



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 119365485 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 24

(21) 申请号 202380049964.2

(22) 申请日 2023.04.28

(30) 优先权数据

63/336,751 2022.04.29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.12.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/020351 2023.04.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/212293 EN 2023.11.02

(71) 申请人 博闻生物有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 A·彼得森

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 秦剑

(51) Int.Cl.

C07K 16/18 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

权利要求书19页 说明书140页

序列表(电子公布) 附图13页

(54) 发明名称

补体因子H相关4特异性抗体及其用途

(57) 摘要

本公开涉及治疗 and/或预防年龄相关性黄斑变性(AMD),包括称为地图样萎缩(GA)的干性AMD的晚期形式。具体而言,本公开提供了靶向补体激活系统替代途径组分(包括补体因子H相关(CFHR) 4)的新型治疗性抗体。

1. 一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段特异性结合人补体因子H相关(CFHR) 4,任选地其中所述人CFHR4是CFHR4b变体(CFHR4b),其任选地是包含或由SEQ ID NO: 580的氨基酸序列组成的多肽。

2. 如权利要求1所述的抗体或片段,所述抗体或片段表现出以下功能特征中的任何一种或多种:

a. 相对于不存在所述抗体或片段,降低补体激活和/或减弱补体组分3 (C3) 转化酶活性,这任选地在体外C3转化酶组装测定中进行测量;和/或

b. 与食蟹猴CFHR4b蛋白(cCFHR4b)、人CFHR4a变体(CFHR4a)、人补体因子H相关蛋白3(CFHR3)和/或补体因子H相关蛋白1 (CFHL1)中的至少一种发生交叉反应;和/或

c. 不与食蟹猴CFHR4b蛋白(cCFHR4b)、人CFHR4a变体(CFHR4a)、人补体因子H相关蛋白3 (CFHR3)和/或补体因子H相关蛋白1 (CFHL1)中的至少一种发生交叉反应;和/或

d. 以约100nM或更低的 K_D 与人CFHR4结合;和/或

e. 与包含示例性抗体中的任一种的VH和VL序列的抗体结合人CFHR4上的相同表位,所述示例性抗体的序列在表6中提供;和/或

f. 与包含示例性抗体中的任一种的VH和VL序列的抗体竞争结合人CFHR4,所述示例性抗体的序列在表6中提供。

3. 如前述权利要求中任一项所述的抗体或片段,所述抗体或片段是单克隆的,任选地是重组的。

4. 如前述权利要求中任一项所述的抗体或片段,所述抗体或片段是人的、人源化的或嵌合的。

5. 如前述权利要求中任一项所述的抗体或片段,所述抗体或片段是全长抗体、单链抗体、单链可变片段(scFv)、可变片段(Fv)、片段抗原结合区(Fab)、Fab-C、Fab'-SH、(Fab')₂、单结构域抗体(sdAb)、VHH抗体、纳米抗体、骆驼衍生的单结构域抗体、鲨鱼IgNAR衍生的单结构域抗体片段(VNAR)、双抗体、三抗体、抗运载蛋白或适体,任选地其中所述抗体是包含诸如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4区的Fc区的全长抗体。

6. 如前述权利要求中任一项所述的抗体或片段,所述抗体或片段与至少一个其他部分缀合,所述其他部分任选地选自:

a. 抗原结合部分,诸如抗体或其抗原结合片段,所述抗原结合部分能够特异性地结合非人CFHR4的靶标,优选其中所述靶标在人眼中表达;

b. 治疗性或细胞毒性部分;

c. 检测部分;

d. 纯化部分;

e. 半衰期延长部分,任选地为长度为至少20个氨基酸并包含G、A、S T、E和P残基的任何组合的多肽,所述多肽与所述抗体的C末端或N末端缀合。

7. 如前述权利要求中任一项所述的抗体或片段,所述抗体或片段是包含以下的多肽:

a. 示例性抗体中的任一种的一个、两个或所有三个HCDR,以及任选地还包含所述示例性抗体的一个、两个或所有三个对应的LCDR,所述示例性抗体的序列在表6中提供;和/或

b. 与示例性抗体中的任一种的所述VH序列具有至少90%同一性的VH序列,以及任选地还包含与所述示例性抗体的对应的VL序列具有至少90%同一性的VL序列,所述示例性抗体

的序列在表6中提供,优选地其中不允许在所述HCDR或LCDR中发生变异;和/或

c. 示例性抗体中的任一种的所有六个CDR,所述示例性抗体的序列在表6中提供;和/或

d. 示例性抗体中的任一种的所述VH和VL序列,所述示例性抗体的序列在表6中提供;和/或

e. 示例性抗体中的任一种的全长重链(VH + 恒定区)序列,以及任选地包含所述示例性抗体的对应的全长轻链(VL + 恒定区)序列,所述示例性抗体的序列在表6中提供。

8. 一种编码如前述权利要求中任一项所述的抗体或片段的多核苷酸,任选地其中所述多核苷酸包含或由与示例性抗体中的任一种的核酸序列具有至少70%、80%、90%或100%的同一性的核酸序列组成,所述示例性抗体的序列在表6中提供。

9. 一种包含如权利要求8所述的多核苷酸的表达载体,所述表达载体任选地为腺相关病毒(AAV)载体、慢病毒(LV)载体、单纯疱疹病毒(HSV)载体或逆转录病毒载体。

10. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如前述权利要求中任一项所述的抗体或片段、多核苷酸或载体,以及任选地:

a. 至少一种药学上可接受的载剂、稀释剂或防腐剂;和/或

b. 至少一种额外活性成分。

11. 如权利要求10所述的药物组合物,所述药物组合物适合眼部施用于受试者,任选地通过使用结膜插入物、隐形眼镜、凝胶、纳米颗粒、粘膜粘附聚合物、软膏、溶液、悬浮液、眼药水和/或植入物递送,优选地通过注射至玻璃体内。

12. 如权利要求1至7中任一项所述的抗体或片段、如权利要求8所述的多核苷酸、如权利要求9所述的载体或如权利要求10或11所述的组合物,其用作药物,任选地用于治疗受试者的眼睛疾病的方法。

13. 如权利要求12所述的供使用的抗体、片段、多核苷酸、载体或组合物,其中所述疾病的特征在于补体系统激活增加,特别是替代途径,并且特别是在所述受试者的眼睛内,例如在所述受试者的玻璃疣或视网膜色素上皮(RPE)细胞中。

14. 如权利要求12或13所述的供使用的抗体、片段、多核苷酸、载体或组合物,其中所述方法包括眼部施用所述抗体,优选通过注射至玻璃体内,并且其中所述施用优选地缓解所述受试者的选自以下的至少一种症状:视觉扭曲、中央视力下降、视力模糊和/或难以适应弱光。

15. 如权利要求12至14中任一项所述的供使用的抗体、片段、多核苷酸、载体或组合物,其中所述疾病是年龄相关性黄斑变性(AMD),任选地其中所述AMD是干性AMD,所述干性AMD可能处于早期、中期或晚期阶段(后者也称为地图样萎缩,GA)。

16. 一种针对补体因子H相关4 (CFHR4)肽的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),所述VH包含互补决定区(CDR) HCDR1、HCDR2和HCDR3,并且所述VL包含互补决定区(CDR) LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中:

所述HCDR1包含以下氨基酸序列之一:

(a) $X_1YX_2X_3X_4$ (SEQ ID NO: 1), 其中 X_1 为S、T、G或N; X_2 为G或Y; X_3 为I或M; X_4 为S、H或Q;

(b) $X_1YX_2X_3X_4$ (SEQ ID NO: 21), 其中 X_1 为S、T、R或D; X_2 为T、V、A、G、S或E; X_3 为M或I; X_4 为N、S或H;

(c) $X_1X_2X_3WX_4X_5$ (SEQ ID NO: 53), 其中 X_1 为T、S、G或I; X_2 为S、R、Y或H; X_3 为D、N、H、K或Y; X_4 为W或S; X_5 为T或S; 或

(d) SNX_1AX_2WN (SEQ ID NO: 88), 其中 X_1 为S、T或N; X_2 为A或S;

其中所述HCDR2包含以下氨基酸序列之一:

(a) $X_1IX_2X_3X_4X_5GX_6TX_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}QX_{13}$ (SEQ ID NO: 8), 其中 X_1 为W或I; X_2 为S、N或D; X_3 为A或P; X_4 为Y、N或S; X_5 为N、G或S; X_6 为N、S或G; X_7 为N、H、T或S; X_8 为Y或N; X_9 为A或Y; X_{10} 为Q或A; X_{11} 为K或S; X_{12} 为L或F; X_{13} 为G或D;

(b) $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}DX_{12}VX_{13}G$ (SEQ ID NO: 32), 其中 X_1 为S、V、Y、G或D; X_2 为S或W; X_3 为S、V、G、H或W; X_4 为S、D、N或T; X_5 为S或G; X_6 为S或G; X_7 为Y、S、T或R; X_8 为T、K、I或V; X_9 为Y、F、N或G; X_{10} 为Y或H; X_{11} 为A或V; X_{12} 为S或P; X_{13} 为R、K或T;

(c) $X_1X_2X_3X_4X_5GX_6X_7X_8X_9X_{10}PLSX_{11}S$ (SEQ ID NO: 65), 其中 X_1 为E或Y; X_2 为I、T或V; X_3 为Y、H或F; X_4 为H或Y; X_5 为S、D、T、G; X_6 为S、T、G或N; X_7 为T或I; X_8 为N或K; X_9 为Y、K或S; X_{10} 为N、S、K或H; X_{11} 为K或Q; 或

(d) $X_1TX_2YRSX_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}SX_{11}X_{12}S$ (SEQ ID NO: 102), 其中 X_1 为R、T、M或K; X_2 为Y或F; X_3 为K或R; X_4 为W或L; X_5 为F、Y或S; X_6 为N、S、D或A; X_7 为N、V、G、D、Y或A; X_8 为Y或F; X_9 为S、A或P; X_{10} 为V、L或A; X_{11} 为V或M; X_{12} 为K或S;

其中所述HCDR3包含以下氨基酸序列之一:

(a) SEQ ID NO: 15-20;

(b) SEQ ID NO: 43-52;

(c) SEQ ID NO: 77-87; 或

(d) SEQ ID NO: 116-128; 并且

其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 130-151、SEQ ID NO: 198-199、SEQ ID NO: 207-215或SEQ ID NO: 237-243中任一项的氨基酸序列; 所述LCDR2包含SEQ ID NO: 153-174、SEQ ID NO: 201-202、SEQ ID NO: 217-225或SEQ ID NO: 245-251中任一项的氨基酸序列; 并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 175-196、SEQ ID NO: 204-205、SEQ ID NO: 227-235或SEQ ID NO: 253-259中任一项的氨基酸序列。

17. 一种针对补体因子H相关4 (CFHR4) 肽的抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段包含重链可变区 (VH) 和轻链可变区 (VL), 所述VH包含互补决定区 (CDR) HCDR1、HCDR2和HCDR3, 并且所述VL包含互补决定区 (CDR) LCDR1、LCDR2和LCDR3, 其中:

所述LCDR1包含以下氨基酸序列之一:

(a) $RX_1SX_2X_3X_4X_5X_6X_7LX_8$ (SEQ ID NO: 129), 其中 X_1 为A或T; X_2 为Q或K; X_3 为G、S、D或N; X_4 为I、F或V; X_5 为T、R、A、S、N、G或I; X_6 为T、N、G、S、I、K或Y; X_7 为W、D或Y; X_8 为A、T、G、N或D;

(b) $RSSQX_1LLHSX_2GYNX_3LD$ (SEQ ID NO: 197), 其中 X_1 为S或R; X_2 为T或S; X_3 为F或Y;

(c) $RASQX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8A$ (SEQ ID NO: 206), 其中 X_1 为S、N或T; X_2 为V或I; X_3 为S或R; X_4 为S、G或N; X_5 为N或S; X_6 为L或Y; X_7 为A、L或V; 或

(d) SEQ ID NO: 236;

其中所述LCDR2包含以下氨基酸序列之一:

(a) $X_1X_2SX_3LX_4X_5$ (SEQ ID NO: 152), 其中 X_1 为G、A、T或K; X_2 为A或T; X_3 为S、T、G或N; X_4 为E、Q或L; X_5 为S、T或G;

(b) LX_1SX_2RAS (SEQ ID NO: 200), 其中 X_1 为A或G; X_2 为N或S;

(c) $GASX_1RAT$ (SEQ ID NO: 216), 其中 X_1 为T、S或N;或

(d) $WASX_1RES$ (SEQ ID NO: 244), 其中 X_1 为T、P或N;

其中所述LCDR3包含以下氨基酸序列之一:

(a) SEQ ID NO: 175-196;

(b) MQX_1LQTPX_2T (SEQ ID NO: 203), 其中 X_1 为A或G; X_2 为Y或P;

(c) $QX_1YX_2X_3X_4X_5X_6T$ (SEQ ID NO: 226), 其中 X_1 为Q或H; X_2 为D或G; X_3 为N、S或R; X_4 为W或S; X_5 为R、P、F、Y、V或I; X_6 为T、W、L或I;或

(d) $QQX_1X_2X_3X_4PX_5X_6T$ (SEQ ID NO: 252), 其中 X_1 为Y或F; X_2 为G或Y; X_3 为S或N; X_4 为S、T或I; X_5 为M、Y或R; X_6 为Y或T;并且

其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 2-7、SEQ ID NO: 22-31、SEQ ID NO: 54-64或SEQ ID NO: 89-101中任一项的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 9-14、SEQ ID NO: 33-42、SEQ ID NO: 66-76或SEQ ID NO: 103-115中任一项的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 15-20、SEQ ID NO: 43-52、SEQ ID NO: 77-87或SEQ ID NO: 116-128中任一项的氨基酸序列。

18. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体, 其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 2的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 9的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 15的氨基酸序列。

19. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体, 其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 3的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 10的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 16的氨基酸序列。

20. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体, 其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 4的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 11的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 17的氨基酸序列。

21. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体, 其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 5的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 12的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 18的氨基酸序列。

22. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体, 其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 6的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 13的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 19的氨基酸序列。

23. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体, 其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 7的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 14的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 20的氨基酸序列。

24. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体, 其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 22的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 33的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 43的氨基酸序列。

25. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体, 其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 23的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 34的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 44的氨基酸序列。

26. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 24的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 35的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 45的氨基酸序列。

27. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 25的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 36的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 46的氨基酸序列。

28. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 26的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 37的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 47的氨基酸序列。

29. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 27的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 38的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 48的氨基酸序列。

30. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 28的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 39的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 49的氨基酸序列。

31. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 29的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 40的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 50的氨基酸序列。

32. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 30的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 41的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 51的氨基酸序列。

33. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 31的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 42的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 52的氨基酸序列。

34. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 54的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 66的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 77的氨基酸序列。

35. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 55的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 67的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 78的氨基酸序列。

36. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 56的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 68的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 79的氨基酸序列。

37. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 57的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 69的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 80的氨基酸序列。

38. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 58的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 70的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 81的氨基酸序列。

39. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 59的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 71的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 82的氨基酸序列。

40. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 60的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 72的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 83的氨基酸序列。

41. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 61的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 73的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 84的氨基酸序列。

42. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 62的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 74的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 85的氨基酸序列。

43. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 63的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 75的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 86的氨基酸序列。

44. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 64的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 76的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 87的氨基酸序列。

45. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 89的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 103的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 116的氨基酸序列。

46. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 90的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 104的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 117的氨基酸序列。

47. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 91的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 105的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 118的氨基酸序列。

48. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 92的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 106的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 119的氨基酸序列。

49. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 93的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 107的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 120的氨基酸序列。

50. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 94的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 108的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 121的氨基酸序列。

51. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 95的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 109的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 122的氨基酸序列。

52. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 96的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 110的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 123的氨基酸序列。

53. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 97的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 111的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 124的氨基酸序列。

54. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 98的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 112的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 125的氨基酸序列。

55. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 99的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 113的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 126的氨基酸序列。

56. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 100的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 114的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 127的氨基酸序列。

57. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述HCDR1包含SEQ ID NO: 101的氨基酸序列;所述HCDR2包含SEQ ID NO: 115的氨基酸序列;并且所述HCDR3包含SEQ ID NO: 128的氨基酸序列。

58. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 130的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 153的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 175的氨基酸序列。

59. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 131的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 154的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 176的氨基酸序列。

60. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 132的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 155的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 177的氨基酸序列。

61. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 133的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 156的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 178的氨基酸序列。

62. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 134的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 157的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 179的氨基酸序列。

63. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 135的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 158的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 180的氨基酸序列。

64. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 136的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 159的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 181的氨基酸序列。

65. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 137的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 160的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 182的氨基酸序列。

66. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 138的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 161的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 183的氨基酸序列。

67. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 139的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 162的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 184的氨基酸序列。

68. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 140的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 163的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 185的氨基酸序列。

69. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 141的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 164的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 186的氨基酸序列。

70. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 142的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 165的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 187的氨基酸序列。

71. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 143的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 166的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 188的氨基酸序列。

72. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 144的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 167的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 189的氨基酸序列。

73. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 145的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 168的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 190的氨基酸序列。

74. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 146的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 169的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 191的氨基酸序列。

75. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 147的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 170的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 192的氨基酸序列。

76. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 148的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 171的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 193的氨基酸序列。

77. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 149的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 172的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 194的氨基酸序列。

78. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 150的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 173的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 195的氨基酸序列。

79. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 151的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 174的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 196的氨基酸序列。

80. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 198的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 201的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 204的氨基酸序列。

81. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 199的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 202的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 205的氨基酸序列。

82. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 207的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 217的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 227的氨基酸序列。

83. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 208的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 218的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 228的氨基酸序列。

84. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 209的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 219的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 229的氨基酸序列。

85. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 210的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 220的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 230的氨基酸序列。

86. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 211的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 221的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 231的氨基酸序列。

87. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 212的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 222的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 232的氨基酸序列。

88. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 213的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 223的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 233的氨基酸序列。

89. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 214的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 224的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 234的氨基酸序列。

90. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 215的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 225的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 235的氨基酸序列。

91. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 237的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 245的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 253的氨基酸序列。

92. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 238的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 246的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 254的氨基酸序列。

93. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 239的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 247的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 255的氨基酸序列。

94. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 240的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 248的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 256的氨基酸序列。

95. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 241的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 249的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 257的氨基酸序列。

96. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 242的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 250的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 258的氨基酸序列。

97. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述LCDR1包含SEQ ID NO: 243的氨基酸序列;所述LCDR2包含SEQ ID NO: 251的氨基酸序列;并且所述LCDR3包含SEQ ID NO: 259的氨基酸序列。

98. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与以下中的任一项具有至少90%同一性的氨基酸序列:

- (a) SEQ ID NO: 260-265;
- (b) SEQ ID NO: 284-293;
- (c) SEQ ID NO: 324-334;或
- (d) SEQ ID NO: 368-380。

99. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VL包含与以下中的任一项具有至少90%同一性的氨基酸序列:

- (a) SEQ ID NO: 272-277;
- (b) SEQ ID NO: 304-313;
- (c) SEQ ID NO: 346-356;或
- (d) SEQ ID NO: 394-406。

100. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 260具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 272具有至少90%同一性的氨基酸序列。

101. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 261具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 273具有至少90%同一性的氨基酸序列。

102. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 262具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 274具有至少90%同一性的氨基酸序列。

103. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 263具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 275具有至少90%同一性的氨基酸序列。

104. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 264具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 276具有至少90%同一性的氨基酸序列。

105. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 265具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 277具有至少90%同一性的氨基酸序列。

106. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 284具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 304具有至少90%同一性的氨基酸序列。

107. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 285具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 305具有至少90%同一性的氨基酸序列。

108. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 286具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 306具有至少90%同一性的氨基酸序列。

109. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 287具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 307具有至少90%同一性的氨基酸序列。

110. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 288具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 308具有至少90%同一性的氨基酸序列。

111. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 289具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 309具有至少90%同一性的氨基酸序列。

112. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 290具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 310具有至少90%同一性的氨基酸序列。

113. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 291具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 311具有至少90%同一性的氨基酸序列。

114. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 292具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 312具有至少90%同一性的氨基酸序列。

115. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 293具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 313具有至少90%同一性的氨基酸序列。

116. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 324具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 346具有至少90%同一性的氨基酸序列。

117. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 325具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 347具有至少90%同一性的氨基酸序列。

118. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 326具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 348具有至少90%同一性的氨基酸序列。

119. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 327具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 349具有至少90%同一性的氨基酸序列。

120. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 328具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 350具有至少90%同一性的氨基酸序列。

121. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 329具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 351具有至少90%同一性的氨基酸序列。

122. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 330具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 352具有至少90%同一性的氨基酸序列。

123. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 331具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 353具有至少90%同一性的氨基酸序列。

124. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 332具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 354具有至少90%同一性的氨基酸序列。

125. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 333具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 354具有至少90%同一性的氨基酸序列。

126. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 334具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 356具有至少90%同一性的氨基酸序列。

127. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 368具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 394具有至少90%同一性的氨基酸序列。

128. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 369具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 395具有至少90%同一性的氨基酸序列。

129. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 370具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 396具有至少90%同一性的氨基酸序列。

130. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 371具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 397具有至少90%同一性的氨基酸序列。

131. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 372具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 398具有至少90%同一性的氨基酸序列。

132. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 373具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 399具有至少90%同一性的氨基酸序列。

133. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 374具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 400具有至少90%同一性的氨基酸序列。

134. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 375具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 401具有至少90%同一性的氨基酸序列。

135. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 376具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 402具有至少90%同一性的氨基酸序列。

136. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 377具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 403具有至少90%同一性的氨基酸序列。

137. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 378具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 404具有至少90%同一性的氨基酸序列。

138. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 379具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 405具有至少90%同一性的氨基酸序列。

139. 如权利要求16或权利要求17所述的抗体,其中所述VH包含与SEQ ID NO: 380具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 406具有至少90%同一性的氨基酸序列。

140. 如权利要求16至139中任一项所述的抗体,其中所述抗体结合CFHR4并降低补体激活。

141. 如权利要求16至140中任一项所述的抗体,其中所述抗体以约100 nM或更低的 K_D 结

合人CFHR4b。

142. 如权利要求16至141中任一项所述的抗体,其中所述抗体减弱补体组分3 (C3) 转化酶活性。

143. 如权利要求142所述的抗体,其中;

(a) 所述VH包含与SEQ ID NO: 330具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 352具有至少90%同一性的氨基酸序列;

(b) 所述VH包含与SEQ ID NO: 293具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 313具有至少90%同一性的氨基酸序列;

(c) 所述VH包含与SEQ ID NO: 378具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 404具有至少90%同一性的氨基酸序列;

(d) 所述VH包含与SEQ ID NO: 377具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 403具有至少90%同一性的氨基酸序列;

(e) 所述VH包含与SEQ ID NO: 376具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 402具有至少90%同一性的氨基酸序列;

(f) 所述VH包含与SEQ ID NO: 289具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 309具有至少90%同一性的氨基酸序列;

(g) 所述VH包含与SEQ ID NO: 371具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 397具有至少90%同一性的氨基酸序列;或

(h) 所述VH包含与SEQ ID NO: 284具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述VL包含与SEQ ID NO: 304具有至少90%同一性的氨基酸序列。

144. 如权利要求16至141中任一项所述的抗体,其中所述抗体与食蟹猴CFHR4b蛋白(cCFHR4b)发生交叉反应。

145. 如权利要求144所述的抗体,其中所述抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区: ATX-P-560、ATX-P-561、ATX-P-562、ATX-P-563、ATX-P-564、ATX-P-565、ATX-P-566、ATX-P-568、ATX-P-569、ATX-P-570、ATX-P-571、ATX-P-573、ATX-P-574、ATX-P-576、ATX-P-577、ATX-P-578、ATX-P-579、ATX-P-580、ATX-P-581、ATX-P-582、ATX-P-583、ATX-P-587、ATX-P-588、ATX-P-591、ATX-P-592、ATX-P-594、ATX-P-596、ATX-P-600和ATX-P-604。

146. 权利要求16至141中任一项所述的抗体,其中所述抗体不与食蟹猴CFHR4b蛋白(cCFHR4b)发生交叉反应。

147. 如权利要求146所述的抗体,其中所述抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区: ATX-P-572、ATX-P-595、ATX-P-597、ATX-P-598、ATX-P-601、ATX-P-602、ATX-P-603、ATX-P-607、ATX-P-608、ATX-P-609和ATX-P-610。

148. 如权利要求16至141中任一项所述的抗体,其中所述抗体与补体因子H相关蛋白4a(CFHR4a)发生交叉反应。

149. 如权利要求148所述的抗体,其中所述抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区: ATX-P-560、ATX-P-561、ATX-P-562、ATX-P-563、ATX-P-564、ATX-P-565、ATX-P-566、ATX-P-568、ATX-P-569、ATX-P-570、ATX-P-571、ATX-P-572、ATX-P-573、ATX-P-574、ATX-P-576、ATX-P-577、ATX-P-578、ATX-P-579、ATX-P-

580、ATX-P-581、ATX-P-582、ATX-P-583、ATX-P-587、ATX-P-588、ATX-P-591、ATX-P-592、ATX-P-594、ATX-P-595、ATX-P-596、ATX-P-597、ATX-P-600、ATX-P-601、ATX-P-602、ATX-P-603、ATX-P-604、ATX-P-607、ATX-P-608、ATX-P-609和ATX-P-610。

150. 如权利要求16至141中任一项所述的抗体,其中所述抗体不与补体因子H相关蛋白4a (CFHR4a) 发生交叉反应。

151. 如权利要求150所述的抗体,其中所述抗体包含与ATX-P-598具有至少90%同一性的VH区和VL区。

152. 如权利要求16至141中任一项所述的抗体,其中所述抗体与补体因子H相关蛋白3 (CFHR3) 发生交叉反应。

153. 如权利要求152所述的抗体,其中所述抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-561、ATX-P-562、ATX-P-563、ATX-P-564、ATX-P-565、ATX-P-566、ATX-P-568、ATX-P-569、ATX-P-572、ATX-P-573、ATX-P-574、ATX-P-576、ATX-P-577、ATX-P-578、ATX-P-579、ATX-P-580、ATX-P-581、ATX-P-583、ATX-P-587、ATX-P-588、ATX-P-592、ATX-P-594、ATX-P-595、ATX-P-596、ATX-P-600、ATX-P-603、ATX-P-604、ATX-P-608、ATX-P-609和ATX-P-610。

154. 如权利要求16至141中任一项所述的抗体,其中所述抗体不与补体因子H相关蛋白3 (CFHR3) 发生交叉反应。

155. 如权利要求154所述的抗体,其中所述抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-560、ATX-P-570、ATX-P-571、ATX-P-582、ATX-P-591、ATX-P-597、ATX-P-598、ATX-P-601、ATX-P-602、ATX-P-603、ATX-P-604和ATX-P-607。

156. 如权利要求16至141中任一项所述的抗体,其中所述抗体与补体因子H相关蛋白1 (CFHL1) 发生交叉反应。

157. 如权利要求156所述的抗体,其中所述抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-561、ATX-P-562、ATX-P-563、ATX-P-564、ATX-P-565、ATX-P-566、ATX-P-568、ATX-P-570、ATX-P-571、ATX-P-573、ATX-P-574、ATX-P-576、ATX-P-577、ATX-P-578、ATX-P-579、ATX-P-580、ATX-P-581、ATX-P-582、ATX-P-583、ATX-P-587、ATX-P-588、ATX-P-591、ATX-P-594、ATX-P-595、ATX-P-596、ATX-P-600和ATX-P-604。

158. 如权利要求16至141中任一项所述的抗体,其中所述抗体不与补体因子H相关蛋白1 (CFHL1) 发生交叉反应。

159. 如权利要求158所述的抗体,其中所述抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-560、ATX-P-569、ATX-P-572、ATX-P-592、ATX-P-597、ATX-P-598、ATX-P-601、ATX-P-602、ATX-P-603、ATX-P-607、ATX-P-608、ATX-P-609和ATX-P-610。

160. 如权利要求16至159中任一项所述的抗体,其中所述抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体和/或嵌合抗体。

161. 如权利要求16至160中任一项所述的抗体,其中所述抗体是选自由以下组成的组的片段:Fab、Fab-C、Fab'-SH、Fv、scFv和(Fab')₂片段。

162. 如权利要求16至161中任一项所述的抗体,其中所述抗体是单特异性抗体。
163. 如权利要求16至162中任一项所述的抗体,其中所述抗体是双特异性抗体。
164. 如权利要求16至163中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含检测部分。
165. 如权利要求16至164中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含纯化部分。
166. 如权利要求16至165中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含半衰期延长部分。
167. 如权利要求166所述的抗体,其中所述半衰期延长部分包含长度为至少20个氨基酸并包含G、A、S T、E和P残基的任何组合的多肽。
168. 如权利要求167所述的抗体,其中所述半衰期延长多肽连接至所述抗体的C末端或N末端。
169. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1至168中任一项所述的抗体。
170. 如权利要求169所述的组合物,其中所述组合物适合于眼部施用。
171. 如权利要求170所述的组合物,其中所述眼部施用包括注射至玻璃体内。
172. 如权利要求170所述的组合物,其中所述眼部施用包括使用结膜插入物、隐形眼镜、凝胶、纳米颗粒、粘膜粘附聚合物、软膏、溶液、悬浮液、眼药水和/或植入物来递送所述抗体。
173. 一种治疗年龄相关性黄斑变性(AMD)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用包含有效量的如权利要求1或权利要求2所述的抗体的药物组合物。
174. 如权利要求173所述的方法,其中所述药物组合物通过眼部施用并且治疗至少一种AMD症状。
175. 如权利要求174所述的方法,其中AMD包括湿性AMD。
176. 如权利要求174所述的方法,其中AMD包括干性AMD。
177. 如权利要求173-176中任一项所述的方法,其中所述至少一种AMD症状包括视觉扭曲、中央视力下降、视力模糊和/或难以适应弱光。
178. 如权利要求173-177中任一项的方法,其中施用所述药物组合物降低所述受试者眼睛中的补体激活。
179. 如权利要求173-178中任一项所述的方法,其中所述药物组合物以约0.0001 mg/剂量至约100 mg/剂量范围内的剂量施用。
180. 如权利要求173-178中任一项所述的方法,其中所述药物组合物以约0.0001 mg/ml至约100 mg/ml范围内的剂量施用。
181. 一种多核苷酸,所述多核苷酸与以下核酸序列中的任一项具有至少70%的同一性:
- (a) SEQ ID NO: 266-271;
 - (b) SEQ ID NO: 294-303;
 - (c) SEQ ID NO: 335-345;或
 - (d) SEQ ID NO: 381-393。
182. 一种多核苷酸,所述多核苷酸与以下核酸序列中的任一项具有至少70%的同一性:
- (a) SEQ ID NO: 278-283;
 - (b) SEQ ID NO: 314-323;
 - (c) SEQ ID NO: 357-367;或
 - (d) SEQ ID NO: 407-419。

183. 一种多核苷酸,所述多核苷酸与以下核酸序列中的任一项具有至少80%的同一性:

- (a) SEQ ID NO: 266-271;
- (b) SEQ ID NO: 294-303;
- (c) SEQ ID NO: 335-345;或
- (d) SEQ ID NO: 380-393。

184. 一种多核苷酸,所述多核苷酸与以下核酸序列中的任一项具有至少80%的同一性:

- (a) SEQ ID NO: 278-283;
- (b) SEQ ID NO: 314-323;
- (c) SEQ ID NO: 357-367;或
- (d) SEQ ID NO: 407-419。

185. 一种多核苷酸,所述多核苷酸包含:

- (a) 与SEQ ID NO: 266具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 278具有至少90%同一性的核酸序列;
- (b) 与SEQ ID NO: 267具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 279具有至少90%同一性的核酸序列;
- (c) 与SEQ ID NO: 268具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 280具有至少90%同一性的核酸序列;
- (d) 与SEQ ID NO: 269具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 281具有至少90%同一性的核酸序列;
- (e) 与SEQ ID NO: 270具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 282具有至少90%同一性的核酸;或
- (f) 与SEQ ID NO: 270具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 283具有至少90%同一性的核酸序列。

186. 一种多核苷酸,所述多核苷酸包含:

- (a) 与SEQ ID NO: 294具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 314具有至少90%同一性的核酸序列;
- (b) 与SEQ ID NO: 295具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 315具有至少90%同一性的核酸序列;
- (c) 与SEQ ID NO: 296具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 316具有至少90%同一性的核酸序列;
- (d) 与SEQ ID NO: 297具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 317具有至少90%同一性的核酸序列;
- (e) 与SEQ ID NO: 298具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 318具有至少90%同一性的核酸序列;
- (f) 与SEQ ID NO: 299具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 319具有至少90%同一性的核酸序列;
- (g) 与SEQ ID NO: 300具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 320具有至少90%同一性的核酸序列;
- (h) 与SEQ ID NO: 301具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 321具有至少

90%同一性的核酸序列;

(i) 与SEQ ID NO: 302具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 322具有至少90%同一性的核酸序列;或

(j) 与SEQ ID NO: 303具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 323具有至少90%同一性的核酸序列。

187. 一种多核苷酸,所述多核苷酸包含:

(a) 与SEQ ID NO: 335具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 357具有至少90%同一性的核酸序列;

(b) 与SEQ ID NO: 336具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 358具有至少90%同一性的核酸序列;

(c) 与SEQ ID NO: 337具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 359具有至少90%同一性的核酸序列;

(d) 与SEQ ID NO: 338具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 360具有至少90%同一性的核酸序列;

(e) 与SEQ ID NO: 339具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 361具有至少90%同一性的核酸序列;

(f) 与SEQ ID NO: 340具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 362具有至少90%同一性的核酸序列;

(g) 与SEQ ID NO: 341具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 363具有至少90%同一性的核酸序列;

(h) 与SEQ ID NO: 342具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 364具有至少90%同一性的核酸序列;

(i) 与SEQ ID NO: 343具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 365具有至少90%同一性的核酸序列;

(j) 与SEQ ID NO: 344具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 366具有至少90%同一性的核酸序列;或

(k) 与SEQ ID NO: 345具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 367具有至少90%同一性的核酸序列。

188. 一种多核苷酸,所述多核苷酸包含:

(a) 与SEQ ID NO: 381具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 407具有至少90%同一性的核酸序列;

(b) 与SEQ ID NO: 382具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 408具有至少90%同一性的核酸序列;

(c) 与SEQ ID NO: 383具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 409具有至少90%同一性的核酸序列;

(d) 与SEQ ID NO: 384具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 410具有至少90%同一性的核酸序列;

(e) 与SEQ ID NO: 385具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 411具有至少90%同一性的核酸序列;

(f) 与SEQ ID NO: 386具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 412具有至少90%同一性的核酸序列;

(g) 与SEQ ID NO: 387具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 413具有至少90%同一性的核酸序列;

(h) 与SEQ ID NO: 388具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 414具有至少90%同一性的核酸序列;

(i) 与SEQ ID NO: 389具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 415具有至少90%同一性的核酸序列;

(j) 与SEQ ID NO: 390具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 416具有至少90%同一性的核酸;

(k) 与SEQ ID NO: 391具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 417具有至少90%同一性的核酸序列;

(l) 与SEQ ID NO: 392具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 418具有至少90%同一性的核酸序列;或

(m) 与SEQ ID NO: 393具有至少90%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 419具有至少90%同一性的核酸序列。

189. 一种表达载体,所述表达载体包含如权利要求181-188中任一项所述的多核苷酸。

190. 如权利要求189所述的表达载体,其中所述表达载体是以下项中的至少一种:腺相关病毒(AAV)载体、慢病毒(LV)载体、单纯疱疹病毒(HSV)载体和逆转录病毒载体。

191. 一种向有需要的受试者施用眼部基因疗法的方法,所述方法包括注射包含有效量的如权利要求190所述的表达载体的药物组合物。

192. 一种治疗年龄相关性黄斑变性(AMD)的方法,所述方法包括施用包含有效量的如权利要求190所述的表达载体的药物组合物,其中施用所述药物组合物治疗至少一种AMD症状。

193. 如权利要求16至168中任一项所述的抗体,其中所述抗体结合具有SEQ ID NO: 580的氨基酸序列的CFHR4b多肽的表位。

补体因子H相关4特异性抗体及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年4月29日提交的美国临时专利申请号63/336,751的优先权和权益,所述申请出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 随同提交的计算机可读序列列表的文本,标题为“40186_601_SequenceListing”,创建于2023年3月30日,文件大小为643,199字节,特此通过引用整体并入。

技术领域

[0005] 本公开的实施方案涉及治疗和/或预防年龄相关性黄斑变性(AMD),包括称为地图样萎缩(GA)的干性AMD的晚期形式。具体而言,本公开提供了靶向补体激活系统替代途径组分(包括补体因子H相关(CFHR) 4)的新型治疗性抗体。

背景技术

[0006] 年龄相关性黄斑变性(AMD)是50岁以上成年人严重视力丧失的主要原因。美国疾病控制与预防中心估计,有180万人患有AMD,并且另有730万人处于因AMD而丧失视力的巨大风险中。当黄斑(位于眼球内后层的一小部分视网膜)发生变化时,就会发生这种眼睛疾病。AMD是一种中央视力丧失,可以两种形式出现:“干性”(萎缩性)和“湿性”(渗出性)。大多数患有黄斑变性的人都属于干性形式。地图样萎缩(GA)被认为是AMD干性形式的晚期阶段,其特征是光感受器局部和进行性丧失。GA不如新生血管性AMD常见,并且在此疾患中占法定失明病例的10-20%,影响着全球超过500万人。目前尚无获批或有效的治疗来预防GA的发生或进展;然而,近年来,在理解GA发病机制方面取得了重大进展,从而带来许多新的潜在疗法。

[0007] 遗传学研究和分子研究已将补体系统鉴定为AMD病因和进展的重要因素。许多遗传风险变体群聚在补体系统替代途径的基因中,并且补体激活产物在AMD患者中升高。然而,经由补体调节剂治疗AMD的尝试尚未成功,这表明其复杂程度无法仅从遗传角度进行预测。因此,仍然需要新的治疗方法来治疗AMD和GA。

发明内容

[0008] 本公开的实施方案包括针对补体因子H相关4(CFHR4)肽的抗体,或其抗原结合片段。根据这些实施方案,本公开提供了包含互补决定区(CDR) HCDR1、HCDR2和HCDR3的重链可变区(VH)和包含互补决定区(CDR) LCDR1、LCDR2和LCDR3的轻链可变区(VL)。在一些实施方案中,HCDR1包含以下氨基酸序列之一:(a) $X_1YX_2X_3X_4$ (SEQ ID NO: 1),其中 X_1 为S、T、G或N; X_2 为G或Y; X_3 为I或M; X_4 为S、H或Q;(b) $X_1YX_2X_3X_4$ (SEQ ID NO: 21),其中 X_1 为S、T、R或D; X_2 为T、V、A、G、S或E; X_3 为M或I; X_4 为N、S或H;(c) $X_1X_2X_3WX_4X_5$ (SEQ ID NO: 53),其中 X_1 为T、S、G或I; X_2 为S、R、Y或H; X_3 为D、N、H、K或Y; X_4 为W或S; X_5 为T或S;或(d) SNX_1AX_2WN (SEQ ID NO: 88),其中 X_1 为S、T或N; X_2 为A或S。在一些实施方案中,HCDR2包含以下氨基酸序列之一:

(a) $X_1IX_2X_3X_4X_5GX_6TX_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}QX_{13}$ (SEQ ID NO: 8), 其中 X_1 为W或I; X_2 为S、N或D; X_3 为A或P; X_4 为Y、N或S; X_5 为N、G或S; X_6 为N、S或G; X_7 为N、H、T或S; X_8 为Y或N; X_9 为A或Y; X_{10} 为Q或A; X_{11} 为K或S; X_{12} 为L或F; X_{13} 为G或D; (b) $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}DX_{12}VX_{13}G$ (SEQ ID NO: 32), 其中 X_1 为S、V、Y、G或D; X_2 为S或W; X_3 为S、V、G、H或W; X_4 为S、D、N或T; X_5 为S或G; X_6 为S或G; X_7 为Y、S、T或R; X_8 为T、K、I或V; X_9 为Y、F、N或G; X_{10} 为Y或H; X_{11} 为A或V; X_{12} 为S或P; X_{13} 为R、K或T; (c) $X_1X_2X_3X_4X_5GX_6X_7X_8X_9X_{10}PLSX_{11}S$ (SEQ ID NO: 65), 其中 X_1 为E或Y; X_2 为I、T或V; X_3 为Y、H或F; X_4 为H或Y; X_5 为S、D、T、G; X_6 为S、T、G或N; X_7 为T或I; X_8 为N或K; X_9 为Y、K或S; X_{10} 为N、S、K或H; X_{11} 为K或Q; 或 (d) $X_1TX_2YRSX_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}SX_{11}X_{12}S$ (SEQ ID NO: 102), 其中 X_1 为R、T、M或K; X_2 为Y或F; X_3 为K或R; X_4 为W或L; X_5 为F、Y或S; X_6 为N、S、D或A; X_7 为N、V、G、D、Y或A; X_8 为Y或F; X_9 为S、A或P; X_{10} 为V、L或A; X_{11} 为V或M; X_{12} 为K或S。在一些实施方案中, HCDR3包含以下氨基酸序列之一: (a) SEQ ID NO: 15-20; (b) SEQ ID NO: 43-52; (c) SEQ ID NO: 77-87; 或 (d) SEQ ID NO: 116-128。

[0009] 根据上述实施方案, 本公开的抗CFHR4抗体的LCDR1包含SEQ ID NO: 130-151、SEQ ID NO: 198-199、SEQ ID NO: 207-215或SEQ ID NO: 237-243中的任一项的氨基酸序列; LCDR2包含SEQ ID NO: 153-174、SEQ ID NO: 201-202、SEQ ID NO 217-225或SEQ ID NO: 245-251中的任一项的氨基酸序列; 并且LCDR3包含SEQ ID NO: 175-196、SEQ ID NO: 204-205、SEQ ID NO: 227-235或SEQ ID NO: 253-259中的任一项的氨基酸序列。

[0010] 在一些实施方案中, 本公开提供了针对CFHR4肽的抗体或其抗原结合片段, 其包括包含互补决定区HCDR1、HCDR2和HCDR3的VH, 和包含互补决定区LCDR1、LCDR2和LCDR3的VL, 其中LCDR1包含以下氨基酸序列之一: (a) $RX_1SX_2X_3X_4X_5X_6X_7LX_8$ (SEQ ID NO: 129), 其中 X_1 为A或T; X_2 为Q或K; X_3 为G、S、D或N; X_4 为I、F或V; X_5 为T、R、A、S、N、G或I; X_6 为T、N、G、S、I、K或Y; X_7 为W、D或Y; X_8 为A、T、G、N或D; (b) $RSSQX_1LLHSX_2GYNX_3LD$ (SEQ ID NO: 197), 其中 X_1 为S或R; X_2 为T或S; X_3 为F或Y; (c) $RASQX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8A$ (SEQ ID NO: 206), 其中 X_1 为S、N或T; X_2 为V或I; X_3 为S或R; X_4 为S、G或N; X_5 为N或S; X_6 为L或Y; X_7 为A、L或V; 或 (d) SEQ ID NO: 236。在一些实施方案中, LCDR2包含以下氨基酸序列之一: (a) $X_1X_2SX_3LX_4X_5$ (SEQ ID NO: 152), 其中 X_1 为G、A、T或K; X_2 为A或T; X_3 为S、T、G或N; X_4 为E、Q或L; X_5 为S、T或G; (b) LX_1SX_2RAS (SEQ ID NO: 200), 其中 X_1 为A或G; X_2 为N或S; (c) $GASX_1RAT$ (SEQ ID NO: 216), 其中 X_1 为T、S或N; 或 (d) $WASX_1RES$ (SEQ ID NO: 244), 其中 X_1 为T、P或N。在一些实施方案中, LCDR3包含以下氨基酸序列之一: (a) SEQ ID NO: 175-196; (b) MQX_1LQTPX_2T (SEQ ID NO: 203), 其中 X_1 为A或G; X_2 为Y或P; (c) $QX_1YX_2X_3X_4X_5X_6T$ (SEQ ID NO: 226), 其中 X_1 为Q或H; X_2 为D或G; X_3 为N、S或R; X_4 为W或S; X_5 为R、P、F、Y、V或I; X_6 为T、W、L或I; 或 (d) $QX_1X_2X_3X_4PX_5X_6T$ (SEQ ID NO: 252), 其中 X_1 为Y或F; X_2 为G或Y; X_3 为S或N; X_4 为S、T或I; X_5 为M、Y或R; X_6 为Y或T。

