



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112513093 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 09

(21) 申请号 201980029283.3

(22) 申请日 2019.07.18

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112513093 A

(43) 申请公布日 2021.03.16

(30) 优先权数据
62/700,174 2018.07.18 US
62/792,798 2019.01.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.11.04

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/042493 2019.07.18

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/018852 EN 2020.01.23

(83) 生物保藏信息
PTA-125950 2019.06.12

(73) 专利权人 奥美药业有限公司

地址 美国加利福尼亚州卡马里奥市韦尔杜
戈大道5217号A单元

专利权人 江苏奥赛康生物医药有限公司

(72) 发明人 吕越峰 卢建丰 K·肖恩贝克
李路 刘磊 张世文 杨岚

(74) 专利代理机构 南京纵横知识产权代理有限公司 32224

专利代理师 王丽霞

(51) Int. Cl.

C07K 16/30 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2009169547 A1, 2009.07.02

US 2015147763 A1, 2015.05.28

审查员 华菁菁

权利要求书1页 说明书49页

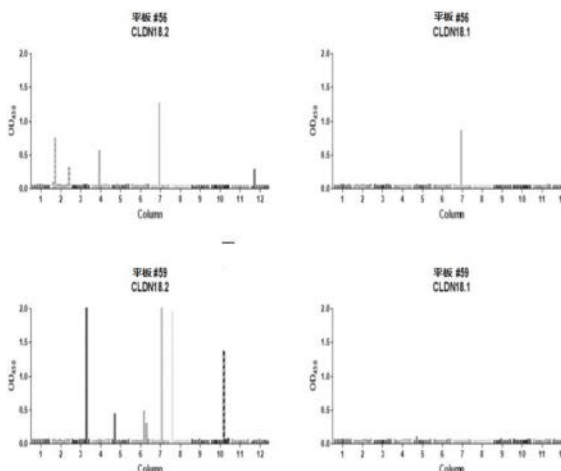
序列表99页 附图17页

(54) 发明名称

一种新型抗体及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明在这里描述和提供了针对 Claudin18.2 的新型抗体。本发明还描述和提供了所述抗体的药物组合物及其用于治疗癌症的方法。



1. 一种与人CLDN18.2蛋白结合的抗体,其特征在于,所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:213所示的重链CDR1、如氨基酸序列SEQ ID NO:214所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:215所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:216所示的轻链CDR1、如氨基酸序列SEQ ID NO:217所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:218所示的轻链CDR3。

2. 如权利要求1所述的抗体,其特征在于,所述抗体是人源化的。

3. 如权利要求1所述的抗体,其特征在于,所述抗体与人CLDN18.2结合相对于与人CLDN18.1结合具有更强的亲和力。

4. 如权利要求1所述的抗体,其特征在于,所述抗体与人CLDN18.2结合相对于与人CLDN18.1结合的亲和力至少高100倍。

5. 如权利要求1所述的抗体,其特征在于,所述抗体与人CLDN18.2结合,但不与人CLDN18.1结合。

6. 如权利要求2所述的抗体,其特征在于,所述抗体与一种或多种细胞毒素剂共价结合。

7. 如权利要求2所述的抗体,其特征在于,所述抗体的重链和/或轻链与人白蛋白融合;所述白蛋白结构域与一种或多种细胞毒素剂共价结合。

8. 一种人源化抗体, 其特征在于,所述抗体包含SEQ ID NO:254或257所示的重链可变区,和SEQ ID NO: 260所示的轻链可变区。

9. 一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包含权利要求1-8任一项所述的抗体。

10. 权利要求9所述的药物组合物在制备治疗癌症药物中的用途,所述癌症选自胃癌、胰腺癌。

11. 权利要求9所述的药物组合物在制备治疗癌症药物中的用途,所述药物组合物与所述癌症适合的化疗方案结合, 所述癌症选自胃癌、胰腺癌。

12. 如权利要求11所述的药物组合物在制备治疗癌症药物中的用途,其特征在于,所述化疗方案选自核苷酸类似物、铂类化合物、喜树碱类似物、紫杉烷,及其联用。

一种新型抗体及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种新型抗体,尤其涉及一种与人CLDN18.2蛋白结合的抗体及其制备方法和应用,属于生物医药技术领域。

背景技术

[0002] 如下包含了可能对理解本发明有用的信息。这不是承认文中提供的任何信息都是现有技术,或与现有描述或声称的发明有关,或明确或隐含表明被引用的任何出版物或文档是现有技术。

[0003] 最近显示每年全球范围内有接近100万胃癌新增病例。2012年全球胃癌的死亡率已经超过了700,000 (<http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/stomach-new.asp>)。根据美国癌症协会统计,2018年美国大约有26400人被确诊为胃癌,预计死亡人数为10800人。在亚洲胃癌的发生率占总人口的百分比更高,其中占2012年全球范围内报道的胃癌病例的约40%或将近400000例发生在中国。2012年在中国有325000人死于胃癌。这些人口统计数据清晰的表明胃癌有限的治疗方案是严重不满足医疗状况的,其中存在治疗方法不充分的问题,因此亟需新的治疗化合物和方法。

[0004] 多数国家通常将5-氟尿嘧啶与铂化合物联合用药作为治疗胃癌的一线治疗。然而,在中国通常采用紫杉醇和铂化合物联合用药来治疗胃癌,其声称疗效更好。

[0005] 抗体是一类相对较新的靶向治疗化合物,其在各种癌症的治疗上已有广泛应用。抗体靶向治疗相对于多种传统的非抗体类型的肿瘤治疗具有更高特异性和更低的副作用的潜能。一般来说,抗体靶向治疗的潜在靶点需要分辨正常和肿瘤细胞中的表达。不足为奇,细胞表面蛋白是抗体靶向目标发展具有潜能的区域,其可能会在肿瘤细胞上暴露出来。Claudin 18.2最近被发现作为抗体的靶点来治疗胃癌和食道癌(JHematolOncol.2017(1):105)。同时它也是胰腺癌开发抗体药物的靶点。Claudin 18.2属于Claudin蛋白家族,这一蛋白家族至少有24个近似相关的跨膜蛋白(for review,see Ouban A,Ahmed AA.:“Claudins in humancancer:a review”,HistolHistopathol.2010Jan;25(1):83-90)。

[0006] Claudins是密封蛋白,它可以调节细胞旁路离子通道。某些密封蛋白成员在恶性肿瘤中存在差异表达。对于Claudin 18.2而言,它是在短期分化的胃上皮细胞专一性表达的高选择性胃家族抗原,其对抗体药物具有有限的可及性(Sahin U et al:“Claudin18splice variant 2is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development.”Clin Cancer Res 2008,14:7624-34;and Tureci O et al.“Claudin-18gene structure,regulation,and expression is evolutionary conserved in mammal.”Gene 2011,481:83-92)。Claudin 18.2在恶性转移过程中是持续存在的,因此经常显示在人胃癌细胞表面(Wöll et all:“Claudin 18.2is a target for IMAB362 antibodyin pancreatic neoplasms.”Int.J.Cancer:134,731-739,2014)。

[0007] 近期美国专利8,168,427披露了一种抗Claudin18.2抗体IMAB362。2016年公开的第2期临床研究中(<https://meetinglibrary.asco.org/record/122651/abstract>),晚期

或复发性胃癌和胃食管交界癌的患者应用IMBA362结合标准化疗的治疗同仅接受标准EOX (Epirubicin, Oxaliplatin and Capecitabine) 治疗的患者相比, 被证实病程发展风险降低53%, 死亡率降低49%。然而, 抗体IMAb362对靶点Claudin18.2的亲合力显示相对较弱, 因此所需剂量相对较高。另外, 临床开发阶段的抗体是嵌合分子, 在重复给药后会有免疫原性风险的可能。

[0008] 目前亟需一种结合Claudin18.2的新型抗体, 其具有更高的效力、较低的剂量/花费, 并且/或者具有较低的免疫原性风险。

发明内容

[0009] 本发明在这里描述和声明的有很多特征, 包括了很多实施例, 但不局限于在简要概述中陈述、描述或参考的内容。本发明描述或声明的内容不限于, 概述中由特性或由实施例限定的内容, 所包括的内容是仅仅是为了说明而并非进行限制。

[0010] 本发明描述和提供的是结合Claudin18.2的新型抗体。本发明也进一步描述了根据本发明的抗体包括但不限于如下特征: i) 对Claudin18.2具有相对较高的亲合力, ii) 人或人源化抗体, iii) 增强的抗体药物结合能力, iv) 增强的与免疫治疗联用, v) 增强的ADCC功能, vi) 增强的疗效。

[0011] 一方面, 本发明提供了结合人CLDN18.2蛋白的抗体, 所述抗体选自由以下组成的组的序列组成:

[0012] (1) 抗体, 其包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:47所示的重链CDR1, 如氨基酸序列SEQ ID NO:48所示的重链CDR2, 和如氨基酸序列SEQ ID NO:49所示的重链CDR3, 所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:50所示的轻链CDR1, 如氨基酸序列SEQ ID NO:51所示的轻链CDR2, 和如氨基酸序列SEQ ID NO:52所示的轻链CDR3;

[0013] (2) 抗体, 其包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:53所示的重链CDR1, 如氨基酸序列SEQ ID NO:54所示的重链CDR2, 和如氨基酸序列SEQ ID NO:55所示的重链CDR3, 所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:56所示的轻链CDR1, 如氨基酸序列SEQ ID NO:57所示的轻链CDR2, 和如氨基酸序列SEQ ID NO:58所示的轻链CDR3;

[0014] (3) 抗体, 其包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:59所示的重链CDR1, 如氨基酸序列SEQ ID NO:60所示的重链CDR2, 和如氨基酸序列SEQ ID NO:61所示的重链CDR3, 所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:62所示的轻链CDR1, 如氨基酸序列SEQ ID NO:63所示的轻链CDR2, 和如氨基酸序列SEQ ID NO:64所示的轻链CDR3;

[0015] (4) 抗体, 其包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:65所示的重链CDR1, 如氨基酸序列SEQ ID NO:66所示的重链CDR2, 和如氨基酸序列SEQ ID NO:67所示的重链CDR3, 所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:68所示的轻链CDR1, 如氨基酸序列SEQ ID NO:69所示的轻链CDR2, 和如氨基酸序列SEQ ID NO:70所示的轻链CDR3;

[0016] (5) 抗体, 其包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区包含如氨基酸序列

SEQ ID NO:71所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:72所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:73所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:74所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:75所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:76所示的轻链CDR3;

[0017] (6) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:77所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:78所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:79所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:80所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:81所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:82所示的轻链CDR3;

[0018] (7) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:83所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:84所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:85所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:86所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:87所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:88所示的轻链CDR3;

[0019] (8) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:89所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:90所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:91所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:92所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:93所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:94所示的轻链CDR3;

[0020] (9) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:95所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:96所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:97所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:98所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:99所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:100所示的轻链CDR3;

[0021] (10) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:101所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:102所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:103所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:104所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:105所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:106所示的轻链CDR3;

[0022] (11) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:107所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:108所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:109所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:110所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:111所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:112所示的轻链CDR3;

[0023] (12) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:113所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:114所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:115所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:116所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:117所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:118所示的轻链CDR3;

[0024] (13) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列 SEQ ID NO:119所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:120所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:121所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:122所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:123所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:124所示的轻链CDR3;

[0025] (14) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列 SEQ ID NO:125所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:126所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:127所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:128所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:129所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:130所示的轻链CDR3;

[0026] (15) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列 SEQ ID NO:131所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:132所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:133所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:134所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:135所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:136所示的轻链CDR3;

[0027] (16) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列 SEQ ID NO:137所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:138所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:139所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:140所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:141所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:142所示的轻链CDR3;

[0028] (17) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列 SEQ ID NO:143所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:144所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:145所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:146所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:147所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:148所示的轻链CDR3;

[0029] (18) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列 SEQ ID NO:149所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:150所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:151所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:152所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:153所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:154所示的轻链CDR3;

[0030] (19) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列 SEQ ID NO:155所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:156所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:157所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:158所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:159所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:160所示的轻链CDR3;

[0031] (20) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列 SEQ ID NO:161所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:162所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:163所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:164所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:165所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID

NO:166所示的轻链CDR3;

[0032] (21) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:167所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:168所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:169所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:170所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:171所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:172所示的轻链CDR3;

[0033] (22) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:173所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:174所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:175所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:176所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:177所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:178所示的轻链CDR3;

[0034] (23) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:179所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:180所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:181所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:182所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:183所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:184所示的轻链CDR3;

[0035] (24) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:207所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:208所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:209所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:210所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:211所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:212所示的轻链CDR3;

[0036] (25) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:213所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:214所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:215所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:216所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:217所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:218所示的轻链CDR3;

[0037] (26) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:213所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:214所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:247所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:216所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:217所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:218所示的轻链CDR3;

[0038] (27) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:219所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:220所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:221所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:222所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:223所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:224所示的轻链CDR3;

[0039] (28) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:225所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:226所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:227所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:228

所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:229所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:230所示的轻链CDR3;

[0040] (29) 抗体,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:231所示的重链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:232所示的重链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:233所示的重链CDR3,所述轻链可变区包含如氨基酸序列SEQ ID NO:234所示的轻链CDR1,如氨基酸序列SEQ ID NO:235所示的轻链CDR2,和如氨基酸序列SEQ ID NO:236所示的轻链CDR3。

[0041] 一方面,本发明提供一种与人CLDN18.2蛋白结合的抗体,所述抗体包含选自以下序列的重链可变区:SEQ ID NO:1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,237,238,239,240,241和248,另一方面,本发明提供一种与人CLDN18.2蛋白结合的抗体,所述抗体包含选自以下序列的轻链可变区:SEQ ID NO:24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,242,243,244,245和246。

[0042] 在一个实施方案中,所述抗体是人源化的。在另一个实施方案中,所述抗体的CDR区有一、二、三、四或五个氨基酸替代、突变、缺失或插入。

[0043] 在一个实施方案中,抗体是人源化的,所述抗体包含与以下任一氨基酸序列至少有95%,至少99%,或100%同一性的轻链:SEQ ID NO:193-197,205和206,以及与以下任一氨基酸序列至少有95%,至少99%,或100%同一性的重链:SEQ ID NO:187-191,199-203和204。

[0044] 在一个实施方案中,抗体是人源化的,所述抗体包含与以下任一氨基酸序列至少有95%,至少99%,或100%同一性的轻链:SEQ ID NO:252和253,以及与以下任一氨基酸序列至少有95%,至少99%,或100%同一性的重链:SEQ ID NO:249,250和251。

[0045] 在一个实施方案中,抗体是人源化的,所述抗体包含与以下任一氨基酸序列至少有95%,至少99%,或100%同一性的轻链:SEQ ID NO:254-258和259,以及与以下任一氨基酸序列至少有95%,至少99%,或100%同一性的重链:SEQ ID NO:260,261和262。

[0046] 在一个实施方案中,抗体是人源化的,所述抗体包含与以下任一氨基酸序列至少有95%,至少99%,或100%同一性的轻链:SEQ ID NO:263,264和265,以及与以下任一氨基酸序列至少有95%,至少99%,或100%同一性的重链:SEQ ID NO:266,267,268和269。

[0047] 在一个实施方案中,所述抗体为单链Fv抗体,Fab抗体,Fab' 抗体,(Fab')₂抗体,结构域抗体,纳米抗体,微抗体,大抗体或双特异抗体。

[0048] 一方面,所述抗体与一种或多种细胞毒性剂结合。在一个实施方案中,所述抗体的重链和/或轻链与人白蛋白融合;其中,所述白蛋白结构域与一种或多种细胞毒性剂结合。

[0049] 一方面,所述抗体与免疫刺激剂融合。在一些实施方案中,所述抗体的重链和/或轻链与一种或多种IL-2多肽,一种或多种IL-2类似物,一种或多种IL-15多肽,或者一种或多种IL-15类似物融合。在一些实施方案中,所述抗体进一步包含一种或多种IL-2或IL-5拮抗剂。在一些实施方案中,所述抗体的重链和/或轻链与抗原结合域融合,其中所述抗原结合域与人CD3结合。在一些实施方案中,所述抗体的重链和/或轻链与一种或多种抗原结合域融合,其中所述的抗原结合域与人PD-L1,CD47或SIRP α 结合。

[0050] 另一方面,本发明提供了包含所述抗体的药物组合物。

[0051] 另一方面,本发明提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包括对有需要的患者施

用上述药物组合物的步骤,其中所述癌症为胰腺癌,胃癌,食道癌或肝癌。

[0052] 另一方面,本发明进一步提供了治疗癌症的方法,所述方法包括对所需患者施用上述药物组合物的步骤,以及与所述癌症适合的化疗方案结合,其中所述癌症为胃癌,食道癌,胰腺癌或肝癌。

[0053] 在一些实施方案中,所述化疗方案选自核苷酸类似物,铂类化合物,喜树碱类似物,紫杉烷,其前药,盐及其联用。

[0054] 在一些实施方案中,所述化疗方案由以下组成:吉西他滨,5-氟尿嘧啶,奥沙利铂,伊立替康,紫杉醇,其前药,盐及其联用。

[0055] 在一些实施方案中,所述化疗方案由以下组成:奥沙利铂和紫杉醇,或其前药或盐的联用。

附图说明

[0056] 附图用于说明本发明。附图如下:

[0057] 图1为基于ELISA的B细胞筛选结果。经鉴定B细胞选择性的与CLDN18.2结合而不与CLDN18.1结合。

[0058] 图2为基于FACS的B细胞克隆的筛选结果。每个克隆的上层清液用于FACS检测它们与表达CLDN18.2(左,蓝色)和CLDN18.1(右,橙色)稳定细胞系的结合能力。

[0059] 图3为抗体和CLDN18.2抗原亲和力测定结果。图3A显示了特定克隆(5)的结合动力学,图3B中的表格显示了选定克隆的结合动力学。

[0060] 图4为抗体和肿瘤细胞系NUGC4的ADCC分析结果。Y轴表示细胞毒性的双重诱导,X轴标绘的是检测的不同单克隆抗体的数量,所测定的克隆是46H2L5(实心圆),48H1L6(实心正方形),272H1L5(实心三角形),42H1L11(绿色实心倒三角),32H1L1(实心菱形),215H5L3(空心圆)和对照组(蓝色实心倒三角)。如图所示的试验中,HEK293细胞在FACS分析之前用人或鼠claudin18.2和claudin18.1转染72小时。

[0061] 图5为20只免疫小鼠血清样本的FACS分析结果。

[0062] 图6为第一次融合鉴定的三株杂交瘤的FACS筛选结果,其可以特异性结合CLDN18.2,而不与CLDN18.1结合。

[0063] 图7为被鉴定可以特异性结合CLDN18的阳性杂交瘤亚克隆的FACS分析结果。

[0064] 图8为培养阳性杂交瘤亚克隆的上层清液的FACS分析结果。图8A为杂交瘤上层清液和HEK293细胞上表达的CLDN18.2结合能力的滴定曲线。图8B显示上层清液和HEK293细胞上表达的CLDN18.2结合与CLDN18.1对比的特异性。图8C显示上层清液与HEK293细胞上表达的CLDN18.2结合与CLDN18.1对比的FACS强度。

[0065] 图9显示用从阳性亚克隆上克隆的基因瞬时转染HEK293细胞的上层清液的FACS分析结果。图9A显示克隆的上层清液与HEK293细胞表达的CLDN18.2结合的滴定曲线。图9B显示上层清液与HEK293细胞表达的CLDN18.2结合与CLDN18.1对比的特异性。图9C显示上层清液与HEK293细胞上表达的CLDN18.2结合与CLDN18.1对比的FACS强度。

[0066] 图10为嵌合分子的ADCC分析试验。

[0067] 图11显示FACS分析的人源化抗体与HEK293细胞(图11A)和NUGC4胃癌细胞(图11B)上表达的CLDN18.2的结合能力。图12显示表达CLDN18.2靶细胞HEK293(图12A),胃癌细胞

NUGC4 (图12B), 胃癌细胞DAN-G (图13C) 的人源化抗体M5和B的ADCC分析试验结果。

[0068] 图13显示人源化分子B, M1和M5的CDC结果。图13A显示B和M1与对照组相比对表达CLDN18.2靶细胞HEK293的拮抗结果。图13B显示M5与对照组相比对表达CLDN18.2靶细胞HEK293的拮抗结果。图13C显示B和M1与对照组相比对表达CLDN18.2靶细胞NUGC4的拮抗结果。

[0069] 图14显示人源化鼠和兔抗体的特异性。图14A显示人源化抗体M1, M5和B与claudin家族蛋白结合的FACS。图14B显示抗-FLAG抗体(指CLDN7和与FLAG融合的CLDN18.2分子)结合的FACS。

[0070] 图15为食蟹猴的PK研究结果。

[0071] 图16为动物模型的有效性研究结果。

[0072] 如上描述的附图数据至少从一个示例性实施例来说明本发明, 下面的描述将进一步从细节上说明。本发明在不同附图中以相同数字被引用的特征、要素和条件代表相同、等同的或相似的特征、要素和条件, 在一个或多个实施方案中保持一致。

具体实施方式

[0073] 本发明涉及治疗例如癌症病患的药物成份和方法, 其方法包括给患者施用含有治疗有效剂量的抗-CLDN18.2抗体或抗体的一部分以增强内源性免疫应答, 通过激活内源性免疫应答和/或抑制内源性免疫应答遏制。在一个实施方案中, 所述抗体为49E05, 49E12, 50H08, 52E07, 52G02, 54B08, 54C02, 59A08, 59E07, 59F10, 59G03, 77B06, 80D08, 80G08, 81E11, 82C08, 82F02, 99A09, SD215, SD232, SD272, SD312, SD331, 79C4, 11E12, 83G3, 30B5, 或85H12。这些抗体的CDRs分别在表4-26, 29-32和33中列出。在另一个实施方案中, 所述抗体为49E05, 49E12, 50H08, 52E07, 52G02, 54B08, 54C02, 59A08, 59E07, 59F10, 59G03, 77B06, 80D08, 80G08, 81E11, 82C08, 82F02, 99A09, SD215, SD232, SD272, SD312, SD331, 79C4, 11E12, 83G3, 30B5和85H12, 其各自的轻链和重链可变区列在表2, 3, 34和35中。

[0074] 表达抗-CLDN18.2抗体的杂交细胞系11E12已于2019年6月12日保藏在美国典型培养物保藏中心[ATCC; 10801大学大道, 马纳萨斯, 弗吉尼亚州. 20110-2209 (美国)], 保藏编号为PTA-125950。

[0075] 在某些实施方案中, 合适的病人的选择方法包括测定该癌症病人的测试组织样本中表面表达的CLDN18.2, 例如测定测试组织样本中细胞表面表达CLDN18.2的细胞比例, 然后根据评估测试组织样本中细胞表面表达CLDN18.2的情况而选择病人进行治疗。

[0076] Claudin18 (CLD18) 分子 (Genbank登录号: splice variant 1 (CLD18A1): NP_057453, NM_016369, 和splice variant 2 (CLD18A2): NM_001002026, NP_001002026) 是分子量约为27.9/27.7KD的完整的跨膜蛋白。Claudins是位于上皮细胞和内皮细胞内紧密连接的完整的膜蛋白。

[0077] 本发明交替使用的多肽、肽和蛋白是指氨基酸的聚合物。一个或多个氨基酸的氨基酸聚合物是指相应自然存在氨基酸的人工化学合成, 也指自然存在氨基酸聚合物和非自然存在的氨基酸聚合物。获得多肽(例如生产, 分离, 纯化, 合成和重组生产)的方法是众所周知的本领域普通的技术中的一种。

[0078] 氨基酸是指自然存在和合成的氨基酸, 也指氨基酸类似物和在某程度上与自然

存在氨基酸功能一致的氨基酸活性物。自然存在的氨基酸可以是由遗传密码编码的,也可以是后期经过修饰的氨基酸,例如羟(基)脯氨酸, γ 羧基谷氨酸和O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物指具有与天然存在氨基酸相同的基本化学结构的化合物,与氢结合的碳,羧基,氨基以及R基团,如高丝氨酸,正亮氨酸,蛋氨酸亚砷,甲硫氨酸甲基硫。这些类似物具有修饰过的R基如正亮氨酸或者修饰过的肽聚合分子主链,但与自然存在的氨基酸保持了相同基本化学结构。氨基酸活性物是指具有与氨基酸一般化学结构不同,但在某种程度上与自然存在氨基酸的功能一致。

[0079] 氨基酸在这里是通过常用的三字母符号或由IUPAC-IUB生物化学命名委员会推荐的单字母符号来表示。同样的,核苷酸通过公认的单字符编码来表示。

[0080] 本发明的组合物包含蛋白和肽的氨基酸取代,通常并不改变蛋白或肽的活性(H.Neurath,R.L.Hill,The Proteins,Academic Press,New York,1979)。在一个实施方案中,这些取代是保守氨基酸的取代。大多数通常的取代为Ala/Ser,Val/Ile,Asp/Glu,Thr/Ser,Ala/Gly,Ala/Thr,Ser/Asn,Ala/Val,Ser/Gly,Ala/Pro,Lys/Arg,Asp/Asn,Leu/Ile,Leu/Val,Ala/Glu和Asp/Gly,上述替换是双向的。

[0081] 对于氨基酸序列保守改变的变体,本领域技术人员可以识别核苷酸,肽,多肽或蛋白序列的个别取代,缺失或插入,这些改变、插入或删除了单个氨基酸或编码序列的少部分氨基酸就是保守改变的变体,即氨基酸发生替代改变成为化学性质相似的氨基酸。保守替换表提供了本领域已知的功能相似的氨基酸。这些保守改变的变体除此之外不包括本发明的多态变体,种间同系物和等位基因。

[0082] 如下八组每组包含可以相互保守替换的氨基酸:1)丙氨酸(A),甘氨酸(G);2)冬氨酸(D),谷氨酸(E);3)天冬酰胺(N),谷氨酸盐(Q);4)精氨酸(R),赖氨酸(K);5)异亮氨酸(I),亮氨酸(L),甲硫氨酸(M),缬氨酸(V);6)苯丙氨酸(F),酪氨酸(Y),色氨酸(W);7)丝氨酸(S),苏氨酸(T);和8)半胱氨酸(C),甲硫氨酸(M)(见例如克里顿,蛋白质(1984))。

[0083] 本发明用的类似物指与相关肽,多肽或蛋白序列不同的肽,多肽或蛋白序列。这些区别可以是氨基酸的插入,删除或替换,磷酸化,硫酸盐化,丙烯酰化,糖基化,甲基化,法尼基化,乙酰化,酰胺化等,非天然氨基酸结构的应用或者其他本领域技术人员的熟知的一些改变。

[0084] 在一些实施方案中,本发明的抗-CLDN18.2抗体为49E05,49E12,50H08,52E07,54B08,54C02,59A08,59E07,59F10,59G03,77B06,80D08,80G08,81E11,82C08,82F02,99A09,SD215,SD232,SD272,SD312,SD331,79C4,11E12,83G3,30B5,或85H12,并且每条都包含一条重链CDR和一条轻链CDR,其中所述重链CDR包含与表4-26所列各自CDRs具有至少70%,至少75%,至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%,至少99%或100%同一性的序列,所述轻链CDR包含与表4-26所列各自CDRs具有至少70%,至少75%,至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%,至少99%或100%同一性的序列。

[0085] 在另外一个实施方案中,本发明的抗-CLDN18.2抗体为49E05,49E12,50H08,52E07,54B08,54C02,59A08,59E07,59F10,59G03,77B06,80D08,80G08,81E11,82C08,82F02,99A09,SD215,SD232,SD272,SD312,SD331,79C4,11E12,83G3,30B5,或85H12,并且每条都包含一条重链可变区和一条轻链可变区,其中所述重链可变区包含与表2所列各自重

链可变区具有至少70%，至少75%，至少80%，至少85%，至少90%，至少95%，至少96%，至少97%，至少98%，至少99%或100%同一性的序列，所述轻链可变区包含选自表3的各自轻链可变区具有至少70%，至少75%，至少80%，至少85%，至少90%，至少95%，至少96%，至少97%，至少98%，至少99%或100%同一性的序列。

[0086] 在进一步实施方案中，人源化的抗-CLDN18.2抗体包含一个重链和一个轻链，其中重链包含选自表27所列SEQ ID NO:187-191,199-203,204,249,250和251的重链可变区具有至少95%，至少96%，至少97%，至少98%，至少99%或100%同一性的序列，其中轻链包含表28所列的具有SEQ ID NO:193-197,205,206,252和253轻链可变区具有至少90%，至少95%，至少96%，至少97%，至少98%，至少99%或100%同一性的序列。

[0087] 抗体指多肽包含免疫球蛋白基因或其片段的骨架区，其可以特异性结合或识别抗原。本领域公知的免疫球蛋白基因包括 κ ， λ ， α ， γ ， δ ， ϵ 和 μ 恒定区基因，和众多的免疫球蛋白可变区基因。轻链分为 κ 或 λ 。重链分为 γ ， μ ， α ， δ 或 ϵ ，依次分别命名为免疫球蛋白IgG，IgM，IgA，IgD和IgE。通常，抗体的抗原结合域在结合的特异性和亲和性上是最具有决定性作用的。

[0088] 一种典型的免疫球蛋白(抗体)结构单元包含四聚体。每个四聚体由两对相同的多肽链组成，每对包含一条轻链(约25kD)和一条重链(50-70kD)。每条链的N端是大约100-110或更多氨基酸的主要负责抗原识别的可变区。可变的轻链(VL)和可变的重链(VH)分别指的是这些轻链和重链。

[0089] 抗体存在例如完整的免疫球蛋白或一些已经表征的由多种蛋白水解酶分解产生的片段。因此，例如胃蛋白酶分解抗体位于铰链区域的二硫键来产生F(ab)'₂，Fab的二聚体其本身是轻链通过二硫键结合到VH-CH1。在温和条件下F(ab)'₂切断位于铰链区的二硫键可能会减弱，因此要将F(ab)'₂二聚体转化为一个Fab'单体。Fab'单体本质上就是Fab和铰链区的一部分(见基础免疫学，保罗等，3d ed.1993)。多种抗体片段是根据完整抗体的分解来定义的，其中之一的技术为所述片段是用化学或重组DNA方法重新合成的。因此，本发明所用的抗体也包含通过全抗体改变产生或用重组DNA方法重新合成的抗体片段(例如单链Fv)，又或利用噬菌体展示库鉴定的(见，例如McCafferty等，自然科学348:552-554(1990))。

[0090] 相应的本发明的一方面，抗体也包含迷你抗体，双抗，三抗等。双抗是具有高亲和性和特异性的小的二价生物特异性抗体片段。它们的更好高信噪比是由于更好的特异性和快速血清清除机制，增强了对特异性抗原的靶向诊断和治疗的潜能(Sundaresan et al., J Nucl Med 44:1962-9(2003)。另外，所述抗体更具有优势是因为它们能够在必要时被改变成抗体不同类型的片段，从小的单链Fv到完整IgG不同亚型(Wu&Senter, Nat.Biotechnol.23:1137-1146(2005))。在一些实施方案中，抗体片段是双抗的一部分。在一些实施方案中，另一方面本发明提供了高亲和性的抗体的应用。

[0091] 本发明提供的CDR区可能用来组成抗CLDN18.2抗体蛋白，包括但不限于，一种抗体，一种scFv，一种三抗，一种双抗，一种迷你抗体等。在一些实施方案中，本发明的一种抗CLDN18.2蛋白包含下表4-26所列的至少一个CDR区或包含与下表4-26所列CDR区具有至少70%，至少75%，至少80%，至少85%，至少90%，至少95%，至少96%，至少97%，至少98%，至少99%，至少100%同一性的序列。抗CLDN18.2结合蛋白可以包含，例如来源于本发明提

供的抗体的一个CDR-H1,一个CDR-H2,一个CDRH3,一个CDR-L1,一个CDR-L2,一个CDR-L3,或上述的组合。在本发明的一些个别实施方案中,一种抗CLDN18.2结合蛋白包含本发明提供的抗体的全部三个CDR-H序列,全部三个CDR-L序列,或同时包括二者。抗CLDN18.2CDR序列可以被用在抗体的骨架或片段上,以及同样可以包括人源化抗体,或包含人源化序列的抗体。在一些实施方案中,CDR区可以按照Kabat编号,Chothia编号,AbM编号,关联编号,或任何其它合适的CDR编号系统来进行编号。

[0092] 在一些实施方案中,本发明提供了抗体(例如双抗,迷你抗体,三抗)或者具有表4-26中CDRs的片段,或具有与表4-26中的CDRs至少70%,至少75%,至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%,至少99%,至少100%同一性的序列。在另一些实施方案中,双抗具有表2和3中轻链和重链,或具有与表2和3中的序列至少70%,至少75%,至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%,至少99%,至少100%同一性的序列。

[0093] 双抗,由Hollinger等首次进行描述,PNAS(USA)90(14):6444-6448(1993),可以由本发明公开的重链和轻链来构建,也可以由公开的特定CDR区来构建。通常,双抗片段包括一个重链可变区通过连接头连接轻链可变区,连接头太短因此不会导致在同一条链上的两个域之间进行配对。因此,一个片段的VH和VL域和另一个片段互补的VH和VL域进行配对,从而形成了两个抗原结合位点。三抗同样的包含三个抗原结合位点。一个Fv片段包含一个完整的抗原结合位点,该抗原结合位点包含一个VL域和一个VH域通过非共价作用连接在一起。本发明的Fv片段同样包含VH和VL域通过戊二醛,分子间的二硫化物,或者其他连接头交联的结构。重链和轻链可变区融合在一起形成一个单链可变片段(scFv),其可以保持原始亲代免疫球蛋白的特异性。单链Fv(scFv)二聚体,第一次由Gruber et al., J. Immunol. 描述152(12):5368-74(1994),可以由本发明公开的重链和轻链构建,也可以由公开的单个CDR区构建。本领域已知的众多技术可以用来制备本发明的特异性结合结构(见美国专利申请公开号20070196274和美国专利申请公开号20050163782,实际上每篇都通过引用将全文包含在其中,特别是迷你抗体和双抗的设计)。

[0094] 双抗可以通过化学交联或通过杂交瘤制备。或者,双抗分子可以通过重组技术制备。二聚化可以通过缩短连接VH和VL区的连接头的长度来提高,通常用于制备scFv片段,从约15个氨基酸到约5个氨基酸。这些连接头帮助VH和VL域链内的拼接。任何适合的短的连接头都可以使用。因此,两个片段拼接成一个二聚分子。进一步缩短连接头的长度到0-2个氨基酸可以产生三聚(三抗)或四聚的(四抗)分子。

[0095] 制备抗体,例如重组体,单克隆,或多克隆抗体,本领域的很多技术都可以应用(见,例如Kohler和Milstein,自然科学,256:495-497(1975);Kozbor等,现代免疫学,4:72(1983);Cole等,单克隆抗体和癌症治疗,Alan R.Liss, Inc., pp.77-96(1985);Coligan,现代免疫学实验指南(1991);Harlow&Lane,抗体,实验手册(1988);和Goding,单克隆抗体:原理和实验(2d ed.1986))。编码目标抗体重链和轻链的基因可以从细胞中克隆出来,例如编码单克隆抗体的基因可以从杂交瘤中克隆出来,并且可以用来制备重组单克隆抗体。编码单克隆抗体重链和轻链的基因库可以由杂交瘤或浆细胞制备。重链和轻链基因的随机重组产生一个具有不同特抗原异性大抗体池(见,例如,Kuby,免疫学(3rd ed.1997))。制备单链抗体或重组抗体的技术(美国专利号4,946,778,美国专利号4,816,567)可以适用于制备本

发明的抗体多肽。同时,转基因小鼠或其他生物体如哺乳动物,可以被用来表达人源化的或人的抗体(见,例如美国专利号5,545,807;5,545,806;5,569,825;5,625,126;5,633,425;5,661,016,Marks等,生物/技术,10:779-783(1992);Lonberg等,自然科学,368:856-859(1994);Morrison,自然科学,368:812-13(1994);Fishwild等,自然科学生物技术,14:845-51(1996);Neuberger,自然科学生物技术,14:826(1996);和Lonberg&Huszar,Intern.Rev.免疫学,13:65-93(1995))。另外,噬菌体展示技术可以用于鉴定能够特异性结合选定抗原的抗体和杂聚肽Fab片段(见,例如,McCafferty等,自然科学,348:552-554(1990);Marks等,生物技术,10:779-783(1992))。抗体也可以制备成双抗,即可以识别两个不同的抗原(见,例如,WO 93/08829,Traunecker等,EMBO J.10:3655-3659(1991);和Suresh等,酶学方法,121:210(1986))。抗体也可以是共价轭合物,例如,两个共价结合的抗体,或免疫毒素(见,例如,美国专利号4,676,980,WO 91/00360;和WO 92/200373)。

[0096] 现有技术已知人源化或灵源化非人类抗体的方法。一般来说,一个人源化抗体具有从其非人类来源引入的一个或多个氨基酸残基。这些非人类氨基酸残基通常会被认为是输入残基,其通常源于输入可变区。人源化可以从本质上按照Winter及其同事的方法操作(见,例如,Jones等,自然科学,321:522-525(1986);Riechmann等,自然科学,332:323-327(1988);Verhoeyen等,科学,239:1534-1536(1988)和Presta,Curr.Op.结构生物学,2:593-596(1992)),通过将啮齿动物的CDRs或CDR序列用人类抗体的相应序列进行替代。因此,人源化抗体是嵌合抗体(美国专利号4,816,567),实质上完整的人可变区较少部分会被相应的非人的相应序列取代。实际上,人源化抗体是典型的人抗体,其中某些CDR氨基酸残基和一些可能的FR氨基酸残基被啮齿类抗体上类似位点的氨基酸残基取代。

[0097] 一种嵌合抗体是抗体分子,(a)其恒定区或其部分被改变,替代或交换使得抗原结合位点(可变区)连接到不同或改变种属,效应功能和/或物种,或一种完全不同的分子的恒定区上,其赋予了嵌合抗体新的性能,例如,酶,毒素,激素,生长因子,药物等等;或者(b)可变区,或其部分,用具有不同或改变的抗原特异性的可变区来改变,替代或交换。

