(SEQ ID NO:324)	AIAAL.YTYYGMDV	(SEQ ID NO:195)
16F12_重鏈_cdr	--GFTNSFGMH	(SEQ ID NO:375)	LIWSDGS.DEY.ADSVKG	(SEQ ID NO:[illegible])	AIAAL.YTYYGMDV	(SEQ ID NO:195)
27A6_重鏈_cdr	--GFTNSFGMH	(SEQ ID NO:375)	LIWSDGS.DKY.ADSVKG	(SEQ ID NO:[illegible])	AIAAL.YTYYGMDV	(SEQ ID NO:195)
31G11_重鏈_cdr	--GFTFSYGMH	(SEQ ID NO:376)	LIWHDGS.NTY.VDSVKG	(SEQ ID NO:334)	GIAVA.TTYYGMDV	(SEQ ID NO:196)
30A4_重鏈_cdr	--GFTFSSYGMH	(SEQ ID NO:246)	VIWYDGS.DKY.ADSVKG	(SEQ ID NO:254)	ETGFLKLYYYGMDV	(SEQ ID NO:263)
31B12_重鏈_cdr	--GFTFSDYGMH	(SEQ ID NO:246)	IIWYDGS.NKY.ADSVKG	(SEQ ID NO:255)	R.GGLAARPGGMDV	(SEQ ID NO:264)
31E4_重鏈_cdr	--GFTFSSYSMN	(SEQ ID NO:247)	SISSSSS.YIS.ADSVKG	(SEQ ID NO:256)	DYDFWSAYYDAFDV	(SEQ ID NO:265)
27B2_重鏈_cdr	GGSISSGGYYWS	(SEQ ID NO:248)	YIYYSGS.TNYNPSLKS	(SEQ ID NO:257)	ED.TANYPY.EDY~	(SEQ ID NO:266)
3C4_重鏈_cdr	GGSISSDYYWS	(SEQ ID NO:249)	YIYYSGS.TYYNPSLKS	(SEQ ID NO:258)	GG.VTTYYYMDV~	(SEQ ID NO:257)
31A4_重鏈_cdr	GGSFSA..YYWN	(SEQ ID NO:250)	EINHSGR.TDYNPSLKS	(SEQ ID NO:259)	GQ.IVPTDY~~~~	(SEQ ID NO:258)
13B1_重鏈_cdr	GDSVSSNSAAWN	(SEQ ID NO:251)	RTYYRSKWYNDYAVSVKS	(SEQ ID NO:260)	GGPTAAFDY~~~~	(SEQ ID NO:269)
共同序列						

圖13C

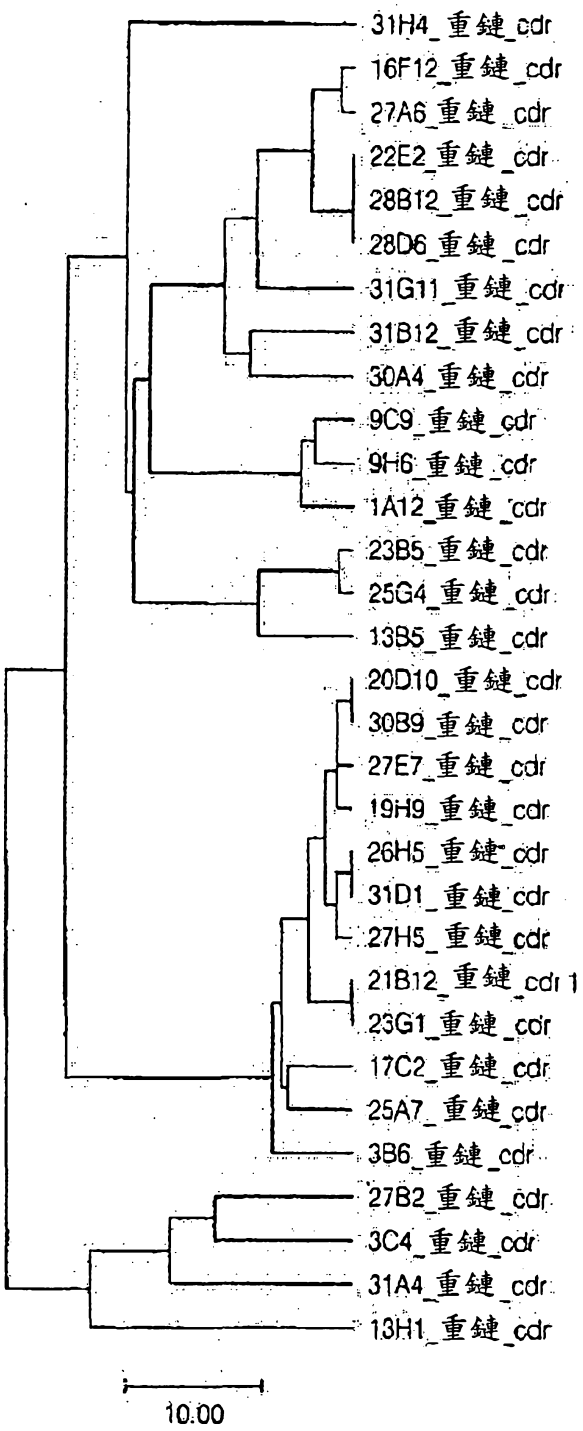

31H4_重鏈_cdr
16F12_重鏈_cdr
27A6_重鏈_cdr
22E2_重鏈_cdr
28B12_重鏈_cdr
28D6_重鏈_cdr
31G11_重鏈_cdr
31B12_重鏈_cdr
30A4_重鏈_cdr
9C9_重鏈_cdr
9H6_重鏈_cdr
1A12_重鏈_cdr
23B5_重鏈_cdr
25G4_重鏈_cdr
13B5_重鏈_cdr
20D10_重鏈_cdr
30B9_重鏈_cdr
27E7_重鏈_cdr
19H9_重鏈_cdr
26H5_重鏈_cdr
31D1_重鏈_cdr
27H5_重鏈_cdr
21B12_重鏈_cdr 1
23G1_重鏈_cdr
17C2_重鏈_cdr
25A7_重鏈_cdr
3B6_重鏈_cdr
27B2_重鏈_cdr
3C4_重鏈_cdr
31A4_重鏈_cdr
13H1_重鏈_cdr
10.00
每100個殘基之取代數

