



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102459341 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 16

(21) 申请号 201080033723. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 05. 26

C07K 16/24 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07K 16/46 (2006. 01)

61/181833 2009. 05. 28 US

A61P 11/06 (2006. 01)

61/288930 2009. 12. 22 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 01. 19

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/057228 2010. 05. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02010/136481 EN 2010. 12. 02

(71) 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

(72) 发明人 C·阿什曼 J·H·艾利斯

P·A·汉布林 A·P·路易斯

M·A·奥雷基亚

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进 郭文洁

权利要求书 4 页 说明书 94 页

序列表 138 页 附图 9 页

(54) 发明名称

IL-13 结合蛋白

(57) 摘要

本发明涉及人 IL-13 的抗原结合蛋白、含有所述抗原结合蛋白的药物制剂和所述抗原结合蛋白在治疗和 / 或预防炎性疾病例如哮喘或 IPF 中的用途,所述抗原结合蛋白包括抗 IL-13 抗体和抗 IL-3/ 抗 IL-4mAbdAb。

1. 一种抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白结合人 IL-13,并包含 CDRH3:SEQ ID NO:3,其中 CDRH3 包含一种或多种以下取代:

g) 1 位的 S95 被取代为色氨酸 (W);

h) 2 位的 I96 被取代为缬氨酸 (V);

i) 3 位的 Y97 被取代为苯丙氨酸 (F);

j) 4 位的 D98 被取代为谷氨酰胺 (E);

k) 7 位的 H100A 被取代为丙氨酸 (A)、谷氨酸 (E)、谷氨酰胺 (Q)、精氨酸 (R)、丝氨酸 (S)、苏氨酸 (T) 或缬氨酸 (V);和

l) 8 位的 Y100B 被取代为丙氨酸 (A)、异亮氨酸 (I)、色氨酸 (W) 或缬氨酸 (V)。

2. 权利要求 1 的抗原结合蛋白,其中 CDRH3 的 8 位 Y100B 被取代为选自丙氨酸 (A)、异亮氨酸 (I)、色氨酸 (W) 或缬氨酸 (V) 的氨基酸。

3. 权利要求 1 或 2 的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白结合人 IL-13,并包含选自以下提出的序列的 CDRH3 序列:SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8 和 SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14 和 SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17 和 SEQ ID NO:18。

4. 权利要求 1-3 中任一项的抗原结合蛋白,其中所述抗原结合蛋白进一步包含以下 CDR 序列:

CDRH1:SEQ ID NO:1;

CDRH2:SEQ ID NO:2;

CDRL1:SEQ ID NO:19;

CDRL2:SEQ ID NO:20;和

CDRL3:SEQ ID NO:21。

5. 权利要求 1-3 中任一项的抗原结合蛋白,其中所述抗原结合蛋白包含以下 CDR:

CDRH1:SEQ ID NO:1;

CDRH2:SEQ ID NO:2;

CDRH3:SEQ ID NO:18;

CDRL1:SEQ ID NO:19;

CDRL2:SEQ ID NO:20;和

CDRL3:SEQ ID NO:21。

6. 权利要求 1-3 中任一项的抗原结合蛋白,其中所述抗原结合蛋白包含以下 CDR:

CDRH1:SEQ ID NO:1;

CDRH2:SEQ ID NO:2;

CDRH3:SEQ ID NO:17;

CDRL1:SEQ ID NO:19;

CDRL2:SEQ ID NO:20;和

CDRL3:SEQ ID NO:21。

7. 权利要求 1-3 中任一项的抗原结合蛋白,其中所述抗原结合蛋白包含以下 CDR:

CDRH1:SEQ ID NO:1;

CDRH2:SEQ ID NO:2;

CDRH3 :SEQ ID NO :16 ;
CDRL1 :SEQ ID NO :19 ;
CDRL2 :SEQ ID NO :20 ;和
CDRL3 :SEQ ID NO :21。

8. 权利要求 1-3 中任一项的抗原结合蛋白,其中所述抗原结合蛋白包含以下 CDR :

CDRH1 :SEQ ID NO :1 ;
CDRH2 :SEQ ID NO :2 ;
CDRH3 :SEQ ID NO :15 ;
CDRL1 :SEQ ID NO :19 ;
CDRL2 :SEQ ID NO :20 ;和
CDRL3 :SEQ ID NO :21。

9. 前述权利要求中任一项的抗原结合蛋白,其中所述抗原结合蛋白包含抗体。

10. 权利要求 9 的抗体,其中所述抗体为人源化抗体。

11. 权利要求 10 的抗原结合蛋白,其中所述抗体为 IgG 同种型的。

12. 前述权利要求中任一项的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包含选自以下的重链 :
SEQ ID NO :26、SEQ ID NO :28、SEQ ID NO :30、SEQ ID NO :32、SEQ ID NO :34、SEQ ID NO :
36、SEQ ID NO :38、SEQ ID NO :40、SEQ ID NO :42、SEQ ID NO :44、SEQ ID NO :46、SEQ ID
NO :48、SEQ ID NO :50、SEQ ID NO :52 和 SEQ ID NO :54 ;和 SEQ ID NO :24、108、110、112 和
114 的轻链。

13. 权利要求 13 的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包含选自 SEQ ID NO :48、SEQ ID
NO :50、SEQ ID NO :52 和 SEQ ID NO :54 的重链和 SEQ ID NO :108 和 110 的轻链。

14. 权利要求 13 的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO :54 的重链和 SEQ
ID NO :108 的轻链。

15. 权利要求 13 的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO :54 的重链和 SEQ
ID NO :110 的轻链。

16. 权利要求 10-15 中任一项的抗体,所述抗体包含突变的 Fc 区,使得所述抗体具有降
低的 ADCC 和 / 或补体激活。

17. 前述权利要求中任一项的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白能够结合 IL-13,并且
亦能够结合 IL-4 和 IL-5 中的至少一种。

18. 权利要求 17 的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包含至少一种选自 SEQ ID NO :
78、79、80、81 和 94 的 dAb。

19. 权利要求 18 的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包含选自 SEQ ID NO :62、64、66、
68、70、72、74、76、96、98、100、102、104、106 和 117-138 中的任一个的重链和 SEQ ID NO :24、
108、110、112 和 114 的轻链。

20. 权利要求 19 的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包含选自 SEQ ID NO :96、98、100、
102、104、106 中的任一个的重链和 SEQ ID NO :24、108 和 110 的轻链。

21. 权利要求 20 的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包含 :SEQ ID NO :96 的重链和 SEQ
ID NO :24 的轻链 ;或 SEQ ID NO :96 的重链和 SEQ ID NO :108 的轻链 ;或 SEQ ID NO :96 的
重链和 SEQ ID NO :110 的轻链 ;或 SEQ ID NO :98 的重链和 SEQ ID NO :24 的轻链 ;或 SEQ

ID NO:98 的重链和 SEQ ID NO:108 的轻链 ;或 SEQ ID NO:98 的重链和 SEQ ID NO:110 的轻链 ;或 SEQ ID NO:100 的重链和 SEQ ID NO:24 的轻链 ;或 SEQ ID NO:100 的重链和 SEQ ID NO:108 的轻链 ;或 SEQ ID NO:100 的重链和 SEQ ID NO:110 的轻链。

22. 一种重组转化或转染的宿主细胞,所述宿主细胞包含第一和第二载体,所述第一载体包含编码任一项前述权利要求的抗体的重链的多核苷酸,所述第二载体包含编码任一项前述权利要求的轻链的多核苷酸。

23. 一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求 1-21 中任一项的抗原结合蛋白和药学上可接受的载体。

24. 一种治疗患有以下疾病的人患者的方法:变应性哮喘、重症哮喘、难治性哮喘、脆性哮喘、夜间哮喘、月经前哮喘、类固醇抵抗型哮喘、类固醇依赖性哮喘、阿斯匹林诱发性哮喘、成年发作性哮喘、儿童哮喘、特应性皮炎、变应性鼻炎、克罗恩病、COPD、纤维变性疾病或病症例如特发性肺纤维化、进行性全身性硬化症、肝纤维化、肝肉芽肿、血吸虫病、利什曼病、细胞周期调节性疾病例如霍奇金病、慢性 B 型淋巴细胞性白血病,所述方法包括给予治疗有效量的权利要求 1-21 的抗原结合蛋白的步骤。

25. 权利要求 1-21 中任一项的抗原结合蛋白在制备用于治疗或预防以下疾病的药物中的用途:变应性哮喘、重症哮喘、难治性哮喘、脆性哮喘、夜间哮喘、月经前哮喘、类固醇抵抗型哮喘、类固醇依赖性哮喘、阿斯匹林诱发性哮喘、成年发作性哮喘、儿童哮喘、特应性皮炎、变应性鼻炎、克罗恩病、COPD、纤维变性疾病或病症例如特发性肺纤维化、进行性全身性硬化症、肝纤维化、肝肉芽肿、血吸虫病、利什曼病、细胞周期调节性疾病例如霍奇金病、慢性 B 型淋巴细胞性白血病。

26. 权利要求 1-21 中任一项的抗原结合蛋白,用于治疗或预防:变应性哮喘、重症哮喘、难治性哮喘、脆性哮喘、夜间哮喘、月经前哮喘、类固醇抵抗型哮喘、类固醇依赖性哮喘、阿斯匹林诱发性哮喘、成年发作性哮喘、儿童哮喘、特应性皮炎、变应性鼻炎、克罗恩病、COPD、纤维变性疾病或病症例如特发性肺纤维化、进行性全身性硬化症、肝纤维化、肝肉芽肿、血吸虫病、利什曼病、细胞周期调节性疾病例如霍奇金病、慢性 B 型淋巴细胞性白血病。

27. 一种用于降低免疫球蛋白单可变结构域聚集的方法,所述方法包括以下步骤:

a) 测量免疫球蛋白单可变结构域的聚集水平;

b) 将 kabat 89 位突变为选自‘Q’(谷氨酰胺)、“G”(甘氨酸)、“S”(丝氨酸)、“M”(甲硫氨酸)、“A”(丙氨酸)、“T”(苏氨酸)和“E”(谷氨酸)的残基;

c) 测量所述突变的免疫球蛋白单可变结构域的聚集水平;

其中保留结合活性,并且所述突变的免疫球蛋白单可变结构域的聚集水平低于未突变的免疫球蛋白单可变结构域的聚集水平。

28. 权利要求 27 的方法,其中所述 kabat 残基 89 突变为选自‘Q’(谷氨酰胺)、“G”(甘氨酸)、“S”(丝氨酸)、“M”(甲硫氨酸)和“E”(谷氨酸)的残基。

29. 权利要求 28 的方法,其中所述 kabat 残基 89 突变为“Q”(谷氨酰胺)。

30. 一种人 VK dAb,所述人 VK dAb 源自选自以下的种系框架:IGKV1-17、IGKV1D-17、IGKV1/OR2-108、IGKV1-6、IGKV5-2、IGKV1D-42、IGKV2-24、IGKV2-28、IGKV2-30、IGKV2-40、IGKV2D-29、IGKV2D-30、IGKV2D-24 和 IGKV6-21,其中所述人 VKdAb 的残基 89(kabat 编号)为谷氨酰胺。

31. 一种包含序列 SEQ ID NO :94 的免疫球蛋白单可变结构域。

IL-13 结合蛋白

发明领域

[0001] 本发明涉及抗原结合蛋白（特别是与白介素 13(IL-13) 结合并中和其活性的抗体）、编码所述抗原结合蛋白的多核苷酸、含有所述抗原结合蛋白的药物制剂，并涉及所述抗原结合蛋白在治疗和 / 或预防与炎症相关的疾病例如哮喘中的用途。将从以下阐述中明了本发明的其它方面、目的和优势。