[0098] “特异性(或选择性)结合”是指抗体或“特异性(或选择性)免疫反应的,”当指蛋白或多肽,指所限定蛋白的结合反应,通常在蛋白的异源体和其他生物制剂中。因此,在特定免疫测定条件下,指定抗体结合特定蛋白具有至少两倍的能力,并且具有10到100倍的通用性。在这种条件下与特异性结合抗体需要筛选出对特定蛋白具有特异性的抗体。例如,多克隆抗体可以被筛选出来来获得那些对选定抗原而不是对其他蛋白具有特异性免疫反应的多克隆抗体。这种筛选可以通过去掉与其他分子发生交叉反应的抗体来完成。各种免疫测定方法可以用来筛选对特定蛋白具有特异性免疫反应的抗体。例如,固相ELISA免疫测定常用来筛选与蛋白特异性免疫反应的抗体(见,例如,Harlow和Lane,抗体应用,描述用于鉴定特异性免疫反应的免疫测定方法和条件的实验手册(1998))。

[0099] “免疫应答”指免疫系统细胞(例如,T淋巴细胞,B淋巴细胞,自然杀伤细胞(NK),巨噬细胞,嗜酸性粒细胞,肥大细胞,树突细胞和中性粒细胞)和由这些细胞或肝脏产生的可溶性大分子(包括单抗体,细胞因子,和补体)的活动,在自身免疫,神经退行性疾病或病理炎症,正常人细胞或组织的情况下,其可以从脊椎动物入侵病原体、病原体感染的细胞或组织、癌变或其他非正常细胞,选择性靶向,结合,损伤,破坏,和/或清除。

[0100] 免疫调节剂是指一种物质,一种制剂,一种信号通路或一种组分,可以调节一种免

疫应答。”调节”“修饰”或者”调制”针对免疫系统细胞或这种细胞活动中的任何改变的一种免疫应答。这种调节包括刺激或抑制免疫系统,表现为各种不同类型细胞数量的增加或减少,这些细胞活力的增强或降低,或者发生在免疫系统中的任何其他改变。抑制和刺激免疫调节因子都已得到鉴定,其中的一些在癌症、传染病或神经变性的微环境中具有增强的作用。

[0101] 免疫治疗是指通过一种包括增强、抑制或其他改变免疫应答的方法对患有或有感染风险或复发类疾病进行治疗。”治疗”或”疗法”是指本发明的任何类型或操作过程,或活性制剂的施用,目标改变,缓解,改善,抑制,减速或防止,进展,发展,症状的严重性或复发,并发症,与疾病有关的条件或生化标记。

[0102] “增强内源性免疫反应”是指增强一种存在体内的免疫应答的有效性或效能。有效性和效能得到了增强,例如,通过克服内源性宿主细胞应答抑制机制或通过刺激增强内源性宿主细胞免疫应答机制。

[0103] 一个”预先设定的阈值”是指细胞表面CLDN18.2的表达,指在测试中组织样本包含肿瘤细胞和肿瘤浸润炎症细胞的比例,其中肿瘤浸润炎症细胞上的样本被标记作为细胞表面表达CLDN18.2的阳性对照。对于细胞表面表达,为细胞表面细胞表达CLDN18.2预先设定的阈值为从细胞总数的至少约0.01%到至少约20%。一些首选实施方式中,为细胞表面细胞表达CLDN18.2预先设定的阈值为从细胞总数的至少约0.1%到至少约10%。优选的,预先设定的阈值为至少约5%。更优选的,预先设定的阈值为至少约1%。

[0104] 恰当载体的构建包含目标序列和调控序列采用标准限制性酶切和连接技术,是本领域的公知技术(见Maniatis等,分子克隆:实验手册,冷泉港实验室,纽约(1982))。在需要形式上对分离的质粒,DNA序列,或合成的寡核苷酸进行裂解、剪接和重新连接。

[0105] 核酸是”可连接的”当将它与另一核酸序列发生功能关联时。例如,前肽序列或分泌肽的DNA可以连接到多肽的DNA上,如果其被表达是作为前肽参与到多肽的分泌当中;如果编码序列影响序列的转录,启动子或增强子可以与编码序列连接;或者如果编码序列可以促进翻译,核糖结合位点可以与编码序列连接。一般的,”可以连接”是指DNA序列与邻近的相连,同时,在分泌肽的存在下,连续在阅读框内。然而,增强子需要连续的。连接是在合适的限制位点上完成的。如果不存在上述位点,合成的寡核苷酸的接头或连接头和常见质粒一样。

[0106] “保守修饰的变体”是指氨基酸和核苷酸序列。对于特定的核苷酸序列,保守修饰变体是指编码相同或本质上相同的氨基酸序列,或不编码氨基酸序列成为相同序列的核苷酸。由于遗传密码的简并性,大量功能相同的核苷酸编码一种指定蛋白。例如,密码子GCA, GCC, GCG和GCU都编码丙氨酸。因此,密码子指定的精氨酸的每个位点,密码子可以变为匹配的密码子但并不改变编码的多肽。核酸变体是”沉默变体,”是同一物种保守修改变体。文中编码多肽的每一种核苷酸序列也指每一可能的核苷酸沉默变体。技术之一可以识别核苷酸中的每一密码子(除了AUG和TGG, AUG通常仅是甲硫氨酸的密码子, TGG通常仅是色氨酸的密码子)可以被修饰为功能相同的分子。因此,每一种编码多肽的核苷酸沉默变体在每个描述的序列到表达产物过程中是隐含的,而对于实际应用序列不是隐含的。

[0107] “相同”或百分比”相同,”在两个或更多核苷酸或多肽序列的情况下,指两个或更多相应序列是相同或者具有一定的同一性百分比的氨基酸残基或核苷酸(例如,约60%同

一性,更优选的65%,70%,75%,80%,85%,90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,99%,或指定区域同一性更高,当相应的比较窗口或指定区域比较和校对最大一致性)用BLAST或BLAST 2.0序列比较算法以默认如下参数进行测量,或者通过手动校对和目校。这些序列是所述的“本质相同的序列”。这个定义同样是指,或者指一种测试的序列。定义同样包括发生缺失和/或插入的序列,也包括发生替换的序列。如下所述,首选的算法可以解释说明蛋白等。优选的,同一性存在区域为长度上超过至少25个氨基酸或核苷酸,或者更优选的是在长度上超过50-100个氨基酸或核苷酸。

[0108] 序列比对,通常一个序列作为对照序列,来将测试序列进行比对。当用序列比对软件,测试和对照序列输入到计算机中,指定序列的坐标,如果必要的话,同时设定序列算法程序参数。优选的,默认程序参数可以使用,或者指定选择的参数。序列比对算法要基于程序参数计算测定序列和参比序列相同的百分比。

[0109] 本发明用的“比较窗口”,包括对比选自从20到对照序列全长的组群中相邻位点数目任一部分,通常约25到100,或50到约150,更通常约100到约150,其中在两个序列处于最佳的排列位置后序列可能与相同数量相邻位点的对照序列作比较。序列排列进行比较的方法是本领域技术的公知常识。最佳的序列比对可以参考,例如,局部同源算法,Smith和Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2:482 (1981),同源比对算法,Needleman和Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443 (1970),相似方法研究,Pearson和Lipman, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 85:2444 (1988),算法的计算机实现化(威斯康星州遗传软件包GAP,ESTFIT,FASTA,和TFASTA,遗传学电脑组,575 Science Dr., Madison, Wis.),或者手动和目测检查(见,例如,分子生物学指南(Ausubel等, eds. 1995增补版))。

[0110] 适合检测序列相同百分比和序列相似度的软件例子是BLAST和BLAST 2.0算法,分别描述在Altschul等, *Nuc. Acids Res.* 25:3389-3402 (1977)和Altschul等, *J. Mol. Biol.* 215:403-410 (1990)。BLAST和BLAST 2.0使用本文中描述的参数,来测定本发明核苷酸或蛋白的序列相同百分比。BLAST分析的软件是公众可以通过国家生物技术信息中心得到的。这种算法包括首先通过在待测的序列中识别短的字母W来识别HSPs,当与数据库序列中长度相同的字母对齐时,其匹配或满足某个正值阈值T。T是指作为相邻字母的分数阈值(Altschul等, supra)。这些最初的相邻字母作为种子来启动搜索更长的包含它们的HSPs。这些字母延长在每个序列的两个方向上都进行扩展,以使累积比对分数能够增加。累积分数是用核苷酸序列的参数M(一对匹配残基的奖励得分;通常>0)和N(不匹配残基的处罚得分;通常<0)来计算的。对于氨基酸序列,使用得分矩阵计算累积得分。当累计比对分数与最大实现值X相差一个数量级,字母的扩展在每个方向会停止;由于一个或多个负评分残基序列的累积,累计分数到零或零以下;或到了任何一个序列的末端。BLAST算法的参数W, T,和X决定了序列对齐的速度和灵敏度。BLASTN程序(对于核苷酸序列的)使用默认的字长(W)为11,预期值(E)为10, M=5, N=-4,进行两条链对比。对于氨基酸序列,BLASTP程序使用默认的字长3,预期值(E)10,以及BLOSUM62计分矩阵(见Henikoff和Henikoff, *Proc. Natl. Acad. Sci. 美国* 89:10915 (1989))序列(B)为50,预期值(E)为10, M=5, N=-4,进行两条链对比。

[0111] “核酸”指脱氧核苷酸或核糖核苷酸,单链或双链形式的聚合物,以及其互补链。这个词包括核酸,包含了已知核苷酸类似物或修饰的骨架残基或连接体,其是合成的,自然存

在的,以及非自然存在的,与对照核酸具有相似结合特性,并且以类似于对照核酸的方式代谢。这些类似物的例子包括,但不限于,硫代磷酸,氨基磷酸酯,甲基磷酸酯,手性甲基磷酸酯,2-0-甲基核苷酸,肽-核酸(PNAs)。

[0112] 除非其他特指,特定核酸序列也同样包含其保守修饰的变体(例如,简并密码子的替代)和互补序列,以及明确指示的序列。明确的,简并密码子的替代可以通过合成序列得到,其中选中一个或多个(或所有)密码子的第三个位置用混合碱基和/或脱氧次黄嘌呤残基来替代(Batzer等,Nucleic Acid Res.19:5081(1991);Ohtsuka等,J.Biol.Chem.260:2605-2608(1985);Rossolini等,Mol.Cell.Probes 8:91-98(1994))。核苷酸这个词与基因,cDNA,mRNA,寡核苷酸,和多核苷酸可交换使用。

[0113] 特定的核酸序列同样也包含“拼接变体”。类似的,由核酸编码的特定的蛋白包含由所述核酸拼接变体编码的任一蛋白。“拼接变体,”顾名思义,是基因可变剪接的产物。转录后,最初的核酸转录本可以是剪接的,不同的(可替代的)核酸剪接产物编码不同的多肽。剪接变体产生的机制可变,其包括外显子剪接的替换。这一定义同样包含通过读转录本而来源于相同核苷酸的可替换的多肽。任何剪接反应产物这个定义,包括重组形式的剪接产物。例如钾离子通道的剪接变体的讨论Leicher等,J.Biol.Chem.273(52):35095-35101(1998)。

[0114] “异源的”这个词当与有关核酸部分使用时表明核酸包含两个或多个在自然界中不存在相同的相互关系的子序列。例如,核酸为典型的重组产生,为具有两个或多个不相关的基因排列形成新的功能性核酸,例如,一个来源的启动子和另一个来源的编码区。类似的,异源蛋白指的是包括两个或多个在自然界中不存在相同的相互关系的子序列的蛋白(例如,融合蛋白)。

[0115] “癌症”是指人肿瘤和癌,恶性毒瘤,恶性腺瘤等,包括但不限于实体瘤,直肠,肾脏,乳腺,心脏,宫颈,卵巢,原发性腹膜,结肠,肺,子宫,子宫内膜,食管,眼,输卵管,胆囊,胃,睾丸,肾脏,膀胱,胆管,骨,黑色素瘤,卡波氏肉瘤,泌尿道,尿道,阴茎,会阴,阴道,子宫颈,甲状腺,阴茎,垂体,结肠,喉,甲状腺,卵巢,前列腺,间皮瘤,胰腺,直肠,胃,脑,头和颈,小肠,皮肤,子宫,睾丸,食管,和肝癌。癌症也包括淋巴瘤和白血病,包括伯基特淋巴瘤,霍奇金淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤,皮肤T细胞淋巴瘤,急性髓性白血病,急性淋巴细胞白血病,毛细胞白血病和急性髓性白血病。肺癌包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌。

[0116] 在上述任一实施方式中,一种或多种癌症的治疗方法,例如,化疗,放射治疗,免疫治疗,手术,或激素治疗可以与本发明的抗体进一步配合应用。

[0117] 在一个实施方式中,化疗药物是烷化剂:氮芥类,亚硝基脲,四嗪,氮杂环丙烷,铂化合物及其衍生物,和非经典的烷基化剂。氮芥类包括二氯甲基二乙胺,环磷酰胺,左旋苯丙氨酸氮芥,苯丁酸氮芥,异环磷酰胺和二甲磺酸丁酯。亚硝基脲包括N-亚硝基-N-甲基脲(MNU),亚硝基氮芥(BCNU),环己亚硝基脲(CCNU)和甲基环己亚硝基脲(MeCCNU),福莫司汀和链脲霉素。四嗪包括氮烯唑胺,米托唑胺和替莫唑胺。氮杂环丙烷包括噻替派,自力霉素和亚丝醌(AZQ)。铂化合物及其衍生物包括铂,卡铂和奥沙利铂。在具体实施方式中,化疗制剂是抗代谢物:叶酸拮抗剂(例如,甲氨蝶呤),氟尿嘧啶(例如,五氟尿嘧啶和卡培他滨),脱氧核糖核酸类似物和巯嘌呤类药物。在另一个具体实施方式中化疗制剂是抗微管制剂例如长春花生物碱(例如,长春新碱和长春花碱)和紫杉烷(例如,紫杉醇和多西他赛)。在另一实施方

式中化疗制剂是拓扑异构酶抑制剂或细胞素素抗生素例如阿霉素,米托蒽醌,博来霉素,放线菌素和丝裂霉素。

[0118] 病人应用抗体或抗体片段,可以通过对病人施用抗体静脉注射,腹腔注射,肌肉注射,瘤内注射,或者皮下注射。在一些实施方式中抗体和癌症治疗制剂一起给药。

[0119] “复性”这个词在本发明中是指蛋白质结构呈功能性形状或构象改变的过程。多肽从无规则到折叠为具有特点和功能的三维结构,这是个物理过程。这一过程发生在基础pH(一般pH 8.0-10.0, pH 8.5-10, 或pH 8.5-9.6), 低温(一般0.0°C到10.0°C或2.0°C到8.0°C), 优选在适当浓度下的氧化还原对存在的条件下, 和/或有氧条件下, 和/或在有例如适当浓度铜离子催化剂的条件下。

[0120] 本发明使用的“重组体”是指生物宿主产生的多肽, 选自哺乳动物表达体系, 昆虫细胞表达体系, 酵母表达体系, 以及细菌表达体系。

[0121] 本发明使用的“处方”是指本发明公开的抗体和赋形剂结合在一起, 其可以施用并且有能力与相应的受体结合, 并启动信号转导通路, 从而达到预期的活性。该处方可以选择性的包含其他药剂。

[0122] 本说明书就这一主题还提供了一种药物组合物。本发明公开的药物组合物可以进一步包括药学上可接受的载体, 赋形剂, 或稀释剂。本发明使用的“药学上可接受的”是指该组合物足以达到治疗效果, 且无毒副作用, 并且可以很容易根据疾病的类型, 病人的年龄, 体重, 健康状况, 性别, 药物敏感度, 给药途径, 给药模式, 给药频率, 治疗时间, 与本发明所公开的组合物结合或一起使用的药物, 以及医学中已知的其他因素来确定。

[0123] 药物组合物包括本发明公开的抗体, 可以进一步包括药学上可接受的载体。对于口服剂, 载体可以包括但不限于, 粘合剂, 润滑剂, 崩解剂, 赋形剂, 增溶剂, 分散剂, 稳定剂, 悬浮剂, 着色剂, 增味剂。对于注射剂, 载体可以包括缓冲剂, 防腐剂, 镇痛剂, 增溶剂, 等渗剂, 和稳定剂。对于局部给药的剂型, 载体可以包括基体, 赋形剂, 润滑剂, 和保护剂。

[0124] 公开的组合物可以按照处方与上述药学上可接受的载体相结合制备成各种剂型。例如, 对于口服剂, 药学组合物可以按处方制备成为片剂, 锭剂, 胶囊剂, 酏剂, 混悬剂, 糖浆剂或崩解剂。对于注射剂, 药物组合物可以按照处方制备成作为单一剂型或多剂量的安瓿形式。药物组合物也可以根据处方制备成溶液剂, 混悬剂, 片剂, 丸剂, 胶囊剂和长效制剂。

[0125] 另一方面, 药剂学上合适的载体, 赋形剂, 和稀释剂的举例包括但不限于, 乳糖, 葡萄糖, 蔗糖, 山梨醇, 甘露醇, 木糖醇, 赤藓糖醇, 麦芽糖醇, 淀粉, 丙烯酸橡胶, 海藻酸, 明胶, 磷酸钙, 硅酸钙, 纤维素, 甲基纤维素, 微晶纤维素, 聚乙烯吡咯烷酮, 水, 羟苯甲酯, 羟苯丙酯, 滑石粉, 硬脂酸镁和矿物油。另外, 药学处方进一步包括填充剂, 抗凝剂, 润滑剂, 吸湿剂, 增味剂, 和抑菌剂。

[0126] 进一步的, 本发明公开的药物组合物制剂选自包含片剂, 丸剂, 散剂, 颗粒剂, 胶囊剂, 混悬剂, 内部用液体制剂, 乳剂, 糖浆剂, 水剂, 非水溶剂, 冻干剂和栓剂中的任意一种。

[0127] 组合物按照处方可以制备成适合病人身体的单一制剂, 优选的可以根据制药领域的通用方法制备成可用于多肽药物的制剂, 以便通过口服或非肠道途径如皮肤, 静脉, 肌肉, 动脉, 髓内, 心室内, 肺部, 透皮, 皮下, 腹膜内, 鼻内, 结肠内, 局部, 舌下, 阴道, 或直肠给药, 并不限于上述给药方式。

[0128] 组合物可与多种药学上可接受的载体如生理盐水或有机溶剂混合使用。为了增加

稳定性或吸收率,碳水化合物如葡萄糖,蔗糖或右旋糖酐,抗氧化剂如抗坏血酸或谷胱甘肽,螯合剂,低分子量的蛋白质或其他稳定剂都可以使用。

[0129] 本发明公开的药物组合物的给药剂量和频率是由活性成分的类型,以及各种因素如治疗的疾病,给药途径,病人的年龄,性别,体重和疾病的严重程度来决定的。

[0130] 本发明公开的组合物的总有效剂量可以单次给药给患者,也可以根据分次治疗方案多剂量长期给药。在本发明的药物组合中,活性成分的含量可能因疾病的严重程度而变化。优选的,本发明的多肽每日总剂量大约为0.0001 μ g到500mg每1千克病人体重。然而,肽的有效剂量是根据患者的年龄、体重、健康状况、性别、疾病严重程度、饮食、分泌率以及给药途径和治疗频率多种因素确定的。鉴于此,本领域技术人员可以容易地确定适合于本发明药物组合物特定应用的有效剂量。本发明所公开的药物组合物只要显示出合适的疗效,并不特别局限于制剂、给药途径和给药方式。

[0131] 而且,所述药物组合物可单独或联合使用,或与其他具有预防或治疗功效的药物制剂同时使用。

[0132] 另一方面,本发明提供了一种用于预防或治疗癌症、传染病或神经退行性疾病的方法,该方法包括对受试者施用该嵌合蛋白或包括该嵌合蛋白的药物组合物的步骤。

[0133] 这里使用的“预防”一词是指控制或延缓疾病发生的所有举措。

[0134] 这里使用的“治疗”一词是指所有减轻、改善或缓解疾病症状的举措。在本说明书中,“治疗”是指通过使用本发明的抗体来减轻、改善或缓解癌症、神经变性或传染病的症状。

[0135] 本说明书中的“给药”一词是指通过某种适当的方法将一定量的预先确定的药物引入病人体内。本发明公开的组合物可以通过任何一种常用的途径给药,只要它能够到达目标组织,例如但不限于腹腔内、静脉内、肌肉内、皮下、皮内、口腔、局部、鼻内、肺内或直肠给药。然而,由于口服给药多肽会被消化,因此口服组合物的活性成分应当被包覆或调配以防止在胃中降解。

[0136] 本说明书中,“受试者”一词是指那些被怀疑患有或诊断为癌症、神经退行性疾病或传染病的人。然而,本发明所公开的任何用该药物组合物治疗的受试者均包括在内,但不限于此。本发明公开的药物组合物包括抗-CLDN18.2抗体,施用给被怀疑患有癌症、神经退行性疾病或传染病的受试者。

[0137] 本说明书的治疗方法可以包括施以含有药学有效量抗体的组合物的步骤。每日总剂量应由医生通过适当的医学判断确定,并确定给予一次或多次。针对任何特定病人的特定治疗有效剂量水平可能因医学领域中众所周知的各种因素而有所不同,包括所要达到的应答反应的种类和程度,根据是否与其他药剂一起使用决定的具体化合物,患者的年龄、体重、健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径,组合物的分泌率,治疗的时间,与本发明公开的组合物结合或一起使用的其他药物,以及药学领域公知的因素等。

[0138] 另一方面,本说明书提供了治疗性蛋白或药物组合物的用途,包括用于癌症、神经退行性疾病或传染病的预防或治疗药物的制备。

[0139] 在一个实施方式中,该组合物的剂量可按日、半周、周、双周、月施用。治疗时间可为一周、两周、一月、两个月、四个月、六个月、八个月、一年或更长。初始剂量可能大于持续剂量。在一个实施方式中,剂量范围从每周至少0.01mg,至少0.25mg,至少0.3mg,至少

0.5mg,至少0.75mg,至少1mg,至少1.25mg,至少1.5mg,至少2mg,至少2.5mg,至少3mg,至少4mg,至少5mg,至少6mg,至少7mg,至少8mg,至少9mg,至少10mg,至少15mg,至少20mg,至少25mg,至少30mg,至少35mg,至少40mg,至少50mg,至少55mg,至少60mg,至少65mg,或至少70mg。在一个实施方式中,每周剂量可以至多0.5mg,至多0.75mg,至多1mg,至多1.25mg,至多1.5mg,至多2mg,至多2.5mg,至多3mg,至多4mg,至多5mg,至多6mg,至多7mg,至多8mg,至多9mg,至多10mg,至多15mg,至多20mg,至多25mg,至多30mg,至多35mg,至多40mg,至多50mg,至多55mg,至多60mg,至多65mg,或至多70mg。一方面,周剂量范围从0.25mg到2.0mg,从0.5mg到1.75mg。另一方面,周剂量范围可以从10mg到70mg。

[0140] 在本实施例的其他方面,抗体可降低癌症的严重程度,例如至少10%,至少15%,至少20%,至少25%,至少30%,至少35%,至少40%,至少45%,至少50%,至少55%,至少60%,至少65%,至少70%,至少75%,至少80%,至少85%,至少90%或至少95%。在本实施例的其他方面,抗体可降低癌症的严重程度,例如,从约5%到约100%,约10%到约100%,约20%到约100%,约30%到约100%,约40%到约100%,约50%到约100%,约60%到约100%,约70%到约100%,约80%到约100%,约10%到约90%,约20%到约90%,约30%到约90%,约40%到约90%,约50%到约90%,约60%到约90%,约70%到约90%,约10%到约80%,约20%到约80%,约30%到约80%,约40%到约80%,约50%到约80%,或约60%到约80%,约10%到约70%,约20%到约70%,约30%到约70%,约40%到约70%,或约50%到约70%。

[0141] 本发明公开的抗体可包括足量的治疗化合物,以保证人类或非人类哺乳动物(包括人、猫、狗、马、羊、牛、山羊、猪或其他动物)的常规给药。

[0142] 本说明书的某些方面在一定程度上披露了治疗患有疾病(包括癌症)的人类或非人类哺乳动物个体。这里使用的术语“治疗”是指减少或消除人类或非人类哺乳动物的癌症临床症状;或延缓或预防人类或非人类哺乳动物出现的癌症临床症状。例如,“治疗”一词可以指减轻癌症特征的症状,包括但不限于减轻疾病的严重程度,例如,减轻至少20%,至少25%,至少30%,至少35%,至少40%,至少45%,至少50%,至少55%,至少60%,至少65%,至少70%,至少75%,至少80%,至少85%,至少90%至少95%,或至少100%。与癌症相关的实际症状是众所周知的,可以由本领域普通技能人员通过考虑因素而确定,包括但不限于疾病部位,疾病成因,疾病严重程度,和/或组织或器官受到疾病的影响。本领域技术人员了解与特定类型疾病相关的适当症状或指标,并且能够知道如何确定个体是否适合本发明所披露的治疗。

[0143] 在本实施方式的方面,有效治疗剂量的本发明抗体降低了癌症的严重程度,例如,降低至少10%,至少15%,至少20%,至少25%,至少30%,至少35%,至少40%,至少45%,至少50%,至少55%,至少60%,至少65%,至少70%,至少75%,至少80%,至少85%,至少90%,至少95%或至少100%。在本实施例的另一方面,有效治疗剂量的本发明抗体降低了癌症的严重程度,例如,至多10%,至多15%,至多20%,至多25%,至多30%,至多35%,至多40%,至多45%,至多50%,至多55%,至多60%,至多65%,至多70%,至多75%,至多80%,至多85%,至多90%,至多95%或至多100%。在本实施例的其他方面,有效治疗剂量的本发明抗体降低了癌症的严重程度,例如,约10%到约100%,约10%到约90%,约10%到约80%,约10%到约70%,约10%到约60%,约10%到约50%,约10%到约40%,约20%到约

100%，约20%到约90%，约20%到约80%，约20%到约20%，约20%到约60%，约20%到约50%，约20%到约40%，约30%到约100%，约30%到约90%，约30%到约80%，约30%到约70%，约30%到约60%，或约30%到约50%。

[0144] 在这个实施方式的其他方面，本发明公开的抗体一般范围在约0.001mg/kg/天到约100mg/kg/天之间。在本实施方式的一方面，本发明公开了一种治疗性化合物的有效剂量，可以是，例如，至少0.001mg/kg/day，至少0.01mg/kg/day，至少0.1mg/kg/day，至少1.0mg/kg/day，至少5.0mg/kg/day，至少10mg/kg/day，至少15mg/kg/day，至少20mg/kg/day，至少25mg/kg/day，至少30mg/kg/day，至少35mg/kg/day，至少40mg/kg/day，至少45mg/kg/day，或至少50mg/kg/day。在本实施方式的其他方面，本发明公开了一种抗体的有效剂量范围，可以是，例如，约0.001mg/kg/day到约10mg/kg/day，约0.001mg/kg/day到约15mg/kg/day，约0.001mg/kg/day到约20mg/kg/day，约0.001mg/kg/day到约25mg/kg/day，约0.001mg/kg/day到约30mg/kg/day，约0.001mg/kg/day到约35mg/kg/day，约0.001mg/kg/day到约40mg/kg/day，约0.001mg/kg/day到约45mg/kg/day，约0.001mg/kg/day到约50mg/kg/day，约0.001mg/kg/day到约75mg/kg/day，或约0.001mg/kg/day到约100mg/kg/day。在本实施方式的其他方面，本发明公开了一种治疗性化合物的有效量范围，可以是，例如，约0.01mg/kg/day到约10mg/kg/day，约0.01mg/kg/day到约15mg/kg/day，约0.01mg/kg/day到约20mg/kg/day，约0.01mg/kg/day到约25mg/kg/day，约0.01mg/kg/day到约30mg/kg/day，约0.01mg/kg/day到约35mg/kg/day，约0.01mg/kg/day到约40mg/kg/day，约0.01mg/kg/day到约45mg/kg/day，约0.01mg/kg/day到约50mg/kg/day，约0.01mg/kg/day到约75mg/kg/day，或约0.01mg/kg/day到约100mg/kg/day。在本实施方式的其他方面，本发明公开了一种抗体的有效剂量范围，可以是，例如，约0.1mg/kg/day到约10mg/kg/day，约0.1mg/kg/day到约15mg/kg/day，约0.1mg/kg/day到约20mg/kg/day，约0.1mg/kg/day到约25mg/kg/day，约0.1mg/kg/day到约30mg/kg/day，约0.1mg/kg/day到约35mg/kg/day，约0.1mg/kg/day到约40mg/kg/day，约0.1mg/kg/day到约45mg/kg/day，约0.1mg/kg/day到约50mg/kg/day，约0.1mg/kg/day到约75mg/kg/day，或约0.1mg/kg/day到约100mg/kg/day。

[0145] 在本实施方式的其他方面，本发明公开了一种抗体的有效剂量范围，可以是，例如，约1mg/kg/day到约10mg/kg/day，约1mg/kg/day到约15mg/kg/day，约1mg/kg/day到约20mg/kg/day，约1mg/kg/day到约25mg/kg/day，约1mg/kg/day到约30mg/kg/day，约1mg/kg/day到约35mg/kg/day，约1mg/kg/day到约40mg/kg/day，约1mg/kg/day到约45mg/kg/day，约1mg/kg/day到约50mg/kg/day，约1mg/kg/day到约75mg/kg/day，或约1mg/kg/day到约100mg/kg/day。在本实施方式的另一方面，本发明公开了一种抗体的有效量范围，可以是，例如，约5mg/kg/day到约10mg/kg/day，约5mg/kg/day到约15mg/kg/day，约5mg/kg/day到约20mg/kg/day，约5mg/kg/day到约25mg/kg/day，约5mg/kg/day到约30mg/kg/day，约5mg/kg/day到约35mg/kg/day，约5mg/kg/day到约40mg/kg/day，约5mg/kg/day到约45mg/kg/day，约5mg/kg/day到约50mg/kg/day，约5mg/kg/day到约75mg/kg/day，或约5mg/kg/day到约100mg/kg/day。

[0146] 在液体和半固体制剂中，本说明书公开的抗体浓度通常在50mg/mL到1000mg/mL之间。在本实施方式的一方面，本发明公开的抗体的治疗有效量可以是，例如，从约50mg/mL到约100mg/mL，约50mg/mL到约200mg/mL，约50mg/mL到约300mg/mL，约50mg/mL到约400mg/mL，

约50mg/mL到约500mg/mL,约50mg/mL到约600mg/mL,约50mg/mL到约700mg/mL,约50mg/mL到约800mg/mL,约50mg/mL到约900mg/mL,约50mg/mL到约1,000mg/mL,约100mg/mL到约200mg/mL,约100mg/mL到约300mg/mL,约100mg/mL到约400mg/mL,约100mg/mL到约500mg/mL,约100mg/mL到约600mg/mL,约100mg/mL到约700mg/mL,约100mg/mL到约800mg/mL,约100mg/mL到约900mg/mL,约100mg/mL到约1,000mg/mL,约200mg/mL到约300mg/mL,约200mg/mL到约400mg/mL,约200mg/mL到约500mg/mL,约200mg/mL到约600mg/mL,约200mg/mL到约700mg/mL,约200mg/mL到约800mg/mL,约200mg/mL到约900mg/mL,约200mg/mL到约1,000mg/mL,约300mg/mL到约400mg/mL,约300mg/mL到约500mg/mL,约300mg/mL到约600mg/mL,约300mg/mL到约700mg/mL,约300mg/mL到约800mg/mL,约300mg/mL到约900mg/mL,约300mg/mL到约1,000mg/mL,约400mg/mL到约500mg/mL,约400mg/mL到约600mg/mL,约400mg/mL到约700mg/mL,约400mg/mL到约800mg/mL,约400mg/mL到约900mg/mL,约400mg/mL到约1,000mg/mL,约500mg/mL到约600mg/mL,约500mg/mL到约700mg/mL,约500mg/mL到约800mg/mL,约500mg/mL到约900mg/mL,约500mg/mL到约1,000mg/mL,约600mg/mL到约700mg/mL,约600mg/mL到约800mg/mL,约600mg/mL到约900mg/mL,或约600mg/mL到约1,000mg/mL。

[0147] 剂量可以是单剂量或累积剂量(连续给药),并可以很容易地被本领域技术人员确定。例如,癌症的治疗可包括本发明公开的治疗化合物或药物组合物的一次有效剂量的施用。可选择地,癌症的治疗可以包括在一定的时间段内根据药物组合物的有效剂量进行多次给药,例如,每天一次,每天两次,每天三次,每隔几天一次,或每周一次。给药时间因人而异,取决于个体症状的严重程度等因素。例如,本发明公开的抗体的有效剂量可以不定时的每天给个体一次,直到该个体人不再需要治疗为止。本领域普通技术人员可以确认,个体的情况会在整个治疗过程中被监测,同时本发明公开抗体施用的有效量会进行相应的调整。

[0148] 在一个实施方式中,本发明公开的一种抗体与没有接受相同治疗的病人相比能够减少癌症患者的癌细胞数量或肿瘤大小,例如,减少至少10%,至少15%,至少20%,至少25%,至少30%,至少35%,至少40%,至少45%,至少50%,至少55%,至少60%,至少65%,至少70%,至少75%,至少80%,至少85%,至少90%或至少95%。在本实施方式的其他方面,本发明公开的一种抗体与没有接受相同治疗的病人相比能够减少癌症患者的癌细胞数量或肿瘤大小,例如,减少约10%到约100%,约20%到约100%,约30%到约100%,约40%到约100%,约50%到约100%,约60%到约100%,约70%到约100%,约80%到约100%,约10%到约90%,约20%到约90%,约30%到约90%,约40%到约90%,约50%到约90%,约60%到约90%,约70%到约90%,约10%到约80%,约20%到约80%,约30%到约80%,约40%到约80%,约50%到约80%,或约60%到约80%,约10%到约70%,约20%到约70%,约30%到约70%,约40%到约70%,或约50%到约70%。

[0149] 在进一步的实施方式中,抗体及其衍生物的半衰期为2小时,3小时,4小时,5小时,6小时,7小时,8小时,9小时,10小时,11小时,12小时,13小时,14小时,15小时,16小时,17小时,18小时,19小时,20小时,21小时,22小时,23小时,1天,2天,3天,4天,5天,6天,7天,1周,2周,3周,4周,1个月,2个月,3个月,4个月或更长。

[0150] 在一个实施方式中,抗体的给药周期为1天,2天,3天,4天,5天,6天,7天,8天,9天,10天,11天,12天,13天,14天,3周,4周,5周,6周,7周,8周,9周,10周,11周,12周,4月,5月,6月,7月,8月,9月,10月,11月,12月,或更长。进一步实施方式中,停药的时间间隔周期为1天,2

天,3天,4天,5天,6天,7天,8天,9天,10天,11天,12天,13天,14天,3周,4周,5周,6周,7周,8周,9周,10周,11周,12周,4月,5月,6月,7月,8月,9月,10月,11月,12月,或更长。

[0151] 本实施方式中,本发明公开的抗体可减少或维持个体内的癌细胞群和/或肿瘤细胞的大小,例如,至少10%,至少15%,至少20%,至少25%,至少30%,至少35%,至少40%,至少45%,至少50%,至少55%,至少60%,至少65%,至少70%,至少75%,至少80%,至少85%,至少90%,至少95%或至少100%。本实施方式的另一方面,本发明公开的抗体可减少或维持个体内的癌细胞群和/或肿瘤细胞的大小,例如,至多10%,至多15%,至多20%,至多25%,至多30%,至多35%,至多40%,至多45%,至多50%,至多55%,至多60%,至多65%,至多70%,至多75%,至多80%,至多85%,至多90%,至多95%或至多100%。本实施方式的其他方面,本发明公开的抗体可减少或维持个体内的癌细胞群和/或肿瘤细胞的大小,例如,约10%到约100%,约10%到约90%,约10%到约80%,约10%到约70%,约10%到约60%,约10%到约50%,约10%到约40%,约20%到约100%,约20%到约90%,约20%到约80%,约20%到约20%,约20%到约60%,约20%到约50%,约20%到约40%,约30%到约100%,约30%到约90%,约30%到约80%,约30%到约70%,约30%到约60%,或约30%到约50%。

[0152] 一般来说,任何接受治疗的患者都是患有某种类型癌症的患者,所述癌症是良性的或恶性的,是肿块,实体的,或是不位于肿瘤内的癌症信号或其他形式的癌症。术前评估通常包括常规病史和体格检查,以及披露手术过程所有相关风险和获益的完全知情同意。

[0153] 实施例

[0154] 下面提供的非限制示例仅用于说明,以便更全面地理解已完成的具有代表性的实施例。这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。

[0155] 因此,这些实施例不应被解释为限制本发明描述的任何一个实施例。

[0156] 抗CLD18.2的兔抗体的产生

[0157] 实施例1 CLDN 18.1和CLDN18.2的表达和纯化

[0158] CLDN18.2和18.1在E.Coli BL21 DE3用Pet28载体过量表达(MilliporeSigma)。在25mM Tris,100mM NaCl,pH7.5条件下的细胞溶解物在2000×g的转速下离心20分钟。上清液进一步以100,000×g的超速离心1hour进行分离得到膜颗粒。在溶解缓冲液中加入1% DDM于4°C过夜来溶解膜。以100,000×g转速进行超速离心1hour去掉不溶解的膜。上清液在15mM对甲基苯磺酰咪唑存在的情况下过HisPur Cobalt树脂柱(Thermo Scientific)。用含有0.1%DDM,15mM对甲基苯磺酰咪唑的PBS对柱子进行洗脱。密封蛋白被洗脱下来用含有0.05%DDM,0.002%CHS,200mM对甲基苯磺酰咪唑的PBS。纯化的蛋白在2-8°C储存供短期内使用或在-80°C长期储存。