圖13D

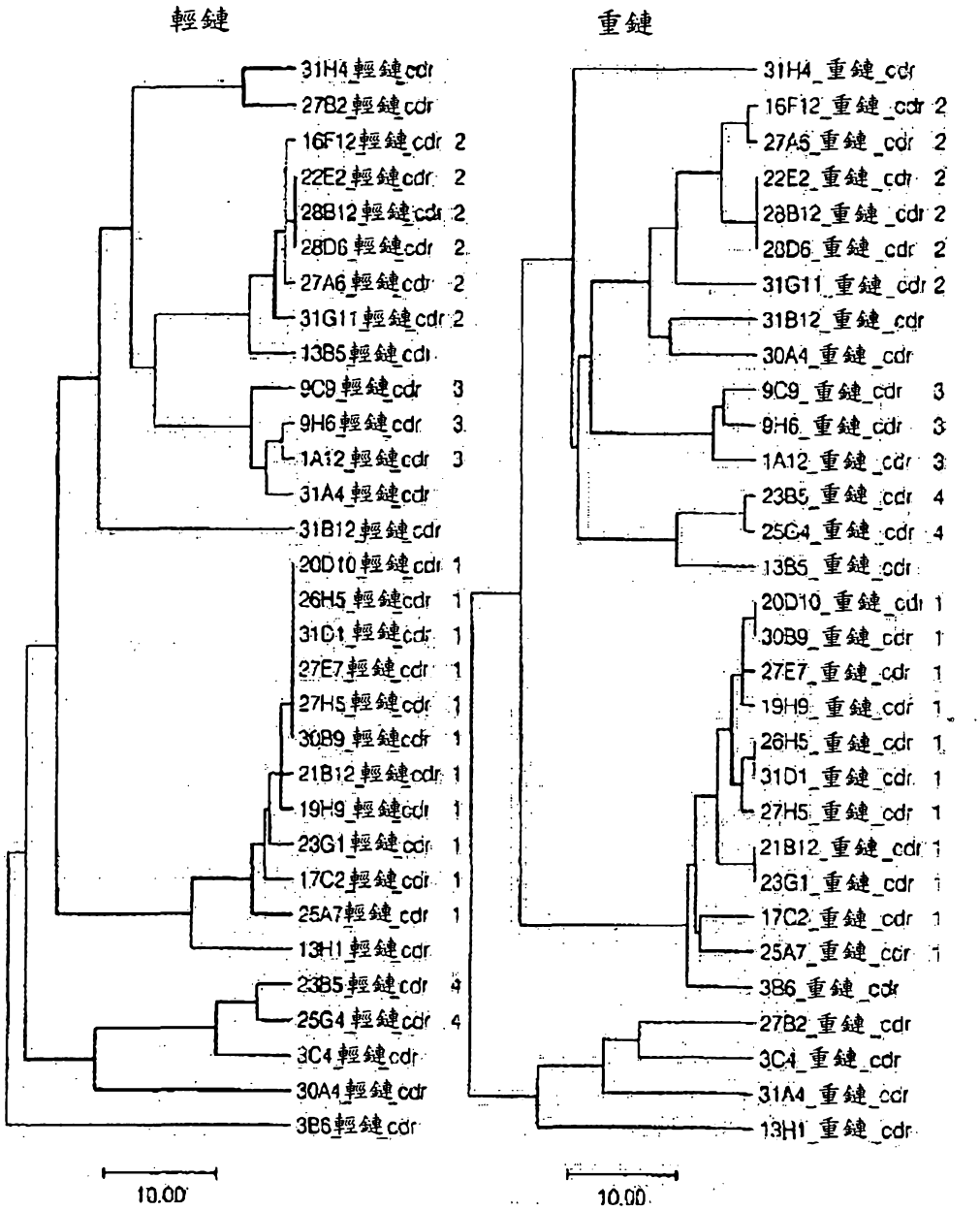

輕鏈
31H4_輕鏈_cdr
27B2_輕鏈_cdr
16F12_輕鏈_cdr 2
22E2_輕鏈_cdr 2
28B12_輕鏈_cdr 2
28D6_輕鏈_cdr 2
27A6_輕鏈_cdr 2
31G11_輕鏈_cdr 2
13B5_輕鏈_cdr
9C9_輕鏈_cdr 3
9H6_輕鏈_cdr 3
1A12_輕鏈_cdr 3
31A4_輕鏈_cdr
31B12_輕鏈_cdr
20D10_輕鏈_cdr 1
26H5_輕鏈_cdr 1
31D1_輕鏈_cdr 1
27E7_輕鏈_cdr 1
27H5_輕鏈_cdr 1
30B9_輕鏈_cdr 1
21B12_輕鏈_cdr 1
19H9_輕鏈_cdr 1
23G1_輕鏈_cdr 1
17C2_輕鏈_cdr 1
25A7_輕鏈_cdr 1
13H1_輕鏈_cdr
23B5_輕鏈_cdr 4
25G4_輕鏈_cdr 4
3C4_輕鏈_cdr
30A4_輕鏈_cdr
3B6_輕鏈_cdr
10.00
每100個殘基之取代數
重鏈
31H4_重鏈_cdr
16F12_重鏈_cdr 2
27A5_重鏈_cdr 2
22E2_重鏈_cdr 2
28B12_重鏈_cdr 2
28D6_重鏈_cdr 2
31G11_重鏈_cdr 2
31B12_重鏈_cdr
30A4_重鏈_cdr
9C9_重鏈_cdr 3
9H6_重鏈_cdr 3
1A12_重鏈_cdr 3
23B5_重鏈_cdr 4
25G4_重鏈_cdr 4
13B5_重鏈_cdr
20D10_重鏈_cdr 1
30B9_重鏈_cdr 1
27E7_重鏈_cdr 1
19H9_重鏈_cdr 1
26H5_重鏈_cdr 1
31D1_重鏈_cdr 1
27H5_重鏈_cdr 1
21B12_重鏈_cdr 1
23G1_重鏈_cdr 1
17C2_重鏈_cdr 1
25A7_重鏈_cdr 1
3B6_重鏈_cdr
27B2_重鏈_cdr
3C4_重鏈_cdr
31A4_重鏈_cdr
13H1_重鏈_cdr
10.00
每100個殘基之取代數

圖13E

圖 13F

群組3之共同序列：

9H6_輕鏈_重鏈_cdr SGSSSNIGSNTVN (SEQ ID NO:197) SNNRRPS (SEQ ID NO:199) AAWDDSLNGWV (SEQ ID NO:201)
1A12_輕鏈_重鏈_cdr K (SEQ ID NO:198) S R S (SEQ ID NO:199)
9C9_輕鏈_重鏈_cdr K (SEQ ID NO:198) R Q P (SEQ ID NO:200)

9H6_輕鏈_重鏈_cdr GFTFSRYWMS (SEQ ID NO:202) WIKQDGSEKYYVDSVKG (SEQ ID NO:205) ESNWGFAFDV (SEQ ID NO:207)
1A12_輕鏈_重鏈_cdr D ME (SEQ ID NO:203) Q (SEQ ID NO:206) I (SEQ ID NO:208)
9C9_輕鏈_重鏈_cdr F SY (SEQ ID NO:204) Q (SEQ ID NO:206) I (SEQ ID NO:208)

群組4之共同序列：

23B5_輕鏈_重鏈_cdr RASQSISSYLN (SEQ ID NO:209) AASSLQS (SEQ ID NO:211) QQSYSSPIT (SEQ ID NO:213)
25G4_輕鏈_重鏈_cdr D (SEQ ID NO:210) A (SEQ ID NO:212) N (SEQ ID NO:214)

23B5_輕鏈_重鏈_cdr GFTFSSYAMN (SEQ ID NO:215) TISGSGNTYYADSVKG (SEQ ID NO:216) KFVLMVYAMLDY (SEQ ID NO:218)
25G4_輕鏈_重鏈_cdr R (SEQ ID NO:217)

圖13G

群組1 (11個成員)

	LV_CDR1	SEQ ID NO:	LV_CDR2	SEQ ID NO:	LV_CDR3	SEQ ID NO:	H_CDR1	SEQ ID NO:	H_CDR2	SEQ ID NO:	H_CDR3	SEQ ID NO:
	1										58	
共同序列	TGTSSDVGGYNSVS	305	EVSNRPS	306	SSYTSTSMV	307	SYGIS	308	WISAYNGNTNYAQKVQG	309	GYGMDV	310
25A7	.....R.....	311	.....	312	.....S.V.	313	.....	308	.....E.L..	314	..V...	315
17C2	.....A.....	316	.....	312	.....N..	317	.....	308	.V.....F..	318	..V...	315
21B12	.....	305	.....	312	N.....	319	.....	308	.V.F.....L..	320	.....	310
23G1	.....	305	..T....	321	N.....	319	.....	308	.V.F.....L..	320	.....	310
19H9	...N.....	322	.....	312	.....	307	.....	308	.....	309	.....	310
27H5	.....	305	.....	312	.....	307	.....	308	...V.....	323	.....	310
26H5	.....	305	.....	312	.....	307	.....	308	...F.....	324	.....	310
31D1	.....	305	.....	312	.....	307	.....	308	...F.....	324	.....	310
27E7	.....	305	.....	312	.....	307	.....	308	.....	309	.....	310
20D10	.....	305	.....	312	.....	307	.....	308	.....	309	.....	310
30B9	.....	305	.....	312	.....	307	.....	308	.....	309	.....	310

群組2 (6個成員)

輕鏈：

	LV_CDR1	SEQ ID NO:	LV_CDR2	SEQ ID NO:	LV_CDR3	SEQ ID NO:
	1					
共同序列	SGSSSNIGNNFVS	325	DYNKRPS	326	GTWDSSLSGYV	327
31G11	.....	325	.S.....	331	.....A..	332
28D6	.....	325	.....	326	.....	327
28B12	.....	325	.....	326	.....	327
22E2	.....	325	.....	326	.....	327
16F12	.....	325	.....	326	.....A..	332
27A6	.....	325	.....	326	.....S..	337

圖13H

群組2，續

重鏈：

	H_CDR1	SEQ ID NO:	H_CDR2	SEQ ID NO:	H_CDR3	SEQ ID NO:
						66
共同序列	SFGMH	328	LIWNDGSNKYYADSVKG	329	AIAALYYYYGMDV	330
31G11	.Y...	333	...H....T..V.....	334	G..VA.....	335
28D6	.....	328	.....	329	.....	330
28B12	.....	328	.....	329	.....	330
22E2	.....	328	.....	329	.....	330
16F12	.....	328	...S...DE.....	336	.....	330
27A6	.....	328	...S...D.....	338	.....	330

圖13I

群組3 (3個成員)