[0011] 根据上述实施方案, 本公开的抗CFHR4抗体的HCDR1包含SEQ ID NO: 2-7、SEQ ID NO: 22-31、SEQ ID NO: 54-64或SEQ ID NO: 89-101中的任一项的氨基酸序列; HCDR2包含SEQ ID NO: 9-14、SEQ ID NO: 33-42、SEQ ID NO 66-76或SEQ ID NO: 103-115中的任一项的氨基酸序列; 并且HCDR3包含SEQ ID NO: 15-20、SEQ ID NO: 43-52、SEQ ID NO: 77-87或SEQ ID NO: 116-128中的任一项的氨基酸序列。

[0012] 在一些实施方案中, HCDR1包含SEQ ID NO: 2的氨基酸序列; HCDR2包含SEQ ID NO: 9的氨基酸序列; 并且HCDR3包含SEQ ID NO: 15的氨基酸序列。在一些实施方案中,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

NO: 233的氨基酸序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO: 214的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO: 224的氨基酸序列;并且LCDR3包含SEQ ID NO: 234的氨基酸序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO: 215的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO: 225的氨基酸序列;并且LCDR3包含SEQ ID NO: 235的氨基酸序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO: 237的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO: 245的氨基酸序列;并且LCDR3包含SEQ ID NO: 253的氨基酸序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO: 238的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO: 246的氨基酸序列;并且LCDR3包含SEQ ID NO: 254的氨基酸序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO: 239的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO: 247的氨基酸序列;并且LCDR3包含SEQ ID NO: 255的氨基酸序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO: 240的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO: 248的氨基酸序列;并且LCDR3包含SEQ ID NO: 256的氨基酸序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO: 241的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO: 249的氨基酸序列;并且LCDR3包含SEQ ID NO: 257的氨基酸序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO: 242的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO: 250的氨基酸序列;并且LCDR3包含SEQ ID NO: 258的氨基酸序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO: 243的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO: 251的氨基酸序列;并且LCDR3包含SEQ ID NO: 259的氨基酸序列。

[0013] 在一些实施方案中,本公开的抗CFHR4抗体的VH包含与以下中的任一项具有至少90%同一性的氨基酸序列:(a) SEQ ID NO: 260-265;(b) SEQ ID NO: 284-293;(c) SEQ ID NO: 324-334或(d) SEQ ID NO: 368-380。在一些实施方案中,本公开的抗CFHR4抗体的VL包含与以下中的任一项具有至少90%同一性的氨基酸序列:(a) SEQ ID NO: 272-277;(b) SEQ ID NO: 304-313;(c) SEQ ID NO: 346-356或(d) SEQ ID NO: 394-406。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 260具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 272具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 261具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 273具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 262具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 274具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 263具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 275具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 264具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 276具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 265具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 277具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 284具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 304具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 285具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 305具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 286具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 306具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 287具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 307具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 288具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 308具有至少90%同一性的氨基酸序列。在

[illegible]

一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 376具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 402具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 377具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 403具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 378具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 404具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 379具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 405具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 380具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 406具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0014] 根据上述实施方案,本公开提供了包含各种功能特征的抗CFHR4抗体。在一些实施方案中,本文所述的抗CFHR4抗体与CFHR4 (SEQ ID NO: 580) 上的抗原或其变体或同工型结合(经由与其抗原决定簇(表位)的相互作用)。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体与CFHR4的结合会降低补体激活。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约100 nM或更低的 K_D 结合人CFHR4b (图6)。

[0015] 在一些实施方案中,抗CFHR4抗体减弱补体组分3 (C3) 转化酶活性。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 330具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 352具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 293具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 313具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 378具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 404具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 377具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 403具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 376具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 402具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 289具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 309具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 371具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 397具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 284具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 304具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0016] 在一些实施方案中,抗体与食蟹猴CFHR4b蛋白(cCFHR4b)发生交叉反应。在一些实施方案中,抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-560、ATX-P-561、ATX-P-562、ATX-P-563、ATX-P-564、ATX-P-565、ATX-P-566、ATX-P-568、ATX-P-569、ATX-P-570、ATX-P-571、ATX-P-573、ATX-P-574、ATX-P-576、ATX-P-577、ATX-P-578、ATX-P-579、ATX-P-580、ATX-P-581、ATX-P-582、ATX-P-583、ATX-P-587、ATX-P-588、ATX-P-591、ATX-P-592、ATX-P-594、ATX-P-596、ATX-P-600和ATX-P-604。

[0017] 在一些实施方案中,抗体不与食蟹猴CFHR4b蛋白(cCFHR4b)发生交叉反应。在一些实施方案中,抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-572、ATX-P-595、ATX-P-597、ATX-P-598、ATX-P-601、ATX-P-602、ATX-P-603、ATX-P-607、ATX-P-608、ATX-P-609和ATX-P-610。

[0018] 在一些实施方案中,抗体与补体因子H相关蛋白4a (CFHR4a)发生交叉反应。在一

些实施方案中,抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-560、ATX-P-561、ATX-P-562、ATX-P-563、ATX-P-564、ATX-P-565、ATX-P-566、ATX-P-568、ATX-P-569、ATX-P-570、ATX-P-571、ATX-P-572、ATX-P-573、ATX-P-574、ATX-P-576、ATX-P-577、ATX-P-578、ATX-P-579、ATX-P-580、ATX-P-581、ATX-P-582、ATX-P-583、ATX-P-587、ATX-P-588、ATX-P-591、ATX-P-592、ATX-P-594、ATX-P-595、ATX-P-596、ATX-P-597、ATX-P-600、ATX-P-601、ATX-P-602、ATX-P-603、ATX-P-604、ATX-P-607、ATX-P-608、ATX-P-609和ATX-P-610。

[0019] 在一些实施方案中,抗体不与补体因子H相关蛋白4a (CFHR4a) 发生交叉反应。在一些实施方案中,抗体包含与ATX-P-598具有至少90%同一性的VH区和VL区。

[0020] 在一些实施方案中,抗体与补体因子H相关蛋白3 (CFHR3) 发生交叉反应。在一些实施方案中,抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-561、ATX-P-562、ATX-P-563、ATX-P-564、ATX-P-565、ATX-P-566、ATX-P-568、ATX-P-569、ATX-P-572、ATX-P-573、ATX-P-574、ATX-P-576、ATX-P-577、ATX-P-578、ATX-P-579、ATX-P-580、ATX-P-581、ATX-P-583、ATX-P-587、ATX-P-588、ATX-P-592、ATX-P-594、ATX-P-595、ATX-P-596、ATX-P-600、ATX-P-603、ATX-P-604、ATX-P-608、ATX-P-609和ATX-P-610。

[0021] 在一些实施方案中,抗体不与补体因子H相关蛋白3 (CFHR3) 发生交叉反应。在一些实施方案中,抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-560、ATX-P-570、ATX-P-571、ATX-P-582、ATX-P-591、ATX-P-597、ATX-P-598、ATX-P-601、ATX-P-602、ATX-P-603、ATX-P-604和ATX-P-607。

[0022] 在一些实施方案中,抗体与补体因子H相关蛋白1 (CFHL1) 发生交叉反应。在一些实施方案中,抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-561、ATX-P-562、ATX-P-563、ATX-P-564、ATX-P-565、ATX-P-566、ATX-P-568、ATX-P-570、ATX-P-571、ATX-P-573、ATX-P-574、ATX-P-576、ATX-P-577、ATX-P-578、ATX-P-579、ATX-P-580、ATX-P-581、ATX-P-582、ATX-P-583、ATX-P-587、ATX-P-588、ATX-P-591、ATX-P-594、ATX-P-595、ATX-P-596、ATX-P-600和ATX-P-604。

[0023] 在一些实施方案中,抗体不与补体因子H相关蛋白1 (CFHL1) 发生交叉反应。在一些实施方案中,抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-560、ATX-P-569、ATX-P-572、ATX-P-592、ATX-P-597、ATX-P-598、ATX-P-601、ATX-P-602、ATX-P-603、ATX-P-607、ATX-P-608、ATX-P-609和ATX-P-610。

[0024] 根据上述实施方案,本公开的抗CFHR4抗体可以是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体和/或嵌合抗体。在一些实施方案中,抗体是选自由以下组成的组的片段:Fab、Fab-C、Fab'-SH、Fv、scFv和(Fab')₂片段。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体是单特异性抗体。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体是双特异性抗体。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含两种或更多种单结构域抗体,所述单结构域抗体形成识别相同或不同抗原上的不同表位的二价抗体、三价抗体或四价抗体。

[0025] 在一些实施方案中,抗体包含检测部分。在一些实施方案中,抗体包含纯化部分。在一些实施方案中,抗体包含半衰期延长部分。在一些实施方案中,半衰期延长部分包含长度为至少20个氨基酸并且包含G、A、S、T、E和P残基的任何组合的多肽。在一些实施方案中,

半衰期延长多肽连接至抗体的C末端或N末端。

[0026] 本公开的抗CFHR4抗体可作为药物组合物的一部分以治疗有效量施用以治疗眼睛疾病(例如,AMD或GA)。在一些实施方案中,组合物适合于眼部施用。在一些实施方案中,眼部施用包括注射至玻璃体内。在一些实施方案中,眼部施用包括使用结膜插入物、隐形眼镜、凝胶、纳米颗粒、粘膜粘附聚合物、软膏、溶液、悬浮液、眼药水和/或植入物来递送抗体。

[0027] 本公开的实施方案还包括治疗和/或预防AMD和/或GA的方法。根据这些实施方案,方法包括施用包含治疗有效量的本公开的抗CFHR4抗体的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物通过眼部施用并且治疗至少一种AMD症状。在一些实施方案中,AMD包括湿性AMD。在一些实施方案中,AMD包括干性AMD(例如,GA)。在一些实施方案中,至少一种AMD症状包括视觉扭曲、中央视力下降、视力模糊和/或难以适应弱光。在一些实施方案中,施用药物组合物减少受试者眼睛中的补体激活。在一些实施方案中,包含治疗有效量的本公开的抗CFHR4抗体的药物组合物以约0.0001 mg/剂量至约100 mg/剂量范围内的剂量施用。在一些实施方案中,药物组合物以约0.0001 mg/ml至约100 mg/ml的剂量施用。

[0028] 本公开的实施方案还包括编码本公开的任何抗CFHR4抗体的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少70%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 266-271;(b) SEQ ID NO: 294-303;(c) SEQ ID NO: 335-345;或(d) SEQ ID NO: 381-393。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少70%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 278-283;(b) SEQ ID NO: 314-323;(c) SEQ ID NO: 357-367;或(d) SEQ ID NO: 407-419。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少70%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 266-271;(b) SEQ ID NO: 294-303;(c) SEQ ID NO: 335-345;或(d) SEQ ID NO: 380-393。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少70%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 278-283;(b) SEQ ID NO: 314-323;(c) SEQ ID NO: 357-367;或(d) SEQ ID NO: 407-419。

[0029] 在一些实施方案中,编码本公开的抗CFHR4抗体的多核苷酸包含:(a) 与SEQ ID NO: 266具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 278具有至少70%同一性的核酸序列;(b) 与SEQ ID NO: 267具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 279具有至少70%同一性的核酸序列;(c) 与SEQ ID NO: 268具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 280具有至少70%同一性的核酸序列;(d) 与SEQ ID NO: 269具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 281具有至少70%同一性的核酸序列;(e) 与SEQ ID NO: 270具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 282具有至少70%同一性的核酸序列;或(f) 与SEQ ID NO: 270具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 283具有至少70%同一性的核酸序列。

[0030] 在一些实施方案中,编码本公开的抗CFHR4抗体的多核苷酸包含:(a) 与SEQ ID NO: 294具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 314具有至少70%同一性的核酸序列;(b) 与SEQ ID NO: 295具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 315具有至少70%同一性的核酸序列;(c) 与SEQ ID NO: 296具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 316具有至少70%同一性的核酸序列;(d) 与SEQ ID NO: 297具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 317具有至少70%同一性的核酸序列;(e) 与SEQ ID NO: 298具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 318具有至少70%同一性的核酸序列;(f) 与SEQ ID

NO: 299具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 319具有至少70%同一性的核酸序列; (g) 与SEQ ID NO: 300具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 320具有至少70%同一性的核酸序列; (h) 与SEQ ID NO: 301具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 321具有至少70%同一性的核酸序列; (i) 与SEQ ID NO: 302具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 322具有至少70%同一性的核酸序列; 或 (j) 与SEQ ID NO: 303具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 323具有至少70%同一性的核酸序列。

[0031] 在一些实施方案中, 编码本公开的抗CFHR4抗体的多核苷酸包含: (a) 与SEQ ID NO: 335具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 357具有至少70%同一性的核酸序列; (b) 与SEQ ID NO: 336具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 358具有至少70%同一性的核酸序列; (c) 与SEQ ID NO: 337具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 359具有至少70%同一性的核酸序列; (d) 与SEQ ID NO: 338具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 360具有至少70%同一性的核酸序列; (e) 与SEQ ID NO: 339具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 361具有至少70%同一性的核酸序列; (f) 与SEQ ID NO: 340具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 362具有至少70%同一性的核酸序列; (g) 与SEQ ID NO: 341具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 363具有至少70%同一性的核酸序列; (h) 与SEQ ID NO: 342具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 364具有至少70%同一性的核酸序列; (i) 与SEQ ID NO: 343具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 365具有至少70%同一性的核酸序列; (j) 与SEQ ID NO: 344具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 366具有至少70%同一性的核酸序列; 或 (k) 与SEQ ID NO: 345具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 367具有至少70%同一性的核酸序列。

[0032] 在一些实施方案中, 编码本公开的抗CFHR4抗体的多核苷酸包含: (a) 与SEQ ID NO: 381具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 407具有至少70%同一性的核酸序列; (b) 与SEQ ID NO: 382具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 408具有至少70%同一性的核酸序列; (c) 与SEQ ID NO: 383具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 409具有至少70%同一性的核酸序列; (d) 与SEQ ID NO: 384具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 410具有至少70%同一性的核酸序列; (e) 与SEQ ID NO: 385具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 411具有至少70%同一性的核酸序列; (f) 与SEQ ID NO: 386具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 412具有至少70%同一性的核酸序列; (g) 与SEQ ID NO: 387具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 413具有至少70%同一性的核酸序列; (h) 与SEQ ID NO: 388具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 414具有至少70%同一性的核酸序列; (i) 与SEQ ID NO: 389具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 415具有至少70%同一性的核酸序列; (j) 与SEQ ID NO: 390具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 416具有至少70%同一性的核酸序列; (k) 与SEQ ID NO: 391具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 417具有至少70%同一性的核酸序列; (l) 与SEQ ID NO: 392具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 418具有至少70%同一性的核酸序列; 或 (m) 与SEQ ID NO: 393具有至少70%同一性的核酸序列和与SEQ ID NO: 419具有至少70%同一性的核酸序列。

[0033] 根据这些实施方案, 本公开包括包含编码本公开的抗CFHR4抗体的任何多核苷酸

的表达载体。在一些实施方案中,表达载体适合于制造本公开的抗CFHR4抗体,以将抗体递送至受试者。在一些实施方案中,表达载体适用于基因疗法(例如,用于将编码本公开的抗CFHR4抗体的多核苷酸递送至受试者的表达载体)。在一些实施方案中,表达载体是腺相关病毒(AAV)载体或包含AAV骨架。在一些实施方案中,表达载体是慢病毒载体(LV)或包含LV骨架。在一些实施方案中,表达载体是单纯疱疹病毒(HSV)载体或逆转录病毒载体。

[0034] 根据这些实施方案,本公开还提供了一种向有需要的受试者施用眼部基因疗法的方法,所述方法包括注射包含有效量的本文所述的表达载体(例如,包含编码本公开的抗CFHR4抗体的多核苷酸的表达载体)的药物组合物。根据这些实施方案,本公开还提供了一种治疗AMD和/或GA的方法,所述方法包括施用包含有效量的本文所述的表达载体(例如,包含编码本公开的抗CFHR4抗体的多核苷酸的表达载体)的药物组合物。在一些实施方案中,施用药物组合物治疗至少一种AMD症状和/或GA。

附图说明

[0035] 图1:使用本公开的抗CFHR4抗体治疗晚期年龄相关性黄斑变性(AMD),包括地图样萎缩(GA)背后的分子机制的代表性图示。

[0036] 图2:当Y402单倍型上存在缺失(由两个变体之一标签化)或pQTL变体时,绘制单倍型效应的比值比和置信区间的表示结果(见表1)。关联是针对OR=1的参考单倍型进行的。

[0037] 图3A至图3C:根据三种不同的免疫接种方案/队列(图3A - 队列1;图3B - 队列2;图3C - 队列3),用于确定用CFHR4免疫接种的小鼠的抗原阳性血清滴度的代表性ELISA结果。

[0038] 图4:本公开的人CFHR4单克隆抗体的热稳定性代表性结果(见表2,“ATX”抗体)。利用蛋白质热转变(Protein Thermal Shift,PTS)测定,经由差示扫描荧光法(DSF)评估热稳定性。

[0039] 图5A至图5B:CFHR4抗体交叉阻断实验的代表性结果,包括分析了抗体彼此阻断与抗原结合的能力的代表性热图的数据(图5A),以及逐步将具有相似竞争特征的抗体分组的代表性网络图。

[0040] 图6:CFHR4抗体结合动力学的代表性结果。

[0041] 图7:与食蟹猴CFHR4b蛋白(cCFHR4b)的CFHR4抗体交叉反应性的代表性结果。

[0042] 图8:与人CFHR4a蛋白的CFHR4抗体交叉反应性的代表性结果。

[0043] 图9:与人CFHR3蛋白的CFHR4抗体交叉反应性的代表性结果。

[0044] 图10:与人CFHL-1(Y402H)蛋白的CFHR4抗体交叉反应性的代表性结果。

[0045] 图11A至图11D:用于评价本公开的CFHR4抗体影响C3转化酶形成的能力的C3转化酶组装测定的代表性示意图(图11A)。图11B包括顶级抑制性CFHR4抗体的代表性剂量反应曲线,并且图11C包括针对图11B中测试的每种抗体计算的IC₅₀值。图11D提供了展示至少三种功能类别的抗CFHR4抗体的代表性数据总结。

具体实施方式

[0046] 本公开的实施方案涉及治疗和/或预防年龄相关性黄斑变性(AMD),包括称为地图样萎缩(GA)的干性AMD的晚期形式。具体而言,本公开提供了靶向补体激活系统替代途径组

分(包括补体因子H相关(CFHR) 4)的新型治疗性抗体。

[0047] 人补体因子H相关蛋白(CFHR) 4属于由短共有重复(SCR)结构域组成的血浆糖蛋白因子H家族。尽管因子H是众所周知的替代补体途径抑制剂,但CFHR蛋白的功能尚不清楚。例如,CFHR4缺乏与因子H的补体抑制性结构域同源的SCR;然而,其补体调控活性尚未完全理解。先前的研究证明,CFHR4经由其最N末端的SCR结合C反应蛋白,从而导致经典补体途径激活。CFHR4经由其C末端结合C3b,但这种相互作用的意义尚未被充分理解。最近的报告表明,CFHR4可通过结合C3b作为替代途径C3转化酶组装的平台。这至少部分基于CFHR4结合的C3b持续结合因子B和血清灭菌蛋白的能力,从而产生活性转化酶,从C3生成C3a和C3b。与C3bBb转化酶相比,CFHR4-C3bBb转化酶对因子H介导的衰变不太敏感。含有C末端C3b结合位点内保守残基交换的CFHR4突变体显示出C3b结合和替代途径补体激活显著降低。这些初步数据表明,与补体抑制因子H相反,CFHR4通过促进补体激活而充当调理作用的增强剂。

[0048] 补体是先天免疫系统中强大的效应系统,在消除微生物、炎性过程、处理细胞碎片和调节适应性免疫中发挥重要作用。多水平调节确保补体在危险表面激活,但防止其对宿主细胞和组织产生有害影响。这是通过在宿主细胞表面表达补体抑制剂并在外来或改变的自身表面上不存在补体抑制剂来实现的,以及通过对不同表面具有不同结合特异性的可溶性调节剂来实现的。血浆糖蛋白因子H(FH)是替代补体途径(AP)的主要可溶性抑制剂。它通过阻断因子B(FB)与C3b的结合来阻止AP C3转化酶C3bBb的形成,并通过取代Bb来加速现有C3转化酶的衰变。它还可充当丝氨酸蛋白酶因子I(FI)的辅因子,将C3b切割成无活性C3b(iC3b),而后者不再能形成转化酶。通过这些机制,FH抑制流体相中和宿主细胞表面上的补体级联扩增。FH、其剪接变体补体因子H样蛋白1(CFHL1)和五种由单独的基因编码的补体因子H相关蛋白(CFHR1-CFHR5)构成人因子H蛋白家族。FH由20个短共有重复(SCR)结构域组成,CFHL1含有FH的SCR1-7,并且CFHR蛋白由四至九个与FH各个结构域同源的SCR组成。尽管CFHL1共享FH的补体抑制活性,但CFHR蛋白的生理作用尚未被充分理解。

[0049] CFHR4在人血浆中被检测为两种不同的糖蛋白。称为CFHR4A的86 kDa的长同工型由九个SCR组成。称为CFHR4B的约45 kDa的较短同工型由五个代表CFHR4A的SCR1和SCR6-9的SCR组成。在CFHR4A中,SCR1-4和SCR5-8基于核苷酸和氨基酸序列同一性高度相关,这可能是分子内重复的结果。与所有CFHR一样,两种CFHR4同工型都缺乏与FH和CFHL1的N末端补体抑制性结构域SCR1-4同源的SCR。CFHR4A和CFHR4B的两个最C末端结构域与含有C3b/C3d结合位点的C末端FH结构域SCR19-20同源。已证明CFHR4B经由其C末端SCR4-5与C3b的C3d区结合。然而,除了在存在高CFHR4B浓度的情况下FH的辅因子活性略微增强外,这种C3b结合能力并没有与任何显著的功能相关。CFHR4A同工型与C3b和补体调控活性的相互作用尚未被表征。

[0050] 年龄相关性黄斑变性(AMD)是一种进行性视网膜疾病,其早期阶段的特征是黄斑内有相对较少的小玻璃疣。随着AMD的进展,玻璃疣大小和数量也会增加,最终导致AMD进入更晚期阶段。晚期AMD分为两种形式。第一种形式是新生血管性AMD,其特征是异常血管渗入视网膜。这些新形成的血管很脆弱,并且一旦破裂,视网膜中的血液成分就会泄漏,从而导致视力突然丧失。晚期AMD的第二种形式是地图样萎缩(GA),是由于RPE和感光细胞逐渐退化所致。尽管仅有15-20%的AMD病例会出现新生血管形成,但它却是造成AMD视力丧失的绝大多数原因。靶向血管内皮生长因子(VEGF)(新生血管形成的核心分子之一)的药物已被

证明对治疗新生血管性AMD非常成功。然而,其余大多数早期、中期或地图样萎缩性AMD病例尚无可用的治疗,而且也没有有效的手段来阻止早期向晚期阶段的进展。尽管已知AMD是环境和遗传风险因素复杂相互作用的结果,但对玻璃疣分子成分的研究表明AMD可能具有免疫学组分。这一建议是在玻璃疣中发现与炎症和/或其他免疫相关反应有关的蛋白质(包括补体系统的组分)后提出的。

[0051] 鉴于此,进行了实验以确定CFHR4在AMD和其他影响视神经和GA的病因中可能发挥的作用,并且同时开发基于使用抗CFHR4抗体调节CFHR4活性的治疗性平台。

[0052] 定义

[0053] 为促进对本技术的理解,在下文中定义多个术语和短语。附加的定义在整个详细描述中阐述。

[0054] 除非本文另外指明或明显与上下文矛盾,否则描述本公开实施方案的上下文中(尤其是在以下权利要求的上下文中)的术语“一个”和“一种”和“所述”和“至少一个”以及类似指示物的使用应解释为同时包括单数和复数。除非本文另外指明或明显与上下文矛盾,否则使用术语“至少一个”后跟一个或多个项目(例如“A和B中的至少一个”)的列表应解释为意指选自列出的项目(A或B)的一个项目或列出的项目(A和B)中的两个或更多的任何组合。除非另有说明,否则术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”应解释为开放式术语(即,含义“包括但不限于”)。除非本文中另外指明,否则本文中对值范围的引用仅意在充当个别地提及处于所述范围内的各个别值的简易方法,且各个别值如同在本文中对其进行个别地叙述一样并入本文中。除非本文另外指明或明显与上下文矛盾,否则本文所述的所有方法都可以任何合适的顺序进行。除非另外要求,否则本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用仅旨在更好地说明本公开的各个实施方案,并且不对这些实施方案的范围施加限制。本说明书中的语言不应解释为将任何不要求保护的要素指示为实践本公开的各个实施方案所必需的。

[0055] 如本文所使用,除非上下文另有明确规定,否则术语“或”是包含性的“或”运算符并且等同于术语“和/或”。术语“基于”不是排他性的,并且允许基于未描述的其他因素,除非上下文另有明确规定。另外,在整个说明书中,“一个/种”和“所述”的含义包括复数提及物。“在……中”的含义包括“在……中”和“在……上”。

[0056] 如本申请的权利要求书中所使用的过渡短语“基本上由……组成”将权利要求的范围限制于指定的材料或步骤“以及那些不会对所要求保护的发明的基本和新型特征产生实质性影响的材料或步骤”,如在In re Herz, 537 F.2d 549, 551-52, 190 USPQ 461, 463 (CCPA 1976)中所讨论的。例如,“基本上由所列举的元素组成”的组合物可含有一定水平的未列举的污染物,使得污染物虽然存在,但与纯组合物(即“由所列举的组分组成”的组合物)相比,所述污染物不会改变所列举的组合物功能。

[0057] 如本文所使用的术语“一个或多个”是指大于一的数字。例如,术语“一个或多个”涵盖以下中的任一者:两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或更多个、十二个或更多个、十三个或更多个、十四个或更多个、十五个或更多个、二十个或更多个、五十个或更多个、100个或更多个或甚至更大的数字。

[0058] 术语“一个或多个但小于更高的数字”、“两个或更多个但小于更高的数字”、“三个

或更多个但小于更高的数字”、“四个或更多个但小于更高的数字”、“五个或更多个但小于更高的数字”、“六个或更多个但小于更高的数字”、“七个或更多个但小于更高的数字”、“八个或更多个但小于更高的数字”、“九个或更多个但小于更高的数字”、“十个或更多个但小于更高的数字”、“十一个或更多个但小于更高的数字”、“十二个或更多个但小于更高的数字”、“十三个或更多个但小于更高的数字”、“十四个或更多个但小于更高的数字”或“十五个或更多个但小于更高的数字”不限于更高的数字。例如,所述更高的数字可以是10,000、1,000、100、50等。例如,所述更高的数字可以是大约50 (例如50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3或2)。

[0059] 如本文所使用,术语“免疫球蛋白”或“抗体”是指在脊椎动物的血液或其他体液中发现的蛋白质,其被免疫系统用于鉴定和中和异物,诸如细菌和病毒。通常,免疫球蛋白或抗体是包含至少一个互补决定区(CDR)的蛋白质。CDR形成负责抗原结合的抗体的“高变区”(下文进一步讨论)。完整的抗体通常由四个多肽组成:重(H)链多肽的两个相同拷贝和轻(L)链多肽的两个相同拷贝。每条重链含有一个N末端可变(V_H)区和三个C末端恒定(C_{H1} 、 C_{H2} 和 C_{H3})区,并且每条轻链含有一个N末端可变(V_L)区和一个C末端恒定(C_L)区。抗体的轻链可基于其恒定结构域的氨基酸序列指定为两种不同类型中的一种,即卡帕(κ)或拉姆达(λ)。在典型的抗体中,每条轻链通过二硫键连接至重链,并且两条重链通过二硫键彼此连接。轻链可变区与重链可变区对齐,并且轻链恒定区与重链的第一恒定区对齐。重链的剩余恒定区彼此对齐。

[0060] 每对轻链和重链的可变区形成抗体的抗原结合位点。 V_H 和 V_L 区具有相同的总体结构,每个区包含四个框架(FW或FR)区。如本文使用的术语“框架区”是指可变区内的位于CDR之间的相对保守的氨基酸序列。每个可变结构域有四个框架区,所述四个框架区被指定为FR1、FR2、FR3和FR4。框架区形成 β 片层,所述片层提供可变区的结构框架(参见,例如,C. A. Janeway等人(编辑), Immunobiology, 第5版, Garland Publishing, New York, N.Y. (2001))。

[0061] 框架区通过三个CDR连接。如上文所讨论的,三个CDR (称为CDR1、CDR2和CDR3)形成负责抗原结合的抗体的“高变区”。CDR形成连接环,并且在某些情况下构成由框架区形成的 β 片层结构的一部分。虽然轻链和重链的恒定区不直接参与抗体与抗原的结合,但恒定区可影响可变区的定向。恒定区还表现出各种效应功能,诸如经由与效应分子和细胞的相互作用参与抗体依赖性补体介导的裂解或抗体依赖性细胞毒性。

[0062] 如本文所用,当抗体或其他实体(例如,抗原结合结构域)“特异性识别”或“特异性结合”抗原或表位时,所述抗体或其他实体优先识别蛋白质和/或大分子的复杂混合物中的抗原,并以比不展示抗原或表位的其他实体明显更高的亲和力结合抗原或表位。在这方面,“显著更高的亲和力”意指亲和力足够高,从而能够使用期望的测定或测量设备来检测与实体不同的抗原或表位。通常,其意指结合亲和力具有至少 $10^7 M^{-1}$ (例如, $>10^7 M^{-1}$ 、 $>10^8 M^{-1}$ 、 $>10^9 M^{-1}$ 、 $>10^{10} M^{-1}$ 、 $>10^{11} M^{-1}$ 、 $>10^{12} M^{-1}$ 、 $>10^{13} M^{-1}$ 等)的结合常数(K_a)。在某些此类实施方案中,抗体能够结合不同的抗原,只要不同的抗原包含所述特定表位即可。例如,在某些情况下,来自不同物种的同源蛋白质可能包含相同的表位。

[0063] 术语“抗体的片段”、“抗体片段”和抗体的“抗原结合片段”在本文中可互换地用于

指代保留特异性结合抗原的能力的抗体的一个或多个片段(通常参见Holliger等人,Nat. Biotech., 23(9): 1126-1129 (2005))。本文所述的抗体的任何抗原结合片段都在本公开的范围。抗体片段期望地包含例如一个或多个CDR、可变区(或其部分)、恒定区(或其部分)或其组合。抗体片段的实例包括但不限于:(i) Fab片段,其是由 V_L 、 V_H 、 C_L 和 C_H 结构域组成的单价片段,(ii) F(ab')₂片段,其是包含在铰链区处通过二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段,(iii) Fv片段,其由抗体单臂的 V_L 和 V_H 结构域组成,(iv) Fab'片段,其是由使用温和还原条件断开F(ab')₂片段的二硫桥导致的,(v) 二硫键稳定的Fv片段(dsFv),以及(vi) 结构域抗体(dAb),其是特异性结合抗原的抗体单可变区结构域(V_H 或 V_L)多肽。

[0064] 如本文所使用,术语“单克隆抗体”是指由B淋巴细胞的单个克隆产生的、针对抗原上的单个表位的抗体。单克隆抗体通常使用杂交瘤技术来产生,如在Köhler和Milstein, Eur. J. Immunol., 5: 511-519 (1976)中首次描述。单克隆抗体也可使用重组DNA方法产生(参见例如美国专利4,816,567)、从噬菌体展示抗体库中分离(参见例如Clackson等人, Nature, 352: 624-628 (1991));和Marks等人, J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991))或由携带完全人免疫球蛋白系统的转基因小鼠产生(参见例如Lonberg, Nat. Biotechnol., 23(9): 1117-25 (2005)和Lonberg, Handb. Exp. Pharmacol., 181: 69-97 (2008))。相比之下,“多克隆”抗体是由动物体内的不同B细胞谱系分泌的抗体。多克隆抗体是识别同一抗原上的多个表位的免疫球蛋白分子的集合。

[0065] 术语“核酸”、“多核苷酸”、“核苷酸序列”和“寡核苷酸”在本文中可互换使用,并且是指嘧啶和/或嘌呤碱基(分别优选胞嘧啶、胸腺嘧啶和尿嘧啶,以及腺嘌呤和鸟嘌呤)的聚合物或寡聚物(参见Albert L. Lehninger, Principles of Biochemistry, 第793-800页(Worth Pub. 1982))。所述术语涵盖任何脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸或肽核酸组分及其任何化学变体,诸如这些碱基的甲基化、羟甲基化或糖基化形式。聚合物或寡聚物在组成上可以是异质的或均质的,可从天然存在的来源中分离,或者可人工或合成产生。另外,核酸可以是DNA或RNA或其混合物,并且可以单链或双链形式(包括同源双链体、异源双链体和杂交状态)永久地或过渡地存在。在一些实施方案中,核酸或核酸序列包含其他种类的核酸结构,诸如例如DNA/RNA螺旋、肽核酸(PNA)、吗啉代核酸(参见例如Braasch和Corey, Biochemistry, 41(14): 4503-4510 (2002) 和美国专利5,034,506)、锁核酸(LNA;参见Wahlestedt等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 97: 5633-5638 (2000))、环己烯基核酸(参见Wang, J. Am. Chem. Soc., 122: 8595-8602 (2000))和/或核糖酶。术语“核酸”和“核酸序列”还可涵盖包含可表现出与天然核苷酸相同的功能的非天然核苷酸、修饰的核苷酸和/或非核苷酸构件(building block)(例如,“核苷酸类似物”)的链。

[0066] 术语“肽”、“多肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用并且是指任何长度的氨基酸的聚合形式,其可包括编码和非编码氨基酸、化学或生物化学修饰的或衍生化的氨基酸以及具有修饰的肽骨架的多肽。

[0067] 如本文所使用,“核酸”或“核酸分子”通常是指任何核糖核酸或脱氧核糖核酸,其可以是未修饰的或修饰的DNA或RNA。“核酸”包括不限于单链和双链核酸。如本文所使用,术语“核酸”还包括含有一个或多个修饰的碱基的如上所述的DNA。因此,出于稳定性或其他原因而对骨架进行修饰的DNA是“核酸”。如本文所使用,术语“核酸”涵盖此类化学、酶促或代谢修饰形式的核酸,以及病毒和细胞(包括例如简单和复杂细胞)特有的DNA化学形式。

[0068] 术语“寡核苷酸”或“多核苷酸”或“核苷酸”或“核酸”是指具有两个或更多个,优选地超过三个和通常超过十个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸的分子。确切的大小将取决于许多因素,而这些因素又取决于寡核苷酸的最终功能或用途。寡核苷酸可通过任何方式生成,包括化学合成、DNA复制、逆转录或它们的组合。DNA的典型脱氧核糖核苷酸是胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶和鸟嘌呤。RNA的典型核糖核苷酸是尿嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶和鸟嘌呤。

[0069] 术语“互补”和“互补性”是指通过碱基配对规则相关的核苷酸(例如,1个核苷酸)或多核苷酸(例如,核苷酸序列)。例如,序列5'-A-G-T-3'与序列3'-T-C-A-5'互补。互补性可以是“部分的”,其中仅一些核酸的碱基根据碱基配对规则来匹配。或者,核酸之间可存在“完全”或“全部”互补性。核酸链之间的互补程度影响核酸链之间杂交的效率和强度。这在扩增反应和取决于在核酸之间的结合的检测方法中特别重要。

[0070] 术语“基因”是指包含用于产生RNA或多肽或其前体所必需的编码序列的核酸(例如,DNA或RNA)序列。功能性多肽可由全长编码序列或由编码序列的任何部分编码,只要保留多肽的期望活性或功能特性(例如酶活性、配体结合、信号转导等)即可。当用于指代基因时,术语“部分”是指该基因的片段。片段的大小范围可以从几个核苷酸至整个基因序列减去一个核苷酸。因此,“包含基因的至少一部分的核苷酸”可包含基因片段或整个基因。

[0071] 术语“基因”还涵盖结构基因的编码区,并包括位于5'和3'末端两者上的编码区邻近的序列,例如任一端上的距离为约1 kb,使得基因对应于全长mRNA的长度(例如,包含编码序列、调控序列、结构序列和其他序列)。位于编码区5'并且存在于mRNA上的序列称为5'非翻译或未翻译序列。位于编码区3'或下游并且存在于mRNA上的序列称为3'非翻译或3'未翻译序列。术语“基因”涵盖基因的cDNA与基因组形式。在一些生物体(例如真核生物)中,基因的基因组形式或克隆含有被称为“内含子”或“插入区”或“插入序列”的非编码序列中断的编码区。内含子是转录成核RNA(hnRNA)的基因区段;内含子可含有调控元件,诸如增强子。内含子从核转录本或初级转录本中移出或“剪除”;因此,在信使RNA(mRNA)转录本中不存在内含子。mRNA在翻译过程中发挥作用,指定新生多肽中氨基酸的序列或顺序。

[0072] 除含有内含子外,基因的基因组形式还可包括位于RNA转录本上存在的序列的5'和3'末端的序列。这些序列被称为“侧接”序列或区域(这些侧接序列位于mRNA转录本上存在的非翻译序列的5'或3')。5'侧接区域可含有调控序列,诸如启动子和强化子,其控制或影响基因的转录。3'侧接区域可含有指导转录终止、转录后切割和多腺苷酸化的序列。

[0073] 在提及基因时术语“野生型”是指具有从天然存在的来源分离的基因特征的基因。在提及基因产物时术语“野生型”是指具有从天然存在的来源分离的基因产物的特征的基因产物。在提及蛋白质时术语“野生型”是指具有天然存在的蛋白质的特征的蛋白质。如应用于物体的术语“天然存在的”是指可在自然界中发现物体事实。例如,存在于生物体(包括病毒)中的可从自然界来源分离并且未经实验室人员有意修饰的多肽或多核苷酸序列是天然存在的。野生型基因通常是在群体中最常观察到的基因或等位基因,且因此被任意指定为基因的“正常”或“野生型”形式。相比之下,在提及基因或基因产物时术语“修饰的”或“突变的”分别是指与野生型基因或基因产物相比显示序列和/或功能特性修饰(例如特征改变)的基因或基因产物。注意,可分离天然存在的突变体;这些通过它们与野生型基因或基因产物相比特征改变的事实来鉴定。

[0074] 术语“等位基因”是指基因的变异;所述变异包括但不限于变体和突变体、多态基

因座和单核苷酸多态基因座、移码和剪接突变。等位基因可能在群体中天然存在,或者可能在群体中的任何特定个体的一生中出现。

[0075] 因此,当用于指代核苷酸序列时,术语“变体”和“突变体”是指与另一个通常相关的核苷酸序列相差一个或多个核苷酸的核酸序列。“变异”是两个不同核苷酸序列之间的差异;通常,一个序列是参考序列。

[0076] 术语“免疫原”和“抗原”在本文中可互换使用,并且是指动物(例如,哺乳动物)中诱导免疫反应的任何分子、化合物或物质。“免疫反应”可导致例如抗体的产生和/或免疫效应细胞的激活。本公开上下文中的抗原可包含引起哺乳动物的免疫反应的任何蛋白质或非蛋白质(例如,碳水化合物或脂质)分子的任何亚基、片段或表位。术语“表位”是指被抗体或抗原受体识别的抗原序列。表位在本领域中也被称为“抗原决定簇”。在某些实施方案中,表位是抗体特异性结合的抗原区。在某些实施方案中,表位可包括分子的化学活性表面基团,诸如氨基酸、糖侧链、磷酸基或磺酰基。在某些实施方案中,表位可具有特定的三维结构特征(例如,“构象”表位)和/或特定的电荷特征。抗原可以是病毒、细菌、寄生虫、真菌、原生动物、朊病毒、细胞或细胞外来源的蛋白质或肽,其激发哺乳动物的免疫反应,优选导致保护性免疫。

[0077] 如本文所使用的“药学上可接受的载剂”是指药物制剂中活性成分以外的对受试者无毒的成分。药学上可接受的载体包括但不限于:缓冲液、赋形剂、稳定剂或防腐剂。

[0078] 如本文所使用的术语“药物制剂”通常是指一类制剂,其形式允许包含在其中的活性成分(例如抗CFHR4抗体、抗体缀合物、融合蛋白或聚合物制剂)的生物活性有效,并且其不具有对将施用制剂的受试者具有不可接受的毒性的其他组分。

[0079] 如本文所使用,“治疗(treatment)”(及其语法变形,诸如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)通常是指尝试改变被治疗的个体的自然进程的临床干预,并且可为了预防或在临床病理学过程期间进行。理想的治疗效果包括但不限于:防止疾病的发生或复发、缓解症状、消除疾病的任何直接或间接的病理学后果、防止转移、降低疾病进展的速率、改善或减轻疾病状态以及缓解或改善预后。在一些实施方案中,本公开的抗CFHR4抗体或包括本公开的抗CFHR4抗体的其他组合物(例如,抗体缀合物、融合蛋白或聚合物制剂)用于延迟疾病的发展或减慢疾病的进展。

[0080] 如本文所使用的术语“半衰期”通常是指物质(例如,抗CFHR4抗体、抗体缀合物、融合蛋白(例如,Fab融合蛋白)或聚合物制剂)浓度在体内(例如,在眼睛(例如,玻璃体)中)或体外降低一半所需的时间。

[0081] 如本文所使用的剂(例如,药物制剂)的“有效量”通常是指在必需的剂量和时间段下有效实现期望的治疗性或预防性结果的量。

[0082] “个体”或“受试者”是哺乳动物。哺乳动物包括但不限于:驯化动物(例如,牛、羊、猫、狗和马)、灵长类动物(例如,人和非人灵长类动物,诸如猴)、兔和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。在某些实施方案中,个体或受试者是人。“受试者”可以是“患者”。

[0083] 抗CFHR4抗体

[0084] 如本文进一步所描述,本公开的实施方案涉及治疗和/或预防年龄相关性黄斑变性(AMD),包括称为地图样萎缩(GA)的干性AMD的晚期形式。具体而言,本公开提供了靶向补体激活系统替代途径组分(包括补体因子H相关(CFHR) 4)的新型治疗性抗体。

[0085] 如本文进一步所述,生成了抗CFHR4抗体,并阐明了它们的结构和功能特性。基于这些数据,本公开的实施方案包括抗CFHR4抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段由包含互补决定区(CDR) HCDR1、HCDR2和HCDR3的重链可变区(VH)和包含互补决定区(CDR) LCDR1、LCDR2和LCDR3的轻链可变区(VL)构成。在一些实施方案中,HCDR1包含以下氨基酸序列之一:(a) $X_1YX_2X_3X_4$ (SEQ ID NO: 1),其中 X_1 为S、T、G或N; X_2 为G或Y; X_3 为I或M; X_4 为S、H或Q;(b) $X_1YX_2X_3X_4$ (SEQ ID NO: 21),其中 X_1 为S、T、R或D; X_2 为T、V、A、G、S或E; X_3 为M或I; X_4 为N、S或H;(c) $X_1X_2X_3WX_4X_5$ (SEQ ID NO: 53),其中 X_1 为T、S、G或I; X_2 为S、R、Y或H; X_3 为D、N、H、K或Y; X_4 为W或S; X_5 为T或S;或(d) SNX_1AX_2WN (SEQ ID NO: 88),其中 X_1 为S、T或N; X_2 为A或S。在一些实施方案中,HCDR2包含以下氨基酸序列之一:(a) $X_1IX_2X_3X_4X_5GX_6TX_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}QX_{13}$ (SEQ ID NO: 8),其中 X_1 为W或I; X_2 为S、N或D; X_3 为A或P; X_4 为Y、N或S; X_5 为N、G或S; X_6 为N、S或G; X_7 为N、H、T或S; X_8 为Y或N; X_9 为A或Y; X_{10} 为Q或A; X_{11} 为K或S; X_{12} 为L或F; X_{13} 为G或D;(b) $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}DX_{12}VX_{13}G$ (SEQ ID NO: 32),其中 X_1 为S、V、Y、G或D; X_2 为S或W; X_3 为S、V、G、H或W; X_4 为S、D、N或T; X_5 为S或G; X_6 为S或G; X_7 为Y、S、T或R; X_8 为T、K、I或V; X_9 为Y、F、N或G; X_{10} 为Y或H; X_{11} 为A或V; X_{12} 为S或P; X_{13} 为R、K或T;(c) $X_1X_2X_3X_4X_5GX_6X_7X_8X_9X_{10}PLSX_{11}S$ (SEQ ID NO: 65),其中 X_1 为E或Y; X_2 为I、T或V; X_3 为Y、H或F; X_4 为H或Y; X_5 为S、D、T、G; X_6 为S、T、G或N; X_7 为T或I; X_8 为N或K; X_9 为Y、K或S; X_{10} 为N、S、K或H; X_{11} 为K或Q;或(d) $X_1TX_2YRSX_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}SX_{11}X_{12}S$ (SEQ ID NO: 102),其中 X_1 为R、T、M或K; X_2 为Y或F; X_3 为K或R; X_4 为W或L; X_5 为F、Y或S; X_6 为N、S、D或A; X_7 为N、V、G、D、Y或A; X_8 为Y或F; X_9 为S、A或P; X_{10} 为V、L或A; X_{11} 为V或M; X_{12} 为K或S。在一些实施方案中,HCDR3包含以下氨基酸序列之一:(a) SEQ ID NO: 15-20;(b) SEQ ID NO: 43-52;(c) SEQ ID NO: 77-87;或(d) SEQ ID NO: 116-128。