[0159] 实施例2免疫

[0160] 用真核表达载体免疫新西兰大白兔,编码人CLD18.2或其片段。用FACS检测兔血清中抗人CLD18.2抗体的存在情况。用编码包含人CLD18.2结构的核酸瞬时转染的HEK293细胞来进行免疫荧光反应。用纯化后的CLDN18.2蛋白和/或可选择的 1×10^8 编码人CLD18.2的核酸瞬时转染的HEK293细胞腹腔注射后,兔免疫反应明显增强。

[0161] 实施例3 B细胞克隆

[0162] 完全培养基包括RPMI 1640(Life Technologies,cat.#11875-119),10%胎牛血

清 (Sciencell, cat.#0500), 非必需氨基酸 (Life Technologies, cat.#11140-050), 丙酮酸钠 (Life Technologies, cat.#11360-070), 2-巯基乙醇 (Life Technologies, cat.#21-985-023), 和庆大霉素 (Life Technologies, cat.#15710-072)。 2×10^6 /mL 兔胸腺细胞 (春谷实验室, Woodbine, Maryland) 与 2×10^6 /mL 兔脾细胞 (春谷实验室, Woodbine, Maryland) 在包含 10ng/mL PMA (Sigma-Aldrich, cat.#P1585) 和 0.5% PHA-m (ThermoFisher, cat.#10576-015) 的完全培养基中一起培养 48 小时。上清液用 0.2 μ M 滤膜过滤, 于 -20 $^{\circ}$ C 保存。

[0163] 60mm 培养皿上涂有 3mL 人 CLDN18.2-his 在 PBS 中浓度为 2 μ g/mL, 并且于 4 $^{\circ}$ C 下过夜培养。将涂层溶液去除, 再加入 3mL PBS/5% BSA 在室温下阻断 1-2 小时。将阻断液去除, 再用 PBS 洗涤平皿 4 次。免疫兔的脾淋巴细胞的单细胞悬浮液加入到有 3mL PBS/2.5% BSA 的平皿中, 于 4 $^{\circ}$ C 下培养 45 分钟。然后将平皿用 PBS/BSA 洗涤 5 次以去除非贴壁细胞, 再用细胞刮棒刮取贴壁细胞并收集到完全培养基中。

[0164] 或者, 脾淋巴细胞用 CLDN18.1 和 CLDN18.2 蛋白摇瓶培养。密封蛋白用 ThermoFisher Scientific 的 EZ-LinkTMNHS-PEG4Biotinylation Kit 进行生物素化。阴性筛选时, 免疫兔脾淋巴细胞的单细胞悬液在包含生物素化的 CLDN18.1 的 MACS 缓冲液 (PBS/0.5% BSA/2mMEDTA) 中重悬, 并于 4 $^{\circ}$ C 下培养 15 分钟。用 MACS 缓冲液洗涤细胞 2 次, 并在 MACS 缓冲液和 Miltenyi Biotec 的链霉亲和素微珠中重悬。15 分钟后洗涤孵化细胞并过磁性柱子 (LS column, Miltenyi Biotec)。收集过柱后的细胞用于阳性筛选。细胞在含有生物素化 CLDN18.2 的 MACS 缓冲液中重悬, 并孵育 15 分钟。用 MACS 缓冲液洗涤细胞 2 次, 在 MACS 缓冲液 + 链霉亲和素微珠中重悬, 孵育 15 分钟。洗涤细胞一次然后过磁性柱子 (MS column, Miltenyi Biotec)。阳性选择, 结合细胞被洗脱下来用于 B 细胞克隆。

[0165] 将细胞以 10-50 个/孔的量置于含有 2% 兔脾脏/胸腺, 5-10ng/mL 人 IL-2 (Prospec, cat.#cyt-095), 1:20,000 的 Pansorbin (EMD Millipore, cat.#507858) 的完全条件培养基中, 置于 96 孔圆底培养皿中, 并用 5×10^4 的丝裂霉素 C (Sigma-Aldrich, cat.#M4284) 处理的 (50 μ g/mL 处理 45 分钟) EL4-B5 细胞/孔。将培养皿置于 37 $^{\circ}$ C CO₂ 培养箱中培养 7 天, 去除上层清液用于 ELISA 和 FACS 分析, 然后将有细胞的培养皿于 -80 $^{\circ}$ C 冷冻用于后续抗体 v 区的获得。图 1 给出了一个基于 ELISA 筛选的示例。图 2 给出了一个基于 FACS 筛选的示例。

[0166] 实施例 4 瞬时转染

[0167] 通过将嵌合抗体的重链和轻链转染到 HEK293 细胞中, 并检测上清液中 CLDN18.2 结合活性的恢复程度, 来确认 v 区的成功获得。将 HEK293 细胞置于 1.5×10^5 细胞/孔 1mL 完全培养基中, 在 24 孔组织培养皿, 并过夜培养。按照生产厂家的说明以 Lipofectamine 3000 (Life Technologies, cat.#L3000015) 用 500ng 重链 DNA 和 500ng 轻链 DNA 进行转染。3-5 天后收集上清液, 用 ELISA 检测其结合活性。

[0168] 按照生产厂家的说明以 Lipofectamine 3000 用 5% 超低 IgG 胎牛血清 (Life technologies, cat.#16250-078) 培养 HEK293 细胞, 进行大规模转染以生产纯化材料。

[0169] 实施例 5 CLDN18.2 结合 ELISA

[0170] 采用 ELISA 法检测 B 细胞克隆上清与 CLDN18.2 的结合情况。涂有 100 μ L 浓度为 0.5 或 1 μ g/mL 的溶解在 PBS (Life Technologies, cat.#14190-250) 的抗原的 ELISA 培养皿放置于 4 $^{\circ}$ C 下过夜或于 37 $^{\circ}$ C 下 1 小时。CLDN18.2 和 18.1 均在大肠杆菌和 SF9 细胞中表达, 并采用与 Suzuki 等 (Science 344, 304 (2014)) 描述的方法相似的方法进行部分纯化。培养皿用 PBS+

10%羊血清阻断1小时。用去离子水洗涤后,向样本中加入PBS/10%山羊血清,并孵育1小时。洗涤培养皿,并加入100 μ L1:5000的稀释在PBS/10%山羊血清中的山羊抗兔IgG Fc-HRP (Jackson ImmunoResearch, cat.#111-035-046),放置1小时。用去离子水洗涤,然后向每个孔加100 μ L TMB基质(Thermo Scientific, cat.#PI134021)。用100 μ L 1N H₂SO₄停止反应,用微孔板分光光度计测定OD₄₅₀。

[0171] 纯化后的嵌合的和人源化抗体经ELISA检测其与CLDN18.2的结合情况。实验方案与检测B细胞克隆上清液相同。

[0172] 实施例6 FACS检测CLDN18.2结合情况

[0173] 对表达CLDN18.1或CLDN18.2的稳定HEK293细胞系进行培养。用非酶解细胞解离方法分离细胞。细胞计数,用FACS洗涤缓冲液将细胞密度调整至约300万个/ml,其中FACS洗涤缓冲液包含FBS为3%的PBS。在96孔板的每一个孔中加入50 μ L细胞(150000细胞/孔)。将表达目的抗体的初级抗体或上清液以预先设定的浓度加入到细胞中。孔板在冰上孵育1小时。用FACS洗涤缓冲液洗涤3次。向细胞中加入荧光共轭二次抗体(浓度取决于生产说明)。孔板在冰上孵育1小时。再次洗涤孔板。加入PI染色液至0.1 μ g/mL,置于冰上孵育10分钟。用流式细胞仪测定细胞荧光。

[0174] 实施例7亲和度测定

[0175] 亲和度测定是采用30 $^{\circ}$ C下的Octet RED 96 (ForteBio)分子相互作用分析仪进行的。简而言之,抗人IgG捕捉传感器(AHC来自ForteBio cat#18-5060)要用分析缓冲液进行平衡(1倍稀释10倍动力学缓冲液(ForteBio, Cat#18-5032))。试验抗体样品稀释至2微克/毫升,并与传感器结合5分钟。然后将传感器在分析缓冲液中清洗3分钟,稀释成不同浓度的CLDN18.2配体与传感器上的单克隆抗体结合5分钟。然后,在分析缓冲液中分离10分钟。在甘氨酸缓冲液和分析缓冲液中洗涤3次,传感器可以再生。使用ForteBio软件对数据进行1:1结合模型拟合。亲和度测量的一个例子如图3所示。抗体与抗原CLDN18.2结合亲和力测定。本说明书给出了克隆5的结合动力学示例。所选克隆的结合动力学参数在图3的表格中。

[0176] 实施例8抗体依赖性细胞毒作用(ADCC)

[0177] ADCC分析试验是按照下面描述的方法进行的:

[0178] 材料:

[0179] 1.培养基—RPMI 1640,10%的胎牛血清,非必需氨基酸,丙酮酸钠,50 μ M β -巯基乙醇,盘尼西林/链霉素;

[0180] 2.分析培养基—除使用较低的IgG胎牛血清外,其他与培养基相同

[0181] 3.效应细胞系—ADCC生物测定效应细胞系V变体(BPS Biosciences#60541)

[0182] 4.目标细胞系—HEK 293/18.2(HEK 293细胞用目标抗原进行转染)

[0183] 5.目标细胞系-NUGC4(表达目标抗原的胃癌细胞系)

[0184] 6.Pierce Firefly One-Step Glow assay kit#16196。

[0185] 分析过程:

[0186] 1.收集目标细胞系。将15,000个细胞/孔置于有50 μ L分析培养基的白色96孔分析板中。悬降效应细胞并在分析培养基中重悬。过夜培养。

[0187] 2.在分析培养基中以4 \times 浓度配制系列稀释的试验品(连续稀释一般从16 μ g/mL开始(4 \times),滴度3 \times 稀释9孔)。

[0188] 3. 将25 μ L的4 \times 样品转移到含目标细胞的分析培养皿中。孵育15分钟。

[0189] 4. 收集和计数效应细胞。分配70,000个效应细胞/孔/25 μ L。孵育5.5-6小时。

[0190] 5. 将平板皿冷却到室温放置5分钟。

[0191] 6. 加入100 μ L/孔的一步萤火虫荧光素酶试剂。荧光测定。

[0192] 图4A给出了ADCC结果的一个示例,其中采用肿瘤细胞系NUGC4进行ADCC分析。图4b给出了指定的克隆个体5H1L3,6H1L2,26H3L3,42H1L11,46H2L5,48H1L6,215H5L3,272H1L5,32H1L1,以及100F显示了鼠-18.2(浅蓝),人18.2(深橙),鼠18.1(灰),人18.1(浅橙),和HEK293(深蓝)的MFI。量化结果在图4B的表格中。

[0193] Example 9从兔B细胞V区的捕获和嵌合抗体的筛选

[0194] 通过逆转录酶偶联聚合酶链反应(RT-PCR)从阳性B细胞分离的mRNA中扩增获得重链和轻链的IgG可变区,获得被检测为CLDN18.2结合阳性的兔B-细胞。由此获得VH和VL的cDNAs被克隆并连接到人类恒定区结构上,最终的cDNA结构编码了一个嵌合的兔人源IgG。

[0195] 将阳性B-细胞溶解,并根据厂家的说明用Life Technologies公司的Dynabeads mRNA DIRECT Micro Kit提取mRNA。为了恢复v区,根据厂家说明,用一个单抗原阳性孔中生成的mRNA通过OneStepRT-PCR Kit(Invitrogen)反应得到重链和轻链。反应中,位于兔IgG分子重链和轻链恒定区的基因特定引物用于合成单链cDNA,通过PCR和巢式PCR扩增可变区,其PCR产物末端添加了特定限制性位点。利用包含具有特异限制性位点的人gamma-1重链恒定区和人kappa轻链恒定区的内源载体进行亚克隆。加入限制性位点后,对PCR产物进行酶切,凝胶纯化,并连接到相应的载体上。

[0196] 亚克隆后,连接的DNA转化到感受态E.coliDH5-alpha(Invitrogen)中。整个转化体系在含有适当抗生素抗性培养基中培养过夜。将培养的菌体分为两部分,一部分制备质粒DNA(Qiagen Miniprep Kit)用于嵌合抗体在HEK293中的瞬时表达,另一部分保存用于单菌落的DNA测序。

[0197] 为了产生嵌合抗体,HEK293细胞与所选孔的重链和轻链DNA共转染。细胞培养3~5天后收集上清,并用ELISA检测IgG和抗原的结合情况。为了检测转染上清液中是否存在IgG,采用ELISA免疫分析法,利用抗人IgG Fc捕获包覆于ELISA平板上的抗体,然后使用上清液和人IgG标准分析。Fc捕获抗体的检测是用抗人IgG(H&L)-HRP试剂和TMB底物完成的。

[0198] 分离DNA显示出嵌合抗体表达阳性,其与抗原结合功能通过DNA测序验证。值得注意的是,在这一阶段分离出的DNA质粒对于一个特定的v区来说可能是同源的,也可能不是同源的,因为所选的孔可能包含一个或多个不同的B-细胞克隆。为了分离成单个克隆,DNA被分离出来的E.coliDH5alpha培养池要预先在包含适当的抗生素的琼脂板上分离单个菌落。根据厂家的说明,使用环状DNA扩增试剂盒(Templiphy,GE Healthcare)采集多个菌落并制备DNA。对Templiphy反应生成的DNA进行测序,然后进行分析确定每个孔V区的复杂性。除了制备DNA外,用于Templiphy反应的每个细菌克隆都被保存下来,以备进一步进行DNA分离。

[0199] 在DNA序列分析的基础上,从含有唯一IgG重链或轻链序列的大肠杆菌单克隆培养得到质粒DNA。利用这些质粒再次转化HEK293,筛选嵌合单克隆抗体。如果从相同B-细胞孔(非克隆的孔)获得多个重链和轻链序列,则转染每种可能的唯一重链和轻链对的组合。3~5天后收集上清液,ELISA检测IgG和抗原的结合情况。在这个筛选步骤之后,选择保留了预

期结合活性的重链和轻链的组合进行进一步的功能分析,然后进行人源化。

[0200] 最佳抗体的特性和序列信息

[0201] 利用纯化的嵌合蛋白对具有独特DNA序列的前13位抗体进行了鉴定。结果如表1所示。

[0202] 如下所用的内参或对照抗体包括与Zolbetuximab相同的重链和轻链序列,其显示在<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23256en/s23256en.pdf>。对照抗体在HEK293细胞中瞬时表达,并用蛋白A亲和层析柱纯化,然后进行离子交换层析步骤。

[0203] 表1

克隆#	FACS EC50 (nM)	FACS 信号 MFI (x1000)	表达 Claudin 18.2 的 293 细胞的 ADCC (nM)	NUGC4 细胞的 ADCC (ng/ml)	KD (nM) (用 ForteBio 测量结合动力学)
6	0.46	43	0.014		40
2	0.319	50	0.032		123 (预估)
46	0.619	55	0.015	70	12
272	0.654	55	0.009	230	13
30	0.319	30	0.030		30
42	0.417	35	0.012	80	30
5	1.055	44	0.044		25
33	0.969	45	0.040		16
9	4.22	18	0.017		110 (预估)
26	1.08	40	0.035		25
312			0.017		10
31	1.06	20	0.044		150
48	0.553	40	0.016	370	53
内参	1.17	25	0.014/0.006 (两次分析的结果)	610	89/71 (两次分析的结果)

[0206] 小鼠抗CLD18.2抗体的产生

[0207] 实施例10小鼠抗人Claudin 18.2抗体 (CLDN18.2) 的制备

[0208] 利用DNA免疫方法制备CLDN18.2特异性单克隆抗体 (MAbs)。简单来说,将CLDN18.2基因插入到经修饰的DNA疫苗载体pJW4303中。然后用Mega purification kit (Qiagen, Valencia, CA) 从大肠杆菌 (HB101株) 中提取DNA质粒。通过基因枪 (Bio-rad) 系统或ID注射电穿孔 (BTX-Harvard装置) 方式,20只6-8周龄的C57/B6雌性小鼠 (塔科尼克农场) 的每只都接受编码质粒的CLDN18.2的多轮免疫。在第一次免疫前和最后一次免疫后2周采集血清样本,以研究CLDN18.2-特异性抗体应答。高特异性的小鼠最后一次用于收集表达CLDN18.2的HEK293细胞,并于4天后实施安乐死后无菌分离脾脏。制备脾脏单细胞悬液,然后用电熔 (BTX-Harvard装置) 将其与SP2/0骨髓瘤细胞融合。共进行了两次融合,每次融合最多用到10只小鼠。分析培养上清液,筛选与表达CLDN18.2的HEK293细胞结合但不与表达CLDN18.1的HEK293细胞结合的杂交瘤。扩增阳性克隆,经单细胞克隆,然后经多种分析确定。

[0209] 图5显示了由FACS检测的第一次免疫前和最后一次免疫后2周的血清样本的CLDN18.2-特异性抗体应答结果。

[0210] 图6显示了由FACS分析鉴定的第一次融合的阳性杂交瘤的结果。与表达CLDN18.2的HEK293细胞结合但不与表达CLDN18.1的HEK293细胞或HEK293细胞结合或很少结合的杂交瘤被鉴定为阳性。

[0211] 对两个融合体的阳性杂交瘤进行亚克隆,并对亚克隆的选择性结合CLDN18.2对比CLDN18.1进行进一步筛选。鉴定出12个阳性亚克隆(图7)。对杂交瘤细胞进行扩增和传代。将培养瓶冷冻起来进行进一步的检测和克隆。

[0212] 将杂交瘤培养瓶解冻并进行培养。用FACS对其上清液进行进一步分析。图8A为杂交瘤上清液与在HEK293细胞上表达的CLDN18.2结合的滴定曲线,图8B显示了上清液与表达CLDN18.2对比18.1的HEK293细胞结合的特异性,图8C显示了上清液与在HEK293细胞上表达的CLDN18.2对比CLDN18.1结合的FACS强度。

[0213] 实施例11选定克隆的克隆

[0214] 选取阳性亚克隆79C4、11E12、83G3、30B5和85H12进行克隆。对所选克隆的抗体可变区进行克隆。所选克隆的重链可变区序列如表34所示,轻链可变区如表35所示,每个最优候选的CDR如29-33所示。

[0215] V-基因克隆按照如下描述的方法进行。

[0216] RNA提取:900g离心5分钟收集 1×10^6 小鼠杂交瘤细胞。用RNeasy Mini Kit (Qiagen, Germany) 根据厂家说明提取总RNA。通过分光光度计1000 (Thermo Fisher) 对RNA定量。

[0217] cDNA合成:用iScript cDNA Synthesis Kit (Catalog 1708891, Bio-Rad) 进行cDNA合成。简而言之,在20 μ L反应体系中,1 μ g总RNA,4 μ L带有随机引物的反应缓冲液,1 μ L iScript逆转录酶和无核酸水(可变)混合。反应混合物按照厂家说明在热循环仪(Bio-Rad)中于25 $^{\circ}$ C孵育10分钟,于46 $^{\circ}$ C孵育30分钟,并于95 $^{\circ}$ C孵育1分钟。或者,按照厂家说明用SMARTer RACE5' / 3' Kit (Catalog 634858, Takara) 合成cDNA。

[0218] V-基因扩增:使用EMD Millipore Novagen小鼠Ig-引物集(Catalog 698313, EMD Millipore) 和High Fidelity Platinum Taq DNA聚合酶(Catalog 11304011, Invitrogen) 扩增可变区的重链和轻链。简而言之,在50 μ L反应体系中,5 μ L 10 \times 反应缓冲液,1 μ L 10mM dNTP混合物,1 μ L向前/向后引物,1 μ L cDNA产物,0.2 μ L DNA聚合酶和无核酸水(至50 μ L)混合。反应混合物在热循环仪中(Bio-Rad)于95 $^{\circ}$ C变性15秒,55 $^{\circ}$ C退火15秒,72 $^{\circ}$ C延伸30秒,30个循环,然后于72 $^{\circ}$ C再延伸5分钟。PCR产物克隆到TOP0 TA克隆载体上(Catalog K457501, Invitrogen) 并按照厂家说明转化到大肠杆菌Top10感受态细胞中。挑选出单菌落通过GeneWiz进行测序(South Plainfield, NJ 07080)。

[0219] 为了确定亚克隆的序列,制备了嵌合抗体。重链和轻链可变区基因分别克隆到pFUSEhIG1和pFUSEhIGK上(InvivoGen, San Diego),进行全抗体表达。HEK293细胞用每个所选亚克隆的重链和轻链DNA进行共转染。上清液通过FACS检测与表达CLDN18.2对比表达CLDN18.1的HEK293细胞的结合情况。图9显示了FACS分析的一个示例。图9A显示了克隆的上清液与表达在HEK293细胞上的CLDN18.2结合的滴定曲线。图9B显示了上清液与表达CLDN18.2对比18.1的HEK293细胞结合的特异性。图9C显示了上清液与在HEK293细胞上表达

的CLDN18.2对比CLDN18.1结合的FACS强度。

[0220] 另外,带有ADCC分析试验的功能分析按照实施例8中描述的方法进行。ADCC分析试验结果的示例如图10所示。

[0221] 选定抗CLDN18.2抗体的人源化

[0222] 实施例12兔抗体克隆46的人源化

[0223] 选择克隆46进行人源化。采用标准的CDR-拼接技术,结合抗体结构的最新研究和成熟IgG序列最新的数据库,来实现人源化。许多人类的框架序列被识别,其已经作为克隆46的CDR序列的“受体”骨架。这些受体序列均来自于成熟的人类IgG,而不是来自噬菌体展示或其他技术。因此,人源化的序列应该是非免疫原性的,并保留CDR-环的标准结构。VH/VL相互作用和标准环结构中重要的关键残基在使用CDRx平台人源化变体过程中尽可能的被保留。

[0224] 生成五对人源化的重链(SEQ ID NO:187-191,表27)和轻链(SEQ ID NO:193-197,表28)。所有可能的重链轻链对都用HEK293细胞瞬时表达,并检测瞬时表达的上清液的结合情况和ADCC活性。根据初步结果(未显示数据),HC5/LC5、HC4/LC5、HC3/LC1、HC5/LC1、HC4/LC1对具有最高的结合亲和力和ADCC活性。HC4(SEQ ID NO:190)和HC5(SEQ ID NO:191)进一步优化产生优化的HC4SEQ ID NO:199-201和优化的HC5SEQ ID NO:202-204。LC链LC1(SEQ ID NO:193)和LC5(SEQ ID NO:197)也经过优化产生SEQ ID NO:205为优化的LC1和SEQ ID NO:206为优化的LC5。经过进一步的筛选,两个优选分子ASK589-B(或B)and ASK589-C(或C)从人源化兔抗体中被鉴定为候选分子。分子B包含氨基酸序列如SEQ ID NO:202所示的重链,和氨基酸序列如SEQ ID NO:205所示的轻链。分子C包含氨基酸序列如SEQ ID NO:204所示的重链,和氨基酸序列如SEQ ID NO:205所示的轻链。

[0225] 实施例13鼠抗体克隆11E12和83G3的人源化

[0226] 选择鼠杂交瘤克隆11E12和83G3进行人源化。用pdb 40Z4作为模型结构构建1E12Fv的同源模型,然后基于pdb 1HIL和pdb 3TT1构建另一个模型对人源化设计进行双重验证。用pdb 2I9L作为模型结构构建83G3Fv同源模型,然后基于pdb 1MCP和pdb 2I9L构建另一个模型对人源化设计进行双重验证。在人源化过程中,将小鼠的CDRs拼接到人源骨架受体中,研究人骨架与小鼠骨架不同的残基。从人源残基到小鼠残基的回复突变是根据以下规则设计的:a.如果人源残基与小鼠Fv CDR残基、标准残基、连接残基或游离残基之间产生新的相互作用(反作用,氢键,疏水作用),则该人类残基需要回复突变为小鼠残基;b.当人源残基替换小鼠残基,如果小鼠残基与标准残基、接口残基或游离残基之间的原相互作用(反作用、氢键、疏水作用)消失,则人类残基需要变回小鼠残基;c.用人源残基替换小鼠标准残基、接口残基或游离残基时需要仔细研究并尽可能避免。

[0227] 进行每个抗体和huVHv1VLv1的薛定谔表面分析和薛定谔翻译后修饰(数据来自人源化程度最高的人源化版本)。此外,在最高人源化版本VHv1VLv1的框架内由Protean 3D预测的包含回复突变的所有可能的细胞表位、B细胞表位、MHC II表位和抗原性表位均被指出。

[0228] 人源化11E12的可变区序列如表36所示。人源化83G3的可变区序列如表37所示。

[0229] 人源化抗体在HEK293细胞中瞬时表达,并按上述方法进行纯化。抗体经进一步检测其对CLDN18.2的功能和特异性。选择ASK589-M1(或M1)做进一步表征。分子M1包含氨基酸

序列如SEQ IDNO:254所示的重链可变区,和氨基酸序列如SEQ IDNO:260所示的轻链可变区。M5是M1的突变型,其包含氨基酸序列如SEQ ID NO:257所示的重链可变区,和氨基酸序列如SEQ ID NO:260所示的轻链可变区。

[0230] 人源化抗CLDN18.2抗体的功能分析

[0231] 实施例14结合测定

[0232] 利用FACS分析人源化抗体与HEK293细胞和NUGC4细胞上表达的靶CLDN 18.2蛋白的结合情况。结果如图11所示。图11显示了结合到CLDN18.2转染的HEK293细胞。结果表明,与对照分子相比,M5具有更高的结合力和更高的结合亲和力。图11B显示了与天然表达CLDN18.2的NUGC4细胞的结合力。结果表明,与对照分子相比,M5和B具有显著更高的结合力和更高的结合亲和力。

[0233] 实施例15 ADCC分析试验

[0234] 人源化抗体使用如实施例11所述的ADCC分析试验进行测试。结果如图12所示。图12A显示了具有CLDN18.2稳定转染的靶细胞HEK293的人源化抗体M5和B的ADCC分析试验结果。结果表明,与HEK293细胞表面高表达CLDN18.2的对照抗体相比,M5和B具有略好或相似的活性。图12B、C为胃癌细胞NUGC4(图12B)和DAN-G(图12C)的结果,其能自然表达CLDN18.2但与稳定转染CLDN18.2的HEK293细胞相比明显处于较低水平。结果表明,在对胃癌细胞的杀伤作用上,相对于对照抗体,M5和B分子具有明显较高的ADCC活性。

[0235] 实施例16 CDC分析

[0236] 以RPMI 1640+1%低IgG胎牛血清作为检测介质进行CDC分析。在50 μ L/孔的分析培养基中,以2 \times 浓度滴定测试抗体。在25 μ L中加入靶细胞达到20,000个细胞/孔。37 $^{\circ}$ C孵育15分钟。加入25 μ L/孔40%人补体(10%终浓度)。对于自发性细胞死亡仅使用靶细胞培养基。最大数量细胞死亡使用靶细胞+1%Triton X-100。37 $^{\circ}$ C孵育1小时。加入100 μ L/孔的CellTiter-Glo(Promega cat.#G7571)。荧光测量。CDC活性的计算公式如下:特异性释放=(试验-实际)/(最大值-实际值) \times 100。

[0237] 图13显示了人源化分子B、M1和M5对比对照抗体的CDC结果。图13A显示了B和M1对表达CLDN18.2的HEK293细胞的对照结果;图13B显示了M5与表达CLDN18.2的HEK293靶细胞的对照结果;图13C显示了B和M1与目标NUGC4细胞的对照结果。结果表明,抗体M1、M5和B的CDC活性均高于对照抗体。

[0238] 人源化抗体M1、B和M5的特异性

[0239] 实施例17与其他Claudin家族成员的结合

[0240] 将表达大量claudin家族成员的基因瞬时转染到HEK293细胞中。除了CLDN7和CLDN18.2外,所有的claudins都在C端融合了一个FLAG。使用上述FACS检测抗体M1、M5和B以及对照抗体与HEK293细胞表达的claudins的结合。结果显示,所有这里测试的抗体都选择性地与CLDN18.2结合,但没有显示与其他的claudin家族成员结合(图14A)。结果还表明,所有带有FLAG的claudins均证实是由结合的FLAG抗体表达的(图14B)。

[0241] 实施例18蛋白芯片特异性分析

[0242] 为了检测人源化抗体对CLDN18.2是否具有特异性,采用膜蛋白质组阵列(MPA)法检测针对人膜蛋白CLDN18.2的抗体的特异性。MPA可用于确定抗体靶点特异性、筛选单个抗体靶点以及确定生物类似药候选靶点的特征。膜蛋白质组阵列(MPA)测定与前描述方法相

似(Tucker等PNAS May 29, 2018 115 (22) E4990-E4999)。流式细胞术直接检测抗体与人HEK-293T细胞表达的膜蛋白的结合。所有的MPA目标都被设计成具有固有构象和适当的转录后修饰。这些抗体对超过5300个人类膜蛋白的MPA文库进行了反应度测试,包括GPCRs,离子通道,和转运蛋白。识别的目标经过二次筛选验证,以确认反应性。数据(未显示)显示了M5与CLDN18.2特异性结合,并没有意外地与任何膜蛋白有高于背景水平的结合。

[0243] PK研究

[0244] 实施例19食蟹猴体内药物动力学研究

[0245] 人源化抗体M1、M5、B和C在食蟹猴PK研究中进行检测,其按照相关规定使用实验动物。体重3-4kg的雄性10只,雌性10只。剂量为每周5mg/kg,共4次。本研究设计了五组如下表所示。

组别	剂量 (mg/kg)	#给药次数	#动物数量	性别	测试抗体	浓度 (mg/ml)	给药时间(min)	给药流速 (ml/kg/min)
[0246] A	5	4	5	3M,2F	ASKB589B_DS	1	20	0.25
B	5	4	5	2M,3F	ASKB589C_DS	1	20	0.25
C	5	4	4	2M,2F	ASK-M5_DS	1	20	0.25
D	5	4	2	1M,1F	M1_DS	1	20	0.25
E	5	4	4	2M,2F	589R_DS	1	20	0.25

[0247] 取样方法如下表所示。

样品	血清
[0248] 样品处理	从静脉取全血(PK, ~1 mL)样品。将样品贴好标签并置于冰上。血凝后,将样品于 2-8, 1200-1500 ×g 条件下离心 10-15 分钟。
采样时间窗口	2h 样品允许±5 min; 24h ~2d 样品允许±10 min; 4d ~ 7d 样品允许±30 min
#样品的 PK	300

[0249] 根据下表所示的时间表进行PK采样。

	时间	组1、2、3、4、5
1	0min(给药前)	√
2	给药后	√
3	2h	√
4	24h	√
5	2d	√
6	4d	√
7	7d(第2次给药前)	√
8	14d(第3次给药前)	√
9	21d(第4次给药前)	√
10	第4次给药后	√
11	21d-2h	√
12	22d	√
13	24d	√
14	27d	√
15	34d	√

[0251] 注: √,表示已取样

[0252] 采用纯化抗原ELISA法测定血清中药物浓度。PK数据如图15所示。结果表明,M1和M5抗体呈线性PK,在5mg/kg时无明显的免疫原性。

[0253] 动物模型疗效研究

[0254] 实施例20动物模型疗效研究

[0255] 实验用小鼠为6周龄Ba1b/C雌性小鼠。在开始实验之前,让小鼠从运输中恢复1周。在100 μ L的PBS中以 1×10^6 的CT26/18.2细胞进行皮下注射。7天后肿瘤平均尺寸约70mm³。小鼠被随机分为6组,每组10只,每组平均肿瘤大小相同。治疗开始于第7天。

[0256] 研究组别如下:

[0257] 1.安慰剂组

[0258] 2.小鼠抗体对照组(10mg/Kg)

[0259] 3.小鼠抗体M5(10mg/Kg)

[0260] 4.小鼠抗体M5(1mg/Kg)

[0261] 5.5-氟尿嘧啶(40mg/Kg)

[0262] 6.5-氟尿嘧啶+M5(3mg/Kg)

[0263] 表达并纯化小鼠IgG2a型抗体。上述抗体是每3天腹腔注射给药一次,5-FU是每2天腹腔注射给药一次,共3次。每3天测量一次肿瘤的尺寸。

[0264] 体内疗效数据见图16。数据显示,小鼠抗体M5在1mg/kg和10mg/kg时均能有效抑制肿瘤生长。对照抗体在本研究中只显示出很低的活性。

[0265] 表2

[0266]

SEQ ID NO:	克隆	重链可变区蛋白序列
1	49E05	CQSLEESGGGLVKPGGTLTLTCKASGIDFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACIFNGDASTYYASWAHGRFTISKTSSTTVTLQMTGLTAADTATYFCARSDYSVAFAFLYPTYFTLWGPGLTVSS
2	49E12	CQSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFDLSSFVYICWVRQAPGKLEWIGCIAINGGVTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTGADTATYFCARDDTSSNSYYNDLWGPGLTVSS
3	50H08	CQSLEESGGGLVQPGASLTLTCKASGFSFSSSYWICWVRQAPGKLEWIACIYTTTNSNIGYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAREDYDYYSFHPWGPGLTVTVSS
4	52E07	CQSLEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFSSSYWICWVRQAPGKLEWIACVYTTTG NIGYASWAKGRFTISVPSSTTVTLQLTSLTAADTATYFCAREGSDIYAFHPWGPGLTVTVSS
5	52G02	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSFSSGYIISWIRQAPGKLEWIACIYAGGSGTTYATWAKGRFTVSETTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDYIGTRTYFFDFWGPGLTVTVST
6	54B08	QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFSGNYMWWVRQAPGKLEWIACIHIDSGRPWYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTATYFCARGVSSVYWRTYFNLWGPGTLTVSS
7	54C02	QQQLVESGGGLVKPGGTLTLTCTVSGFYFNRYWICWVRQAPGKLEWIGCIDTGSGVPYYANWAKGRFTISKTSSTAVTLQMTSLTAADTATYFCARNSDSIYFNLWGPGGLTVTVSS

[0267]

8	59A08	QEQLVESGGGLVKPGGTLTLTCTASGFSFSSGFYISWVRQAPGKGPPELISHIYTTSTTT WYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARAGYVDYGYAPYDMDLWGP GTLVTVSS
9	59E07	QSLEESGGGLVQPEGSLLTCKASGFSFSYNVYMCWVRQAPGKGLEWIGCIYAVSSN TIYYANWAKGRFTISKTSSTTVTLQLPSLTAADTATYFCATRDANAGYSFNLWGPGLTV VSS
10	59F10	QSLEESGGDLVQPEGSLLTCKASGFSFSSGYMCWVRQAPGKGLGLIACIDAGGRG DTVYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQLNSLTAADTAIYFCARRGYSSISSNFGAFNPWGP GTLVTVSS
11	59G03	QELKESGGRLVTPGGSLTCTASGFSFNYSNYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGTTV NTYYATWAKGRFAISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAREDLTAYSSYVITLWGPGL TVVSS
12	77B06	QEQLVESGGDLVKPEGSLLTCTVSGFSFNRYWICWVRQAPGKGLEWIGCVDTGSG SSYYANWAKGRFTISKTSSTAVTLQMTSLTAADTATYFCARNSDSIYFNLWGPGLTVTS S
13	80D08	CQSLEESGGALVKPGASLLTCTASGFSFSTRDYICWVRQAPGKGLEWTGCIADGGVI YYATWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDDIGSNSYNDLWGPGLTV VSS
14	80G08	QEQLVESGGGLVKPGASLLTCTASGFSFNYYISWVRQAPGKGLEWIACIYTGYSW TYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTATYFCARADSGYSGFNLWGPGLTV VSS
15	81E11	CQSLEESGGGLVQPGASLLTCTASGFSFSSYVICWVRQAPGKGLEWIACIYTTNNI GYANWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAREDYDYYSFHPWGPGLTV VSS
16	82C08	QQQLEESGGGLVKPGGTLTLTCTASGFTFSSYVISWVRQAPGKGLEWIAYIFTSSITFT AYASWAKGRFTVSKTSSTTVTLQLTSLTAADTATYFCARDLSSTSYFNLWGPGLTV VSS
17	82F02	QEQLVESGGGLVQPEGSLLTCTASGFSFSGNYHMWWVRQAPGKGLEWIACIHTDSG RTWYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTATYFCARGVSSVYWRTYFNLWGP GLTVVSS
18	99A09	QEQLVESGGDLVKPEGSLLTCTVSGFSFNYYVICWVRQAPGKGLEWIACIYLSSG YTYFASWARGRFTISKPSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARSYYTYGYAGIYPTYFNL WGPGLTVVSS
19	SD215	QEQLVESGGGLVKPGGTLTLTCTASGFSFSSGFYISWVRQAPGKGPPELISHIYTTSTTT WYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARAGYVDYGYAPYDMDLWGP GTLVTVSS
20	SD232	EQLVESGGGLVQPEGSLLTCTASGFSFSSYMCWVRQAPGKGLEWIGCIHTDSGRT WYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTATYFCARGISSVYWRTYFNLWGPGL TVVSS
21	SD272	QQQLEESGGGLVKPGGTLTLTCTVSGFSFNAGYVICWVRQAPGKGLEWIGCIDTGS VSYASWAKGRFTISKTSSTAVTLQMTGLTVADTATYFCARNTDSIYFNLWGPGLTV VSS
22	SD312	QSLEESGGDLVQPEGSLLTCKASGFSFSSGYMCWVRQAPGKGLGLIACIDAGGRG DTVYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQLNSLTAADTAIYFCARRGYSSISSNFGAFNPWGP

[0268]

		GTLVTVSS
23	SD331	QQQLEESGGGLVKPEGSLLTCKASGFDFTSYYMCWVRQAPGKGLELIAYIESSGR IWYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTGADTASYFCARDISSSGYHGFKWWGPGL TVVSS