[0002] 发明背景

[0003] 白介素 13(IL-13)

[0004] IL-13 是 12kDa 的分泌型细胞因子，最初被描述为源自 T 细胞的抑制炎性细胞因子产生的细胞因子。结构研究表明，IL-13 具有由 2 个二硫键保持的 4-螺旋束排列。虽然 IL-13 有 4 个潜在的糖基化位点，但对来自大鼠肺的天然 IL-13 的分析表明，其以非糖基化分子产生。自 NS0 和 COS-7 细胞表达的人 IL-13 确证了这一发现 (Eisenmesser 等, J. Mol. Biol. 2001 310(1) :231-241 ;Moy 等, J. Mol. Biol. 2001 310(1) :219-230 ;Cannon-Carlson 等, Protein Expression and Purification(蛋白表达与纯化), 1998 12(2) :239-248)。

[0005] IL-13 涉及：哮喘；慢性阻塞性肺病 (COPD)；变应性疾病，包括特应性皮炎和变应性鼻炎；食管嗜酸粒细胞增多 (Esophagal eosinophilia)；肿瘤征象，例如慢性 B 型淋巴细胞性白血病 (B cell chronic lymphocytic leukaemia, B-CLL) 和霍奇金病 (Hodgkin's disease)；炎性肠病，例如溃疡性结肠炎、克罗恩病和未确定型结肠炎；银屑病和银屑病关节炎；急性移植物抗宿主病；糖尿病性肾病；纤维变性病况，例如肺纤维化，例如特发性肺纤维化 (IPF)。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明提供与 IL-13 结合的抗原结合蛋白，例如 IL-13 抗体和所述 IL-13 抗体与 IL-4 拮抗剂和 / 或 IL-5 拮抗剂的组合。本发明的 IL-13 抗体涉及或源自其中 CDRH3 发生突变的鼠 mAb 6A1。6A1 鼠重链可变区氨基酸序列提供为 SEQ ID NO :58。6A1 鼠轻链可变区氨基酸序列提供为 SEQ ID NO 59。

[0008] 本发明的重链可变区 (VH) 包含以下 CDR(如 Kabat (Kabat 等 ;Sequences of proteins of Immunological Interest(免疫目标蛋白质的序列)NIH, 1987) 所定义)。

[0009] 本发明的重链可变区的 CDR 可包含以下 CDR：

[0010]

CDR	根据 Kabat
H1	DTYMH (SEQ ID NO:1)
H2	TIDPANGNTKYVPKFQG (SEQ ID NO:2)
H3	WIYDDYHYDDYYAMDY (SEQ ID NO: 4); 或 SVYDDYHYDDYYAMDY (SEQ ID NO: 5); 或 SIFDDYHYDDYYAMDY (SEQ ID NO: 6); 或 SIYEDYHYDDYYAMDY (SEQ ID NO: 7); 或 SIYDDYAYDDYYAMDY (SEQ ID NO: 8); 或 SIYDDYEYDDYYAMDY (SEQ ID NO: 9); 或 SIYDDYQYDDYYAMDY (SEQ ID NO: 10); 或 SIYDDYRYDDYYAMDY (SEQ ID NO: 11); 或 SIYDDYSYDDYYAMDY (SEQ ID NO: 12); 或 SIYDDYTYDDYYAMDY (SEQ ID NO: 13); 或 SIYDDYVYDDYYAMDY (SEQ ID NO: 14); 或 SIYDDYHADDYYAMDY (SEQ ID NO: 15); 或 SIYDDYHIDDYYAMDY (SEQ ID NO: 16); 或 SIYDDYHWDDYYAMDY (SEQ ID NO: 17); 或 SIYDDYHVDDYYAMDY (SEQ ID NO: 18)

[0011] 本发明的轻链可变区包含以下 CDR(如 Kabat 所定义):

[0012]

CDR	根据 Kabat
L1	RSSQNIIVHINGNTYLE(SEQ ID NO :19)
L2	KISDRFS(SEQ ID NO :20)
L3	FQGSHVPWT(SEQ ID NO :21)

[0013]

[0014] 可通过 Kabat 编号系统 (Kabat 等; Sequences of proteins of Immunological Interest(免疫目标蛋白质的序列) NIH, 1987) 确定抗体 CDR 序列, 其如上表所提出, 或用以下来确定抗体 CDR 序列: Chothia 编号系统 (Al-Lazikani 等, (1997) JMB 273, 927-948)、触点定义方法 (contact definition method) (MacCallum R. M. 和 Martin A. C. R. 和 Thornton J. M, (1996), Journal of Molecular Biology, 262(5), 732-745) 或本领域技术人员已知的用于给抗体残基编号和确定 CDR 的任何其它已确立的方法。

[0015] 可通过这些方法的任何一种, 或通过用 Chothia 和 Kabat 编号的组合, 来定义本文所述本发明的 CDR, 例如 CDRH1 可定义为包含 FYIKDTYMH(SEQ ID NO 60) 或 GFYIKDTYMH(SEQ ID NO 61)。

[0016] 本发明还提供包含与一种或多种表位结合域连接的本发明 IL-13 抗体的抗原结合蛋白,例如包含与能够结合 IL-4 的表位结合域连接的本发明 IL-13 抗体的抗原结合蛋白,或包含与能够结合 IL-5 的表位结合域连接的本发明 IL-13 抗体的抗原结合蛋白,或包含本发明 IL-13 抗体的抗原结合蛋白,所述本发明 IL-13 抗体与能够结合 IL-4 的第一表位结合域和能够结合 IL-5 的第二表位结合域连接。

[0017] 本发明还提供降低免疫球蛋白单可变结构域聚集倾向的方法,所述免疫球蛋白单可变结构域为例如人 dAb,例如人 VK 结构域抗体,所述方法通过将第 89 位残基(kabat 编号)突变为选自‘Q’(谷氨酰胺)、“G”(甘氨酸)、“S”(丝氨酸)、“M”(甲硫氨酸)、“A”(丙氨酸)、“T”(苏氨酸)和“E”(谷氨酸)的残基来实现。在一个实施方案中,所述方法涉及将第 89 位残基(kabat 编号)突变为选自‘Q’(谷氨酰胺)、“G”(甘氨酸)、“S”(丝氨酸)、“M”(甲硫氨酸)和“E”(谷氨酸)的残基。在又一实施方案中,所述方法涉及将第 89 位残基(kabat 编号)突变为‘Q’(谷氨酰胺)。

[0018] 在一个实施方案中,可将该方法施用于 SEQ ID NO:80 的抗 IL-4 结构域抗体,导致产生突变的 dAb 序列,例如 SEQ ID NO:94。

[0019] 所述突变的 dAb 可单独或作为较大序列的一部分,例如 mAbdAb 序列的一部分,导致产生例如包含选自 SEQ ID NO:117-134 的序列的 dAb。

[0020] 本发明还提供聚集特性得到改良的人 VK dAb,例如源自选自以下的种系框架的人 VK dAb:IGKV1-17、IGKV1D-17、IGKV1/OR2-108、IGKV1-6、IGKV5-2、IGKV1D-42、IGKV2-24、IGKV2-28、IGKV2-30、IGKV2-40、IGKV2D-29、IGKV2D-30、IGKV2D-24 和 IGKV6-21,其中 VK dAb 的第 89 位残基(kabat 编号)为‘Q’(谷氨酰胺)。在一个这样的实施方案中,VK dAb 包含选自以下种系框架的种系框架区:IGKV1-17、IGKV1D-17、IGKV1/OR2-108、IGKV1-6、IGKV5-2、IGKV1D-42、IGKV2-24、IGKV2-28、IGKV2-30、IGKV2-40、IGKV2D-29、IGKV2D-30、IGKV2D-24 和 IGKV6-21,其中 VK dAb 的第 89 位残基(kabat 编号)为‘Q’(谷氨酰胺)。

[0021] 在一个实施方案中,本发明提供包含 SEQ ID NO:80 序列的人 dAb,所述序列包含在第 89 位(kabat 编号)的突变,其中突变的第 89 位选自‘Q’(谷氨酰胺)、“G”(甘氨酸)、“S”(丝氨酸)、“M”(甲硫氨酸)、“A”(丙氨酸)、“T”(苏氨酸)和“E”(谷氨酸)。例如,本发明提供包含 SEQ ID NO:80 序列的人 dAb,其中第 89 位(kabat 编号)突变为选自‘Q’(谷氨酰胺)、“G”(甘氨酸)、“S”(丝氨酸)、“M”(甲硫氨酸)和“E”(谷氨酸)的残基。

[0022] 在一个实施方案中,本发明提供包含 SEQ ID NO:94 序列的人 dAb。

[0023] 本发明还提供编码任一种本文所述抗原结合蛋白的重链的多核苷酸序列,和编码任一种本文所述抗原结合蛋白的轻链的多核苷酸。所述多核苷酸代表对应于同等多肽序列的编码序列,然而,应该理解,可将这类多核苷酸序列与起始密码子、适当的信号序列和终止密码子一起克隆到表达载体中。

[0024] 本发明还提供转化或转染的重组宿主细胞,其包含编码任一种本文所述抗原结合蛋白的重链和轻链的一种或多种多核苷酸。

[0025] 本发明还提供用于生产任一种本文所述抗原结合蛋白的方法,所述方法包括在适宜培养基(例如无血清培养基)中培养包含第一和第二载体的宿主细胞的步骤,所述第一载体包含编码任一种本文所述抗原结合蛋白的重链的多核苷酸,所述第二载体包含编码任

一种本文所述抗原结合蛋白的轻链的多核苷酸。

[0026] 本发明进一步提供包含本文所述抗原结合蛋白和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0027] 在另一方面,本发明提供通过给予本发明的抗原结合蛋白来治疗或预防与特应性疾病/病症和慢性炎性疾病/病症相关的疾病或病症的方法。特别感兴趣的是其在治疗哮喘上的用途,所述哮喘例如变应性哮喘、特别是重症哮喘(其为对现行治疗反应迟钝的哮喘,所述现行治疗包括全身给予皮质类固醇,参见Busse WW等,J Allergy Clin. Immunol 2000,106:1033-1042)、“难治性”哮喘(“difficult”asthma)(定义为其特征为尽管采用最大推荐剂量的处方吸入性类固醇仍不能成功控制的哮喘表型,参见Barnes PJ(1998), Eur Respir J 12:1208-1218)、“脆性”哮喘(“brittle”asthma)(定义为患有严重的不稳定哮喘的患者亚群,其尽管高剂量吸入类固醇仍保持范围宽广的呼气峰流量(PEF)可变性,参见Ayres JG等(1998)Thorax 58:315-321)、夜间哮喘、月经前哮喘、类固醇抵抗型哮喘(参见Woodcock AJ(1993)Eur Respir J 6:743-747)、类固醇依赖性哮喘(定义为只有用高剂量口服类固醇才可控制的哮喘)、阿司匹林诱发性哮喘、成年发作性哮喘(adult-onset asthma)和儿童哮喘。可将本发明抗体用于预防、降低急性哮喘发作(哮喘持续状态)的频率,或减轻其作用。本发明抗体也可用于减少治疗哮喘所用的其它药物所需的给药(就给药量或给药频率而言)。例如,本发明抗体可用于减少哮喘的类固醇治疗例如皮质类固醇治疗所需的给药(“类固醇节制的”)。可用本发明抗体治疗的其它疾病或病症包括:特应性皮炎、变应性鼻炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、嗜酸粒细胞性食管炎、纤维变性疾病或病症例如特发性肺纤维化、进行性全身性硬化症(硬皮病)、肝纤维化、肝肉芽肿、血吸虫病、利什曼病及细胞周期调节性疾病(diseases of cell cycle regulation)例如霍奇金病、慢性B型淋巴细胞性白血病。