	LV_CDR1	SEQ ID NO:	LV_CDR2	SEQ ID NO:	LV_CDR3	SEQ ID NO:	H_CDR1	SEQ ID NO:	H_CDR2	SEQ ID NO:	H_CDR3	SEQ ID NO:
	1											62
共同序列	SGSSSNIGSKTVN	339	SNNRRPS	340	AAWDDSLNWV	341	YWMS	342	NIKQDGSEKYYVDSVKG	343	ESNWGFAFDI	344
9H6	.........N...	345	....	340	....	341	R....	346	...H..............	347	V	348
9C9	....	339	R..Q..L	349	....	341	S....	350	....	343	....	344
1A12	....	339	....	340	....	341	NF...	351	....	343	....	344

群組4 (2個成員)

	KV_CDR1	SEQ ID NO:	KV_CDR2	SEQ ID NO:	KV_CDR3	SEQ ID NO:
	1					
共同序列	RASQSIS YLN	352	AA SLQS	353	QQSYS PIT	354
25G4	.......I...	355	..A....	356	.....A...	357
23B5	.......S...	356	..S....	359	.....S...	360

	H_CDR1	SEQ ID NO:	H_CDR2	SEQ ID NO:	H_CDR3	SEQ ID NO:
					71	
共同序列	SYAMN	361	TISGSG NTYYADSVKG	362	KFVLMVYAMLDY	363
25G4	.....	361	.......G..........	364	....	363
23B5	.....	361	.......D..........	365	....	363

圖13J

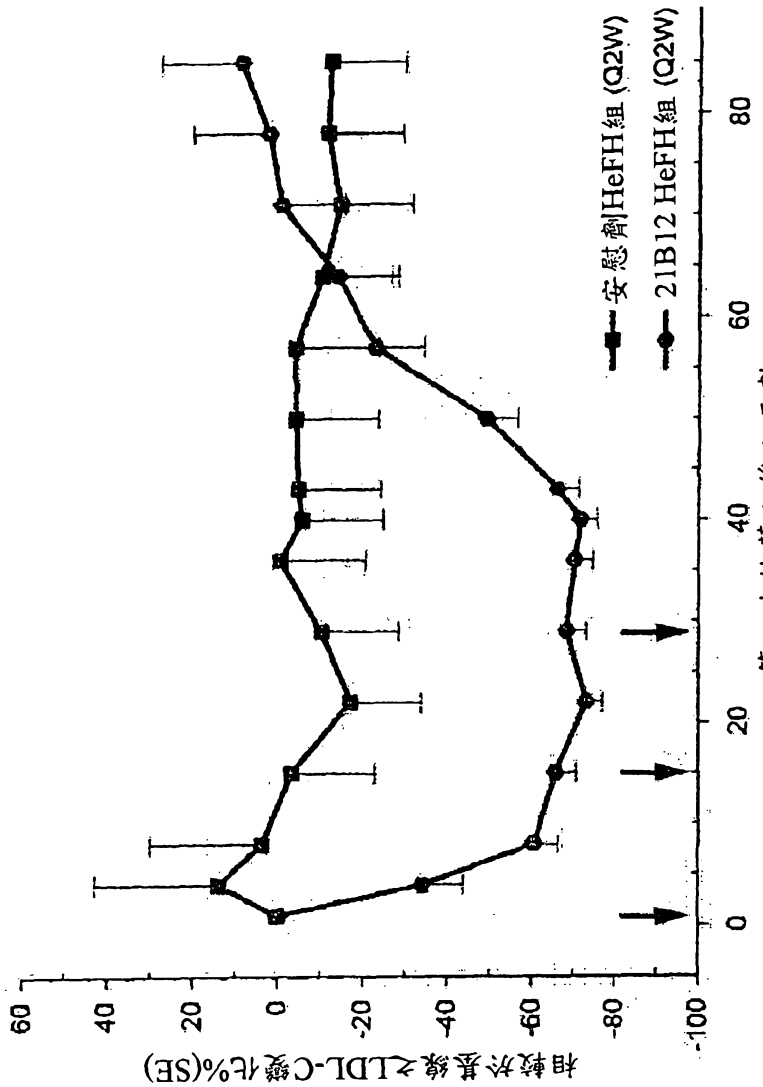

相較於基線之LDL-C變化%(SE)
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
0
20
40
60
80
第一次給藥之後之天數
安慰劑HeFH組 (Q2W)
21B12 HeFH組 (Q2W)
依以下頻率投與之研究治療劑
SE：標準誤差；Q2W: 每2週

圖18

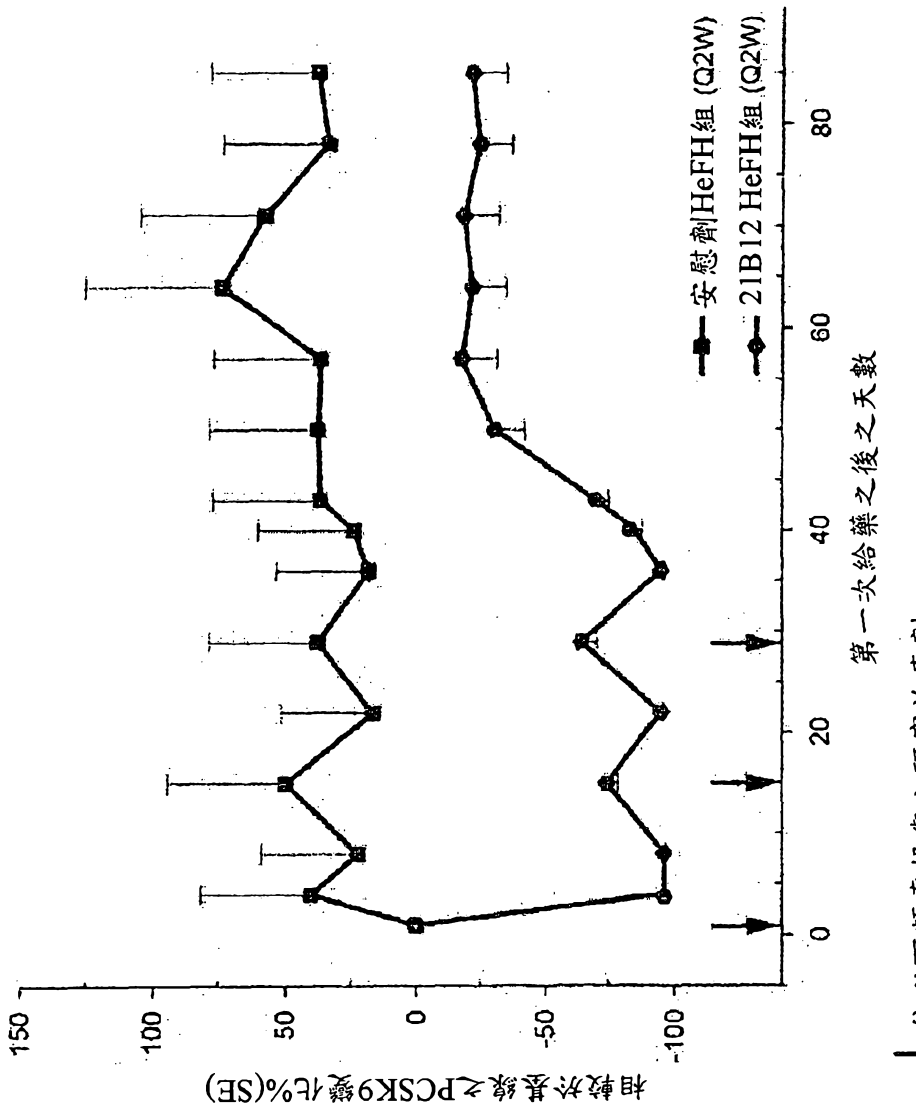

相較於基線之PCSK9變化%(SE)
150
100
50
0
-50
-100
0
20
40
60
80
第一次給藥之後之天數
安慰劑HeFH組 (Q2W)
21B12 HeFH組 (Q2W)
依以下頻率投與之研究治療劑
SE：標準誤差；Q2W:每2週