[0269] 表3

SEQ ID NO:	克隆	轻链可变区蛋白序列	
24	49E05	DIVMTQTPVSVSEPVGGIVTIKCQASQSIGSNLAWYQQKPGQPPKLLIYLASTLASGVP SRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAAATYYCQGYWSSRSYGSFAFGGGTEVVVV	
25	49E12	AYDMTQTPASVSEPVGGAVTIKCQASQSIGSNLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGV SSRFKSGSGTQFTLTISGVECADAAATYYCQGGYTYSHADNAFGGGTEVVVV	
26	50H08	AYDMTQTPSSVSAAVGGTVTIKCQASQSIGTYLAWYQQKPGQPPKRLIYKASSLPSGV SSRFKGGSGTEFTLTISGVECADAAATYYCQQAHTHTYLDNGFGGGTEVVVV	
27	52E07	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISSYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVS SRFKGSGSGTEFTLTISGVECADAAATYYCQQAHTHTNLDNGFGGGTEVVVV	
28	52G02	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYEASKLAS GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAAATYYCAGEFTCISADCFAGGGTEVVVV	
29	54B08	DVLTQTPSSASEPVGGTVTIKCQASQTIGSNLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLPSPGV PSRFSGSASGTEFTLTISGVQCDDAAATYYCQSAYWLDSDNGFGGGTEVVVV	
30	54C02	DIVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSIGGYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVP SRFKGSGSGTDFTLTISDLECADAAATYYCQNYAGVSIYGAFFGGGTKVVVV	
31	59A08	ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTIKCQASQSIGYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVS SRFKGSGSGTEYTLTISGVECADAAATYYCQGGYSMYIETSFGGGTKVVVV	
[0270]	32	59E07	GYDMTQTPASVSAVGGTITIKCQASQSSINLAWYQQKPGQPPKLLIYASTLASGV PSRFKSGSGTQFTLTISDMQCDDAAATYYCEGGYSSGDRNVFGGGTKVVVV
	33	59F10	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGV SSRFKSGSGTQFTLTISGVECADSATYYCQGGYTSIYVDNAFFGGGTKVVVV
	34	59G03	AYDMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASETIYRNLAWYQQKPGQPPKLLIYAASTLASGVP SRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAAATYYCQQAHTHTYLDNGFGGGTKVVVV
	35	77B06	DIVMTQTPVSVSEPVGGTVTIKCQASQSISSYLSWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVP SRFKGSGSGTEYTLTISDLECADAAAYYCQNYAGVSLYGAFFGGGTEVVVV
	36	80D08	AYDMTQTPASVSAVGGTVTINCQASQNIYNLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGV PSRFRGSGSGTQFTLTISDLECADAAATYYCQGGYTYIHADNAFFGGGTEVVVV
	37	80G08	DVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSIDSLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGV PSRFKSGSGTEYTLTISGVQCDDAAATYYCQCSVTISTGVGGAFGGGTKVVVV
	38	81E11	AYDMTQTPASVSAVGGTVTIKCQASQSIGTYLAWYQQKPGQPPKLLIYKASSLASGV SSRFKGGSGTEFTSLTISGVECADAAATYYCQQAHTHTYLDNGFGGGTKVVVV
	39	82C08	AYDVTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASETVSYRLAWYQQKPGQPPKLLIYDASTLASGVP SRFSGSGSETEFTLTISGVECADAAIYYCQGGYTRNNIDNTFGGGTKVVVV
	40	82F02	DVLTQTPSSASEPVGGTVTIKCQASQTIGSNLAWYHQKPGQPPKLLIYGASNLASGV PSRFSGSASGTQFTLTISGVQCDDAAATYYCQSAYWLDSDNGFGGGTKVVVV
	41	99A09	NIVMTQTPSPVSAVGGTVTIKCQASQSISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVS SRLKSGSGTEFTLTISDLECADAAATYYCQTYDYSSNSYGSNAFFGGGTKVVVV
[0271]	42	SD215	ALVMTQTPSSVSAVGGTVTIKCQASQSIGYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVS SRFKGSGSGTEYTLTISGVECADAAATYYCQGGYSMYIETSFGGGTEVVVV
	43	SD232	DVMTQTPSSVSEPVGGTVTIRCQASQSIGSNLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLASGV PSRFSGSASGTQFTLTISGVQCDDAAATYYCQSAYWLDSDNGFGGGTEVVVV
	44	SD272	DIVMTQTPASVEAVGGTVTIKCQASQTIYSYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVS SRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAAAYYCQTYAGVSIYGAFFGGGTKVVVV
	45	SD312	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGV SSRFKSGSGTQFTLTISGVECADSATYYCQGGYTSIYVDNAFFGGGTKVVVV
	46	SD331	AIKMTQTPASVEAVGGTVTIKCQASQSISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLESQVP SRFKGSGSGTDFTLTISDLECADAAATYYCQVYSITNIDNAFFGGGTEVVVV

[0272] 表4

[0273]

SEQ NO:	ID	克隆 49E05	蛋白序列
47		CDR1 VH	GIDFSSYYY
48		CDR2 VH	IFNGDAST
49		CDR3 VH	RSDYSVAFAAFLYPTYFTL
50		CDR1 VL	QSIGSN
51		CDR2 VL	LAS
52		CDR3 VL	QGYWSSSRSYGSA

[0274] 表5

[0275]

SEQ NO:	ID	克隆 49E12	蛋白序列
53		CDR1 VH	GFDLSSFVY
54		CDR2 VH	IAINGGV
55		CDR3 VH	ARDDTSSNSYYNDL
56		CDR1 VL	QSIGSN
57		CDR2 VL	GAS
58		CDR3 VL	QQGYTYSHADNA

[0276] 表6

[0277]

SEQ NO:	ID	克隆 50H08	蛋白序列
59		CDR1 VH	GFSFSSSYW
60		CDR2 VH	IYTTTSN
61		CDR3 VH	AREDYDYYSFHP
62		CDR1 VL	QSIGTY
63		CDR2 VL	KAS

[0278]

64		CDR3 VL	QQAYTHTYLDNG
----	--	---------	--------------

[0279] 表7

[0280]

SEQ NO:	ID	克隆 52E07	蛋白序列
65		CDR1 VH	GFSFSSSYW
66		CDR2 VH	VYTTTGN
67		CDR3 VH	AREGSDIYAFHP
68		CDR1 VL	QSISSY
69		CDR2 VL	KAS
70		CDR3 VL	QQAYHTNLDNG

[0281] 表8

[0282]

SEQ ID NO:	克隆 52G02	蛋白序列
71	CDR1 VH	GFSFSSGYY
72	CDR2 VH	IYAGGSGTT
73	CDR3 VH	ARDYIGTRTYFDF
74	CDR1 VL	QSVYKNNY
75	CDR2 VL	EAS
76	CDR3 VL	AGEFTCISADCFA

[0283] 表9

[0284]

SEQ ID NO:	克隆54B08	蛋白序列
77	CDR1 VH	GFSFSGNYY
78	CDR2 VH	IHIDSGRP
79	CDR3 VH	RGVSSVYWRTYFNL
80	CDR1 VL	QTIGSN
81	CDR2 VL	GAS
82	CDR3 VL	QSAYWLDSGDNG

[0285] 表10

[0286]

SEQ ID NO:	克隆 54C02	蛋白序列
83	CDR1 VH	GFYFNRGYW
84	CDR2 VH	IDTGSGV
85	CDR3 VH	ARNSDSIYFNL
86	CDR1 VL	QSIGGY
87	CDR2 VL	KAS
88	CDR3 VL	QNYAGVSIYGAV

[0287]

[0288] 表11

[0289]

SEQ ID NO:	克隆59A08	蛋白序列
89	CDR1 VH	GFSFSSGFY
90	CDR2 VH	IYTTSTTT
91	CDR3 VH	RAGYVDYGYAPYDMDL
92	CDR1 VL	QSIGGY
93	CDR2 VL	RAS
94	CDR3 VL	QQGYSMYYIETS

[0290] 表12

[0291]

SEQ ID NO:	克隆59E07	蛋白序列
95	CDR1 VH	GFSFSYNVY
96	CDR2 VH	IYAVSSNTI
97	CDR3 VH	ATRDANAGYSFNL
98	CDR1 VL	QSIGSNW

99	CDR2 VL	SAS
100	CDR3 VL	EGGYSSGDRNV

[0292] 表13

SEQ ID NO:	克隆 59F10	蛋白序列
101	CDR1 VH	GFSFSSGY

[0293]

102	CDR2 VH	IDAGGRGDT
103	CDR3 VH	ARRGYSSISSNFGAFNP
104	CDR1 VL	QSISSY
105	CDR2 VL	GAS
106	CDR3 VL	QQGYTSIYVDNA

[0294]

[0295] 表14

SEQ ID NO:	克隆59G03	蛋白序列
107	CDR1 VH	GFSFNSNYY
108	CDR2 VH	IYGGTTVNT
109	CDR3 VH	AREDLTAYSSYVITL
110	CDR1 VL	ETIYRN
111	CDR2 VL	AAS
112	CDR3 VL	QQAYTRVNIDNA

[0296]

[0297] 表15

SEQ ID NO:	克隆77B06	蛋白序列
113	CDR1 VH	GFSFNRYW
114	CDR2 VH	VDTGSGS
115	CDR3 VH	ARNSDSIYFNL
198	CDR3 VH	ARNSDSIYFNI
116	CDR1 VL	QSISSY
117	CDR2 VL	RAS
118	CDR3 VL	QNYAGVSLYGAV

[0298]

[0299] 表16

SEQ ID NO:	克隆80D08	蛋白序列
119	CDR1 VH	GFSFTSRDY
120	CDR2 VH	IAIDGGV
121	CDR3 VH	ARDDIGSNSYYNDL

[0300]

122	CDR1 VL	QNIYSN
123	CDR2 VL	RAS
124	CDR3 VL	QQGYTYIHADNA

[0301] 表17

[0302] SEQ ID NO:	克隆80G08	蛋白序列
125	CDR1 VH	GFSFSNYY
126	CDR2 VH	IYTGYSW
127	CDR3 VH	ARADSGYSGFNL
128	CDR1 VL	QSIDSR
129	CDR2 VL	GAS
130	CDR3 VL	QCSVTISTGVGGA

[0303] 表18

[0304] SEQ ID NO:	克隆81E11	蛋白序列
131	CDR1 VH	GFSFSSSYW
132	CDR2 VH	IYTTTNN
133	CDR3 VH	AREDYDYYSFHP
134	CDR1 VL	QSIGTY
135	CDR2 VL	KAS
136	CDR3 VL	QQAYTHTYLDNG

[0305] 表19

[0306] SEQ ID NO:	克隆82C08	蛋白序列
137	CDR1 VH	GFTFSSYW
138	CDR2 VH	IFTSSITF
139	CDR3 VH	ARDLSSTSYYFNL
140	CDR1 VL	ETVSYR
141	CDR2 VL	DAS
142	CDR3 VL	QQGYTRNNIDNT

[0307] 表20

[0308] SEQ ID NO:	克隆82F02	蛋白序列
143	CDR1 VH	GFSFSGNYH
144	CDR2 VH	IHTDSGRT
145	CDR3 VH	RGVSSVYWRTYFNL
146	CDR1 VL	QTIGSN
147	CDR2 VL	GAS
148	CDR3 VL	QSAYWLDSGDNG

[0309] 表21

[0310] SEQ ID NO:	克隆99A09	蛋白序列
149	CDR1 VH	GFSFSNYYW

150	CDR2 VH	IYLGSSGYT
151	CDR3 VH	ARSYYTYGYAGYIYPTYFNL
152	CDR1 VL	QSISSY
153	CDR2 VL	KAS
154	CDR3 VL	QTYDYSSSNSYGSNA

[0311] 表22

SEQ ID NO:	克隆SD215	蛋白序列
155	CDR1 VH	GFSFSSGFY
156	CDR2 VH	IYTTSTTT
157	CDR3 VH	RAGYVDYGYAPYDMDL
158	CDR1 VL	QSIGSY
159	CDR2 VL	RAS
160	CDR3 VL	QQGYSMYYIETS

[0313] 表23

SEQ ID NO:	克隆SD232	蛋白序列
161	CDR1 VH	GFSFSSYY
162	CDR2 VH	IHTDSCR
163	CDR3 VH	ARGISSVYWRTYFNL
164	CDR1 VL	QSIGSN
165	CDR2 VL	GAS
166	CDR3 VL	QSAYWLDSGDNG

[0315] 表24

SEQ ID NO:	克隆 SD272	蛋白序列
167	CDR1 VH	GFSFNAGYW
168	CDR2 VH	IDTGSGVS
169	CDR3 VH	RNTDSIYFNL
170	CDR1 VL	QTIYSY
171	CDR2 VL	KAS

[0316]

172	CDR3 VL	QTYAGVSIYGAA
-----	---------	--------------

[0317]

[0318] 表25

SEQ ID NO:	克隆SD312	蛋白序列
173	CDR1 VH	GFSFSSGY

[0319]

174	CDR2 VH	IDAGGRGDT
175	CDR3 VH	ARRGYSSISSNFGAFNP
176	CDR1 VL	QSISSY
177	CDR2 VL	GAS
178	CDR3 VL	QQGYTSIYVDNA

[0320] 表26

[0321]

SEQ ID NO:	克隆SD331	蛋白序列
179	CDR1 VH	GFDFTSYYY
180	CDR2 VH	IESSSGRI
181	CDR3 VH	RDISSSGYHGFKW
182	CDR1 VL	QSISSY
183	CDR2 VL	RAS
184	CDR3 VL	QQVYSITNIDNA

[0322] 表27人源化变体的氨基酸序列-重链

SEQ ID NO:	名称	序列
186	HC0	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQQQLVESGGGLVKPGGTLTLTCTVSGFYFNRGYWICWVR QAPGKGLEWIGCIDTGSVPIYANWAKGRFTISKTSSTAVTLQMTSLTAADTATYFCARN SDSIYFNLWPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0323]

[0324]

SEQ ID NO:	名称	序列
187	HC1	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCTASGFYFNRGYWICWLR QAPGKGLEWVACIDTGSGVPYYANWAKGRFTVSRDNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYC ARNSDSIYFNLWGPGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVK EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
188	HC2	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLPCAASGFYFNRGYWICWVR QAPGKGLEWVACIDTGSGVPYYANWAKGRFTISRDTSKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCA RNSDSIYFNLWGRGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
189	HC3	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSEVQLVESGGDLAQPGGSLRLSCAVSGFYFNRGYWICWVR QAPGKGLEWVSCIDTGSGVPYYANWAKGRFTISRDNKNTVYLQMTSLRAEDTALYFCA RNSDSIYFNLWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
190	HC4	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFYFNRGYWICWIRQ APGKGLEWVSCIDTGSGVPYYANWAKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTAVYFCAR NNSDSIYFNLWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKVE KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
191	HC5	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAVSGFYFNRGYWICWVR QAPGKGLEWIGCIDTGSGVPYYANWAKGRFTISRHTSKTTLTQMNSLRAEDTASYFCA RNSDSIYFNLWGPGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKVE

[0325]

SEQ ID NO:	名称	序列
		PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
199	HC4M1	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFYFNRGYVICWIRQ APGKGLEWVSCIDTGSQVPPYANWAKGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRTEDTAVYFCAR NSDSIYFNIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
200	HC4M2	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFYFNRGYVSWIRQ APGKGLEWVSSIDTGSQVPPYANWAKGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRTEDTAVYFCAR NSDSIYFNLWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
201	HC4M3	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFYFNRGYVSWIRQ APGKGLEWVSSIDTGSQVPPYANWAKGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRTEDTAVYFCAR NSDSIYFNIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
202	HC5M1	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAVSGFYFNRGYVICWVR QAPGKLEWIGCIDTGSQVPPYANWAKGRFTISRHTSKTTLTQMNLSRAEDTASYFCA RNSDSIYFNIWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP

[0326]

SEQ ID NO:	名称	序列
		PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
203	HC5M2	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSEVQLVESGGGLV K PGGSLRLSCAVSGFYFN R GYWISWVR QAPGKLEWIGSIDTGS G VPYANWAKGRFTISRHTSKTTLTQMNSLRAEDTASYFCA RNSDSIYFNLWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
204	HC5M3	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSEVQLVESGGGLV K PGGSLRLSCAVSGFYFN R GYWISWVR QAPGKLEWIGSIDTGS G VPYANWAKGRFTISRHTSKTTLTQMNSLRAEDTASYFCA RNSDSIYFNIWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
249	11E12VH_Hu1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVINWVRQATGQGLEWIGEIHPGGNT <u>YYSEKFRGRATMTRDTS</u> SISTAYMELSSLRSED T AVYYCARIRRGNAMDYWGQGTTLTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
250	11E12VH_Hu2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVINWVRQATGQGLEWIGEIHPGGNT <u>YYSEKFRGRATL</u> TRDTSISTAYMELSSLRSED T AVYYCARIRRGNAMDYWGQGTTLTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
251	11E12VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVINWVRQATGQGLEWIGEIHPGGNT <u>YYSEKFRGRATL</u> TRDTSISTAYMELSSLRSED T AVYYCARLRRGNAMDYWGQGTTLTVS

SEQ ID NO:	名称	序列
[0327]	_Hu3	SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0328] 表28人源化变体的氨基酸序列-轻链

SEQ ID NO:	名称	序列	
[0329]	192	LC0	MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIVMTQTPASVSEPVGGTVTIKQASQSIGGYLSWYQQK PGQPPKLLIYKASTLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAATAATYQCQNYAGVSIYGAV FGGGTKVVVVRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	193	LC1	MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIGGYLSWYQQK PGKAPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYQCQNYAGVSIYGAV FGGGTKVVIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	194	LC2	MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIVLTQSPSSLSASVGDRITITCQASQSIGGYLSWYQQK GTPPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISRLQPEDVATYQCQNYAGVSIYGAVF GGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	195	LC3	MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCQASQSIGGYLSWYQQK GRVPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQAEDVATYQCQNYAGVSIYGAVF GGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	196	LC4	MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCQASQSIGGYLSWYQQK PGQAPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYQCQNYAGVSIYGAV FGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	197	LC5	MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQSIGGYLSWYQQK PGQPPKLLIYKASTLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISSLSEDAATAATYQCQNYAGVSIYGAV

[0330]

SEQ ID NO:	名称	序列
		FGGGTKVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
205	LC1M1	MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIVMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQSIGGYISWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQNYAGVSIYGAVFGGGTKVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
206	LC5M1	MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQSPSSVSASVGDRTITCQASQSIGGYISWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVPSRFKSGSGSDFTLTISLQSEDAATYYCQNYAGVSIYGAVFGGGTKVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
252	11E12_VL_Hu1	DIVMTQSPSSLAIVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQRNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDFRSGSGSDFTLTISLQAEADVAVYYCQNSYNYPYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
253	11E12_VL_Hu2	DIVMTQSPSSLPVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQRNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDFRSGSGSDFTLTISLQAEADVAVYYCQNSYNYPYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0331] 表29从杂交瘤中克隆的抗体的CDRs-79C4克隆

[0332]

SEQ ID NO:	克隆79C4	蛋白序列
207	CDR1 VH	<u>GFTFSNYWMN</u>
208	CDR2 VH	<u>EIRLKSKNYATHYAESVKG</u>
209	CDR3 VH	<u>GHYGTNYGDY</u>
210	CDR1 VL	<u>RASQEISGYLS</u>
211	CDR2 VL	<u>AASTLDS</u>
212	CDR3 VL	<u>LQYDSSPWT</u>

[0333] 表30从杂交瘤中克隆的抗体的CDRs-11E12克隆

[0334]

SEQ ID NO:	克隆11E12	蛋白序列
213	CDR1 VH	<u>GYTFTSYVIN</u>
214	CDR2 VH	<u>EIHPRGGNTYYSEKFRG</u>
215	CDR3 VH	<u>LRRGNAMDY</u>
247	CDR3 VH	<u>IRRGNAMDY</u>
216	CDR1 VL	<u>KSSQSLNLSGNQRNYLT</u>
217	CDR2 VL	<u>WASTRES</u>
218	CDR3 VL	<u>QNSYNYPYT</u>

[0335] 表31从杂交瘤中克隆的抗体的CDRs-83G3克隆

[0336]

SEQ ID NO:	克隆83G3	蛋白序列

219	CDR1 VH	<u>GFTFTSYWIH</u>
220	CDR2 VH	<u>YIDPSNTYTKFNQKFKD</u>
221	CDR3 VH	<u>GRGFAY</u>
222	CDR1 VL	<u>DKSSQSLFN^SSGNQKH^LYLT</u>
223	CDR2 VL	<u>RASTRES</u>
224	CDR3 VL	<u>QNDYSFPLT</u>

[0337] 表32从杂交瘤中克隆的抗体的CDRs-30B5克隆

SEQ ID NO:	克隆 30B5	蛋白序列
225	CDR1 VH	<u>GFTFSNYWMN</u>
226	CDR2 VH	<u>EIRLKS^KNYATHYAESVKG</u>
227	CDR3 VH	<u>GHYGTNYGDY</u>
228	CDR1 VL	<u>KSSQSLFN^SSGNQKH^LYLT</u>

[0338]

229	CDR2 VL	<u>RASTRES</u>
230	CDR3 VL	<u>QNDYSFPLT</u>

[0339]

[0340] 表33从杂交瘤中克隆的抗体的CDRs-85H12克隆

[0341]

SEQ ID NO:	克隆85H12	蛋白序列
231	CDR1 VH	<u>GFTFSNYWMN</u>
232	CDR2 VH	<u>EIRLKS^KNYATHYAESVKG</u>
233	CDR3 VH	<u>GHYGTNYGDY</u>
234	CDR1 VL	<u>KSSQSLFN^SSGNQKH^LYLT</u>
235	CDR2 VL	<u>RASTRES</u>
236	CDR3 VL	<u>QNDYSFPLT</u>

[0342] 表34重链可变区蛋白序列

SEQ ID NO:	克隆	重链可变区蛋白序列
237	79C4	<u>EVKLEESGGGLVQPGGSMKLS</u> <u>CVASGFTFSNYWMN</u> <u>WVRQSP</u> <u>EKGLEWVAEIRL</u> <u>KSKNYATHYA</u> <u>ESVKG</u> <u>RFTISR</u> <u>DDSIGSVYLQ</u> <u>MNNLRAED</u> <u>TGIYYCARGHYGT</u> <u>NYGDYWGQ</u> <u>GTSVT</u> <u>VSS</u>
238	11E12	<u>QVQLQQSGAELARPGASV</u> <u>KLSCASGYT</u> <u>FTSYVINWVK</u> <u>QKTGQGLEW</u> <u>IGEIHPRGG</u> <u>NNTYYSEK</u> <u>FRGRAT</u> <u>LTADKSS</u> <u>STAYMEFR</u> <u>SLTSEDSAVY</u> <u>FCAILRRGNAM</u> <u>DYWDQGTAV</u> <u>TVSS</u>
[0343] 239	83G3	<u>QVQLQQSGAELAKPGASV</u> <u>KLSCASGFT</u> <u>FTSYWIHWVK</u> <u>QRPQGQGLEW</u> <u>IGYIDPS</u> <u>NTYTKFNQ</u> <u>KFKDKA</u> <u>TLTADKSS</u> <u>STAYMQLN</u> <u>SLTFEDSAVY</u> <u>CATGRGFAY</u> <u>WGQGT</u> <u>LVT</u> <u>VSS</u>
240	30B5	<u>EVKLEESGGGLVQPGGSMKLS</u> <u>CVASGFTFSNYWMN</u> <u>WVRQSP</u> <u>EKGLEWVAEIRL</u> <u>KSKNYATHYA</u> <u>ESVKG</u> <u>RFTISR</u> <u>DDSIGSVYLQ</u> <u>MNNLRAED</u> <u>TGIYYCARGHYGT</u> <u>NYGDYWGQ</u> <u>GTSVT</u> <u>VSS</u>
241	85H12	<u>EVKLEESGGGLVQPGGSMKLS</u> <u>CVASGFTFSNYWMN</u> <u>WVRQSP</u> <u>EKGLEWVAEIRL</u> <u>KSKNYATHYA</u> <u>ESVKG</u> <u>RFTISR</u> <u>DDSIGSVYLQ</u> <u>MNNLRAED</u> <u>TGIYYCARGHYGT</u> <u>NYGDYWGQ</u> <u>GTSVT</u> <u>VSS</u>
248	11E12 muitein	<u>QVQLQQSGAELARPGASV</u> <u>KLSCASGYT</u> <u>FTSYVINWVK</u> <u>QKTGQGLEW</u> <u>IGEIHPRGG</u> <u>NNTYYSEK</u> <u>FRGRAT</u> <u>LTADKSS</u> <u>STAYMEFR</u> <u>SLTSEDSAVY</u> <u>FCARIRRG</u> <u>NAMDYWDQGTAV</u> <u>TVSS</u>

[0344] 表35轻链可变区蛋白序列

SEQ ID NO:	克隆	轻链可变区蛋白序列
[0345] 242	79C4	<u>DIQTTQSPSSLSASLGERV</u> <u>TLTCRASQEISG</u> <u>YLSWLQ</u> <u>QKPDGTIKR</u> <u>LIYAAS</u> <u>TLDSG</u> <u>VPK</u> <u>RFSGSR</u> <u>SGSDYSLT</u> <u>INSLESEDF</u> <u>VDYYCLQYD</u> <u>SSPWTF</u> <u>GGG</u> <u>TKLEIK</u>
243	11E12	<u>DIVMTQSPSSLPVTAGE</u> <u>MVTMSCKSSQ</u> <u>SLN</u> <u>SGNQ</u> <u>RNYLTWY</u> <u>QQKPG</u> <u>QPPK</u> <u>LLIYWA</u> <u>STRE</u> <u>SGVPDR</u> <u>F</u> <u>TGSGSG</u> <u>TDF</u> <u>TLTISS</u> <u>VQAEDLAV</u> <u>YQCNS</u> <u>YNYP</u> <u>TFGGG</u> <u>TKLERK</u>
244	83G3	<u>DIVMTQSPSSLTVTAGE</u> <u>KVTVSCKSSQ</u> <u>SLFN</u> <u>SGNQKH</u> <u>YLTWY</u> <u>QQKPG</u> <u>QPPK</u> <u>LLIYRAS</u> <u>TRE</u> <u>SGVPDR</u> <u>F</u> <u>TGSGSG</u> <u>TDF</u> <u>TLTIRN</u> <u>VQAEDLAV</u> <u>YQCND</u> <u>YSFPL</u> <u>TFGAG</u> <u>TKLELK</u>
[0346] 245	30B5	<u>DIVMTQSPSSLTVTAGE</u> <u>KVTVSCKSSQ</u> <u>SLFN</u> <u>SGNQKH</u> <u>YLTWY</u> <u>QQKPG</u> <u>QPPK</u> <u>LLIYRAS</u> <u>TRE</u> <u>SGVPDR</u> <u>F</u> <u>TGSGSG</u> <u>TDF</u> <u>TLTIRN</u> <u>VQAEDLAV</u> <u>YQCND</u> <u>YSFPL</u> <u>TFGAG</u> <u>TKLELK</u>
246	85H12	<u>DIVMTQSPSSLTVTAGE</u> <u>KVTVSCKSSQ</u> <u>SLFN</u> <u>SGNQKH</u> <u>YLTWY</u> <u>QQKPG</u> <u>QPPK</u> <u>LLIYRAS</u> <u>TRE</u> <u>SGVPDR</u> <u>F</u> <u>TGSGSG</u> <u>TDF</u> <u>TLTIRN</u> <u>VQAEDLAV</u> <u>YQCND</u> <u>YSFPL</u> <u>TFGAG</u> <u>TKLELK</u>

[0347] 表36 11E12人源化序列

[0348]

SEQ ID NO:	名称	人源化重链和轻链可变区蛋白序列
254	hu11E12VH v1	<u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKV</u> SCKASGYTFTSYVINWVRQATGQGLEWIGEIHPRG <u>GNTYYSEKFRGRVTLTADTS</u> ISTAYMELSSLRSEDTAVYYCAILRRGNAMDYWDQG TTVTVSS
255	hu11E12VH v2	<u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKV</u> SCKASGYTFTSYVINWVKQKTGQGLEWIGEIHPRG <u>GNTYYSEKFRGRATLTADKS</u> ISTAYMELSSLRSEDTAVYFCAILRRGNAMDYWDQG TTVTVSS
256	hu11E12VH v3	<u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKL</u> SCKASGYTFTSYVINWVKQKTGQGLEWIGEIHPRG <u>GNTYYSEKFRGRATLTADKS</u> ISTAYMELSSLRSEDTAVYFCAILRRGNAMDYWDQG TTVTVSS
257	hu11E12VH v1B	<u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKV</u> SCKASGYTFTSYVINWVRQATGQGLEWIGEIHPRG <u>GNTYYSEKFRGRVTLTADTS</u> ISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLRRGNAMDYWDQ GTTVTVSS
258	hu11E12VH v2B	<u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKV</u> SCKASGYTFTSYVINWVKQKTGQGLEWIGEIHPRG <u>GNTYYSEKFRGRATLTADKS</u> ISTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLRRGNAMDYWDQ GTTVTVSS
259	hu11E12VH v3B	<u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKL</u> SCKASGYTFTSYVINWVKQKTGQGLEWIGEIHPRG <u>GNTYYSEKFRGRATLTADKS</u> ISTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLRRGNAMDYWDQ GTTVTVSS
260	hu11E12VL v1	DIVMTQSPSSLAVSLGEMATINCKSSQSLNLSGNQQRNYLTWYQQKPGQPPKLLIY <u>WASTRESGVPDRFSGSGSGTDF</u> LTISLQAEDVAVYYCQNSYNYPYTFGQGTKL ERK
261	hu11E12VL v2	DIVMTQSPSSLAVSAGEMVTMNCSSQSLNLSGNQQRNYLTWYQQKPGQPPKLLIY <u>WASTRESGVPDRFSGSGSGTDF</u> LTISSVQAEDLAVYYCQNSYNYPYTFGQGTKL EIK
262	hu11E12VL v3	DIVMTQSPSSLAVSAGEMVTMNCSSQSLNLSGNQQRNYLTWYQQKPGQPPKLLIY <u>WASTRESGVPDRFSGSGSGTDF</u> LTISSVQAEDLAVYYCQNSYNYPYTFGQGTKL ERK

[0349] 表37 83G3人源化序列

SEQ ID NO:	克隆	人源化重链和轻链可变区蛋白序列
263	hu83G3VHv1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTFTSYWIHWVRQRPQGQLEWIGYID PSNTYTKFNQKFKDRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCATGRGFAYWG QGTLVTVSS
264	hu83G3VHv2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGFTFTSYWIHWVRQRPQGQLEWIGYID PSNTYTKFNQKFKDRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCATGRGFAYWG QGTLVTVSS
265	hu83G3VHv3	QVQLQQSGAEVKKPGASVKLSCKASGFTFTSYWIHWVRQRPQGQLEWIGYID PSNTYTKFNQKFKDRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCATGRGFAYWG QGTLVTVSS
[0350] 266	hu83G3VLv1	DIVMTQSPSSSLAVSLGERATINCKSSQSLFNSGNQKHLYLTWYQQKPGQPPKLLI YRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQNDYSFPLTFGQG TKLEIK
267	hu83G3VLv2	DIVMTQSPSSSLAVSLGERATVNCKSSQSLFNSGNQKHLYLTWYQQKPGQPPKLL YRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQNDYSFPLTFGQG TKLEIK
268	hu83G3VLv3	DIVMTQSPSSSLAVSLGERATVNCKSSQSLFNSGNQKHLYLTWYQQKPGQPPKLL YRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIRSLQAEDVAVYYCQNDYSFPLTFGQG TKLEIK
269	hu83G3VLv4	DIVMTQSPSSSLAVSLGERATVNCKSSQSLFNSGNQKHLYLTWYQQKPGQPPKLL YRASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQNDYSFPLTFGQG TKLEIK

[0351] 提供上述非限制性的例子只是为了说明,以便更全面地了解所披露的主题。这些示例不应被解释为限定本说明书中描述的任何实施例,包括用于治疗癌症、神经退行性疾病或传染病的抗体、药物组合物或方法及用途。

[0352] 最后,需要理解的是,尽管本说明书的某些方面通过提及具体的实施例而突出强调,但本领域的技术人员将很容易理解,这些公开的实施例仅用来说明本文所披露主题的原理。因此,需要理解的是,公开的主题决不限于本文所描述的特定化合物、组合物、产品、仪器、方法、程序和/或试剂等,除非有明确说明。此外,应该认识到可以根据这里的教导得到那些本领域技术中的普通技术的某些变化,修改,置换,改变,增加,删除和子组合,而不偏离本说明书的主旨。因此,下文所述的从属权利要求和权利要求被解释为包括在其真正主题和范围内的所有变化、修改、置换、变更、添加、删除和子组合。

[0353] 本发明的某些实施例在此进行了描述,包括发明人已知地实施本发明的最佳方式。当然,阅读上述描述后,描述的实施方式的变化对那些本领域普通技术人员来说是显而易见的。发明人希望技术人员能适当的采用这些变化,并且发明人希望本发明的实施方式不限于本发明中的具体描述。因此,本发明包括适用法律允许的对本发明权利要求所述内容的所有修改和等同替换。而且,上述实施例的所有可能改变的任何组合均包括在本发明中,除非本发明中另有说明或与上下文明显矛盾的。

[0354] 本发明的可选实施例、要素或步骤的组合不应被解释为对发明的限制。每一组成员均可单独或与本文披露的其他组成员以任何形式组合。为了实用性和/或专利性,可以预期一个组中的一个或多个成员可能被包含在一个组中或从一个组中删除。当包含或删除时,说明书应被视为包含修改后的组,从而满足从属权利要求中使用的所有马库什组的书面描述。

[0355] 除非另有说明,本说明书和权利要求书中使用的表示特性、项目、数量、参数、性

质、术语等的所有数字均应被理解为在所有情况下被“约”一词修饰。这里使用的术语“约”是指特征、项目、数量、参数、属性或术语所限定的范围超出或低于所述特征、项目、数量、参数、属性或术语的标准的10%。因此,除非另有指示,否则说明书和权利要求书中所限定的数值参数是可能变化的近似值。例如,由于质谱仪器在测定给定分析物的量时可能略有不同,在离子质量或离子的质量/电荷比中,“约”指的是 ± 0.50 原子质量单位。至少,并不试图用等同原则的适用限制权利要求的范围,每一个数值至少应根据报告的有效数字和应用一般的四舍五入法来解释。

[0356] 在提及实施例或实施例的某方面使用术语“可能”或“可以”时,还带有“不可能”或“不可以”的含义。同样,如果本说明书公开的实施例或实施例的某方面可能或可以作为一部分包括在本发明主题内,然后明确进行否定限制或排除,即实施例或实施例的某方面不可能或不可以作为发明主题的一部分。以类似的方式,在引用实施例或实施例的某方面时使用术语“可选的”是指该实施例或该实施例的某些方面可以作为发明主题的一部分,也可以不作为发明主题的一部分。该否定限制或排除的条件是否适用取决于该否定限制或排除的条件是否在要求保护的主体中被描述过。

[0357] 尽管限定了本发明范围较宽的数值范围和数值是近似值,描述具体实施例中的数值范围和数值都尽可能的精确。然而,任何数值范围或数值都会包含一定的误差,这些误差必然来自于它们各自的测试测量中发现的标准偏差。在这里,描述数值范围只是为了作为单独分离落在这个范围内的数值的一种速记方法。除非另有说明,数值范围的每一个单独的值都被包含在本说明书中,就像在本说明书中单独引用的那样。

[0358] 术语“一个”、“一种”、“这个”以及在描述本发明时使用的类似参数(特别是在以下权利要求中)被解释为既包括单数又包括复数,除非另有说明或前后文矛盾。此外,序数指示词,如“第一”、“第二”、“第三”-是用来在要素中进行区分,识别要素的,不表示或暗示对这类要素数量的要求或限定,除非另有特殊说明,否则也不表明这些要素的特定位置或顺序。本说明书中描述的所有方法都可以以任何合适的顺序进行,除非文中另有说明或与上下文有明显矛盾。这里提供的任何实施例,或示范性语言(例如“例如”)仅仅是为了更好地解释本发明,而不构成对本发明权利要求范围的限制。本说明书中的描述都不应被理解为任何非权利要求限定的要素对实施本发明是必需的。

[0359] 在权利要求中无论是作为申请的还是添加修改的,开放式的连接短语“包括”(及其等同的开放式的连接短语如包括,包含和具有)包含所有明确描述的要素、限制、步骤和/或特征,单独的或与未提及的主题相结合;已确定的要素、限制和/或特性是必要的,但其他未确定的要素、限制和/或特性,可能会被添加并且仍然落入权利要求的保护范围。本发明所披露的具体实施例可能被权利要求中使用封闭式的连接短语“由...组成”或“基本组成为”替代或修正,来进一步限定“包含”。当在权利要求中使用时,无论是提交的还是在每次修改中添加的,封闭式的连接短语“由...组成”排除了权利要求中没有明确提及的任何要素、限制、步骤或特征。封闭式的连接短语“基本组成为”将权利要求的范围限定在明确列举的要素、限制、步骤和/或特征,以及不会对所要求保护主题原有和新的特征产生实质影响的任何其他要素、限制、步骤和/或特征。因此,开放式连接短语“包含”被定义为包含所有具体列举的要素、限制、步骤和/或特性,以及任何可选的、额外的未指定的要素。封闭式连接短语“由...组成”的含义被定义为仅包括权利要求中具体列举的那些要素、限制、步骤和/或

特征,然而封闭式连接短语“基本组成为”的含义被定义为仅包括权利要求中具体列举的那些要素、限制、步骤和/或特征,以及不会对所要求保护主题的基本和新的特征产生实质影响的任何其他要素、限制、步骤和/或特征。因此,开放式连接短语“包含”(及其等同的开放式连接短语)在其含义范围内,作为一种限定条件,包括由封闭式连接短语“由…组成”或“基本组成为”所要求保护的主体。在本说明书中用短语“包含”描述或要求的实施例也为短语“基本组成为”和“由…组成”进行了明确或清晰地描述、解释和支撑。