[0028] 在另一方面,本发明提供本发明抗原结合蛋白在制备用于治疗或预防特应性疾病/病症和慢性炎性疾病/病症的药物中的用途。特别感兴趣的是其在治疗哮喘中的用途,所述哮喘例如变应性哮喘,尤其是重症哮喘(其为对现行治疗反应迟钝的哮喘,所述现行治疗包括全身给予皮质类固醇,参见Busse WW等,J Allergy Clin. Immunol 2000,106:1033-1042)、“难治性”哮喘(定义为其特征为尽管采用最大推荐剂量的处方吸入性类固醇仍不能成功控制的哮喘表型,参见Barnes PJ(1998), Eur Respir J 12:1208-1218)、“脆性”哮喘(定义为患有严重的不稳定哮喘的患者亚群,其尽管高剂量吸入类固醇仍保持范围宽广的呼气峰流量(PEF)可变性,参见Ayres JG等(1998)Thorax 58:315-321)、夜间哮喘、月经前哮喘、类固醇抵抗型哮喘(参见Woodcock AJ(1993)Eur Respir J 6:743-747)、类固醇依赖性哮喘(定义为只有用高剂量口服类固醇才可控制的哮喘)、阿司匹林诱发性哮喘、成年发作性哮喘、儿童哮喘。可将本发明抗体用于预防、降低急性哮喘发作(哮喘持续状态)的频率,或减轻其作用。本发明抗体也可用于减少治疗哮喘所用的其它药物所需的给药(就给药量或给药频率而言)。例如,本发明抗体可用于减少哮喘的类固醇治疗例如皮质类固醇治疗所需的给药(“类固醇节制的”)。可用本发明抗体治疗的其它疾病或病症包括:特应性皮炎、变应性鼻炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、嗜酸粒细胞性食管炎、纤维变性疾病或病症例如特发性肺纤维化、进行性全身性硬化症(硬皮病)、肝纤维化、肝肉芽肿、血吸虫病、利什曼病及细胞周期调节性疾病例如霍奇金病、慢性B型淋巴细胞性白

血病。

[0029] 本发明的其它方面和优势在详述及其实施方案中进一步阐述。

[0030] 定义

[0031] 贯穿本发明说明书所用的与本发明的其抗原结合蛋白有关的术语“与人 IL-13 结合”，意指抗原结合蛋白结合人 IL-13(以下称为 hIL-13)而与其它人蛋白例如 IL-4 无结合或无显著结合。具体而言，本发明抗原结合蛋白与人 IL-13 结合，因为可在 Biacore 测定(例如如实施例 3 所述的 Biacore 测定)中观察到其与人 IL-13 结合。然而，所述术语不排除本发明某些抗原结合蛋白也可与其它物种的 IL-13 例如食蟹猴(cynomolgus) IL-13 交叉反应的事实。

[0032] 本文所用术语“抗原结合蛋白”，是指抗体、抗体片段以及能够结合和中和人 IL-13 的其它蛋白构建体。

[0033] 术语 Fv、Fc、Fd、Fab 或 F(ab)₂ 以其标准含义(参见例如 Harlow 等, Antibodies A Laboratory Manual(抗体实验室手册), Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)) 使用。

[0034] “嵌合抗体”是指含有与来自受体抗体的轻链和重链恒定区联合的来自供体抗体的天然存在的可变区(轻链和重链)的工程抗体类型。

[0035] “人源化抗体”是指一种工程抗体类型，其具有源自非人供体免疫球蛋白的 CDR，所述分子其余源自免疫球蛋白的部分来自一种(或多种)人免疫球蛋白。另外，可改变框架支持残基以保持结合亲和力(参见例如 Queen 等, Proc. Natl Acad Sci USA, 86: 10029-10032(1989); Hodgson 等, Bio/Technology, 9: 421(1991))。合适的人受体抗体可为根据与供体抗体的核苷酸和氨基酸序列的同源性选自常规数据库的抗体，所述数据库例如 KABAT®数据库、Los Alamos 数据库和 Swiss Protein database 数据库。特征为与供体抗体框架区同源(在氨基酸基础上)的人抗体，可适合提供用于插入供体 CDR 的重链恒定区和/或重链可变框架区。可用类似的方式筛选能够提供轻链恒定或可变框架区的适当的受体抗体。应该注意的是，受体抗体重链和轻链不必源于同一受体抗体。以前的技术阐述几种生产这种人源化抗体的方法 - 参见例如 EP-A-0239400 和 EP-A-054951。

[0036] 术语“供体抗体”是指这样的抗体(单克隆和/或重组)，其贡献出其可变区、CDR 或其其它功能片段或类似物的氨基酸序列给第一免疫球蛋白配偶体，以便提供改变的免疫球蛋白编码区，并导致表达具有供体抗体的抗原特异性和中和活性特点的改变的抗体。

[0037] 术语“受体抗体”是指与供体抗体异源的抗体(单克隆和/或重组)，其贡献编码其重链和/或轻链框架区和/或其重链和/或轻链恒定区的全部(或任何部分，但在一些实施方案中为全部)氨基酸序列给第一免疫球蛋白配偶体。在某些实施方案中，人抗体为受体抗体。

[0038] “CDR”定义为抗体的互补决定区的氨基酸序列，其为免疫球蛋白重链和轻链超变区。参见例如 Kabat 等, Sequences of Proteins of Immunological Interest(免疫目标蛋白质的序列)，第 4 版，美国卫生和人类服务部，国家卫生研究院(1987)。在免疫球蛋白的可变部分有三个重链和三个轻链 CDR(或 CDR 区)。因此，本文所用“CDR”是指所有三个重链 CDR，或所有三个轻链 CDR(或合适时为所有重链和所有轻链 CDR)。抗体的结构和蛋白质折叠可意味着其它残基被认为是抗原结合区的部分，技术人员会如此理解。参见例如 Chothia 等(1989) Conformations of immunoglobulin hypervariable regions(免疫球蛋

白超变区的构象);Nature 342,第 877-883 页。

[0039] 本文所用术语“结构域”,是指具有独立于蛋白质其余部分的三级结构的折叠蛋白质结构。结构域通常是蛋白质不相关联功能特性形成的原因,在很多情况下可增加、移除或转移到其它蛋白质而不丧失所述蛋白质其余部分和/或所述结构域的功能。“抗体单可变结构域”是包含抗体可变结构域特征性序列的折叠的多肽结构域。因此,其包括完整的抗体可变结构域和修饰的可变结构域(例如,其中一个或多个环被非抗体可变结构域特征性序列置换),或被截短的或包含 N-或 C-末端延伸的抗体可变结构域以及保留至少全长结构域的结合活性和特异性的可变结构域折叠片段。

[0040] 短语“免疫球蛋白单可变结构域”,是指独立于不同 V 区或结构域与抗原或表位特异性结合的抗体可变结构域(V_H 、 V_{HH} 、 V_L)。免疫球蛋白单可变结构域可以以与其它不同的可变区或可变结构域一起的形式(例如同型或异型多聚体)存在,其中其它区或结构域对于通过免疫球蛋白单可变结构域结合抗原并非必需(即其中免疫球蛋白单可变结构域独立于另外的可变结构域结合抗原)。本文所用的术语“结构域抗体”或“dAb”与能够与抗原结合的“免疫球蛋白单可变结构域”相同。免疫球蛋白单可变结构域可为人抗体可变结构域,但亦包括来自其它物种的抗体单可变结构域,例如啮齿动物(例如如在 WO 00/29004 中所披露)、护士鲨和骆驼(Camelid)的 V_{HH} dAb(纳米抗体(nanobody))。骆驼 V_{HH} 是来自包括骆驼、美洲驼、羊驼、单峰骆驼和原驼物种的免疫球蛋白单可变结构域多肽,这些物种产生天然缺乏轻链的重链抗体。可按照本领域可用的标准技术使所述 V_{HH} 结构域人源化,这类结构域仍被被认为本发明“结构域抗体”。本文所用的“ V_H ”包括骆驼 V_{HH} 结构域。NARV 是另一种类型的免疫球蛋白单可变结构域,其在包括护士鲨在内的软骨鱼中被鉴定出。这些结构域也被称为新型抗原受体可变区(通常缩写为 V(NAR)或 NARV)。进一步的详细资料参见 Mol. Immunol. 44,656-665(2006) 和 US20050043519A。

[0041] 术语“表位结合域”是指独立于不同 V 区或结构域与抗原或表位特异性结合的结构域,其可以是结构域抗体(dAb),例如人、骆驼或鲨鱼免疫球蛋白单可变结构域,或其可以是作为非免疫球蛋白支架衍生物的结构域,所述非免疫球蛋白支架衍生物例如选自以下的非免疫球蛋白支架:CTLA-4(Evibody);脂质运载蛋白;蛋白 A 衍生分子,例如蛋白 A 的 Z 结构域(亲和体(Affibody),SpA)、A 结构域(Avimer/Maxibody);热休克蛋白,例如 GroEl 和 GroES;运铁蛋白(trans-body);锚蛋白重复蛋白(ankyrin repeat protein,DARPin);肽适体;C 型凝集素结构域(四连蛋白(Tetranectin));人 γ -晶体蛋白和人遍在蛋白(affilin);PDZ 结构域;人蛋白酶抑制剂的蝎毒素 kunitz 型结构域和纤连蛋白(adnectin);其已经历蛋白质工程改造以获得与除天然配体之外的配体结合。

[0042] CTLA-4(细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4)是主要在 CD4+T 细胞上表达的 CD28 家族受体。其细胞外结构域具有可变结构域样 Ig 折叠。可用异源序列取代对应于抗体 CDR 的环,以赋予不同的结合特性。工程改造为具有不同结合特异性的 CTLA-4 分子亦被称为 Evibody。进一步的详细资料参见 Journal of Immunological Methods 248(1-2), 31-45(2001)。

[0043] 脂质运载蛋白是转运小疏水分子例如类固醇、后胆色素类、类视黄醇和脂质的细胞外蛋白家族。它们具有刚性 β -折叠二级结构,且在圆锥结构开放末端有许多环,其可被工程改造以结合不同的靶标抗原。Anticalin 的大小介于 160-180 个氨基酸之间,源自

脂质运载蛋白。进一步的详细资料参见 *Biochim Biophys Acta* 1482:337-350 (2000), US7250297B1 和 US20070224633。

[0044] 亲和体是源自金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 蛋白 A 的支架,其可被工程改造以结合抗原。所述结构域由大约 58 个氨基酸的三螺旋束组成。已通过使表面残基随机化生成了文库。进一步的详细资料参见 *Protein Eng. Des. Sel.* 17,455-462 (2004) 和 EP1641818A1。

[0045] Avimer 是源自 A 结构域支架家族的多结构域蛋白。大约 35 个氨基酸的天然结构域采用明确的二硫键合结构。通过改组 A 结构域家族显示的天然变化产生多样性。进一步的详细资料参见 *Nature Biotechnology* 23(12),1556-1561 (2005) 和 *Expert Opinion on Investigational Drugs* 16(6),909-917 (2007 年 6 月)。

[0046] 运铁蛋白是单体血清转运糖蛋白。可通过在自由的表面环中插入肽序列来工程改造运铁蛋白以结合不同的靶标抗原。工程改造的运铁蛋白支架实例包括 Trans-body。进一步的详细资料参见 *J. Biol. Chem* 274,24066-24073 (1999)。