[0086] 除上述HCDR1、HCDR2和HCDR3序列外,本公开的抗CFHR4抗体还包含含有SEQ ID NO: 130-151、SEQ ID NO: 198-199、SEQ ID NO: 207-215或SEQ ID NO: 237-243中的任一项的氨基酸序列的LCDR1;含有SEQ ID NO: 153-174、SEQ ID NO: 201-202、SEQ ID NO: 217-225或SEQ ID NO: 245-251中的任一项的氨基酸序列的LCDR2;以及含有SEQ ID NO: 175-196、SEQ ID NO: 204-205、SEQ ID NO: 227-235或SEQ ID NO: 253-259中的任一项的氨基酸序列的LCDR3。

[0087] 在一些实施方案中,本公开提供了抗CFHR4抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含含有互补决定区HCDR1、HCDR2和HCDR3的VH,以及含有互补决定区LCDR1、LCDR2和LCDR3的VL。在一些实施方案中,LCDR1包含以下氨基酸序列之一:(a) $RX_1SX_2X_3X_4X_5X_6X_7LX_8$ (SEQ ID NO: 129),其中 X_1 为A或T; X_2 为Q或K; X_3 为G、S、D或N; X_4 为I、F或V; X_5 为T、R、A、S、N、G或I; X_6 为T、N、G、S、I、K或Y; X_7 为W、D或Y; X_8 为A、T、G、N或D;(b) $RSSQX_1LLHSX_2GYNX_3LD$ (SEQ ID NO: 197),其中 X_1 为S或R; X_2 为T或S; X_3 为F或Y;(c) $RASQX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8A$ (SEQ ID NO: 206),其中 X_1 为S、N或T; X_2 为V或I; X_3 为S或R; X_4 为S、G或N; X_5 为N或S; X_6 为L或Y; X_7 为A、L或V;或(d) SEQ ID NO: 236。在一些实施方案中,LCDR2包含以下氨基酸序列之一:(a) $X_1X_2SX_3LX_4X_5$ (SEQ ID NO: 152),其中 X_1 为G、A、T或K; X_2 为A或T; X_3 为S、T、G或N; X_4 为E、Q或L; X_5 为S、T或G;(b) LX_1SX_2RAS (SEQ ID NO: 200),其中 X_1 为A或G; X_2 为N或S;(c) $GASX_1RAT$ (SEQ ID NO: 216),其中 X_1 为T、S或N;或(d) $WASX_1RES$ (SEQ ID NO: 244),其中 X_1 为T、P或N。在一些实施方案中,LCDR3包含以下氨基酸序列之一:(a) SEQ

ID NO: 175-196; (b) MQX_1LQTPX_2T (SEQ ID NO: 203), 其中 X_1 为A或G; X_2 为Y或P; (c) $QX_1YX_2X_3X_4X_5X_6T$ (SEQ ID NO: 226), 其中 X_1 为Q或H; X_2 为D或G; X_3 为N、S或R; X_4 为W或S; X_5 为R、P、F、Y、V或I; X_6 为T、W、L或I; 或(d) $QQX_1X_2X_3X_4PX_5X_6T$ (SEQ ID NO: 252), 其中 X_1 为Y或F; X_2 为G或Y; X_3 为S或N; X_4 为S、T或I; X_5 为M、Y或R; X_6 为Y或T。

[0088] 除上述LCDR1、LCDR2和LCDR3序列外,本公开的抗CFHR4抗体还包含含有SEQ ID NO: 2-7、SEQ ID NO: 22-31、SEQ ID NO: 54-64或SEQ ID NO: 89-101中的任一项的氨基酸序列的HCDR1;含有SEQ ID NO: 9-14、SEQ ID NO: 33-42、SEQ ID NO 66-76或SEQ ID NO: 103-115中的任一项的氨基酸序列的HCDR2;以及含有SEQ ID NO: 15-20、SEQ ID NO: 43-52、SEQ ID NO: 77-87或SEQ ID NO: 116-128中的任一项的氨基酸序列的HCDR3。

[0089] 在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 2的HCDR1、SEQ ID NO: 9的HCDR2和SEQ ID NO: 15的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 3的HCDR1、SEQ ID NO: 10的HCDR2和SEQ ID NO: 16的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 4的HCDR1、SEQ ID NO: 11的HCDR2和SEQ ID NO: 17的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 5的HCDR1、SEQ ID NO: 12的HCDR2和SEQ ID NO: 18的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 6的HCDR1、SEQ ID NO: 13的HCDR2和SEQ ID NO: 19的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 7的HCDR1、包含SEQ ID NO: 14的氨基酸序列的HCDR2和SEQ ID NO: 20的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 22的HCDR1、包含SEQ ID NO: 33的氨基酸序列的HCDR2和包含SEQ ID NO: 43的氨基酸序列的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 23的HCDR1、SEQ ID NO: 34的HCDR2和SEQ ID NO: 44的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 24的HCDR1、SEQ ID NO: 35的HCDR2和SEQ ID NO: 45的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 25的HCDR1、SEQ ID NO: 36的HCDR2和SEQ ID NO: 46的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 26的HCDR1、SEQ ID NO: 37的HCDR2和SEQ ID NO: 47的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 27的HCDR1、SEQ ID NO: 38的HCDR2和SEQ ID NO: 48的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 28的HCDR1、SEQ ID NO: 39的HCDR2和SEQ ID NO: 49的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 29的HCDR1、SEQ ID NO: 40的HCDR2和SEQ ID NO: 50的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 30的HCDR1、SEQ ID NO: 41的HCDR2和SEQ ID NO: 51的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 31的HCDR1、SEQ ID NO: 42的HCDR2和SEQ ID NO: 52的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 54的HCDR1、SEQ ID NO: 66的HCDR2和SEQ ID NO: 77的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 55的HCDR1、SEQ ID NO: 67的HCDR2和SEQ ID NO: 78的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 56的HCDR1、SEQ ID NO: 68的HCDR2和SEQ ID NO: 79的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 57的HCDR1、SEQ ID NO: 69的HCDR2和SEQ ID NO: 80的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 58的HCDR1、SEQ ID NO: 70的HCDR2和SEQ ID NO: 81的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 59的HCDR1、SEQ ID NO: 71的HCDR2和SEQ ID NO: 82的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 60的HCDR1、SEQ ID NO: 72的HCDR2和SEQ ID NO: 83的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID

NO: 61的HCDR1、SEQ ID NO: 73的HCDR2和SEQ ID NO: 84的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 62的HCDR1、SEQ ID NO: 74的HCDR2和SEQ ID NO: 85的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 63的HCDR1、SEQ ID NO: 75的HCDR2和SEQ ID NO: 86的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 64的HCDR1、SEQ ID NO: 76的HCDR2和SEQ ID NO: 87的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 89的HCDR1、SEQ ID NO: 103的HCDR2和SEQ ID NO: 116的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 90的HCDR1、SEQ ID NO: 104的HCDR2和SEQ ID NO: 117的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 91的HCDR1、SEQ ID NO: 105的HCDR2和SEQ ID NO: 118的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 92的HCDR1、SEQ ID NO: 106的HCDR2和SEQ ID NO: 119的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 93的HCDR1、SEQ ID NO: 107的HCDR2和SEQ ID NO: 120的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 94的HCDR1、SEQ ID NO: 108的HCDR2和SEQ ID NO: 121的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 95的HCDR1、SEQ ID NO: 109的HCDR2和SEQ ID NO: 122的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 96的HCDR1、SEQ ID NO: 110的HCDR2和SEQ ID NO: 123的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 97的HCDR1、SEQ ID NO: 111的HCDR2和SEQ ID NO: 124的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 98的HCDR1、SEQ ID NO: 112的HCDR2和SEQ ID NO: 125的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 99的HCDR1、SEQ ID NO: 113的HCDR2和SEQ ID NO: 126的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 100的HCDR1、SEQ ID NO: 114的HCDR2和SEQ ID NO: 127的HCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 101的HCDR1、SEQ ID NO: 115的HCDR2和SEQ ID NO: 128的HCDR3。

[0090] 在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 130的LCDR1、SEQ ID NO: 153的LCDR2和SEQ ID NO: 175的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 131的LCDR1、SEQ ID NO: 154的LCDR2和SEQ ID NO: 176的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 132的LCDR1、SEQ ID NO: 155的LCDR2和SEQ ID NO: 177的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 133的LCDR1、SEQ ID NO: 156的LCDR2和SEQ ID NO: 178的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 134的LCDR1、SEQ ID NO: 157的LCDR2和SEQ ID NO: 179的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 135的LCDR1、SEQ ID NO: 158的LCDR2和SEQ ID NO: 180的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 136的LCDR1、SEQ ID NO: 159的LCDR2和SEQ ID NO: 181的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 137的LCDR1、SEQ ID NO: 160的LCDR2和SEQ ID NO: 182的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 138的LCDR1、SEQ ID NO: 161的LCDR2和SEQ ID NO: 183的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 139的LCDR1、SEQ ID NO: 162的LCDR2和SEQ ID NO: 184的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 140的LCDR1、SEQ ID NO: 163的LCDR2和SEQ ID NO: 185的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 141的LCDR1、SEQ ID NO: 164的LCDR2和SEQ ID NO: 186的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 142的LCDR1、SEQ ID NO: 165的LCDR2和SEQ ID NO: 187的LCDR3。在一

些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 143的LCDR1、SEQ ID NO: 166的LCDR2和SEQ ID NO: 188的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 144的LCDR1、SEQ ID NO: 167的LCDR2和SEQ ID NO: 189的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 145的LCDR1、SEQ ID NO: 168的LCDR2和SEQ ID NO: 190的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 146的LCDR1、SEQ ID NO: 169的LCDR2和SEQ ID NO: 191的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 147的LCDR1、SEQ ID NO: 170的LCDR2和SEQ ID NO: 192的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 148的LCDR1、SEQ ID NO: 171的LCDR2和SEQ ID NO: 193的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 149的LCDR1、SEQ ID NO: 172的LCDR2和SEQ ID NO: 194的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 150的LCDR1、SEQ ID NO: 173的LCDR2和SEQ ID NO: 195的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 151的LCDR1、SEQ ID NO: 174的LCDR2和SEQ ID NO: 196的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 198的LCDR1、SEQ ID NO: 201的LCDR2和SEQ ID NO: 204的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 199的LCDR1、SEQ ID NO: 202的LCDR2和SEQ ID NO: 205的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 207的LCDR1、SEQ ID NO: 217的LCDR2和SEQ ID NO: 227的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 208的LCDR1、SEQ ID NO: 218的LCDR2和SEQ ID NO: 228的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 209的LCDR1、SEQ ID NO: 219的LCDR2和SEQ ID NO: 229的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 210的LCDR1、SEQ ID NO: 220的LCDR2和SEQ ID NO: 230的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 211的LCDR1、SEQ ID NO: 221的LCDR2和SEQ ID NO: 231的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 212的LCDR1、SEQ ID NO: 222的LCDR2和SEQ ID NO: 232的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 213的LCDR1、SEQ ID NO: 223的LCDR2和SEQ ID NO: 233的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 214的LCDR1、SEQ ID NO: 224的LCDR2和SEQ ID NO: 234的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 215的LCDR1、SEQ ID NO: 225的LCDR2和SEQ ID NO: 235的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 237的LCDR1、SEQ ID NO: 245的LCDR2和SEQ ID NO: 253的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 238的LCDR1、SEQ ID NO: 246的LCDR2和SEQ ID NO: 254的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 239的LCDR1、SEQ ID NO: 247的LCDR2和SEQ ID NO: 255的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 240的LCDR1、SEQ ID NO: 248的LCDR2和SEQ ID NO: 256的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 241的LCDR1、SEQ ID NO: 249的LCDR2和SEQ ID NO: 257的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 242的LCDR1、SEQ ID NO: 250的LCDR2和SEQ ID NO: 258的LCDR3。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含SEQ ID NO: 243的LCDR1、包含SEQ ID NO: 251的LCDR2和包含SEQ ID NO: 259的氨基酸序列的LCDR3。

[0091] 在一些实施方案中,本公开的抗CFHR4抗体的VH包含与以下中的任一项具有至少90%同一性(例如,至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性)的氨基酸序列:(a) SEQ ID NO: 260-265;(b) SEQ ID NO:

284-293; (c) SEQ ID NO: 324-334; 或 (d) SEQ ID NO: 368-380。在一些实施方案中, 本公开的抗CFHR4抗体的VL包含与以下中的任一项具有至少90%同一性 (例如, 至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列: (a) SEQ ID NO: 272-277; (b) SEQ ID NO: 304-313; (c) SEQ ID NO: 346-356; 或 (d) SEQ ID NO: 394-406。

[0092] 在一些实施方案中, VH包含与SEQ ID NO: 260具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列, 并且VL包含与SEQ ID NO: 272具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列。在一些实施方案中, VH包含与SEQ ID NO: 261具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列, 并且VL包含与SEQ ID NO: 273具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列。在一些实施方案中, VH包含与SEQ ID NO: 262具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列, 并且VL包含与SEQ ID NO: 274具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列。在一些实施方案中, VH包含与SEQ ID NO: 263具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列, 并且VL包含与SEQ ID NO: 275具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列。在一些实施方案中, VH包含与SEQ ID NO: 264具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列, 并且VL包含与SEQ ID NO: 276具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列。在一些实施方案中, VH包含与SEQ ID NO: 265具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列, 并且VL包含与SEQ ID NO: 277具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列。在一些实施方案中, VH包含与SEQ ID NO: 284具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列, 并且VL包含与SEQ ID NO: 304具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列。在一些实施方案中, VH包含与SEQ ID NO: 285具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列, 并且VL包含与SEQ ID NO: 305具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列。在一些实施方案中, VH包含与SEQ ID NO: 286具有至少90%同一性 (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性) 的氨基酸序列, 并且VL包

[illegible]

[illegible]

[illegible]

95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性)的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 379具有至少90%同一性(例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性)的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 405具有至少90%同一性(例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性)的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO: 380具有至少90%同一性(例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性)的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 406具有至少90%同一性(例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性)的氨基酸序列。

[0093] 如本文所述的核酸或氨基酸序列“同一性”可通过将感兴趣的核酸或氨基酸序列与参考核酸或氨基酸序列进行比较来确定。许多用于获得最佳比对并且计算两个或更多个序列之间的同一性的数学算法是已知的,并且被纳入许多可用的软件程序中。此类程序的实例包括CLUSTAL-W、T-Coffee和ALIGN(用于核酸和氨基酸序列的比对)、BLAST程序(例如,BLAST 2.1、BL2SEQ及其后续版本)和FASTA程序(例如,FASTA3x、FAS™和SSEARCH)(用于序列比对和序列相似性搜索)。序列比对算法还公开于例如,Altschul等人,J. Molecular Biol., 215(3): 403-410 (1990);Beigert等人,Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 106(10): 3770-3775 (2009);Durbin等人编辑,Biological Sequence Analysis: Probabilistic Models of Proteins and Nucleic Acids, Cambridge University Press, Cambridge, UK (2009);Soding, Bioinformatics, 21(7): 951-960 (2005);Altschul等人,Nucleic Acids Res., 25(17): 3389-3402 (1997);以及Gusfield, Algorithms on Strings, Trees and Sequences, Cambridge University Press, Cambridge UK (1997))。

[0094] 如本领域的普通技术人员基于本公开将认识到的,前述抗CFHR4抗体或其抗原片段的一个或多个氨基酸可被不同的氨基酸替换或取代。氨基酸“替换”或“取代”是指多肽序列内给定位置或残基处的一个氨基酸被相同位置或残基处的另一个氨基酸替换。氨基酸大致分为“芳香族”或“脂肪族”。芳香族氨基酸包括芳香环。“芳香族”氨基酸的实例包括组氨酸(H或His)、苯丙氨酸(F或Phe)、酪氨酸(Y或Tyr)和色氨酸(W或Trp)。非芳香族氨基酸大致分为“脂肪族”。“脂肪族”氨基酸的实例包括甘氨酸(G或Gly)、丙氨酸(A或Ala)、缬氨酸(V或Val)、亮氨酸(L或Leu)、异亮氨酸(I或Ile)、甲硫氨酸(M或Met)、丝氨酸(S或Ser)、苏氨酸(T或Thr)、半胱氨酸(C或Cys)、脯氨酸(P或Pro)、谷氨酸(E或Glu)、天冬氨酸(A或Asp)、天冬酰胺(N或Asn)、谷氨酰胺(Q或Gln)、赖氨酸(K或Lys)和精氨酸(R或Arg)。脂肪族氨基酸可细分为四个亚组。“大型脂肪族非极性亚组”由缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸组成。“脂肪族弱极性亚组”由甲硫氨酸、丝氨酸、苏氨酸和半胱氨酸组成。“脂肪族极性/带电荷亚组”由谷氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、赖氨酸和精氨酸组成。“小残基亚组”由甘氨酸和丙氨酸组成。带电荷/极性氨基酸组可细分为三个亚组:由赖氨酸和精氨酸组成的“带正电荷亚组”,由谷氨酸和天冬氨酸组成的“带负电荷亚组”,以及由天冬酰胺和谷氨酰胺组成的“极性亚组”。芳香族氨基酸可细分为两个亚组:由组氨酸和色氨酸组成的“氮环亚组”和由苯丙氨酸和酪氨酸组成的“苯基亚组”。

[0095] 氨基酸替换或取代可以是保守的、半保守的或非保守的。短语“保守氨基酸取代”

或“保守突变”是指一个氨基酸被另一个具有共同特性的氨基酸替换。定义个别氨基酸之间的共同特性的一种功能性方式是分析同源生物对应蛋白质之间氨基酸变化的归一化频率(, Principles of Protein Structure, Springer-Verlag, New York (1979))。根据此类分析,可定义氨基酸组,其中组内的氨基酸优先彼此交换,因此彼此对整体蛋白质结构的影响最为相似。保守氨基酸取代的实例包括上述亚组内的氨基酸取代,例如,赖氨酸取代精氨酸并且反之亦然,使得可维持正电荷,谷氨酸取代天冬氨酸并且反之亦然,使得可维持负电荷,丝氨酸取代苏氨酸,使得可维持游离的-OH,以及谷氨酰胺取代天冬酰胺,使得可维持游离的-NH₂。“半保守突变”包括以上所列同一组内的氨基酸取代,但不在同一亚组内的氨基酸取代。例如,天冬氨酸取代天冬酰胺或天冬酰胺取代赖氨酸的取代涉及同一组但不同亚组的氨基酸。“非保守突变”涉及在不同组之间的氨基酸取代(例如,赖氨酸取代色氨酸或苯丙氨酸取代丝氨酸等)。

[0096] 另外,可将一个或多个氨基酸插入至抗CFHR4抗体或其抗原结合片段中(例如,插入至重链和/或轻链可变区氨基酸序列中)。可将任何数量的合适氨基酸插入至抗体或其抗原结合片段的氨基酸序列中。在这方面,可将至少一个氨基酸(例如,2个或更多个、5个或更多个或者10个或更多个氨基酸)但不超过20个氨基酸(例如,18个或更少个、15个或更少个、或12个或更少个氨基酸)插入至抗体或其抗原结合片段的氨基酸序列中。例如,可将1个至10个氨基酸(例如,1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个氨基酸)插入至单克隆抗体或其抗原结合片段的氨基酸序列中。在这方面,可将氨基酸插入至抗体或其抗原结合片段的任何合适位置中。优选地,将氨基酸插入至抗体或其抗原结合片段的CDR(例如,CDR1、CDR2或CDR3)中。

[0097] 抗CFHR4抗体或其抗原结合片段的氨基酸序列不限于本文所述的特定氨基酸序列。事实上,抗CFHR4抗体或其抗原结合片段可包含与抗CFHR4抗体或其抗原结合片段竞争构象结合CFHR4的任何重链多肽或轻链多肽。抗体竞争可使用常规肽竞争测定来测定,诸如例如,ELISA、蛋白质印迹或免疫组织化学方法(参见例如,美国专利4,828,981和8,568,992;以及Braitbard等人, Proteome Sci., 4: 12 (2006))。

[0098] 本公开的抗CFHR4抗体可以是完整的抗体或完整的抗体的抗原结合片段。如本文所定义,本公开涵盖的抗原结合抗体片段包括但不限于:F(ab')₂、Fab'、Fab、Fv、scFv、dsFv、dAb和单链结合多肽。抗体片段及其治疗效用在例如Nelson, A.L., MAbs. 2010年1月-2月; 2(1): 77-83;Joosten等人, Microbial Cell Factories第2卷, 文章编号:1 (2003);以及Bates A, Power CA., Antibodies (Basel). 2019;8(2):28; doi:10.3390/antib8020028)中进一步描述。在一些实施方案中,抗CFHR4抗原结合片段是单链可变片段(scFv),所述单链可变片段是通过短多肽接头融合免疫球蛋白的重链(VH)和轻链(VL)而生成的工程化抗体。单链可变结构域(Fv)片段(scFv)在本领域中用于多种临床和治疗性应用,这主要是因为与亲本单克隆抗体相比,所述单链可变结构域片段具有改善的药代动力学特性,并且相对容易以低成本大量生产(Monnier等人, Antibodies 2013, 2(2), 193-208; doi.org/10.3390/antib2020193;Safdari等人, Mol Med. 2016; 22: 258-270;以及Lu, R., Hwang, Y., Liu, I.等人 Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. J Biomed Sci 27, 1 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0592-z>)。

[0099] 本公开的抗CFHR4抗体可以是双抗体。双抗体是可为二价的或双特异性的具有两个抗原结合位点的抗体片段。参见例如,EP 404,097;WO 1993/01161;Hudson等人, Nat. Med. 9:129-134 (2003);和Hollinger等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)。三抗体和四抗体也描述于Hudson等人, Nat. Med. 9:129-134 (2003)。本公开的抗CFHR4抗体可以是单结构域抗体(也称为纳米抗体)。单结构域抗体是包含抗体的重链可变结构域的全部或一部分或轻链可变结构域的全部或一部分的抗体片段。在某些实施方案中,单结构域抗体是人单结构域抗体(Domantis, Inc., Waltham, Mass.;参见例如美国专利号6,248,516 B1)。抗体片段可通过各种技术来制备,所述技术包括但不限于如本文所述的完整抗体的蛋白水解消化以及由重组宿主细胞(例如E. coli或噬菌体)产生。

[0100] 在其他实施方案中,抗CFHR4抗体是完整抗体。如本文所定义,完整的抗体包含重(H)链多肽的两个相同拷贝和轻(L)链多肽的两个相同拷贝。每条重链含有一个N末端可变(V_H)区和三个C末端恒定(C_{H1} 、 C_{H2} 和 C_{H3})区,并且每条轻链含有一个N末端可变(V_L)区和一个C末端恒定(C_L)区。重链C末端恒定区含有片段可结晶(Fc)结构域,其决定抗体类别并负责体液和细胞效应功能。抗体分为五大类(或“同种型”),即IgG、IgM、IgA、IgD和IgE,它们在免疫系统中的功能不同。IgG是血液中最丰富的免疫球蛋白,占人血清总抗体的60%。IgG抗体可细分为IgG1、IgG2、IgG3和IgG4,按其在血清中的丰度排序命名(IgG1最丰富)(Vidarsson等人, Frontiers in Immunology. 5: 520 (2014))。本文所述的完整的抗CFHR4单克隆抗体可属于任何合适的类别和/或亚类。在一些实施方案中,单克隆抗体属于IgG类(例如, IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)。例如,单克隆抗体可以是IgG1抗体。

[0101] 如上文所讨论的,Fc结构域介导抗体的几种效应功能,诸如与靶细胞上的受体结合和补体固定(触发消除抗原的效应功能)。在一些实施方案中,Fc结构域可被修饰或工程化以改变其效应功能。例如,Fc结构域可被修饰以提高抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)并控制血清半衰期。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体的Fc结构域可以被工程化以调节对Fc受体(诸如Fc γ 受体(Fc γ R)和新生儿Fc受体(FcRn))的亲合力。事实上,优化抗体和Fc γ R之间的相互作用已成为一种用于增强治疗性抗体治疗各种疾病的活性的有前途的方法(Mimoto等人, Curr. Pharm. Biotechnol. 17, 1298-1314 (2016);Lazar等人, Proc. Natl Acad. Sci. USA 103, 4005-4010 (2006);Richards等人, Mol. Cancer Ther. 7, 2517-2527 (2008);Nordstrom等人, Breast Cancer Res. 13, R123 (2011);以及Kang, T.H., Jung, S.T., Exp Mol Med 51, 1-9 (2019))。还可修饰Fc结构域以改善血清半衰期,例如通过工程化IgG Fc以获得更高的FcRn结合(Zalevsky等人, Nat. Biotechnol. 28, 157-159 (2010);和Dall'Acqua等人, J. Immunol. 169, 5171-5180 (2002))。在其他实施方案中,可修饰Fc结构域以产生单价或抗体双特异性,从而提高治疗效力。例如,可生成不形成同源二聚体但仍为可溶性单体的Fc结构域mFc,所述mFc对Fc γ RI表现出高亲和力,但与Fc γ RIIIa没有可检测的结合。在其他实施方案中,可生成异源二聚体Fc结构域以获得抗原结合的双特异性特性,从而避免同源二聚体的形成。可通过诱导点突变或通过修饰Fc结构域的糖基化来生成工程化Fc结构域(Saunders, K.O., Front Immunol. 2019;10:1296;Kelley, R.F., Meng, Y.G., Liu等人, J Biol Chem. 2014;289:3571-90;Monnet等人, MAbs. 2014;6:422-36;Li等人, Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114:3485-90;以及Lin等人, Proc Natl Acad Sci U

S A. 2015;112:10611-6;Kang和Jung, 同上)。

[0102] 多特异性抗CFHR4抗体

[0103] 如上所述,本公开的抗CFHR4抗体可以是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体和/或嵌合抗体。在一些实施方案中,抗体是选自以下组成的组的片段:Fab、Fab-C、Fab'-SH、Fv、scFv和(Fab')₂片段。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体是单特异性抗体。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体是双特异性抗体。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体包含两种或更多种单结构域抗体,所述单结构域抗体形成识别相同或不同抗原上的不同表位的二价抗体、三价抗体或四价抗体。

[0104] 在一些实施方案中,本文提供的抗CFHR4抗体是嵌合抗体。某些嵌合抗体描述于例如,美国专利号4,816,567;以及Morrison等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 81:6851-6855 (1984)。在一个实例中,嵌合抗体包含非人可变区(例如,来源于小鼠、大鼠、仓鼠、兔或非人灵长类(诸如猴)的可变结构域)和人恒定结构域。在进一步的实例中,嵌合抗体是“类别转换(class switched)”抗体,其中类别或亚类已经从亲本抗体的类别或亚类改变。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

[0105] 在某些实施方案中,嵌合抗体是人源化抗体。通常,将非人抗体人源化以降低对人的免疫原性,同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。通常,人源化抗体包含一个或多个可变结构域,在所述可变结构域中,HVR,例如CDR (或其部分)来源于非人抗体,并且FR (或其部分)来源于人抗体序列。人源化抗体任选地还将包含人恒定区的至少一部分。在一些实施方案中,人源化抗体中的一些FR残基被来自非人抗体(例如,HVR残基来源的抗体)的对应残基取代,例如,以恢复或提高抗体特异性或亲和力。

[0106] 人源化抗体及其制备方法综述于例如,Almagro和Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)中并进一步描述于例如,Riechmann等人, Nature 332:323-329 (1988);Queen等人, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989);美国专利号5,821,337, 7,527,791, 6,982,321和7,087,409;Kashmiri等人, Methods 36:25-34 (2005) (描述特异性决定区(SDR)移植);Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (描述“表面重构(resurfacing)”);Dall'Acqua等人, Methods 36:43-60 (2005) (描述“FR改组(shuffling)”);和Osborn等人, Methods 36:61-68 (2005)和Klimka等人, Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (描述FR改组的“导向选择(guided selection)”方法)。

[0107] 根据上述实施方案,本公开的抗CFHR4抗体可制备成二价、三价或四价形式。例如,本公开的抗CFHR4抗体可以是具有异源重链的二价、双特异性抗体(例如, Triomab、杵臼结构(knobs-into-holes, KIH)、Duobody等)。本公开的抗CFHR4抗体可以是由IgG和其他结合结构域构成的四价多特异性抗体,所述其他结合域融合至重链或轻链的N末端或C末端(例如,双可变结构域[DVD]、IgG-scFv融合体、Mabtyrin (IgG,其中非抗体结合支架“centyrin”融合至重链的C末端)。本公开的抗CFHR4抗体可由在结构中添加其他抗原结合位点的IgG构成(例如,二合一抗体、F-Star的MAT“模块化抗体技术”平台)。本公开的抗CFHR4抗体可以通过短肽接头连接的工程化抗体片段,其可制备成针对两至三个靶标的二价、三价或四价形式(例如,双特异性T细胞衔接器(BiTE)、纳米抗体平台、双亲和力重靶向(DART)抗体、“串联抗体”结构(TandAbs))。并且本公开的抗CFHR4抗体可由化学偶联的IgG构成。

[0108] 在一些实施方案中,本公开的抗CFHR4抗体是多特异性抗体,诸如双特异性抗体,其对至少两种不同抗原具有结合特异性。在一些实施方案中,本公开的抗CFHR4抗体或其抗原结合片段可用于形成双特异性抗体的一个臂(例如,抗原结合部分),而双特异性抗体的另一个臂可对不同的抗原具特异性。在一些实施方案中,其他抗原包括但不限于:白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6);白细胞介素-6受体(IL-6R);白细胞介素-13 (IL-13);IL-13受体(IL-13R);PDGF(例如,PDGF-BB);血管生成素;血管生成素2 (Ang2);Tie2;S1P;整联蛋白 α v β 3、 α v β 5和 α 5 β 1; β 细胞素(betacellulin);爱帕琳肽(apelin)/APJ;促红细胞生成素;补体因子D;TNF α ;HtrA1;VEGF受体(例如,VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、膜结合VEGF受体(mbVEGFR)或可溶性VEGF受体(sVEGFR));ST-2受体;以及与年龄相关性黄斑变性(AMD)风险遗传相关的蛋白质,诸如补体途径组分C2、因子B、因子H、CFHR3、C3b、C5、C5a和C3a;HtrA1;ARMS2;TIMP3;HLA;白细胞介素-8 (IL-8);CX3CR1;TLR3;TLR4;CETP;LIPC;COL10A1;以及TNFRSF10A。在其他实施方案中,双特异性抗体可对以下具有结合特异性:CFHR4和IL-1 β ;CFHR4和IL-6;CFHR4和IL-6R;CFHR4和IL-13;CFHR4和IL-13R;CFHR4和PDGF(例如,PDGF-BB);CFHR4和血管生成素;CFHR4和Ang2;CFHR4和Tie2;CFHR4和S1P;CFHR4和整合素 α v β 3;CFHR4和整合素 α v β 5;CFHR4和整合素 α 5 β 1;CFHR4和 β 细胞素(betacellulin);CFHR4和爱帕琳肽(apelin)/APJ;CFHR4和促红细胞生成素;CFHR4和补体因子D;CFHR4和TNF α ;CFHR4和HtrA1;CFHR4和VEGF受体(例如VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、mbVEGFR或sVEGFR);CFHR4和ST-2受体;CFHR4和C2;CFHR4和因子B;CFHR4和因子H;CFHR4和CFHR3;CFHR4和C3b;CFHR4和C5;CFHR4和C5a;CFHR4和C3a;CFHR4和ARMS2;CFHR4和TIMP3;CFHR4和HLA;CFHR4和IL-8;CFHR4和CX3CR1;CFHR4和TLR3;CFHR4和TLR4;CFHR4和CETP;CFHR4和LIPC;CFHR4和COL10A1;或CFHR4和TNFRSF10A。

[0109] 在一些实施方案中,本公开的双特异性抗体包含抗CFHR4抗体或其抗原结合片段以及抗VEGF抗体或其抗原结合片段。此类双特异性抗体可用于从两种不同的机制靶向补体激活途径,并且因此提供其他治疗性益处。例如,抗CFHR4臂可以是本公开的任何抗CFHR4抗体,并且抗VEGF臂可以是任何VEGF拮抗剂,包括但不限于抗VEGF抗体(例如,贝伐珠单抗(bevacizumab)、赛伐珠单抗(sevacizumab)和雷珠单抗(ranibizumab))、抗VEGFR2抗体和相关分子(例如,雷莫芦单抗(ramucirumab)、塔尼比单抗(tanibirumab)、阿柏西普(aflibercept))、抗VEGFR1抗体和相关分子(例如,艾芦库单抗(icrucumab)、阿柏西普(VEGF Trap-Eye;EYLEA[®])和ziv-阿柏西普(VEGF Trap;ZALTRAP[®]))、VEGF双特异性抗体的抗VEGF臂(例如,MP-0250、伐努赛珠单抗(vanucizumab)(VEGF-ANG2)),包括抗VEGF、抗VEGFR1和抗VEGFR2臂。

[0110] 在其他实施方案中,本公开的双特异性抗体包含抗CFHR4抗体或其抗原结合片段以及抗C3抗体或其抗原结合片段。此类双特异性抗体可用于从两种不同的机制靶向补体激活途径,并且因此提供其他治疗性益处。例如,抗CFHR4臂可以是本公开的任何抗CFHR4抗体,并且抗C3臂可以是任何C3拮抗剂,包括但不限于POT-4 (AL-78898A)、APL-2和NGM621。

[0111] 在其他实施方案中,本公开的双特异性抗体包含抗CFHR4抗体或其抗原结合片段以及抗C5抗体或其抗原结合片段。例如,抗CFHR4臂可以是本公开的任何抗CFHR4抗体,并且抗C5臂可以是任何C5拮抗剂,包括但不限于依库珠单抗(eculizumab)和特度鲁单抗(tesidolumab)(LFG316)。在其他实施方案中,本公开的双特异性抗体包含抗CFHR4抗体或

其抗原结合片段以及抗FD抗体或其抗原结合片段。例如,抗CFHR4臂可以是本公开的任何抗CFHR4抗体,并且抗C5臂可以是任何C5拮抗剂,包括但不限于兰帕利珠单抗(lampalizumab)。

[0112] 抗CFHR4抗体的功能特征

[0113] 根据上述实施方案,本公开提供了包含各种功能特征的抗CFHR4抗体。在一些实施方案中,本文所述的抗CFHR4抗体与CFHR4 (SEQ ID NO: 580) 上的抗原或其变体或同工型结合(经由与其抗原决定簇(表位)的相互作用)。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体与CFHR4的结合会降低补体激活。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约100 nM或更低的 K_D 结合人CFHR4b (图6)。

[0114] 在一些实施方案中,抗体与食蟹猴CFHR4b蛋白(cCFHR4b)发生交叉反应。在一些实施方案中,抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-560、ATX-P-561、ATX-P-562、ATX-P-563、ATX-P-564、ATX-P-565、ATX-P-566、ATX-P-568、ATX-P-569、ATX-P-570、ATX-P-571、ATX-P-573、ATX-P-574、ATX-P-576、ATX-P-577、ATX-P-578、ATX-P-579、ATX-P-580、ATX-P-581、ATX-P-582、ATX-P-583、ATX-P-587、ATX-P-588、ATX-P-591、ATX-P-592、ATX-P-594、ATX-P-596、ATX-P-600和ATX-P-604 (图7)。

[0115] 在一些实施方案中,抗体不与食蟹猴CFHR4b蛋白(cCFHR4b)发生交叉反应。在一些实施方案中,抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-572、ATX-P-595、ATX-P-597、ATX-P-598、ATX-P-601、ATX-P-602、ATX-P-603、ATX-P-607、ATX-P-608、ATX-P-609和ATX-P-610 (图7)。

[0116] 在一些实施方案中,抗体与补体因子H相关蛋白4a (CFHR4a)发生交叉反应。在一些实施方案中,抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-560、ATX-P-561、ATX-P-562、ATX-P-563、ATX-P-564、ATX-P-565、ATX-P-566、ATX-P-568、ATX-P-569、ATX-P-570、ATX-P-571、ATX-P-572、ATX-P-573、ATX-P-574、ATX-P-576、ATX-P-577、ATX-P-578、ATX-P-579、ATX-P-580、ATX-P-581、ATX-P-582、ATX-P-583、ATX-P-587、ATX-P-588、ATX-P-591、ATX-P-592、ATX-P-594、ATX-P-595、ATX-P-596、ATX-P-597、ATX-P-600、ATX-P-601、ATX-P-602、ATX-P-603、ATX-P-604、ATX-P-607、ATX-P-608、ATX-P-609和ATX-P-610 (图8)。

[0117] 在一些实施方案中,抗体不与补体因子H相关蛋白4a (CFHR4a)发生交叉反应。在一些实施方案中,抗体包含与ATX-P-598具有至少90%同一性的VH区和VL (图8)。

[0118] 在一些实施方案中,抗体与补体因子H相关蛋白3 (CFHR3)发生交叉反应。在一些实施方案中,抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-561、ATX-P-562、ATX-P-563、ATX-P-564、ATX-P-565、ATX-P-566、ATX-P-568、ATX-P-569、ATX-P-572、ATX-P-573、ATX-P-574、ATX-P-576、ATX-P-577、ATX-P-578、ATX-P-579、ATX-P-580、ATX-P-581、ATX-P-583、ATX-P-587、ATX-P-588、ATX-P-592、ATX-P-594、ATX-P-595、ATX-P-596、ATX-P-600、ATX-P-603、ATX-P-604、ATX-P-608、ATX-P-609和ATX-P-610 (图9)。

[0119] 在一些实施方案中,抗体不与补体因子H相关蛋白3 (CFHR3)发生交叉反应。在一些实施方案中,抗体包含与选自由以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性

的VH区和VL区:ATX-P-560、ATX-P-570、ATX-P-571、ATX-P-582、ATX-P-591、ATX-P-597、ATX-P-598、ATX-P-601、ATX-P-602、ATX-P-603、ATX-P-604和ATX-P-607 (图9)。

[0120] 在一些实施方案中,抗体与补体因子H相关蛋白1 (CFHL1)发生交叉反应。在一些实施方案中,抗体包含与选自以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-561、ATX-P-562、ATX-P-563、ATX-P-564、ATX-P-565、ATX-P-566、ATX-P-568、ATX-P-570、ATX-P-571、ATX-P-573、ATX-P-574、ATX-P-576、ATX-P-577、ATX-P-578、ATX-P-579、ATX-P-580、ATX-P-581、ATX-P-582、ATX-P-583、ATX-P-587、ATX-P-588、ATX-P-591、ATX-P-594、ATX-P-595、ATX-P-596、ATX-P-600和ATX-P-604 (图10)。

[0121] 在一些实施方案中,抗体不与补体因子H相关蛋白1 (CFHL1)发生交叉反应。在一些实施方案中,抗体包含与选自以下组成的组的抗体的VH区和VL区具有至少90%同一性的VH区和VL区:ATX-P-560、ATX-P-569、ATX-P-572、ATX-P-592、ATX-P-597、ATX-P-598、ATX-P-601、ATX-P-602、ATX-P-603、ATX-P-607、ATX-P-608、ATX-P-609和ATX-P-610 (图10)。

[0122] 本公开的实施方案还包括用于评价本文所述的抗CFHR4抗体的一种或多种功能和/或生化特征的手段。在一个实施方案中,本公开提供了C3转化酶组装测定(图11A至图11C)。C3转化酶组装测定被开发为抗体筛选测定,以评价本公开的CFHR4抗体影响C3转化酶形成的能力(图11A)。更具体地说,C3bBb是补体激活替代途径的C3转化酶(EC 3.4.21.43)。C3酶负责扩增途径激活以及C3b和膜攻击复合物在靶细胞上的沉积。它受血清蛋白因子H、因子I (EC 3.4.21.45)和血清灭菌蛋白控制。C3转化酶的形成需要C3b、因子B、因子D (EC 3.4.21.46)和Mg²⁺。可逆双分子复合物C3bB (Mg)形成后,因子D切割因子B,释放激活片段Ba,并生成活性酶C3bBb。C3酶是一种丝氨酸蛋白酶,其催化位点位于Bb亚基。另外,据报道,CFHR4通过与C3b结合直接促进C3转化酶的形成,在CFHR4上组装C3bBb的能力更强,并且与C3bBb相比,C3bBb-CFHR4复合物对CFH切割的抵抗力更强。

[0123] 因此,本公开的C3转化酶测定旨在通过使用与报告部分缀合的抗FB单克隆抗体测量存在的因子B的量来测试CFHR4抗体破坏C3转化酶复合物形成的能力。如图11A所例示,在存在CFHR4 (不存在有效的CFHR4抗体)的情况下,形成C3转化酶复合物,并且抗FB抗体结合FB并检测到信号(即补体激活)。然而,在存在有效的抗CFHR4抗体的情况下,C3转化酶复合物被破坏,并且抗体结合的FB被洗掉,导致信号减弱(即没有补体激活)。

[0124] 如图11B所示,针对C3转化酶组装测定中筛选出的排名前8的抑制抗体生成了剂量反应曲线。绘制了相对于阴性对照(仅稀释液)的C3转化酶活性百分比。图11C包括针对图11B中测试的每种抗体计算的IC₅₀值。因此,根据这些测定结果,本公开的某些抗CFHR4抗体减弱了C3转化酶活性。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体的VH包含与SEQ ID NO: 330具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 352具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体的VH包含与SEQ ID NO: 293具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 313具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体的VH包含与SEQ ID NO: 378具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 404具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体的VH包含与SEQ ID NO: 377具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 403具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体的VH包含与SEQ ID NO: 376具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 402具有至

少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体的VH包含与SEQ ID NO: 289具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 309具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体的VH包含与SEQ ID NO: 371具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 397具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体的VH包含与SEQ ID NO: 284具有至少90%同一性的氨基酸序列,并且VL包含与SEQ ID NO: 304具有至少90%同一性的氨基酸序列(图11A至图11C)。

[0125] 多肽和表达载体

[0126] 本公开的实施方案还包括编码本公开的任何抗CFHR4抗体的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少70%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 266-271;(b) SEQ ID NO: 294-303;(c) SEQ ID NO: 335-345;或(d) SEQ ID NO: 381-393。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少70%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 278-283;(b) SEQ ID NO: 314-323;(c) SEQ ID NO: 357-367;或(d) SEQ ID NO: 407-419。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少70%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 266-271;(b) SEQ ID NO: 294-303;(c) SEQ ID NO: 335-345;或(d) SEQ ID NO: 380-393。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少70%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 278-283;(b) SEQ ID NO: 314-323;(c) SEQ ID NO: 357-367;或(d) SEQ ID NO: 407-419。

[0127] 在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少75%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 266-271;(b) SEQ ID NO: 294-303;(c) SEQ ID NO: 335-345;或(d) SEQ ID NO: 381-393。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少75%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 278-283;(b) SEQ ID NO: 314-323;(c) SEQ ID NO: 357-367;或(d) SEQ ID NO: 407-419。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少75%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 266-271;(b) SEQ ID NO: 294-303;(c) SEQ ID NO: 335-345;或(d) SEQ ID NO: 380-393。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少75%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 278-283;(b) SEQ ID NO: 314-323;(c) SEQ ID NO: 357-367;或(d) SEQ ID NO: 407-419。