[0360] 本说明书中参考和引用的所有专利、专利出版物和其他出版物均通过单独和明确完整的引用纳入本说明书中用于描述和披露,例如,这些出版物中描述的组合物和方法可能在本发明中关联应用。提供的这些出版物是在本申请的申请日之前披露的。在这方面任何内容都不应被解释为一种承认,即发明人无权因在先发明或任何其他原因而提前披露信息。所有关于这些文件内容的日期或陈述的声明均基于申请人可获得的信息,并且不构成对这些文件日期或内容正确性的任何承认。

[0361] 最后,这里使用的术语仅用于描述特定实施例,并不限制本发明的范围,本发明的范围仅由权利要求确定。因此,本发明不局限于详细显示和描述的内容。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 奥美药业有限公司(ASKGENE PHARMA INC.)
- [0003] 江苏奥赛康生物医药有限公司
- [0004] <120> 一种新型抗体及其制备方法和应用
- [0005] <130> AG3-015W0
- [0006] <140> PCT/US2019/042493
- [0007] <141> 2019-07-18
- [0008] <160> 244
- [0009] <170> SIPOSequenceListing 1.0
- [0010] <210> 1
- [0011] <211> 127
- [0012] <212> PRT
- [0013] <213> mouse
- [0014] <400> 1
- [0015] Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
- [0016] 1 5 10 15
- [0017] Thr Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Ile Asp Phe Ser Ser Tyr
- [0018] 20 25 30
- [0019] Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
- [0020] 35 40 45
- [0021] Ile Ala Cys Ile Phe Asn Gly Asp Ala Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
- [0022] 50 55 60
- [0023] Ala His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
- [0024] 65 70 75 80
- [0025] Leu Gln Met Thr Gly Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
- [0026] 85 90 95
- [0027] Ala Arg Ser Asp Tyr Ser Val Ala Phe Ala Ala Phe Leu Tyr Pro Thr
- [0028] 100 105 110
- [0029] Tyr Phe Thr Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
- [0030] 115 120 125
- [0031] <210> 2
- [0032] <211> 121
- [0033] <212> PRT
- [0034] <213> mouse
- [0035] <400> 2
- [0036] Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
- [0037] 1 5 10 15
- [0038] Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Leu Ser Ser Phe

[0039] 20 25 30
 [0040] Val Tyr Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 [0041] 35 40 45
 [0042] Ile Gly Cys Ile Ala Ile Asn Gly Gly Val Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
 [0043] 50 55 60
 [0044] Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
 [0045] 65 70 75 80
 [0046] Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Gly Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 [0047] 85 90 95
 [0048] Ala Arg Asp Asp Thr Ser Ser Asn Ser Tyr Tyr Asn Asp Leu Trp Gly
 [0049] 100 105 110
 [0050] Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0051] 115 120
 [0052] <210> 3
 [0053] <211> 119
 [0054] <212> PRT
 [0055] <213> mouse
 [0056] <400> 3
 [0057] Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ala
 [0058] 1 5 10 15
 [0059] Ser Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
 [0060] 20 25 30
 [0061] Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 [0062] 35 40 45
 [0063] Ile Ala Cys Ile Tyr Thr Thr Thr Ser Asn Ile Gly Tyr Ala Ser Trp
 [0064] 50 55 60
 [0065] Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
 [0066] 65 70 75 80
 [0067] Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 [0068] 85 90 95
 [0069] Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Tyr Tyr Ser Phe His Pro Trp Gly Pro Gly
 [0070] 100 105 110
 [0071] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0072] 115
 [0073] <210> 4
 [0074] <211> 119
 [0075] <212> PRT
 [0076] <213> mouse
 [0077] <400> 4

[0117] <212> PRT
 [0118] <213> mouse
 [0119] <400> 6
 [0120] Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly
 [0121] 1 5 10 15
 [0122] Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Gly Asn
 [0123] 20 25 30
 [0124] Tyr Tyr Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 [0125] 35 40 45
 [0126] Ile Ala Cys Ile His Ile Asp Ser Gly Arg Pro Trp Tyr Ala Ser Trp
 [0127] 50 55 60
 [0128] Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
 [0129] 65 70 75 80
 [0130] Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 [0131] 85 90 95
 [0132] Ala Arg Gly Val Ser Ser Val Tyr Trp Arg Thr Tyr Phe Asn Leu Trp
 [0133] 100 105 110
 [0134] Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0135] 115 120
 [0136] <210> 7
 [0137] <211> 118
 [0138] <212> PRT
 [0139] <213> mouse
 [0140] <400> 7
 [0141] Gln Gln Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 [0142] 1 5 10 15
 [0143] Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Tyr Phe Asn Arg Gly
 [0144] 20 25 30
 [0145] Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 [0146] 35 40 45
 [0147] Ile Gly Cys Ile Asp Thr Gly Ser Gly Val Pro Tyr Tyr Ala Asn Trp
 [0148] 50 55 60
 [0149] Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Ala Val Thr
 [0150] 65 70 75 80
 [0151] Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 [0152] 85 90 95
 [0153] Ala Arg Asn Ser Asp Ser Ile Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr
 [0154] 100 105 110
 [0155] Leu Val Thr Val Ser Ser

[0156] 115
 [0157] <210> 8
 [0158] <211> 124
 [0159] <212> PRT
 [0160] <213> mouse
 [0161] <400> 8
 [0162] Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 [0163] 1 5 10 15
 [0164] Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly
 [0165] 20 25 30
 [0166] Phe Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Leu
 [0167] 35 40 45
 [0168] Ile Ser His Ile Tyr Thr Thr Ser Thr Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
 [0169] 50 55 60
 [0170] Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
 [0171] 65 70 75 80
 [0172] Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 [0173] 85 90 95
 [0174] Ala Arg Ala Gly Tyr Val Asp Tyr Gly Tyr Ala Pro Tyr Asp Met Asp
 [0175] 100 105 110
 [0176] Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0177] 115 120
 [0178] <210> 9
 [0179] <211> 120
 [0180] <212> PRT
 [0181] <213> mouse
 [0182] <400> 9
 [0183] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
 [0184] 1 5 10 15
 [0185] Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Tyr Asn Val
 [0186] 20 25 30
 [0187] Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 [0188] 35 40 45
 [0189] Gly Cys Ile Tyr Ala Val Ser Ser Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asn Trp
 [0190] 50 55 60
 [0191] Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
 [0192] 65 70 75 80
 [0193] Leu Gln Leu Pro Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 [0194] 85 90 95

[0195] Ala Thr Arg Asp Ala Asn Ala Gly Tyr Ser Phe Asn Leu Trp Gly Pro
 [0196] 100 105 110
 [0197] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0198] 115 120
 [0199] <210> 10
 [0200] <211> 124
 [0201] <212> PRT
 [0202] <213> mouse
 [0203] <400> 10
 [0204] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
 [0205] 1 5 10 15
 [0206] Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr
 [0207] 20 25 30
 [0208] Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gly Leu Ile
 [0209] 35 40 45
 [0210] Ala Cys Ile Asp Ala Gly Gly Arg Gly Asp Thr Val Tyr Ala Ser Trp
 [0211] 50 55 60
 [0212] Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
 [0213] 65 70 75 80
 [0214] Leu Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys
 [0215] 85 90 95
 [0216] Ala Arg Arg Gly Tyr Ser Ser Ile Ser Ser Asn Phe Gly Ala Phe Asn
 [0217] 100 105 110
 [0218] Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0219] 115 120
 [0220] <210> 11
 [0221] <211> 122
 [0222] <212> PRT
 [0223] <213> mouse
 [0224] <400> 11
 [0225] Gln Glu Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
 [0226] 1 5 10 15
 [0227] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Asn Ser Asn Tyr
 [0228] 20 25 30
 [0229] Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 [0230] 35 40 45
 [0231] Ala Cys Ile Tyr Gly Gly Thr Thr Val Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp
 [0232] 50 55 60
 [0233] Ala Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr

[0234]	65	70	75	80
[0235]	Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys			
[0236]		85	90	95
[0237]	Ala Arg Glu Asp Leu Thr Ala Tyr Ser Ser Tyr Val Ile Thr Leu Trp			
[0238]		100	105	110
[0239]	Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[0240]		115	120	
[0241]	<210> 12			
[0242]	<211> 118			
[0243]	<212> PRT			
[0244]	<213> mouse			
[0245]	<400> 12			
[0246]	Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Glu Gly			
[0247]	1	5	10	15
[0248]	Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Phe Asn Arg Gly			
[0249]		20	25	30
[0250]	Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp			
[0251]		35	40	45
[0252]	Ile Gly Cys Val Asp Thr Gly Ser Gly Ser Ser Tyr Tyr Ala Asn Trp			
[0253]		50	55	60
[0254]	Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Ala Val Thr			
[0255]	65	70	75	80
[0256]	Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys			
[0257]		85	90	95
[0258]	Ala Arg Asn Ser Asp Ser Ile Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr			
[0259]		100	105	110
[0260]	Leu Val Thr Val Ser Ser			
[0261]		115		
[0262]	<210> 13			
[0263]	<211> 121			
[0264]	<212> PRT			
[0265]	<213> mouse			
[0266]	<400> 13			
[0267]	Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Lys Pro Gly Ala			
[0268]	1	5	10	15
[0269]	Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Ser Arg			
[0270]		20	25	30
[0271]	Asp Tyr Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp			
[0272]		35	40	45

[0273] Thr Gly Cys Ile Ala Ile Asp Gly Gly Val Ile Tyr Tyr Ala Thr Trp
 [0274] 50 55 60
 [0275] Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
 [0276] 65 70 75 80
 [0277] Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 [0278] 85 90 95
 [0279] Ala Arg Asp Asp Ile Gly Ser Asn Ser Tyr Tyr Asn Asp Leu Trp Gly
 [0280] 100 105 110
 [0281] Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0282] 115 120
 [0283] <210> 14
 [0284] <211> 119
 [0285] <212> PRT
 [0286] <213> mouse
 [0287] <400> 14
 [0288] Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Ala
 [0289] 1 5 10 15
 [0290] Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Asn
 [0291] 20 25 30
 [0292] Tyr Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 [0293] 35 40 45
 [0294] Ile Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Tyr Ser Trp Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
 [0295] 50 55 60
 [0296] Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
 [0297] 65 70 75 80
 [0298] Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 [0299] 85 90 95
 [0300] Ala Arg Ala Asp Ser Gly Tyr Ser Gly Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly
 [0301] 100 105 110
 [0302] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0303] 115
 [0304] <210> 15
 [0305] <211> 119
 [0306] <212> PRT
 [0307] <213> mouse
 [0308] <400> 15
 [0309] Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ala
 [0310] 1 5 10 15
 [0311] Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser

[0312]		20		25		30													
[0313]	Tyr	Trp	Ile	Cys	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp			
[0314]		35		40		45													
[0315]	Ile	Ala	Cys	Ile	Tyr	Thr	Thr	Thr	Asn	Asn	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asn	Trp			
[0316]		50		55		60													
[0317]	Ala	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Thr			
[0318]	65			70		75													
[0319]	Leu	Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys			
[0320]				85		90													
[0321]	Ala	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asp	Tyr	Tyr	Ser	Phe	His	Pro	Trp	Gly	Pro	Gly			
[0322]				100		105													
[0323]	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser												
[0324]		115																	
[0325]	<210>	16																	
[0326]	<211>	120																	
[0327]	<212>	PRT																	
[0328]	<213>	mouse																	
[0329]	<400>	16																	
[0330]	Gln	Gln	Gln	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly			
[0331]	1			5		10													
[0332]	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr			
[0333]				20		25													
[0334]	Trp	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile			
[0335]		35		40		45													
[0336]	Ala	Tyr	Ile	Phe	Thr	Ser	Ser	Ile	Thr	Phe	Thr	Ala	Tyr	Ala	Ser	Trp			
[0337]		50		55		60													
[0338]	Ala	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Val	Ser	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Thr			
[0339]	65			70		75													
[0340]	Leu	Gln	Leu	Thr	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys			
[0341]				85		90													
[0342]	Ala	Arg	Asp	Leu	Ser	Ser	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Phe	Asn	Leu	Trp	Gly	Pro			
[0343]				100		105													
[0344]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
[0345]		115		120															
[0346]	<210>	17																	
[0347]	<211>	122																	
[0348]	<212>	PRT																	
[0349]	<213>	mouse																	
[0350]	<400>	17																	

[0390] <212> PRT
 [0391] <213> mouse
 [0392] <400> 19
 [0393] Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 [0394] 1 5 10 15
 [0395] Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly
 [0396] 20 25 30
 [0397] Phe Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Leu
 [0398] 35 40 45
 [0399] Ile Ser His Ile Tyr Thr Thr Ser Thr Thr Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
 [0400] 50 55 60
 [0401] Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
 [0402] 65 70 75 80
 [0403] Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 [0404] 85 90 95
 [0405] Ala Arg Ala Gly Tyr Val Asp Tyr Gly Tyr Ala Pro Tyr Asp Met Asp
 [0406] 100 105 110
 [0407] Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0408] 115 120
 [0409] <210> 20
 [0410] <211> 120
 [0411] <212> PRT
 [0412] <213> mouse
 [0413] <400> 20
 [0414] Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
 [0415] 1 5 10 15
 [0416] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr Tyr
 [0417] 20 25 30
 [0418] Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 [0419] 35 40 45
 [0420] Cys Ile His Thr Asp Ser Gly Arg Thr Trp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 [0421] 50 55 60
 [0422] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
 [0423] 65 70 75 80
 [0424] Met Thr Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
 [0425] 85 90 95
 [0426] Gly Ile Ser Ser Val Tyr Trp Arg Thr Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro
 [0427] 100 105 110
 [0428] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[0429]	115	120
[0430]	<210> 21	
[0431]	<211> 118	
[0432]	<212> PRT	
[0433]	<213> mouse	
[0434]	<400> 21	
[0435]	Gln Gln Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[0436]	1 5 10 15	
[0437]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Phe Asn Ala Gly	
[0438]	20 25 30	
[0439]	Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp	
[0440]	35 40 45	
[0441]	Ile Gly Cys Ile Asp Thr Gly Ser Gly Val Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp	
[0442]	50 55 60	
[0443]	Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Ala Val Thr	
[0444]	65 70 75 80	
[0445]	Leu Gln Met Thr Gly Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys	
[0446]	85 90 95	
[0447]	Ala Arg Asn Thr Asp Ser Ile Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr	
[0448]	100 105 110	
[0449]	Leu Val Thr Val Ser Ser	
[0450]	115	
[0451]	<210> 22	
[0452]	<211> 124	
[0453]	<212> PRT	
[0454]	<213> mouse	
[0455]	<400> 22	
[0456]	Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser	
[0457]	1 5 10 15	
[0458]	Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr	
[0459]	20 25 30	
[0460]	Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gly Leu Ile	
[0461]	35 40 45	
[0462]	Ala Cys Ile Asp Ala Gly Gly Arg Gly Asp Thr Val Tyr Ala Ser Trp	
[0463]	50 55 60	
[0464]	Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr	
[0465]	65 70 75 80	
[0466]	Leu Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys	
[0467]	85 90 95	

[0468]	Ala Arg Arg Gly Tyr Ser Ser Ile Ser Ser Asn Phe Gly Ala Phe Asn
[0469]	100 105 110
[0470]	Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0471]	115 120
[0472]	<210> 23
[0473]	<211> 121
[0474]	<212> PRT
[0475]	<213> mouse
[0476]	<400> 23
[0477]	Gln Gln Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Glu Gly
[0478]	1 5 10 15
[0479]	Ser Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Phe Thr Ser Tyr
[0480]	20 25 30
[0481]	Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu
[0482]	35 40 45
[0483]	Ile Ala Tyr Ile Glu Ser Ser Ser Gly Arg Ile Trp Tyr Ala Ser Trp
[0484]	50 55 60
[0485]	Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
[0486]	65 70 75 80
[0487]	Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Gly Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys
[0488]	85 90 95
[0489]	Ala Arg Asp Ile Ser Ser Ser Gly Tyr His Gly Phe Lys Trp Trp Gly
[0490]	100 105 110
[0491]	Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0492]	115 120
[0493]	<210> 24
[0494]	<211> 112
[0495]	<212> PRT
[0496]	<213> mouse
[0497]	<400> 24
[0498]	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
[0499]	1 5 10 15
[0500]	Gly Ile Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Asn
[0501]	20 25 30
[0502]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[0503]	35 40 45
[0504]	Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
[0505]	50 55 60
[0506]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys

[0546]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Thr His Thr Tyr
[0547]	85 90 95
[0548]	Leu Asp Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Val
[0549]	100 105 110
[0550]	<210> 27
[0551]	<211> 110
[0552]	<212> PRT
[0553]	<213> mouse
[0554]	<400> 27
[0555]	Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
[0556]	1 5 10 15
[0557]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[0558]	20 25 30
[0559]	Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[0560]	35 40 45
[0561]	Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
[0562]	50 55 60
[0563]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
[0564]	65 70 75 80
[0565]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Thr His Thr Asn
[0566]	85 90 95
[0567]	Leu Asp Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Val
[0568]	100 105 110
[0569]	<210> 28
[0570]	<211> 113
[0571]	<212> PRT
[0572]	<213> mouse
[0573]	<400> 28
[0574]	Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[0575]	1 5 10 15
[0576]	Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Lys Asn
[0577]	20 25 30
[0578]	Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[0579]	35 40 45
[0580]	Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[0581]	50 55 60
[0582]	Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
[0583]	65 70 75 80
[0584]	Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Glu Phe Thr Cys

[0624]		85		90		95
[0625]	Tyr Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Val					
[0626]		100		105		110
[0627]	<210> 31					
[0628]	<211> 110					
[0629]	<212> PRT					
[0630]	<213> mouse					
[0631]	<400> 31					
[0632]	Ala Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly					
[0633]	1	5		10		15
[0634]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Tyr					
[0635]		20		25		30
[0636]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile					
[0637]		35		40		45
[0638]	Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly					
[0639]		50		55		60
[0640]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys					
[0641]	65	70		75		80
[0642]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Met Tyr Tyr					
[0643]		85		90		95
[0644]	Ile Glu Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Val					
[0645]		100		105		110
[0646]	<210> 32					
[0647]	<211> 109					
[0648]	<212> PRT					
[0649]	<213> mouse					
[0650]	<400> 32					
[0651]	Gly Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly					
[0652]	1	5		10		15
[0653]	Gly Thr Ile Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Trp					
[0654]		20		25		30
[0655]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile					
[0656]		35		40		45
[0657]	Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly					
[0658]		50		55		60
[0659]	Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Met Gln Cys					
[0660]	65	70		75		80
[0661]	Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gly Gly Tyr Ser Ser Gly Asp					
[0662]		85		90		95

[0663] Arg Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Val
 [0664] 100 105
 [0665] <210> 33
 [0666] <211> 110
 [0667] <212> PRT
 [0668] <213> mouse
 [0669] <400> 33
 [0670] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
 [0671] 1 5 10 15
 [0672] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [0673] 20 25 30
 [0674] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile
 [0675] 35 40 45
 [0676] Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
 [0677] 50 55 60
 [0678] Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
 [0679] 65 70 75 80
 [0680] Ala Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Ser Ile Tyr
 [0681] 85 90 95
 [0682] Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Val
 [0683] 100 105 110
 [0684] <210> 34
 [0685] <211> 110
 [0686] <212> PRT
 [0687] <213> mouse
 [0688] <400> 34
 [0689] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
 [0690] 1 5 10 15
 [0691] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Thr Ile Tyr Arg Asn
 [0692] 20 25 30
 [0693] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 [0694] 35 40 45
 [0695] Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
 [0696] 50 55 60
 [0697] Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
 [0698] 65 70 75 80
 [0699] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Thr Arg Val Asn
 [0700] 85 90 95
 [0701] Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Val

[0702]		100		105		110										
[0703]	<210>	35														
[0704]	<211>	110														
[0705]	<212>	PRT														
[0706]	<213>	mouse														
[0707]	<400>	35														
[0708]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Val	Ser	Val	Ser	Glu	Pro	Val	Gly
[0709]	1			5						10					15	
[0710]	Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Lys	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr
[0711]				20						25					30	
[0712]	Leu	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[0713]				35						40					45	
[0714]	Tyr	Arg	Ala	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Lys	Gly
[0715]		50					55						60			
[0716]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Leu	Glu	Cys
[0717]	65					70						75				80
[0718]	Ala	Asp	Ala	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn	Tyr	Ala	Gly	Val	Ser	Leu
[0719]						85						90				95
[0720]	Tyr	Gly	Ala	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Val		
[0721]				100						105						110
[0722]	<210>	36														
[0723]	<211>	110														
[0724]	<212>	PRT														
[0725]	<213>	mouse														
[0726]	<400>	36														
[0727]	Ala	Tyr	Asp	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Val	Gly
[0728]	1				5							10				15
[0729]	Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asn	Ile	Tyr	Ser	Asn
[0730]					20							25				30
[0731]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Arg	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[0732]					35											45
[0733]	Tyr	Arg	Ala	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Arg	Gly
[0734]		50					55						60			
[0735]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Leu	Glu	Cys
[0736]	65					70						75				80
[0737]	Ala	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Tyr	Thr	Tyr	Ile	His
[0738]						85						90				95
[0739]	Ala	Asp	Asn	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Val		
[0740]				100								105				110

[0741] <210> 37
 [0742] <211> 111
 [0743] <212> PRT
 [0744] <213> mouse
 [0745] <400> 37
 [0746] Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
 [0747] 1 5 10 15
 [0748] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Arg
 [0749] 20 25 30
 [0750] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 [0751] 35 40 45
 [0752] Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
 [0753] 50 55 60
 [0754] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
 [0755] 65 70 75 80
 [0756] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Ser Val Thr Ile Ser Thr
 [0757] 85 90 95
 [0758] Gly Val Gly Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Val
 [0759] 100 105 110
 [0760] <210> 38
 [0761] <211> 110
 [0762] <212> PRT
 [0763] <213> mouse
 [0764] <400> 38
 [0765] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
 [0766] 1 5 10 15
 [0767] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Tyr
 [0768] 20 25 30
 [0769] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Leu
 [0770] 35 40 45
 [0771] Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
 [0772] 50 55 60
 [0773] Gly Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ser Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
 [0774] 65 70 75 80
 [0775] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Thr His Thr Tyr
 [0776] 85 90 95
 [0777] Leu Asp Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Val
 [0778] 100 105 110
 [0779] <210> 39

[0780] <211> 110
 [0781] <212> PRT
 [0782] <213> mouse
 [0783] <400> 39
 [0784] Ala Tyr Asp Val Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
 [0785] 1 5 10 15
 [0786] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Thr Val Ser Tyr Arg
 [0787] 20 25 30
 [0788] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 [0789] 35 40 45
 [0790] Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0791] 50 55 60
 [0792] Ser Gly Ser Glu Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
 [0793] 65 70 75 80
 [0794] Ala Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Arg Asn Asn
 [0795] 85 90 95
 [0796] Ile Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Val
 [0797] 100 105 110
 [0798] <210> 40
 [0799] <211> 110
 [0800] <212> PRT
 [0801] <213> mouse
 [0802] <400> 40
 [0803] Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Ala Ser Glu Pro Val Gly
 [0804] 1 5 10 15
 [0805] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile Gly Ser Asn
 [0806] 20 25 30
 [0807] Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 [0808] 35 40 45
 [0809] Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0810] 50 55 60
 [0811] Ser Ala Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
 [0812] 65 70 75 80
 [0813] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Tyr Trp Leu Asp Ser
 [0814] 85 90 95
 [0815] Gly Asp Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Val
 [0816] 100 105 110
 [0817] <210> 41
 [0818] <211> 113

[0819] <212> PRT
 [0820] <213> mouse
 [0821] <400> 41
 [0822] Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
 [0823] 1 5 10 15
 [0824] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [0825] 20 25 30
 [0826] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 [0827] 35 40 45
 [0828] Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Leu Lys Gly
 [0829] 50 55 60
 [0830] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
 [0831] 65 70 75 80
 [0832] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Tyr Ser Ser Ser
 [0833] 85 90 95
 [0834] Asn Ser Tyr Gly Ser Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val
 [0835] 100 105 110
 [0836] Val
 [0837] <210> 42
 [0838] <211> 110
 [0839] <212> PRT
 [0840] <213> mouse
 [0841] <400> 42
 [0842] Ala Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
 [0843] 1 5 10 15
 [0844] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Tyr
 [0845] 20 25 30
 [0846] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 [0847] 35 40 45
 [0848] Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
 [0849] 50 55 60
 [0850] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
 [0851] 65 70 75 80
 [0852] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Met Tyr Tyr
 [0853] 85 90 95
 [0854] Ile Glu Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Val
 [0855] 100 105 110
 [0856] <210> 43
 [0857] <211> 110

[0858] <212> PRT
 [0859] <213> mouse
 [0860] <400> 43
 [0861] Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
 [0862] 1 5 10 15
 [0863] Gly Thr Val Thr Ile Arg Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Asn
 [0864] 20 25 30
 [0865] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 [0866] 35 40 45
 [0867] Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0868] 50 55 60
 [0869] Ser Ala Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
 [0870] 65 70 75 80
 [0871] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Tyr Trp Leu Asp Ser
 [0872] 85 90 95
 [0873] Gly Asp Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Val
 [0874] 100 105 110
 [0875] <210> 44
 [0876] <211> 110
 [0877] <212> PRT
 [0878] <213> mouse
 [0879] <400> 44
 [0880] Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
 [0881] 1 5 10 15
 [0882] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile Tyr Ser Tyr
 [0883] 20 25 30
 [0884] Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 [0885] 35 40 45
 [0886] Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
 [0887] 50 55 60
 [0888] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
 [0889] 65 70 75 80
 [0890] Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Gly Val Ser Ile
 [0891] 85 90 95
 [0892] Tyr Gly Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Val
 [0893] 100 105 110
 [0894] <210> 45
 [0895] <211> 110
 [0896] <212> PRT

[0897] <213> mouse
 [0898] <400> 45
 [0899] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
 [0900] 1 5 10 15
 [0901] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [0902] 20 25 30
 [0903] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile
 [0904] 35 40 45
 [0905] Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
 [0906] 50 55 60
 [0907] Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
 [0908] 65 70 75 80
 [0909] Ala Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Ser Ile Tyr
 [0910] 85 90 95
 [0911] Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Val
 [0912] 100 105 110
 [0913] <210> 46
 [0914] <211> 110
 [0915] <212> PRT
 [0916] <213> mouse
 [0917] <400> 46
 [0918] Ala Ile Lys Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
 [0919] 1 5 10 15
 [0920] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
 [0921] 20 25 30
 [0922] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 [0923] 35 40 45
 [0924] Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
 [0925] 50 55 60
 [0926] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
 [0927] 65 70 75 80
 [0928] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Tyr Ser Ile Thr Asn
 [0929] 85 90 95
 [0930] Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Val
 [0931] 100 105 110
 [0932] <210> 47
 [0933] <211> 9
 [0934] <212> PRT
 [0935] <213> mouse

[0936] <400> 47
 [0937] Gly Ile Asp Phe Ser Ser Tyr Tyr Tyr
 [0938] 1 5
 [0939] <210> 48
 [0940] <211> 8
 [0941] <212> PRT
 [0942] <213> mouse
 [0943] <400> 48
 [0944] Ile Phe Asn Gly Asp Ala Ser Thr
 [0945] 1 5
 [0946] <210> 49
 [0947] <211> 19
 [0948] <212> PRT
 [0949] <213> mouse
 [0950] <400> 49
 [0951] Arg Ser Asp Tyr Ser Val Ala Phe Ala Ala Phe Leu Tyr Pro Thr Tyr
 [0952] 1 5 10 15
 [0953] Phe Thr Leu
 [0954] <210> 50
 [0955] <211> 6
 [0956] <212> PRT
 [0957] <213> mouse
 [0958] <400> 50
 [0959] Gln Ser Ile Gly Ser Asn
 [0960] 1 5
 [0961] <210> 52
 [0962] <211> 14
 [0963] <212> PRT
 [0964] <213> mouse
 [0965] <400> 52
 [0966] Gln Gly Tyr Tyr Trp Ser Ser Ser Arg Ser Tyr Gly Ser Ala
 [0967] 1 5 10
 [0968] <210> 53
 [0969] <211> 9
 [0970] <212> PRT
 [0971] <213> mouse
 [0972] <400> 53
 [0973] Gly Phe Asp Leu Ser Ser Phe Val Tyr
 [0974] 1 5

[0975] <210> 54
 [0976] <211> 7
 [0977] <212> PRT
 [0978] <213> mouse
 [0979] <400> 54
 [0980] Ile Ala Ile Asn Gly Gly Val
 [0981] 1 5
 [0982] <210> 55
 [0983] <211> 14
 [0984] <212> PRT
 [0985] <213> mouse
 [0986] <400> 55
 [0987] Ala Arg Asp Asp Thr Ser Ser Asn Ser Tyr Tyr Asn Asp Leu
 [0988] 1 5 10
 [0989] <210> 56
 [0990] <211> 6
 [0991] <212> PRT
 [0992] <213> mouse
 [0993] <400> 56
 [0994] Gln Ser Ile Gly Ser Asn
 [0995] 1 5
 [0996] <210> 58
 [0997] <211> 12
 [0998] <212> PRT
 [0999] <213> mouse
 [1000] <400> 58
 [1001] Gln Gln Gly Tyr Thr Tyr Ser His Ala Asp Asn Ala
 [1002] 1 5 10
 [1003] <210> 59
 [1004] <211> 9
 [1005] <212> PRT
 [1006] <213> mouse
 [1007] <400> 59
 [1008] Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp
 [1009] 1 5
 [1010] <210> 60
 [1011] <211> 7
 [1012] <212> PRT
 [1013] <213> mouse

[1014] <400> 60
[1015] Ile Tyr Thr Thr Thr Ser Asn
[1016] 1 5
[1017] <210> 61
[1018] <211> 12
[1019] <212> PRT
[1020] <213> mouse
[1021] <400> 61
[1022] Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Tyr Tyr Ser Phe His Pro
[1023] 1 5 10
[1024] <210> 62
[1025] <211> 6
[1026] <212> PRT
[1027] <213> mouse
[1028] <400> 62
[1029] Gln Ser Ile Gly Thr Tyr
[1030] 1 5
[1031] <210> 64
[1032] <211> 12
[1033] <212> PRT
[1034] <213> mouse
[1035] <400> 64
[1036] Gln Gln Ala Tyr Thr His Thr Tyr Leu Asp Asn Gly
[1037] 1 5 10
[1038] <210> 65
[1039] <211> 9
[1040] <212> PRT
[1041] <213> mouse
[1042] <400> 65
[1043] Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp
[1044] 1 5
[1045] <210> 66
[1046] <211> 7
[1047] <212> PRT
[1048] <213> mouse
[1049] <400> 66
[1050] Val Tyr Thr Thr Thr Gly Asn
[1051] 1 5
[1052] <210> 67

[1053] <211> 12
 [1054] <212> PRT
 [1055] <213> mouse
 [1056] <400> 67
 [1057] Ala Arg Glu Gly Ser Asp Ile Tyr Ala Phe His Pro
 [1058] 1 5 10
 [1059] <210> 68
 [1060] <211> 6
 [1061] <212> PRT
 [1062] <213> mouse
 [1063] <400> 68
 [1064] Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [1065] 1 5
 [1066] <210> 70
 [1067] <211> 12
 [1068] <212> PRT
 [1069] <213> mouse
 [1070] <400> 70
 [1071] Gln Gln Ala Tyr Thr His Thr Asn Leu Asp Asn Gly
 [1072] 1 5 10
 [1073] <210> 71
 [1074] <211> 9
 [1075] <212> PRT
 [1076] <213> mouse
 [1077] <400> 71
 [1078] Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr Tyr
 [1079] 1 5
 [1080] <210> 72
 [1081] <211> 9
 [1082] <212> PRT
 [1083] <213> mouse
 [1084] <400> 72
 [1085] Ile Tyr Ala Gly Gly Ser Gly Thr Thr
 [1086] 1 5
 [1087] <210> 73
 [1088] <211> 14
 [1089] <212> PRT
 [1090] <213> mouse
 [1091] <400> 73

[1131] <212> PRT
[1132] <213> mouse
[1133] <400> 80
[1134] Gln Thr Ile Gly Ser Asn
[1135] 1 5
[1136] <210> 82
[1137] <211> 12
[1138] <212> PRT
[1139] <213> mouse
[1140] <400> 82
[1141] Gln Ser Ala Tyr Trp Leu Asp Ser Gly Asp Asn Gly
[1142] 1 5 10
[1143] <210> 83
[1144] <211> 9
[1145] <212> PRT
[1146] <213> mouse
[1147] <400> 83
[1148] Gly Phe Tyr Phe Asn Arg Gly Tyr Trp
[1149] 1 5
[1150] <210> 84
[1151] <211> 7
[1152] <212> PRT
[1153] <213> mouse
[1154] <400> 84
[1155] Ile Asp Thr Gly Ser Gly Val
[1156] 1 5
[1157] <210> 85
[1158] <211> 11
[1159] <212> PRT
[1160] <213> mouse
[1161] <400> 85
[1162] Ala Arg Asn Ser Asp Ser Ile Tyr Phe Asn Leu
[1163] 1 5 10
[1164] <210> 86
[1165] <211> 6
[1166] <212> PRT
[1167] <213> mouse
[1168] <400> 86
[1169] Gln Ser Ile Gly Gly Tyr

[1170] 1 5
 [1171] <210> 88
 [1172] <211> 12
 [1173] <212> PRT
 [1174] <213> mouse
 [1175] <400> 88
 [1176] Gln Asn Tyr Ala Gly Val Ser Ile Tyr Gly Ala Val
 [1177] 1 5 10
 [1178] <210> 89
 [1179] <211> 9
 [1180] <212> PRT
 [1181] <213> mouse
 [1182] <400> 89
 [1183] Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Phe Tyr
 [1184] 1 5
 [1185] <210> 90
 [1186] <211> 8
 [1187] <212> PRT
 [1188] <213> mouse
 [1189] <400> 90
 [1190] Ile Tyr Thr Thr Ser Thr Thr Thr
 [1191] 1 5
 [1192] <210> 91
 [1193] <211> 16
 [1194] <212> PRT
 [1195] <213> mouse
 [1196] <400> 91
 [1197] Arg Ala Gly Tyr Val Asp Tyr Gly Tyr Ala Pro Tyr Asp Met Asp Leu
 [1198] 1 5 10 15
 [1199] <210> 92
 [1200] <211> 6
 [1201] <212> PRT
 [1202] <213> mouse
 [1203] <400> 92
 [1204] Gln Ser Ile Ser Gly Tyr
 [1205] 1 5
 [1206] <210> 94
 [1207] <211> 12
 [1208] <212> PRT

[1209] <213> mouse
[1210] <400> 94
[1211] Gln Gln Gly Tyr Ser Met Tyr Tyr Ile Glu Thr Ser
[1212] 1 5 10
[1213] <210> 95
[1214] <211> 9
[1215] <212> PRT
[1216] <213> mouse
[1217] <400> 95
[1218] Gly Phe Ser Phe Ser Tyr Asn Val Tyr
[1219] 1 5
[1220] <210> 96
[1221] <211> 9
[1222] <212> PRT
[1223] <213> mouse
[1224] <400> 96
[1225] Ile Tyr Ala Val Ser Ser Asn Thr Ile
[1226] 1 5
[1227] <210> 97
[1228] <211> 13
[1229] <212> PRT
[1230] <213> mouse
[1231] <400> 97
[1232] Ala Thr Arg Asp Ala Asn Ala Gly Tyr Ser Phe Asn Leu
[1233] 1 5 10
[1234] <210> 98
[1235] <211> 6
[1236] <212> PRT
[1237] <213> mouse
[1238] <400> 98
[1239] Gln Ser Ile Ser Asn Trp
[1240] 1 5
[1241] <210> 100
[1242] <211> 11
[1243] <212> PRT
[1244] <213> mouse
[1245] <400> 100
[1246] Glu Gly Gly Tyr Ser Ser Gly Asp Arg Asn Val
[1247] 1 5 10

[1248] <210> 101
[1249] <211> 9
[1250] <212> PRT
[1251] <213> mouse
[1252] <400> 101
[1253] Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr Tyr
[1254] 1 5
[1255] <210> 102
[1256] <211> 9
[1257] <212> PRT
[1258] <213> mouse
[1259] <400> 102
[1260] Ile Asp Ala Gly Gly Arg Gly Asp Thr
[1261] 1 5
[1262] <210> 103
[1263] <211> 17
[1264] <212> PRT
[1265] <213> mouse
[1266] <400> 103
[1267] Ala Arg Arg Gly Tyr Ser Ser Ile Ser Ser Asn Phe Gly Ala Phe Asn
[1268] 1 5 10 15
[1269] Pro
[1270] <210> 104
[1271] <211> 6
[1272] <212> PRT
[1273] <213> mouse
[1274] <400> 104
[1275] Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[1276] 1 5
[1277] <210> 106
[1278] <211> 12
[1279] <212> PRT
[1280] <213> mouse
[1281] <400> 106
[1282] Gln Gln Gly Tyr Thr Ser Ile Tyr Val Asp Asn Ala
[1283] 1 5 10
[1284] <210> 107
[1285] <211> 9
[1286] <212> PRT

[1287] <213> mouse
 [1288] <400> 107
 [1289] Gly Phe Ser Phe Asn Ser Asn Tyr Tyr
 [1290] 1 5
 [1291] <210> 108
 [1292] <211> 9
 [1293] <212> PRT
 [1294] <213> mouse
 [1295] <400> 108
 [1296] Ile Tyr Gly Gly Thr Thr Val Asn Thr
 [1297] 1 5
 [1298] <210> 109
 [1299] <211> 15
 [1300] <212> PRT
 [1301] <213> mouse
 [1302] <400> 109
 [1303] Ala Arg Glu Asp Leu Thr Ala Tyr Ser Ser Tyr Val Ile Thr Leu
 [1304] 1 5 10 15
 [1305] <210> 110
 [1306] <211> 6
 [1307] <212> PRT
 [1308] <213> mouse
 [1309] <400> 110
 [1310] Glu Thr Ile Tyr Arg Asn
 [1311] 1 5
 [1312] <210> 112
 [1313] <211> 12
 [1314] <212> PRT
 [1315] <213> mouse
 [1316] <400> 112
 [1317] Gln Gln Ala Tyr Thr Arg Val Asn Ile Asp Asn Ala
 [1318] 1 5 10
 [1319] <210> 113
 [1320] <211> 9
 [1321] <212> PRT
 [1322] <213> mouse
 [1323] <400> 113
 [1324] Gly Phe Ser Phe Asn Arg Gly Tyr Trp
 [1325] 1 5