[0047] 设计的锚蛋白重复蛋白 (DARPin) 源自锚蛋白,所述锚蛋白为介导膜内在蛋白与细胞骨架连接的蛋白家族。单独的锚蛋白重复序列是由两个 α -螺旋和一个 β -转角组成的 33 个残基基序。可通过使在每一个重复序列的第一个 α -螺旋和 β -转角的残基随机化来对它们进行工程改造以结合不同的靶标抗原。可通过增加模块数量来增强它们的结合界面 (亲和力成熟方法)。进一步的详细资料参见 *J. Mol. Biol.* 332,489-503 (2003), *PNAS* 100(4),1700-1705 (2003) 和 *J. Mol. Biol.* 369,1015-1028 (2007) 和 US20040132028A1。

[0048] 纤连蛋白是将其工程改造成结合抗原的支架。Adnectin 由人纤连蛋白 III 型 (FN3) 的 15 个重复单位的第十个结构域的天然氨基酸序列骨架组成。可对 β -夹心 (β -sandwich) 一端的 3 个环进行工程改造以使 Adnectin 能特异性识别治疗靶标。进一步的详细资料参见 *Protein Eng. Des. Sel.* 18,435-444 (2005)、US20080139791、W02005056764 和 US6818418B1。

[0049] 肽适体是由恒定支架蛋白组成的组合识别分子,所述支架蛋白通常为硫氧还蛋白 (TrxA),其含有插入在活性位点的受约束的可变肽环。进一步的详细资料参见 *Expert Opin. Biol. Ther.* 5,783-797 (2005)。

[0050] 微体源自天然存在的长度为 25-50 个氨基酸的微生物蛋白,其含有 3-4 个半胱氨酸桥,微生物蛋白的实例包括 KalataB1 和食鱼螺毒素 (conotoxin) 和打结素 (knottin)。微生物蛋白具有可被工程改造以包含多至 25 个氨基酸而不影响微生物蛋白整体折叠的环。工程改造的打结素结构域进一步的详细资料参见 W02008098796。

[0051] 其它表位结合域包括一直用作支架以改造不同靶标抗原结合特性的蛋白质,包括在 *Handbook of Therapeutic Antibodies* (2007, Stefan Dubel 编辑) 第七章 - 非抗体支架 (Non-Antibody Scaffolds) 和 *Protein Science* 15:14-27 (2006) 中综述的人 γ -晶体蛋白和人遍在蛋白 (affilin)、人蛋白酶抑制剂的 kunitz 型结构域、Ras 结合蛋白 AF-6 的 PDZ 结构域、蝎毒素 (卡律蝎毒素)、C 型凝集素结构域 (四连蛋白)。本发明的表位结合域可源自这些备选蛋白质结构域中的任一种。

[0052] 本文所用术语“抗原结合位点”是指蛋白质上能够与抗原特异性结合的位点,其可以是单独的结构域,例如表位结合域,或其可以是配对的 VH/VL 结构域,如可在标准抗体上

所发现。在本发明的一些方面,单链 Fv(ScFv) 结构域可提供抗原结合位点。

[0053] 本文所用术语“mAbdAb”和“dAbmA”是指本发明的抗原结合蛋白。这两个术语可互换使用,并旨在具有与本文所用相同的含义。

[0054] 本文所用术语“抗原结合蛋白”是指抗体、抗体片段例如结构域抗体(dAb)、ScFv、Fab、FAb₂,和能够与 IL-13 结合的其它蛋白质构建体。抗原结合分子可包含至少一个 Ig 可变结构域,例如抗体、结构域抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、ScFv、双链抗体(diabody)、mAbdAb、亲和体、复共轭对配合物抗体(heteroconjugate antibody)或双特性抗体。在一个实施方案中,抗原结合分子是抗体。在另一实施方案中,抗原结合分子是 dAb,即免疫球蛋白单可变结构域例如 VH、VHH 或 VL,其独立于不同 V 区或结构域与抗原或表位特异性结合。抗原结合分子可能能够与两个靶标结合,即它们可为双靶向蛋白质。抗原结合分子可以是抗体和抗原结合片段(例如一种或多种结构域抗体和/或一种或多种与单克隆抗体连接的 ScFv)的组合。抗原结合分子也可包含非-Ig 结构域,例如作为选自以下的支架的衍生物的结构域:CTLA-4(Evibody);脂质运载蛋白;蛋白 A 衍生分子,例如蛋白 A 的 Z 结构域(亲和体,SpA)、A 结构域(Avimer/Maxibody);热休克蛋白,例如 GroEl 和 GroES;运铁蛋白(trans-body);锚蛋白重复蛋白(DARPin);肽适体;C 型凝集素结构域(四连蛋白);人 γ-晶体蛋白和人遍在蛋白(affilin);PDZ 结构域;人蛋白酶抑制剂的蝎毒素 kunitz 型结构域;和纤连蛋白(adnectin);其经受蛋白质工程改造以获得与 IL-13 结合。本文所用“抗原结合蛋白”能够拮抗和/或中和人 IL-13。另外,抗原结合蛋白可通过与 IL-13 结合并防止天然配体结合和/或激活受体来封阻 IL-13 活性。

[0055] 本文所用“IL-13 拮抗剂”,包括能够降低和或消除 IL-13 的至少一种活性的任何化合物。举例而言,IL-13 拮抗剂可与 IL-13 结合,该结合可直接降低或消除 IL-13 的活性,或可通过封阻至少一种配体结合受体来间接发挥作用。

[0056] 本文所用“IL-4 拮抗剂”,包括能够降低和或消除 IL-4 的至少一种活性的任何化合物。举例而言,IL-4 拮抗剂可与 IL-4 结合,该结合可直接降低或消除 IL-4 的活性,或可通过封阻至少一种配体结合受体来间接发挥作用。

[0057] 本文所用“IL-5 拮抗剂”,包括能够降低和或消除 IL-5 的至少一种活性的任何化合物。举例而言,IL-5 拮抗剂可与 IL-5 结合,该结合可直接降低或消除 IL-5 的活性,或可通过封阻至少一种配体结合受体来间接发挥作用。

[0058] 发明详述

[0059] 在一个实施方案中,本发明抗原结合蛋白包含含有选自以下的 CDRH3 和合适 CDRH1 及 CDRH2 的重链可变区:SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8 和 SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14 和 SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17 和 SEQ ID NO:18,所述重链可变区与含有合适 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 的轻链可变区配对,形成与人 IL-13 结合的抗原结合 Fv 单位。在一个实施方案中,本发明的抗原结合蛋白中和人 IL-13 的活性。

[0060] 在该实施方案的一方面,SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:60 或 SEQ ID NO:61 所提出的 CDRH1 和 SEQ ID NO:2 所提出的 CDRH2 也存在于重链可变区中。在该实施方案的另一方面,SEQ ID NO:19 所提出的 CDRH1、SEQ ID NO:20 所提出的 CDRL2 和 SEQ ID NO:21 所提出的 CDRL3 也存在于轻链可变区中。

[0061] 在另一方面,抗原结合蛋白以高亲和力与人 IL-13 结合,所述亲和力通过 Biacore 测量为 10nM 或更少,更特别的是 2nM 或更少,例如约 0.8nM-2nM、1nM 或更少,或 100pM 或更少,例如约 20pM- 约 100pM 或约 20pM- 约 80pM,或约 20pM- 约 60pM。在一个这样的实施方案中,这通过 Biacore 用被捕获到生物传感器芯片上的抗原结合蛋白来测量,例如如在实例 3 中所提出。

[0062] 可将本发明的重链可变区与轻链可变区,以常规免疫球蛋白的方式(例如人 IgG、IgA、IgM 等)或以任何其它与人 IL-13 结合的“抗体样”形式(例如单链 Fv、双链抗体、TandAb™ 等(备选“抗体”形式的概述参见 Holliger 和 Hudson, Nature Biotechnology, 2005, 第 23 卷,第 9 期,1126-1136))一起形成为允许与人 IL-13 结合的形式。

[0063] 本发明的抗原结合抗体源自具有如 SEQ ID NO :58 和 SEQ ID NO :59 所述的可变区的鼠抗体或其非鼠等同物,例如其大鼠、人、嵌合或人源化变体,例如,它们源自具有如 SEQ ID NO :22 和 SEQ ID NO :24 所述的重链和轻链的人源化抗体。

[0064] 本发明一方面提供抗原结合蛋白,例如结合人 IL-13 并包含 CDRH3 SIYDDYHYDDYYAMDY(SEQ ID NO :3) 变体的抗体,其中 CDRH3 在一个或多个以下位置被以下提出的备选氨基酸取代(使用 Kabat 编号):

[0065] a) 1 位 S95 被取代为色氨酸(W);

[0066] b) 2 位 I96 被取代为缬氨酸(V);

[0067] c) 3 位 Y97 被取代为苯丙氨酸(F);

[0068] d) 4 位 D98 被取代为谷氨酰胺(E);

[0069] e) 7 位 H100A 被取代为丙氨酸(A)、谷氨酸(E)、谷氨酰胺(Q)、精氨酸(R)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T) 或缬氨酸(V);和

[0070] f) 8 位 Y100B 被取代为丙氨酸(A)、异亮氨酸(I)、色氨酸(W) 或缬氨酸(V)。

[0071] 本发明另一方面提供抗原结合蛋白,例如结合人 IL-13 并包含 SEQ ID NO :3 所提出的 CDRH3 的抗体,其中 CDRH3 包含一种或多种以下取代:S95W、I96V、Y97F、D98E、H100A_A、H100A_E、H100A_Q、H100A_R、H100A_S、H100A_T、H100A_V、Y100B_A、Y100B_I、Y100B_W 和 Y100B_V。

[0072] 在一方面,本发明抗原结合蛋白例如本发明的抗体,包含选自以下提出的 CDRH3 序列:SEQ ID NO :4、SEQ ID NO :5、SEQ ID NO :6、SEQ ID NO :7、SEQ ID NO :8 和 SEQ ID NO :9、SEQ ID NO :10、SEQ ID NO :11、SEQ ID NO :12、SEQ ID NO :13、SEQ ID NO :14 和 SEQ ID NO :15、SEQ ID NO :16、SEQ ID NO :17 和 SEQ ID NO :18。所述抗原结合蛋白可进一步包含以下 CDR 序列:

[0073] CDRH1:选自 SEQ ID NO :1、60 和 61;

[0074] CDRH2:SEQ ID NO :2;

[0075] CDRL1:SEQ ID NO :19;

[0076] CDRL2:SEQ ID NO :20;和

[0077] CDRL3:SEQ ID NO :21。

[0078] 在一个实施方案中,所述抗原结合蛋白包含以下 CDR:

[0079] CDRH1:SEQ ID NO :1;

[0080] CDRH2:SEQ ID NO :2;