圖19

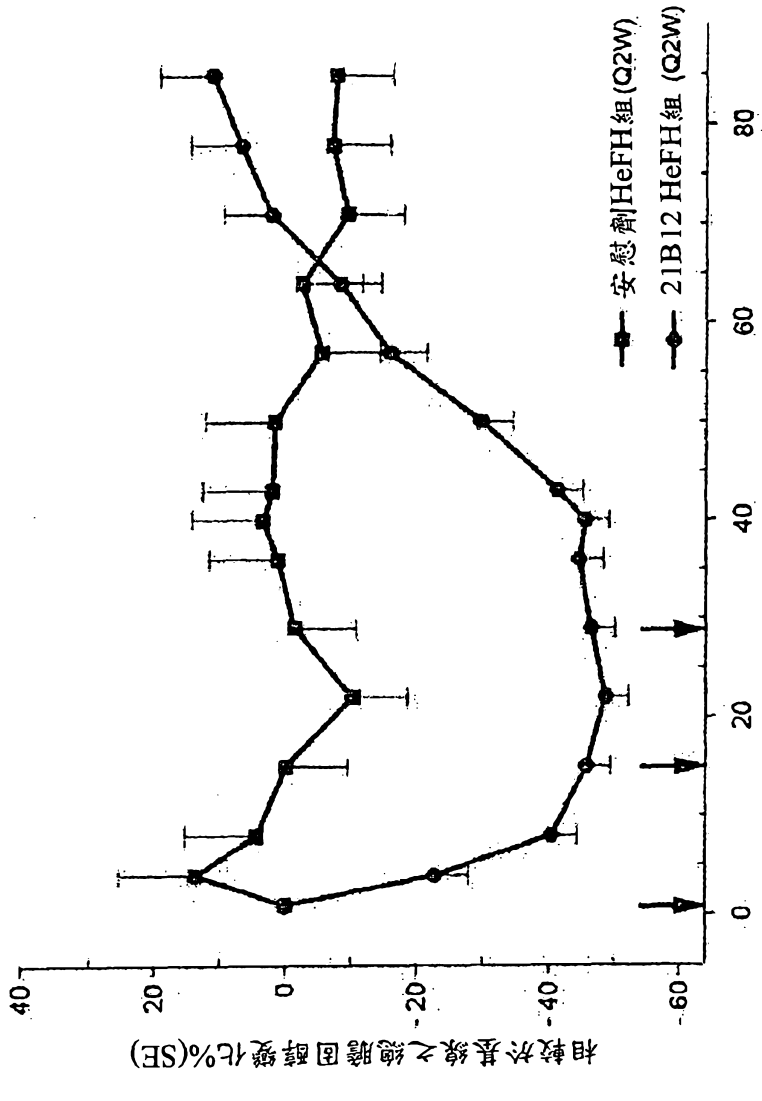

相較於基線之總膽固醇變化%(SE)
40
20
0
-20
-40
-60
0
20
40
60
80
第一次給藥之後之天數
安慰劑HeFH組(Q2W)
21B12 HeFH組 (Q2W)
依以下頻率投與之研究治療劑
SE：標準誤差；Q2W:每2週

圖20

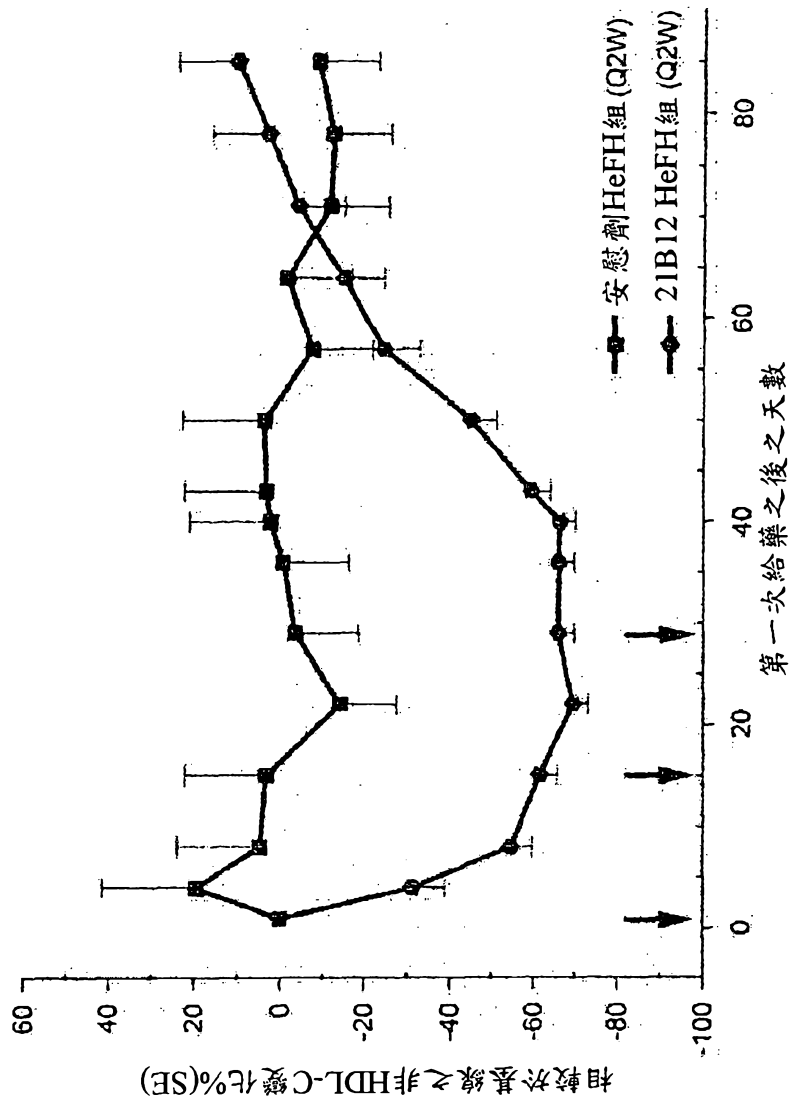

相較於基線之非HDL-C變化%(SE)
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
0
20
40
60
80
第一次給藥之後之天數
安慰劑HeFH組 (Q2W)
21B12 HeFH組 (Q2W)
依以下頻率投與之研究治療劑
SE：標準誤差；Q2W:每2週

圖21

相較於基線之LDL-C計算值變化%
20
0
-20
-40
-60
-80
0
2
4
6
8
10
12
週
安慰劑
280 mg
350 mg
420 mg