[0128] 在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少80%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 266-271;(b) SEQ ID NO: 294-303;(c) SEQ ID NO: 335-345;或(d) SEQ ID NO: 381-393。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少80%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 278-283;(b) SEQ ID NO: 314-323;(c) SEQ ID NO: 357-367;或(d) SEQ ID NO: 407-419。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少80%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 266-271;(b) SEQ ID NO: 294-303;(c) SEQ ID NO: 335-345;或(d) SEQ ID NO: 380-393。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少80%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 278-283;(b) SEQ ID NO: 314-323;(c) SEQ ID NO: 357-367;或(d) SEQ ID NO: 407-419。

[0129] 在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少85%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 266-271;(b) SEQ ID NO: 294-303;(c) SEQ ID NO: 335-

345;或(d) SEQ ID NO: 381-393。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少85%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 278-283;(b) SEQ ID NO: 314-323;(c) SEQ ID NO: 357-367;或(d) SEQ ID NO: 407-419。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少85%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 266-271;(b) SEQ ID NO: 294-303;(c) SEQ ID NO: 335-345;或(d) SEQ ID NO: 380-393。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少85%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 278-283;(b) SEQ ID NO: 314-323;(c) SEQ ID NO: 357-367;或(d) SEQ ID NO: 407-419。

[0130] 在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少90%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 266-271;(b) SEQ ID NO: 294-303;(c) SEQ ID NO: 335-345;或(d) SEQ ID NO: 381-393。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少90%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 278-283;(b) SEQ ID NO: 314-323;(c) SEQ ID NO: 357-367;或(d) SEQ ID NO: 407-419。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少90%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 266-271;(b) SEQ ID NO: 294-303;(c) SEQ ID NO: 335-345;或(d) SEQ ID NO: 380-393。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少90%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 278-283;(b) SEQ ID NO: 314-323;(c) SEQ ID NO: 357-367;或(d) SEQ ID NO: 407-419。

[0131] 在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少95%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 266-271;(b) SEQ ID NO: 294-303;(c) SEQ ID NO: 335-345;或(d) SEQ ID NO: 381-393。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少95%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 278-283;(b) SEQ ID NO: 314-323;(c) SEQ ID NO: 357-367;或(d) SEQ ID NO: 407-419。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少95%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 266-271;(b) SEQ ID NO: 294-303;(c) SEQ ID NO: 335-345;或(d) SEQ ID NO: 380-393。在一些实施方案中,多核苷酸包含与以下核酸序列中的任一项具有至少95%同一性的序列:(a) SEQ ID NO: 278-283;(b) SEQ ID NO: 314-323;(c) SEQ ID NO: 357-367;或(d) SEQ ID NO: 407-419。

[0132] 在一些实施方案中,编码本公开的抗CFHR4抗体的多核苷酸包含:(a) 与SEQ ID NO: 266具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 278具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(b) 与SEQ ID NO: 267具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 279具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(c) 与SEQ ID NO: 268具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 280具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(d) 与SEQ ID NO: 269具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或

100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 281具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(e)与SEQ ID NO: 270具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 282具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;或(f)与SEQ ID NO: 270具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 283具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列。

[0133] 在一些实施方案中,编码本公开的抗CFHR4抗体的多核苷酸包含:(a)与SEQ ID NO: 294具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 314具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(b)与SEQ ID NO: 295具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 315具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(c)与SEQ ID NO: 296具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 316具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(d)与SEQ ID NO: 297具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 317具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(e)与SEQ ID NO: 298具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 318具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(f)与SEQ ID NO: 299具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 319具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(g)与SEQ ID NO: 300具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 320具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(h)与SEQ ID NO: 301具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 321具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(i)与SEQ ID NO: 302具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 322具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;或(j)与SEQ ID NO: 303具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 323具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列。

100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 408具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(c)与SEQ ID NO: 383具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 409具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(d)与SEQ ID NO: 384具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 410具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(e)与SEQ ID NO: 385具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 411具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(f)与SEQ ID NO: 386具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 412具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(g)与SEQ ID NO: 387具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 413具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(h)与SEQ ID NO: 388具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 414具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(i)与SEQ ID NO: 389具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 415具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(j)与SEQ ID NO: 390具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 416具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(k)与SEQ ID NO: 391具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 417具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;(l)与SEQ ID NO: 392具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 418具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列;或(m)与SEQ ID NO: 393具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列,以及与SEQ ID NO: 419具有至少70%同一性(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%同一性)的核酸序列。

[0136] 根据这些实施方案,本公开包括包含编码本公开的抗CFHR4抗体的任何多核苷酸的表达载体。在一些实施方案中,表达载体适合于制造本公开的抗CFHR4抗体,以将抗体递送至受试者。在某些实施方案中,核酸序列呈载体的形式。载体可以是,例如,质粒、附加体、粘粒、病毒载体(例如,逆转录病毒或腺病毒)或噬菌体。合适的载体和载体制备方法是本领域

域所熟知的(参见例如,Sambrook等人, Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 第4版, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2012),以及Ausubel等人, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994))。

[0137] 除编码抗CFHR4抗体或其抗原结合片段的核酸外,载体期望地包含表达控制序列,诸如启动子、增强子、多聚腺苷酸化信号、转录终止子、内部核糖体进入位点(IRES)等,以提供抗体编码核酸序列在宿主细胞中的表达。示例性的表达控制序列是本领域中已知的并描述于例如,Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, 第185卷, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)。

[0138] 可将包含编码抗CFHR4抗体或其抗原结合片段的核酸序列的载体引入至能够表达其编码的多肽的宿主细胞,包括任何合适的原核细胞或真核细胞。合适的原核细胞的实例包括但不限于芽孢杆菌属(*Bacillus*) (诸如枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)和短芽孢杆菌(*Bacillus brevis*))、埃希氏菌属(*Escherichia*) (诸如*E. coli*)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)、链霉菌属(*Streptomyces*)、沙门氏菌属(*Salmonella*)和欧文氏菌属(*Erwinia*)的细胞。特别有用的原核细胞包括大肠杆菌(*Escherichia coli*)的各种菌株(例如,K12、HB101 (ATCC号33694)、DH5 α 、DH10、MC1061 (ATCC号53338)和CC102)。合适的真核细胞是本领域已知的,并且包括例如,酵母细胞、昆虫细胞和哺乳动物细胞。合适的酵母细胞的实例包括汉逊酵母属(*Hansenula*)、克鲁维酵母属(*Kluyveromyces*)、毕赤酵母属(*Pichia*)、鼻孢子菌属(*Rhinosporidium*)、酿酒酵母属(*Saccharomyces*)和裂殖酵母属的酵母(*Schizosaccharomyces*)的细胞。合适的昆虫细胞包括Sf-9细胞和HIS细胞(Invitrogen, Carlsbad, Calif.)并描述于例如Kitts等人, Biotechniques, 14: 810-817 (1993); Lucklow, Curr. Opin. Biotechnol., 4: 564-572 (1993);以及Lucklow等人, J. Virol., 67: 4566-4579 (1993)。合适的哺乳动物细胞的实例包括但不限于:中国仓鼠卵巢细胞(CHO) (ATCC号CCL61)、CHO DHFR细胞(Urlaub等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97: 4216-4220 (1980))、人胚胎肾(HEK)293细胞或293T细胞(ATCC号CRL1573)和3T3细胞(ATCC号CCL92)。其他合适的哺乳动物细胞系是猴COS-1细胞系(ATCC号CRL1650)和COS-7细胞系(ATCC号CRL1651)以及CV-1细胞系(ATCC号CCL70)。进一步示例性的哺乳动物宿主细胞包括灵长类动物细胞系和啮齿动物细胞系,包括转化细胞系。正常二倍体细胞、来源于原代组织体外培养的细胞株以及原代外植体也是合适的。其他合适的哺乳动物细胞系包括但不限于:小鼠神经母细胞瘤N2A细胞、HeLa细胞、小鼠L-929细胞和BHK或HaK仓鼠细胞系,所有这些细胞系均可从ATCC获得。用于选择合适的哺乳动物宿主细胞的方法以及用于转化、培养、扩增、筛选和纯化此类细胞的方法是本领域所熟知的(参见例如,Ausubel等人编辑, Short Protocols in Molecular Biology, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, N.J. (2002))。优选地,哺乳动物细胞是人细胞。

[0139] 在一些实施方案中,载体可包括用于将检测部分连接至本公开的抗CFHR4抗体的方式。在一些实施方案中,载体可包括用于将纯化部分连接至本公开的抗CFHR4抗体的方式。可与本公开的抗CFHR4抗体偶联的示例性检测和/或纯化部分/标签包括但不限于:血凝素(HA)、c-Myc、V5、DYKDDDDK、His标签(例如,6x-HIS)、谷胱甘肽S-转移酶(GST)、麦芽糖结合蛋白(MBP)、荧光团(例如,绿色荧光蛋白(GFP)、红色荧光蛋白(RFP)、mCherry、发色团和/

或发光肽(例如,荧光素酶)。

[0140] 在一些实施方案中,表达载体适用于基因疗法(例如,用于将编码本公开的抗CFHR4抗体的多核苷酸递送至受试者的表达载体)。在一些实施方案中,表达载体是单纯疱疹病毒(HSV)载体或逆转录病毒载体。在一些实施方案中,表达载体是腺相关病毒(AAV)载体或包含AAV骨架。例如,AAV载体已被设计、生产并用于介导人受试者的基因递送,包括用于治疗性目的。通常,用于基因转移的AAV载体包含复制缺陷型AAV基因组,其缺乏功能性Rep和Cap编码病毒序列。此类复制缺陷型AAV载体更优选地缺乏大部分或全部的Rep和Cap编码序列,并且基本上保留一个或两个AAV ITR序列和包装序列。缺陷型基因组被包装在病毒颗粒中以形成缺陷型重组AAV病毒,也称为“AAV载体”。产生此类AAV载体的方法已在文献中公开,包括使用包装细胞、辅助病毒或质粒和/或杆状病毒系统(Samulski等人,(1989) J. Virology 63, 3822;Xiao等人,(1998) J. Virology 72, 2224;Inoue等人,(1998) J. Virol. 72, 7024;W098/22607;W02005/072364)。还报道了生产假型AAV载体的方法(例如,W000/28004),以及AAV载体的降低其在体内施用时的免疫原性的各种修饰或制剂(参见例如,W001/23001;W000/73316;W004/112727;W005/005610;W099/06562)。AAV载体可由各种血清型的AAV制备或来源于各种血清型的AAV,甚至可将所述各种血清型的AAV混合在一起或与其他类型的病毒混合以产生嵌合(例如,假型)AAV病毒。tAAV的实例为人AAV4载体、人AAV7载体、人AAV9载体、人AAV10载体或牛AAV载体。AAV载体可来源于单一AAV血清型,或包含来源于至少两种不同AAV血清型(假型AAV载体)的序列或组分,例如包含来源于一种AAV血清型(例如AAV9)的AAV基因组和至少部分来源于不同AAV血清型的衣壳的AAV载体。如本文所使用,AAV载体是包含至少一个可来源于腺相关病毒的组成部分的载体。优选地,该组成部分参与载体感染或转导靶细胞并且表达本公开的抗CFHR4抗体的生物机制(例如,眼部递送/表达)。

[0141] 在其他实施方案中,表达载体是慢病毒载体(LV)或包含LV骨架。慢病毒是逆转录病毒的一个大类的一部分。慢病毒的详细列表可见于Coffin等人(1997)“Retroviruses” Cold Spring Harbour Laboratory Press编辑: JM Coffin, SM Hughes, HE Varmus第758-763页)。例如,慢病毒可分为灵长类组和非灵长类组。灵长类慢病毒的实例包括但不限于:人免疫缺陷病毒(HIV)、人自身免疫缺陷综合征(AIDS)的病原体和猿猴免疫缺陷病毒(SIV)。非灵长类慢病毒组包括原型“慢病毒(slow virus)”维斯纳(visna)/梅迪(maedi)病毒(VMV),以及相关的山羊关节炎-脑炎病毒(CAEV)、马传染性贫血病毒(EIAV)、猫免疫缺陷病毒(FIV)、梅迪维斯纳病毒(MVV)和牛免疫缺陷病毒(BIV)。在一个实施方案中,慢病毒载体来源于HIV-1、HIV-2、SIV、FIV、BIV、EIAV、CAEV或维斯纳慢病毒。慢病毒家族与逆转录病毒的不同之处在于慢病毒能够感染分裂细胞和非分裂细胞两者(Lewis等人(1992) EMBO J 11 (8): 3053-3058以及Lewis和Emerman (1994) J Virol 68 (1):510-516)。相比之下,其他逆转录病毒,诸如MLV,不能感染非分裂或缓慢分裂的细胞,诸如构成例如肌肉、脑、肺和肝组织的那些细胞。如本文所使用,慢病毒载体是包含至少一个可来源于慢病毒的组成部分的载体。优选地,该组成部分参与载体感染或转导靶细胞并且表达本公开的抗CFHR4抗体的生物机制(例如,眼部递送/表达)。

[0142] 用于眼部基因疗法的其他组合物和方法可见于例如,Bordet, T.和Behar-Cohen, F., “Ocular gene therapies in clinical practice: viral vectors and nonviral

alternatives,” *Drug Discovery Today*, 第24卷, 第8期, 2019年8月, 第1685-1693页)。在一些实施方案中,可用于将本公开的抗CFHR4抗体递送至受试者(例如,眼部递送)的基因疗法平台、方法和组合物包括在US20220025396、US20220011308、US20210371877、US20210363192、US20190078099、US20190038724和US10494646B2中公开的平台、方法和组合物,所述专利通过引用并入本文。在其他实施方案中,可用于将本公开的抗CFHR4抗体递送至受试者(例如,眼部递送)的基因疗法平台、方法和组合物包括基于HMR59 (Hemera Biosciences)的平台、方法和组合物,HMR59通过其蛋白质产物可溶性CD59阻断在补体级联中的末端步骤期间形成的膜攻击复合物。HMR59被设计为通过单次眼内注射施用。

[0143] 根据这些实施方案,本公开还提供了一种向有需要的受试者施用眼部基因疗法的方法,所述方法包括注射包含有效量的本文所述的表达载体(例如,包含编码本公开的抗CFHR4抗体的多核苷酸的表达载体)的药物组合物。如下文进一步描述,本公开还提供了一种治疗AMD和/或GA的方法,所述方法包括施用包含有效量的本文所述的表达载体(例如,包含编码本公开的抗CFHR4抗体的多核苷酸的表达载体)的药物组合物。在一些实施方案中,施用药物组合物治疗至少一种AMD症状和/或GA。

[0144] 治疗的组合物和方法

[0145] 本公开的抗CFHR4抗体可作为药物组合物的一部分以治疗有效量施用以治疗眼睛疾病(例如,AMD或GA)。在一些实施方案中,组合物适合于眼部施用。在一些实施方案中,眼部施用包括注射至玻璃体内。在一些实施方案中,眼部施用包括使用结膜插入物、隐形眼镜、凝胶、纳米颗粒、粘膜粘附聚合物、软膏、溶液、悬浮液、眼药水和/或植入物(例如, Susvimo™)来递送抗体。用于眼部施用的最近的方法和制剂可见于例如,Souto, E.B.等人“Advanced Formulation Approaches for Ocular Drug Delivery: State-Of-The-Art and Recent Patents,” *Pharmaceutics*, 2019年9月; 11(9): 460)。

[0146] 根据这些实施方案,方法包括施用包含治疗有效量的本公开的抗CFHR4抗体的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物通过眼部施用并且治疗至少一种AMD症状。在一些实施方案中,AMD包括湿性AMD。在一些实施方案中,AMD包括干性AMD(例如,GA)。在一些实施方案中,至少一种AMD症状包括视觉扭曲、中央视力下降、视力模糊和/或难以适应弱光。在一些实施方案中,施用药物组合物减少受试者眼睛中的补体激活。

[0147] 在一些实施方案中,包含治疗有效量的本公开的抗CFHR4抗体的药物组合物以约0.0001 mg/剂量至约100 mg/剂量范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.001 mg/剂量至约100 mg/剂量范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.01 mg/剂量至约100 mg/剂量范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.1 mg/剂量至约100 mg/剂量范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约1.0 mg/剂量至约100 mg/剂量范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约10 mg/剂量至约100 mg/剂量范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.0001 mg/剂量至约10 mg/剂量范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.0001 mg/剂量至约1.0 mg/剂量范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.0001 mg/剂量至约0.1 mg/剂量范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.0001 mg/剂量至约0.001 mg/剂量范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.01 mg/剂量至约10 mg/剂量范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.001

mg/剂量至约1.0 mg/剂量范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.1 mg/剂量至约10 mg/剂量范围内的剂量施用。

[0148] 在一些实施方案中,包含治疗有效量的本公开的抗CFHR4抗体的药物组合物以约0.0001 mg/ml至约100 mg/ml范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.001 mg/ml至约100 mg/ml范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.01 mg/ml至约100 mg/ml范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.1 mg/ml至约100 mg/ml范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约1.0 mg/ml至约100 mg/ml范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约10 mg/ml至约100 mg/ml范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.0001 mg/ml至约10 mg/ml范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.0001 mg/ml至约1.0 mg/ml范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.0001 mg/ml至约0.1 mg/ml范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.0001 mg/ml至约0.01 mg/ml范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.0001 mg/ml至约0.001 mg/ml范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.01 mg/ml至约10 mg/ml范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.001 mg/ml至约1.0 mg/ml范围内的剂量施用。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体以约0.1 mg/ml至约10 mg/ml范围内的剂量施用。

[0149] 如本文所使用,术语“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”等是指获得期望的药理学和/或生理学效果。在一些实施方案中,所述效果是治疗性的,即所述效果部分地或完全地治愈疾病和/或可归因于疾病的不良症状。为此,本公开的方法包括施用“治疗有效量”的抗CFHR4抗体或包含抗CFHR4抗体的组合物。“治疗有效量”是指在必需的剂量和时间段下有效实现期望的治疗性结果的量。治疗有效量可根据以下因素而变化:诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重以及单克隆抗体在个体中引起期望反应的能力。例如,本公开的抗CFHR4抗体的治疗有效量是治疗受试者的至少一种AMD和/或GA症状的量。在一些实施方案中,所述药理学和/或生理学效果可以是预防性的,即所述效果完全地或部分地预防疾病或其症状。在这方面,本公开的方法包括施用“预防有效量”的抗CFHR4抗体或包含抗CFHR4抗体的组合物。“预防有效量”是指在必需的剂量和时间段下有效实现期望的预防性结果(例如,预防AMD和/或GA发生)的量。

[0150] 用于每只待治疗的眼睛的本公开的抗CFHR4抗体的治疗有效量的典型剂量的范围可为例如约0.0001 mg/剂量至约100 mg/剂量。在一些实施方案中,本公开的抗CFHR4抗体的治疗有效量的范围可为约0.001 mg/剂量至约100 mg/剂量、约0.01 mg/剂量至约100 mg/剂量、约0.05 mg/剂量至约50 mg/剂量、约0.1 mg/剂量至约10 mg/剂量、约0.5 mg/剂量至约5 mg/剂量、以及约1 mg/剂量至约10 mg/剂量。在一些实施方案中,本公开的抗CFHR4抗体的治疗有效浓度的范围可为例如每毫升溶液约0.0001 mg至约100 mg抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CFHR4抗体的治疗有效浓度的范围可为约0.001 mg/ml至约100 mg/ml、约0.01 mg/ml至约100 mg/ml、约0.1 mg/ml至约100 mg/ml、约1.0 mg/ml至约100 mg/ml、约0.001 mg/ml至约50 mg/ml、约0.01 mg/ml至约50 mg/ml、约0.1 mg/ml至约50 mg/ml、约0.1 mg/ml至约25 mg/ml、约0.1 mg/ml至约10 mg/ml、以及约1.0 mg/ml至约10 mg/ml。在一些实施方案中,本公开的抗CFHR4抗体的治疗有效剂量可精确地或大约为0.1 mg、0.2 mg、0.25 mg、0.3 mg、0.35 mg、0.4 mg、0.45 mg、0.5 mg、0.55 mg、0.6 mg、0.65

mg、0.7 mg、0.75 mg、0.8 mg、0.85 mg、0.9 mg、0.95 mg、1.0 mg、2.0 mg、3.0 mg、4.0 mg、5.0 mg、10.0 mg、15.0 mg、20.0 mg或25.0 mg,或者可落入由前述值中的任何两个限定的范围内。例如,在某些实施方案中,缓释制剂(例如,眼部植入物)可精确地或大约为0.1 mg、0.2 mg、0.25 mg、0.3 mg、0.35 mg、0.4 mg、0.45 mg、0.5 mg、0.55 mg、0.6 mg、0.65 mg、0.7 mg、0.75 mg、0.8 mg、0.85 mg、0.9 mg、0.95 mg、1.0 mg、2.0 mg、3.0 mg、4.0 mg、5.0 mg、10.0 mg、15.0 mg、20.0 mg或25.0 mg的抗CFHR4抗体或落入由前述值中的任何两个限定的范围内的量。

[0151] 可通过对接受治疗的患者进行定期评估来监测治疗性或预防性功效。对于几天或更长时间内的重复施用,根据条件,重复进行治疗,直到发生疾病症状的期望抑制。然而,其他剂量方案也可能是有用的并且在本公开的范围内。可通过单次推注施用组合物、通过多次推注施用组合物或通过连续输注施用组合物来递送期望的剂量。包含抗CFHR4抗体或其抗原结合片段的组合物可以使用标准施用技术施用于哺乳动物,所述标准施用技术包括眼部、口服、静脉内、腹膜内、皮下、肺部、皮、肌肉内、鼻内、经颊、舌下或栓剂施用。组合物优选适合于眼部施用。

[0152] 根据本文所述的组合物和治疗方法,本公开的实施方案包括具有增强的半衰期(例如,眼部施用后)的抗CFHR4抗体,使得可较低频率地向受试者施用抗CFHR4抗体。在一些实施方案中,抗体包含半衰期延长部分。在一些实施方案中,半衰期延长部分包含可通过本领域已知的任何方式(例如,融合蛋白的生成)与本公开的抗CFHR4抗体偶联的多肽。在一些实施方案中,可与本公开的抗CFHR4抗体偶联的多肽长度为至少20个氨基酸,并且包含G、A、S T、E和P残基的任何组合。在一些实施方案中,半衰期延长多肽连接至抗体的C末端或N末端。在一些实施方案中,这被称为“XTEN化(XTENylation)”,如在US8933197、US7846445、US7855279、US8492530、US9938331、US8673860、US9371369、US9926351、US10961287、US10172953和US10953073中进一步描述。

[0153] 本公开还提供了包含本文所述的任何抗CFHR4抗体或其抗原结合片段的组合物。组合物期望地是药学上可接受的(例如,生理学上可接受的)组合物,其包含载剂,优选药学上可接受的(例如,生理学上可接受的)载剂、以及抗CFHR4抗体或其抗原结合片段。在本公开的上下文中可使用任何合适的载剂,并且此类载剂是本领域熟知的。例如,组合物可含有防腐剂,诸如例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠和苯扎氯铵。可任选地使用两种或更多种防腐剂的混合物。另外,组合物中可包含缓冲剂。合适的缓冲剂包括例如柠檬酸、柠檬酸钠、磷酸、磷酸钾以及各种其他酸和盐。可任选地使用两种或更多种缓冲剂的混合物。用于制备用于药物用途的组合物的方法是本领域技术人员已知的,并描述于例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 第21版(2005年5月1日)。

[0154] 一旦向哺乳动物(例如,人)施用,抗CFHR4抗体或其抗原结合片段的生物活性可通过本领域已知的任何合适方法来测量。例如,可通过确定抗CFHR4抗体的稳定性来评估生物活性。抗CFHR4抗体的生物活性也可通过确定其对CFHR4肽的结合亲和力和/或通过评估其对可能与之交叉反应的肽的结合亲和力来评估。术语“亲和力”是指两种剂可逆结合的平衡常数并且表示为解离常数(K_D)。结合剂对配体的亲和力,诸如抗体对表位的亲和力,可为例如约1飞摩尔(fM)至约1毫摩尔(mM)(例如,约1皮摩尔(pM)至约1纳摩尔(nM)或约1 nM至约

1微摩尔(μM)。在一些实施方案中,抗CFHR4抗体的亲和力可为约1 nm至约20 nm,并且期望地为约5 nm至约10 nm。可使用任何本领域公认的测定来测量抗体对感兴趣的抗原或表位的亲和力。此类方法包括,例如,荧光激活细胞分选(FACS)、可分离珠子(例如,磁珠)、抗原淘选和/或ELISA(参见,例如,Janeway等人(编辑), Immunobiology, 第5版, Garland Publishing, New York, N.Y., 2001)。

[0155] 在一些实施方案中,抗CFHR4抗体或包含抗CFHR4抗体的组合物可单独施用或与其他药物组合施用。例如,抗CFHR4抗体可与如本文所公开的用于治疗或预防AMD和/或GA的其他剂组合施用。例如,本公开的抗CFHR4抗体或其抗体缀合物、融合蛋白或聚合物制剂可单独使用或与疗法中的其他剂组合使用。例如,抗CFHR4抗体可与至少一种其他治疗剂共同施用。在某些实施方案中,其他治疗剂是另一种抗体、化疗剂、细胞毒性剂、抗血管生成剂、免疫抑制剂、前体药物、细胞因子、细胞因子拮抗剂、细胞毒性放射疗法、皮质类固醇、止吐剂、癌症疫苗、镇痛剂、生长抑制剂或其组合。

[0156] 例如,在某些实施方案中,任何前述方法还包括施用一种或多种其他化合物。在某些实施方案中,抗CFHR4抗体、抗体缀合物、融合蛋白或聚合物制剂与其他化合物同时施用。在某些实施方案中,抗CFHR4抗体、抗体缀合物、融合蛋白或聚合物制剂在其他化合物之前或之后施用。在某些实施方案中,其他化合物与选自以下组成的组的第二生物分子结合: VEGF、IL-1 β ; IL-6; IL-6R; IL-13; IL-13R; PDGF; 血管生成素; Ang2; Tie2; S1P; 整联蛋白 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 和 $\alpha 5\beta 1$; β 细胞素; 爱帕琳肽/APJ; 促红细胞生成素; 补体因子D; TNF α ; HtrA1; VEGF受体; ST-2受体; 以及与AMD风险遗传相关的蛋白质,诸如补体途径组分C2、因子B、因子H、CFHR3、C3b、C5、C5a和C3a; HtrA1; ARMS2; TIMP3; HLA; 白细胞介素-8 (IL-8); CX3CR1; TLR3; TLR4; CETP; LIPC; COL10A1; 以及TNFRSF10A。在一些实施方案中,其他化合物是抗体或其抗原结合片段。在根据(或应用于)上述实施方案中任一项的一些实施方案中,眼部病症是选自自由以下组成的眼内新生血管疾病:增生性视网膜病变、脉络膜新生血管(CNV)、年龄相关性黄斑变性(AMD)、地图样萎缩(GA)、糖尿病和其他缺血相关视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、病理性近视、希佩尔-林道病(von Hippel-Lindau disease)、眼组织胞浆菌病、视网膜静脉阻塞(RVO),包括CRVO和BRVO、角膜新生血管、视网膜新生血管和早产儿视网膜病变(ROP)。

[0157] 在一些情况下,本公开的抗CFHR4抗体或其抗体缀合物、融合蛋白和/或聚合物制剂可与至少一种其他治疗剂组合施用,以治疗眼部病症,例如本文所述的眼部病症(例如AMD(例如湿性AMD或干性AMD)、GA、DME、DR或RVO)。用于治疗眼部病症的组合疗法的示例性的其他治疗剂包括但不限于抗血管生成剂,诸如VEGF拮抗剂,所述抗血管生成剂包括例如抗VEGF抗体(例如抗VEGF Fab LUCENTIS[®](雷珠单抗))、可溶性受体融合蛋白(例如重组可溶性受体融合蛋白EYLEA[®](阿柏西普,也称为VEGF Trap Eye; Regeneron/Aventis))、适体(例如抗VEGF聚乙二醇化适体MACUGEN[®](哌加他尼钠(pegaptanib sodium); NeXstar Pharmaceuticals/OSI Pharmaceuticals)) and VEGFR酪氨酸激酶抑制剂(例如4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉(ZD6474))、4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171)、瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787)、司马尼布(SU5416; SUGEN)和SUTENT[®](舒尼替尼(sunitinib)); 色氨酸-tRNA合成酶(TrpRS); 角鲨胺; RETAANE[®](用于缓释混悬液的醋酸阿奈可他(anecortave

acetate);Alcon, Inc.);康普瑞汀(Combretastatin) A4前体药物(CA4P);MIFEPREX®(米非司酮(mifepristone)-ru486);眼球囊下曲安奈德(subtenon triamcinolone acetonide);玻璃体内结晶曲安奈德;基质金属蛋白酶抑制剂(例如普马司他(Prinomastat)(AG3340;Pfizer));醋酸氟轻松(fluocinolone acetonide)(包括氟轻松眼内植入物;Bausch & Lomb/Control Delivery Systems);利诺安(linomide);整联蛋白 β 3功能抑制剂;血管生成抑制素及其组合。

[0158] 可与本公开的抗CFHR4抗体或其抗体缀合物、融合蛋白和/或聚合物制剂组合使用以治疗眼部病症(例如AMD、GA、DME、DR或RVO)的其他治疗剂的其他实例包括但不限于VISUDYNE®(维替泊芬(verteporfin);光激活药物,其通常与使用非热激光的光动力疗法结合使用)、PKC412、Endovion(NS 3728;NeuroSearch A/S)、神经营养因子(例如,神经胶质衍生的神经营养因子(GDNF)和睫状神经营养因子(CNTF))、地尔硫卓(diltiazem)、多佐胺、PHOTOTROP®、9-顺式-视黄醛、眼药(例如,碘化二乙氧膦酰硫胆碱(phospholine iodide)、依可酯(echothiophate)或碳酸酐酶抑制剂)、维沃司他(AE-941;AEterna Laboratories, Inc.)、Sirna-027(AGF-745;Sirna Therapeutics, Inc.)、神经营养因子(包括,仅举例来说,NT-4/5, Genentech)、Cand5(Acuity Pharmaceuticals)、INS-37217(Inspire Pharmaceuticals)、整联蛋白拮抗剂(包括来自Jerini AG和Abbott Laboratories的那些拮抗剂)、EG-3306(Ark Therapeutics Ltd.)、BDM-E(BioDiem Ltd.)、沙利度胺(例如如EntreMed, Inc.使用的)、心脏营养素-1(Genentech)、2-甲氧基雌二醇(Allergan/Oculex)、DL-8234(Toray Industries)、NTC-200(Neurotech)、四硫钼酸盐(University of Michigan)、LYN-002(Lynkeus Biotech)、微藻化合物(Aquasearch/Albany、Mera Pharmaceuticals)、D-9120(Celitech Group plc)、ATX-S10(Hamamatsu Photonics)、TGF- β 2(Genzyme/Celtrix)、酪氨酸激酶抑制剂(例如来自Allergan、SUGEN或Pfizer的那些抑制剂)、NX-278-L(NeXstar Pharmaceuticals/Gilead Sciences)、Opt-24(OPTIS France SA)、视网膜细胞神经节神经保护剂(Cogent Neurosciences)、N-硝基吡唑衍生物(Texas A&M University System)、KP-102(Krenitsky Pharmaceuticals)、环孢菌素A、光动力疗法中使用的治疗剂(例如VISUDYNE®;受体靶向PDT,Bristol-Myers Squibb, Co.;用于与PDT一起注射的卟吩姆钠(porfimer sodium);维替泊芬,QLT Inc.;罗他泊芬(rostoporfin)与PDT,Miravent Medical Technologies;他拉泊芬钠(talaporfin)与PDT,日本石油(Nippon Petroleum);以及莫替沙芬镱(motexafin lutetium), Pharmacyclics, Inc.)、反义寡核苷酸(包括举例来说由Isis Pharmaceuticals的Novagali Pharma SA和ISIS-13650测试的产物)及其组合。

[0159] 本公开的抗CFHR4抗体或其抗体缀合物、融合蛋白和/或聚合物制剂可与疗法或外科手术组合施用以治疗眼部病症(例如AMD、GA、DME、DR或RVO),所述疗法或外科手术包括例如激光光凝术(例如全视网膜光凝术(PRP))、玻璃疣激光术、黄斑裂孔手术、黄斑转位手术、植入式微型黄斑镜、PHI-运动血管造影术(PHI-motion angiography)(也称为显微-激光疗法和供血血管治疗)、质子束疗法、微刺激疗法、视网膜脱离和玻璃体手术、巩膜扣带术、黄斑下手术、经瞳孔温热疗法、光系统I疗法、使用RNA干扰(RNAi)、体外流变疗法(也称为膜分化的过滤和流变疗法)、微芯片植入、干细胞疗法、基因替换疗法、核酶基因疗法(包括针对缺氧反应元件的基因疗法,Oxford Biomedica;Lentipak, Genetix;以及PDEF基因疗法,

GenVec)、光感受器/视网膜细胞移(包括可移植的视网膜上皮细胞,Diacrin, Inc.;视网膜细胞移植,Cell Genesys, Inc.)、针灸及其组合。

[0160] 在一些实施方案中,本公开的抗CFHR4抗体或其抗体缀合物、融合蛋白和/或聚合物制剂可与抗血管生成剂组合施用以治疗眼部病症(例如AMD、GA、DME、DR或RVO)。任何合适的抗血管生成剂均可与本公开的抗体组合使用,所述抗血管生成剂包括但不限于Carmeliet等人Nature 407:249-257, 2000列出的那些。在一些实施方案中,抗血管生成剂是VEGF拮抗剂,包括但不限于:抗VEGF抗体(例如,抗VEGF Fab LUCENTIS® (雷珠单抗)、RTH-258 (以前称为ESBA-1008,抗VEGF单链抗体片段;Novartis)或双特异性抗VEGF抗体(例如,抗VEGF/抗血管生成素2双特异性抗体,诸如RG-7716;Roche))、可溶性重组受体融合蛋白(例如,EYLEA® (阿柏西普))、VEGF变体、可溶性VEGFR片段、能够阻断VEGF(例如,哌加他尼)或VEGFR的适体、中和性抗VEGFR抗体、VEGFR酪氨酸激酶的小分子抑制剂、抗VEGF DARPIn® (例如,阿比西帕培果(abicipar pegol))、抑制VEGF或VEGFR表达的小干扰RNA、VEGFR酪氨酸激酶抑制剂(例如4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉(ZD6474))、4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171)、瓦他拉尼(PTK787)、司马尼布(SU5416; SUGEN)和SUTENT® (舒尼替尼)及其组合。

[0161] 可与本公开的抗体或其抗体缀合物、融合蛋白和/或聚合物制剂组合施用以治疗眼部病症(例如AMD、GA、DME、DR或RVO)的其他合适的抗血管生成剂包括皮质类固醇、血管抑制类固醇、醋酸阿奈可他、血管抑素、内皮抑素、酪氨酸激酶抑制剂、基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂、胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP3)、基质衍生因子(SDF-1)拮抗剂(例如,抗SDF-1抗体)、色素上皮衍生因子(PEDF)、 γ -分泌酶、 δ 样配体4、整联蛋白拮抗剂、缺氧诱导因子(HIF)-1 α 拮抗剂、蛋白激酶CK2拮抗剂、抑制干细胞(例如内皮祖细胞)归巢至新血管形成部位的剂(例如抗血管内皮钙粘蛋白(CD-144)抗体和/或抗SDF-1抗体)及其组合。

[0162] 在一些实施方案中,本公开的抗CFHR4抗体或其抗体缀合物、融合蛋白和/或聚合物制剂可与具有抗新血管形成活性的剂组合施用以治疗眼部病症(例如AMD、GA、DME、DR或RVO),所述剂诸如抗炎药物、哺乳动物雷帕霉素(rapamycin)靶标(mTOR)抑制剂(例如,雷帕霉素、AFINITOR® (依维莫司)和TORISEL® (替西罗莫司))、环孢菌素、肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂(例如,抗TNF α 抗体或其抗原结合片段(例如,英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)和戈利木单抗(golimumab))或可溶性受体融合蛋白(例如,依那西普(etanercept)))、抗补体剂、非甾体抗炎剂(NSAID)或其组合。

[0163] 任何合适的AMD治疗剂都可作为额外治疗剂与本公开的抗CFHR4抗体或其抗体缀合物、融合蛋白和/或聚合物制剂组合施用于治疗眼部病症(例如,AMD、GA、DME、DR或RVO),所述AMD治疗剂包括但不限于VEGF拮抗剂,例如抗VEGF抗体(例如,LUCENTIS® (雷珠单抗)、RTH-258 (以前称为ESBA-1008,抗VEGF单链抗体片段;Novartis)或双特异性抗VEGF抗体(例如,抗VEGF/抗血管生成素2双特异性抗体,诸如RG-7716;Roche))、可溶性VEGF受体融合蛋白(例如,EYLEA® (阿柏西普))、抗VEGFDARPIn® (例如,阿比西帕;Molecular Partners AG/Allergan)或抗VEGF适体(例如,MACUGEN® (哌加他尼钠));血小板衍生的生长因子(PDGF)拮抗剂,例如,抗PDGF抗体、抗PDGFR抗体(例如,REGN2176-3)、抗PDGF-BB聚乙

二醇化适体(例如,FOVISTA®;Ophthotech/Novartis)、可溶性PDGFR受体融合蛋白或双重PDGF/VEGF拮抗剂(例如,小分子抑制剂(例如,DE-120 (Santen)或X-82 (TyrogeneX))或双特异性抗PDGF/抗VEGF抗体);VISUDYNE® (维替泊芬)与光动力疗法的组合;抗氧化剂;补体系统拮抗剂,例如补体因子C5拮抗剂(例如小分子抑制剂(例如ARC-1905;Ophthotech)或抗C5抗体(例如LFG-316;Novartis)、备解素(properdin)拮抗剂(例如抗备解素抗体,例如CLG-561;Alcon)或补体因子D拮抗剂(例如抗补体因子D抗体,例如兰帕利珠单抗;Roche));视觉周期调节剂(例如盐酸依米司他(emixustat hydrochloride));角鲨胺(例如OHR-102;Ohr Pharmaceutical);维生素和矿物质补充剂(例如在年龄相关性眼病研究1 (AREDS1;锌和/或抗氧化剂)和研究2 (AREDS2;锌、抗氧化剂、叶黄素、玉米黄素(zeaxanthin)和/或 ω -3脂肪酸)中描述的那些);基于细胞的疗法,例如NT-501 (Renexus);PH-05206388 (Pfizer)、huCNS-SC细胞移植(StemCells)、CNT0-2476 (Janssen)、OpRegen (Cell Cure Neurosciences)或MA09-hRPE细胞移植(Ocata Therapeutics);组织因子拮抗剂(例如h1-con1;Iconic Therapeutics); α -肾上腺素受体激动剂(例如,酒石酸溴莫尼定(brimonidine tartrate));肽疫苗(例如S-646240;Shionogi); β 淀粉样蛋白拮抗剂(例如抗 β 淀粉样蛋白单克隆抗体,例如,GSK-933776);S1P拮抗剂(例如,抗S1P抗体,例如iSONEP™;Lpath Inc);ROB04拮抗剂(例如,抗ROB04抗体,例如,DS-7080a;Daiichi Sankyo);表达内皮抑制素和血管生成抑制素的慢病毒载体(例如,RetinoStat)及其任何组合。在某些情况下,AMD治疗剂(包括任何前述的AMD治疗剂)可共同配制。例如,抗PDGFR抗体REGN2176-3可与阿柏西普(EYLEA®)共同配制。在一些情况下,这种共制剂可与本公开的抗体组合施用。在一些情况下,眼部病症是AMD(例如湿性AMD)。

[0164] 除治疗性用途外,本文所述的抗CFHR4抗体或抗原结合片段还可用于诊断或研究应用。研究应用包括例如利用抗CFHR4抗体和标签来检测样品中,例如,人体液或细胞或组织提取物中的CFHR4的方法。抗CFHR4抗体或其抗原结合片段可用于任何合适的测定,以测量样品中的CFHR4用于诊断和/或研究目的。此类测定包括但不限于夹心免疫测定、酶免疫测定(EIA)、酶联免疫吸附测定(ELISA)、侧向流体测定、竞争性抑制免疫测定(例如,正向和反向)、竞争性结合测定、福斯特(Forster)共振能量转移(FRET)、一步抗体检测测定、单分子检测测定、放射免疫测定(RIA)和FACS。此类方法公开于例如美国专利6,143,576;6,113,855;6,019,944;5,985,579;5,947,124;5,939,272;5,922,615;5,885,527;5,851,776;5,824,799;5,679,526;5,525,524和5,480,792;以及Adamczyk等人, Anal. Chim. Acta, 579(1): 61-67 (2006)。

[0165] 抗CFHR4抗体或其抗原结合片段可提供在试剂盒中,例如,预定量的试剂与使用抗体进行测定(例如,检测CFHR4的测定)的说明书的包装组合。因此,本公开提供了包含本文所述的抗体或抗原结合片段及其使用说明书的试剂盒。说明书可以是纸质形式或计算机可读形式,诸如磁盘、CD、DVD等。或者或此外,试剂盒可包含校准器或对照、和/或用于进行测定的至少一个容器(例如,管、微量滴定板或试纸条)、和/或缓冲剂,诸如测定缓冲剂或洗涤缓冲剂。理想情况下,试剂盒包含进行测定所必需的所有组分,即试剂、标准品、缓冲剂、稀释剂等。试剂盒中可包含其他添加剂,诸如稳定剂、缓冲剂(例如,阻断缓冲剂或裂解缓冲剂)等。可改变各种试剂的相对量以提供试剂溶液中的浓度,从而显著优化测定的敏感度。试剂可以干粉(通常为冻干粉)的形式提供,包括溶解时将提供具有适当浓度的试剂溶液的

赋形剂。

[0166] 以下实施例进一步说明本公开的各种实施方案,但不应解释为以任何方式限制其范围。

[0167] 实施例

[0168] 对本领域技术人员而言显而易见的是,本文所述的本公开方法的其他合适的修改和调适是容易应用和可理解的,并且可使用合适的等效物来进行而不背离本公开或本文所公开的方面和实施方案的范围。现在已详细描述了本公开,通过参考以下实施例将对其有更明确理解,所述实施例仅意图用于说明本公开的一些方面和实施方案,并且不应被视为对本公开范围的限制。本文引用的所有期刊参考文献、美国专利和公布的公开内容据此通过引用以其整体并入。

[0169] 本公开具有多个方面,通过以下非限制性实施例进行说明。

[0170] 实施例1

[0171] 地图样萎缩中的CFHR4遗传分析。本实施例描述了为确定CFHR1/4缺失对年龄相关性黄斑变性(AMD)的影响而在FinnGen中进行的分析。有三种常见的单倍型由CFH中的变体(rs1061170 Y402H)以及CFH和CFHR4的eQTL和pQTL变体(rs10922109)组成,它们与三种不同程度的风险相关。高AMD风险单倍型(H402 +高CFHR4表达,rs106117_C(ref)/rs10922109_C(ref))被设置为“参考”单倍型,以允许与其他单倍型进行比较(病例中的频率:0.56,对照中的频率:0.36)。携带Y402(rs106117处的替代等位基因)且具有高CFHR4/低CFH表达(rs10922109处的参考等位基因)的单倍型与“中等”AMD风险相关(病例中的频率:0.196,对照中的频率:0.21)。“低”风险单倍型携带Y402(rs106117处的替代等位基因)且具有低CFHR4/高CFH表达(rs10922109处的替代等位基因),病例中的频率:0.22,对照中的频率:0.43。据推测,携带CFHR1/4缺失的单倍型在中等风险背景下患AMD的风险会有所不同。

[0172] 此基因座处的遗传变异提供了一个天然的实验来确定CFHR1/4缺失对AMD的影响。CFHR1/4缺失在FinnGen中未直接基因分型,但存在变体(rs528922402和rs188297593),它们不完美地标签化($r^2 = 0.36$,在芬兰为 $D' = 1$) 1000Genomes数据集(HapMap phase3)中芬兰人群中缺失的非重叠子集。变体rs188297593在欧洲血统的HapMap Phase 3样品中的 $D' < 1.0$ (4名携带者中有1名未加CFHR1/4缺失标签)。这两种变体捕获了缺失的一个子基但不是全部的携带者。