- [0081] CDRH3 :SEQ ID NO :18 ;
- [0082] CDRL1 :SEQ ID NO :19 ;
- [0083] CDRL2 :SEQ ID NO :20 ;和
- [0084] CDRL3 :SEQ ID NO :21。
- [0085] 在另一个实施方案中,所述抗原结合蛋白包含以下 CDR :
- [0086] CDRH1 :SEQ ID NO :1 ;
- [0087] CDRH2 :SEQ ID NO :2 ;
- [0088] CDRH3 :SEQ ID NO :17 ;
- [0089] CDRL1 :SEQ ID NO :19 ;
- [0090] CDRL2 :SEQ ID NO :20 ;和
- [0091] CDRL3 :SEQ ID NO :21。
- [0092] 在另一个实施方案中,所述抗原结合蛋白包含以下 CDR :
- [0093] CDRH1 :SEQ ID NO :1 ;
- [0094] CDRH2 :SEQ ID NO :2 ;
- [0095] CDRH3 :SEQ ID NO :16 ;
- [0096] CDRL1 :SEQ ID NO :19 ;
- [0097] CDRL2 :SEQ ID NO :20 ;和
- [0098] CDRL3 :SEQ ID NO :21。
- [0099] 在另一个实施方案中,所述抗原结合蛋白包含下述 CDR :
- [0100] CDRH1 :SEQ ID NO :1 ;
- [0101] CDRH2 :SEQ ID NO :2 ;
- [0102] CDRH3 :SEQ ID NO :15 ;
- [0103] CDRL1 :SEQ ID NO :19 ;
- [0104] CDRL2 :SEQ ID NO :20 ;和
- [0105] CDRL3 :SEQ ID NO :21。
- [0106] 在整个本说明书中,抗体序列的氨基酸残基根据 Kabat 方案编号。同样,除非另外指出(例如在 SEQ ID NO :60 和 61 中提出的 CDRH3),否则术语" CDR"、" CDRL1"、" CDRL2"、" CDRL3"、" CDRH1"、" CDRH2"、" CDRH3",遵照 Kabat 等所提出的 Kabat 编号系统;"Sequences of proteins of Immunological Interest"(免疫目标蛋白质的序列)NIH, 1987。
- [0107] 本发明另一方面提供抗原结合蛋白,例如人源化抗体或其抗原结合片段,其包含具有选自以下序列的重链和 SEQ ID NO :24 的轻链 :SEQ ID NO :26、SEQ ID NO :28、SEQ ID NO :30、SEQ ID NO :32、SEQ ID NO :34、SEQ ID NO :36、SEQ ID NO :38、SEQ ID NO :40、SEQ ID NO :42、SEQ ID NO :44、SEQ ID NO :46、SEQ ID NO :48、SEQ ID NO :50、SEQ ID NO :52、SEQ ID NO :54、SEQ ID NO :88、SEQ ID NO :89、SEQ ID NO :90 和 SEQ ID NO :91。
- [0108] 本发明提供抗原结合蛋白,例如人源化抗体或其抗原结合片段,其包含选自以下的重链 :SEQ ID NO :26、SEQ ID NO :28、SEQ ID NO :30、SEQ ID NO :32、SEQ ID NO :34、SEQ ID NO :36、SEQ ID NO :38、SEQ ID NO :40、SEQ ID NO :42、SEQ ID NO :44、SEQ ID NO :46、SEQ ID NO :48、SEQ ID NO :50、SEQ ID NO :52、SEQ ID NO :54、SEQ ID NO :88、SEQ ID NO :

89、SEQ ID NO :90。

[0109] 本发明还提供抗原结合蛋白,例如人源化抗体或其抗原结合片段,其包含选自 SEQ ID NO :108、SEQ ID NO :110、SEQ ID NO :112 和 SEQ ID NO :114 的轻链。

[0110] 本发明进一步提供抗原结合蛋白,例如人源化抗体或其抗原结合片段,其包含具有选自以下序列的重链和 SEQ ID NO :108、SEQ ID NO :110、SEQ ID NO :112 和 SEQ ID NO :114 的轻链:SEQ ID NO :26、SEQ ID NO :28、SEQ ID NO :30、SEQ ID NO :32、SEQ ID NO :34、SEQ ID NO :36、SEQ ID NO :38、SEQ ID NO :40、SEQ ID NO :42、SEQ ID NO :44、SEQ ID NO :46、SEQ ID NO :48、SEQ ID NO :50、SEQ ID NO :52、SEQ ID NO :54、SEQ ID NO :88、SEQ ID NO :89、SEQ ID NO :90 和 SEQ ID NO :91。

[0111] 在一个实施方案中,本发明抗原结合蛋白包括抗体,其含有选自以下的重链:SEQ ID NO :26、SEQ ID NO :28、SEQ ID NO :30、SEQ ID NO :32、SEQ ID NO :34、SEQ ID NO :36、SEQ ID NO :38、SEQ ID NO :40、SEQ ID NO :42、SEQ ID NO :44、SEQ ID NO :46、SEQ ID NO :48、SEQ ID NO :50、SEQ ID NO :52、SEQ ID NO :54、SEQ ID NO :88、SEQ ID NO :89、SEQ ID NO :90 和 SEQ ID NO :91;和选自以下的轻链:SEQ ID NO :24、SEQ ID NO :108、SEQ ID NO :110、SEQ ID NO :112 和 SEQ ID NO :114。

[0112] 在一个实施方案中,本发明抗原结合蛋白包含选自 SEQ ID NO :48、SEQ ID NO :50、SEQ ID NO :52 和 SEQ ID NO :54 的重链和选自 SEQ ID NO :24、SEQ ID NO :108、SEQ ID NO :110、SEQ ID NO :112 及 SEQ ID NO :114 的轻链,例如所述抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO :48 的重链和 SEQ ID NO :24 的轻链,或 SEQ ID NO :50 的重链和 SEQ ID NO :24 的轻链,或 SEQ ID NO :52 的重链和 SEQ ID NO :24 的轻链,或 SEQ ID NO :54 的重链和 SEQ ID NO :24 的轻链,或 SEQ ID NO :88 的重链和 SEQ ID NO :24 的轻链,或 SEQ ID NO :89 的重链和 SEQ ID NO :24 的轻链,或 SEQ ID NO :90 的重链和 SEQ ID NO :24 的轻链,或 SEQ ID NO :91 的重链和 SEQ ID NO :24 的轻链,或 SEQ ID NO :48 的重链和 SEQ ID NO :108 的轻链,或 SEQ ID NO :50 的重链和 SEQ ID NO :108 的轻链,或 SEQ ID NO :52 的重链和 SEQ ID NO :108 的轻链,或 SEQ ID NO :54 的重链和 SEQ ID NO :108 的轻链,或 SEQ ID NO :88 的重链和 SEQ ID NO :108 的轻链,或 SEQ ID NO :89 的重链和 SEQ ID NO :108 的轻链,或 SEQ ID NO :90 的重链和 SEQ ID NO :108 的轻链,或 SEQ ID NO :91 的重链和 SEQ ID NO :108 的轻链,或 SEQ ID NO :48 的重链和 SEQ ID NO :110 的轻链,或 SEQ ID NO :50 的重链和 SEQ ID NO :110 的轻链,或 SEQ ID NO :52 的重链和 SEQ ID NO :110 的轻链,或 SEQ ID NO :54 的重链和 SEQ ID NO :110 的轻链,或 SEQ ID NO :88 的重链和 SEQ ID NO :110 的轻链,或 SEQ ID NO :89 的重链和 SEQ ID NO :110 的轻链,或 SEQ ID NO :90 的重链和 SEQ ID NO :110 的轻链,或 SEQ ID NO :91 的重链和 SEQ ID NO :110 的轻链。

[0113] 在一个这样的实施方案中,本发明抗原结合蛋白包含选自 SEQ ID NO :48、SEQ ID NO :50、SEQ ID NO :52 和 SEQ ID NO :54 的重链和选自 SEQ ID NO :108 和 SEQ ID NO :110 的轻链,例如抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO :48 的重链和 SEQ ID NO :108 的轻链,或抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO :48 的重链和 SEQ ID NO :110 的轻链,或抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO :50 的重链和 SEQ ID NO :108 的轻链,或抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO :50 的重链和 SEQ ID NO :110 的轻链,或抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO :52 的重链和 SEQ ID NO :108 的轻链,或抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO :52 的重链和 SEQ ID NO :110 的轻链,或抗原结合蛋白包含

SEQ ID NO:54 的重链和 SEQ ID NO:108 的轻链,或抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO:54 的重链和 SEQ ID NO:110 的轻链。

[0114] 本发明的 IL-13 抗体可与 IL-4 和 / 或 IL-5 拮抗剂组合,所述拮抗剂为例如 IL-4 抗体或表位结合域,和 / 或 IL-5 抗体或表位结合域。这些可作为在同一时间给予的独立分子的混合物来给予,即共同给予,或彼此在 24 小时之内给予,例如彼此在 20 小时之内,或 15 小时之内,或 12 小时之内,或 10 小时之内,或 8 小时之内,或 6 小时之内,或 4 小时之内,或 2 小时之内,或 1 小时之内,或 30 分钟之内给予。

[0115] 在另一实施方案中,所述拮抗剂以能够与两种或更多种抗原结合的一个分子存在,例如,本发明提供包含本发明 IL-13 抗体的抗原结合蛋白,其能够与 IL-13 结合,还能够与 IL-4 结合,或还能够与 IL-5 结合,或还能够与 IL-4 及 IL-5 结合。

[0116] 在一个实施方案中,本发明抗原结合蛋白可以是多特异性抗体,其至少包含 CDRH3 并任选包含本发明 CDRH1、CDRH2、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 中的一种或多种,其能够与 IL-13 结合,还能够与 IL-4 或 IL-5 的一种或多种结合。在一个这样的实施方案中,提供包含 CDRH3 或本文所定义的抗原结合蛋白的多特异性抗体,其进一步包含能与 IL-4 或 IL-5 结合的抗原结合位点。

[0117] 本发明抗原结合蛋白的一个实例,是包含与对 IL-4 或 IL-5 具有特异性的一个或多个表位结合域连接的本文所定义的 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 的对 IL-13 特异的抗体,例如能够与 IL-13 和 IL-4 或 IL-13 和 IL-5 结合的双特异性抗原结合蛋白,或能够与 IL-13、IL-4 和 IL-5 结合的三特异性抗原结合蛋白。

[0118] 应该理解,任一种本文所述抗原结合蛋白可能能够同时与两种或更多种抗原结合,例如如通过用适当的测定法例如实施例 8 所述的测定法进行化学计量分析所测定的。

[0119] 本发明提供包含与一个或多个表位结合域连接的本发明 IL-13 抗体的抗原结合蛋白,例如,包含与能够与 IL-4 结合的表位结合域连接的本发明 IL-13 抗体的抗原结合蛋白,或包含与能够与 IL-5 结合的表位结合域连接的本发明 IL-13 抗体的抗原结合蛋白,或包含与能够与 IL-4 结合的第一表位结合域和能够与 IL-5 结合的第二表位结合域连接的本发明 IL-13 抗体的抗原结合蛋白。

[0120] 可将所述表位结合域连接到 IL-13 抗体重链的 c- 末端或 n- 末端,或 IL-13 抗体轻链的 c- 末端或 n- 末端。

[0121] 可通过使用接头让本发明抗体与表位结合域连接。合适接头实例包括可为以下长度的氨基酸序列:1 个氨基酸-150 个氨基酸,或 1 个氨基酸-140 个氨基酸,例如 1 个氨基酸-130 个氨基酸,或 1-120 个氨基酸,或 1-80 个氨基酸,或 1-50 个氨基酸,或 1-20 个氨基酸,或 1-10 个氨基酸,或 5-18 个氨基酸。所述序列可具有自己的三级结构,例如,本发明接头可包含单可变结构域。一个实施方案中的接头的大小与单可变结构域相等。合适的接头的大小可为 1-20 埃,例如小于 15 埃,或小于 10 埃,或小于 5 埃。

[0122] 在本发明的一个实施方案中,至少一个表位结合域直接用接头与 IL-13 抗体连接,所述接头包含 1-150 个氨基酸,例如 1-20 个氨基酸,例如 1-10 个氨基酸。