圖24B

相較於基線之LDL-C計算值變化%
20
0
-20
-40
-60
-80
0
2
4
6
8
10
12
週
安慰劑
70 mg
105 mg
140 mg

圖24A

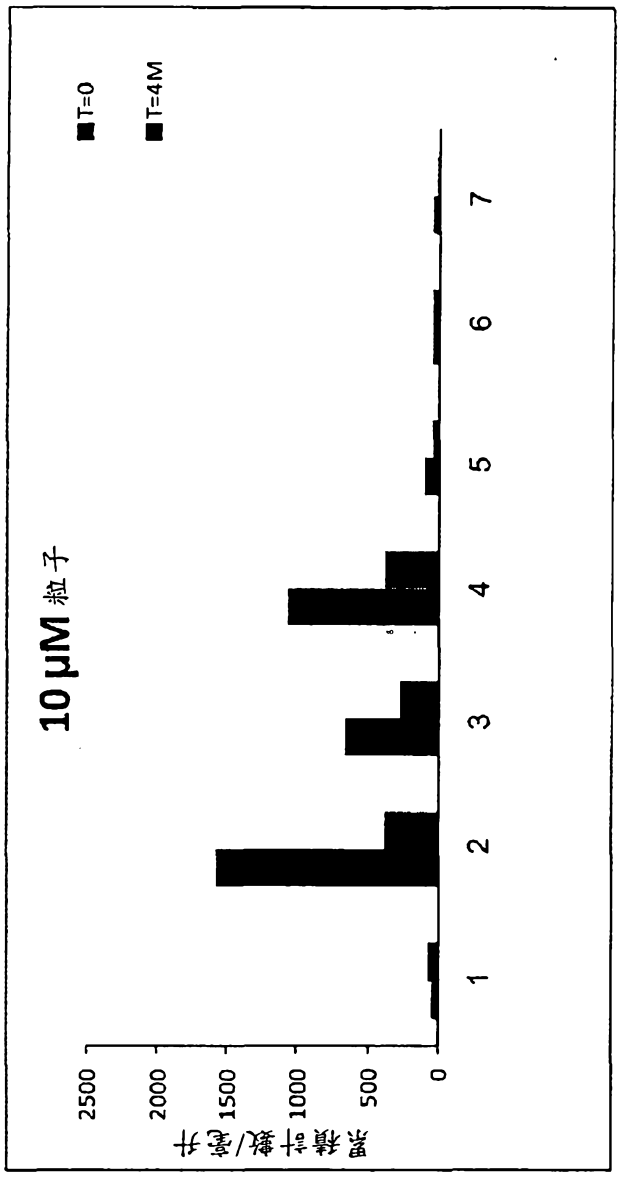


圖30A

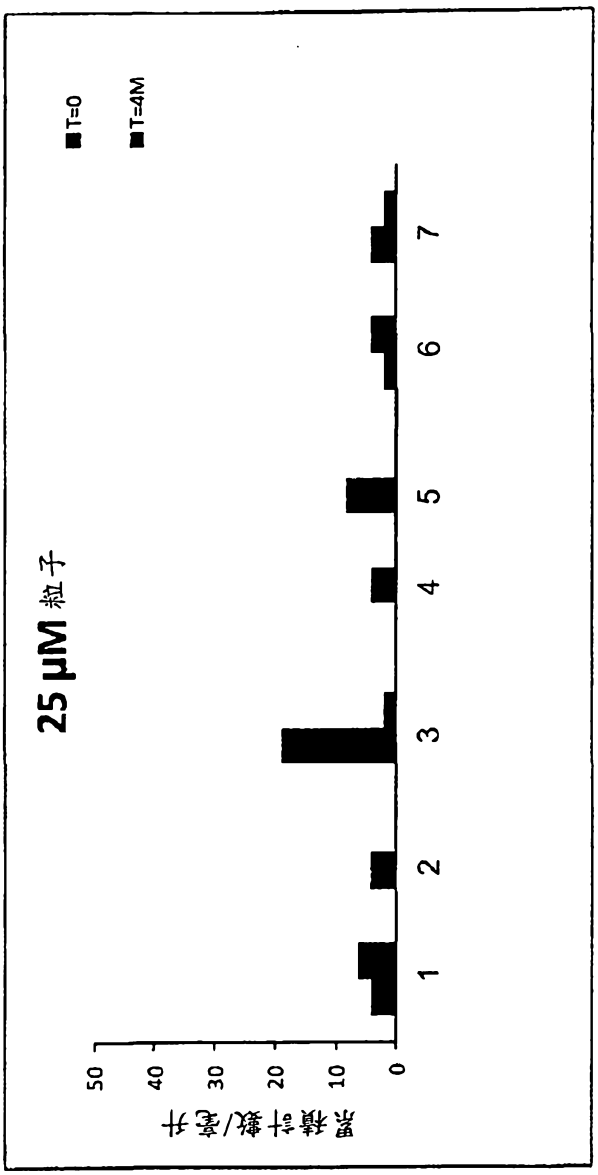


圖30B

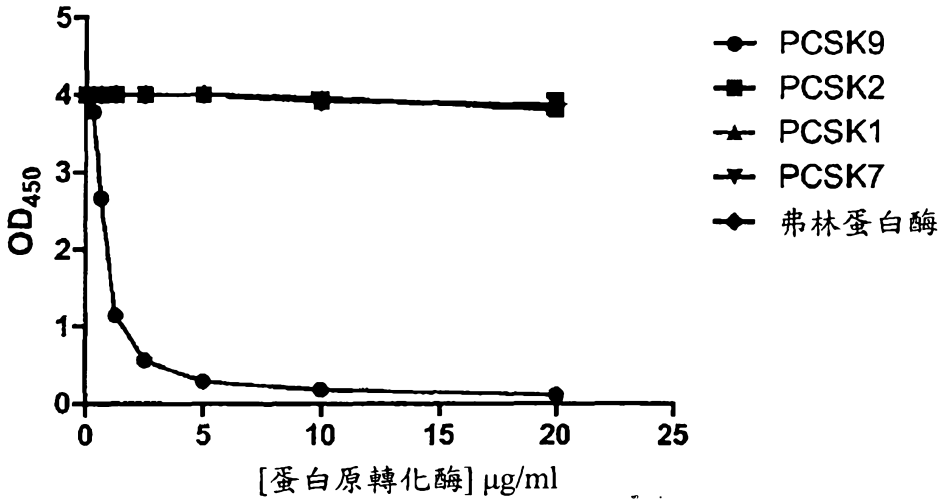

5
4
3
2
1
0
OD450
0
5
10
15
20
25
[蛋白原轉化酶] μg/ml
PCSK9
PCSK2
PCSK1
PCSK7
弗林蛋白酶

圖31

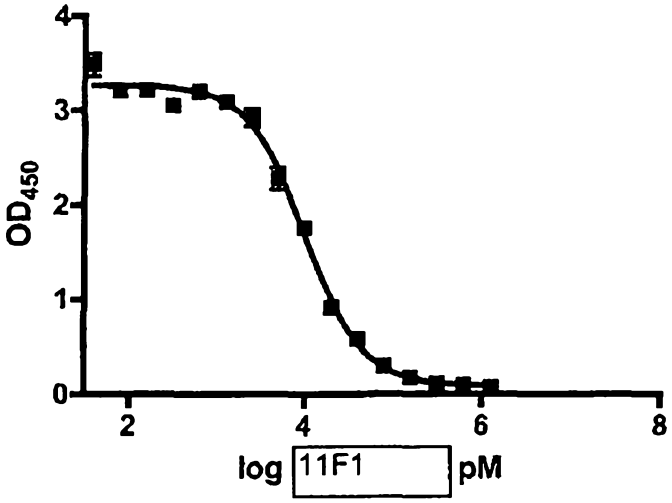


圖32

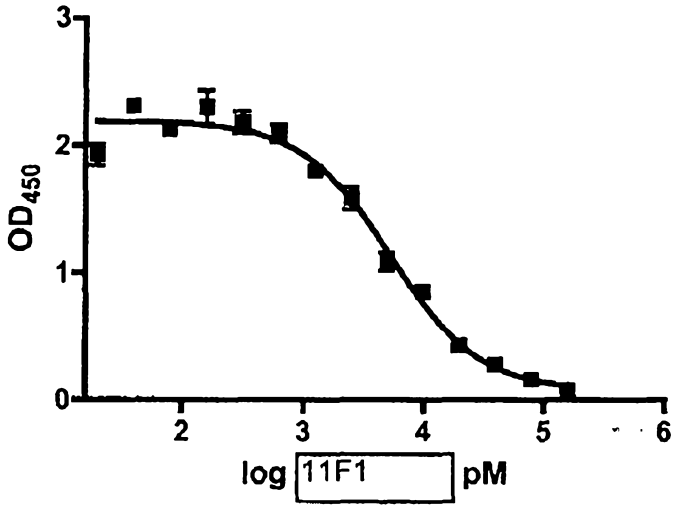


圖33

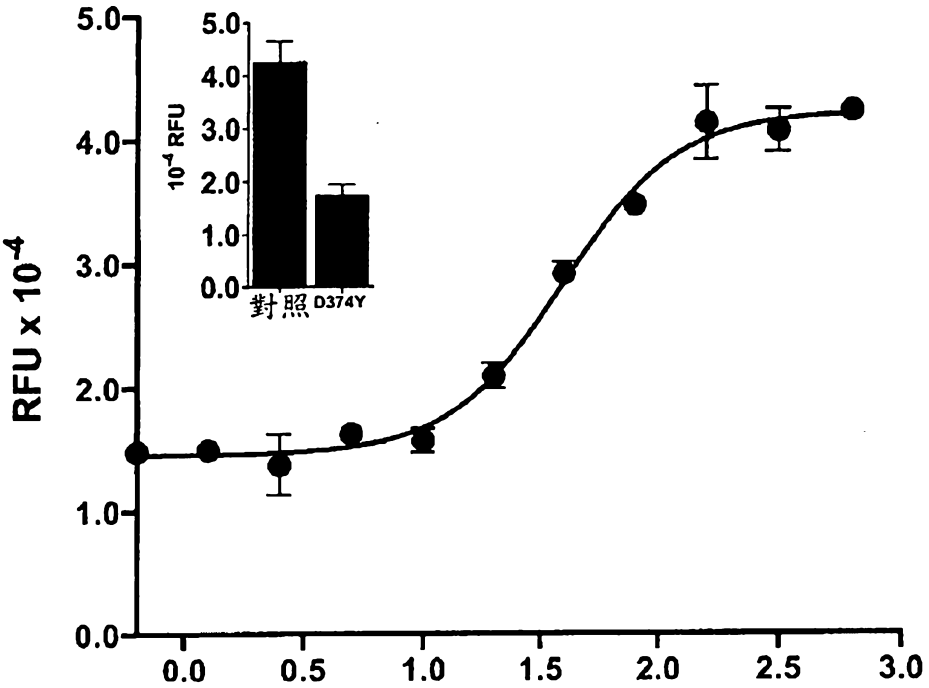

RFU x 10-4
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
10-4 RFU
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
對照
D374Y