- [1326] <210> 114
[1327] <211> 7
[1328] <212> PRT
[1329] <213> mouse
[1330] <400> 114
[1331] Val Asp Thr Gly Ser Gly Ser
[1332] 1 5
[1333] <210> 115
[1334] <211> 11
[1335] <212> PRT
[1336] <213> mouse
[1337] <400> 115
[1338] Ala Arg Asn Ser Asp Ser Ile Tyr Phe Asn Leu
[1339] 1 5 10
[1340] <210> 116
[1341] <211> 6
[1342] <212> PRT
[1343] <213> mouse
[1344] <400> 116
[1345] Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[1346] 1 5
[1347] <210> 118
[1348] <211> 12
[1349] <212> PRT
[1350] <213> mouse
[1351] <400> 118
[1352] Gln Asn Tyr Ala Gly Val Ser Leu Tyr Gly Ala Val
[1353] 1 5 10
[1354] <210> 119
[1355] <211> 9
[1356] <212> PRT
[1357] <213> mouse
[1358] <400> 119
[1359] Gly Phe Ser Phe Thr Ser Arg Asp Tyr
[1360] 1 5
[1361] <210> 120
[1362] <211> 7
[1363] <212> PRT
[1364] <213> mouse

[1365] <400> 120
[1366] Ile Ala Ile Asp Gly Gly Val
[1367] 1 5
[1368] <210> 121
[1369] <211> 14
[1370] <212> PRT
[1371] <213> mouse
[1372] <400> 121
[1373] Ala Arg Asp Asp Ile Gly Ser Asn Ser Tyr Tyr Asn Asp Leu
[1374] 1 5 10
[1375] <210> 122
[1376] <211> 6
[1377] <212> PRT
[1378] <213> mouse
[1379] <400> 122
[1380] Gln Asn Ile Tyr Ser Asn
[1381] 1 5
[1382] <210> 124
[1383] <211> 12
[1384] <212> PRT
[1385] <213> mouse
[1386] <400> 124
[1387] Gln Gln Gly Tyr Thr Tyr Ile His Ala Asp Asn Ala
[1388] 1 5 10
[1389] <210> 125
[1390] <211> 9
[1391] <212> PRT
[1392] <213> mouse
[1393] <400> 125
[1394] Gly Phe Ser Phe Ser Asn Asn Tyr Tyr
[1395] 1 5
[1396] <210> 126
[1397] <211> 7
[1398] <212> PRT
[1399] <213> mouse
[1400] <400> 126
[1401] Ile Tyr Thr Gly Tyr Ser Trp
[1402] 1 5
[1403] <210> 127

[1404] <211> 12
 [1405] <212> PRT
 [1406] <213> mouse
 [1407] <400> 127
 [1408] Ala Arg Ala Asp Ser Gly Tyr Ser Gly Phe Asn Leu
 [1409] 1 5 10
 [1410] <210> 128
 [1411] <211> 6
 [1412] <212> PRT
 [1413] <213> mouse
 [1414] <400> 128
 [1415] Gln Ser Ile Asp Ser Arg
 [1416] 1 5
 [1417] <210> 130
 [1418] <211> 13
 [1419] <212> PRT
 [1420] <213> mouse
 [1421] <400> 130
 [1422] Gln Cys Ser Val Thr Ile Ser Thr Gly Val Gly Gly Ala
 [1423] 1 5 10
 [1424] <210> 131
 [1425] <211> 9
 [1426] <212> PRT
 [1427] <213> mouse
 [1428] <400> 131
 [1429] Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp
 [1430] 1 5
 [1431] <210> 132
 [1432] <211> 7
 [1433] <212> PRT
 [1434] <213> mouse
 [1435] <400> 132
 [1436] Ile Tyr Thr Thr Thr Asn Asn
 [1437] 1 5
 [1438] <210> 133
 [1439] <211> 12
 [1440] <212> PRT
 [1441] <213> mouse
 [1442] <400> 133

[1443] Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Tyr Tyr Ser Phe His Pro
 [1444] 1 5 10
 [1445] <210> 134
 [1446] <211> 6
 [1447] <212> PRT
 [1448] <213> mouse
 [1449] <400> 134
 [1450] Gln Ser Ile Gly Thr Tyr
 [1451] 1 5
 [1452] <210> 136
 [1453] <211> 12
 [1454] <212> PRT
 [1455] <213> mouse
 [1456] <400> 136
 [1457] Gln Gln Ala Tyr Thr His Thr Tyr Leu Asp Asn Gly
 [1458] 1 5 10
 [1459] <210> 137
 [1460] <211> 8
 [1461] <212> PRT
 [1462] <213> mouse
 [1463] <400> 137
 [1464] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
 [1465] 1 5
 [1466] <210> 138
 [1467] <211> 8
 [1468] <212> PRT
 [1469] <213> mouse
 [1470] <400> 138
 [1471] Ile Phe Thr Ser Ser Ile Thr Phe
 [1472] 1 5
 [1473] <210> 139
 [1474] <211> 13
 [1475] <212> PRT
 [1476] <213> mouse
 [1477] <400> 139
 [1478] Ala Arg Asp Leu Ser Ser Thr Ser Tyr Tyr Phe Asn Leu
 [1479] 1 5 10
 [1480] <210> 140
 [1481] <211> 6

[1482] <212> PRT
 [1483] <213> mouse
 [1484] <400> 140
 [1485] Glu Thr Val Ser Tyr Arg
 [1486] 1 5
 [1487] <210> 142
 [1488] <211> 12
 [1489] <212> PRT
 [1490] <213> mouse
 [1491] <400> 142
 [1492] Gln Gln Gly Tyr Thr Arg Asn Asn Ile Asp Asn Thr
 [1493] 1 5 10
 [1494] <210> 143
 [1495] <211> 9
 [1496] <212> PRT
 [1497] <213> mouse
 [1498] <400> 143
 [1499] Gly Phe Ser Phe Ser Gly Asn Tyr His
 [1500] 1 5
 [1501] <210> 144
 [1502] <211> 8
 [1503] <212> PRT
 [1504] <213> mouse
 [1505] <400> 144
 [1506] Ile His Thr Asp Ser Gly Arg Thr
 [1507] 1 5
 [1508] <210> 145
 [1509] <211> 14
 [1510] <212> PRT
 [1511] <213> mouse
 [1512] <400> 145
 [1513] Arg Gly Val Ser Ser Val Tyr Trp Arg Thr Tyr Phe Asn Leu
 [1514] 1 5 10
 [1515] <210> 146
 [1516] <211> 6
 [1517] <212> PRT
 [1518] <213> mouse
 [1519] <400> 146
 [1520] Gln Thr Ile Gly Ser Asn

[1521] 1 5
 [1522] <210> 148
 [1523] <211> 12
 [1524] <212> PRT
 [1525] <213> mouse
 [1526] <400> 148
 [1527] Gln Ser Ala Tyr Trp Leu Asp Ser Gly Asp Asn Gly
 [1528] 1 5 10
 [1529] <210> 149
 [1530] <211> 9
 [1531] <212> PRT
 [1532] <213> mouse
 [1533] <400> 149
 [1534] Gly Phe Ser Phe Ser Asn Asn Tyr Trp
 [1535] 1 5
 [1536] <210> 150
 [1537] <211> 9
 [1538] <212> PRT
 [1539] <213> mouse
 [1540] <400> 150
 [1541] Ile Tyr Leu Gly Ser Ser Gly Tyr Thr
 [1542] 1 5
 [1543] <210> 151
 [1544] <211> 20
 [1545] <212> PRT
 [1546] <213> mouse
 [1547] <400> 151
 [1548] Ala Arg Ser Tyr Tyr Thr Tyr Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Tyr Pro Thr
 [1549] 1 5 10 15
 [1550] Tyr Phe Asn Leu
 [1551] 20
 [1552] <210> 152
 [1553] <211> 6
 [1554] <212> PRT
 [1555] <213> mouse
 [1556] <400> 152
 [1557] Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [1558] 1 5
 [1559] <210> 154

[1638] <212> PRT
[1639] <213> mouse
[1640] <400> 167
[1641] Gly Phe Ser Phe Asn Ala Gly Tyr Trp
[1642] 1 5
[1643] <210> 168
[1644] <211> 8
[1645] <212> PRT
[1646] <213> mouse
[1647] <400> 168
[1648] Ile Asp Thr Gly Ser Gly Val Ser
[1649] 1 5
[1650] <210> 169
[1651] <211> 10
[1652] <212> PRT
[1653] <213> mouse
[1654] <400> 169
[1655] Arg Asn Thr Asp Ser Ile Tyr Phe Asn Leu
[1656] 1 5 10
[1657] <210> 170
[1658] <211> 6
[1659] <212> PRT
[1660] <213> mouse
[1661] <400> 170
[1662] Gln Thr Ile Tyr Ser Tyr
[1663] 1 5
[1664] <210> 172
[1665] <211> 12
[1666] <212> PRT
[1667] <213> mouse
[1668] <400> 172
[1669] Gln Thr Tyr Ala Gly Val Ser Ile Tyr Gly Ala Ala
[1670] 1 5 10
[1671] <210> 173
[1672] <211> 9
[1673] <212> PRT
[1674] <213> mouse
[1675] <400> 173
[1676] Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr Tyr

[1677] 1 5
 [1678] <210> 174
 [1679] <211> 9
 [1680] <212> PRT
 [1681] <213> mouse
 [1682] <400> 174
 [1683] Ile Asp Ala Gly Gly Arg Gly Asp Thr
 [1684] 1 5
 [1685] <210> 175
 [1686] <211> 17
 [1687] <212> PRT
 [1688] <213> mouse
 [1689] <400> 175
 [1690] Ala Arg Arg Gly Tyr Ser Ser Ile Ser Ser Asn Phe Gly Ala Phe Asn
 [1691] 1 5 10 15
 [1692] Pro
 [1693] <210> 176
 [1694] <211> 6
 [1695] <212> PRT
 [1696] <213> mouse
 [1697] <400> 176
 [1698] Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [1699] 1 5
 [1700] <210> 178
 [1701] <211> 12
 [1702] <212> PRT
 [1703] <213> mouse
 [1704] <400> 178
 [1705] Gln Gln Gly Tyr Thr Ser Ile Tyr Val Asp Asn Ala
 [1706] 1 5 10
 [1707] <210> 179
 [1708] <211> 9
 [1709] <212> PRT
 [1710] <213> mouse
 [1711] <400> 179
 [1712] Gly Phe Asp Phe Thr Ser Tyr Tyr Tyr
 [1713] 1 5
 [1714] <210> 180
 [1715] <211> 8

[1716] <212> PRT
 [1717] <213> mouse
 [1718] <400> 180
 [1719] Ile Glu Ser Ser Ser Gly Arg Ile
 [1720] 1 5
 [1721] <210> 181
 [1722] <211> 13
 [1723] <212> PRT
 [1724] <213> mouse
 [1725] <400> 181
 [1726] Arg Asp Ile Ser Ser Ser Gly Tyr His Gly Phe Lys Trp
 [1727] 1 5 10
 [1728] <210> 182
 [1729] <211> 6
 [1730] <212> PRT
 [1731] <213> mouse
 [1732] <400> 182
 [1733] Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
 [1734] 1 5
 [1735] <210> 184
 [1736] <211> 12
 [1737] <212> PRT
 [1738] <213> mouse
 [1739] <400> 184
 [1740] Gln Gln Val Tyr Ser Ile Thr Asn Ile Asp Asn Ala
 [1741] 1 5 10
 [1742] <210> 186
 [1743] <211> 467
 [1744] <212> PRT
 [1745] <213> mouse
 [1746] <400> 186
 [1747] Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
 [1748] 1 5 10 15
 [1749] Val His Ser Gln Gln Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
 [1750] 20 25 30
 [1751] Pro Gly Gly Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Tyr Phe
 [1752] 35 40 45
 [1753] Asn Arg Gly Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 [1754] 50 55 60

[1755]	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Cys	Ile	Asp	Thr	Gly	Ser	Gly	Val	Pro	Tyr	Tyr
[1756]	65					70					75					80
[1757]	Ala	Asn	Trp	Ala	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr
[1758]					85					90					95	
[1759]	Ala	Val	Thr	Leu	Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr
[1760]					100					105					110	
[1761]	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Asn	Ser	Asp	Ser	Ile	Tyr	Phe	Asn	Leu	Trp	Gly
[1762]					115					120					125	
[1763]	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
[1764]					130					135					140	
[1765]	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
[1766]	145					150						155				160
[1767]	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
[1768]					165					170					175	
[1769]	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
[1770]					180					185					190	
[1771]	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
[1772]					195					200					205	
[1773]	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
[1774]					210					215					220	
[1775]	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
[1776]	225					230						235				240
[1777]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
[1778]					245						250				255	
[1779]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
[1780]					260					265					270	
[1781]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[1782]					275					280					285	
[1783]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[1784]					290					295					300	
[1785]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
[1786]	305					310						315				320
[1787]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
[1788]					325						330				335	
[1789]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
[1790]					340					345					350	
[1791]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
[1792]					355					360					365	
[1793]	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser

[1794]	370	375	380
[1795]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[1796]	385	390	395 400
[1797]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[1798]		405	410 415
[1799]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[1800]		420	425 430
[1801]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[1802]		435	440 445
[1803]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[1804]		450	455 460
[1805]	Pro Gly Lys		
[1806]	465		
[1807]	<210> 187		
[1808]	<211> 468		
[1809]	<212> PRT		
[1810]	<213> mouse		
[1811]	<400> 187		
[1812]	Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly		
[1813]	1	5	10 15
[1814]	Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys		
[1815]		20	25 30
[1816]	Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Tyr Phe		
[1817]		35	40 45
[1818]	Asn Arg Gly Tyr Trp Ile Cys Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly		
[1819]		50	55 60
[1820]	Leu Glu Trp Val Ala Cys Ile Asp Thr Gly Ser Gly Val Pro Tyr Tyr		
[1821]	65	70	75 80
[1822]	Ala Asn Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys		
[1823]		85	90 95
[1824]	Asn Ser Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala		
[1825]		100	105 110
[1826]	Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Ser Asp Ser Ile Tyr Phe Asn Leu Trp		
[1827]		115	120 125
[1828]	Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
[1829]		130	135 140
[1830]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
[1831]	145	150	155 160
[1832]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		

[1833]		165		170		175											
[1834]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
[1835]				180						185					190		
[1836]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
[1837]				195						200					205		
[1838]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	
[1839]				210						215					220		
[1840]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	
[1841]				225						230					235		240
[1842]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	
[1843]										245					250		255
[1844]	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
[1845]										260					265		270
[1846]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
[1847]										275					280		285
[1848]	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
[1849]										290					295		300
[1850]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
[1851]										305					310		315
[1852]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
[1853]															325		330
[1854]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
[1855]															340		345
[1856]	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
[1857]															355		360
[1858]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
[1859]															370		375
[1860]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
[1861]															385		390
[1862]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
[1863]																	405
[1864]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	
[1865]																	420
[1866]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
[1867]																	435
[1868]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	
[1869]																	450
[1870]	Ser	Pro	Gly	Lys													
[1871]																	465

[1911]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[1912]	275 280 285
[1913]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[1914]	290 295 300
[1915]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[1916]	305 310 315 320
[1917]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[1918]	325 330 335
[1919]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[1920]	340 345 350
[1921]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[1922]	355 360 365
[1923]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
[1924]	370 375 380
[1925]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[1926]	385 390 395 400
[1927]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[1928]	405 410 415
[1929]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[1930]	420 425 430
[1931]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[1932]	435 440 445
[1933]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[1934]	450 455 460
[1935]	Ser Pro Gly Lys
[1936]	465
[1937]	<210> 189
[1938]	<211> 468
[1939]	<212> PRT
[1940]	<213> mouse
[1941]	<400> 189
[1942]	Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
[1943]	1 5 10 15
[1944]	Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Ala Gln
[1945]	20 25 30
[1946]	Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Tyr Phe
[1947]	35 40 45
[1948]	Asn Arg Gly Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[1949]	50 55 60

[1950]	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Cys	Ile	Asp	Thr	Gly	Ser	Gly	Val	Pro	Tyr	Tyr
[1951]	65					70					75					80
[1952]	Ala	Asn	Trp	Ala	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys
[1953]					85					90					95	
[1954]	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
[1955]					100					105					110	
[1956]	Leu	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Asn	Ser	Asp	Ser	Ile	Tyr	Phe	Asn	Leu	Trp
[1957]			115						120					125		
[1958]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[1959]			130						135					140		
[1960]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[1961]	145					150					155					160
[1962]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[1963]					165					170						175
[1964]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[1965]					180					185					190	
[1966]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[1967]			195						200					205		
[1968]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[1969]			210						215					220		
[1970]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[1971]	225					230					235					240
[1972]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
[1973]					245						250				255	
[1974]	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
[1975]					260						265				270	
[1976]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[1977]			275							280					285	
[1978]	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[1979]			290							295				300		
[1980]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
[1981]	305						310					315				320
[1982]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[1983]					325						330				335	
[1984]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
[1985]					340						345				350	
[1986]	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
[1987]			355							360				365		
[1988]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val

[1989]	370	375	380
[1990]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
[1991]	385	390	395 400
[1992]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
[1993]		405	410 415
[1994]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
[1995]		420	425 430
[1996]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
[1997]		435	440 445
[1998]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
[1999]		450	455 460
[2000]	Ser Pro Gly Lys		
[2001]	465		
[2002]	<210> 190		
[2003]	<211> 468		
[2004]	<212> PRT		
[2005]	<213> mouse		
[2006]	<400> 190		
[2007]	Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly		
[2008]	1	5	10 15
[2009]	Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys		
[2010]		20	25 30
[2011]	Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Phe		
[2012]		35	40 45
[2013]	Asn Arg Gly Tyr Trp Ile Cys Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly		
[2014]		50	55 60
[2015]	Leu Glu Trp Val Ser Cys Ile Asp Thr Gly Ser Gly Val Pro Tyr Tyr		
[2016]	65	70	75 80
[2017]	Ala Asn Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys		
[2018]		85	90 95
[2019]	Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala		
[2020]		100	105 110
[2021]	Val Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Ser Asp Ser Ile Tyr Phe Asn Leu Trp		
[2022]		115	120 125
[2023]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
[2024]		130	135 140
[2025]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
[2026]	145	150	155 160
[2027]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		

[2028]		165		170		175											
[2029]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
[2030]				180											190		
[2031]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
[2032]				195											205		
[2033]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	
[2034]				210											220		
[2035]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	
[2036]				225											235		240
[2037]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	
[2038]															245		255
[2039]	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
[2040]															260		270
[2041]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
[2042]															275		285
[2043]	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
[2044]															290		300
[2045]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
[2046]															305		320
[2047]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
[2048]																	325
[2049]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
[2050]															340		350
[2051]	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
[2052]																	355
[2053]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
[2054]																	370
[2055]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
[2056]																	385
[2057]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
[2058]																	405
[2059]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	
[2060]																	420
[2061]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
[2062]																	435
[2063]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	
[2064]																	450
[2065]	Ser	Pro	Gly	Lys													
[2066]																	465

[2106]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[2107]	275 280 285
[2108]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[2109]	290 295 300
[2110]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[2111]	305 310 315 320
[2112]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[2113]	325 330 335
[2114]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[2115]	340 345 350
[2116]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[2117]	355 360 365
[2118]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
[2119]	370 375 380
[2120]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[2121]	385 390 395 400
[2122]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[2123]	405 410 415
[2124]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[2125]	420 425 430
[2126]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[2127]	435 440 445
[2128]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[2129]	450 455 460
[2130]	Ser Pro Gly Lys
[2131]	465
[2132]	<210> 192
[2133]	<211> 237
[2134]	<212> PRT
[2135]	<213> mouse
[2136]	<400> 192
[2137]	Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
[2138]	1 5 10 15
[2139]	Gly Thr Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser
[2140]	20 25 30
[2141]	Glu Pro Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser
[2142]	35 40 45
[2143]	Ile Gly Gly Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[2144]	50 55 60

[2145]	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Ala	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser
[2146]	65					70						75				80
[2147]	Arg	Phe	Lys	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
[2148]					85					90					95	
[2149]	Asp	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn	Tyr	Ala
[2150]					100					105					110	
[2151]	Gly	Val	Ser	Ile	Tyr	Gly	Ala	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Val
[2152]					115					120					125	
[2153]	Val	Val	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser
[2154]			130					135						140		
[2155]	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn
[2156]	145					150							155			160
[2157]	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala
[2158]					165						170					175
[2159]	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys
[2160]					180						185				190	
[2161]	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp
[2162]					195									200		205
[2163]	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu
[2164]					210									215		220
[2165]	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys			
[2166]	225					230										235
[2167]	<210>														193	
[2168]	<211>														237	
[2169]	<212>														PRT	
[2170]	<213>														mouse	
[2171]	<400>														193	
[2172]	Met	Val	Ser	Ser	Ala	Gln	Phe	Leu	Gly	Leu	Leu	Leu	Leu	Cys	Phe	Gln
[2173]	1				5					10					15	
[2174]	Gly	Thr	Arg	Cys	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser
[2175]					20					25					30	
[2176]	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser
[2177]					35					40					45	
[2178]	Ile	Gly	Gly	Tyr	Leu	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro
[2179]					50					55					60	
[2180]	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Ala	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser
[2181]	65					70								75		80
[2182]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
[2183]					85									90		95

[2184]	Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Ala
[2185]	100 105 110
[2186]	Gly Val Ser Ile Tyr Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val
[2187]	115 120 125
[2188]	Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
[2189]	130 135 140
[2190]	Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
[2191]	145 150 155 160
[2192]	Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
[2193]	165 170 175
[2194]	Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
[2195]	180 185 190
[2196]	Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
[2197]	195 200 205
[2198]	Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
[2199]	210 215 220
[2200]	Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2201]	225 230 235
[2202]	<210> 194
[2203]	<211> 237
[2204]	<212> PRT
[2205]	<213> mouse
[2206]	<400> 194
[2207]	Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
[2208]	1 5 10 15
[2209]	Gly Thr Arg Cys Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
[2210]	20 25 30
[2211]	Ala Ser Val Gly Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser
[2212]	35 40 45
[2213]	Ile Gly Gly Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Pro Pro
[2214]	50 55 60
[2215]	Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
[2216]	65 70 75 80
[2217]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[2218]	85 90 95
[2219]	Arg Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Ala
[2220]	100 105 110
[2221]	Gly Val Ser Ile Tyr Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
[2222]	115 120 125

[2223]	Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
[2224]	130 135 140
[2225]	Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
[2226]	145 150 155 160
[2227]	Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
[2228]	165 170 175
[2229]	Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
[2230]	180 185 190
[2231]	Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
[2232]	195 200 205
[2233]	Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
[2234]	210 215 220
[2235]	Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2236]	225 230 235
[2237]	<210> 195
[2238]	<211> 237
[2239]	<212> PRT
[2240]	<213> mouse
[2241]	<400> 195
[2242]	Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
[2243]	1 5 10 15
[2244]	Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
[2245]	20 25 30
[2246]	Ala Ser Val Gly Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser
[2247]	35 40 45
[2248]	Ile Gly Gly Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Val Pro
[2249]	50 55 60
[2250]	Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
[2251]	65 70 75 80
[2252]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[2253]	85 90 95
[2254]	Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Ala
[2255]	100 105 110
[2256]	Gly Val Ser Ile Tyr Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
[2257]	115 120 125
[2258]	Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
[2259]	130 135 140
[2260]	Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
[2261]	145 150 155 160

[2262]	Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
[2263]	165 170 175
[2264]	Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
[2265]	180 185 190
[2266]	Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
[2267]	195 200 205
[2268]	Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
[2269]	210 215 220
[2270]	Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2271]	225 230 235
[2272]	<210> 196
[2273]	<211> 237
[2274]	<212> PRT
[2275]	<213> mouse
[2276]	<400> 196
[2277]	Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
[2278]	1 5 10 15
[2279]	Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
[2280]	20 25 30
[2281]	Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gln Ser
[2282]	35 40 45
[2283]	Ile Gly Gly Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
[2284]	50 55 60
[2285]	Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
[2286]	65 70 75 80
[2287]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[2288]	85 90 95
[2289]	Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Ala
[2290]	100 105 110
[2291]	Gly Val Ser Ile Tyr Gly Ala Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
[2292]	115 120 125
[2293]	Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
[2294]	130 135 140
[2295]	Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
[2296]	145 150 155 160
[2297]	Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
[2298]	165 170 175
[2299]	Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
[2300]	180 185 190

[2301]	Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
[2302]	195 200 205
[2303]	Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
[2304]	210 215 220
[2305]	Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2306]	225 230 235
[2307]	<210> 197
[2308]	<211> 237
[2309]	<212> PRT
[2310]	<213> mouse
[2311]	<400> 197
[2312]	Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
[2313]	1 5 10 15
[2314]	Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser
[2315]	20 25 30
[2316]	Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser
[2317]	35 40 45
[2318]	Ile Gly Gly Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[2319]	50 55 60
[2320]	Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
[2321]	65 70 75 80
[2322]	Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[2323]	85 90 95
[2324]	Ser Leu Asp Ser Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Ala
[2325]	100 105 110
[2326]	Gly Val Ser Ile Tyr Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val
[2327]	115 120 125
[2328]	Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
[2329]	130 135 140
[2330]	Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
[2331]	145 150 155 160
[2332]	Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
[2333]	165 170 175
[2334]	Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
[2335]	180 185 190
[2336]	Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
[2337]	195 200 205
[2338]	Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
[2339]	210 215 220

[2340]	Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2341]	225 230 235
[2342]	<210> 199
[2343]	<211> 468
[2344]	<212> PRT
[2345]	<213> mouse
[2346]	<400> 199
[2347]	Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
[2348]	1 5 10 15
[2349]	Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
[2350]	20 25 30
[2351]	Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Phe
[2352]	35 40 45
[2353]	Asn Arg Gly Tyr Trp Ile Cys Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[2354]	50 55 60
[2355]	Leu Glu Trp Val Ser Cys Ile Asp Thr Gly Ser Gly Val Pro Tyr Tyr
[2356]	65 70 75 80
[2357]	Ala Asn Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
[2358]	85 90 95
[2359]	Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala
[2360]	100 105 110
[2361]	Val Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Ser Asp Ser Ile Tyr Phe Asn Ile Trp
[2362]	115 120 125
[2363]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[2364]	130 135 140
[2365]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[2366]	145 150 155 160
[2367]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[2368]	165 170 175
[2369]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[2370]	180 185 190
[2371]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[2372]	195 200 205
[2373]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[2374]	210 215 220
[2375]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
[2376]	225 230 235 240
[2377]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[2378]	245 250 255

[2379]	Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[2380]	260 265 270
[2381]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[2382]	275 280 285
[2383]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[2384]	290 295 300
[2385]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[2386]	305 310 315 320
[2387]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[2388]	325 330 335
[2389]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[2390]	340 345 350
[2391]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[2392]	355 360 365
[2393]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
[2394]	370 375 380
[2395]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[2396]	385 390 395 400
[2397]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[2398]	405 410 415
[2399]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[2400]	420 425 430
[2401]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[2402]	435 440 445
[2403]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[2404]	450 455 460
[2405]	Ser Pro Gly Lys
[2406]	465
[2407]	<210> 200
[2408]	<211> 468
[2409]	<212> PRT
[2410]	<213> mouse
[2411]	<400> 200
[2412]	Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
[2413]	1 5 10 15
[2414]	Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
[2415]	20 25 30
[2416]	Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Phe
[2417]	35 40 45

[2418]	Asn Arg Gly Tyr Trp Ile Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[2419]	50 55 60
[2420]	Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Asp Thr Gly Ser Gly Val Pro Tyr Tyr
[2421]	65 70 75 80
[2422]	Ala Asn Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
[2423]	85 90 95
[2424]	Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala
[2425]	100 105 110
[2426]	Val Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Ser Asp Ser Ile Tyr Phe Asn Leu Trp
[2427]	115 120 125
[2428]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[2429]	130 135 140
[2430]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[2431]	145 150 155 160
[2432]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[2433]	165 170 175
[2434]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[2435]	180 185 190
[2436]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[2437]	195 200 205
[2438]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[2439]	210 215 220
[2440]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
[2441]	225 230 235 240
[2442]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[2443]	245 250 255
[2444]	Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[2445]	260 265 270
[2446]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[2447]	275 280 285
[2448]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[2449]	290 295 300
[2450]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[2451]	305 310 315 320
[2452]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[2453]	325 330 335
[2454]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[2455]	340 345 350
[2456]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

[2496]	145	150	155	160
[2497]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
[2498]		165	170	175
[2499]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
[2500]		180	185	190
[2501]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			
[2502]		195	200	205
[2503]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn			
[2504]		210	215	220
[2505]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser			
[2506]		225	230	240
[2507]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu			
[2508]		245	250	255
[2509]	Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
[2510]		260	265	270
[2511]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
[2512]		275	280	285
[2513]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
[2514]		290	295	300
[2515]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
[2516]		305	310	320
[2517]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
[2518]		325	330	335
[2519]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro			
[2520]		340	345	350
[2521]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
[2522]		355	360	365
[2523]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val			
[2524]		370	375	380
[2525]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
[2526]		385	390	400
[2527]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
[2528]		405	410	415
[2529]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr			
[2530]		420	425	430
[2531]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
[2532]		435	440	445
[2533]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu			
[2534]		450	455	460

[2574]	Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[2575]	260 265 270
[2576]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[2577]	275 280 285
[2578]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[2579]	290 295 300
[2580]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[2581]	305 310 315 320
[2582]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[2583]	325 330 335
[2584]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[2585]	340 345 350
[2586]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[2587]	355 360 365
[2588]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
[2589]	370 375 380
[2590]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[2591]	385 390 395 400
[2592]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[2593]	405 410 415
[2594]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[2595]	420 425 430
[2596]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[2597]	435 440 445
[2598]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[2599]	450 455 460
[2600]	Ser Pro Gly Lys
[2601]	465
[2602]	<210> 203
[2603]	<211> 468
[2604]	<212> PRT
[2605]	<213> mouse
[2606]	<400> 203
[2607]	Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
[2608]	1 5 10 15
[2609]	Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
[2610]	20 25 30
[2611]	Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Tyr Phe
[2612]	35 40 45

[2613]	Asn Arg Gly Tyr Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[2614]	50 55 60
[2615]	Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Asp Thr Gly Ser Gly Val Pro Tyr Tyr
[2616]	65 70 75 80
[2617]	Ala Asn Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg His Thr Ser Lys
[2618]	85 90 95
[2619]	Thr Thr Leu Thr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[2620]	100 105 110
[2621]	Ser Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Ser Asp Ser Ile Tyr Phe Asn Leu Trp
[2622]	115 120 125
[2623]	Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[2624]	130 135 140
[2625]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[2626]	145 150 155 160
[2627]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[2628]	165 170 175
[2629]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[2630]	180 185 190
[2631]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[2632]	195 200 205
[2633]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[2634]	210 215 220
[2635]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
[2636]	225 230 235 240
[2637]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[2638]	245 250 255
[2639]	Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[2640]	260 265 270
[2641]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[2642]	275 280 285
[2643]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[2644]	290 295 300
[2645]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[2646]	305 310 315 320
[2647]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[2648]	325 330 335
[2649]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[2650]	340 345 350
[2651]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

[2652]	355	360	365
[2653]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
[2654]	370	375	380
[2655]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
[2656]	385	390	395
[2657]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
[2658]	405	410	415
[2659]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
[2660]	420	425	430
[2661]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
[2662]	435	440	445
[2663]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
[2664]	450	455	460
[2665]	Ser Pro Gly Lys		
[2666]	465		
[2667]	<210> 204		
[2668]	<211> 468		
[2669]	<212> PRT		
[2670]	<213> mouse		
[2671]	<400> 204		
[2672]	Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly		
[2673]	1	5	10
[2674]	Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys		
[2675]	20	25	30
[2676]	Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Tyr Phe		
[2677]	35	40	45
[2678]	Asn Arg Gly Tyr Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly		
[2679]	50	55	60
[2680]	Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Asp Thr Gly Ser Gly Val Pro Tyr Tyr		
[2681]	65	70	75
[2682]	Ala Asn Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg His Thr Ser Lys		
[2683]	85	90	95
[2684]	Thr Thr Leu Thr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala		
[2685]	100	105	110
[2686]	Ser Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Ser Asp Ser Ile Tyr Phe Asn Ile Trp		
[2687]	115	120	125
[2688]	Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
[2689]	130	135	140
[2690]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		

[2769] <212> PRT
 [2770] <213> mouse
 [2771] <400> 206
 [2772] Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 [2773] 1 5 10 15
 [2774] Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser
 [2775] 20 25 30
 [2776] Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser
 [2777] 35 40 45
 [2778] Ile Gly Gly Tyr Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 [2779] 50 55 60
 [2780] Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
 [2781] 65 70 75 80
 [2782] Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 [2783] 85 90 95
 [2784] Ser Leu Asp Ser Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Ala
 [2785] 100 105 110
 [2786] Gly Val Ser Ile Tyr Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val
 [2787] 115 120 125
 [2788] Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 [2789] 130 135 140
 [2790] Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 [2791] 145 150 155 160
 [2792] Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 [2793] 165 170 175
 [2794] Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 [2795] 180 185 190
 [2796] Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 [2797] 195 200 205
 [2798] Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 [2799] 210 215 220
 [2800] Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 [2801] 225 230 235
 [2802] <210> 207
 [2803] <211> 10
 [2804] <212> PRT
 [2805] <213> mouse
 [2806] <400> 207
 [2807] Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn

[2808]	1	5	10
[2809]	<210>	208	
[2810]	<211>	19	
[2811]	<212>	PRT	
[2812]	<213>	mouse	
[2813]	<400>	208	
[2814]	Glu Ile Arg Leu Lys Ser Lys Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser		
[2815]	1	5	10 15
[2816]	Val Lys Gly		
[2817]	<210>	209	
[2818]	<211>	10	
[2819]	<212>	PRT	
[2820]	<213>	mouse	
[2821]	<400>	209	
[2822]	Gly His Tyr Gly Thr Asn Tyr Gly Asp Tyr		
[2823]	1	5	10
[2824]	<210>	210	
[2825]	<211>	11	
[2826]	<212>	PRT	
[2827]	<213>	mouse	
[2828]	<400>	210	
[2829]	Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser		
[2830]	1	5	10
[2831]	<210>	211	
[2832]	<211>	7	
[2833]	<212>	PRT	
[2834]	<213>	mouse	
[2835]	<400>	211	
[2836]	Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser		
[2837]	1	5	
[2838]	<210>	212	
[2839]	<211>	9	
[2840]	<212>	PRT	
[2841]	<213>	mouse	
[2842]	<400>	212	
[2843]	Leu Gln Tyr Asp Ser Ser Pro Trp Thr		
[2844]	1	5	
[2845]	<210>	213	
[2846]	<211>	10	

[2847] <212> PRT
 [2848] <213> mouse
 [2849] <400> 213
 [2850] Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Ile Asn
 [2851] 1 5 10
 [2852] <210> 214
 [2853] <211> 17
 [2854] <212> PRT
 [2855] <213> mouse
 [2856] <400> 214
 [2857] Glu Ile His Pro Arg Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Arg
 [2858] 1 5 10 15
 [2859] Gly
 [2860] <210> 215
 [2861] <211> 9
 [2862] <212> PRT
 [2863] <213> mouse
 [2864] <400> 215
 [2865] Leu Arg Arg Gly Asn Ala Met Asp Tyr
 [2866] 1 5
 [2867] <210> 216
 [2868] <211> 17
 [2869] <212> PRT
 [2870] <213> mouse
 [2871] <400> 216
 [2872] Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Arg Asn Tyr Leu
 [2873] 1 5 10 15
 [2874] Thr
 [2875] <210> 217
 [2876] <211> 7
 [2877] <212> PRT
 [2878] <213> mouse
 [2879] <400> 217
 [2880] Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 [2881] 1 5
 [2882] <210> 218
 [2883] <211> 9
 [2884] <212> PRT
 [2885] <213> mouse

[2886] <400> 218
 [2887] Gln Asn Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr
 [2888] 1 5
 [2889] <210> 219
 [2890] <211> 10
 [2891] <212> PRT
 [2892] <213> mouse
 [2893] <400> 219
 [2894] Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Ile His
 [2895] 1 5 10
 [2896] <210> 220
 [2897] <211> 17
 [2898] <212> PRT
 [2899] <213> mouse
 [2900] <400> 220
 [2901] Tyr Ile Asp Pro Ser Asn Thr Tyr Thr Lys Phe Asn Gln Lys Phe Lys
 [2902] 1 5 10 15
 [2903] Asp
 [2904] <210> 221
 [2905] <211> 6
 [2906] <212> PRT
 [2907] <213> mouse
 [2908] <400> 221
 [2909] Gly Arg Gly Phe Ala Tyr
 [2910] 1 5
 [2911] <210> 222
 [2912] <211> 18
 [2913] <212> PRT
 [2914] <213> mouse
 [2915] <400> 222
 [2916] Asp Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser Gly Asn Gln Lys His Tyr
 [2917] 1 5 10 15
 [2918] Leu Thr
 [2919] <210> 223
 [2920] <211> 7
 [2921] <212> PRT
 [2922] <213> mouse
 [2923] <400> 223
 [2924] Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser

[2964] <211> 7
 [2965] <212> PRT
 [2966] <213> mouse
 [2967] <400> 229
 [2968] Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 [2969] 1 5
 [2970] <210> 230
 [2971] <211> 9
 [2972] <212> PRT
 [2973] <213> mouse
 [2974] <400> 230
 [2975] Gln Asn Asp Tyr Ser Phe Pro Leu Thr
 [2976] 1 5
 [2977] <210> 231
 [2978] <211> 10
 [2979] <212> PRT
 [2980] <213> mouse
 [2981] <400> 231
 [2982] Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn
 [2983] 1 5 10
 [2984] <210> 232
 [2985] <211> 19
 [2986] <212> PRT
 [2987] <213> mouse
 [2988] <400> 232
 [2989] Glu Ile Arg Leu Lys Ser Lys Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
 [2990] 1 5 10 15
 [2991] Val Lys Gly
 [2992] <210> 233
 [2993] <211> 10
 [2994] <212> PRT
 [2995] <213> mouse
 [2996] <400> 233
 [2997] Gly His Tyr Gly Thr Asn Tyr Gly Asp Tyr
 [2998] 1 5 10
 [2999] <210> 234
 [3000] <211> 17
 [3001] <212> PRT
 [3002] <213> mouse

[3042] <210> 238
 [3043] <211> 118
 [3044] <212> PRT
 [3045] <213> mouse
 [3046] <400> 238
 [3047] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 [3048] 1 5 10 15
 [3049] Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 [3050] 20 25 30
 [3051] Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [3052] 35 40 45
 [3053] Gly Glu Ile His Pro Arg Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
 [3054] 50 55 60
 [3055] Arg Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 [3056] 65 70 75 80
 [3057] Met Glu Phe Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 [3058] 85 90 95
 [3059] Ala Ile Leu Arg Arg Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Asp Gln Gly Thr
 [3060] 100 105 110
 [3061] Ala Val Thr Val Ser Ser
 [3062] 115
 [3063] <210> 239
 [3064] <211> 115
 [3065] <212> PRT
 [3066] <213> mouse
 [3067] <400> 239
 [3068] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
 [3069] 1 5 10 15
 [3070] Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
 [3071] 20 25 30
 [3072] Trp Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [3073] 35 40 45
 [3074] Gly Tyr Ile Asp Pro Ser Asn Thr Tyr Thr Lys Phe Asn Gln Lys Phe
 [3075] 50 55 60
 [3076] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 [3077] 65 70 75 80
 [3078] Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 [3079] 85 90 95
 [3080] Ala Thr Gly Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

[3120]	Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
[3121]	85 90 95
[3122]	Tyr Cys Ala Arg Gly His Tyr Gly Thr Asn Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly
[3123]	100 105 110
[3124]	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[3125]	115 120
[3126]	<210> 242
[3127]	<211> 107
[3128]	<212> PRT
[3129]	<213> mouse
[3130]	<400> 242
[3131]	Asp Ile Gln Thr Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
[3132]	1 5 10 15
[3133]	Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr
[3134]	20 25 30
[3135]	Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
[3136]	35 40 45
[3137]	Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
[3138]	50 55 60
[3139]	Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ser
[3140]	65 70 75 80
[3141]	Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Ser Ser Pro Trp
[3142]	85 90 95
[3143]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3144]	100 105
[3145]	<210> 243
[3146]	<211> 113
[3147]	<212> PRT
[3148]	<213> mouse
[3149]	<400> 243
[3150]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Val Thr Ala Gly
[3151]	1 5 10 15
[3152]	Glu Met Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[3153]	20 25 30
[3154]	Gly Asn Gln Arg Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3155]	35 40 45
[3156]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[3157]	50 55 60
[3158]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

[3159]	65	70	75	80
[3160]	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn			
[3161]		85	90	95
[3162]	Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Arg			
[3163]		100	105	110
[3164]	Lys			
[3165]	<210> 244			
[3166]	<211> 113			
[3167]	<212> PRT			
[3168]	<213> mouse			
[3169]	<400> 244			
[3170]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly			
[3171]	1	5	10	15
[3172]	Glu Lys Val Thr Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser			
[3173]		20	25	30
[3174]	Gly Asn Gln Lys His Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
[3175]		35	40	45
[3176]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
[3177]		50	55	60
[3178]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
[3179]	65	70	75	80
[3180]	Ile Arg Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn			
[3181]		85	90	95
[3182]	Asp Tyr Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu			
[3183]		100	105	110
[3184]	Lys			
[3185]	<210> 245			
[3186]	<211> 113			
[3187]	<212> PRT			
[3188]	<213> mouse			
[3189]	<400> 245			
[3190]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly			
[3191]	1	5	10	15
[3192]	Glu Lys Val Thr Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser			
[3193]		20	25	30
[3194]	Gly Asn Gln Lys His Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
[3195]		35	40	45
[3196]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
[3197]		50	55	60

[3276]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[3277]	145 150 155 160
[3278]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[3279]	165 170 175
[3280]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[3281]	180 185 190
[3282]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[3283]	195 200 205
[3284]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[3285]	210 215 220
[3286]	His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[3287]	225 230 235 240
[3288]	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[3289]	245 250 255
[3290]	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[3291]	260 265 270
[3292]	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[3293]	275 280 285
[3294]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[3295]	290 295 300
[3296]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[3297]	305 310 315 320
[3298]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[3299]	325 330 335
[3300]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[3301]	340 345 350
[3302]	Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[3303]	355 360 365
[3304]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[3305]	370 375 380
[3306]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[3307]	385 390 395 400
[3308]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[3309]	405 410 415
[3310]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[3311]	420 425 430
[3312]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3313]	435 440 445
[3314]	<210> 250

[3315] <211> 448
 [3316] <212> PRT
 [3317] <213> mouse
 [3318] <400> 250
 [3319] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [3320] 1 5 10 15
 [3321] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 [3322] 20 25 30
 [3323] Val Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [3324] 35 40 45
 [3325] Gly Glu Ile His Pro Arg Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
 [3326] 50 55 60
 [3327] Arg Gly Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 [3328] 65 70 75 80
 [3329] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [3330] 85 90 95
 [3331] Ala Arg Ile Arg Arg Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 [3332] 100 105 110
 [3333] Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 [3334] 115 120 125
 [3335] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 [3336] 130 135 140
 [3337] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 [3338] 145 150 155 160
 [3339] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 [3340] 165 170 175
 [3341] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 [3342] 180 185 190
 [3343] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 [3344] 195 200 205
 [3345] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 [3346] 210 215 220
 [3347] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 [3348] 225 230 235 240
 [3349] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 [3350] 245 250 255
 [3351] Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 [3352] 260 265 270
 [3353] Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

[3354]	275	280	285
[3355]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
[3356]	290	295	300
[3357]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
[3358]	305	310	315
[3359]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
[3360]	325	330	335
[3361]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
[3362]	340	345	350
[3363]	Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
[3364]	355	360	365
[3365]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
[3366]	370	375	380
[3367]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
[3368]	385	390	395
[3369]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
[3370]	405	410	415
[3371]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
[3372]	420	425	430
[3373]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[3374]	435	440	445
[3375]	<210> 251		
[3376]	<211> 448		
[3377]	<212> PRT		
[3378]	<213> mouse		
[3379]	<400> 251		
[3380]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[3381]	1	5	10
[3382]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
[3383]	20	25	30
[3384]	Val Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[3385]	35	40	45
[3386]	Gly Glu Ile His Pro Arg Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe		
[3387]	50	55	60
[3388]	Arg Gly Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
[3389]	65	70	75
[3390]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[3391]	85	90	95
[3392]	Ala Arg Leu Arg Arg Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		

[3393]		100		105		110											
[3394]	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	
[3395]		115		120		125											
[3396]	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	
[3397]		130		135		140											
[3398]	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	
[3399]	145			150		155											
[3400]	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	
[3401]		165		170		175											
[3402]	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	
[3403]		180		185		190											
[3404]	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	
[3405]		195		200		205											
[3406]	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	
[3407]		210		215		220											
[3408]	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	
[3409]	225			230		235											
[3410]	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	
[3411]		245		250		255											
[3412]	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	
[3413]		260		265		270											
[3414]	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
[3415]		275		280		285											
[3416]	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	
[3417]		290		295		300											
[3418]	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	
[3419]	305			310		315											
[3420]	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	
[3421]		325		330		335											
[3422]	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	
[3423]		340		345		350											
[3424]	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	
[3425]		355		360		365											
[3426]	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	
[3427]		370		375		380											
[3428]	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	
[3429]	385			390		395											
[3430]	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	
[3431]		405		410		415											

[3432]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[3433]	420 425 430
[3434]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3435]	435 440 445
[3436]	<210> 252
[3437]	<211> 220
[3438]	<212> PRT
[3439]	<213> mouse
[3440]	<400> 252
[3441]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[3442]	1 5 10 15
[3443]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[3444]	20 25 30
[3445]	Gly Asn Gln Arg Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3446]	35 40 45
[3447]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[3448]	50 55 60
[3449]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[3450]	65 70 75 80
[3451]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
[3452]	85 90 95
[3453]	Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
[3454]	100 105 110
[3455]	Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
[3456]	115 120 125
[3457]	Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
[3458]	130 135 140
[3459]	Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
[3460]	145 150 155 160
[3461]	Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
[3462]	165 170 175
[3463]	Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
[3464]	180 185 190
[3465]	Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
[3466]	195 200 205
[3467]	Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3468]	210 215 220
[3469]	<210> 253
[3470]	<211> 220

[3471] <212> PRT
 [3472] <213> mouse
 [3473] <400> 253
 [3474] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 [3475] 1 5 10 15
 [3476] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 [3477] 20 25 30
 [3478] Gly Asn Gln Arg Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 [3479] 35 40 45
 [3480] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 [3481] 50 55 60
 [3482] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 [3483] 65 70 75 80
 [3484] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 [3485] 85 90 95
 [3486] Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 [3487] 100 105 110
 [3488] Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 [3489] 115 120 125
 [3490] Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 [3491] 130 135 140
 [3492] Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 [3493] 145 150 155 160
 [3494] Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 [3495] 165 170 175
 [3496] Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 [3497] 180 185 190
 [3498] Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 [3499] 195 200 205
 [3500] Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 [3501] 210 215 220
 [3502] <210> 254
 [3503] <211> 118
 [3504] <212> PRT
 [3505] <213> mouse
 [3506] <400> 254
 [3507] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [3508] 1 5 10 15
 [3509] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[3588] <212> PRT
 [3589] <213> mouse
 [3590] <400> 258
 [3591] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [3592] 1 5 10 15
 [3593] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 [3594] 20 25 30
 [3595] Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [3596] 35 40 45
 [3597] Gly Glu Ile His Pro Arg Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
 [3598] 50 55 60
 [3599] Arg Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 [3600] 65 70 75 80
 [3601] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 [3602] 85 90 95
 [3603] Ala Arg Leu Arg Arg Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Asp Gln Gly Thr
 [3604] 100 105 110
 [3605] Thr Val Thr Val Ser Ser
 [3606] 115
 [3607] <210> 259
 [3608] <211> 118
 [3609] <212> PRT
 [3610] <213> mouse
 [3611] <400> 259
 [3612] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [3613] 1 5 10 15
 [3614] Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 [3615] 20 25 30
 [3616] Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [3617] 35 40 45
 [3618] Gly Glu Ile His Pro Arg Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
 [3619] 50 55 60
 [3620] Arg Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 [3621] 65 70 75 80
 [3622] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 [3623] 85 90 95
 [3624] Ala Arg Leu Arg Arg Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Asp Gln Gly Thr
 [3625] 100 105 110
 [3626] Thr Val Thr Val Ser Ser

[3627] 115
 [3628] <210> 260
 [3629] <211> 113
 [3630] <212> PRT
 [3631] <213> mouse
 [3632] <400> 260
 [3633] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 [3634] 1 5 10 15
 [3635] Glu Met Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 [3636] 20 25 30
 [3637] Gly Asn Gln Arg Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 [3638] 35 40 45
 [3639] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 [3640] 50 55 60
 [3641] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 [3642] 65 70 75 80
 [3643] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 [3644] 85 90 95
 [3645] Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Arg
 [3646] 100 105 110
 [3647] Lys
 [3648] <210> 261
 [3649] <211> 113
 [3650] <212> PRT
 [3651] <213> mouse
 [3652] <400> 261
 [3653] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
 [3654] 1 5 10 15
 [3655] Glu Met Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 [3656] 20 25 30
 [3657] Gly Asn Gln Arg Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 [3658] 35 40 45
 [3659] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 [3660] 50 55 60
 [3661] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 [3662] 65 70 75 80
 [3663] Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 [3664] 85 90 95
 [3665] Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

[3666]		100		105		110
[3667]	Lys					
[3668]	<210>	262				
[3669]	<211>	113				
[3670]	<212>	PRT				
[3671]	<213>	mouse				
[3672]	<400>	262				
[3673]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly					
[3674]	1	5		10		15
[3675]	Glu Met Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser					
[3676]		20		25		30
[3677]	Gly Asn Gln Arg Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln					
[3678]		35		40		45
[3679]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val					
[3680]		50		55		60
[3681]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr					
[3682]	65		70		75	80
[3683]	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn					
[3684]		85		90		95
[3685]	Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Arg					
[3686]		100		105		110
[3687]	Lys					
[3688]	<210>	263				
[3689]	<211>	115				
[3690]	<212>	PRT				
[3691]	<213>	mouse				
[3692]	<400>	263				
[3693]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala					
[3694]	1	5		10		15
[3695]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr					
[3696]		20		25		30
[3697]	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile					
[3698]		35		40		45
[3699]	Gly Tyr Ile Asp Pro Ser Asn Thr Tyr Thr Lys Phe Asn Gln Lys Phe					
[3700]		50		55		60
[3701]	Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr					
[3702]	65		70		75	80
[3703]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
[3704]		85		90		95

[3705]	Ala Thr Gly Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[3706]	100 105 110
[3707]	Val Ser Ser
[3708]	115
[3709]	<210> 264
[3710]	<211> 115
[3711]	<212> PRT
[3712]	<213> mouse
[3713]	<400> 264
[3714]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[3715]	1 5 10 15
[3716]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
[3717]	20 25 30
[3718]	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[3719]	35 40 45
[3720]	Gly Tyr Ile Asp Pro Ser Asn Thr Tyr Thr Lys Phe Asn Gln Lys Phe
[3721]	50 55 60
[3722]	Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3723]	65 70 75 80
[3724]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3725]	85 90 95
[3726]	Ala Thr Gly Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[3727]	100 105 110
[3728]	Val Ser Ser
[3729]	115
[3730]	<210> 265
[3731]	<211> 115
[3732]	<212> PRT
[3733]	<213> mouse
[3734]	<400> 265
[3735]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[3736]	1 5 10 15
[3737]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
[3738]	20 25 30
[3739]	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[3740]	35 40 45
[3741]	Gly Tyr Ile Asp Pro Ser Asn Thr Tyr Thr Lys Phe Asn Gln Lys Phe
[3742]	50 55 60
[3743]	Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[3744]	65				70						75					80
[3745]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3746]					85					90						95
[3747]	Ala	Thr	Gly	Arg	Gly	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
[3748]					100					105						110
[3749]	Val	Ser	Ser													
[3750]					115											
[3751]	<210>															266
[3752]	<211>															113
[3753]	<212>															PRT
[3754]	<213>															mouse
[3755]	<400>															266
[3756]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
[3757]	1				5						10					15
[3758]	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Phe	Asn	Ser
[3759]					20						25					30
[3760]	Gly	Asn	Gln	Lys	His	Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
[3761]					35						40					45
[3762]	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
[3763]					50						55					60
[3764]	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
[3765]	65					70					75					80
[3766]	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
[3767]					85						90					95
[3768]	Asp	Tyr	Ser	Phe	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
[3769]					100						105					110
[3770]	Lys															
[3771]	<210>															267
[3772]	<211>															113
[3773]	<212>															PRT
[3774]	<213>															mouse
[3775]	<400>															267
[3776]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
[3777]	1				5						10					15
[3778]	Glu	Arg	Ala	Thr	Val	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Phe	Asn	Ser
[3779]					20						25					30
[3780]	Gly	Asn	Gln	Lys	His	Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
[3781]					35						40					45
[3782]	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val

[3783]	50	55	60
[3784]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
[3785]	65	70	75
[3786]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn		
[3787]	85	90	95
[3788]	Asp Tyr Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile		
[3789]	100	105	110
[3790]	Lys		
[3791]	<210> 268		
[3792]	<211> 113		
[3793]	<212> PRT		
[3794]	<213> mouse		
[3795]	<400> 268		
[3796]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly		
[3797]	1	5	10
[3798]	Glu Arg Ala Thr Val Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser		
[3799]	20	25	30
[3800]	Gly Asn Gln Lys His Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
[3801]	35	40	45
[3802]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val		
[3803]	50	55	60
[3804]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
[3805]	65	70	75
[3806]	Ile Arg Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn		
[3807]	85	90	95
[3808]	Asp Tyr Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile		
[3809]	100	105	110
[3810]	Lys		
[3811]	<210> 269		
[3812]	<211> 113		
[3813]	<212> PRT		
[3814]	<213> mouse		
[3815]	<400> 269		
[3816]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly		
[3817]	1	5	10
[3818]	Glu Arg Ala Thr Val Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser		
[3819]	20	25	30
[3820]	Gly Asn Gln Lys His Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
[3821]	35	40	45

[3822]	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
[3823]		50					55					60				
[3824]	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
[3825]	65					70					75				80	
[3826]	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
[3827]					85					90					95	
[3828]	Asp	Tyr	Ser	Phe	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
[3829]				100					105						110	
[3830]	Lys															

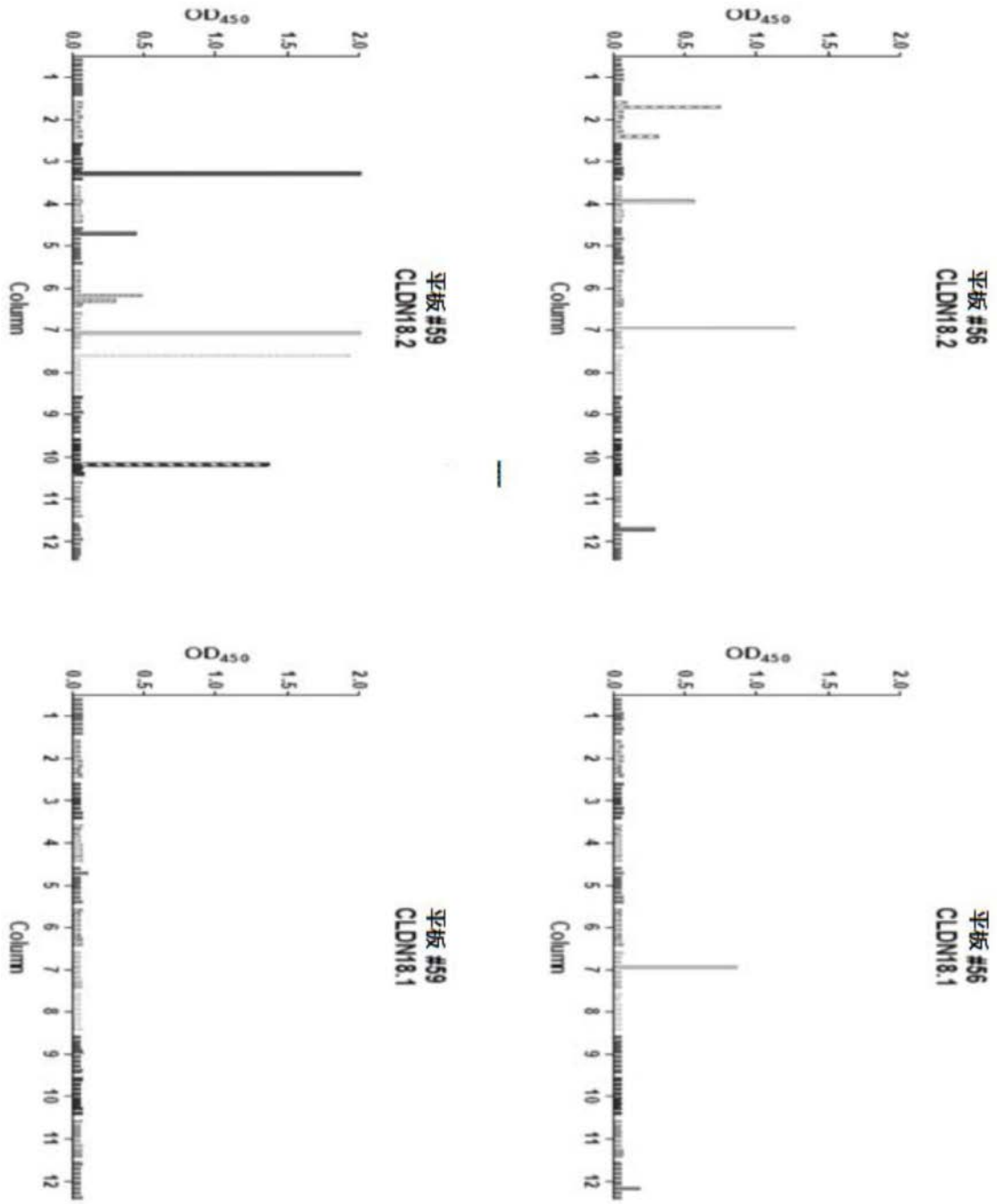


图1

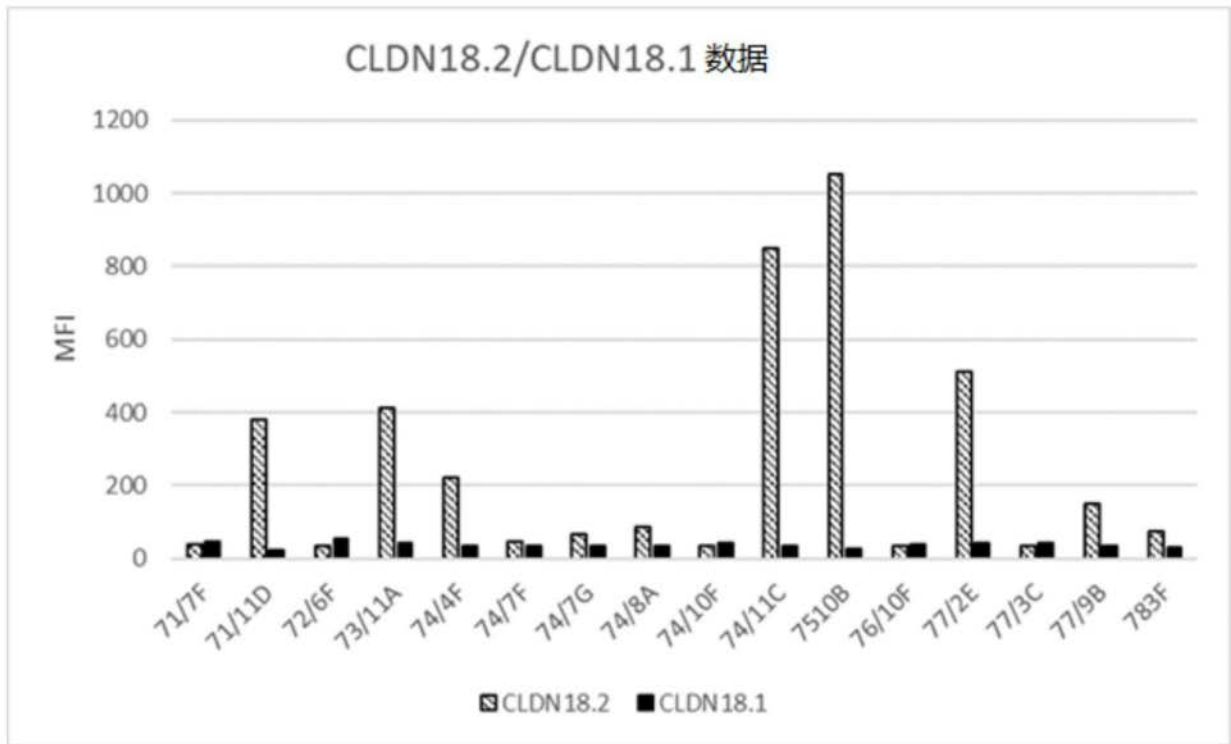


图2

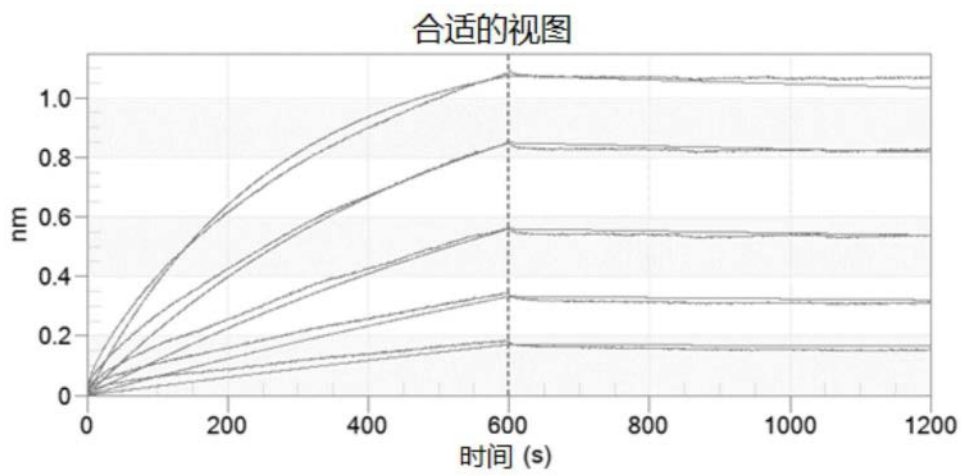


图3A

Load	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)	RMax	Full X ²	Full R ²
5H1L3	2.49E-08	2.55E+03	6.35E-05	1.2132	3.0995	0.9951
6H1L2	4.03E-08	2.94E+03	1.19E-04	1.6376	7.9492	0.9931
26H3L3	2.52E-08	1.77E+03	4.46E-05	1.1683	2.2476	0.9887
30H10L2	3.08E-08	2.41E+03	7.42E-05	1.405	3.2817	0.9956
31H12L1	1.52E-07	1.17E+03	1.78E-04	1.0688	1.715	0.9696
33H3L1	1.64E-08	2.43E+03	4.00E-05	1.339	2.3685	0.995
42H1L11	3.02E-08	1.59E+03	4.78E-05	1.3831	1.2273	0.997
46H2L5	1.25E-08	2.32E+03	2.90E-05	1.2807	1.3601	0.9975
48H1L6	5.31E-08	1.21E+03	6.41E-05	1.1931	2.0349	0.9817
272 H1L5	1.31E-08	1.96E+03	2.57E-05	1.2669	1.1167	0.9971
312 H3L6	1.08E-08	2.11E+03	2.28E-05	1.1679	1.1946	0.9974
参照	8.69E-08	1.60E+03	1.39E-04	1.0563	2.266	0.9877

图3B

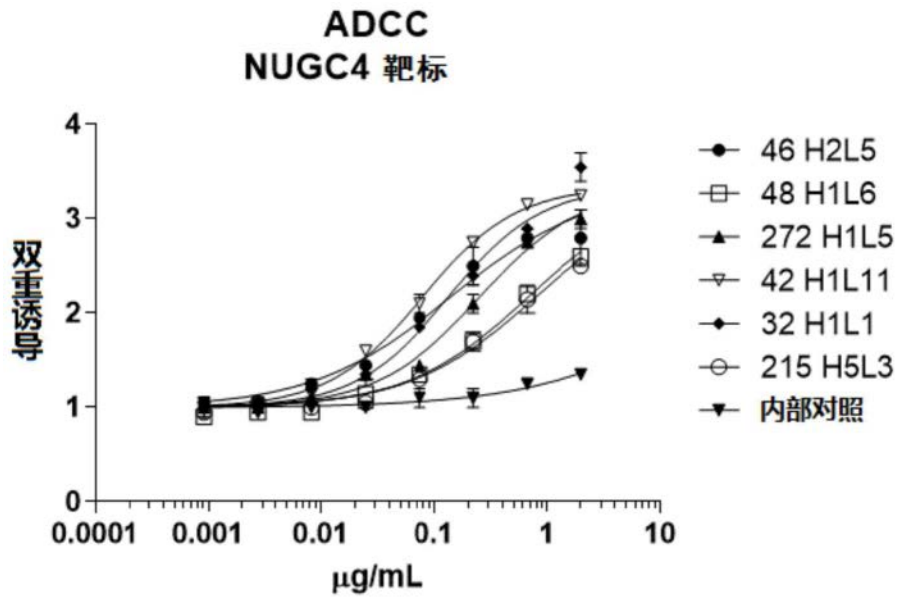
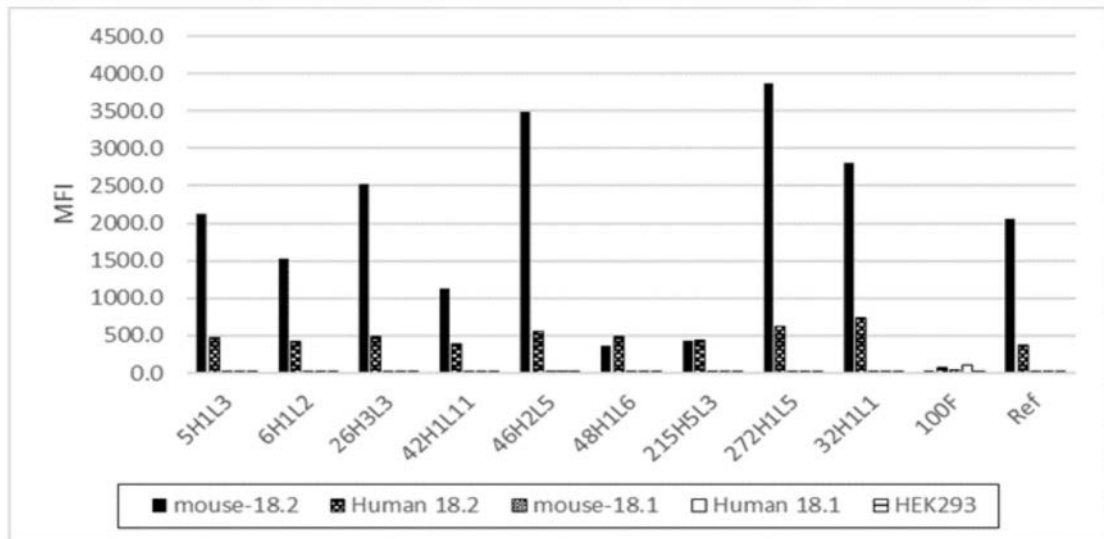
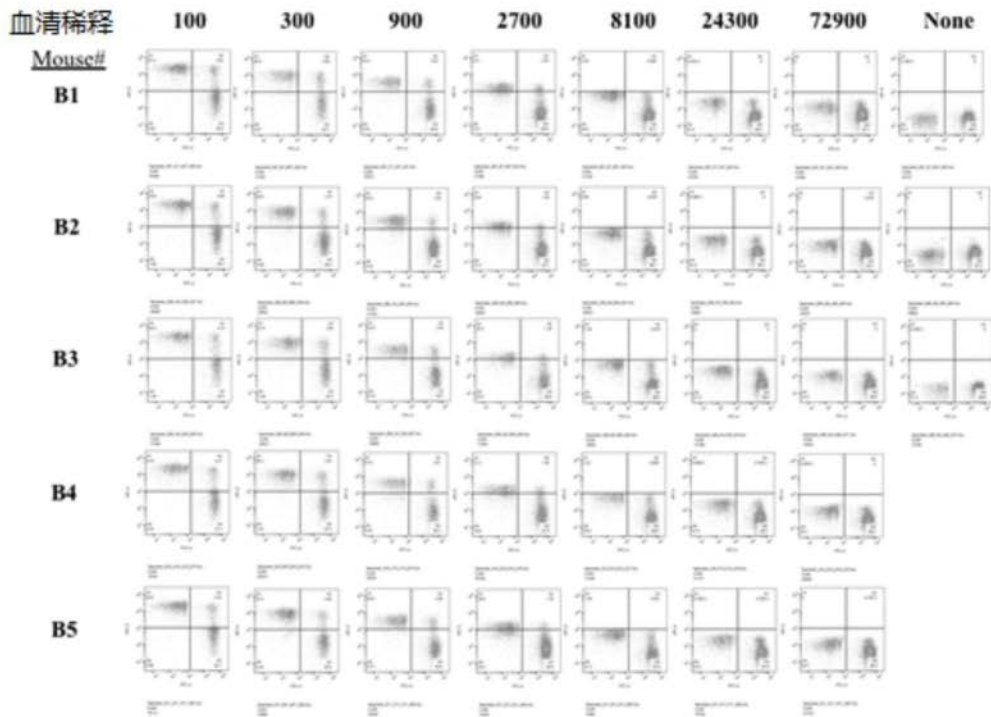
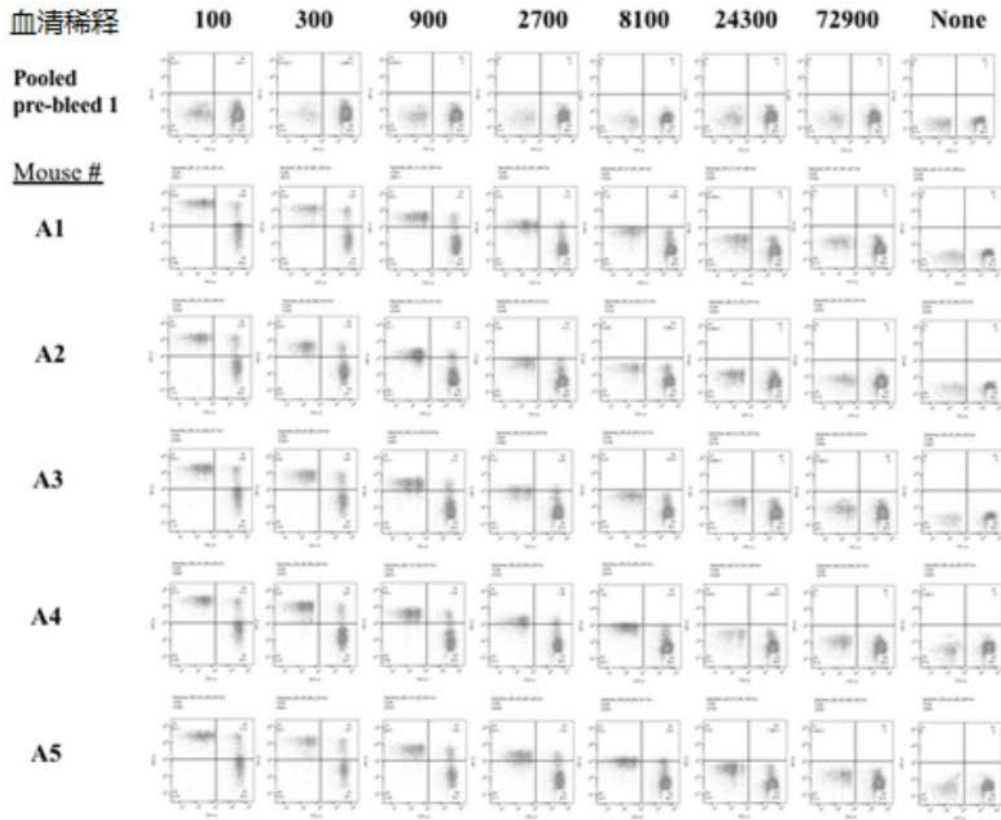


图4A



10 ug/ml	5H1L3	6H1L2	26H3L3	42H1L11	46H2L5	48H1L6	215H5L3	272H1L5	32H1L1	100F
mouse-18.2	2130.4	1534.5	2530.2	1121.9	3491.1	370.2	427.6	3862.3	2802.7	38.3
Human 18.2	479.7	425.1	488.3	391.5	553.1	492.2	443.4	621.8	738.1	67.1
mouse-18.1	21.1	22.2	20.3	17.6	18.9	17.6	17.4	18.2	20.0	39.4
Human 18.1	21.9	21.1	21.7	18.6	19.4	18.6	18.6	18.7	20.9	99.9
HEK293	15.9	13.8	14.3	14.2	14.2	15.0	13.9	14.3	15.1	24.9