[0123] 所述接头可选自 SEQ ID NO:82-87、92-93 所提出接头中的任意一种,或多种所述接头。

[0124] 本发明抗原结合蛋白使用的接头可单独包含或除其它接头之外包含一套或

多套 GS 残基,例如‘GSTVAAPS’(SEQ ID NO:92)或‘TVAAPSGS’(SEQ ID NO:87)或‘GSTVAAPSGS’(SEQ ID NO:93)。在一个实施方案中,接头包含 SEQ ID NO:83。

[0125] 在一个实施方案中,表位结合域通过‘(PAS)_n(GS)_m’接头与 IL-13 抗体连接。在另一个实施方案中,表位结合域通过‘(GGGGS)_n(GS)_m’接头与 IL-13 抗体连接。在另一个实施方案中,表位结合域通过‘(TVAAPS)_n(GS)_m’接头与 IL-13 抗体连接。在另一个实施方案中,表位结合域通过‘(GS)_m(TVAAPSGS)_n’接头与 IL-13 抗体连接。在另一个实施方案中,表位结合域通过‘(PAVPPP)_n(GS)_m’接头与 IL-13 抗体连接。在另一个实施方案中,表位结合域通过‘(TVSDVP)_n(GS)_m’接头与 IL-13 抗体连接。在另一个实施方案中,表位结合域通过‘(TGLDSP)_n(GS)_m’接头与 IL-13 抗体连接。在所有这些实施方案中,n = 1-10,m = 0-4。

[0126] 所述接头实例包括:(PAS)_n(GS)_m,其中 n = 1,m = 1;(PAS)_n(GS)_m,其中 n = 2,m = 1;(PAS)_n(GS)_m,其中 n = 3,m = 1;(PAS)_n(GS)_m,其中 n = 4,m = 1;(PAS)_n(GS)_m,其中 n = 2,m = 0;(PAS)_n(GS)_m,其中 n = 3,m = 0;(PAS)_n(GS)_m,其中 n = 4,m = 0。

[0127] 所述接头实例包括:(GGGGS)_n(GS)_m,其中 n = 1,m = 1;(GGGGS)_n(GS)_m,其中 n = 2,m = 1;(GGGGS)_n(GS)_m,其中 n = 3,m = 1;(GGGGS)_n(GS)_m,其中 n = 4,m = 1;(GGGGS)_n(GS)_m,其中 n = 2,m = 0;(GGGGS)_n(GS)_m,其中 n = 3,m = 0;(GGGGS)_n(GS)_m,其中 n = 4,m = 0。

[0128] 所述接头实例包括:(TVAAPS)_n(GS)_m,其中 n = 1,m = 1(SEQ ID NO:87);(TVAAPS)_n(GS)_m,其中 n = 2,m = 1(SEQ ID NO:145);(TVAAPS)_n(GS)_m,其中 n = 3,m = 1(SEQ ID NO:146);(TVAAPS)_n(GS)_m,其中 n = 4,m = 1;(TVAAPS)_n(GS)_m,其中 n = 2,m = 0;(TVAAPS)_n(GS)_m,其中 n = 3,m = 0;(TVAAPS)_n(GS)_m,其中 n = 4,m = 0。

[0129] 所述接头实例包括:(GS)_m(TVAAPSGS)_n,其中 n = 1,m = 1(SEQ ID NO:139);(GS)_m(TVAAPSGS)_n,其中 n = 2,m = 1(SEQ ID NO:140);(GS)_m(TVAAPSGS)_n,其中 n = 3,m = 1(SEQ ID NO:141);或(GS)_m(TVAAPSGS)_n,其中 n = 4,m = 1(SEQ ID NO:142);(GS)_m(TVAAPSGS)_n,其中 n = 5,m = 1(SEQ ID NO:143);(GS)_m(TVAAPSGS)_n,其中 n = 6,m = 1(SEQ ID NO:144);(GS)_m(TVAAPSGS)_n,其中 n = 1,m = 0(SEQ ID NO:87);(GS)_m(TVAAPSGS)_n,其中 n = 2,m = 10;(GS)_m(TVAAPSGS)_n,其中 n = 3,m = 0;或(GS)_m(TVAAPSGS)_n,其中 n = 0。

[0130] 所述接头实例包括:(PAVPPP)_n(GS)_m,其中 n = 1,m = 1;(PAVPPP)_n(GS)_m,其中 n = 2,m = 1(SEQ ID NO:65);(PAVPPP)_n(GS)_m,其中 n = 3,m = 1;(PAVPPP)_n(GS)_m,其中 n = 4,m = 1;(PAVPPP)_n(GS)_m,其中 n = 2,m = 0;(PAVPPP)_n(GS)_m,其中 n = 3,m = 0;(PAVPPP)_n(GS)_m,其中 n = 4,m = 0。

[0131] 所述接头实例包括:(TVSDVP)_n(GS)_m,其中 n = 1,m = 1(SEQ ID NO:67);(TVSDVP)_n(GS)_m,其中 n = 2,m = 1;(TVSDVP)_n(GS)_m,其中 n = 3,m = 1;(TVSDVP)_n(GS)_m,其中 n = 4,m = 1;(TVSDVP)_n(GS)_m,其中 n = 2,m = 0;(TVSDVP)_n(GS)_m,其中 n = 3,m = 0;(TVSDVP)_n(GS)_m,其中 n = 4,m = 0。

[0132] 所述接头实例包括:(TGLDSP)_n(GS)_m,其中 n = 1,m = 1;(TGLDSP)_n(GS)_m,其中 n = 2,m = 1;(TGLDSP)_n(GS)_m,其中 n = 3,m = 1;(TGLDSP)_n(GS)_m,其中 n = 4,m = 1;(TGLDSP)_n(GS)_m,其中 n = 2,m = 0;(TGLDSP)_n(GS)_m,其中 n = 3,m = 0;(TGLDSP)_n(GS)_m,其中 n = 4,m = 0。

[0133] 在另一实施方案中,表位结合域与 IL-13 抗体之间没有接头。在另一实施方案中,表位结合域通过‘TVAAPS’(SEQ ID NO:83)接头与 IL-13 抗体连接。在另一实施方案

中,表位结合域通过‘TVAAPSGS’(SEQ ID NO:87)接头与 IL-13 抗体连接。在另一实施方案中,表位结合域通过‘GS’接头与 IL-13 抗体连接。在另一实施方案中,表位结合域通过‘ASTKGPT’(SEQ ID NO:84)接头与 IL-13 抗体连接。

[0134] 本发明所用的表位结合域是独立于不同 V 区或结构域与抗原或表位特异性结合的结构域,其可以是结构域抗体,或可以是非免疫球蛋白结构域,例如作为选自以下的支架的衍生物的结构域:CTLA-4(Evibody);脂质运载蛋白;蛋白 A 衍生分子,例如蛋白 A 的 Z 结构域(亲和体,SpA)、A 结构域(Avimer/Maxibody);热休克蛋白,例如 GroEl 和 GroES;运铁蛋白(trans-body);锚蛋白重复蛋白(DARPin);肽适体;C 型凝集素结构域(四连蛋白);人 γ -晶体蛋白和人遍在蛋白(affilin);PDZ 结构域;人蛋白酶抑制剂的蝎毒素 kunitz 型结构域和纤连蛋白(adnectin);其经历蛋白质工程改造以获得与除天然配体之外的配体结合。在一个实施方案中,其可以是结构域抗体或其它合适的结构域,例如选自 CTLA-4、脂质运载蛋白、SpA、亲和体、Avimer、GroEl、运铁蛋白、GroES 和纤连蛋白的结构域。在一个实施方案中,其可选自免疫球蛋白单可变结构域、亲和体、锚蛋白重复蛋白(DARPin)或 adnectin。在另一个实施方案中,其可选自亲和体、锚蛋白重复蛋白(DARPin)或 adnectin。在另一实施方案中,其可以是结构域抗体,例如选自人、骆驼(纳米抗体)或鲨鱼(NARV)结构域抗体的结构域抗体。

[0135] 所述抗原结合蛋白的实例包括具有表位结合域的本发明的 IL-13 抗体,所述表位结合域为与重链 c-末端或 n-末端或者 c-末端连接的 IL-4 拮抗剂。实例包括包含以下提出的重链序列和 SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:112 或 SEQ ID NO:114 所提出的轻链序列的抗原结合蛋白:SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:106 或 SEQ ID NO:117-138,其中重链和轻链中的一个或两个都进一步包含能够拮抗 IL-4 的一个或多个表位结合域,例如能够与 IL-4 结合的单可变结构域。所述表位结合域可选自 SEQ ID NO:78-81 和 94 所提出的表位结合域。

[0136] 在一个实施方案中,本发明的抗原结合构建体包含 SEQ ID NO:62 的重链序列和 SEQ ID NO:24 的轻链序列,或 SEQ ID NO:64 的重链序列和 SEQ ID NO:24 的轻链序列,或 SEQ ID NO:66 的重链序列和 SEQ ID NO:24 的轻链序列,或 SEQ ID NO:68 的重链序列和 SEQ ID NO:24 的轻链序列,或 SEQ ID NO:70 的重链序列和 SEQ ID NO:24 的轻链序列,或 SEQ ID NO:72 的重链序列和 SEQ ID NO:24 的轻链序列,或 SEQ ID NO:74 的重链序列和 SEQ ID NO:24 的轻链序列,或 SEQ ID NO:76 的重链序列和 SEQ ID NO:24 的轻链序列。

[0137] 在一个实施方案中,本发明的抗原结合构建体包含 SEQ ID NO:94 的重链序列和 SEQ ID NO:24 的轻链序列,或 SEQ ID NO:96 的重链序列和 SEQ ID NO:24 的轻链序列,或 SEQ ID NO:98 的重链序列和 SEQ ID NO:24 的轻链序列,或 SEQ ID NO:100 的重链序列和 SEQ ID NO:24 的轻链序列,或 SEQ ID NO:102 的重链序列和 SEQ ID NO:24 的轻链序列,或 SEQ ID NO:104 的重链序列和 SEQ ID NO:24 的轻链序列,或 SEQ ID NO:106 的重链序列和 SEQ ID NO:24 的轻链序列。

[0138] 在一个实施方案中,本发明的抗原结合构建体包含 SEQ ID NO:62 的重链序列和

SEQ ID NO:108 的轻链序列,或 SEQ ID NO:64 的重链序列和 SEQ ID NO:108 的轻链序列,或 SEQ ID NO:66 的重链序列和 SEQ ID NO:108 的轻链序列,或 SEQ ID NO:68 的重链序列和 SEQ ID NO:108 的轻链序列,或 SEQ ID NO:70 的重链序列和 SEQ ID NO:108 的轻链序列,或 SEQ ID NO:72 的重链序列和 SEQ ID NO:108 的轻链序列,或 SEQ ID NO:74 的重链序列和 SEQ ID NO:108 的轻链序列,或 SEQ ID NO:76 的重链序列和 SEQ ID NO:108 的轻链序列,SEQ ID NO:62 的重链序列和 SEQ ID NO:110 的轻链序列,或 SEQ ID NO:64 的重链序列和 SEQ ID NO:110 的轻链序列,或 SEQ ID NO:66 的重链序列和 SEQ ID NO:110 的轻链序列,或 SEQ ID NO:68 的重链序列和 SEQ ID NO:110 的轻链序列,或 SEQ ID NO:70 的重链序列和 SEQ ID NO:110 的轻链序列,或 SEQ ID NO:72 的重链序列和 SEQ ID NO:110 的轻链序列,或 SEQ ID NO:74 的重链序列和 SEQ ID NO:110 的轻链序列,或 SEQ ID NO:76 的重链序列和 SEQ ID NO:110 的轻链序列。