[0173] 为了确定CFH变体(rs1061170)、CFHR4/CFH eQTL/pQTL(rs10922109)和CFHR1/4缺失(加rs528922402和rs188297593标签)的影响,对FinnGen R6中的个体进行了AMD风险检查。生成由个别变体组成的单倍型,并在R中运行逻辑回归,以预测单倍型对AMD风险的影响,其中针对性别、年龄和PC进行调整。参考单倍型被用作参考,使得所有其他单倍型效应都与所述单倍型相关。

[0174] 与CFHR4直接导致AMD风险的假设一致,与CFHR4完整的“中等”风险单倍型相比,缺失CFHR4的“中等”风险单倍型赋予针对AMD增加的保护。

[0175] 表1:示出每种单倍型的AMD风险以及比值比和逻辑回归的p值的FinnGen中的单倍型分析结果。

[0176]

rs106117 0(C/T)	rs109221 09(C/A)	rs52892240 2 (GAA/G)	rs188297 593(T/A)	AMD 病例	对照	病例 中的 频率	对照 中的 频率	比值 比	P 值
CFH 风险 变体	CFHR4 / CFH pQTL	CFHR1/4 缺 失标记变体	CFHR1/ 4 缺失标 记变体						
H402 (C)	高 CFHR4/ 低 CFH (C)	-	-	5,447	218, 864	0.562 2	0.433 6	1 (参 考)	-
Y402(T)	高 CFHR4/ 低 CFH (C)	-	-	1,452	75,1 12	0.149 9	0.148 8	0.75 [0.71 , 0.80]	6e- 19
Y402(T)	高 CFHR4/ 低 CFH (C)	-	CFHR1/ 4 缺失	100	6,18 8	0.010 3	0.012 3	0.65 [0.53 , 0.80]	6e- 05
Y402(T)	高 CFHR4/ 低 CFH (C)	CFHR1/4 缺 失	-	43	4,01 1	0.004 4	0.007 9	0.42 [0.31 , 0.57]	5e- 08
Y402(T)	低 CFHR4/ 高 CFH (A)	-	-	2,635	200, 601	0.272 0	0.397 4	0.50 [0.48 , 0.53]	2e- 163

[0177] 实施例2

[0178] 重组CFHR4蛋白的生成。进行重组蛋白制备以产生可用作免疫原/抗原、筛选试剂和/或对照试剂的特定蛋白质。所有努力都是为了实现生成一组具有期望特性的抗CFHR4b抗体的目标。

[0179] 使用各种蛋白质标签成功产生具有与人CFHR4b、人CFHL-1野生型、酪氨酸402突变为组氨酸的人CFHL-1以及食蟹猴CFHR4b对应的序列的蛋白质。完成后,通过分析方法,所有蛋白质制备物纯度均超过90%,并且每毫升少于<1个内毒素单位。个别制剂的最终规格的实例如下。

[0180] 从计算机分析开始,从公开可获得的数据库中找到并提取了人和食蟹猴CFHR4b以及人CFHL-1的适当野生型氨基酸序列。然后根据项目计划,使用Geneious Prime软件对序列进行进一步分析和手动修饰。对序列进行检查以确认是否存在缺陷,并修饰所述序列以添加进一步的氨基酸序列,所述序列编码促进纯化、降低免疫原性或简化分析筛选的“标签”。本研究使用的蛋白质标签实例包括HIS标签、专有小鼠IgG Fc标签和Avi标签。标签彼此隔开并且通过短接头序列与CFHR4b或CFHL-1序列隔开。将所有标签添加至序列的C末端。此外,去除天然信号肽并替换为有利于重组表达的信号肽。

[0181] 所有修饰完成后,将氨基酸序列翻译回DNA序列,并针对人基因组中发现的密码子偏性进行优化。将这些优化的DNA序列发送至Integrated DNA Technologies,并产生在5'末端和3'末端添加有DNA突出端的DNA片段。利用DNA突出端和Gibson克隆方法,将这些DNA片段组装成预期的序列,并克隆至由CMV启动子驱动的哺乳动物表达质粒中。使用适当的抗生素选择将质粒在大肠杆菌中繁殖,并利用从Qiagen购买的可商购获得的制备试剂盒,以可用于重组表达的规模进行制备。然后使用桑格测序(Sanger sequencing)确认质粒和表

达基因的序列。

[0182] 使用聚乙烯亚胺,将序列验证的质粒转染至适合重组表达的人胚胎肾细胞中。转染后一天,向细胞中补充被设计用于增加重组蛋白的表达的化学物质和营养物质。这些补充剂包括丙酸钠、丙戊酸、葡萄糖、谷氨酰胺和多种酵母裂解物。转染五天后,收获表达细胞培养物。当重组蛋白分泌到生长培养基中时,细胞、细胞碎片(cell fragment)和细胞碎片(cell debris)会经由离心和通过孔径不大于0.22微米的膜过滤而被去除。用重组蛋白调节的澄清培养基现在已准备进行纯化。

[0183] 使用FPLC(快速加压液相色谱法)和适当的商业上可获得的预装亲和色谱柱(用于C末端标签),从细胞培养基中纯化感兴趣的蛋白质并将其固定在色谱柱上。对于HIS标签化蛋白,使用Ni-NTA琼脂糖柱。对于Fc标签化蛋白,采用proA琼脂糖柱。随后进行多次柱洗涤,每次洗涤均针对柱/标签/色谱的类型。对于HIS标签化蛋白,用300 mM咪唑将感兴趣的蛋白质从柱中洗脱并且对于Fc标签化蛋白,用100 mM柠檬酸盐,pH 3.5将感兴趣的蛋白质从柱中洗脱。洗脱后,使用1M Hepes,pH 9将Fc标签化蛋白调整至中性pH。HIS标签化蛋白无需中和,因为洗脱缓冲液的pH是中性的。

[0184] 使用SDS-PAGE凝胶电泳、分光光度法和分析-SEC(尺寸排阻色谱法)的组合来评估蛋白质的质量和数量。用于本项目的大多数蛋白质需要进一步纯化。为了进一步修饰蛋白质,采用了FPLC和第二色谱柱。用尺寸排阻柱完成尺寸分离,这能够使蛋白质纯度提高至>90%。SEC还实现了亲和色谱洗脱缓冲液与最终选择的缓冲液(PBS)之间的缓冲液交换。然后对蛋白质样品进行质量控制。如果在纯化期间的任何时间点需要增加蛋白质浓度,则使用Amicon Ultra截留分子量(MWCO)过滤装置通过将蛋白质从缓冲液中分离来浓缩蛋白质。选择MWCO以确保与感兴趣的蛋白质的尺寸兼容。在进入最终质量控制之前,所有最终样品都浓缩至每毫升>1毫克。

[0185] 使用Charles River's Endosafe PTS系统测定最终蛋白质样品中的内毒素污染。分光光度法确定最终的蛋白质浓度。将三微克最终样品注入分析SEC柱(YMC Diol 300)以确定其最终纯度。此外,有时进行SDS-PAGE电泳来确定最终质量。一旦所有最终指标通过后,在生物安全柜中使用0.22微米无菌过滤器对蛋白质进行消毒。随后进行无菌分装并在液氮中快速冷冻,然后储存在-80℃。

[0186] 实施例3

[0187] 从免疫接种小鼠中回收CFHR4抗体序列。CFHR4免疫接种:使用以下5周方案对三个队列的Alloy Therapeutic转基因人源化小鼠(ATX-GK)用人CFHR4b进行免疫接种(图3A至图3C):

[0188] 队列1:使用标准的5周RIMMS方案,用人CFHR4B(ATX-P-57)对ATX-GK小鼠进行免疫接种:皮下给药10 ug在完全弗氏佐剂(Freund's adjuvant)中乳化的抗原,随后每周一次皮下给药在不完全弗氏佐剂中乳化的抗原,持续5周。队列2:使用5周RIMMS方案,用人CFHR4B(ATX-P-57)对5只ATX-GK小鼠进行免疫接种:每周一次皮下给药10 ug在不完全弗氏佐剂中乳化的抗原。队列3:使用5周RIBI IP方案,用人CFHR4B(ATX-P-57)对5只ATX-GK小鼠进行免疫接种:每周一次腹膜内给药10 ug在RIBI佐剂中乳化的抗原。

[0189] 第四周采集血液样品,并通过ELISA测试抗原阳性血清滴度和纯化标签阴性血清滴度。用1ug/ml的CFHR4免疫原或具有与所述免疫原相同的纯化标签的无关蛋白质(P114)

包被ELISA板。将抗原包被的板与七次10倍连续稀释(从1:300开始)的血清一起孵育。通过抗小鼠IgG HRP二抗和一步TMB溶液检测与抗原结合的抗体。用ELISA微孔板读数仪测量450 nm处的吸光度信号。

[0190] 杂交瘤:收获并保存来自高滴度小鼠的免疫组织用于抗体发现。产生CFHR4抗体的杂交瘤细胞系是通过将滴度阳性小鼠的脾和淋巴结中的单个B细胞与骨髓瘤细胞融合而产生的。生成并扩增了二十个96孔板的杂交瘤融合体。通过ELISA的抗原结合来检测表达CFHR4特异性抗体的杂交瘤。使用Octet仪器通过SPR测量杂交瘤上清液中抗体的亲和力。将杂交瘤上清液中的CFHR4抗体加载至生物传感器上。反应作为干涉图案中的nm偏移来测量,并且与结合至生物传感器表面的抗体数量成正比。CFHR4与固定化抗体的结合相互作用作为缔合(kon)来测量。分析物缔合后,将生物传感器浸入不含CFHR4的PBS中,并且允许结合的抗原与抗体解离(kdis)。KD (M),或抗体对CFHR4的亲和力,作为kdis/kon来测量。对经过验证的杂交瘤的重链和轻链进行了测序。从分泌CFHR4抗体的杂交瘤中分离RNA,并且通过使用基因特异性引物进行逆转录,随后用可变链基因特异性引物进行PCR扩增来克隆重链和轻链可变区。PCR产物通过标准桑格测序方法进行测序。

[0191] 噬菌体展示:通过使用基因特异性引物进行逆转录,随后用可变链基因特异性引物进行PCR扩增来从高滴度免疫接种小鼠的脾扩增可变重链和轻链。将可变区克隆到设计用于在噬菌体g3p蛋白上表达Fab的噬菌体展示载体中。扩增并纯化表达独特Fab的噬菌体文库。允许噬菌体与链霉亲和素磁珠上捕获的生物素化的CFHR4抗原结合。几次严格的洗涤后仍然与抗原珠结合的噬菌体使用碱性三乙胺溶液洗脱并用pH 8.0的Tris缓冲液中和。将洗脱的噬菌体重新感染至TG1细菌细胞中,通过与M13辅助噬菌体共感染进行扩增,并通过PEG沉淀进行纯化。如所述选择表达Fab的纯化噬菌体用于抗原结合。将第二轮的噬菌体稀释并感染至TG1细胞中。通过ELISA测试两轮淘选产生的噬菌体多克隆池,以确认所述池含有CFHR4特异性噬菌体。使用滚环扩增和标准桑格测序,对单个感染细菌菌落的可变重链和轻链区进行测序。

[0192] 抗体测序:将来自杂交瘤和噬菌体展示活动的独特可变重链和轻链对克隆至载体中,所述载体被设计用于在CMV启动子的控制下在HEK293细胞中将全长抗体表达为IgG。将抗体表达载体与聚乙烯亚胺复合并转染至HEK293培养物中。在293细胞培养基中在37℃下振荡5天后,抗体在琼脂糖基蛋白A树脂上被捕获。几次严格的洗涤后,抗体在pH 3的甘氨酸溶液中洗脱,用pH 9的Hepes中和,并将缓冲液交换为PBS。

[0193] 实施例4

[0194] 人CFHR4单克隆抗体差示扫描荧光法(DSF)。有效单克隆抗体的开发不仅取决于其生物活性,还取决于其物理化学特性,诸如同质性和稳定性。mAb的稳定性可能受其制剂影响。在用于研究mAb稳定性的许多技术中,差示扫描荧光法(DSF)提供了出色的通量和最小的材料消耗。DSF基于环境敏感染料的荧光强度变化来测量蛋白质去折叠转变的温度(T_m)。

[0195] 进行实验以通过确定溶解温度来评估本公开的人CFHR4单克隆抗体(“ATX”抗体)的热稳定性。利用Applied Biosystems的蛋白质热转变(Protein Thermal Shift,PTS)测定,经由差示扫描荧光法(DSF)评估热稳定性。测定是根据制造商的说明书进行的。简而言之,通过将待评估的抗体与蛋白质热转变染料和缓冲液混合,一式三份制备所述待评价的抗体;在QuantStudio 3上进行从25℃至95℃的实时溶解实验。通过使用蛋白质热转变软件

分析数据,并根据溶解曲线计算溶解温度(T_m) (图4)。

[0196] 表2:人抗CFHR4单克隆抗体的DSF分析。

蛋白质热转变测定结果		
样品 ID	T _m D - 平均值	T _m 2 - 平均值
ATX-P-101	70.86	
ATX-P-560	61.92	
ATX-P-561	61.78	70.40
ATX-P-562	62.34	72.79
ATX-P-563	61.85	
ATX-P-564	61.71	
ATX-P-565	61.92	72.16
ATX-P-566	61.36	75.03
ATX-P-568	60.59	
ATX-P-569	61.78	
ATX-P-570	62.06	84.01
ATX-P-572	61.78	82.26
ATX-P-573	62.62	
ATX-P-574	61.78	
ATX-P-576	62.83	
ATX-P-577	61.85	
ATX-P-578	61.29	
ATX-P-579	62.40	
ATX-P-580	61.77	
ATX-P-582	61.84	76.00
ATX-P-583	61.56	72.22
ATX-P-587	62.19	80.49
ATX-P-588	61.42	
ATX-P-591	61.56	
ATX-P-592	61.21	82.10
ATX-P-594	62.04	
ATX-P-595	61.90	
ATX-P-596	61.90	74.80
ATX-P-597	63.51	
ATX-P-598	60.99	68.63
ATX-P-600	60.77	79.14
ATX-P-602	61.34	85.66
ATX-P-603	61.27	
ATX-P-604	61.54	
ATX-P-607	62.03	
ATX-P-608	61.12	
ATX-P-609	61.54	82.28

[0197] 实施例5

[0199] CFHR4抗体交叉-阻断。在实时无标记生物传感器 (Carterra LSA) 上进行了高通量表位分箱实验,基于mAb彼此阻断与抗原结合的能力将大量mAb分选至箱中。在成对表位分箱分析中,将抗原和抗体2 (分析物抗体) 依次应用于共价预加载有抗体1 (配体抗体) 的传感器芯片 (HC200M)。暴露于分析物抗体后反应的增加表示在两种抗体之间没有竞争,而信号缺乏变化则表示存在竞争。将测试集中对其他抗体具有相同阻断特征的抗体分组成一个

箱。社区网络图用于探索具有相似但不一定相同的竞争特征的mAb的聚类。与不严格依赖热图中的夹层/阻断分配(图5A)的箱网络图(Bin network plot)不同,对分选的热图应用层次聚类以生成网络图(图5B),所述网络图逐步对mAb进行分组。

[0200] 实施例6

[0201] CFHR4抗体结合动力学。在Carterra LSA上进行动力学实验,运行缓冲液为PBS,pH 7.40、1% BSA、0.05% Tween20。抗体被共价打印在HC30M芯片上。所述芯片用100 mM MES,pH 5.5中的33 mM s-NHS和133 mM EDC激活7分钟。10 mg/ml在pH 4.5的乙酸缓冲液中的抗体用于打印10 min。然后用1 M乙醇胺,pH 8.5淬灭打印的芯片7 min。为对于动力学分析,依序注射浓度为0.076 nM至1500 nM(连续3倍稀释)的纯化重组His标签化蛋白ATX-P-57(人CDHR4B-His)。对于每种浓度,缔合5 min,随后解离15 min。结果在Carterra LSA动力学软件中进行处理和分析。动力学数据以间隙参考点为参考,并双重参考缓冲循环,并且然后整体拟合到1:1结合模型,以确定它们的表观缔合和解离动力学速率常数(k_a 和 k_d 值)。比率 k_d/k_a 用于得出每个抗原/mAb相互作用的KD值,即 $KD=k_d/k_a$ (图6)。

[0202] 实施例7

[0203] CFHR4抗体交叉反应性。进行实验以确定本公开的CFHR4抗体(使用CFHR4b抗原开发;参见实施例3)与各种其他CFHR4蛋白的反应性。如图7所示,进行实验以确定CFHR4抗体与食蟹猴CFHR4b蛋白(cCFHR4b)的反应性。在Carterra LSA上进行结合实验,运行缓冲液为PBS,pH 7.40、1% BSA、0.05% Tween20。抗体被共价打印在HC30M芯片上。芯片用100 mM MES,pH 5.5中的33 mM s-NHS和133 mM EDC激活7 min。10 mg/ml在pH 4.5的乙酸缓冲液中的抗体用于打印10 min。然后用1 M乙醇胺,pH 8.5淬灭打印的芯片7 min。对于反应性测定,160 nM的ATX-P-141(cyno CFHR4B-mFc)以5 min缔合,随后15 min解离进行测试。结果在Carterra LSA动力学软件中进行处理和分析。数据以间隙参考点为参考,并双重参考缓冲循环,并且然后报告缔合后的响应(nm)。同种型对照用于确定阳性结合的截止响应。

[0204] 还进行了实验以确定CFHR4抗体与人CFHR4a蛋白的反应性(图8)。在Carterra LSA上进行结合实验,运行缓冲液为PBS,pH 7.40、1% BSA、0.05% Tween20。抗体被共价打印在HC30M芯片上。芯片用100 mM MES,pH 5.5中的33 mM s-NHS和133 mM EDC激活7分钟。10 mg/ml在pH 4.5的乙酸缓冲液中的抗体用于打印10 min。然后用1 M乙醇胺,pH 8.5淬灭打印的芯片7 min。对于反应性测定,540 nM的ATX-P-56(人CFHL4A-His)以5 min缔合,随后15 min解离进行测试。结果在Carterra LSA动力学软件中进行处理和分析。数据以间隙参考点为参考,并双重参考缓冲循环,并且然后报告缔合后的响应(nm)。同种型对照用于确定阳性结合的截止响应。

[0205] 还进行了实验以确定CFHR4抗体与人CFHR3蛋白的反应性(图9)。在Carterra LSA上进行结合实验,运行缓冲液为PBS,pH 7.40、1% BSA、0.05% Tween20。抗体被共价打印在HC30M芯片上。芯片用100 mM MES,pH 5.5中的33 mM s-NHS和133 mM EDC激活7分钟。10 mg/ml在pH 4.5的乙酸缓冲液中的抗体用于打印10 min。然后用1 M乙醇胺,pH 8.5淬灭打印的芯片7 min。对于反应性测定,550 nM的ATX-P-58(人CFHL3-His)以5 min缔合,随后15 min解离进行测试。结果在Carterra LSA动力学软件中进行处理和分析。数据以间隙参考点为参考,并双重参考缓冲循环,并且然后报告缔合后的响应(nm)。同种型对照用于确定阳性结合的截止响应。

[0206] 还进行了实验以确定CFHR4抗体与人CFHL-1 (Y402H) 蛋白的反应性(图10)。在Carterra LSA上进行结合实验,运行缓冲液为PBS,pH 7.40、1% BSA、0.05% Tween20。抗体被共价打印在HC30M芯片上。芯片用100 mM MES,pH 5.5中的33 mM s-NHS和133 mM EDC激活7分钟。10 mg/ml在pH 4.5的乙酸缓冲液中的抗体用于打印10 min。然后用1 M乙醇胺,pH 8.5淬灭打印的芯片7 min。对于反应性测定,380 nM的ATX-P-421 (人CFHL1-Y402H-His)以5 min缔合,随后15 min解离进行测试。结果在Carterra LSA动力学软件中进行处理和分析。数据以间隙参考点为参考,并双重参考缓冲循环,并且然后报告缔合后的响应(nm)。同种型对照用于确定阳性结合的截止响应。

[0207] 实施例8

[0208] C3转化酶组装测定。开发了一种筛选测定来评价本公开的CFHR4抗体影响C3转化酶形成的能力(图11A)。C3bBb是补体激活替代途径的C3转化酶(EC 3.4.21.43)。C3酶负责扩增途径激活以及C3b和膜攻击复合物在靶细胞上的沉积。它受血清蛋白因子H、因子I (EC 3.4.21.45)和血清灭菌蛋白控制。C3转化酶的形成需要C3b、因子B、因子D (EC 3.4.21.46)和Mg²⁺。可逆双分子复合物C3bB (Mg)形成后,因子D切割因子B,释放激活片段Ba,并生成活性酶C3bBb。C3酶是一种丝氨酸蛋白酶,其催化位点位于Bb亚基。另外,据报道,CFHR4通过与C3b结合直接促进C3转化酶的形成,在CFHR4上组装C3bBb的能力更强,并且与C3bBb相比,C3bBb-CFHR4复合物对CFH切割的抵抗力更强。

[0209] 因此,所述测定旨在通过使用与报告部分缀合的抗FB单克隆抗体测量存在的因子B的量来测试CFHR4抗体破坏C3转化酶复合物形成的能力。如图11A所例示,在存在CFHR4(不存在有效的CFHR4抗体)的情况下,形成C3转化酶复合物,并且抗FB抗体结合FB并检测到信号(即补体激活)。然而,在存在有效的抗CFHR4抗体的情况下,C3转化酶复合物被破坏,并且抗体结合的FB被洗掉,导致信号减弱(即没有补体激活)。

[0210] 下面提供了测定方案的一个实例:

[0211] 制备FHR-4包被板— (1)用PBS中的5 μ g/ml FHR-4包被板,在室温下用湿纸在塑料袋中孵育过夜。(2)用Wieslab洗涤缓冲液洗涤3 x 300 μ l。(3)用PBS中的150 μ l 3% BSA封闭孔。(4)在室温下孵育至少1 h。(5)抽吸孔并用Superblock 1 x 300 μ l洗涤。(6)在37 $^{\circ}$ C、16% RH下干燥板至少1 h。(7)将板袋存放在冰箱中。

[0212] 测定方案— (1)将稀释液、板、底物和终止液放置于室温下。(2)在AP稀释液中将抗OVA抗体稀释至所需浓度。(3)向板中添加50 μ l抗OVA、AP稀释液(空白)和稀释液对照。(4)盖上盖子在室温下孵育1 h。(5)用3 x 300 μ l Wieslab洗涤缓冲液清洗。(6)向板中添加50 μ l 5 μ g/ml的C3b或AP稀释液。(7)将板在37 $^{\circ}$ C下孵育30 min。(8)用3 x 300 μ l Wieslab洗涤缓冲液清洗。(9)向板中添加50 μ l蛋白质混合物(FB、FD、血清灭菌蛋白)。(10)将板在37 $^{\circ}$ C下孵育30 min。(11)用3 x 300 μ l Wieslab洗涤缓冲液清洗。(12)向整板中添加在AP稀释液中以1:2000稀释的50 μ l抗因子B抗体。(13)在室温下孵育1 h。(14)用3 x 300 μ l Wieslab洗涤缓冲液清洗。(15)向整板中添加在Stabilzyme中以1:5000稀释的50 μ l兔抗山羊IgG-HRP抗体。(16)在室温下孵育1 h。(17)用3x300 μ l Wieslab洗涤缓冲液清洗。(18)向整板中添加50 μ l底物。(19)在室温下孵育20 min。(20)向整板中添加50 μ l终止液。(21)在450 - 620 nm处读板。

[0213] 如图11B所示,针对C3转化酶组装测定中筛选出的排名前8的抑制抗体生成了剂量

反应曲线。绘制了相对于阴性对照 (仅稀释液) 的C3转化酶活性百分比。图11C包括针对图11B中测试的每种抗体计算的IC50值。并且图11D提供了展示至少三种功能类别的抗CFHR4抗体的代表性数据总结。

[0214] 序列

[0215] 下文提供了本文引用的各种氨基酸序列和核酸序列。

[0216] 表3:抗CFHR4抗体 (CDR序列)

SEQ ID NO:	抗体名称:	描述符:	序列:
VH 家族: IGHV1			
1	-	HCDR1 共有	X ₁ YX ₂ X ₃ X ₄ (X ₁ 为 S、T、G 或 N; X ₂ 为 G 或 Y; X ₃ 为 I 或 M; X ₄ 为 S、H 或 Q)
2	ATX-P-591	HCDR1	SYGIS
3	ATX-P-583	HCDR1	TYGIS
4	ATX-P-602	HCDR1	GYYMH
5	ATX-P-601	HCDR1	SYVMH
6	ATX-P-607	HCDR1	SYVMH
7	ATX-P-597	HCDR1	NYVMQ
8	-	HCDR2 共有	X ₁ IX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ GX ₆ TX ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ QX ₁₃ (X ₁ 为 W 或 I; X ₂ 为 S、N 或 D; X ₃ 为 A 或 P; X ₄ 为 Y、N 或 S; X ₅ 为 N、G 或 S; X ₆ 为 N、S 或 G; X ₇ 为 N、H、T 或 S; X ₈ 为 Y 或 N; X ₉ 为 A 或 Y; X ₁₀ 为 Q 或 A; X ₁₁ 为 K 或 S; X ₁₂ 为 L 或 F; X ₁₃ 为 G 或 D)
9	ATX-P-591	HCDR2	WISAYNGNTNYAQKLQG
10	ATX-P-583	HCDR2	WISAYSNGNTNYAQSLQD
11	ATX-P-602	HCDR2	WINPNSGGTNYAKKFQG
12	ATX-P-601	HCDR2	IINPSGGSTNYAQKFQG
13	ATX-P-607	HCDR2	IINPSGGSTSYAQKFQG
14	ATX-P-597	HCDR2	IIDPSGGSTTYAQKFQG
15	ATX-P-591	HCDR3	DLRGTAFDY
16	ATX-P-583	HCDR3	DEGYCSSTGCLNLFDP
17	ATX-P-602	HCDR3	GDTIFRLVTPLDY
18	ATX-P-601	HCDR3	DQSGGMDV
19	ATX-P-607	HCDR3	DPEYSSAFDI
20	ATX-P-597	HCDR3	DEGTDPRPGWGY
VH 家族: IGHV3			
21	-	HCDR1 共有	X ₁ YX ₂ X ₃ X ₄ (X ₁ 为 S、T、R 或 D; X ₂ 为 T、V、A、G、S 或 E; X ₃ 为 M 或 I; X ₄ 为 N、S 或 H)
22	ATX-P-564	HCDR1	SYTMN
23	ATX-P-568	HCDR1	SYVMS
24	ATX-P-574	HCDR1	SYAMS
25	ATX-P-565	HCDR1	TYGIH
26	ATX-P-578	HCDR1	RYSMN
27	ATX-P-588	HCDR1	DYAMH
28	ATX-P-600	HCDR1	DYAMH
29	ATX-P-569	HCDR1	DYAMH
30	ATX-P-596	HCDR1	DYAMH
31	ATX-P-576	HCDR1	DYEMH
32	-	HCDR2 共有	X ₁ IX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀ X ₁₁ DX ₁₂ VX ₁₃ G (X ₁ 为 S、V、Y、G 或 D; X ₂ 为 S 或 W; X ₃ 为 S、V、G、H 或 W; X ₄ 为 S、D、N 或 T; X ₅ 为 S 或 G; X ₆ 为 S 或 G; X ₇ 为 Y、S、T 或 R; X ₈ 为 T、K、I 或 V; X ₉ 为 Y、F、N 或 G; X ₁₀ 为 Y 或 H; X ₁₁ 为 A 或 V; X ₁₂ 为 S 或 P; X ₁₃ 为 R、K 或 T)
33	ATX-P-564	HCDR2	SISSSSYTYADSVRG
34	ATX-P-568	HCDR2	VISVSGGSTFYADSVRG
35	ATX-P-574	HCDR2	VISGSGGTYYADSVKVG
36	ATX-P-565	HCDR2	VIWHDGSSKNYVDSVTG
37	ATX-P-578	HCDR2	YISSSSSTIFHADSVKVG
38	ATX-P-588	HCDR2	GISWNSGSIGYADSVKVG

[0217]

39	ATX-P-600	HCDR2	GISWSGGSIGYADSVKG
40	ATX-P-569	HCDR2	GISWNSGSIGYADSVKG
41	ATX-P-596	HCDR2	GISWTGGSVGYADPVKG
42	ATX-P-576	HCDR2	DISRNSGRIGYADSVKG
43	ATX-P-564	HCDR3	SASIAAGMDV
44	ATX-P-568	HCDR3	DGLAVAGFDH
45	ATX-P-574	HCDR3	RGDYGDYMDV
46	ATX-P-565	HCDR3	RGNWNYGFYYYYMDV
47	ATX-P-578	HCDR3	GNWNYYYMDV
48	ATX-P-588	HCDR3	DRDDGYNYAGVFDY
49	ATX-P-600	HCDR3	DREDGYNYGGVFDY
50	ATX-P-569	HCDR3	DIGNGYTKGDVFDI
51	ATX-P-596	HCDR3	DMGDGYSRNWPFDY
52	ATX-P-576	HCDR3	DIWGSIFYFDY
VH 家族: IGHV4			
53	-	HCDR1 共有	X ₁ X ₂ X ₃ WX ₄ X ₅ (X ₁ 为 T、S、G 或 I; X ₂ 为 S、R、Y 或 H; X ₃ 为 D、N、H、K 或 Y; X ₄ 为 W 或 S; X ₅ 为 T 或 S)
54	ATX-P-580	HCDR1	TSDWWT
55	ATX-P-579	HCDR1	TSNWWT
56	ATX-P-577	HCDR1	SSNWWT
57	ATX-P-608	HCDR1	SSNWWS
58	ATX-P-609	HCDR1	SSNWWS
59	ATX-P-603	HCDR1	GSHWWS
60	ATX-P-582	HCDR1	ISKWWS
61	ATX-P-598	HCDR1	SSNWWS
62	ATX-P-571	HCDR1	SRNWWS
63	ATX-P-570	HCDR1	GYWWS
64	ATX-P-563	HCDR1	SHYWS
65	-	HCDR2 共有	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ GX ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀ PLSX ₁₁ S (X ₁ 为 E 或 Y; X ₂ 为 I、T 或 V; X ₃ 为 Y、H 或 F; X ₄ 为 H 或 Y; X ₅ 为 S、D、T、G; X ₆ 为 S、T、G 或 N; X ₇ 为 T 或 I; X ₈ 为 N 或 K; X ₉ 为 Y、K 或 S; X ₁₀ 为 N、S、K 或 H; X ₁₁ 为 K 或 Q)
66	ATX-P-580	HCDR2	EIYHSGSTNYPNPSLKS
67	ATX-P-579	HCDR2	EIYHDGSTNYPNPSLQS
68	ATX-P-577	HCDR2	ETYHDGSTNYPNPSLKS
69	ATX-P-608	HCDR2	EIYHTGSTNKKPSLKS
70	ATX-P-609	HCDR2	EIYHSGSTNYPNPSLKS
71	ATX-P-603	HCDR2	EIYHTGSTNKNPSLKS
72	ATX-P-582	HCDR2	EIYHTGSTNYHPSLKS
73	ATX-P-598	HCDR2	EIYHSGTTNYPNPSLKS
74	ATX-P-571	HCDR2	EIYHGGTTNYPNPSLKS
75	ATX-P-570	HCDR2	YVHYSGGTSNPSLKS
76	ATX-P-563	HCDR2	YIFYSGNINYPNPSLKS
77	ATX-P-580	HCDR3	WYFDL
78	ATX-P-579	HCDR3	FYIDV
79	ATX-P-577	HCDR3	FYFDY
80	ATX-P-608	HCDR3	DREGGTTEAFDI
81	ATX-P-609	HCDR3	DQLSSGPTDAFDI
82	ATX-P-603	HCDR3	DQYTGSPRDAFDI
83	ATX-P-582	HCDR3	DELRLGELSPSLDI
84	ATX-P-598	HCDR3	DRLRLGESSSDVFDI
85	ATX-P-571	HCDR3	GGLRLGELSPNAFDI
86	ATX-P-570	HCDR3	ERYEWSYFDY
87	ATX-P-563	HCDR3	DRGGSYSYHFDC
VH 家族: IGHV6			

[0218]

[0219]

88	-	HCDR1 共有	SNX ₁ AX ₂ WN (X ₁ 为 S、T 或 N; X ₂ 为 A 或 S)
89	ATX-P-566	HCDR1	SNSAAWN
90	ATX-P-594	HCDR1	SNSASWN
91	ATX-P-604	HCDR1	SNSAAWN
92	ATX-P-595	HCDR1	SNSAAWN
93	ATX-P-610	HCDR1	SNSAAWN
94	ATX-P-572	HCDR1	SNSAAWN
95	ATX-P-587	HCDR1	SNSAAWN
96	ATX-P-592	HCDR1	SNSAAWN
97	ATX-P-560	HCDR1	SNTAAWN
98	ATX-P-581	HCDR1	SNNAAWN
99	ATX-P-573	HCDR1	SNSAAWN
100	ATX-P-561	HCDR1	SNSAAWN
101	ATX-P-562	HCDR1	SNSAAWN
102	-	HCDR2 共有	X ₁ TX ₂ YRSX ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀ SX ₁₁ X ₁₂ S (X ₁ 为 R、T、M 或 K; X ₂ 为 Y 或 F; X ₃ 为 K 或 R; X ₄ 为 W 或 L; X ₅ 为 F、Y 或 S; X ₆ 为 N、S、D 或 A; X ₇ 为 N、V、G、D、Y 或 A; X ₈ 为 Y 或 F; X ₉ 为 S、A 或 P; X ₁₀ 为 V、L 或 A; X ₁₁ 为 V 或 M; X ₁₂ 为 K 或 S)
103	ATX-P-566	HCDR2	RTYYRSKWFNNYSVSVKS
104	ATX-P-594	HCDR2	TTYRYSKWFNVYAVSVKS
105	ATX-P-604	HCDR2	RTYYRSKWFNGYAVSVKS
106	ATX-P-595	HCDR2	RTYYRSKWFNDYALSVKS
107	ATX-P-610	HCDR2	RTYYRSKWYNDYALSVKS
108	ATX-P-572	HCDR2	MTYYRSKWYSVFAVSVKS
109	ATX-P-587	HCDR2	KTYRYSKWYNYALSVKS
110	ATX-P-592	HCDR2	RTYYRSKWYSDYPLSVKS
111	ATX-P-560	HCDR2	RTYYRSKWYNDYAVSVKS
112	ATX-P-581	HCDR2	RTYYRSKWYNAYAVSVKS
113	ATX-P-573	HCDR2	RTYYRSKLYSDYAVSVKS
114	ATX-P-561	HCDR2	RTYYRSKWYNGYAVSMKS
115	ATX-P-562	HCDR2	RTFYRSRWSAAYAASVSS
116	ATX-P-566	HCDR3	DLGELLDWYFDL
117	ATX-P-594	HCDR3	DRGDLHLHWYFDL
118	ATX-P-604	HCDR3	DRGELHLHWYFDL
119	ATX-P-595	HCDR3	EPGIVAPGPFDDY
120	ATX-P-610	HCDR3	EPGIAAPGPFDDY
121	ATX-P-572	HCDR3	EGGIVGATPFDDY
122	ATX-P-587	HCDR3	DGDYLLPSPFDL
123	ATX-P-592	HCDR3	DSGIVETTPFDY
124	ATX-P-560	HCDR3	DNWNNGGPGFDP
125	ATX-P-581	HCDR3	EGGYIYGLDQ
126	ATX-P-573	HCDR3	EGGYTYGYDY
127	ATX-P-561	HCDR3	EGVGATTGFDY
128	ATX-P-562	HCDR3	EGVGSSTGFDY
VL 家族: IGKV1			
129	-	LCDR1 共有	RX ₁ SX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ LX ₈ (X ₁ 为 A 或 T; X ₂ 为 Q 或 K; X ₃ 为 G、S、D 或 N; X ₄ 为 I、F 或 V; X ₅ 为 T、R、A、S、N、G 或 I; X ₆ 为 T、N、G、S、I、K 或 Y; X ₇ 为 W、D 或 Y; X ₈ 为 A、T、G、N 或 D)
130	ATX-P-574	LCDR1	RASQGITTWLA
131	ATX-P-576	LCDR1	RTSQGIRNWLA
132	ATX-P-563	LCDR1	RASQSFAGWLA
133	ATX-P-610	LCDR1	RASQGISSWLA

[0220]

134	ATX-P-560	LCDR1	RASQGISSWLA
135	ATX-P-581	LCDR1	RASQGVNNWLA
136	ATX-P-573	LCDR1	RASQGISSWLA
137	ATX-P-561	LCDR1	RASQGISSWLT
138	ATX-P-562	LCDR1	RASKGISIWLA
139	ATX-P-580	LCDR1	RASQGIRNDLG
140	ATX-P-579	LCDR1	RASQGIRKDLG
141	ATX-P-577	LCDR1	RASQDIRNDLG
142	ATX-P-591	LCDR1	RASQSINTYLN
143	ATX-P-583	LCDR1	RASQNIGSYLN
144	ATX-P-601	LCDR1	RASQSINYLN
145	ATX-P-607	LCDR1	RASQSIRSYLN
146	ATX-P-597	LCDR1	RASQSISSYLD
147	ATX-P-582	LCDR1	RASQNINNYLN
148	ATX-P-571	LCDR1	RASQSISSYLN
149	ATX-P-568	LCDR1	RASQSISTWLA
150	ATX-P-578	LCDR1	RASQSVNSWLA
151	ATX-P-569	LCDR1	RASQNIITWLA
152	-	LCDR2 共有	X ₁ X ₂ SX ₃ LX ₄ X ₅ (X ₁ 为G、A、T或K; X ₂ 为A或T; X ₃ 为S、T、G或N; X ₄ 为E、Q或L; X ₅ 为S、T或G)
153	ATX-P-574	LCDR2	GASSLES
154	ATX-P-576	LCDR2	AASSLQT
155	ATX-P-563	LCDR2	AASTLQS
156	ATX-P-610	LCDR2	AASSLQS
157	ATX-P-560	LCDR2	AASSLQS
158	ATX-P-581	LCDR2	AASSLLS
159	ATX-P-573	LCDR2	AASSLQS
160	ATX-P-561	LCDR2	AASSLQG
161	ATX-P-562	LCDR2	AASSLQS
162	ATX-P-580	LCDR2	AASSLQS
163	ATX-P-579	LCDR2	TASTLQS
164	ATX-P-577	LCDR2	AASSLQS
165	ATX-P-591	LCDR2	AASSLQS
166	ATX-P-583	LCDR2	ATSTLQS
167	ATX-P-601	LCDR2	AASSLQS
168	ATX-P-607	LCDR2	AASSLQS
169	ATX-P-597	LCDR2	AASSLQS
170	ATX-P-582	LCDR2	AASSLQS
171	ATX-P-571	LCDR2	AASSLQS
172	ATX-P-568	LCDR2	KASGLES
173	ATX-P-578	LCDR2	KASNLEG
174	ATX-P-569	LCDR2	KASSLES
175	ATX-P-574	LCDR3	QQANSFPWT
176	ATX-P-576	LCDR3	QQANSFPYT
177	ATX-P-563	LCDR3	QQANSFPLT
178	ATX-P-610	LCDR3	QQNYRTPIT
179	ATX-P-560	LCDR3	QQANSFPPT
180	ATX-P-581	LCDR3	QQANSFPIT
181	ATX-P-573	LCDR3	QQANSFPPT
182	ATX-P-561	LCDR3	QQANSFPPT
183	ATX-P-562	LCDR3	QQANSFPPT
184	ATX-P-580	LCDR3	LHFNSYPFT
185	ATX-P-579	LCDR3	LQYNNYPFT
186	ATX-P-577	LCDR3	LQYNNYPFT
187	ATX-P-591	LCDR3	QHSFTTPFT
188	ATX-P-583	LCDR3	QQSFIIPFT

189	ATX-P-601	LCDR3	QQSYSTPIT
190	ATX-P-607	LCDR3	QQSYRTPVT
191	ATX-P-597	LCDR3	QQSYSTPLT
192	ATX-P-582	LCDR3	QQSYSTPLT
193	ATX-P-571	LCDR3	QETYSVPLT
194	ATX-P-568	LCDR3	QQYNSFSLI
195	ATX-P-578	LCDR3	QQYDTSWT
196	ATX-P-569	LCDR3	QQYSSYSYT
VL 家族: IGKV2			
197	-	LCDR1 共有	RSSQX ₁ LLHSX ₂ GYNX ₃ LD (X ₁ 为 S 或 R; X ₂ 为 T 或 S; X ₃ 为 F 或 Y)
198	ATX-P-564	LCDR1	RSSQS LLHST GYNFLD
199	ATX-P-565	LCDR1	RSSQR LLHSS GYNYLD
200	-	LCDR2 共有	LX ₁ SX ₂ RAS (X ₁ 为 A 或 G; X ₂ 为 N 或 S)
201	ATX-P-564	LCDR2	LASNRAS
202	ATX-P-565	LCDR2	LGSSRAS
203	-	LCDR3 共有	MQX ₁ LQTPX ₂ T (X ₁ 为 A 或 G; X ₂ 为 Y 或 P)
204	ATX-P-564	LCDR3	MQALQTPYT
205	ATX-P-565	LCDR3	MQGLQTPPT
VL 家族: IGKV3			
206	-	LCDR1 共有	RASQX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ A (X ₁ 为 S、N 或 T; X ₂ 为 V 或 I; X ₃ 为 S 或 R; X ₄ 为 S、G 或 N; X ₅ 为 N 或 S; X ₆ 为 L 或 Y; X ₇ 为 A、L 或 V)
207	ATX-P-608	LCDR1	RASQSVSSNLA
208	ATX-P-609	LCDR1	RASQSVSSNLA
209	ATX-P-602	LCDR1	RASQSVSSSYLA
210	ATX-P-588	LCDR1	RASQSVSSNLA
211	ATX-P-600	LCDR1	RASQNVRSYLA
212	ATX-P-603	LCDR1	RASQSVSSSYLA
213	ATX-P-566	LCDR1	RASQSVRNSYVA
214	ATX-P-594	LCDR1	RASQSVSSSYLA
215	ATX-P-604	LCDR1	RASQTIRSSYLA
216	-	LCDR2 共有	GASX ₁ RAT (X ₁ 为 T、S 或 N)
217	ATX-P-608	LCDR2	GASTRAT
218	ATX-P-609	LCDR2	GASTRAT
219	ATX-P-602	LCDR2	GASSRAT
220	ATX-P-588	LCDR2	GASSRAT
221	ATX-P-600	LCDR2	GASNRAT
222	ATX-P-603	LCDR2	GASSRAT
223	ATX-P-566	LCDR2	GASSRAT
224	ATX-P-594	LCDR2	GASSRAT
225	ATX-P-604	LCDR2	GASSRAT
226	-	LCDR3 共有	QX ₁ YX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ T (X ₁ 为 Q 或 H; X ₂ 为 D 或 G; X ₃ 为 N、S 或 R; X ₄ 为 W 或 S; X ₅ 为 R、P、F、Y、V 或 I; X ₆ 为 T、W、L 或 I)
227	ATX-P-608	LCDR3	QQYD NWRT
228	ATX-P-609	LCDR3	QQYD NWRT
229	ATX-P-602	LCDR3	QQYG SSPWT
230	ATX-P-588	LCDR3	QQYG SSFT
231	ATX-P-600	LCDR3	QQYG SSYT
232	ATX-P-603	LCDR3	QHYG NSPLT
233	ATX-P-566	LCDR3	QQYG NSPLT

[0221]

[0222]