圖34

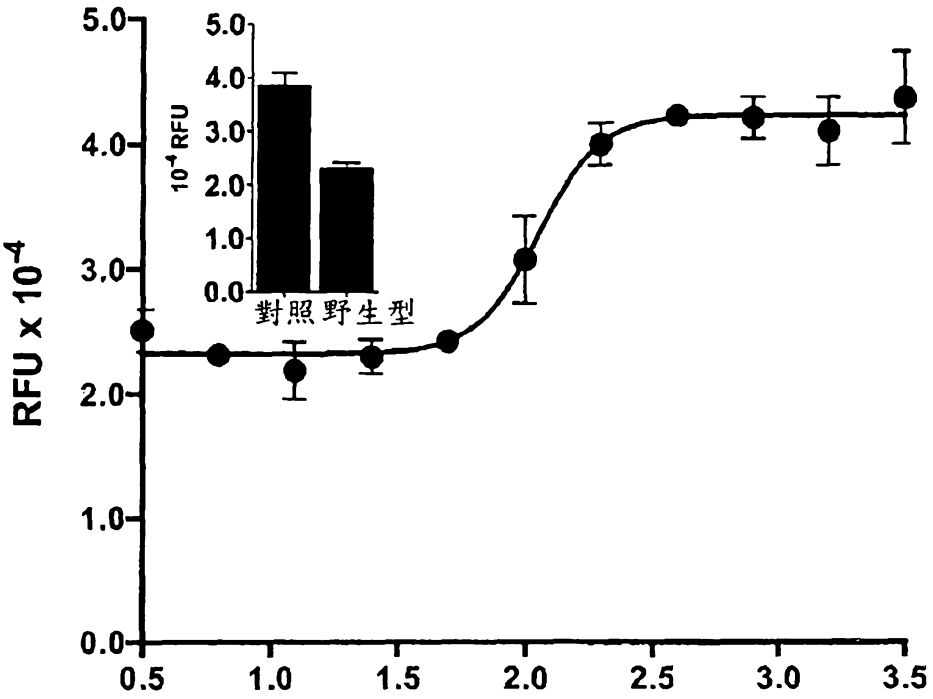


圖35

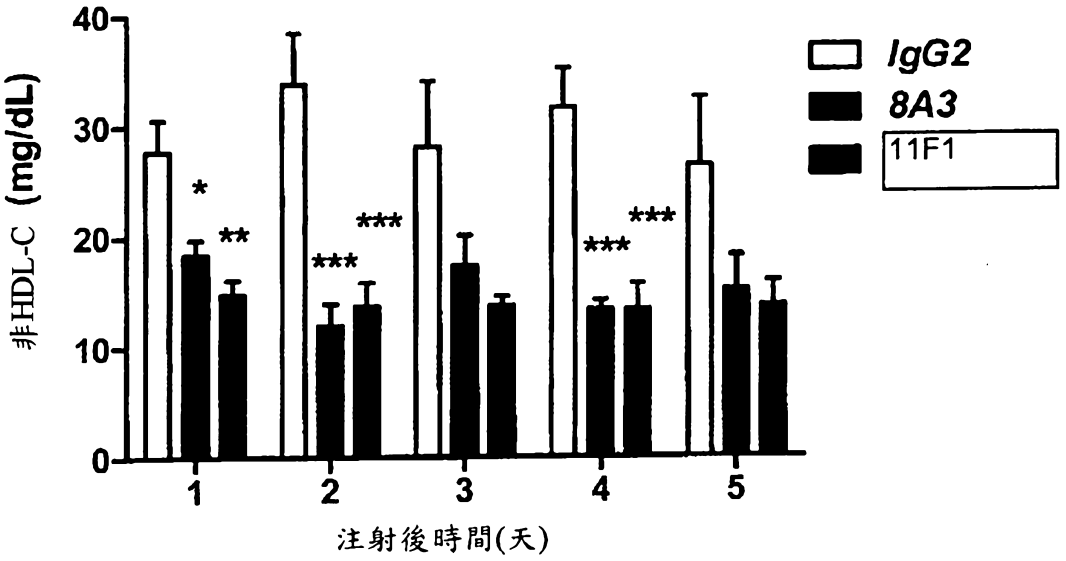


圖36

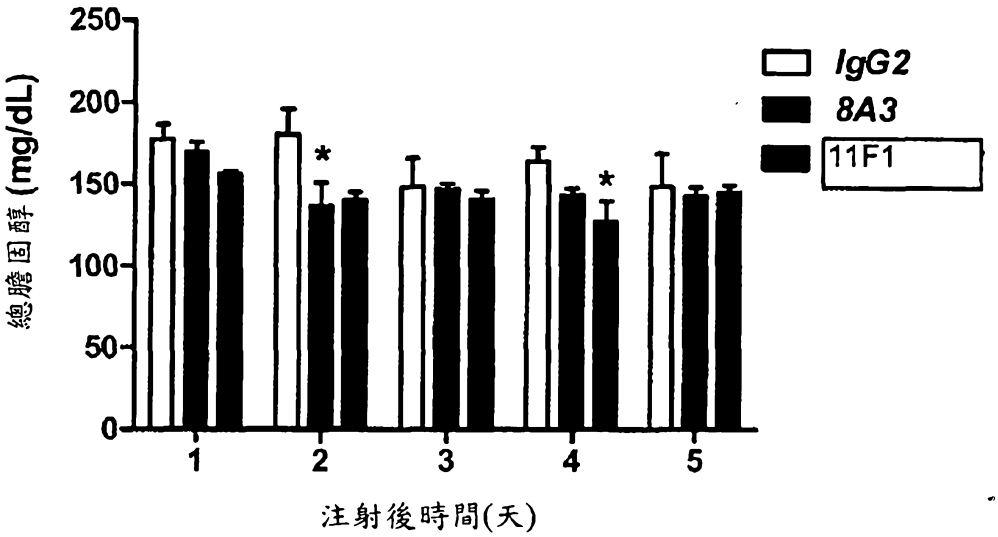


圖37

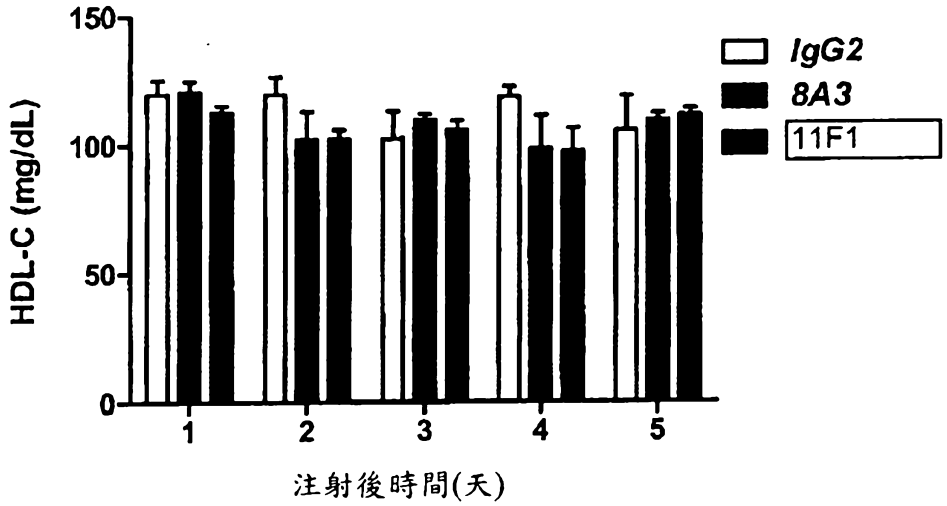


圖38

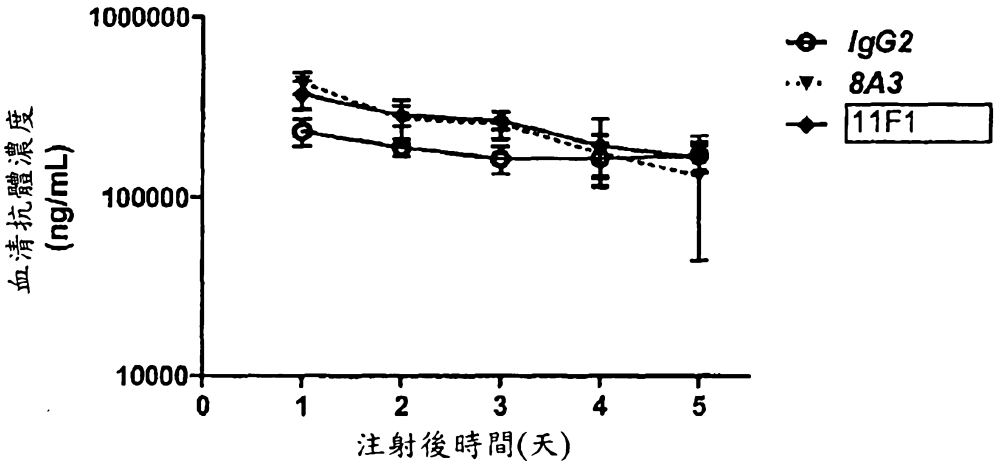

1000000
100000
10000
血清抗體濃度
(ng/mL)
0
1
2
3
4
5
注射後時間(天)
IgG2
8A3
11F1

圖39

抗體	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	CL_{0-t} (mL/h/kg)	表觀 $t_{1/2}$ (h)
IgG2	23,500	0.511	>120
11F1	34,700	0.865	83
8A3	36,700	0.817	59