图4B



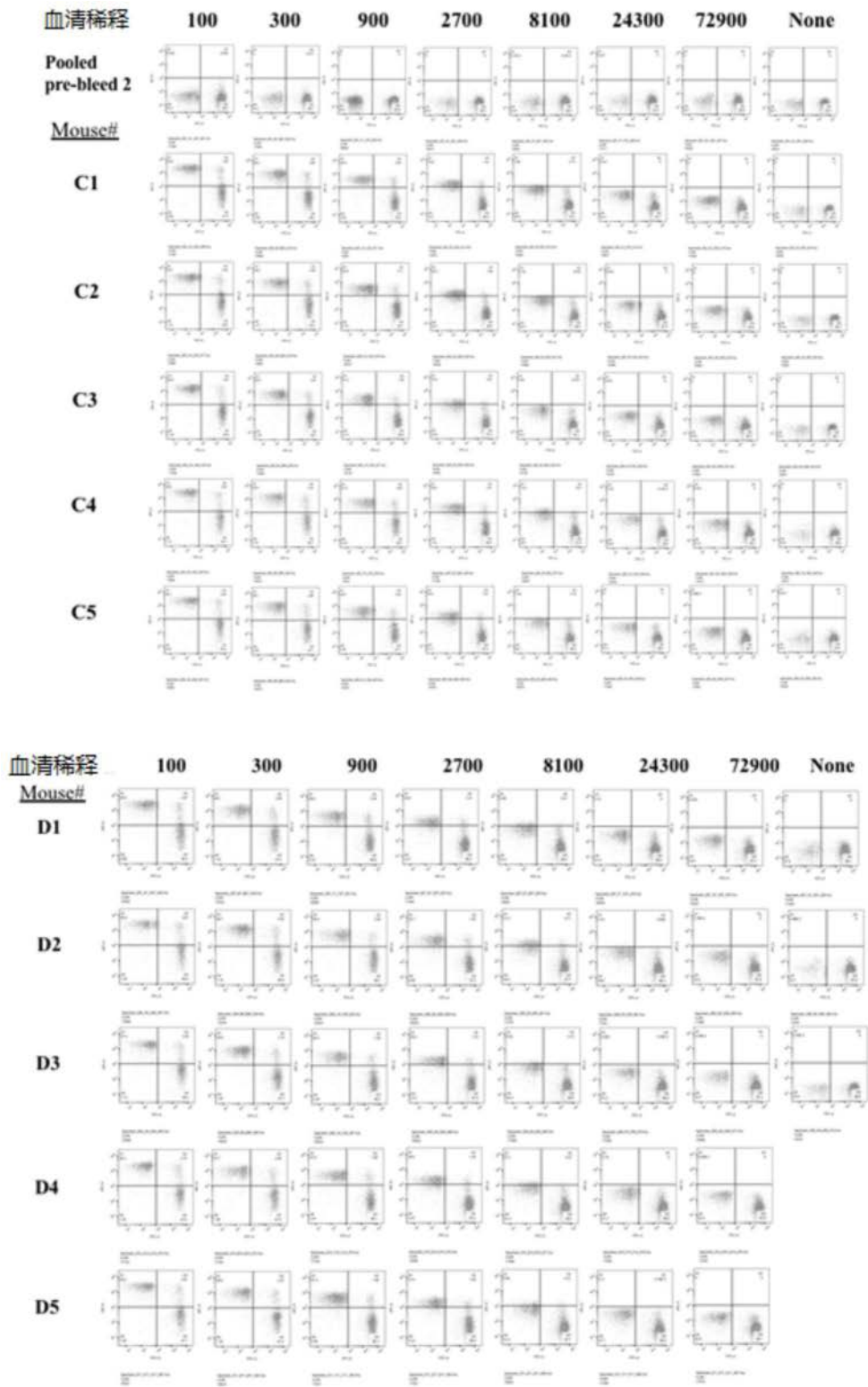


图5

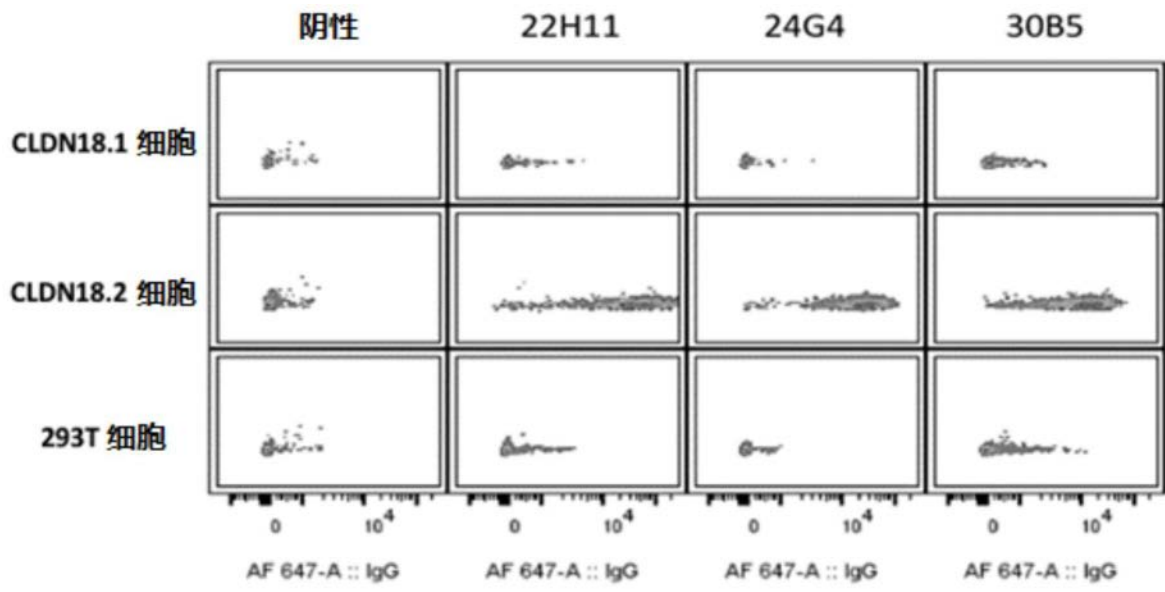


图6

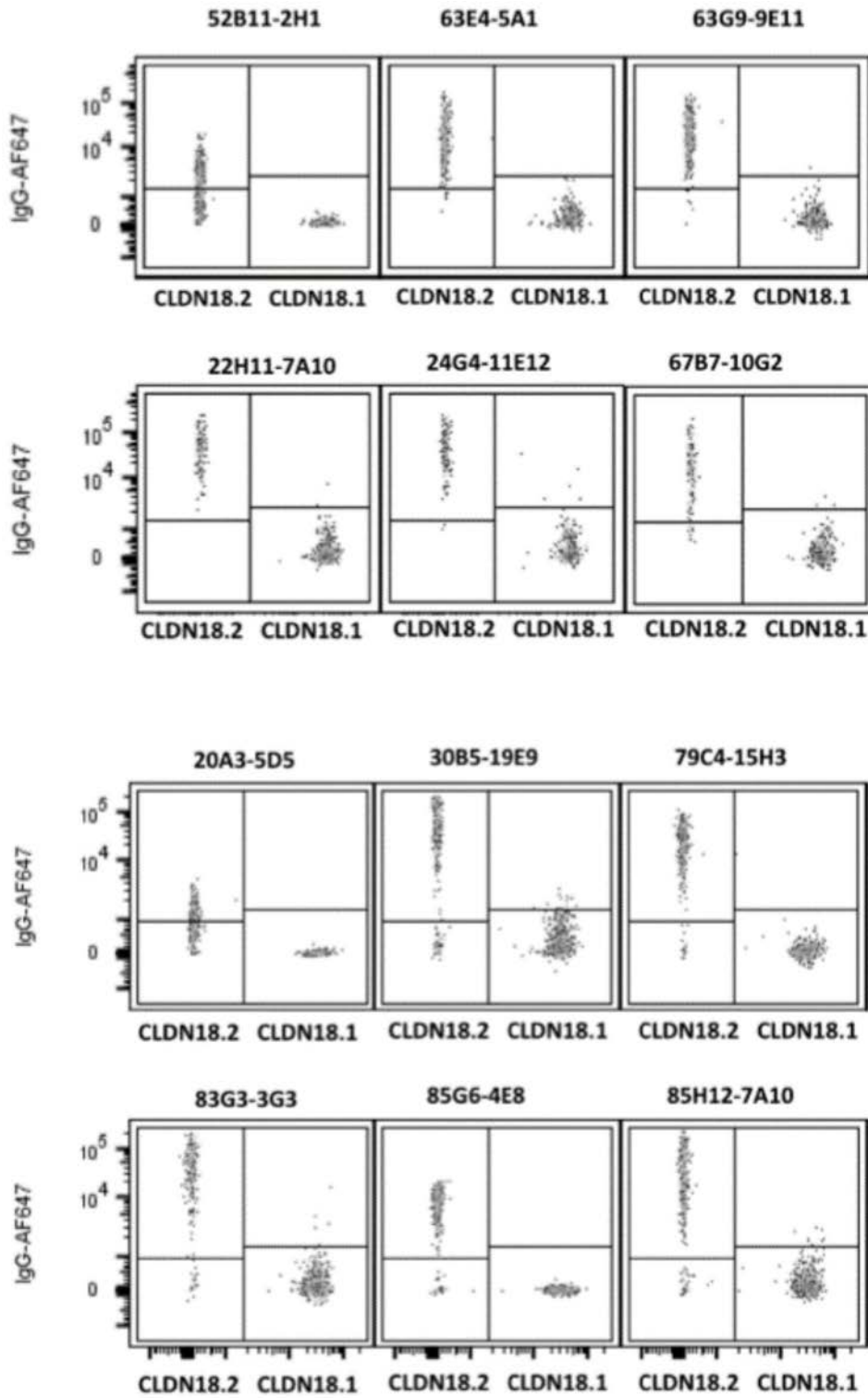


图7

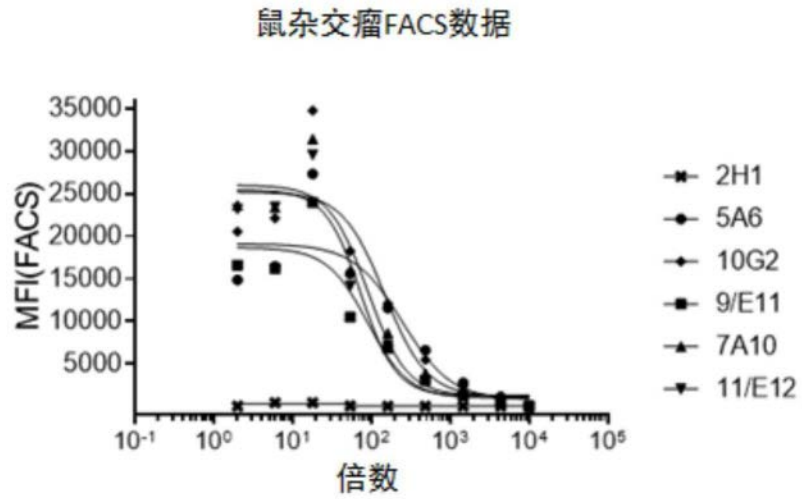


图8A

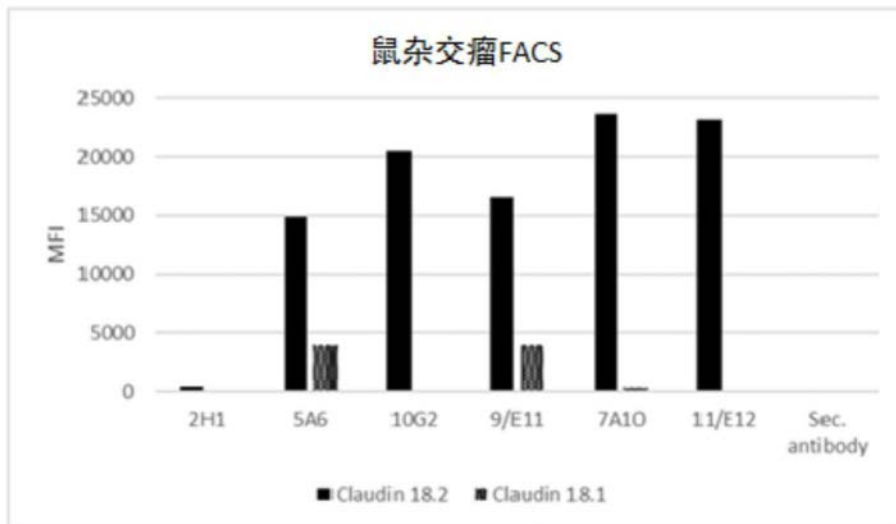


图8B

	2H1	5A6	10G2	9/E11	7A10	11/E12	Sec. antibody
Claudin 18.2	425	14876	20534	16588	23630	23181	53
Claudin 18.1	16	3925	95	3983	337	30	18

图8C

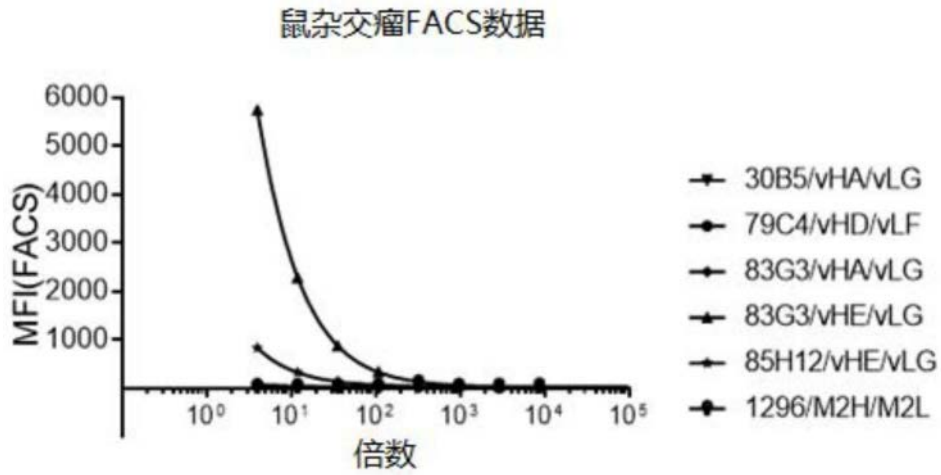


图9A

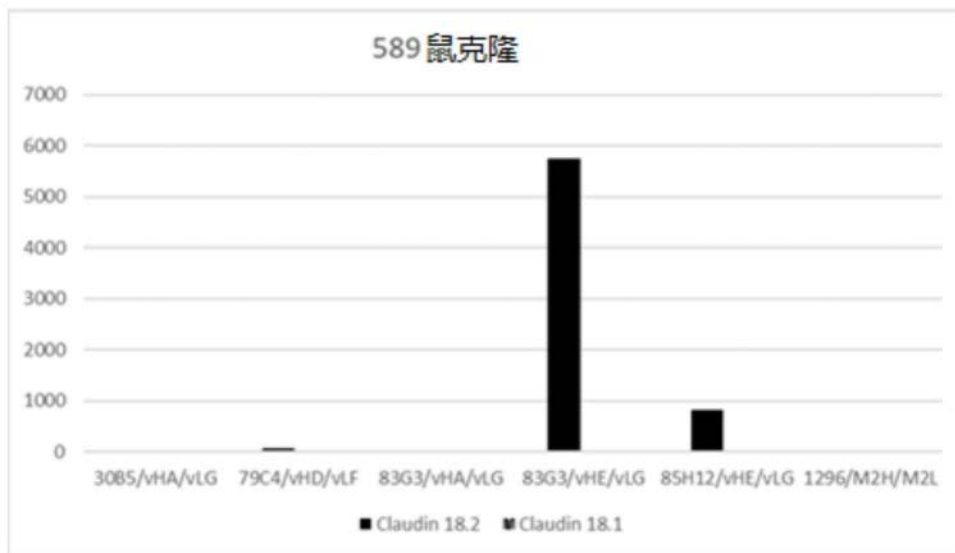


图9B

	30B5/ vHA/vLG	79C4/ vHD/vLF	83G3/ vHA/vLG	83G3/ vHE/vLG	85H12 vHE/vLG	A PDL1 antibody (阴性对照)
CLDN18.2	21.63	72.47	22.38	544.87	829.32	21.73
CLDN18.1	20.88	22.49	21.85	21.75	36.91	30.71

图9C

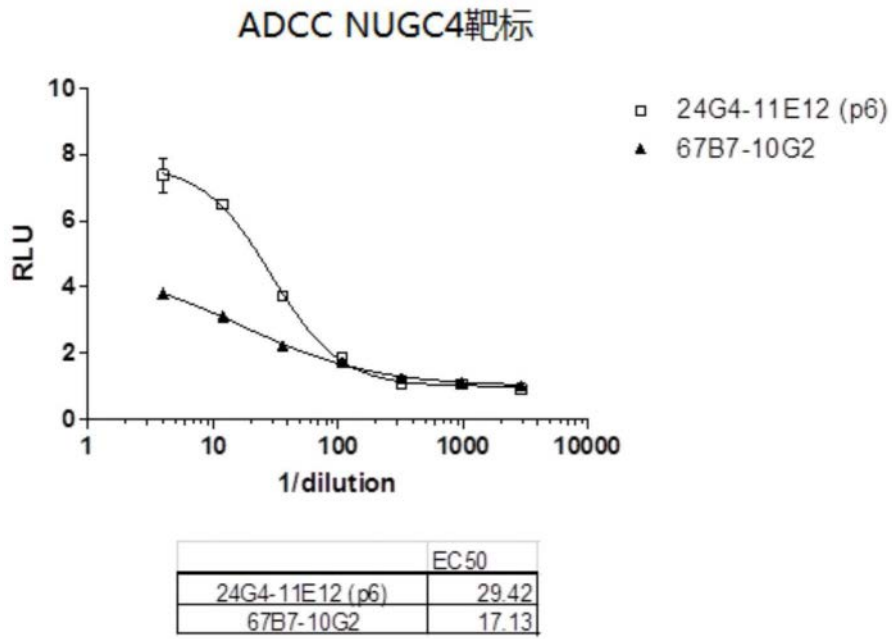


图10

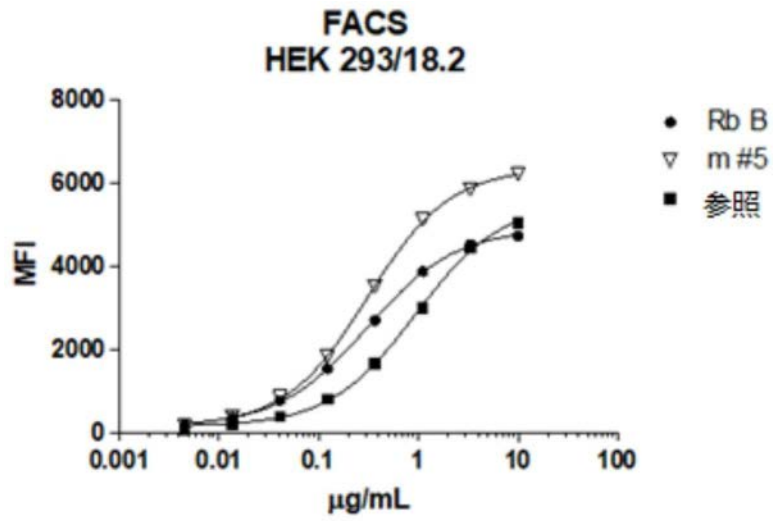


图11A

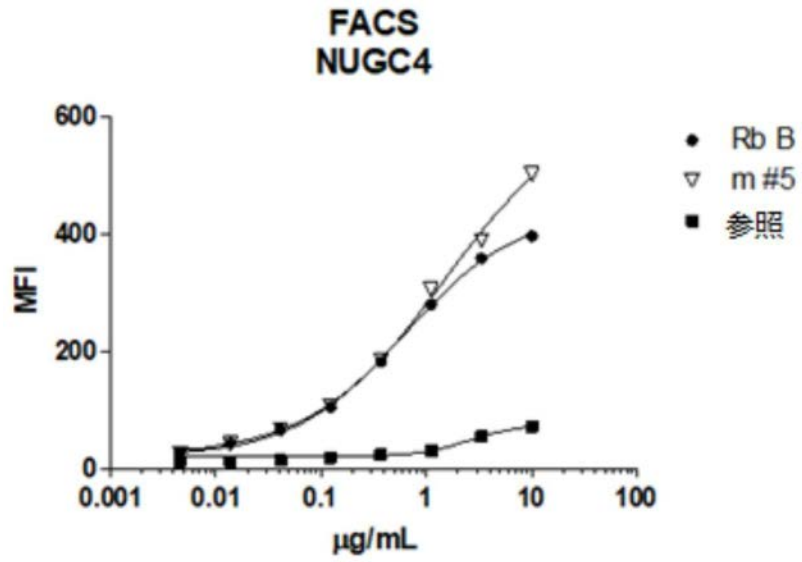


图11B

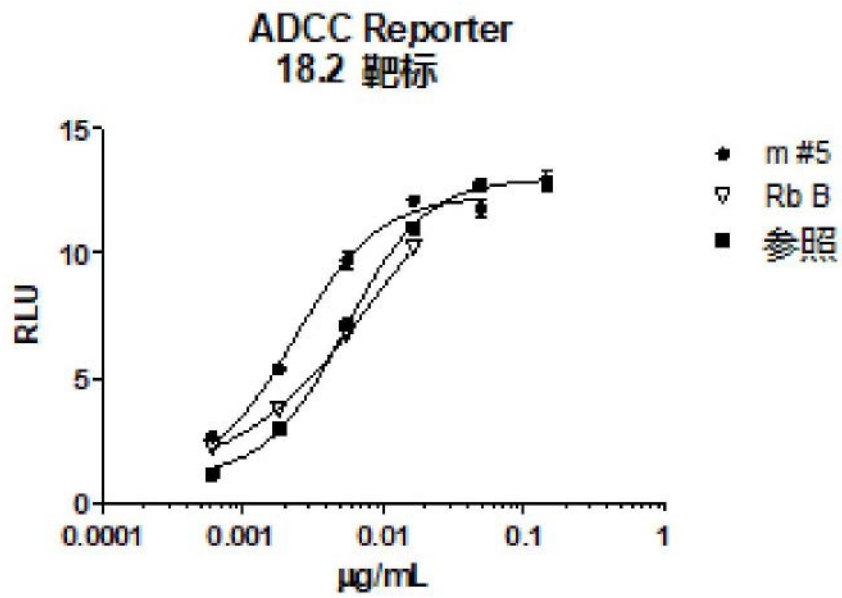


图12A

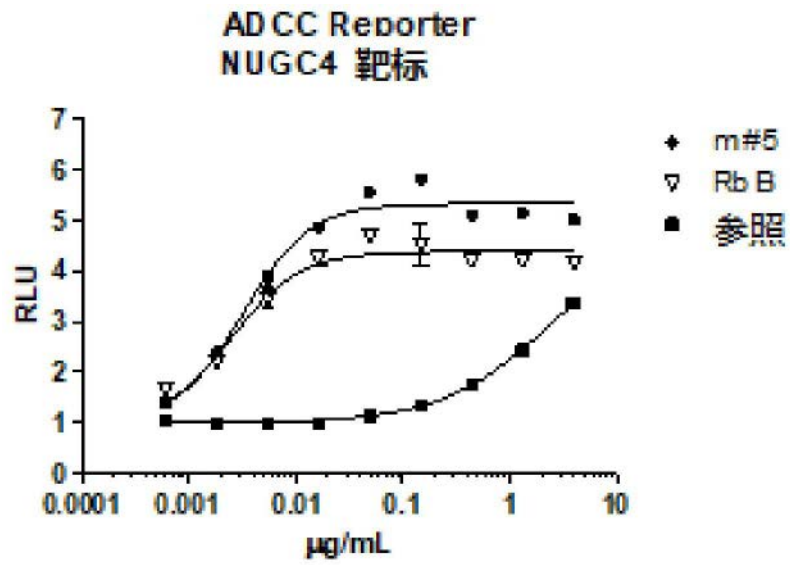


图12B

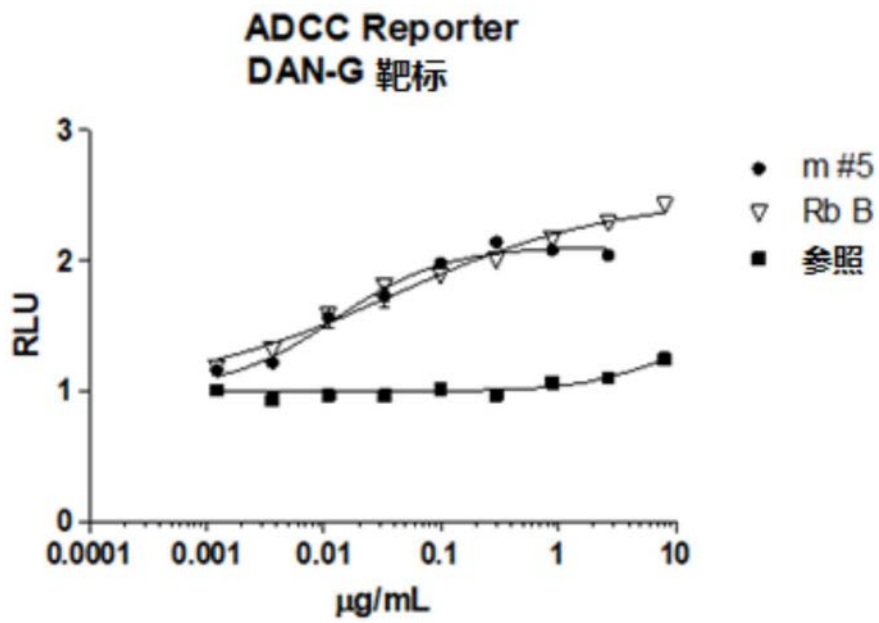


图12C

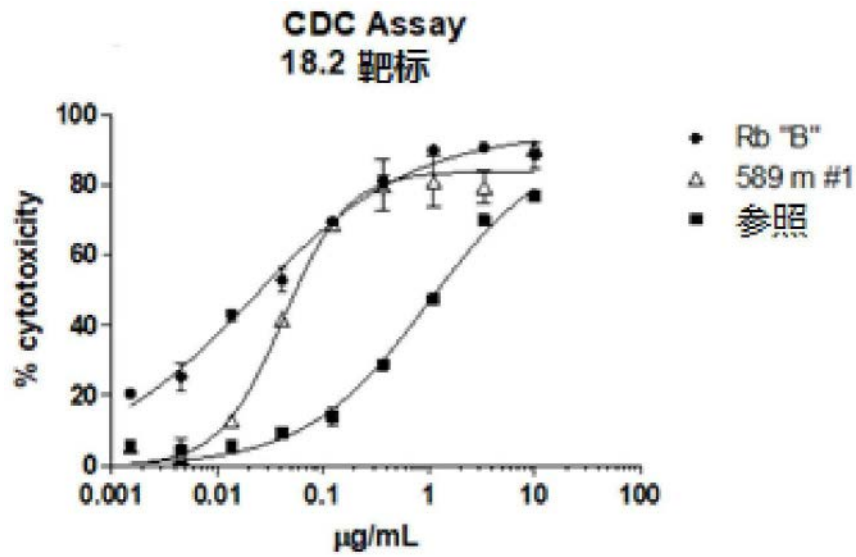
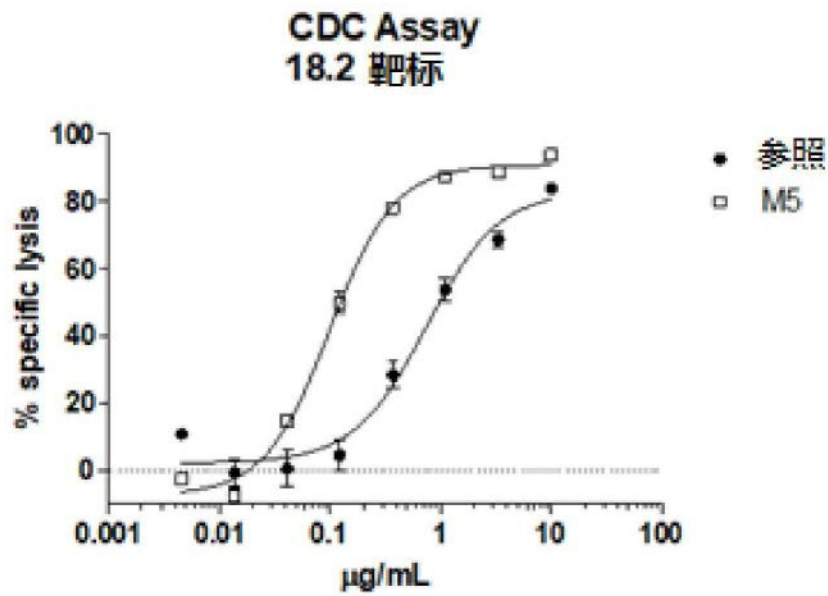


图13A



	参照	M5
EC50	0.7456	0.09966

图13B

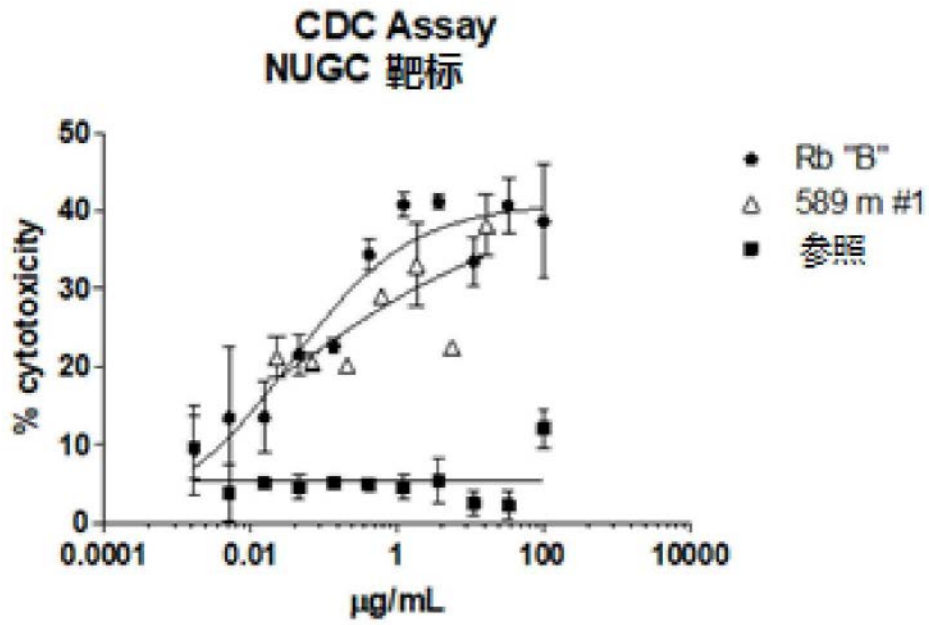


图13C

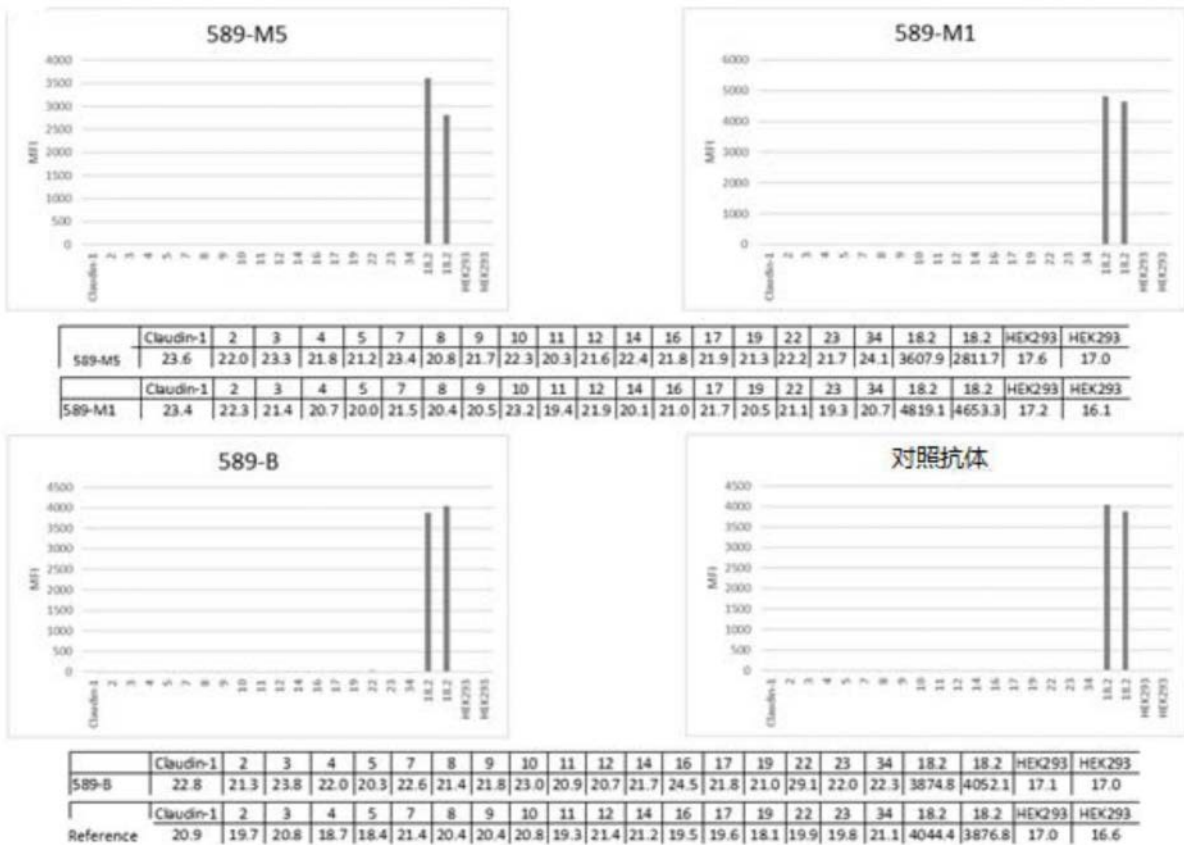


图14A

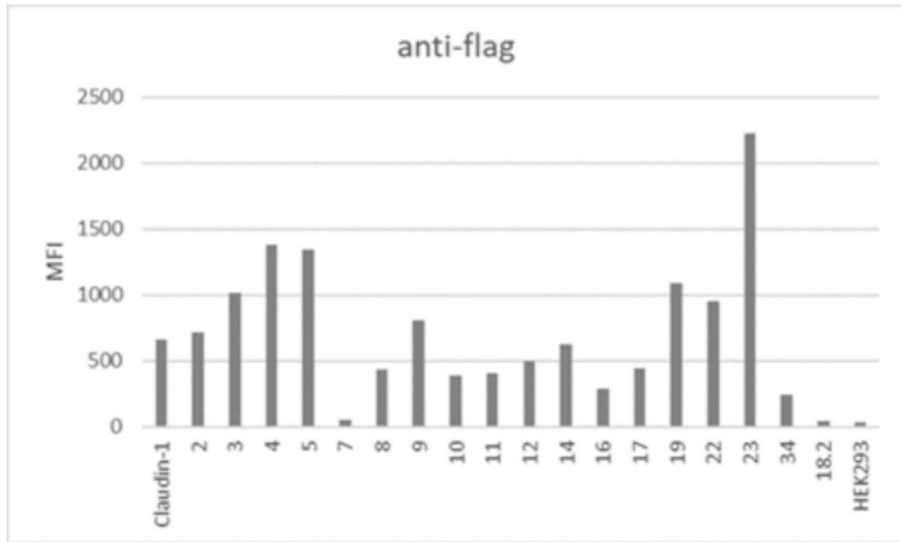


图14B

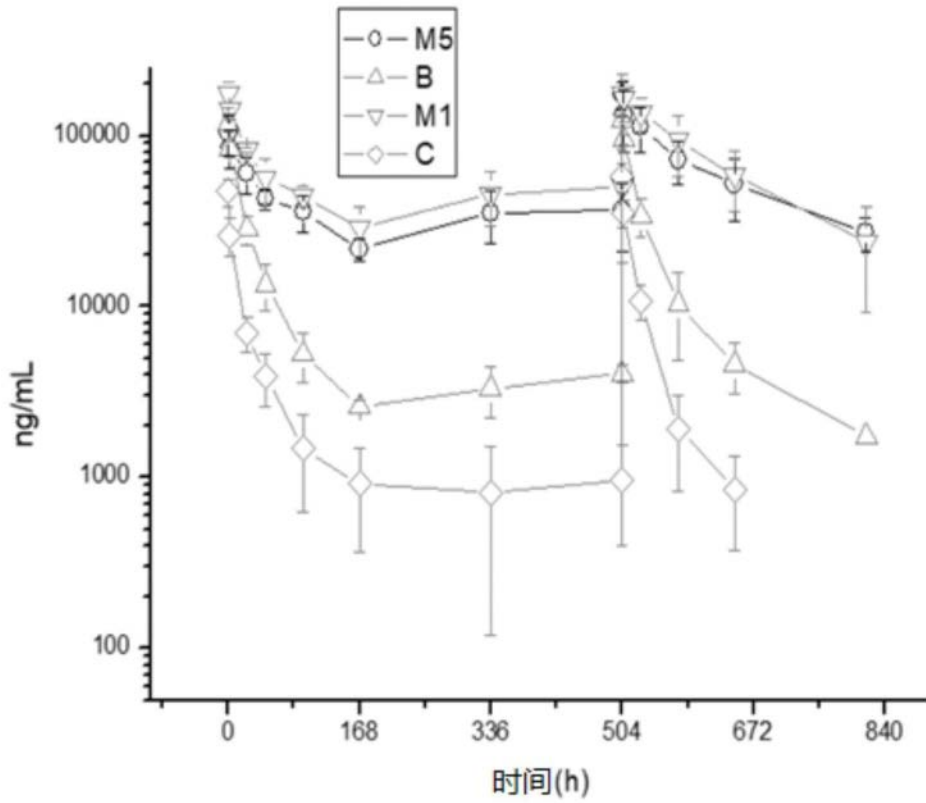


图15

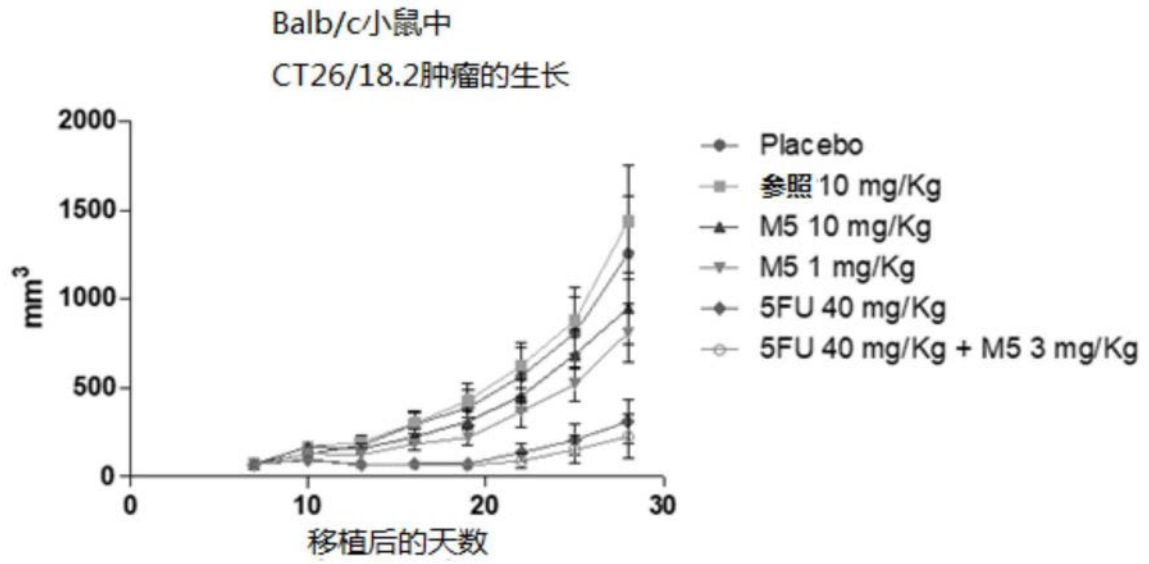


图16