234	ATX-P-594	LCDR3	QQYG RSVT
235	ATX-P-604	LCDR3	QQYG RSII
VL 家族: IGKV4			
236	-	LCDR1 共有	KSSQSVLYSSNNKNYLA
237	ATX-P-596	LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
238	ATX-P-598	LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
239	ATX-P-570	LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
240	ATX-P-595	LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
241	ATX-P-572	LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
242	ATX-P-587	LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
243	ATX-P-592	LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
244	-	LCDR2 共有	WASX ₁ RES (X ₁ 为 T、P 或 N)
245	ATX-P-596	LCDR2	WASTRES
246	ATX-P-598	LCDR2	WASTRES
247	ATX-P-570	LCDR2	WASTRES
248	ATX-P-595	LCDR2	WASTRES
249	ATX-P-572	LCDR2	WASPRES
250	ATX-P-587	LCDR2	WASTRES
251	ATX-P-592	LCDR2	WASNRES
252	-	LCDR3 共有	QQX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ PX ₅ X ₆ T (X ₁ 为 Y 或 F; X ₂ 为 G 或 Y; X ₃ 为 S 或 N; X ₄ 为 S、T 或 I; X ₅ 为 M、Y 或 R; X ₆ 为 Y 或 T)
253	ATX-P-596	LCDR3	QQYGSSPMYT
254	ATX-P-598	LCDR3	QQFYNTPYT
255	ATX-P-570	LCDR3	QQYYSSPRT
256	ATX-P-595	LCDR3	QQYYSTPYT
257	ATX-P-572	LCDR3	QQYYSIPT
258	ATX-P-587	LCDR3	QQYYSTPYT
259	ATX-P-592	LCDR3	QQYYSTPYT

[0223] 表4:抗CFHR4抗体 (VH和VL序列)

[0224]

SEQ ID NO:	抗体名称:	描述符:	序列:
260	ATX-P-583	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYSGNTHYAQS LQDRVMTTDTSTSTAYMEVRSRLRSDDTAVYYCAKDEGYCSSTGCLNLFDPWQGGLTVTVSS
261	ATX-P-591	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQK LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAIYYCTDLRGTAFDYWGQGTPTVTVSS
262	ATX-P-602	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTGYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAKK FQGRVTMTDRDTSISTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGDTIFRLVPLDYWGQGLTVTVSS
263	ATX-P-597	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYMQWVRQAPGQGLEWLGIDPSGGSTTYAQK FQGRVTMTDRDTSSTVHMELRSLRSEDVAVYYCARDEGTDPRPGWGYWGQGLTVTVSS
264	ATX-P-601	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGSTNYAQK FQGRVTMTDRDTSSTVHMELRSLRSEDVAVYYCATDQSGGMDVWGKGTPTVTVSS
265	ATX-P-607	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGSTSYAQK FQGRVTMTDRDTSSTVHMELRSLRSEDVAVYYCARDPEYSSAFDIWGQGTMTVTVSS
266	ATX-P-583	VH - 核苷酸	CAGGTTACAGTCGGTGACGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCC TGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCACCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGGA CAAGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAGTGGTAACACACACTATGCACAGAGC CTCCAGGACAGAGTCACCATGACCACAGACATCCACGAGTACAGCCTACATGGAGGTGAGG AGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGATGAGGGATATTGTAGTAGT ACCGGCTGCTTAAACTGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA

267	ATX-P-591	VH - 核苷酸	CAGGTTGAGCTGGTGAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCC TGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAACTATGCACAGAAG CTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGG AGCCTGAGATCTGACGACACTGCCATTTATTACTGTACGAGAGATCTACGTGGAACGCTTT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCGGTCACTGTCTCCTCA
268	ATX-P-602	VH - 核苷酸	CAGGTGAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCC TGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCCTGGA CAAGGACTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCTAACAGTGGTGGCACAACACTATGCAAGAAG TTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGC AGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGATACGATTTTTCGACTG GTTACCCCTCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA
269	ATX-P-597	VH - 核苷酸	CAGGTGAGCTGGTGCAATCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCC TGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCACTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGCTGGGAATAATCGACCTAGTGGTGGTAGCACAACCTATGCACAGAAG TTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCCACATGGAGCTGAGA AGTCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTCTATTATTGCGCGAGAGATGAGGGAACAGATCGTCCC GGGTGGGGCTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA
270	ATX-P-601	VH - 核苷酸	CAGGTGAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCC TGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCACTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAACACTACGCACAGAAG TTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAACACAGTCTACATGGAAGTGAAGT AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCAAAGTGGGGGGATGGAC GTCTGGGGCAAAGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
271	ATX-P-607	VH - 核苷酸	CAGGTGAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCC TGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCACTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAG TTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCAACGAACACAGTCTACATGGAGCTGAGC AGCCTTCGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCCCGAGTATAGCAGTGCT TTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA
272	ATX-P-583	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIQSYLNWYQQKPGNAPKLLIYATSTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLIISSLHPEDFTVYYCQQSFIIPTFTFGPGTKVDIK
273	ATX-P-591	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINTYLNWYQQKPKAPKLLIYAASLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLIISSLQPEDFATYSCQHSFTTPTFTFGPGTKLEIK
274	ATX-P-602	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTQFTLIISSLQSEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVDIK
275	ATX-P-597	VL	DIQMTQSPSSLSASIGDRVTITCRASQSISSYLDWYQRKSGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLIISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVDIK
276	ATX-P-601	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINIYLNWYQQKPEKDPKLLIYAASLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLIISNLQPEDFATYYCQQSYSTPIITFGGQTRLEIK
277	ATX-P-607	VL	DIQMTQSPSSLSASVDRGTITCRASQSIIRSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLIISSLQPEDFATYYCQQSYRTPVTFTFGPGTKVDIK
278	ATX-P-583	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCGTCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTGGCAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAT GCCCCTAAACTCTGATCTATGCTACATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGT GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCATCATCAGCAGTCTGCACCTGAAGATTTTACA GTTTATTACTGTCAACAGAGTTTCATTATCCCATTCCTTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGAT ATCAAA

279	ATX-P-591	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAAACCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCACT GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCA ACTTACTCCTGTCAACATAGTTTACTACCCATTCACTTTTCGGCCCTGGGACCAAGCTGGAA ATCAAA
280	ATX-P-602	VL - 核苷酸	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGGCCACCCTC TCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGC CAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACACAGTTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTT GCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAAGTG GATATCAAA
281	ATX-P-597	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTATTGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAGATTGGTATCAGCGGAAATCAGGAAA GCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCACT GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCA ACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAAGTGGAT ATCAAA
282	ATX-P-601	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAAATATCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAA GACCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCGTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCACT GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACTCTCACCATCAGCAATCTGCAACCTGAAGATTTTGCA ACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAG ATTAAA
283	ATX-P-607	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACACAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGGCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGAAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAA GCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCACT GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCA ACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGAACCCAGTCACTTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGAT ATCAAA
284	ATX-P-564	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSYTYADS VRGRFTISRDNKNSLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSASIAAGMDVWGKGTITVTVSS
285	ATX-P-568	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFSSYVMSWVRQAPGKGLEWVSVISVSGGSTFYADS VRGRFTISRDNKNTLYLQVYSLRAEDTAVYYCAKDLAVAGFDHWGQGLTVTVSS
286	ATX-P-574	VH	EVQLVESGGGLVQRGSLRLSCVASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTTYADS VKGRFTISRDDSKKTLTYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGDYGDYMDVWGKGTITVTVSS
287	ATX-P-565	VH	QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFNTYGIHWVRQAPGKGLEWVAVIWHDGSSKNYVDS VTGRFTISRDNKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCARRGNWNYGFYYYYMDVWGKGTITVTVSS
288	ATX-P-578	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYSMNWVRQAPGKGLEWVSVISSSSSTIFHADS VKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGNWNYYYMDVWGKGTITVTVSS
289	ATX-P-569	VH	EVQLVESGGGLAQFGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWLRQAPGMGLEWVSGISWNSGSIGYADS VKGRFTIARDNAKNSVHLQMNSLRAEDTALYYCAKDIGNGYTKGDVFDIWGQGTMTVTVSS
290	ATX-P-576	VH	EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCTASGFTFDDYEMHWVRQAPGKGLEWVSDISRNSGRIGYADS VKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIWGSYFYDYWGQGLTVTVSS
291	ATX-P-588	VH	EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFEDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADS VKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCTKDRDDGYNYAGVFDYWGQGLTVTVSS
292	ATX-P-596	VH	EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFSFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWTGGSVGYADP VKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDMGDYSRNWPFDYWGQGLTVTVSS
293	ATX-P-600	VH	EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKLEWVSGISWSGSIGYADS VKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCTKDREDGYNYGGVFDYWGQGLTVTVSS

294	ATX-P-564	VH - 核苷酸	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTCAAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATACCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTGTATCCATTAGTAGTAGTAGTACACATACTACGCAGACTCA GTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAGC AGCCTGAGAGCCGAGGACACAGCTGTGTATTACTGTGCGAGATCGGCAGTATAGCAGCTGGG ATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
295	ATX-P-568	VH - 核苷酸	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCCCTTTAGCAGCTATGTCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATAAGTGTAGTGGTGGTAGTACATTCTACGCAGACTCC GTGAGGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAGGTGTAC AGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGATGGTTTGGCAGTGGCTGGT TTTGACCACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA
296	ATX-P-574	VH - 核苷酸	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGTAGCCTCTGGATTACCTTTAGTAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATTAGTGGTAGTGGTGTACCACATACTACGCAGACTCC GTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACGATTCCAAGAAGACACTGTATCTGCAAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTATTGTGCGAAAAGGGGTGACTACGGGGACTAC ATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
297	ATX-P-565	VH - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAATACCTATGGCATCCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC AAGGGACTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGCATGATGGAAGTAGTAAAACTATGTAGACTCC GTGACGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTTTATTACTGTGCGAGAAGGGGTAAGTGAAGTACGGC TTCTACTACTACTACATGGACGTCTGGGGCAAAGGAACCACGGTCACCGTCTCCTCA
298	ATX-P-578	VH - 核苷酸	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTTTGGTACAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATATAGCATGAAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTAGTAGTACCATTTTCCATGCAGACTCT GTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTCACTGTACCTGCAAAATGAAC AGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGAAGTGAAGTACTACTAC ATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
299	ATX-P-569	VH - 核苷酸	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGCACAGTTTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGGCTCCGGCAAGCTCCAGGG ATGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAATAGCGGGAGCATAGGCTATGCGGACTCT GTGAAGGGCCGATTACCATCGCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCGTGCATCTGCAAAATGAAC AGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTTATTACTGTGCAAAAGATATAGGAATGGATATACG AAGGGTGATGTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
300	ATX-P-576	VH - 核苷酸	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCC TGTACAGCCTCTGGATTACATTTGATGATTATGAAATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGG AAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGATATTAGTCGGAACAGTGGTAGAATAGGCTATGCGGACTCT GTGAAGGGCCGATTACCATTTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTACAAATGAAC AGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTTATTACTGTGCAAAAGATATTTGGGGATCGGGGTAC TTTGACTATTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCA
301	ATX-P-588	VH - 核苷酸	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCTTGGTACAACCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGAAGATTATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGG AAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAATAGTGGTAGCATAGGCTATGCGGACTCT GTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCCCTGTATCTGCAAAATGAAC AGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTATATTACTGTACAAAAGATAGAGATGATGGCTACAAC TATGCGGGGTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACTGTCTCCTCA

302	ATX-P-596	VH - 核苷酸	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGGTTCAGTTTGTATGATTATGCCATGCAGTGGGTCCGGCAAGTTCCAGGG AAGGGCCTGGAATGGGTCTCAGGTATTAGTTGGACTGGTGGTAGCGTAGGCTATGCGGACCCC GTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAAATGAAC AGTCTGAGACCTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCAAAAGATATGGGAGACGGGTATAGC AGAAACTGGCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
303	ATX-P-600	VH - 核苷酸	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCATGCAGTGGGTCCGGCAAGTTCCAGGG AGGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAGTGGTGGCAGCATAGGCTATGCGGACTCT GTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAAATGAAC AGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTACAAAAGATAGAGAAGATGGATACAA TATGGGGGGTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
304	ATX-P-564	VL	DIVMTQSPSLPVPTEGPASISCRSSQSLHSTGYNFLDWYLQKPLSPQLLIYLASNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK
305	ATX-P-568	VL	DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQISITWLAWYQQKPKAPKLLIHKASGLSGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYNSFSLIFGGGTRVEIK
306	ATX-P-574	VL	DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQITWLAWYQQKPKAPKLLIFGASSLESGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPWTFGQGTKVEIK
307	ATX-P-565	VL	DIVMTQSPSLPVPTEGPASISCRSSQRLHSSGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLSSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQLQTPPTFGQGTKVEIK
308	ATX-P-578	VL	DIQMTQSPSTLSASVGRVTISCRASQSVNSWLAWYQQKPKAPKLLIYKASNLEGGVPSSFS GSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYDTSWTFGQGTKVEIK
309	ATX-P-569	VL	DIQMTQSPSTLSASVDSVTITCRASQNIITWLAWYQQKPKAPNLLIYKASSLESGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYSSSYTFGQGTKLEIK
310	ATX-P-576	VL	DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRISQGIRNLAWYQQKPKAPKLLIYAASSLQTGGPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKLEIK
311	ATX-P-588	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSFTFGPGTKVDIK
312	ATX-P-596	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDEVAVYYCQQYGSSPMYTFGQGTKLEIK
313	ATX-P-600	VL	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQNVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRATDIPDRF SGSGSGTDFTLTISGLEPEDFVYYCQQYGSSYTFGQGTKVEIK
314	ATX-P-564	VL - 核苷酸	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCTGACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATC TCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTACTGGATACAACTTTTGGATTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCTGTCTCCAGAGCTCCTGATCTATTTGGCTTCTAATCGGGCTCCGGGCTC CCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTAACTGAAAATCAGCAGAGTGGAG GCTGAGGATGTTGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAACTCCGTACACTTTTGCCAG GGGACCAAGCTGGAGATCAAA
315	ATX-P-568	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCCTCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCGAGCCAGAGTATTAGTACCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAA GCCCTAAGCTCCTGATCCATAAGGCGTCTGGTTAGAAAGTGGGTCCCATCAAGATTGAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTTTCTCTATTTTCGGCGGAGGGACAGGGTGGAG ATCAAA
316	ATX-P-574	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGTGCGGCGAGTCAGGGTATTACACCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAA GCCCTAAGCTCCTGATCTTTGGTGCATCTAGTTTGAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTGAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCGTGGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA

317	ATX-P-565	VL - 核苷酸	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATC TCCTGCAGGTCTAGTCAGCGCCTCCTGCATAGTAGTGGATACAATTATTTGGATTGGTATCTG CAGAAGCCAGGACAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAGTCGGGCCTCCGGGGTC CCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAACTCAGCAGGTTGGAG GCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTCTACAACTCCTCCGACGTTCCGGCCAA GGGACCAAGGTGGAAATCAAA
318	ATX-P-578	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC AGTTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTAATAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAACTCCTGATCTATAAGGCGTCTAATTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGCCAACAAATATGATACTTCTTGGACGTTCCGCCAAGGACCAAGGTGGAGATC AAA
319	ATX-P-569	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGCGTCACCATC ACTTGCCGGGCCAGTCAGAAATATTATTACCTGGTTGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAACTCCTGATCTATAAGGCGTCTAGTTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGCCAACAGTATAGTAGTTATTCGTACACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAG ATCAAA
320	ATX-P-576	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGTGCGACAGTCAGGATATTAGAACTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAACTGGGGGCCATCAAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCGTACACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAG ATCAAA
321	ATX-P-588	VL - 核苷酸	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTC TCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAG GCTCCCAGGCTCCTCATCTATGTTGCATCCAGCAGGGCCATGGCATCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCA GTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCATTCACTTTCCGGCCTGGGACCAAAAGTGGATATC AAA
322	ATX-P-596	VL - 核苷酸	GACATCGTGATGACTCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATC AACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTACCCATGTACACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
323	ATX-P-600	VL - 核苷酸	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTC TCCTGCAGGGCCAGTCAGAAATGTTAGGGGAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGC CAGGCTCCCAGGCTCCTCATATATGGTGCATCCAACAGGGCCACTGACATCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCGGCCTGGAGCCTGAAGATTTT GTAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGTTCGTACACTTTTGCCAGGGGACCAAGGTGGAG ATCAAA
324	ATX-P-571	VH	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCAVSGGSISSRNWWSVRQPPGKLEWIGEIYHGGTTNYPNPS LKSRTVISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGGLRLGELSPNFDIWGQGTMTVTSS
325	ATX-P-577	VH	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCAVSGGSISSNWWTVRQPPGKLEWIGETIYHDSNTNYPNPS LKSRTVISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCLEFYFDYWGGTLVTSS
326	ATX-P-579	VH	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCAVSGASISTSNWTVRQPPGKLEWIGEIYHDSNTNYPSPS LQSRVTISVDKSKNQFSLTLTSVTAADTAIYYCGDFYIDWNGNTTIVTSS
327	ATX-P-580	VH	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCAVSGGSISTDWTVRQPPGKLEWIGEIYHSGSTNYPNPS LKSRTVISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCADWYFDLWGRGTLVTSS

328	ATX-P-582	VH	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCAVSGGSISISKWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHTGSTNYHPS LKSRVTISVDKSKNQFYLKLSVTAADTAVYYCARDRLRLGELSPSLDIWGQGMVTVSS
329	ATX-P-598	VH	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCAVSGGSISSNWWWSVRQSPGKGLEWIGEIYHSGTTNPNPS LKSRVTISVDKSKNQFSLKLSATAADTAVYYCARDRLRLGESSSDVFDIWGQGMVTVSS
330	ATX-P-603	VH	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCAVSGGSISGSHWWSWFRQPPGKGLEWIGEIYHTGSTNKNPS LKSRVTISLDKSKNQFSLRLRSVTDADTAVYYCARDQYTGSPRDAFDIWGQGMVTVSS
331	ATX-P-608	VH	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCAVSGGSISSNWWWSVRQSPGKGLEWIGEIYHTGSTNKKPS LKSRVVISVDKSKNQFSLKLISVNAADTAIYYCARDREGGTTEAFDIWGQGMVTVSS
332	ATX-P-609	VH	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCAVSGGSISSNWWWSVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNPNPS LKSRVTISVDKSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARDQLSSGPTDAFDIWGQGMVTVSS
333	ATX-P-563	VH	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCTVSGGSISSHYWSWIRQPPGKGLEWIGYIFYSGNINYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLRSVTTADTAVYYCARDRGGSYSYHFDCWGQGLTVTVSS
334	ATX-P-570	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETMSLTCTVSGGSFTGYWWSWIRQPPGKGLEWIGYVHYSGGTKSNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARERYEWNYSFYDWGQGLTVTVSS
335	ATX-P-571	VH - 核苷酸	CAGGTGCAGTCGAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCTGTCCCTCACC TGTGCTGTCTCGGGTGGCTCCATCAGTAGTCGTAAGTGGTGGAGTTGGGTCCGCCAGCCCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAAATCTATCATGGTGGGACCACCAACTACAACCGTCC CTTAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGTCCAAGAACCAATTCTCCCTGAAGCTGAGT TCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGATTACGTTTGGGGGAG TTATCGCCTAATGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
336	ATX-P-577	VH - 核苷酸	CAGGTGCAGTCGAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCTGTCCCTCACC TGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAAGTGGTGGACTTGGGTCCGCCAGCCCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAAACCTATCATGATGGGAGCACCACCAACTACAACCGTCC CTCAAGAGTCGAGTCACCATTTAGTAGACAAGTCCAAGAACCAATTCTCCCTGAAACTGAGT TCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTTTGAATTCTACTTTGACTACTGGGGC CAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA
337	ATX-P-579	VH - 核苷酸	CAGGTGCAGTCGAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCTGTCCCTCACC TGCGCTGTGTCTGGTGCCTCCATCAGCACAAGTAATTGGTGGACTTGGGTCCGCCAGCCCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTAAATCTATCATGATGGGAGCACCACCAACTACAGCCGTCC CTCCAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGACGCTGACC TCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCATTTATTATTGGTGACTTCTACATAGACGCTCTGGGGC AACGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
338	ATX-P-580	VH - 核苷酸	CAGGTGCAGTCGAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCTGTCCCTCACC TGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCACTAGTACTGGTGGACTTGGGTCCGCCAGCCCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAAATCTATCATAGTGGGAGCACCACCAACTACAACCGTCC CTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAAATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGC TCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGACTGGTACTTCGATCTCTGGGGC CGTGGCACCTGGTCACTGTCTCCTCA
339	ATX-P-582	VH - 核苷酸	CAGGTGCAGTCGAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCTGTCCCTCACC TGCGCTGTGTCTGGTGGCTCCATCAGCATTAGTAAATGGTGGAGTTGGGTCCGCCAGCCCCA GGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGAAATCTATCATACTGGGAGCACCACCAACTACCACCGTCC CTCAAGAGCCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGTCCAAGAACCAATTCTACCTGAAGCTGAAC TCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGATGAATTACGGTTGGGGGAG TTATCGCCCTCTCTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
340	ATX-P-598	VH - 核苷酸	CAGGTGCAGTCGAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCTGTCCCTCACC TGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAAGTGGTGGAGTTGGGTCCGCCAGTCCCCA GGGAAGGGGCTGGAATGGATTGGGAAATCTATCATAGTGGGACCACCAACTACAACCGTCC CTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGC TCTGCGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGAGATAGATTACGTTTGGGGGAG TCATCGTCCGATGTTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

341	ATX-P-603	VH - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGACCCTGTCCCTCACC TGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCGGTAGTCACTGGTGGAGTTGGTTCCGCCAGCCCCA GGAAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAAATCTATCATACTGGGAGCACCAACAAAAACCGTCC CTCAAGAGTCGAGTCACTATCTCATTAGACAAGTCCAAGAATCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGG TCTGTGACCGACGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCAGTATACTGGGAGCCCA AGGGATGCTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA
342	ATX-P-608	VH - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGACCCTGTCCCTCACC TGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAAGTGGTGGAGTTGGTCCGCCAGTCCCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAAATCTATCATACTGGGAGCACCAACAAAAACCGTCC CTCAAGAGTCGAGTCATCATATCAGTAGACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAACTGATC TCTGTGAACGCCGCGGACACGGCCATATATTACTGTGCGAGAGATCGGGAAGGGGAACTACT GAAGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
343	ATX-P-609	VH - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGACCCTGTCCCTCACC TGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAAGTGGTGGAGTTGGTCCGCCAGCCCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAAATCTATCATACTGGGAGCACCAACTACAACCGTCC CTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAAGCTGAGG TCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGATCAACTAAGTAGCGGACCT ACGGATGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
344	ATX-P-563	VH - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGATGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACC TGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTCACTACTGGAGCTGGATCCGGCAACCCCAAGG AAGGACTGGAGTGGATTGGATATATCTTTTACAGTGGGAACATAAATTACAACCCCTCCCTC AAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAAGCTGAGGTCT GTGACCACTGCGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGATCGAGGTGGGAGCTATTCTGTAC CACTTTGACTGCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCTTCA
345	ATX-P-570	VH - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACTATGTCCCTCACC TGCACTGTCTCTGGTGGCTCCTTCACTGGATACTACTGGAGTTGGATCCGGCAGCCCCAAGG AAGGACTGGAGTGGATTGGATATGTCCATTACAGTGGGGGACCAAAAGCAACCCCTCCCTC AAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTTCCCTGAAAGCTGAGCTCT GTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGAGGTATGAGTGGAACCTCTAC TTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCTTCA
346	ATX-P-571	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKVLIIYAASLSQSGIPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQETYSVPLTFGGGTKVEIK
347	ATX-P-577	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIRNDLGWYQQKPKGVPKRLIIYAASLSQSGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPEDFASYICLYNNYPFTLPGGTKVDIK
348	ATX-P-579	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQIRKDLGWYQQKPKGKAPKRLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYICLYNNYPFTFGPGTKVDIK
349	ATX-P-580	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQIRNDLGWYQQKPKGKAPKRLIIYAASLSQSGVPSRFS GSGSGTEFTLAISSLPEDFATYYICLHFNSYPFTFGPGTKVDIK
350	ATX-P-582	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQINNNYNLWFRQKPKGKAPKLLIFAASLSQSGVPSRFS GSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGGGTKVEIK
351	ATX-P-598	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNLAWYQQKPGQPPELLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDMAVYYCQQFYNTPTFGQGTKVDIK
352	ATX-P-603	VL	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPLTFGGGTKVEIK
353	ATX-P-608	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPVRF GSGSGTQFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYDNWRTFGQGTIRLEIK
354	ATX-P-609	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPVRF GSGSGTQFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYDNWRTFGQGTIRLEIK
355	ATX-P-563	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQSFAGLAWYQQKPKGKAPKLLIIYAASLTQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK

356	ATX-P-570	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYHQKPGQPPLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQAEDVAVYYCQQYYSSPRTFGQGTKVEIK
357	ATX-P-571	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGGTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGGATCCCATCACGGTTCAGT GGCAGTGGATCTGGGACAGATTCTACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCA ACTTACTACTGTCAAGAGACTTACAGTGTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG ATCAAA
358	ATX-P-577	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTAGAAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GTCCTTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCTAGTTTGCAAAGTGGGTGCCATCAAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTCGCA AGTTATTACTGTCTACAGTATAATAATTATCCATTCTCTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGAT ATCAAA
359	ATX-P-579	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGGCAATTAGAAAAGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCGCCTGATCTATACTGCATCCACTTTACAAAGTGGGTGCCATCAAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTATTACTGTCTACAGTATAATAATTACCCATTCTCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGAT ATCAAA
360	ATX-P-580	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTGTGCGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGGCAATTAGAAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTGCCATCAAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCGCAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTATTACTGTCTACACTTTAATAGTTACCCATTCTCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGAT ATCAAA
361	ATX-P-582	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTAACAATATTTAAATTGGTTCCGGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTTTGCTGCATCCAGTTTACAAAGTGGGTGCCATCAAGATTTCAGT GGCAGTGAATCTGGGACAGATTCTACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAGGATTTTGCG ACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG ATCAAA
362	ATX-P-598	VL - 核苷酸	GACATCGTGATGACTCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATC AAGTGAAGTCCAGCCAGAGTGTATATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTGAGCTGCTATTTACTGGGCATCTACCCGGAATCCGGG GTCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTCTACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATATGGCAGTTTATTACTGTCAACAATTTTATAATACTCCGTACACTTTTGGC CAGGGGACCAAAGTGATATCAAA
363	ATX-P-603	VL - 核苷酸	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTC TCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGC CAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGTTGATCCAGCAGGGCCATGGCATCCAGACAGGTTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCTACTCTCACCATCAGCAGCTGGAGCCTGAAGATTTT GCAGTGTATTACTGTGAGCATTATGGTAACCTACCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG GAGATCAAA
364	ATX-P-608	VL - 核苷酸	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTC TCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAG GCTCCCAGGCTCCTCATCTATGTTGATCCACCAGGGCCATGGTATCCAGTCAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACACAGTTCTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCA GTTTATTATTGTGACGAATATGATAACTGGCGGACGTTTCGGCCAAGGACACGACTGGAGATT AAA

365	ATX-P-609	VL - 核苷酸	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGTCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACACAGTTCACTCTACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCA GTTTATTATTGTACGAATATGATAACTGGCGGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGCTGGAATCAAAA
366	ATX-P-563	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTGCGAGACAGAGTCACCATC ACTTGTGCGGCGAGTCAGAGTTTTGCCGGCTGGTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATATATGCTGCATCCACTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG ATCAAA
367	ATX-P-570	VL - 核苷酸	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATC AACTGCAAGTCCAGTCAGAGTGTATATACAGTCCAAATAAGAATTACTTAGCTTGGTAC CACCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTATTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGCTCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTACGAATACTATAGTAGTCTCGGACGTTCCGGC CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
368	ATX-P-560	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNTAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYNDY AVSVKSRLITINPDTSKNQFSLQLSSVTPQDTAIYYCASDNWNGGPGFDPWGQGLTVTVSS
369	ATX-P-561	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYNGY AVSMKSRLITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAMYYCAREGVGATTGFDYWGGQGLTVTVSS
370	ATX-P-562	VH	QVQLQQSGPGLVKSSQTLSTLCAISGDTVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRFYRSRWSAAY AASVSSRLITINPDTSKNQFSLQLTSVTPADTAVYYCAREGVGSSTGFDYWGGQGLTVTVSS
371	ATX-P-566	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWFNNY SVSVKSRLIINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDLGELLDWYFDLWGRGTLTVTSA
372	ATX-P-572	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGMTYYRSKWYSVF AVSVKSRLITINTDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREGGIVGATPFDYWGQGLTVTVSS
373	ATX-P-573	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKLYSDY AVSVKSRLITINPDTSRNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREGGYTYGYDYWGQGLTVTVSS
374	ATX-P-581	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYNAY AVSVKSRLIINPDTSRNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREGGYIYGLDQWGQGLTVTVSS
375	ATX-P-587	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLKGTYYSRWYNNY ALSVKSRLITINPDTSKNQFSLHLNSVTPEDTAVYYCARDGDYLYLPSPFDLWGHGTMVTVSS
376	ATX-P-592	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYSDY PLSVKSRLITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDGIVETTPFDYWGGQGLTVTVSS
377	ATX-P-594	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSASWNWIRQSPSRGLEWLGTYYRSKWYNNY AVSVKSRLITINPDTSKNQFSLHLNSVTPEDTAIFYCTRDRGDLHLWYFDLWGRGTLTVTVSS
378	ATX-P-595	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWFNDY ALSVKSRLITINPDTSKNQFSLHLNSVTPEDTAVYYCAREPGIVAPGPFDYWGQGLTVTVSS
379	ATX-P-604	VH	QVQLQQSGPGLVKPTQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYNGY AVSVKSRLITINPDASKNQFSLHLKSVTDEDTAVYYCATDRGELLHWYFDLWGRGTLTVTVSS
380	ATX-P-610	VH	QVQLQQSGPGLVKSSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYNDY ALSVKSRLI IKS DTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREPGIAAPGPFDYWGQGLTVTVSS
381	ATX-P-560	VH - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCTCTCACTCACCTGTGCCATTTCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACACTGCTGCTTGAACCTGGATCAGGCAGTCC CATCGAGAGGCCCTTGAAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTAT GCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTG CAGTTGAGCTCTGTGACTCCCCAGGACACGGCTATATATTACTGTGCGAGCGATAACTGGAAC AACGGAGGCCCTGGGTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA

382	ATX-P-561	VH - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCTCACTCACC TGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGGTTAT GCAGTCTCTATGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTG CAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTATGTATTATTGTGCAAGAGAGGGAGTGGGA GCTACTACAGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
383	ATX-P-562	VH - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGTCTCGCAGACCCCTCTCACTCACC TGTGCCATCTCCGGGGACACTGTCTCTAGTAATAGTGTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATTCTATAGGTCCAGGTGGTGTGCTGCTTAT GCAGCGTCTGTGAGTAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTG CAGCTGACCTCTGTGACTCCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGAGGGAGTAGGA TCTTCTACAGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
384	ATX-P-566	VH - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCTCACTCACC TGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTTAATAATTAT TCAGTTTCTGTGAAAAGTCGAATAGCCATTAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTT CAACTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGACTCTGGGGGAG TTACTTGACTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCCTGGTCACTGTCTCCGCA
385	ATX-P-572	VH - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCTCACTCACC TGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAATGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAGTGTTTT GCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAATACAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTG CAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGAGGGGGTATA GTGGGAGCCACCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCTTCA
386	ATX-P-573	VH - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCTCACTCACC TGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGACGACATACTACAGGTCCAAGTGTATAGTGATTAT GCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAGGAACCAGTTCTCCCTG CAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGAGGGGGATAC ACCTATGGTTATGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
387	ATX-P-581	VH - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCTCACTCACC TGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAAATGCTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACGTACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGCTTAT GCAGTTTCTGTGAAAAGTCGAATTATCATCAATCCAGACACATCCAGGAACCAGTTCTCCCTG CAACTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGAGGGTGGATAC ATCTATGGTCTTGACCAATGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
388	ATX-P-587	VH - 核苷酸	CAGGTGACAGTGCAGCAGTCGGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCTCACTCACC TGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAAGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATTATTAT GCACTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTG CACCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGACGGTGACTAC TACCTTCCTCTCCTTTTGATCTCTGGGGCCACGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA
389	ATX-P-592	VH - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCTCACTCACC TGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAGTGATTAT CCACTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTG CAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGACTCCGGTATA GTTGAAACCACGCCTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

390	ATX-P-594	VH - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCTCACTCACC TGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGTAACAGTGTCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCC CCTTCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAACGACATACTACAGGTCCAAGTGGTTAATGTTTAT GCAGTCTCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAATTCTCCCTG CACCTGAACTCTGTGACTCCCAGGACACGGCTATATATTTCTGTACAAGAGATCGGGGGGAC CTACTCCACTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCCTGGTCACTGTCTCCTCA
391	ATX-P-595	VH - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCGGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCTCACTCACC TGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTTAATGATTAT GCACTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTG CACCTGAACTCTGTGACTCCCAGGACACGGCTGTATTACTGTGCAAGAGAACCTGGTATA GTAGCACTGGCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
392	ATX-P-604	VH - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCACGCAGACCCCTCTCACTCACC TGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTGTCATGGAAGTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTTAATGTTTAT GCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCCGACGCATCCAAGAACCAGTTCTCCCTG CACTTGAAGTCTGTGACTGACGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCAACAGATCGGGGGGAA CTCCTCCACTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
393	ATX-P-610	VH - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGTCTCGCAGACCCCTCTCAATCACC TGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTAT GCACTATCTGTGAAAAGTCGAATAATCATCAAGTCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTG CAGTTGAAGTCTGTGACTCCCAGGACACGGCTGTGTACTACTGTGCAAGAGAACCGGGTATA GCAGCACTGGTCCATTTGACTACTGGGGCCAGGGATCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
394	ATX-P-560	VL	DIQMTQSPSSVSTSVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPKGKAPKLLISAASLSQGVPSRFS SGSGTDFTLTISTLQPEDFASYQCQQANSFPPTFGQGTVEIK
395	ATX-P-561	VL	DIQMTQSPSSLASVDRVTITCRASQGISSWLWYQQKPKGKAPKLLIYAASLSQGGVPSRFS SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGQGTVEIK
396	ATX-P-562	VL	DIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRASKGISIWLAWYQQKPKGKAPKVLISAASLSQSGAPSRFS SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGQGTVEIK
397	ATX-P-566	VL	EIVLTQSPGTLSPGDRATLSCRASQSVRNSYVAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFSLTIGRLEPEDFVYYCQQYGNSTLTFGGGTVEIK
398	ATX-P-572	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASPRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDEVAVYYCQQYYSIPRTFGQGTVEIK
399	ATX-P-573	VL	DIQMTQSPSSVSASVDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPKGKAPKLLIYAASLSQGVPSRFS SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGPGTKVDIK
400	ATX-P-581	VL	DIQMTQSPSSVSASVDRVTITCRASQGVNNWLAWYQQKPKGKAPKLLIHAASLLSGVPSRFS SGSGTDFTLTITSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTVEIK
401	ATX-P-587	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDEVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTVEIK
402	ATX-P-592	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASNRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDEVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTVEIK
403	ATX-P-594	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQSPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGRSVTFGGGTVEIK
404	ATX-P-595	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDEVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTVEIK
405	ATX-P-604	VL	EIVLTQSPDTLSLSPGERATLSCRASQITRSSYLAWYQLKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGRSIIIFGGGTVEIK
406	ATX-P-610	VL	DIQMTQSPSSVSASVDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPKGKAPKLLIYAASLSQGVPSRFS SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQNYRTPITFGQGTVEIK

407	ATX-P-581	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTACATCTGTTGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTCTGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGACTTTGCA TCTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCCGACGTTGCGCCAAGGGACAGGGTGGAA ATCAAA
408	ATX-P-561	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCCTGTCTGCATCTGTGCGAGACAGAGTCACCATC ACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAACCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTGAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCCGACGTTGCGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
409	ATX-P-573	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTATAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGTCTGGGCGAGTAAGGGAATTAGCATCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGGTCCTGATCTCTGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGCCCATCAAGGTTGAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCCGACGTTGCGCCAAGGGACCAAGGTGGAG ATCAAA
410	ATX-P-610	VL - 核苷酸	GAAATTGTTGTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTGTCTCCAGGGGACAGAGCCACCTC TCATGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGGAACAGTTACGTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGC CAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAGTCTCACCATCGGCAGACTGGAGCCTGAGGATTTT GTAGTGTATTATTGTGCAATACGGTAACCTCACCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG GAGATCAAA
411	ATX-P-560	VL - 核苷酸	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATC AACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTATATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTAC CAGCAGAAACCTGGACAGCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTCCCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGGTTCACTGGCAGCGGCTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTATTGTGCAATATTATAGTATTCTCGGACGTTTCGGC CAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
412	ATX-P-562	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGGTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTGAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCCCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGGTGGAT ATCAAA
413	ATX-P-566	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTGTAACTAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCCATGCTGCATCCAGTTTGCTAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTGAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACGCTCACCATCACCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAA ATTAAA
414	ATX-P-604	VL - 核苷酸	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATC AACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTATATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGACAGCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGCTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTGCAATATTATAGTACTCCGTACACTTTTGGC CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

415	ATX-P-594	VL - 核苷酸	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATC AACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTAACCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCACTGGCTCCGGGTCTGGGACAGATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTGCAAGTATTATAGTACTCCGTACACTTTTGGC CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
416	ATX-P-572	VL - 核苷酸	GAAATTGTGTGACGCGAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAGAGGCCACCTC TCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGC CAGTCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAGGATTTT GCAGTATATTACTGTGACAGTATGGTAGGTCAGTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAA ATCAAA
417	ATX-P-587	VL - 核苷酸	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATC AACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTGCAAGTATTATAGTACTCCGTACACTTTTGGC CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAA
418	ATX-P-592	VL - 核苷酸	GAAATAGTGTGACTCAGTCTCCAGACACCTATCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTC TCCTGCAGGGCCAGTCAGACTATTAGGAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCTGAAACCTGGC CAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCCTCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTT GCAGTGTATTACTGTCAACAGTATGCGCGCTCAATCATTTTCGGCGGAGGGACCAAAGTGGAA ATCAAA
419	ATX-P-595	VL - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGTGCGGCGAGTCAGGTATTAGCAGCTGGTATAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAA GCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTACTACTGTCAACAGAATTACAGAACCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAG ATTAAA

[0225] 表5:抗CFHR4抗体 (HC IgG1 Fc和LC κ序列)

[0226]

SEQ ID NO:	抗体名称:	描述符:	序列:
420	ATX-P-583	HC IgG1 Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITYGISWVRQAPGQGLEWMGWISA YSGNTHYAQSLQDRVTMTDTSTSTAYMEVRSLSDDTAVYYCAKDEGYCSST GCLNLFDPWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSKVHFFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

421	ATX-P-591	HC IgG1 Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISA YNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAIYYCTRDLRGTAFD YWGQGTPTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
422	ATX-P-602	HC IgG1 Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTGYMHWVRQAPGQGLEWMGWINP NSGGTNYAKFKQGRVTMTTRDTSISTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGDTIFRLV TPLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
423	ATX-P-597	HC IgG1 Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTNYYMQWVRQAPGQGLEWLGIDP SGGSTTYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVHMELRSLRSEDTAVYYCARDEGTRPG WGYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
424	ATX-P-601	HC IgG1 Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTNYAQKFQGRVTMTTRDTSTNTVYMESSLRSEDTAVYYCATDQSGGMDV WGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
425	ATX-P-607	HC IgG1 Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTTRDTSTNTVYMESSLRSEDTAVYYCARDPEYSSAF DIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

426	ATX-P- 583	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTTCAAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCACCTATGGTATCAGCT GGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCT TACAGTGGTAACACACACTATGCACAGAGCCTCCAGGACAGAGTCACCATGAC CACAGACACATCCACGAGTACAGCCTACATGGAGGTGAGGAGCCTGAGATCTG ACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGATGAGGGATATTGTAGTAGTACC GGCTGCTTAAACTTGTTGACCCCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTC CTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAAT CGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTGCTTGTGAAAGATTATTTCCCT GAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACAC GTTTCCTGCCGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCA CTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTGCAATGTGAACCAC AAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGCTAGAACCGAAATCGTGTGATAA AACTCACACATGCCCCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCG TGTTCTGTTCGCCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCA GAGGTGACATGTGTGCTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTT CAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCG AGGAGCAGTACGCCCTCGACCTATCGTGTGCTGAGCGTTCTGACCGTCCTTAC CAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACT TCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAAC CCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTA TCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATG GGAATCGAACGGTCAGCCGGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGG ATAGCGACGGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGG TGGCAGCAGGGCAATGTATTTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAA TCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	---

427	ATX-P- 591	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTTCAAGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCT TACAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTG ACGACACTGCCATTTATTACTGTACGAGAGATCTACGTGGAAGTGCCTTTGAC TACTGGGGCCAGGGAACCCCGGTCACTGTCTCCTCAGCTAGCTAAAGGGCC TTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCG CCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGG AACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTGCAATC ATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGG GCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTG GATAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCGCCATG CCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGC CTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCTGTGGTT GACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGT AGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCT ATCGTGTCTGTAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAA GAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAAC CATTTCGAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTCCGC CTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAA GGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGA GAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTTC TGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTC AGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCT TAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	---

428	ATX-P-602	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTACCGGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCT AACAGTGGTGGCACAACCTATGCAAAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGCAGGCTGAGATCTG ACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGATACGATTTTTCGACTGGTT ACCCCTCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAG CACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGG GAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTT ACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACAGTTTCTGCG CGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCAA GTTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCA AATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACAC ATGCCCCCATGCCCCGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGT TCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACA TGTGTCGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTA TGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGT ACGCCTCGACCTATCGTGTGCTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGATTGG CTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCC AATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGT ATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACG TGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAA CGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACG GCTCATTTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAG GGCAATGTATTCAAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACAC GCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	-----------	---------------------	--

429	ATX-P-597	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCACTACTATATGCAGT GGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGCTGGGAATAATCGACCCT AGTGGTGGTAGCACAACTATGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCCACATGGAGCTGAGAAGTCTGAGATCTG AGGACACGGCCGTCTATTATTGCGCGAGAGATGAGGGAACAGATCGTCCCGG TGGGGCTACTGGGGCCAGGAACCCTGGTCACTGTCTCCTCAGCTAGCACTAA AGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGA CAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTA AGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCT GCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCAT CGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACA AAAGTGGATAAACGCGTAGAACCAGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCC GCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGC CGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTC GTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGA TGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCT CGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAAC GGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGA GAAAACCATTTCGAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTC TTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTG GTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCA GCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGTCAT TTTTTCTGTATAGCAAACGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAAT GTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAA ATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	-----------	---------------------	--

430	ATX-P-601	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCTT AGTGGTGGTAGCACAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGACTACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAACACAGTCTACATGGAAGTGAAGTGGTGGTGGTGGT AGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATCAAAGTGGGGGGATGGACGTC TGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTC TGTATTTCCCTTGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCC TGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAAC AGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCTGCCGTCTGCAATCATC GGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCA CTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGAT AAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCGCCATGCCC GGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTA AAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCTGGTTGAC GTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGA GGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATC GTGTCTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAA TATAAGTGAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCAT TTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTT CTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGT TTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAA TAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTTCTGT ATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAAGT TGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAG TCTTTCACCCGGT
-----	-----------	---------------------	--

431	ATX-P-607	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTACCAGTTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCTT AGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTACCATGAC CAGGGACACGTCAACGAACACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTTCGATCTG AGGACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGAGATCCCGAGTATAGCAGTGCTTTT GATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGG GCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAG CCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGT TGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTTGCA ATCATCGGGCTTGATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGC TGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAACTTCAAATACAAAA GTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCGCC ATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGA AGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTG GTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGG TGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGA CCTATCGTGTGCTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGC AAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAA AACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTC CGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTT AAAGGTTTTATCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCC GGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCTGGATAGCGACGGCTCATTTT TTCTGTATAGCAAATGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTA TTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATC TCTTAGTCTTTCACCCGGT
432	ATX-P-583	LC κ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNIQSYLNWYQQKPGNAPKLLIYATST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLIISLHPEDFTVYYCQQSFIIPTFTGPGTKVDI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
433	ATX-P-591	LC κ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIQSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLIISLQPEDFATYSCQHSFTTPFTGPGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
434	ATX-P-602	LC κ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISLQSEDFAVYYCQQYGSSPWTFTGQGTKVD IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
435	ATX-P-597	LC κ	DIQMTQSPSSLSASIGDRTITCRASQSISSYLDWYQRKSGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVDI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC

436	ATX-P-601	LC κ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIINIYNWYQQKPEKDPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISNLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTREI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
437	ATX-P-607	LC κ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISNLQPEDFATYYCQQSYRTPVTFGPGTKVDI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
438	ATX-P-583	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCGTCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTGGCAGTTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAATGCCCTAACTCCTGATCTATGCTACATCCACT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCATCATCAGCAGTCTGCACCCTGAAGATTTTACAGTTTATTACTGTC AACAGAGTTTCATTATCCCATTCACTTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
439	ATX-P-591	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAACACCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTCCTGTC AACATAGTTTCACTACCCCATTCAGTTTTCGGCCCTGGGACCAAGCTGGAAATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT

440	ATX-P-602	LC κ - 核苷酸	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGATCC AGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACACA GTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACT GTCAGCAGTATGGTAGCTACCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAT ATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCCTTCAGTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGA GCAGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATC CGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTCAGTCGGGAAAT TCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTTACTCAG CTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCAT GTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGC GGTGAGTGT
441	ATX-P-597	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTATTGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAGATTGGT ATCAGCGGAAATCAGGGAAGCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AACAGAGTTACAGTACCCCGCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAAGTGGATATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTTACTCAGCTC CACCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
442	ATX-P-601	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAATATCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGAGAAAGACCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCGTCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAATCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AACAGAGTTACAGTACCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATT AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTTACTCAGCTC CACCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT

443	ATX-P-607	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACACAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGGCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGAAGTTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AACAGAGTTACAGAACCCAGTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
444	ATX-P-564	HC IgG1 Fc	EVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMNWVRQAPGKGLEWVSSISS SSSYTYADSVRGRFTISRDNANKSLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSASIAAGM DVWGKGTITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
445	ATX-P-568	HC IgG1 Fc	EVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASGFPFSSYVMSWVRQAPGKGLEWVSVISV SGGSTFYADSVRGRFTISRDNANKNTLYLQVYSLRAEDTAVYYCAKDGLAVAGF DHWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
446	ATX-P-574	HC IgG1 Fc	EVQLVESGGGLVQRGGSLRLSCVASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVISG SGGTYYADSVKGRFTISRDDSKKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGDYGDYM DVWGKGTITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

447	ATX-P-565	HC IgG1 Fc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNTYGIHWVRQAPGKGLEWVAWIWH DGSSKNYVDSVTGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGNWNYGF YYYYMDVWGKGTITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
448	ATX-P-578	HC IgG1 Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISS SSSTIFHADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARGNWNYYYYM DVWGKGTITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
449	ATX-P-569	HC IgG1 Fc	EVQLVESGGGLAQFGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWLRQAPGMGLEWVSGISW NSGSIGYADSVKGRFTIARDNAKNSVHLQMNSLRAEDTALYYCAKDIGNGYTK GDVFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
450	ATX-P-576	HC IgG1 Fc	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYEMHWVRQAPGKGLEWVSDISR NSGRIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIWGSYF DYWGQGILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
451	ATX-P-588	HC IgG1 Fc	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFEDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISW NSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKKSLYLQMNSLRAEDTALYYCTKDRDDGYNY AGVFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

452	ATX-P-596	HC IgG1 Fc	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFSFDDYAMHWVRQVPGKLEWVSGISW TGGSVGYADPVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDMGDGYSR NWPFDYWGGQTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
453	ATX-P-600	HC IgG1 Fc	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGRGLEWVSGISW SGGSIYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCTKDREDGYN GGVFDYWGGQTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
454	ATX-P-564	HC IgG1 Fc - 核苷酸	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATACCATGAAC GGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGTATCCATTAGTAGT AGTAGTAGTTACACATACTACGCAGACTCAGTGAGGGGCCGATTACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAGCAGCCTGAGAGCCG AGGACACAGCTGTGTATTACTGTGCGAGATCGGCGAGTATAGCAGCTGGGATG GACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGG GCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAG CCGCCCTGGGTGCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGT TGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCTGCCGTCCTGCA ATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGC TGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAA GTGGATAAACCGGTAGAACCAGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCGCC ATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGA AGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCTGT GTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGG TGTAAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGA CCTATCGTGTCTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGC AAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGCCCAATCGAGAA AACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTC CGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTT AAAGGTTTTATCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCC GGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTT TTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTA TTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATC TCTTAGTCTTTCACCGGT

455	ATX-P- 568	HC IgG1 Fc - 核苷酸	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCCCCTTTAGCAGCTATGTCATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATAAGTGTT AGTGGTGGTAGTACATTCTACGCAGACTCCGTGAGGGGCCGGTTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAGTGACAGCCTGCGAGCCG AGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGATGGTTTGGCAGTGGCTGGTTTT GACCACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGG GCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAG CCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGT TGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTTGCA ATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGC TGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAA GTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCGCC ATGCCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGA AGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTG GTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGG TGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGA CCTATCGTGTCTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGC AAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAA AACCATTTCGAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTC CGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGCTGGTT AAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCC GGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTT TTCTGTATAGCAAACGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTA TTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATC TCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	--

456	ATX-P- 574	HC IgG1 Fc - 核苷酸	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCGGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTACCTTTAGTAGCTATGCCATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATTAGTGGT AGTGGTGGTACCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTC CAGAGACGATTCCAAGAAGACACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGTATATTATTGTGCGAAAAGGGTGACTACGGGGACTACATG GACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGG GCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAG CCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGT TGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTTGCA ATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCAAAGTTCATCGC TGGGCACTCAGACGTATATTGTGAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAA GTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCGCC ATGCCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGA AGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCTGTG GTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGG TGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGA CCTATCGTGTCTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGC AAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAA AACCATTTCGAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTC CGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTT AAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCC GGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTT TTCTGTATAGCAAACGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTA TTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATC TCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	--

457	ATX-P- 565	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAATACCTATGGCATCCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGCAT GATGGAAGTAGTAAAACTATGTAGACTCCGTGACGGGCCGATTACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGGTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCTGTTATTACTGTGCGAGAAGGGTAAGTGAAGTACGGCTTC TACTACTACTACATGGACGTCTGGGGCAAAGGAACACGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAATCGA CCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTG TCCCAAGTTCATCGTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAA CCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAAC TCACACATGCCGCCATGCCCGGCACCTGAAGTCTTGGTGGTCCCAGCGTGT TCCTGTTCCCGCCAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAG GTGACATGTGTGCGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAA TTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGG AGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTGCTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAA GATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCC AGGTGTATACTCTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGA ATCGAACGGTCAGCCGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATA GCGACGGCTATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGG CAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCA CTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	---

458	ATX-P- 578	HC IgG1 Fc - 核苷酸	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATATAGCATGAACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGT AGTAGTAGTACCATTTTCCATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTC CAGAGACAATGCCAAGAACTCACTGTACCTGCAATGAACAGCCTGAGAGACG AGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGAAGTGGAACTACTACTACATG GACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGG GCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAG CCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGT TGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTTGCA ATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGC TGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAA GTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCGCC ATGCCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGA AGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCTGTG GTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGG TGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGA CCTATCGTGTCTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGC AAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAA AACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTC CGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTT AAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCC GGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTT TTCTGTATAGCAAACGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTA TTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATC TCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	---

459	ATX-P- 569	HC IgG1 Fc - 核苷酸	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGCACAGTTTGGCAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCATGCACT GGCTCCGGCAAGCTCCAGGGATGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGG AATAGCGGGAGCATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCGC CAGAGACAACGCCAAGAAGTCCGTGCATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTG AGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCAAAAGATATAGGAAATGGATATACGAAG GGTGATGTTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGC TAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCT CGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCA GTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCC TGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCC CAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAAACCT TCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCA CACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAAGTGTGGTGGTCCCAGCGTGTTC TGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTG ACATGTGTCTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTG GTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGC AGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGAT TGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGC CCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGG TGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTT ACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATC GAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCTGGATAGCG ACGGCTCATTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGGCAG CAGGGCAATGTATTCAAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTA CACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	---

460	ATX-P- 576	HC IgG1 Fc - 核苷酸	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGATTACATTTGATGATTATGAAATGCACT GGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGATATTAGTCGG AACAGTGGTAGAATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATTTTC CAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTATCTACAAATGAACAGTCTGAGAGCTG AGGACACGGCCTTGATTACTGTGCAAAAGATATTTGGGGATCGGGGTACTTT GACTATTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGG GCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAG CCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGT TGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTTGCA ATCATCGGGCTTGATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGC TGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAA GTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCGCC ATGCCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGA AGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCTGTG GTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGG TGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGA CCTATCGTGTCTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGC AAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAA AACCATTTCGAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTC CGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTT AAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCC GGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTT TTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTA TTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATC TCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	---

461	ATX-P- 588	HC IgG1 Fc - 核苷酸	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCTTGGTACAACCTGGCAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGAAGATTATGCCATGCACT GGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGG AATAGTGGTAGCATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAAATCCCTGTATCTGCAAAATGAACAGTCTGAGAGCTG AGGACACGGCCTTATATTACTGTACAAAAGATAGAGATGATGGCTACAACTAT GCGGGGTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACTGTCTCCTCAGC TAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCT CGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCA GTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCC TGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCC CAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCT TCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCA CACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAAGTGTGGTGGTCCCAGCGTGTTC TGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTG ACATGTGTCTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTG GTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGC AGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGAT TGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGC CCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGG TGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTT ACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATC GAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCTGGATAGCG ACGGCTCATTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAG CAGGGCAATGTATTCAAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTA CACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	--

462	ATX-P- 596	HC IgG1 Fc - 核苷酸	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGGTTCAGTTTTGATGATTATGCCATGCACT GGGTCCGGCAAGTCCAGGGAAGGGCCTGGAATGGGTCTCAGGTATTAGTTGG ACTGGTGGTAGCGTAGGCTATGCGGACCCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAATCCCTGTATCTGCAAAATGAACAGTCTGAGACCTG AGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCAAAAGATATGGGAGACGGGTATAGCAGA AACTGGCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGC TAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCT CGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCA GTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCC TGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCC CAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCT TCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCA CACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAAGTGTGGTGGTCCCAGCGTGTTC TGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTG ACATGTGTCTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTG GTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGC AGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGAT TGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGC CCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGG TGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTT ACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATC GAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCTGGATAGCG ACGGCTCATTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAG CAGGGCAATGTATTAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTA CACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	--

463	ATX-P-600	HC IgG1 Fc - 核苷酸	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCATGCACT GGGTCCGGCAAGTTCAGGGAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGG AGTGGTGGCAGCATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTC CAGAGACAACTCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAAATGAACAGTCTGAGAGCTG AGGACACGGCCTTGATTACTGTACAAAAGATAGAGAAGATGGATACAACTAT GGGGGGGTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGC TAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCT CGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCA GTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCC TGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCC CAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAAACCT TCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCA CACATGCCCCCATGCCCCGCACCTGAAGTGTGGTGGTCCCAGCGTGTTC TGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTG ACATGTGTCTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTG GTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGC AGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGAT TGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGC CCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGG TGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTT ACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATC GAACGGTCAGCCGGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCTGGATAGCG ACGGCTCATTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAG CAGGGCAATGTATTCAAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTA CACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGT
464	ATX-P-564	LC κ	DIVMTQSPSLPVPTEGEPASISCRSSQSLHSTGYNFLDWYLQKPLSPQLLI YLASNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
465	ATX-P-568	LC κ	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISTWLAWYQQKPGKAPKLLIHKASG LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYNSFSLIFGGGTRVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
466	ATX-P-574	LC κ	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGITTWLAWYQQKPGKAPKLLIFGASS LESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPWTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
467	ATX-P-565	LC κ	DIVMTQSPSLPVPTEGEPASISCRSSQRLHSSGYNFLDWYLQKPGQSPQLLI YLGSSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPPTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC

468	ATX-P-578	LC κ	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSVNSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASN LEGGVPSSFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDTSWTFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
469	ATX-P-569	LC κ	DIQMTQSPSTLSASVGDSTITCRASQNIITWLAWYQQKPGKAPNLLIYKASS LESGVPSRFSFGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYSSYSYTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
470	ATX-P-576	LC κ	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRTSQGIRNWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQTGGPSRFSFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
471	ATX-P-588	LC κ	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSFGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSTFGPGTKVDIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
472	ATX-P-596	LC κ	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLL IYWASTRESGVPRFSFGSGSGTDFTLTISSLQAEDEVAVYYCQQYGSMPYTFG QGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
473	ATX-P-600	LC κ	EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCRASQNVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS NRATDIPDRFSFGSGSGTDFTLTISGLEPEDFVYYCQQYGSSTYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
474	ATX-P-564	LC κ - 核苷酸	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTACCCCTGGAGAGCC GGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTACTGGATACA ACTTTTGGATTGTTACCTGCAGAAGCCAGGGCTGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTTGGCTTCTAATCGGGCTCCGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGG ATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTG GGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAACTCCGTACACTTTTGGCCAGGGG ACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTATCTTTCC GCCGCTGACGAGCAGTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGA ATAATTTTATCCGCTGAGGCTAAAGTACAATGAAAAGTCGACAATGCTTTG CAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCAC ATATTCAGCTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATA AAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAA TCGTTTAACCGCGGTGAGTGT

475	ATX-P-568	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCCTCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGCCAGAGTATTAGTACCTGGTTGGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCCATAAGGCGTCTGGT TTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCC AACAGTATAATAGTTTTTCTCTCATTTTCGGCGGAGGGACCAGGTGGAGATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
476	ATX-P-574	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGTATTACCACCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTTTGGTGCATCTAGT TTGGAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTC AACAGGCTAACAGTTTCCCGTGGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
477	ATX-P-565	LC κ - 核苷酸	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCC GGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGCGCCTCCTGCATAGTAGTGGATACA ATTATTTGGATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGACAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTTGGGTCTAGTCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGG ATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGGTGGAGGCTGAGGATGTTG GGGTTTATTACTGCATGCAAGGTCTACAACTCCTCCGACGTTCCGCCAAGGG ACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTTATCTTTCC GCCGTCTGACGAGCAGTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGA ATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTG CAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCAC ATATTCACCTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATA AAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAA TCGTTTAACCGCGGTGAGTGT

478	ATX-P-578	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCAGTTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTAATAGCTGGTTGGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAACTCCTGATCTATAAGGCGTCTAAT TTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCC AACAATATGATACTTCTTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA CGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTT AAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTGCCTGCTGAATAATTTTATCCGCGTG AGGCTAAAGTACAATGGAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAG GAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACCTCAGCTCCAC CCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGG TGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAG TGT
479	ATX-P-569	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG CGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAATATTATTACCTGGTTGGCTTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAACCTCCTGATCTATAAGGCGTCTAGT TTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCC AACAGTATAGTAGTTATTCGTACACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTGCCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTC CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACCTCAGCTC CACCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
480	ATX-P-576	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGACGAGTCAGGGTATTAGAACTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAACTGGGGGCCCATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTC AACAGGCTAACAGTTTCCGTACACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTC CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACCTCAGCTC CACCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT

481	ATX-P-588	LC κ - 核苷酸	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTC AGCAGTATGGTAGCTCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA CGTACGGTAGCTGCCCCCTCAGTTTTTATCTTTCGGCCGTCTGACGAGCAGTT AAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTGCCTGCTGAATAATTTTATCCGCGTG AGGCTAAAGTACAATGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAG GAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTTCACTCAGCTCCAC CCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGG TGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAG TGT
482	ATX-P-596	LC κ - 核苷酸	GACATCGTGATGACTCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATA AGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGTGCTC ATTTACTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCACTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATG TGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTACCCATGTACACTTTTGGC CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTTAT CTTCCGCGTCTGACGAGCAGTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCC TGCTGAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGAAAGTCGACAAT GCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGA TTCCACATATTTCACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAA AACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTC ACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
483	ATX-P-600	LC κ - 核苷酸	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAATGTTAGGGGCAGCTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATATATGGTGCATCC AACAGGGCCACTGACATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCGGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGTAGTGTATTACT GTCAGCAGTATGGTAGTTCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAGATC AAACGTACGGTAGCTGCCCCCTCAGTTTTTATCTTTCGGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTC CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTTCACTCAGCTC CACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT

484	ATX-P-571	HC IgG1 Fc	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSRNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIY HGGTTNYPNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGGLRLGEL SPNAFDIWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
485	ATX-P-577	HC IgG1 Fc	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSSNWWTWVRQPPGKGLEWIGETY HDGSTNYPNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCLEFYFDYWGQ GTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MEALHNHYTQKSLSLSPG
486	ATX-P-579	HC IgG1 Fc	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGASISTSNWWTWVRQPPGKGLEWIGEIY HDGSTNYPSPSLQSRVTISVDKSKNQFSLTLTSVTAADTAIYYCGDFYIDVWGN GTTTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MEALHNHYTQKSLSLSPG
487	ATX-P-580	HC IgG1 Fc	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISTSDWWTWVRQPPGKGLEWIGEIY HSGSTNYPNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCADWYFDLWGR GTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MEALHNHYTQKSLSLSPG
488	ATX-P-582	HC IgG1 Fc	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISISKWWSWVRQPPGKGLEWIGEIY HTGSTNYHPSLKSRVTISVDKSKNQFYCLKNSVTAADTAVYYCARDELRLGEL SPSLDIWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

489	ATX-P-598	HC IgG1 Fc	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSSNWWSWVRQSPGKGLEWIGEIY HSGTTNYPNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSATAADTAVYYCARDRLRLGES SSDVFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
490	ATX-P-603	HC IgG1 Fc	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIY HTGSTNKNPSLKSRVTISLDKSKNQFSLRLRSVTDADTAVYYCARDQYTGSPR DAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
491	ATX-P-608	HC IgG1 Fc	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSSNWWSWVRQSPGKGLEWIGEIY HTGSTNKKPSLKSRVVISVDKSKNQFSLKLISVNAADTAIYYCARDREGGTTE AFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
492	ATX-P-609	HC IgG1 Fc	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIY HSGSTNYPNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARDQLSSGPT DAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
493	ATX-P-563	HC IgG1 Fc	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCTVSGGSISSHYWSWIRQPPGKGLEWIGYIFY SGNINYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLRSVTTADTAVYYCARDRGGSYSYH FDCWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

494	ATX-P-570	HC IgG1 Fc	QVQLQESGPGLVKPSSETMSLTCTVSGGSFTGYYSWIRQPPGKLEWIGYVHY SGGTKSNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARERYEWNYSYF DYWGGGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
495	ATX-P-571	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCCT GTCCCTCACCTGTGCTGTCTCGGGTGGCTCCATCAGTAGTCGTAACCTGGTGGA GTTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCTAT CATGGTGGGACCACCAACTACAACCCGTCCCTTAAGAGTCGAGTCACCATATC AGTAGACAAGTCCAAGAACCAATTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCG CGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGATTACGTTTGGGGGAGTTA TCGCCTAATGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTC AGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGA CCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTGCTTGTAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTG TCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAA CCTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAAC TCACACATGCCGCCATGCCCGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGT TCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAG GTGACATGTGTGCTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAA TTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGG AGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAA GATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCC AGGTGTATACTCTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGA ATCGAACGGTCAGCCGAGAAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATA GCGACGGCTCATTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCACGGTGG CAGCAGGGCAATGTATTCAAGTGTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCA CTACACGCAGAAATCTCTAGTCTTTCACCCGGT

496	ATX-P- 577	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCCT GTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAACTGGTGGA CTTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAACCTAT CATGATGGGAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATTTTC AGTAGACAAGTCCAAGAACCAATTCTCCCTGAAACTGAGTTCTGTGACCGCCG CGGACACGGCCGTGATTACTGTTTGAATTCTACTTTGACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGCCTTCTGTATTTC CTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCC TTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCG CTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTGCAATCATCGGGCTTGTA TAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGTGGGCACTCAGACGT ATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTA GAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGA ACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTC TAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCAC GAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAA TGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTA GCGTTCTGACCGTCCTTACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGC AAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGC CAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGG AAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCT AGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGAGAATAATTATAA AACAACGCCACCCGTCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTCTGTATAGCAAAC TGA CTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCA GTTGTCTCGTT ATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACC CGGT
-----	---------------	---------------------	--

497	ATX-P-579	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCCT GTCCCTCACCTGCGCTGTGTCTGGTGCCTCCATCAGCACAAGTAATTGGTGGA CTTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTGAAATCTAT CATGATGGGAGCACCAACTACAGCCCGTCCCTCCAGAGTCGAGTCACCATATC AGTAGACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGACGCTGACCTCTGTGACCGCCG CGGACACGGCCATTTATTATTGTGGTGACTTCTACATAGACGTCTGGGGCAAC GGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTC CTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCC TTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCG CTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTGCAATCATCGGGCTTGTA TAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGTGGGCACTCAGACGT ATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTA GAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGA ACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTC TAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCAC GAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAA TGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTA GCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGC AAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGC CAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGG AAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCT AGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGAGAATAATTATAA AACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTCTGTATAGCAAAC TGA CTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCA GTTGTCTCGTT ATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACC CGGT
-----	-----------	---------------------	--

498	ATX-P- 580	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCCT GTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCACTAGTGACTGGTGGA CTTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCTAT CATAGTGGGAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC AGTAGACAAATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCG CGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGACTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGT GGCACCTGGTCACTGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTC CTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCC TTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCG CTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTGCAATCATCGGGCTTGTA TAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGTGGGCACTCAGACGT ATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTA GAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGA ACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTC TAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCAC GAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAA TGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTA GCGTTCTGACCGTCCTTACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGC AAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGC CAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTCGCGCTTCTCGTGAGG AAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCT AGCGATATTGCTGTGTAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGAGAATAATTATAA AACAACGCCACCCGTCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTCTGTATAGCAAAC TGA CTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCA GTTGCTCCGTT ATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACC CGGT
-----	---------------	---------------------	---

499	ATX-P-582	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCT GTCCCTCACCTGCGCTGTGTCTGGTGGCTCCATCAGCATTAGTAAATGGTGA GTTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGGAAATCTAT CATACTGGGAGCACCAACTACCACCGTCCCTCAAGAGCCGAGTCACCATATC AGTAGACAAGTCCAAGAACCAATTCTACCTGAAGCTGAACTCTGTGACCGCCG CGGACACGGCGTATATTACTGTGCGAGAGATGAATTACGGTTGGGGGAGTTA TCGCCCTCTCTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGC TAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCT CGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCA GTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCC TGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCC CAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCT TCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCA CACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAAGTGTGGTGGTCCCAGCGTGTTC TGTCCCCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTG ACATGTGTCTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTG GTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGC AGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGAT TGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGC CCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGG TGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTT ACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATC GAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCGTCTGGATAGCG ACGGCTCATTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAG CAGGGCAATGTATTCAAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTA CACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	-----------	---------------------	---

500	ATX-P-598	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCCT GTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAACTGGTGGA GTTGGGTCCGCCAGTCCCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATTGGGGAAATCTAT CATAGTGGGACCACCAACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC AGTAGACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGCGACCGCCG CGGACACGGCGTGTATTATTGTGCGAGAGATAGATTACGTTTGGGGAGTCA TCGTCCGATGTTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTC AGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGA CCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTG TCCCAAGTTCATCGTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAA CCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAAC TCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGT TCCTGTTCCCGCCAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAG GTGACATGTGTGCTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAA TTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGG AGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAA GATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCAATCGAGAAAACCATTTCGAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCC AGGTGTATACTCTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGA ATCGAACGGTCAGCCGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATA GCGACGGCTATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGG CAGCAGGGCAATGTATTCAAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCA CTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	-----------	---------------------	---

501	ATX-P-603	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCCT GTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCGGTAGTCACTGGTGGA GTTGGTTCCGCCAGCCCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCTAT CATACTGGGAGCACCAACAAAAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACTATCTC ATTAGACAAGTCCAAGAATCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGGTCTGTGACCGACG CGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCAGTATACTGGGAGCCCAAGG GATGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCAGCTAG CACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGG GAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTT ACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGC CGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCAA GTTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCA AATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAAATCGTGTGATAAACTCACAC ATGCCCCGATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCTCTGT TCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACA TGTGTCGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTA TGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGT ACGCCTCGACCTATCGTGTCTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGATTGG CTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCGGCCCC AATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGT ATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACG TGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAA CGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACG GCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAG GGCAATGTATTCAAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACAC GCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	-----------	---------------------	---

502	ATX-P-608	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCCT GTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAACTGGTGA GTTGGGTCCGCCAGTCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCTAT CATACTGGGAGCACCAACAAAAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCATCATATC AGTAGACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAACTGATCTCTGTGAACGCCG CGGACACGGCCATATATTACTGTGCGAGAGATCGGGAAGGGGAACTACTGAA GCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCAC TAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAG GGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACC GTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGT CCTGCAATCATCGGGCTTGATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTT CATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAAT ACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATG CCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCC CGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGT GTCGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGT TGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACG CCTCGACCTATCGTGTGCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTT AACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAAT CGAGAAAACCATTTCGAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATA CTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGT CTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGG TCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCTGGATAGCGACGGCT CATTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGC AATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCA GAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	-----------	---------------------	---

503	ATX-P- 609	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCCT GTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAACTGGTGGA GTTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCTAT CATAGTGGGAGCACCAACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC AGTAGACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACCGCCG CGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGATCAACTAAGTAGCGGACCTACG GATGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCTAG CACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGG GAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTT ACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGC CGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCAA GTTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTGCAATGTGAACCACAAACCTTCA AATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAAATCGTGTGATAAACTCACAC ATGCCCCGCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCTGT TCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACA TGTGTCGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTA TGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGT ACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGATTGG CTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCGGCCCC AATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGT ATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACG TGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAA CGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACG GCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAG GGCAATGTATTCAAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACAC GCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	---

504	ATX-P-563	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGATGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTCACTACTGGAGCT GGATCCGGCAACCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGATATATCTTTTAC AGTGGGAACATAAATTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGT AGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACCACTGCGG ACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGATCGAGGTGGGAGCTATTTCGTACCAC TTTGACTGCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAA AGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGA CAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTA AGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCT GCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCAT CGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACA AAAGTGGATAAACGCGTAGAACCAGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCC GCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGC CGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTC GTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGA TGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCT CGACCTATCGTGTCTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAAC GGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGA GAAAACCATTTCGAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTC TTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTG GTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCA GCCGGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCTGGATAGCGACGGTCAT TTTTTCTGTATAGCAAACGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAAT GTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAA ATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	-----------	---------------------	---

505	ATX-P-570	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACTATGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCTTCACTGGATACTACTGGAGTTGGATCCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGATATGTCCATTACAGTGGGGGACCAAAAGCAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTTTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGAGGTATGAGTGGAACCTCTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAACTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCGTGTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTGTCGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCTAGCGATATTGCTGTGTAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCGTCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTCCTGTATAGCAAACGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTAGTCTTTCACCCGGT
506	ATX-P-571	LC κ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKVLIIYAASSLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQETYSVPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
507	ATX-P-577	LC κ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNDLGWYQQKPKGVPKRLIIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFASYICLYNNYPFTLPGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
508	ATX-P-579	LC κ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRKDLGWYQQKPKAPKRLIYTASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYNNYPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
509	ATX-P-580	LC κ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIKNDLGWYQQKPKAPKRLIIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLAISLQPEDFATYYCLHFNSTYPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

510	ATX-P-582	LC κ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNNYLNWFRQKPGKAPKLLIFAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
511	ATX-P-598	LC κ	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPELL IYWASTRESGVPRFSGSGSGTDFLTITSSLAEDMAVYYCQQFYNTPTFTGQ GTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
512	ATX-P-603	LC κ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPLTFGGGKVEI IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
513	ATX-P-608	LC κ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPVRFSGSGSGTQFTLTITSLQSEDFAVYYCQQYDNWRTFGGTRLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
514	ATX-P-609	LC κ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPVRFSGSGSGTQFTLTITSLQSEDFAVYYCQQYDNWRTFGGTRLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
515	ATX-P-563	LC κ	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQSFAGLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS LQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
516	ATX-P-570	LC κ	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYHQKPGQPPKLL IYWASTRESGVPRFSGSGSGTDFLTITSLQAEDVAVYYCQQYYSPRTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC

517	ATX-P-571	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGGTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAGAGTGGGATCCCATCACGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AAGAGACTTACAGTGTTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
518	ATX-P-577	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGTCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCTAGT TTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACAATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTGCAAGTTATTACTGTC TACAGTATAATAATTATCCATTCACTCTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
519	ATX-P-579	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAAAGATTTAGGCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCGCCTGATCTATACTGCATCCACT TTACAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACAATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC TACAGTATAATAATTACCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT

520	ATX-P-580	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTGTGCGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCGCAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC TACACTTTAATAGTTACCCATTCACCTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCAGTCAGCTC CACCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
521	ATX-P-582	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTAACAACTATTTAAATTGGT TCCGGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTTTGCTGCATCCAGT TTACAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGTGGCAGTGAATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAGGATTTTTCGCACTTACTACTGTC AACAGAGTTACAGTACCCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGTGGAGATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCAGTCAGCTC CACCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
522	ATX-P-598	LC κ - 核苷酸	GACATCGTGATGACTCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATA AGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTGAGCTGCTC ATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCACTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATA TGGCAGTTTATTACTGTCAACAATTTTATAATACTCCGTACACTTTTGGCCAG GGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCCTCAGTTTTATCTT TCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTG TGAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCT TTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATT CACATATTCAGTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAAC ATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACA AAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT

523	ATX-P-603	LC κ - 核苷酸	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCATTATGGTAACTACCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG ATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCCTCAGTTTTTATCTTCCGCCGTCTGACGA GCAGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGTGAATAATTTTTATC CGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTGCAGTCGGGAAAT TCACAGGAAAGTGTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAG CTCCACCCTTCACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCAT GTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGC GGTGAGTGT
524	ATX-P-608	LC κ - 核苷酸	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGTCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACACAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTATTGTC AGCAATATGATAACTGGCGGACGTTCCGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA CGTACGGTAGCTGCCCCCTCAGTTTTTATCTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTT AAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGTGAATAATTTTTATCCGCGTG AGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAG GAAAGTGTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGTCCAC CCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGG TGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAG TGT
525	ATX-P-609	LC κ - 核苷酸	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGTCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACACAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTATTGTC AGCAATATGATAACTGGCGGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGCTGGAAATCAAA CGTACGGTAGCTGCCCCCTCAGTTTTTATCTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTT AAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGTGAATAATTTTTATCCGCGTG AGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAG GAAAGTGTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGTCCAC CCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGG TGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGTGAG TGT

526	ATX-P-563	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTGCGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGAGTTTGGCGGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATATATGCTGCATCCACT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTC AACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTAAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
527	ATX-P-570	LC κ - 核苷酸	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGTCAGAGTGTTTTATACAGTCCAACAATA AGAATTACTTAGCTTGGTACCACCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGTGCTC ATTTACTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCACTGGCAG CGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATG TGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATACTATAGTAGTCTCGGACGTTCCGCCAA GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCCTCAGTTTTTATCTT TCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGC TGAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCT TTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTC CACATATTCACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAAC ATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACA AAATCGTTTAACCGCGTGAGTGT
528	ATX-P-560	HC IgG1 Fc	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNTAAWNWIRQSPSRGLEWLGRT YYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLSSVTPQDTAIYYCASDNWNN GGPGFDPWQGGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
529	ATX-P-561	HC IgG1 Fc	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRT YYRSKWYNGYAVSMKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAMYYCAREGVGA TTGFDYWQGGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHK SNTKVDKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

530	ATX-P-562	HC IgG1 Fc	QVQLQQSGPGLVKSSQTLSTCAISGDTVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTFYRSRWSAAYAASVSSRITINPDTSKNQFSLQLTSVTPADTAVYYCAREGVGSSTGFDYWGGQTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
531	ATX-P-566	HC IgG1 Fc	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWFNNYSVSVKSRIAINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDLGELLDWYFDLWGRGTLTVTSSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
532	ATX-P-572	HC IgG1 Fc	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWGMTYYRSKWYSVFAVSVKSRIITINTDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREGGIVGATPFDYWGQTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
533	ATX-P-573	HC IgG1 Fc	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKLYSDYAVSVKSRIITINPDTSRNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREGGYTYGYDYWGQTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
534	ATX-P-581	HC IgG1 Fc	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNNAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNAYAVSVKSRIIINPDTSRNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREGGYIYGLDQWGQTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

535	ATX-P-587	HC IgG1 Fc	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKT YYSKWKYNYALSVKSRITINPDTSKNQFSLHLNSVTPEDTAVYYCARDGDYY LPSPFDLWGHGTMVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
536	ATX-P-592	HC IgG1 Fc	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGR YYSKWKYSDYPLSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDSGIV ETTPFDYWGGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
537	ATX-P-594	HC IgG1 Fc	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSASWNWIRQSPSRGLEWLGT YYSKWKFNVAVSVKSRITINPDTSKNQFSLHLNSVTPEDTAIFYCTRDRGDL LHWYFDLWGRGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
538	ATX-P-595	HC IgG1 Fc	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGR YYSKWKFNDAVSVKSRITINPDTSKNQFSLHLNSVTPEDTAVYYCAREPGIV APGPFDYWGQTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
539	ATX-P-604	HC IgG1 Fc	QVQLQQSGPGLVKPTQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGR YYSKWKFNDAVSVKSRITINPDASKNQFSLHLKSVTDEDTAVYYCATDRGEL LHWYFDLWGRGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

540	ATX-P-610	HC IgG1 Fc	QVQLQQSGPGLVKSSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGR YYSKWKYNDYALSVKSRIIIKSDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREPGIA APGPFDYWGQGSLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
541	ATX-P-560	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCT CTCACTCACCTGTGCCATTTCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACACTGTGCTT GGAAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACA TACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTGAAT AACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGTTGAGCTCTG TGAATCCCCAGGACACGGCTATATATTACTGTGCGAGCGATAACTGGAACAAC GGAGGCCCTGGGTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGA CCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTGCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTG TCCCAAGTTATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTGCAATGTGAACCACAAA CCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCAGAAATCGTGTGATAAAAC TCACACATGCCGCCATGCCCGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGT TCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAG GTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAA TTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGG AGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAA GATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCC AGGTGTATACTCTTCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGA ATCGAACGGTCAGCCGAGAAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATA GCGACGGCTATTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCACGGTGG CAGCAGGGCAATGTATTGAGTGTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCA CTACACGCAGAAATCTCTAGTCTTTCACCCGGT

542	ATX-P- 561	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCT CTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTT GGAAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACA TACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGGTTATGCAGTCTCTATGAAAAGTCGAAT AACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTG TGACTCCCGAGGACACGGCTATGTATTATTGTGCAAGAGAGGGAGTGGGAGCT ACTACAGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGC TAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCT CGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCA GTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCC TGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCC CAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAAACCT TCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCA CACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAAGTGTGGTGGTCCCAGCGTGTTC TGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTG ACATGTGTCTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTG GTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGC AGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGAT TGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGC CCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGG TGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTT ACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATC GAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCTGGATAGCG ACGGCTCATTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAG CAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTA CACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	---

543	ATX-P- 562	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGTCCTCGCAGACCCT CTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGACACTGTCTCTAGTAATAGTGCTGCTT GGAAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACA TTCTATAGGTCCAGGTGGTCTGTGCTTATGCAGCGTCTGTGAGTAGTCGAAT AACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGCTGACCTCTG TGACTCCCGCGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGAGGGAGTAGGATCT TCTACAGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGC TAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCT CGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCA GTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCC TGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCC CAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCT TCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCA CACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAAGTGTGGTGGTCCCAGCGTGTTC TGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTG ACATGTGTCTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTG GTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGC AGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGAT TGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGC CCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGG TGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTT ACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATC GAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCTGGATAGCG ACGGCTCATTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAG CAGGGCAATGTATTCAAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTA CACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTACCCGGT
-----	---------------	---------------------	--

544	ATX-P- 566	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCT CTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTT GGAAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACA TACTACAGGTCCAAGTGGTTTAATAATTATTCAGTTTCTGTGAAAAGTCGAAT AGCCATTAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTTCAACTGAACTCTG TGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGATCTGGGGGAGTTA CTTGACTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCCTGGTCACTGTCTCCGC AGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGA CCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTG TCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAA CCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAAC TCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGT TCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAG GTGACATGTGTGCGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAA TTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGG AGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTGCTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAA GATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCC AGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGA ATCGAACGGTCAGCCGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATA GCGACGGCTATTTTTTCTGTATAGCAAACGACTGTAGATAAAATCACGGTGG CAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCA CTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	---

545	ATX-P-572	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCT CTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTT GGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAATGACA TACTACAGGTCCAAGTGGTATAGTGTGTTTGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAAT AACCATCAATACAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTG TGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGAGGGGGTATAGTG GGAGCCACCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTTC AGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCGTCCAGCAAATCGA CCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTG TCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAA CCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAAC TCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGT TCCTGTTCCCGCCAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAG GTGACATGTGTGCGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAA TTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGG AGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTGCGTGAAGGTTCTGACCGTCTTCACCAA GATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCAATCGAGAAAACCATTTCGAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCC AGGTGTATACTCTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGA ATCGAACGGTCAGCCGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATA GCGACGGCTATTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGG CAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCA CTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	-----------	---------------------	--

546	ATX-P-573	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCT CTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTT GGAAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGCAGGACA TACTACAGGTCCAAGTTGTATAGTGATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAAT AACCATCAACCCAGACACATCCAGGAACCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTG TGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGAGGGGGATACACC TATGGTTATGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAG CACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGG GAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTT ACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACAGTTTCCTGC CGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAA GTTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCA AATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAAATCGTGTGATAAACTCACAC ATGCCCCGCATGCCCCGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCTCTGT TCCCCCGGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACA TGTGTCGTGGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTA TGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGT ACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGATTGG CTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCC AATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGT ATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACG TGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAA CGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACG GCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAG GGCAATGTATTCAAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACAC GCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	-----------	---------------------	--

547	ATX-P- 581	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCT CTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGTCTCTAGCAACAATGCTGCTT GGAAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACG TACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGCTTATGCAGTTTCTGTGAAAAGTCGAAT TATCATCAATCCAGACACATCCAGGAACCAGTTCTCCCTGCAACTGAACTCTG TGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGAGGGTGGATACATC TATGGTCTTGACCAATGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAG CACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGG GAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTT ACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGC CGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAA GTTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCA AATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAAATCGTGTGATAAACTCACAC ATGCCCCGCATGCCCCGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGT TCCCCCGGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACA TGTGTCGTGGTTGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTA TGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGT ACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAAGATTGG CTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCC AATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGT ATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACG TGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAA CGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACG GCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAG GGCAATGTATTCAAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACAC GCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	---

548	ATX-P- 587	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCGGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCT CTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTT GGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAAGACA TACTACAGGTCCAAGTGGTATAATTATTATGCACTATCTGTGAAAAGTCGAAT AACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCACCTGAACCTCTG TGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGACGGTGACTACTAC CTTCCTCTCCTTTTGATCTCTGGGGCCACGGGACAATGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCGTCCAGCAAATCGA CCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTG TCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAA CCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAAC TCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGT TCCTGTTCCCGCCAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAG GTGACATGTGTGCGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAA TTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGG AGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTGCGTGAAGCTTCTGACCGTCTTCACCAA GATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCAATCGAGAAAACCATTTCGAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCC AGGTGTATACTCTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGA ATCGAACGGTCAGCCGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATA GCGACGGCTATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGG CAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCA CTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	--

549	ATX-P- 592	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCT CTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTT GGAAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACA TACTACAGGTCCAAGTGGTATAGTGATTATCCACTATCTGTGAAAAGTCGAAT AACCATCAACCCCGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTG TGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGACTCCGGTATAGTT GAAACCACGCCCTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCGTCCAGCAAATCGA CCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTG TCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAA CCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAAC TCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGT TCCTGTTCCCGCCAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAG GTGACATGTGTGCGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAA TTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGG AGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTGCTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAA GATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCAATCGAGAAAACCATTTCGAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCC AGGTGTATACTCTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGA ATCGAACGGTCAGCCGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATA GCGACGGCTATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGG CAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCA CTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	---

550	ATX-P- 594	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCT CTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGTCTCTAGTAACAGTGCTTCTT GGAAGTGGATCAGGCAGTCCCCTTCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAACGACA TACTACAGGTCCAAGTGGTTAATGTTTATGCAGTCTCTGTGAAAAGTCGAAT AACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAATTCTCCCTGCACCTGAACTCTG TGACTCCCGAGGACACGGCTATATATTTCTGTACAAGAGATCGGGGGACCTA CTCCACTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCCTGGTCACTGTCTCCTC AGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGA CCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTG TCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAA CCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAAC TCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGT TCCTGTTCCCGCCAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAG GTGACATGTGTGCGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAA TTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGG AGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTGCTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAA GATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCC AGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGA ATCGAACGGTCAGCCGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATA GCGACGGCTATTTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGG CAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCA CTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	--

551	ATX-P- 595	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCGGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCT CTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTT GGAAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACA TACTACAGGTCCAAGTGGTTAATGATTATGCACTATCTGTGAAAAGTCGAAT AACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCACCTGAACCTCTG TGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGAACCTGGTATAGTA GCACCTGGCCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGA CCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTG TCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAA CCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAAC TCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGT TCCTGTTCCCGCCAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAG GTGACATGTGTGCGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAA TTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGG AGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTGCTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAA GATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCAATCGAGAAAACCATTTCGAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCC AGGTGTATACTCTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGA ATCGAACGGTCAGCCGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATA GCGACGGCTATTTTTTCTGTATAGCAAACGACTGTAGATAAATCACGGTGG CAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCA CTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	---------------	---------------------	---

552	ATX-P-604	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCACGCAGACCCT CTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCAT GGAAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGGAGGACA TACTACAGGTCCAAGTGGTTAATGGTTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAAT AACCATCAACCCCGACGCATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCACCTGAAGTCTG TGACTGACGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCAACAGATCGGGGGAACTC CTCCACTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCCTGGTCACCGTCTCTTC AGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGA CCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTAAGATTATTTCCCTGAG CCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTG TCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTGCAATGTGAACCACAAA CCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCAGAAATCGTGTGATAAAAC TCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGT TCCTGTTCCCGCCAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAG GTGACATGTGTGCGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAA TTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGG AGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTGCTGAGCGTTCTGACCGTCTTCACCAA GATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCC GGCCCAATCGAGAAAACCATTTCAGGCAAGGTCAACCAAGAGAACCCC AGGTGTATACTCTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGA ATCGAACGGTCAGCCGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATA GCGACGGCTATTTTTTCTGTATAGCAAATGACTGTAGATAAATCACGGTGG CAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCA CTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
-----	-----------	---------------------	--

553	ATX-P-610	HC IgG1 Fc - 核苷酸	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGTCCTCGCAGACCCTCTCAATCACCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCACTATCTGTGAAAAGTCGAATAATCATCAAGTCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGTTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTACTACTGTGCAAGAGAACCGGGTATAGCAGCCTGGTCCATTTGACTACTGGGGCCAGGGATCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTGCGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTGCGTGAAGCTTCTGACCGTCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGAAGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGCAATGTATTCAAGTGGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
554	ATX-P-560	LC κ	DIQMTQSPSSVSTSVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLISAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISTLQPEDFASYCQQANSFPPTFGQGRVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
555	ATX-P-561	LC κ	DIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
556	ATX-P-562	LC κ	DIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRASKGISIWLAWYQQKPGKAPKVLISAASSLQSGAPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
557	ATX-P-566	LC κ	EIVLTQSPGTLSPGDRATLSCRASQSVRNSYVAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIGRLEPEDFVYVYCCQYGNSTLFTGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