圖40

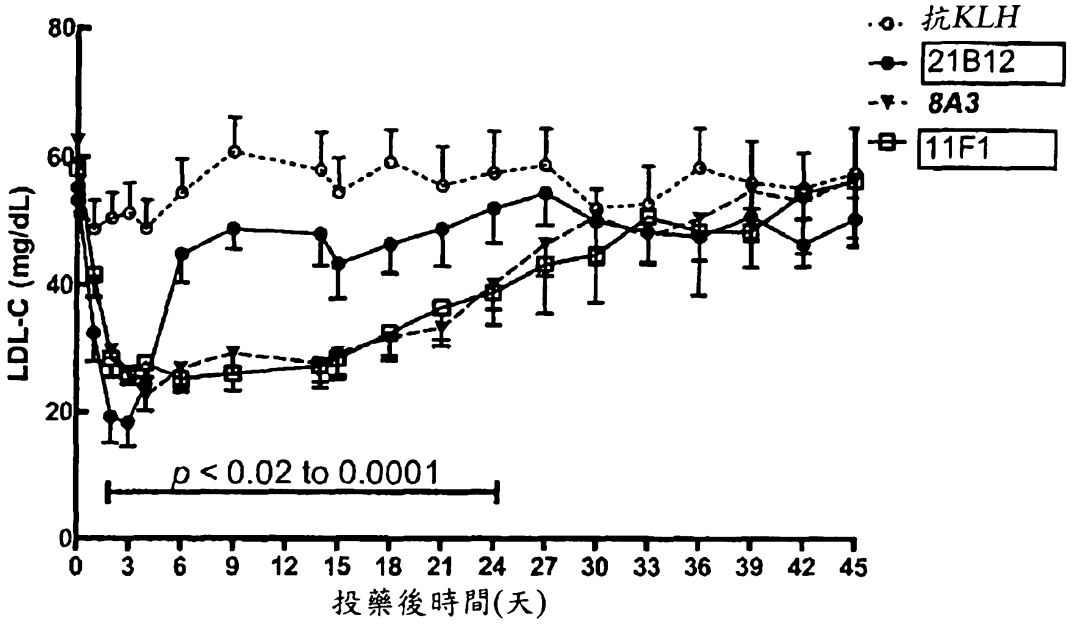

抗KLH
21B12
8A3
11F1
LDL-C (mg/dL)
80
60
40
20
0
p < 0.02 to 0.0001
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45
投藥後時間(天)

圖41

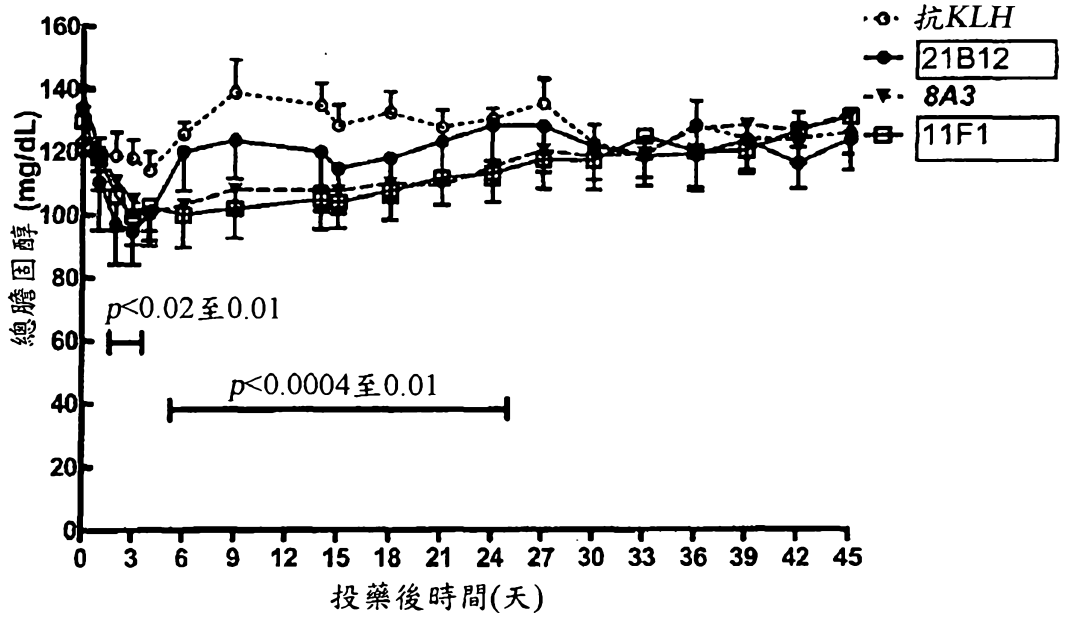

抗KLH
21B12
8A3
11F1
總膽固醇 (mg/dL)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
p<0.02至0.01
p<0.0004至0.01
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45
投藥後時間(天)

圖42

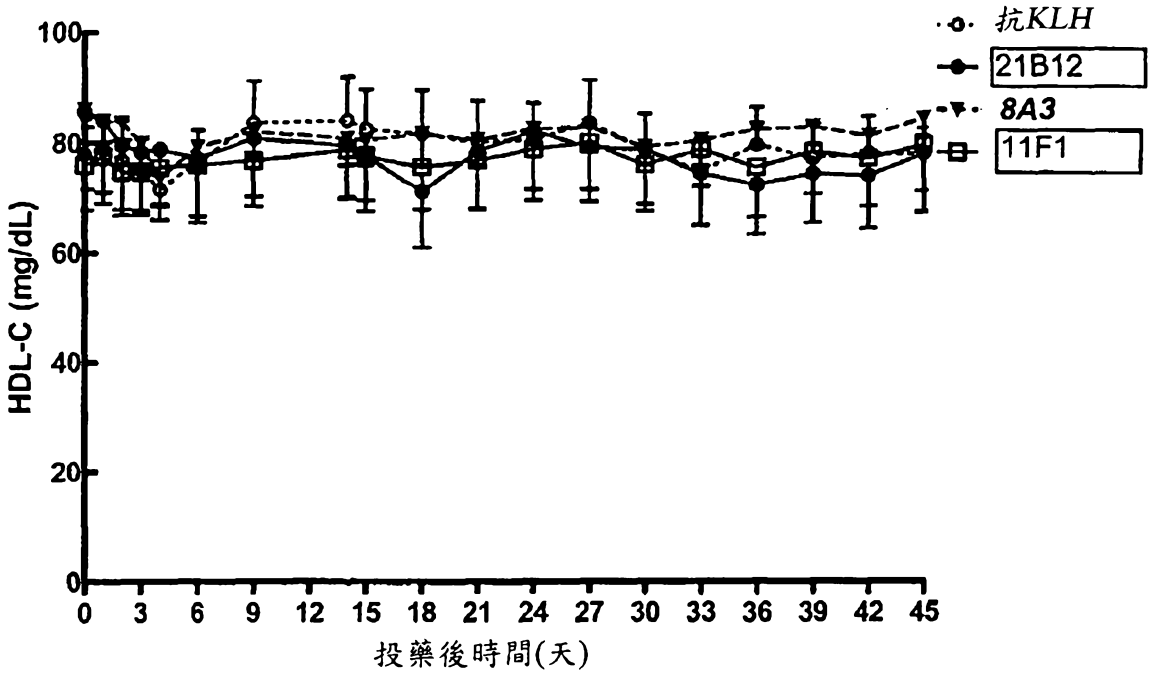

抗KLH
21B12
8A3
11F1
HDL-C (mg/dL)
100
80
60
40
20
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45
投藥後時間(天)