[0139] 在一个实施方案中,本发明的抗原结合构建体包含 SEQ ID NO:96 的重链序列和 SEQ ID NO:108 的轻链序列,或 SEQ ID NO:98 的重链序列和 SEQ ID NO:108 的轻链序列,或 SEQ ID NO:100 的重链序列和 SEQ ID NO:108 的轻链序列,或 SEQ ID NO:102 的重链序列和 SEQ ID NO:108 的轻链序列,或 SEQ ID NO:104 的重链序列和 SEQ ID NO:108 的轻链序列,或 SEQ ID NO:106 的重链序列和 SEQ ID NO:108 的轻链序列,或 SEQ ID NO:96 的重链序列和 SEQ ID NO:110 的轻链序列,或 SEQ ID NO:98 的重链序列和 SEQ ID NO:110 的轻链序列,或 SEQ ID NO:100 的重链序列和 SEQ ID NO:110 的轻链序列,或 SEQ ID NO:102 的重链序列和 SEQ ID NO:110 的轻链序列,或 SEQ ID NO:104 的重链序列和 SEQ ID NO:110 的轻链序列,或 SEQ ID NO:106 的重链序列和 SEQ ID NO:110 的轻链序列。

[0140] 在一个实施方案中,IL-13 抗体重链选自 SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52 和 SEQ ID NO:54 所提出的重链。在另一个实施方案中,所述重链选自 SEQ ID NO:88-91、SEQ ID NO:96-106 和 SEQ ID NO:117-138 所提出的重链。在一个这样的实施方案中,所述重链选自 SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:104 和 SEQ ID NO:106。

[0141] 在一个实施方案中,抗原结合蛋白包含与表位结合域连接的抗 IL-13 抗体,所述表位结合域为 IL-5 拮抗剂,其中抗 IL-13 抗体包含选自 SEQ ID NO:3-18(例如 SEQ ID NO:15-18) 所提出的那些的 CDRH3 和 SEQ ID NO:24 的轻链序列。

[0142] 实例包括包含 SEQ ID NO:26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52 或 54 所提出的重链序列和 SEQ ID NO:24 所提出的轻链序列的抗原结合蛋白,其中重链和轻链中的一个或两个都进一步包含能够拮抗 IL-5 的一个或多个表位结合域,例如能够结合 IL-5 的免疫球蛋白单可变结构域。

[0143] 在又一实施方案中,抗原结合蛋白包含 SEQ ID NO:26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52 或 54 所提出的重链序列和 SEQ ID NO:24 所提出的轻链序列,其中重链和轻链中的一个或两个都进一步包含能够拮抗 IL-4 的一个或多个表位结合域(例如能够结合 IL-4 的免疫球蛋白单可变结构域),和能够拮抗 IL-5 的一个或多个表位结合域(例如能够结合 IL-5 的免疫球蛋白单可变结构域)。

[0144] 在一个实施方案中,本发明的抗原结合蛋白包含能够与人血清白蛋白结合的至少一个表位结合域。

[0145] 在一个实施方案中,至少有 3 个抗原结合位点,例如有 4 或 5 或 6 或 8 或 10 个抗原结合位点,抗原结合蛋白能够结合至少 3 或 4 或 5 或 6 或 8 或 10 种抗原,例如其能够同时结合 3 或 4 或 5 或 6 或 8 或 10 种抗原。

[0146] 在一个实施方案中,第一表位结合域与蛋白支架连接,第二表位结合域与第一表位结合域连接,例如,当蛋白支架是 IgG 支架时,第一表位结合域可与 IgG 支架重链的 c- 末端连接,所述表位结合域可以在其 c- 末端与第二表位结合域连接,或例如第一表位结合域可与 IgG 支架轻链的 c- 末端连接,所述第一表位结合域可进一步在其 c- 末端与第二表位结合域连接,或例如第一表位结合域可与 IgG 支架轻链的 n- 末端连接,所述第一表位结合域可进一步在其 n- 末端与第二表位结合域连接,或例如第一表位结合域可与 IgG 支架重链的 n- 末端连接,所述第一表位结合域可进一步在其 n- 末端与第二表位结合域连接。

[0147] 当表位结合域为结构域抗体时,一些结构域抗体可适于支架内的特定位置。

[0148] 本发明使用的免疫球蛋白单可变结构域可在 IL-13mAb 重链和 / 或轻链的 C- 末端连接。另外,一些免疫球蛋白单可变结构域可与常规抗体重链和轻链两者的 C- 末端连接。

[0149] 在其中免疫球蛋白单可变结构域的 N- 末端与抗体恒定结构域 (C_H3 或 CL) 融合的构建体中,肽接头可有助于免疫球蛋白单可变结构域与抗原结合。实际上,dAb 的 N- 末端定位于靠近参与抗原结合活性的 CDR 的位置。因此,短肽接头作为表位结合域和抗体恒定结构域之间的间隔基起作用,这可使得 dAb CDR 更容易接触到抗原,因此可以高亲和力结合。

[0150] 免疫球蛋白单可变结构域与 IgG 连接的环境将视它们所融合的抗体链而变化:

[0151] 当在抗体轻链的 C- 末端融合时,预期每个免疫球蛋白单可变结构域定位于抗体铰链和 Fc 部分的附近。可能的是,所述免疫球蛋白单可变结构域的位于彼此远离的位置。在常规抗体中,Fab 片段间的角度和每个 Fab 片段与 Fc 部分之间的角度可非常显著地变化。可能的是,对于 mAbdAb, Fab 片段间的角度没有很大程度的差异,同时对于每个 Fab 片段与 Fc 部分之间的角度,可观察到一些角度限制。

[0152] 如果在抗体重链的 C- 末端融合,预期每个免疫球蛋白单可变结构域定位于 Fc 部分的 C_H3 结构域的附近。不期望这影响 Fc 与 Fc 受体 (例如 Fc γ RI、II、III 和 FcRn) 的结合特性,因为这些受体衔接 C_H2 结构域 (对于 Fc γ RI、II 和 III 类受体),或衔接 C_H2 和 C_H3 结构域之间的铰链 (例如 FcRn 受体)。这类抗原结合蛋白的另一特征是,期望两个免疫球蛋白单可变结构域在空间上相互接近,假如通过提供恰当的接头来提供柔性,这些免疫球蛋白单可变结构域甚至可形成同二聚物质,因此拓展 Fc 部分的“拉链”四级结构,这可增加构建体的稳定性。

[0153] 这种结构上的考虑可有助于选择最适位置来将表位结合域 (例如免疫球蛋白单可变结构域) 连接到抗体上。

[0154] 抗原的大小、其定位 (在血液中或在细胞表面)、其四级结构 (单体或多聚体) 可以变化。常规抗体由于存在铰链区而天然设计成起衔接头构建体作用,其中 Fab 片段末端的两个抗原结合位点的方向可以在很大程度上变化,因此适应抗原的分子特征及其环境。相比之下,与没有铰链区的抗体连接的免疫球蛋白单可变结构域,可直接或间接地具有较少的结构柔性。

[0155] 了解免疫球蛋白单可变结构域处的溶液状态和结合方式也是有益的。累积的证据显示,体外人 dAb 可主要以单体、同二聚体或多聚体形式存在于溶液中 (Reiter 等

(1999) J Mol Biol 290, 第 685-698 页 ;Ewert 等 (2003) J Mol Biol 325, 第 531-553 页 ; Jespers 等 (2004) J Mol Biol 337, 第 893-903 ;Jespers 等 (2004) Nat Biotechnol 22, 第 1161-1165 页 ;Martin 等 (1997) Protein Eng. 10, 第 607-614 页 ;Sepulveda 等 (2003) J Mol Biol 333, 第 355-365 页)。这完全使人想起体内观察到的 Ig 结构域的多聚体化事件 (multimerisation event), 例如 Bence-Jones 蛋白 (其为免疫球蛋白轻链的二聚体 (Epp 等 (1975) Biochemistry 14, 第 4943-4952 页 ;Huan 等 (1994) Biochemistry 33, 第 14848-14857 页 ;Huang 等 (1997) Mol Immunol 34, 第 1291-1301 页) 和淀粉状纤维 (James 等 (2007) J Mol Biol. 367 :603-8)。

[0156] 例如, 可能需要的是, 将在溶液中趋向二聚化的 dAb 与 Fc 部分的 C- 末端连接, 优选与轻链的 C- 末端连接, 因为在本发明抗原结合蛋白的环境下, 与 Fc 的 C- 末端连接将允许那些 dAb 二聚化。

[0157] 本发明的抗原结合蛋白可包含对单一抗原特异的抗原结合位点, 或可具有对两种或更多种抗原或对单一抗原上的两个或更多个表位特异的抗原结合位点, 或可有这样的抗原结合位点, 其中每个抗原结合位点对相同或不同抗原上的不同表位具有特异性。

[0158] 本发明的抗原结合蛋白可包含本发明重链可变区和轻链可变区, 可将所述可变区安排到天然抗体或其功能片段或等同物的结构中。因此, 本发明抗原结合蛋白当与恰当的轻链配对时, 可包含安排到全长抗体、其 (Fab')₂ 片段、Fab 片段或等同物 (例如 scFv、双链抗体 (biodody)、三链抗体或四链抗体、Tandabs 等) 中的本发明的 VH 区。抗体可以是 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 ;或 IgM ;IgA、IgE 或 IgD ;或其修饰变体。抗体重链的恒定结构域可相应选择。轻链恒定结构域可以是 κ 或 λ 恒定结构域。此外, 抗原结合蛋白可包含所有类别的修饰, 例如 IgG 二聚体、不再结合 Fc 受体或介导 C1q 结合的 Fc 突变体。抗原结合蛋白还可以是 W086/01533 中所述类型的嵌合抗体, 其包含抗原结合区和非免疫球蛋白区。

[0159] 根据所需的任何功能来选择恒定区。IgG1 可通过与补体的结合来显示溶胞能力和 / 或介导 ADCC (抗体依赖性细胞毒性)。如果需要非细胞毒性封闭抗体, 可使用 IgG4。然而, IgG4 抗体在生产中可显示不稳定性, 因此, 一种备选是修饰通常更稳定的 IgG1 方法。推荐的修饰在 EP0307434 中阐述, 例如在 235 和 237 位置上的突变。因此, 本发明提供抗原结合蛋白的溶胞或非溶胞形式, 例如本发明的抗体。

[0160] 在某些形式中, 本发明抗体是具有任一种本文所述重链可变区的全长 (例如 H2L2 四聚体) 溶胞或非溶胞 IgG1 抗体。在又一方面, 本发明提供编码本文所述轻链和重链可变区的多核苷酸。

[0161] 在本发明的一个实施方案中, 抗原结合位点以通过 Biacore™ 测定的对每种抗原至少约 1mM 的 Kd 与抗原结合, 例如至少约 10nM、至少约 1nM、至少约 500pM、至少约 200pM、至少约 100pM 或至少约 50pM 的 Kd。

[0162] 在本发明的一个实施方案中, 抗原结合位点以通过 Biacore™ 测定的对每种抗原至少约 1mM 的 Kd 与抗原结合, 例如至少约 10nM、至少约 1nM、至少约 500pM、至少约 200pM、至少约 100pM 或至少约 50pM 的 Kd。

[0163] 在一个实施方案中, 本发明提供这样的抗原结合蛋白, 其通过 Biacore™ 测定对人 IL-13 具有的亲和力为包含 SEQ ID NO :22 所提出的重链序列和 SEQ ID NO :24 所提出的轻链序列的抗 IL-13 抗体的至少 2 倍、或至少 4 倍、或至少 6 倍、或至少 8 倍、或至少 10 倍。