558	ATX-P-572	LC κ	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLL IYWASPRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYISIPRTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
559	ATX-P-573	LC κ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKVLIAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGPGTKVDI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
560	ATX-P-581	LC κ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGVNNWLAWYQQKPGKAPKLLIHAASS LLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTREI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
561	ATX-P-587	LC κ	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
562	ATX-P-592	LC κ	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLL IYWASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
563	ATX-P-594	LC κ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQSPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGRSVTFGGGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
564	ATX-P-595	LC κ	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
565	ATX-P-604	LC κ	EIVLTQSPDTLSLSPGERATLSCRASQTIRSSYLAWYQLKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLSISRLEPEDFAVYYCQQYGRSIFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
566	ATX-P-610	LC κ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNYRTPITFGQGTREI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC

567	ATX-P-560	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTACATCTGTTGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTCTGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCACCTGCAGCCTGAAGACTTTGCATCTTACTATTGTC AACAGGCTAACAGTTTCCCTCCGACGTTTCGGCCAAGGGACCAGGTGGAAATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCTTACTAGTACGAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
568	ATX-P-561	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCCTGTCTGCATCTGTCTGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAACCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAGGTGGGGTCCCATCAAGATTACAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTCAACTTACTATTGTC AACAGGCTAACAGTTTCCCTCCGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCTTACTAGTACGAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
569	ATX-P-562	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTATAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTAAGGGAATTAGCATCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGGTCTGATCTCTGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGCCCATCAAGGTTACAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTCAACTTACTATTGTC AACAGGCTAACAGTTTCCCTCCGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAGATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCTTACTAGTACGAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT

570	ATX-P-566	LC κ - 核苷酸	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGACAG AGCCACCCTCTCATGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGGAACAGTTACGTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCAGTCTCACCATCGGCAGACTGGAGCCTGAGGATTTTGTAGTGTATTATT GTCAGCAATACGGTAACTCACCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG ATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCCTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGA GCAGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGTGAATAATTTTTATC CGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTGCAGTCGGGAAAT TCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTTCACTCAG CTCCACCCTTCACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCAT GTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGC GGTGAGTGT
571	ATX-P-572	LC κ - 核苷酸	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGTCCAACAATA AGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCTGGACAGCCTCCTAAGTGCTC ATTTACTGGGCATCTCCCCGGAATCCGGGGTCCCTGACCGGTTCACTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATG TGGCAGTTTATTATTGTAGCAATATTATAGTATTCCTCGGACGTTCCGCCAA GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCCTCAGTTTTTATCTT TCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGC TGAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCT TTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTC CACATATTTCACTCAGCTCCACCCTTCACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAAC ATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACA AAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
572	ATX-P-573	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTGCGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAGGTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGGCGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTACTATTGTC AACAGGCTAACAGTTTCCCTCCCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGATATC AAACGTACGGTAGCTGCCCCCTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGTGAATAATTTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTC CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTTCACTCAGCTC CACCCTTCACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT

573	ATX-P-581	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTGTTAACAAGTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCCATGCTGCATCCAGT TTGCTAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACGCTCACCATCACCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTC AACAGGCTAACAGTTTCCCATCACCTTCGGCCAAGGGACAGACTGGAAATT AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
574	ATX-P-587	LC κ - 核苷酸	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATA AGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGTGCTC ATTTACTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGTCCCTGACCGATTCACTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATG TGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACTCCGTACACTTTTGCCAG GGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCCTCAGTTTTATCTT TCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGC TGAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCT TTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTC CACATATTCACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAAC ATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACA AAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
575	ATX-P-592	LC κ - 核苷酸	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATA AGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGTGCTC ATTTACTGGGCATCTAACCAGGAATCCGGGTCCCTGACCGATTCACTGGCTC CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATG TGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACTCCGTACACTTTTGCCAG GGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTAGCTGCCCCCTCAGTTTTATCTT TCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGC TGAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCT TTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTC CACATATTCACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAAC ATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACA AAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT

576	ATX-P-594	LC κ - 核苷酸	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAGAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGTCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAGGATTTTGCAGTATATTACT GTCAGCAGTATGGTAGGTCAGTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTC CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
577	ATX-P-595	LC κ - 核苷酸	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAGCTCCAACAATA AGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGTGCTC ATTTACTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGTCCCTGACCGATTCACTGGCAG CGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATG TGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACTCCGTACACTTTTGGCCAG GGGACCAAGCTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTATCTT TCCGCCGTCTGACGAGCAGTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGC TGAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCT TTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTC CACATATTCACTCAGCTCCACCCTTCACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAAC ATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACA AAATCGTTTAACCGCGTGAGTGT
578	ATX-P-604	LC κ - 核苷酸	GAAATAGTGCTGACTCAGTCTCCAGACACCCTATCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGACTATTAGGAGCAGCTACTTAGCCT GGTACCAGCTGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCTCCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAACAGTATGGCCGCTCAATCATTTTCGGCGGAGGGACCAAGTGGAAATC AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTC CAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT

579	ATX-P-610	LC κ - 核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AACAGAATTACAGAACCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATT AAACGTACGGTAGCTGCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCTGCTGAATAATTTTATCCGC GTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCA CAGGAAAGTGTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTCACTCAGCTC CACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCGGT GAGTGT
-----	-----------	------------	--

[0227] 人补体因子H相关蛋白4b (CFHR4b) (参见例如UniProt登录号Q92496):MLLLINV
ILTLWVSCANGQEVKPCDFPEIQHGGLYKSLRRLYFPAAAGQSYSYCDQNFVTPSGSYWDYIHCTQDGWSPTVP
CLRTCSKSDIEIENGFISESSSIYILNKEIQYKCKPGYATADGNSSGSITCLQNGWSAQPICIKFCMDPVFENSRA
KSNGMRFKLHDTLDYECYDGYEISYGNTTGSIVCGEDGWSHFPTCYNSSEKCGPPPPISNGDTSFLLKVYVPQSR
VEYQCQSYVELQGSNYVTCSNGEWSEPPRCIHPCIITEENMNKNNIQLKGKSDIKYYAKTGDTIEFMCKLGYNANT
SVLSFQAVCREGIVEYPRCE (SEQ ID NO: 580)。

[0228] 人CFHL1-Y402H-His (ATX-P-421):MYRMQLLSICIALSLALVTNSEDNCNELPPRRNTEILTGS
WSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCKRPCGHPGDTFPGTFTLTGGNVFEYGVKAVY
TCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDE
EMHCSDDGFWFSKEKPKVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEE
KSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKPCDYPDIKHGGLYHENM
RRPYFPVAVGKYYSYYCDEHFETPSGSYWDHIHCTQDGWSPAVPCLRKCYFPYLENGYNQNHGRKFVQGKSIDVAC
HPGYALPKAQTTVTCMENGWSPTPRCIRVSFTLGGG GSGLNDIFEAQKIEWHEGGGGSHHHHHH (SEQ ID NO:
581)。

[0229]

表 6：本公开的个别示例性抗体的 SEQ ID NO 的总结。

抗体名称	HCDR 1、 2、 3(aa)	LCDR 1、 2、 3(aa)	VH(aa)	VH(核 苷酸)	VL(aa)	VL(核 苷酸)	VH+恒 定区 (aa)	VH+恒 定区(核 苷酸)	VL+恒 定区 (aa)	VL+恒 定区(核 苷酸)
ATX-P-560	97,111,124	134,157,179	368	381	394	411	528	541	554	567
ATX-P-561	100,114,127	137,160,182	369	382	395	408	529	542	555	568
ATX-P-562	101,115,128	138,161,183	370	383	396	412	530	543	556	569
ATX-P-563	64,76,87	132,155,177	333	344	355	366	493	504	515	526
ATX-P-564	22,33,43	198,201,204	284	294	304	314	444	454	464	474
ATX-P-565	25,36,46	199,202,205	287	297	307	317	447	457	467	477
ATX-P-566	89,103,116	213,223,233	371	384	397	413	531	544	557	570
ATX-P-568	23,34,44	149,172,194	285	295	305	315	445	455	465	475
ATX-P-569	29,40,50	151,174,196	289	299	309	319	449	459	469	479
ATX-P-570	63,75,86	239,247,255	334	345	356	367	494	505	516	527
ATX-P-571	62,74,85	148,171,193	324	335	346	357	484	495	506	517
ATX-P-572	94,108,121	241,249,257	372	385	398	416	532	545	558	571
ATX-P-573	99,113,126	136,159,181	373	386	399	409	533	546	559	572
ATX-P-574	24,35,45	130,153,175	286	296	306	316	446	456	466	476
ATX-P-576	31,42,52	131,154,176	290	300	310	320	450	460	470	480
ATX-P-577	56,68,79	141,164,186	325	336	347	358	485	496	507	518
ATX-P-578	26,37,47	150,173,195	288	298	308	318	448	458	468	478
ATX-P-579	55,67,78	140,163,185	326	337	348	359	486	497	508	519
ATX-P-580	54,66,77	139,162,184	327	338	349	360	487	498	509	520
ATX-P-581	98,112,125	135,158,180	374	387	400	407	534	547	560	573
ATX-P-582	60,72,83	147,170,192	328	339	350	361	488	499	510	521
ATX-P-583	3,10,16	143,166,188	260	266	272	278	420	426	432	438
ATX-P-587	95,109,122	242,250,258	375	388	401	417	535	548	561	574
ATX-P-588	27,38,48	210,220,230	291	301	311	321	451	461	471	481
ATX-P-591	2,9,15	142,165,187	261	267	273	279	421	427	433	439
ATX-P-592	96,110,123	243,251,259	376	389	402	418	536	549	562	575

[0230]

ATX-P-594	90,104,117	214,224,234	377	390	403	415	537	550	563	576
ATX-P-595	92,106,119	240,248,256	378	391	404	419	538	551	564	577
ATX-P-596	30,41,51	237,245,253	292	302	312	322	452	462	472	482
ATX-P-597	7,14,20	146,169,191	263	269	275	281	423	429	435	441
ATX-P-598	61,73,84	238,246,254	329	340	351	362	489	500	511	522
ATX-P-600	28,39,49	211,221,231	293	303	313	323	453	463	473	483
ATX-P-601	5,12,18	144,167,189	264	270	276	282	424	430	436	442
ATX-P-602	4,11,17	209,219,229	262	268	274	280	422	428	434	440
ATX-P-603	59,71,82	212,222,232	330	341	352	363	490	501	512	523
ATX-P-604	91,105,118	215,225,235	379	392	405	414	539	552	565	578
ATX-P-607	6,13,19	145,168,190	265	271	277	283	425	431	437	443
ATX-P-608	57,69,80	207,217,227	331	342	353	364	491	502	513	524
ATX-P-609	58,70,81	208,218,228	332	343	354	365	492	503	514	525
ATX-P-610	93,107,120	133,156,178	380	393	406	410	540	553	566	579

符号说明：aa = 氨基酸；HCDR 1、2、3 = 重链 CDR 1、2 和 3 (按数字顺序)；LCDR 1、2、3 = 轻链 CDR 1、2 和 3 (按数字顺序)；VH = 重链可变区；VL = 轻链可变区；VH + 恒定区 = 重链可变区序列与示例性的人重链恒定区序列(通常为 IgG1)；VL + 恒定 = 轻链可变区序列与示例性的人轻链恒定区序列(通常为 κ)。除“抗体名称”外的所有数字均对应于序列表和表 3、4 和 5 中的 SEQ ID NO。

[0231] 本文描述了本公开的各种实施方案。阅读前述说明后,那些实施方案的变体对于本领域的普通技术人员可变得显而易见。发明人希望技术人员视情况采用此类变体,并且发明人意图以不同于本文具体描述的方式来实践本公开的各种实施方案。因此,本公开的

实施方案包括适用的法律允许的所附权利要求书中列举的主题的所有修改和等效物。此外,除非本文另外指明或明显与上下文矛盾,否则本公开的各种实施方案涵盖上述元素在其所有可能的变体中的任何组合。

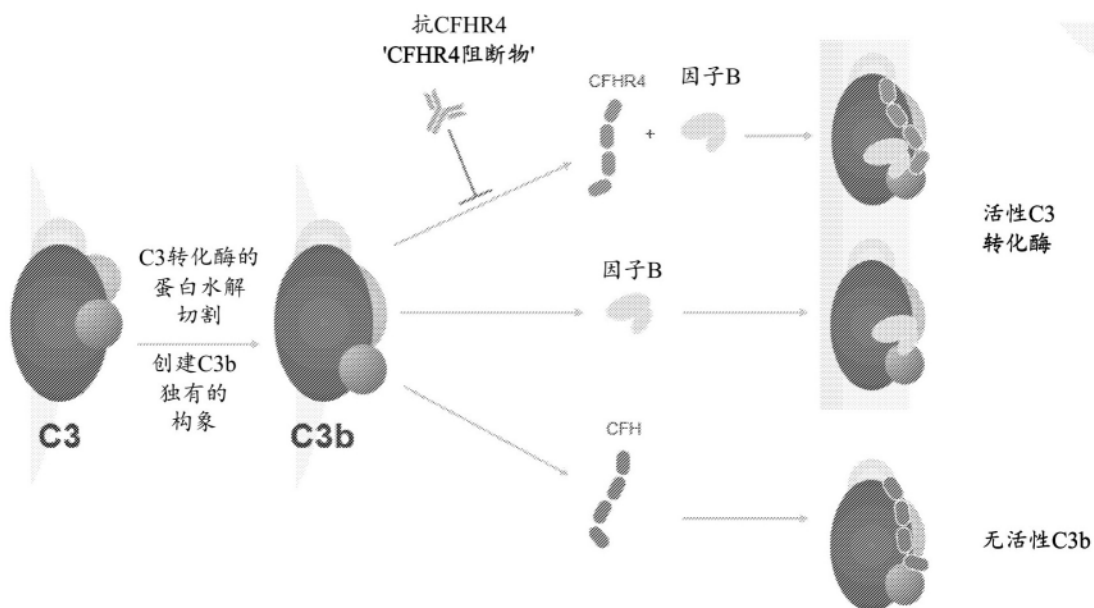


图1

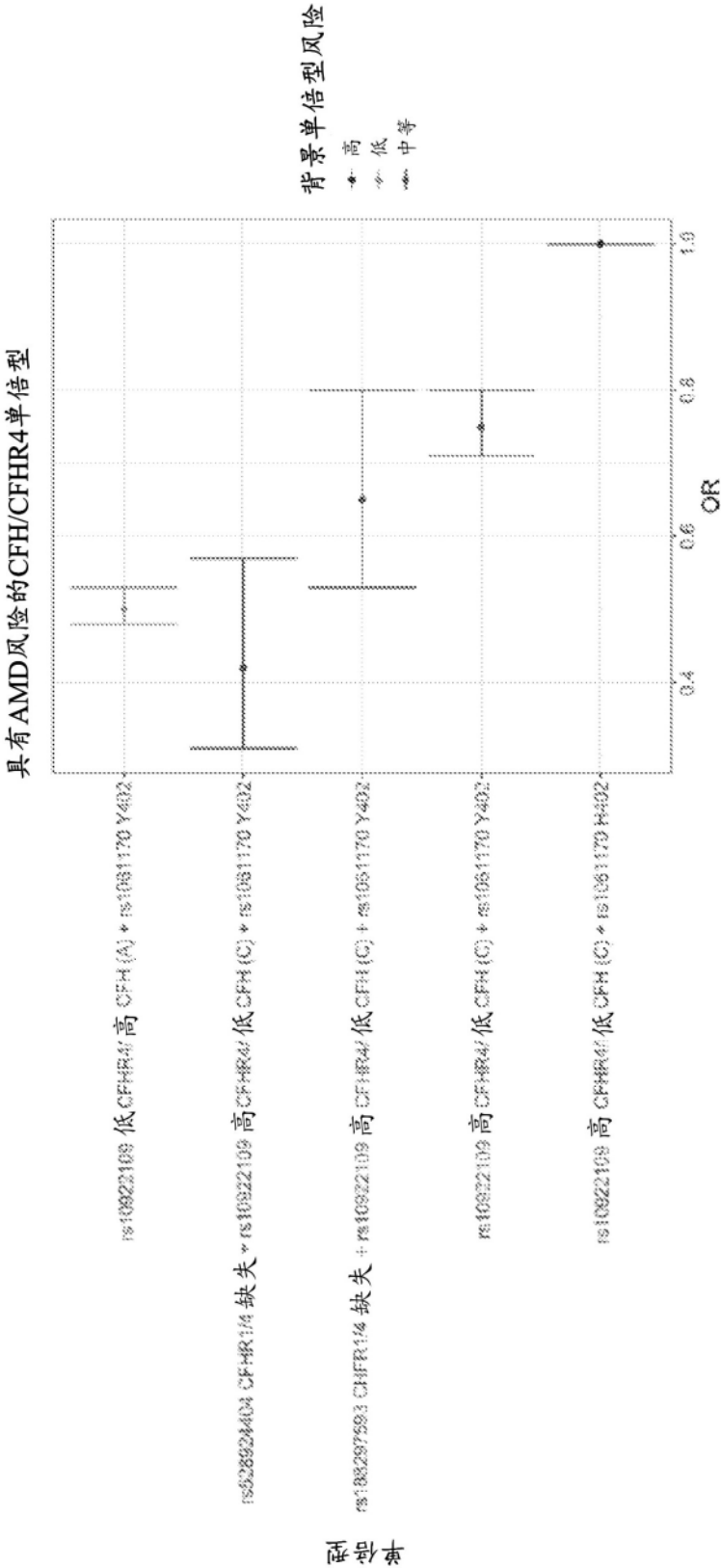


图2

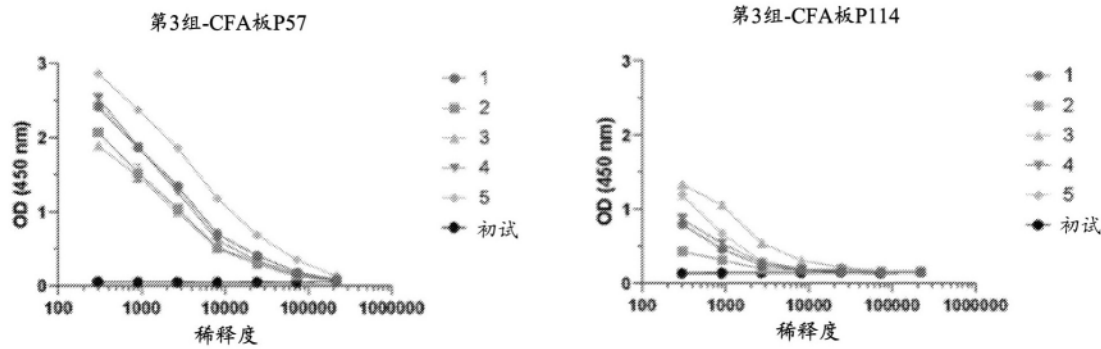


图3A

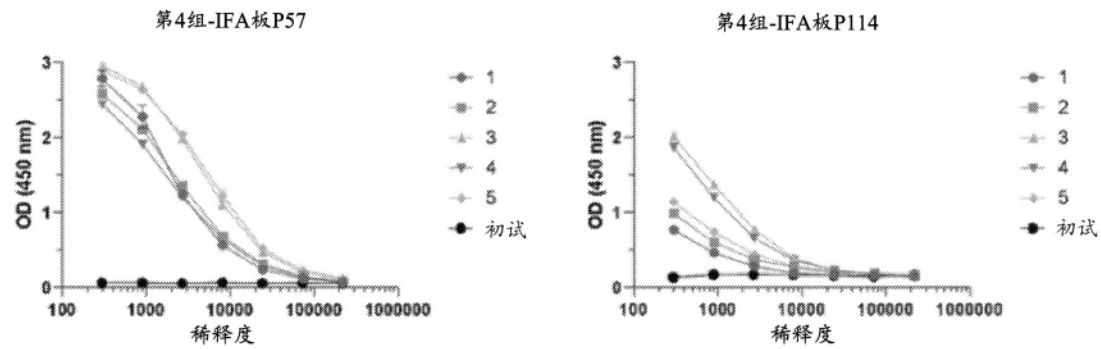


图3B

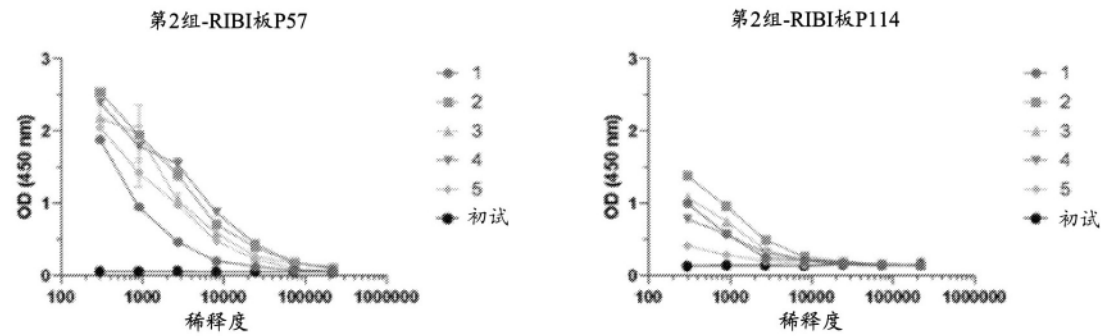


图3C

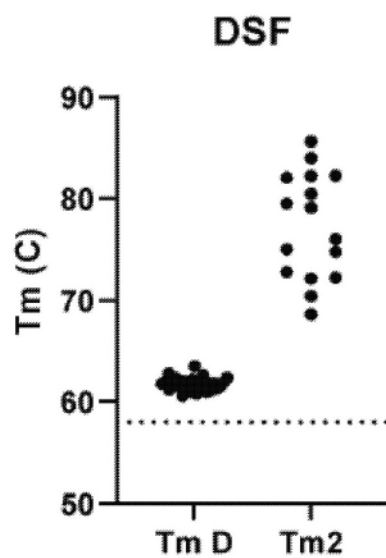


图4

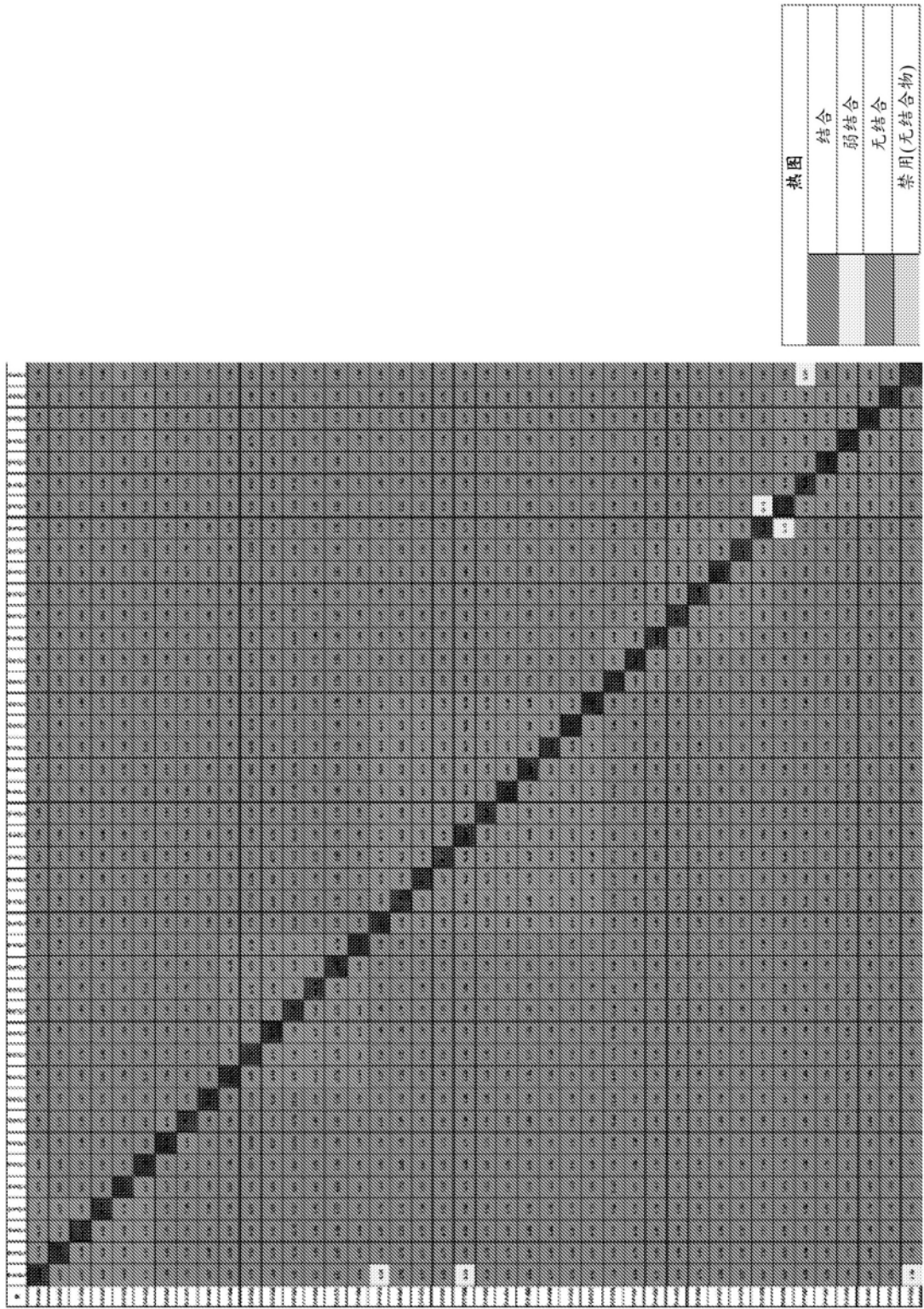


图5A

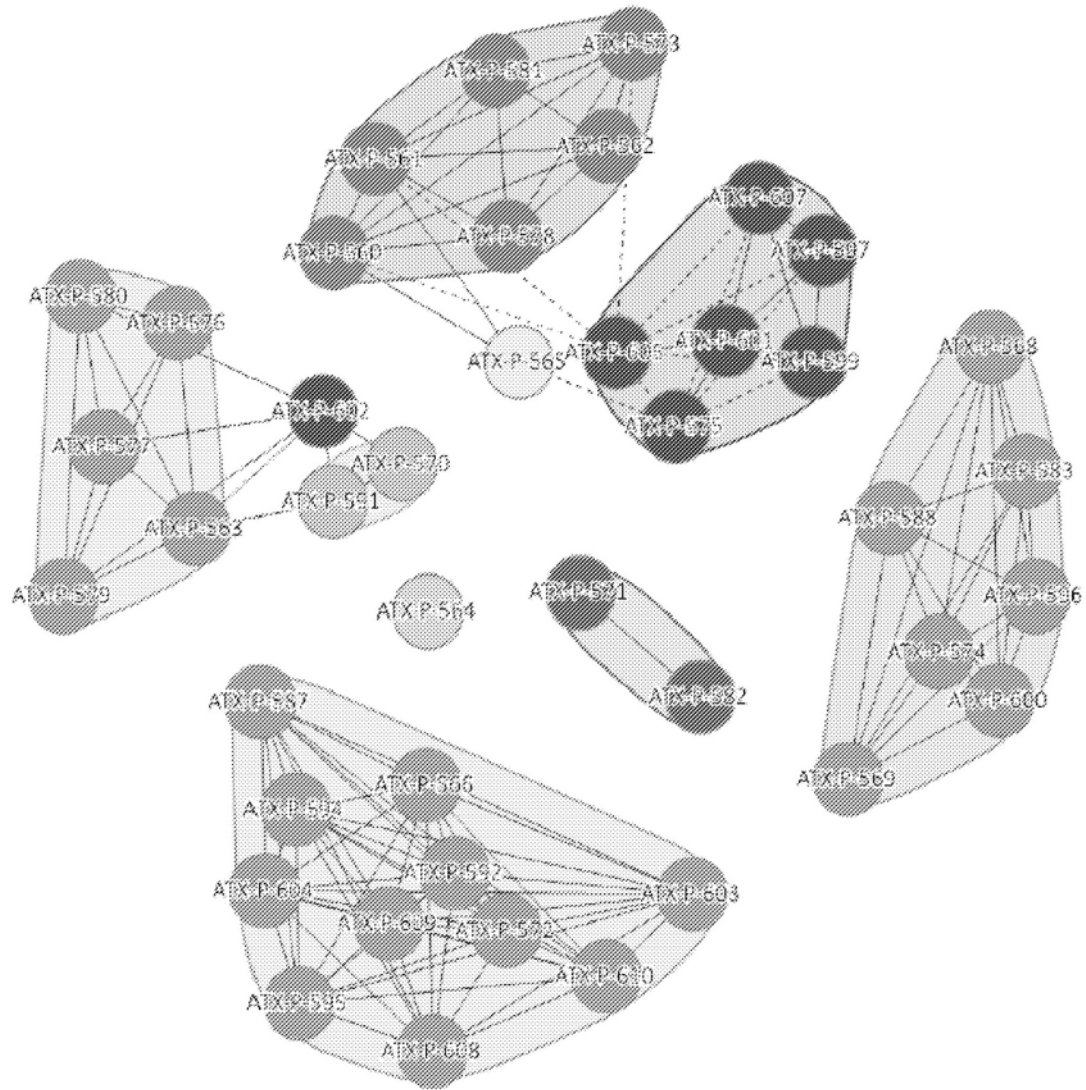


图5B

hCFHR4 动力学						
抗体	k_a (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_d (s ⁻¹)	K_D (M)	Rmax (RU)	Res SD	Res SD/Rmax (%)
ATX-P-560	3.53E+04	7.49E-05	2.12E-09	217.00	2.43	1.12
ATX-P-561	3.71E+04	1.18E-03	3.19E-08	147.78	2.22	1.50
ATX-P-562	1.89E+05	9.18E-05	4.87E-10	230.61	2.15	0.93
ATX-P-563	3.07E+05	3.22E-04	1.05E-09	230.96	5.10	2.21
ATX-P-564	1.63E+05	5.81E-04	3.56E-09	340.31	8.00	2.35
ATX-P-565	4.63E+04	3.19E-04	6.90E-09	231.30	2.41	1.04
ATX-P-566	1.55E+05	5.39E-04	3.48E-09	355.64	8.54	2.40
ATX-P-568	2.23E+05	3.60E-04	1.62E-09	364.47	6.21	1.70
ATX-P-569	6.34E+04	9.11E-05	1.44E-09	321.09	4.03	1.26
ATX-P-570	6.66E+04	6.97E-04	1.05E-08	310.44	5.48	1.77
ATX-P-571	8.72E+04	2.39E-03	2.74E-08	170.18	4.07	2.39
ATX-P-572	1.09E+05	1.64E-04	1.50E-09	380.13	6.41	1.69
ATX-P-573	2.33E+04	5.35E-04	2.30E-08	224.21	1.31	0.58
ATX-P-574	3.37E+05	1.99E-03	5.90E-09	359.75	8.76	2.43
ATX-P-575	1.06E+05	5.05E-04	4.77E-09	318.68	3.93	1.23
ATX-P-576	3.23E+05	2.91E-04	9.00E-10	273.01	4.74	1.74
ATX-P-577	1.60E+05	1.06E-04	6.65E-10	242.97	3.73	1.53
ATX-P-578	2.67E+05	6.68E-03	2.50E-08	193.30	9.90	5.12
ATX-P-579	1.37E+05	2.00E-04	1.46E-09	309.66	7.23	2.34
ATX-P-580	1.76E+05	5.63E-03	3.19E-08	156.14	4.23	2.71
ATX-P-581	6.88E+04	6.65E-04	9.65E-09	253.05	2.52	1.00
ATX-P-582	1.12E+05	1.12E-03	1.00E-08	212.43	4.50	2.12
ATX-P-583	1.66E+05	5.27E-05	3.17E-10	442.14	5.44	1.23
ATX-P-587	6.72E+04	2.86E-04	4.26E-09	335.51	5.97	1.78
ATX-P-588	1.82E+05	1.25E-03	6.87E-09	398.49	8.61	2.16
ATX-P-591	3.07E+04	3.59E-03	1.17E-07	220.78	6.97	3.16
ATX-P-592	2.07E+05	2.01E-04	9.73E-10	486.28	8.92	1.83
ATX-P-594	1.10E+05	3.57E-05	3.26E-10	421.93	11.06	2.62
ATX-P-595	1.53E+05	2.58E-03	1.69E-08	251.35	9.85	3.92
ATX-P-596	1.88E+05	4.22E-05	2.25E-10	293.05	5.21	1.78
ATX-P-597	2.00E+05	3.37E-05	1.68E-10	361.85	4.10	1.13
ATX-P-598	NB	NB	NB	NB	NB	NB
ATX-P-599	1.21E+05	5.02E-04	4.14E-09	330.80	4.99	1.51
ATX-P-600	1.04E+05	7.68E-04	7.39E-09	377.62	5.80	1.54
ATX-P-601	2.15E+05	3.91E-03	1.82E-08	227.56	8.48	3.73
ATX-P-602	1.25E+05	4.14E-03	3.30E-08	224.80	5.77	2.57
ATX-P-603	2.60E+05	2.38E-04	9.17E-10	410.51	10.41	2.54
ATX-P-604	1.11E+05	2.47E-05	2.22E-10	477.63	13.43	2.81
ATX-P-605	1.22E+05	6.09E-05	5.00E-10	384.59	3.99	1.04
ATX-P-607	1.12E+05	8.96E-04	7.97E-09	347.14	5.41	1.56
ATX-P-608	2.86E+05	9.93E-05	3.47E-10	363.90	9.29	2.55
ATX-P-609	6.90E+04	3.44E-04	4.98E-09	400.83	3.53	0.88

图6

cCFHR4B			cCFHR4B		
抗体	在1.6E-7M下的反应	交叉反应性	抗体	在1.6E-7M下的反应	交叉反应性
ATX-P-560	127.50	是	ATX-P-583	168.58	是
ATX-P-561	330.50	是	ATX-P-587	203.85	是
ATX-P-562	283.40	是	ATX-P-588	471.84	是
ATX-P-563	354.17	是	ATX-P-591	229.96	是
ATX-P-564	312.28	是	ATX-P-592	159.25	是
ATX-P-565	192.80	是	ATX-P-594	370.83	是
ATX-P-566	258.53	是	ATX-P-595	40.94	否
ATX-P-568	304.22	是	ATX-P-596	215.57	是
ATX-P-569	128.57	是	ATX-P-597	-2.60	否
ATX-P-570	139.80	是	ATX-P-598	9.08	否
ATX-P-571	339.94	是	ATX-P-599	-24.10	否
ATX-P-572	19.10	否	ATX-P-600	445.30	是
ATX-P-573	347.57	是	ATX-P-601	-4.50	否
ATX-P-574	387.89	是	ATX-P-602	-9.06	否
ATX-P-575	27.76	否	ATX-P-603	-7.27	否
ATX-P-576	392.14	是	ATX-P-604	301.51	是
ATX-P-577	410.28	是	ATX-P-605	46.07	否
ATX-P-578	409.83	是	ATX-P-607	-7.03	否
ATX-P-579	379.69	是	ATX-P-608	-41.39	否
ATX-P-580	313.21	是	ATX-P-609	-9.59	否
ATX-P-581	323.92	是	ATX-P-610	-3.17	否
ATX-P-582	340.60	是			

图7

hCHFR4a			hCHFR4a		
抗体	在5.4E-7M下的反应	交叉反应性	抗体	在5.4E-7M下的反应	交叉反应性
ATX-P-560	68.80	是	ATX-P-583	149.73	是
ATX-P-561	226.14	是	ATX-P-587	256.75	是
ATX-P-562	265.08	是	ATX-P-588	416.79	是
ATX-P-563	253.28	是	ATX-P-591	208.26	是
ATX-P-564	352.34	是	ATX-P-592	442.86	是
ATX-P-565	190.05	是	ATX-P-594	362.72	是
ATX-P-566	321.44	是	ATX-P-595	236.71	是
ATX-P-568	339.59	是	ATX-P-596	183.66	是
ATX-P-569	108.27	是	ATX-P-597	335.18	是
ATX-P-570	232.55	是	ATX-P-598	-0.39	否
ATX-P-571	145.02	是	ATX-P-599	242.95	是
ATX-P-572	333.23	是	ATX-P-600	394.61	是
ATX-P-573	261.18	是	ATX-P-601	303.35	是
ATX-P-574	282.10	是	ATX-P-602	237.00	是
ATX-P-575	230.85	是	ATX-P-603	345.94	是
ATX-P-576	282.13	是	ATX-P-604	300.55	是
ATX-P-577	327.29	是	ATX-P-605	123.09	是
ATX-P-578	228.95	是	ATX-P-607	330.86	是
ATX-P-579	282.63	是	ATX-P-608	286.47	是
ATX-P-580	210.49	是	ATX-P-609	352.74	是
ATX-P-581	270.87	是	ATX-P-610	181.47	是
ATX-P-582	199.93	是			

图8

hCFHR3		
抗体	在5.5E-7M下的反应	交叉反应性
ATX-P-560	7.58	否
ATX-P-561	135.94	是
ATX-P-562	183.80	是
ATX-P-563	254.70	是
ATX-P-564	177.77	是
ATX-P-565	88.77	是
ATX-P-566	275.66	是
ATX-P-568	319.77	是
ATX-P-569	89.95	是
ATX-P-570	9.12	否
ATX-P-571	-3.83	否
ATX-P-572	243.64	是
ATX-P-573	55.91	是
ATX-P-574	272.48	是
ATX-P-575	11.10	否
ATX-P-576	335.75	是
ATX-P-577	348.75	是
ATX-P-578	237.25	是
ATX-P-579	289.13	是
ATX-P-580	216.29	是
ATX-P-581	84.77	是
ATX-P-582	3.09	否

hCFHR3		
抗体	在5.5E-7M下的反应	交叉反应性
ATX-P-583	160.62	是
ATX-P-587	210.21	是
ATX-P-588	425.72	是
ATX-P-591	2.17	否
ATX-P-592	337.99	是
ATX-P-594	300.26	是
ATX-P-595	92.28	是
ATX-P-596	177.36	是
ATX-P-597	6.91	否
ATX-P-598	7.90	否
ATX-P-599	0.37	否
ATX-P-600	424.01	是
ATX-P-601	-1.91	否
ATX-P-602	-7.09	否
ATX-P-603	337.64	是
ATX-P-604	253.23	是
ATX-P-605	12.37	否
ATX-P-607	6.55	否
ATX-P-608	285.03	是
ATX-P-609	320.00	是
ATX-P-610	71.76	是

图9

hCFHL1-Y402H			hCFHL1-Y402H		
抗体	在3.8E-7M下的反应	交叉反应性	抗体	在3.8E-7M下的反应	交叉反应性
ATX-P-560	27.07	否	ATX-P-583	140.85	是
ATX-P-561	76.20	是	ATX-P-587	51.97	弱
ATX-P-562	235.03	是	ATX-P-588	276.58	是
ATX-P-563	253.08	是	ATX-P-591	139.56	是
ATX-P-564	113.27	是	ATX-P-592	29.28	否
ATX-P-565	109.75	是	ATX-P-594	192.59	是
ATX-P-566	122.95	是	ATX-P-595	85.95	是
ATX-P-568	328.39	是	ATX-P-596	134.72	是
ATX-P-569	35.67	否	ATX-P-597	9.01	否
ATX-P-570	202.96	是	ATX-P-598	7.84	否
ATX-P-571	269.23	是	ATX-P-599	-1.32	否
ATX-P-572	-0.91	否	ATX-P-600	227.63	是
ATX-P-573	63.37	弱	ATX-P-601	-0.53	否
ATX-P-574	348.42	是	ATX-P-602	-10.20	否
ATX-P-575	28.63	否	ATX-P-603	6.08	否
ATX-P-576	302.74	是	ATX-P-604	157.76	是
ATX-P-577	229.58	是	ATX-P-605	14.96	否
ATX-P-578	345.21	是	ATX-P-607	7.26	否
ATX-P-579	244.87	是	ATX-P-608	-21.34	否
ATX-P-580	196.15	是	ATX-P-609	-4.92	否
ATX-P-581	175.05	是	ATX-P-610	-2.38	否
ATX-P-582	319.33	是			

图10

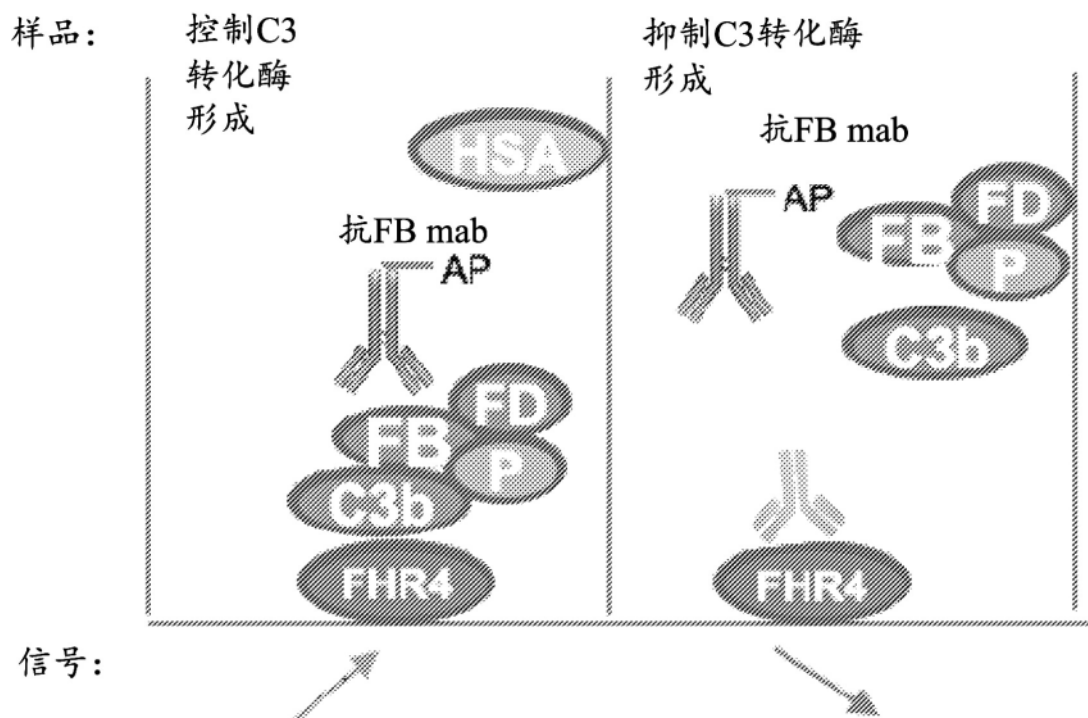


图11A

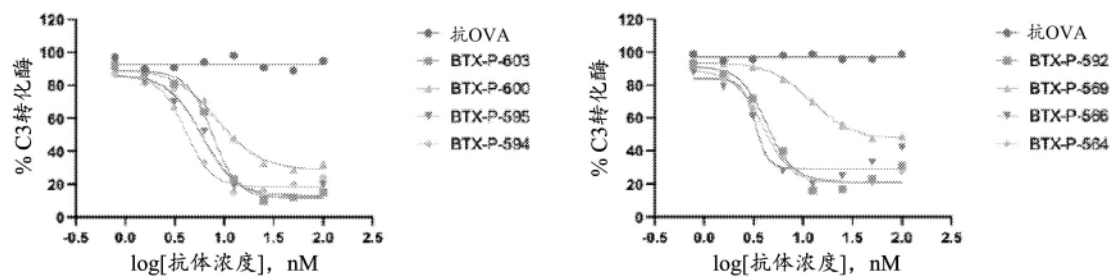


图11B

抗体	IC50 (nM)
ATX-P-603	7.602
ATX-P-600	8.444
ATX-P-595	5.94
ATX-P-594	4.087
ATX-P-592	4.275
ATX-P-569	12.08
ATX-P-566	3.271
ATX-P-564	3.937

图11C

hCFHR4b		hCFHL1		cCFHR4B		转化酶 组装
抗体	K _d (M)	表位 组	阻断 C3b	交叉 反应性	交叉 反应性	IC ₅₀ [nM]
阻断C3b 结合	ATX-P-592	A	是	否	是	4.2
	ATX-P-594	A	是	是	是	4.0
阻断两个 位点	ATX-P-603	A	是	否	否	7.6
	ATX-P-595	A	是	是	否	5.9
阻断涉及 转化酶 组装的 位点	ATX-P-600	B	否	是	是	8.4
	ATX-P-569	B	否	否	是	12.0

图11D