圖43

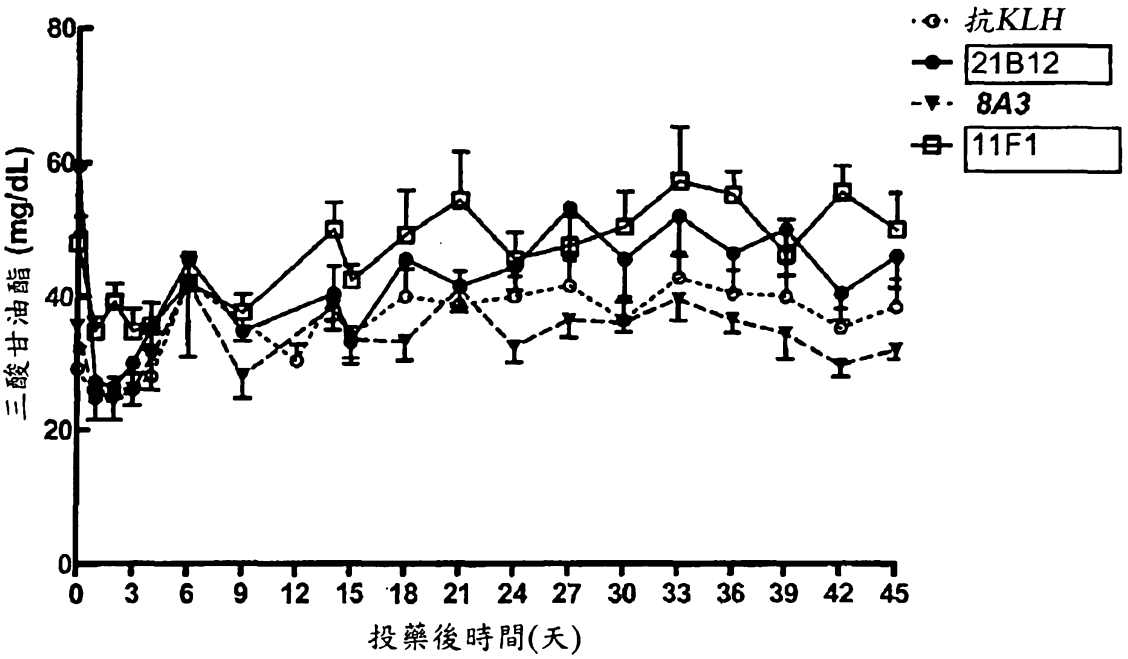

抗KLH
21B12
8A3
11F1
三酸甘油酯 (mg/dL)
0
20
40
60
80
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45
投藥後時間(天)

圖44

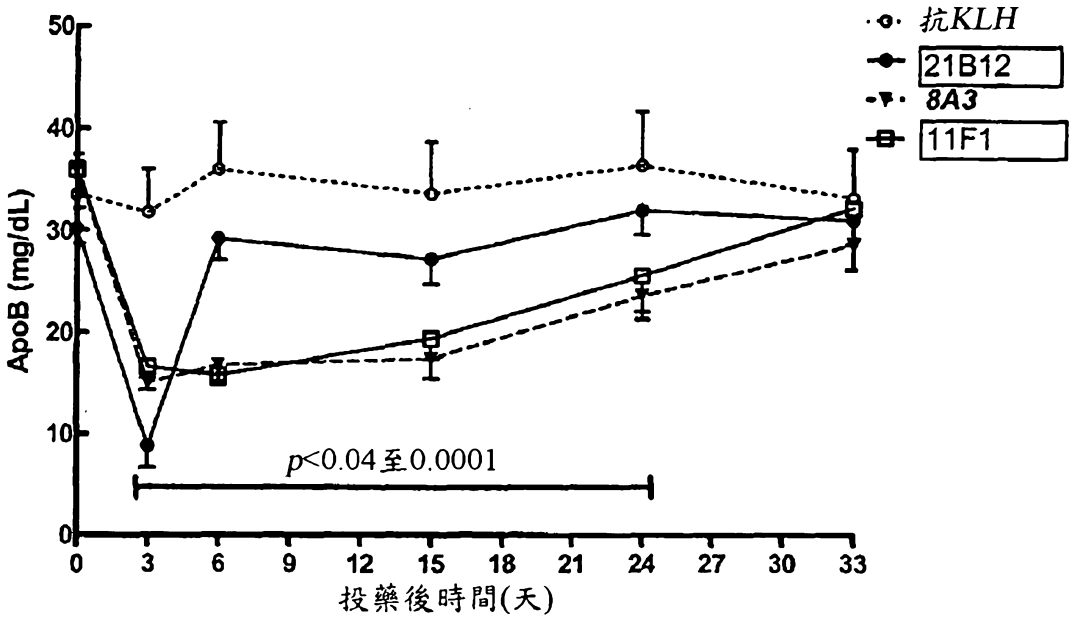

抗KLH
21B12
8A3
11F1
ApoB (mg/dL)
50
40
30
20
10
0
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
30
33
p<0.04至0.0001
投藥後時間(天)

圖45

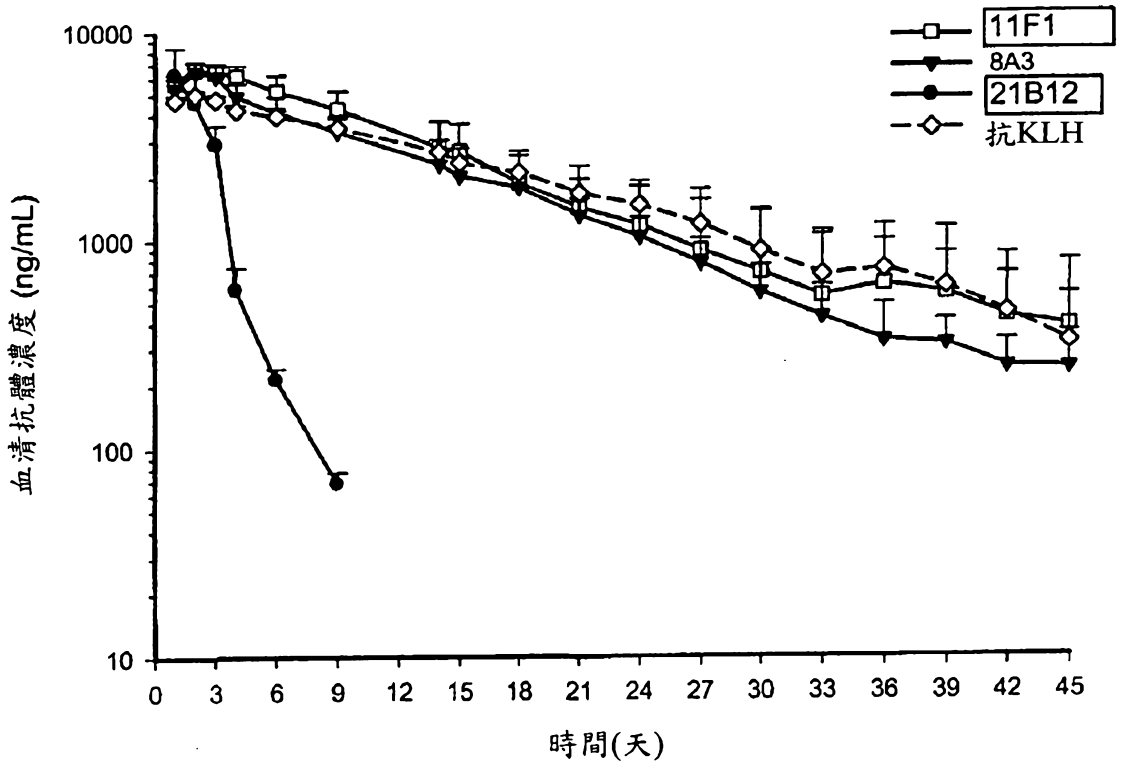

11F1
8A3
21B12
抗KLH
血清抗體濃度 (ng/mL)
10000
1000
100
10
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
30
33
36
39
42
45
時間(天)

圖46

抗體	平均(± SD)藥物動力學參數 $t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)	Cmax (μg/mL)	$AUC_{0\rightarrow\infty}$ (μg*h/mL)
抗KLH	220 ± 130	0.234 ± 0.036	5.08 ± 0.15	2,170 ± 320
21B12	40 ± 6	1.57 ± 0.68	6.22 ± 2.21	355 ± 109
11F1	210 ± 110	0.228 ± 0.081	6.72 ± 0.62	2,440 ± 910
8A3	190 ± 40	0.255 ± 0.039	6.63 ± 0.66	1,990 ± 290

圖47