[0164] 贯穿本说明书使用的与本发明抗原结合蛋白有关的术语“中和”及其语法上的变化,意指在本发明抗原结合蛋白存在下,与不存在所述抗原结合蛋白时比较,IL-13 的生物活性被全部或部分地降低。中和作用可能是由于但不限于以下一种或多种:封阻配体结合,防止配体激活受体,下调 IL-13 受体或影响效应物功能。可用几种方法测定中和作用的水平,例如通过使用以下实施例所提出的测定,例如可如实施例 4 所述进行的 TF1 测定。在该测定中,IL-13、IL-4 或这两种细胞因子的中和是通过在中和抗原结合蛋白存在下评估 TF1 细胞增殖的抑制来测量的。

[0165] 评估中和作用的其它方法,例如通过评估在中和抗原结合蛋白存在下 IL-13 与其受体之间减少的结合为本领域已知的,包括例如 Biacore 测定。

[0166] 本发明备选方面提供具有与本文例示的抗体至少基本上等同的中和活性的抗原结合蛋白,例如,在可如实施例 4 所述实施的 TF1 细胞增殖测定中保留 A1Y100BA1aL1、A1Y100BI1eL1、A1Y100BTrpL1 或 A1Y100BValL1 中和活性的抗原结合蛋白。

[0167] 可通过用包含本发明抗原结合蛋白编码序列的表达载体转染宿主细胞产生所述抗原结合蛋白,例如本发明抗体。通过将这些抗原结合蛋白编码序列置于与能够控制在宿主细胞中的复制及表达和 / 或自宿主细胞分泌的常规调控序列可操作地关联,来产生表达载体或重组质粒。调控序列包括启动子序列,例如 CMV 启动子,和可源自其它已知抗体的信号序列。同样,可产生具有编码互补抗原结合蛋白轻链或重链的 DNA 序列的第二表达载体。在某些实施方案中,该第二表达载体与第一表达载体是相同的,除非考虑编码序列和选择标记,由此尽可能确保每个多肽链被功能性表达。或者,抗原结合蛋白的重链和轻链编码序列可位于单个载体上。

[0168] 通过常规技术用第一和第二载体二者共转染(或只是通过单一载体转染)所选择的宿主细胞,以产生包含重组或合成轻链和重链二者的本发明转染宿主细胞。然后通过常规技术培养转染细胞以生产本发明的工程改造的抗原结合蛋白。通过合适测定例如 ELISA 或 RIA,从培养物筛选包括重组重链和 / 轻链二者的缔合物的抗原结合蛋白。可采用类似的常规技术来构建其它抗原结合蛋白。

[0169] 可由本领域技术人员选择适于本发明方法和本发明组合物构建采用的克隆和亚克隆步骤的载体。例如,可使用常规的 pUC 系列克隆载体。pUC19 载体是一种可自供应商购得的商用载体,供应商为例如 Amersham(Buckinghamshire,英国)或 Pharmacia(Uppsala,瑞典)。另外,任何能够容易地复制、具有充足的克隆位点和选择基因(例如抗生素抗性)和易于操作的载体可用于克隆。因此,克隆载体的选择不是本发明的限制因素。

[0170] 还可将表达载体表征为适于扩大异源 DNA 序列表达的基因,例如哺乳动物二氢叶酸还原酶基因(DHFR)。其它载体序列包括多聚 A 信号序列,例如来自牛生长激素(BGH)和 β -球蛋白启动子序列(betaglopro)的多聚 A 信号序列。可通过本领域技术人员熟知的技术合成本文有用的表达载体。

[0171] 所述载体的组成元件例如复制子、选择基因、增强子、启动子、信号序列等等,可由商业或天然来源获得,或通过用于指导在所选择的宿主中表达和 / 或分泌重组 DNA 产物的已知程序合成。本领域已知其许多类型用于哺乳动物、细菌、昆虫、酵母和真菌表达的其它合适表达载体也可选择用于此目的。

[0172] 本发明还包括用含有本发明抗原结合蛋白编码序列的重组质粒转染的细胞系。用

于这些克隆载体的克隆和其它操作的宿主细胞也是常规的。然而,来自大肠杆菌不同菌株的细胞可用于克隆载体的复制和本发明抗原结合蛋白构建的其它步骤。

[0173] 用于表达本发明抗原结合蛋白的合适宿主细胞或细胞系包括诸如 NS0、Sp2/0、CHO(例如 DG44)、COS、HEK、成纤维细胞(例如 3T3)和骨髓瘤细胞等哺乳动物细胞,例如抗原结合蛋白可在 CHO 或骨髓瘤细胞中表达。可使用人细胞,如此使分子能够以人糖基化模式被修饰。或者,可采用其它真核细胞系。适当的哺乳动物宿主细胞的选择及用于转化、培养、扩繁、筛选及产物生产和纯化的方法为本领域所知。参见例如以上引用的 Sambrook 等。

[0174] 可证明细菌细胞可用作适于表达本发明的重组 Fab 或其它实施方案的宿主细胞(参见例如 Plückthun, A., Immunol. Rev., 130 :151-188(1992))。然而,由于细菌细胞中表达的蛋白趋于呈解折叠的或不正确折叠的形式或呈非糖基化形式,将不得不针对抗原结合能力的保留筛选细菌细胞中产生的任何重组 Fab。如果细菌细胞表达的分子以正确的折叠形式产生,那么所述细菌细胞将是理想的宿主,或在备选实施方案中所述分子可在细菌细胞中表达,然后重新折叠。例如,用于表达的大肠杆菌的各种菌株作为宿主细胞是生物技术领域中众所周知的。本方法也可采用枯草芽孢杆菌 (*B. subtilis*)、链霉菌 (*Streptomyces*)、其它芽孢杆菌等的不同菌株。

[0175] 若需要,本领域技术人员所知的酵母细胞株以及昆虫细胞例如果蝇和鳞翅目及病毒表达系统,也可用作宿主细胞。参见例如 Miller 等, *Genetic Engineering*, 8 :277-298, Plenum Press(1986) 及其中引用的参考文献。

[0176] 可通过其构建载体的一般方法、产生本发明宿主细胞所需要的转染方法和从所述宿主细胞产生本发明抗原结合蛋白必需的培养方法,可以全部是常规技术。本发明培养方法通常是无血清培养方法,通常通过无血清悬浮培养细胞。同样地,一旦产生本发明抗原结合蛋白,可将其按照本领域标准程序从细胞培养内含物纯化出,所述标准程序包括硫酸铵沉淀、亲和层析柱、柱色谱、凝胶电泳等。这类技术在本领域技术范围内,不限定本发明。例如,改变的抗体的制备阐述于 WO 99/58679 和 WO 96/16990 中。

[0177] 表达抗原结合蛋白的再一方法可利用在转基因动物中的表达,例如在美国专利号 4,873,316 中所述。这涉及利用动物酪蛋白启动子的表达系统,该启动子当转基因掺入到哺乳动物中时,允许雌性在其奶中产生所期需的重组蛋白。

[0178] 本发明的另一方面提供生产本发明抗体的方法,所述方法包括培养用编码本发明抗体轻链和 / 或重链的载体转化或转染的宿主细胞和回收由此产生的抗体的步骤。

[0179] 本发明提供生产本发明抗 IL-13 抗体的方法,所述抗 IL-13 抗体与人 IL-13 结合并中和其活性,所述方法包括以下步骤:

[0180] (a) 提供编码抗体重链的第一载体;

[0181] (b) 提供编码抗体轻链的第二载体;

[0182] (c) 用所述第一和第二载体转化哺乳动物宿主细胞(例如 CHO);

[0183] (d) 在有助于从所述宿主细胞分泌抗体至所述培养基中的条件下培养步骤 (c) 的宿主细胞;

[0184] (e) 回收步骤 (d) 的分泌抗体。

[0185] 抗体一旦通过所需方法表达,就要通过利用适当的测定检查其体外活性。采用目前常规 ELISA 测定形式来定性和定量评估抗体与 IL-13 的结合。另外,亦可使用其它体外

测定来确证中和效率,随后进行人临床研究以评价抗体在纵使有惯常清除机制的情况下在体内的持续性。

[0186] 治疗的剂量和持续时间涉及本发明的分子在人体循环中的相对持续时间,可由本领域技术人员视治疗的病况和患者的一般健康状况来调整。设想可能需要在长时间(例如 4 到 6 个月)内重复给药(例如每周一次或每两周一次)以实现最大疗效。

[0187] 本发明治疗剂的给药方式可以是将药物递送给宿主的任何合适途径。本发明的抗原结合蛋白和药物组合物特别可用于胃肠外给药,即皮下(s. c.)、鞘内、腹膜内、肌肉内(i. m.)、静脉内(i. v.)或鼻内。

[0188] 可将本发明的治疗剂制备为药物组合物,其含有在药学上可接受载体中的作为活性组分的有效量的本发明抗原结合蛋白。在一个实施方案中,本发明的预防剂是呈注射备用形式的含有抗原结合蛋白的水性混悬液或溶液。在一个实施方案中,所述混悬液或溶液缓冲到生理 pH。在一个实施方案中,用于胃肠外给予的组合物包含本发明抗原结合蛋白溶液或其溶于药学上可接受载体的混合物。在一个实施方案中,载体为水性载体。可采用多种水性载体,例如 0.9%的盐水、0.3%的氨基乙酸等等。这些溶液可制成无菌,并通常无微粒子。这些溶液可通过常规、熟知的灭菌技术(例如过滤)进行灭菌。组合物可根据需要含有药学上可接受的辅助物,以接近生理条件,所述辅助物例如 pH 调节剂和缓冲剂等。本发明抗原结合蛋白在这类药物制剂中的浓度可在很大程度上变化,即从低于约 0.5%、通常为或至少约 1%到差不多约 15%或 20%重量,并按照所选择的特定给药方式主要基于液体体积、黏性等来选择。

[0189] 因此,可制备用于肌肉注射的本发明药物组合物,以含有约 1mL 无菌缓冲水和约 1ng-约 100mg 例如约 50ng-约 30mg 或约 5mg-约 25mg 的抗原结合蛋白(例如本发明抗体)。同样,可制备用于静脉输注的本发明药物组合物,以含有约 250ml 灭菌林格氏(Ringer's)溶液和含有约 1-30 或 5mg-约 25mg 的本发明抗原结合蛋白/ml 林格氏溶液。用于制备胃肠外给予的组合物实际方法众所周知,或对本领域技术人员显而易见,其详细阐述于例如 Remington's Pharmaceutical Science(第 15 版, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania)中。对于制备静脉给予的本发明抗原结合蛋白制剂,参见 Lasmar U 和 Parkins D “生物药物产品制剂(The formulation of Biopharmaceutical products)”, Pharma. Sci. Tech. today, 第 129-137 页, 第 3 卷(2000 年 4 月 3 日); Wang, W “液体蛋白质药物的不稳定性、稳定和调配(Instability, stabilisation and formulation of liquid protein pharmaceuticals)”, Int. J. Pharm 185(1999) 129-188; 蛋白质药物 A 及 B 部分的稳定(Stability of Protein Pharmaceuticals Part A and B), Ahern T. J., Manning M. C. 编辑, New York, NY: Plenum Press(1992); Akers, M. J. “胃肠外制剂中赋形剂-药物的相互作用(Excipient-Drug interactions in Parenteral Formulations)”, J. Pharm Sci 91(2002) 2283-2300; Imamura, K 等“糖类型对干燥状态蛋白质灭菌的影响(Effects of types of sugar on stabilization of Protein in the dried state)”, J Pharm Sci 92(2003) 266-274; Izutsu, K, Kojima, S. “冻干过程中赋形剂结晶性及其稳定蛋白质结构的作用(Excipient crystallinity and its protein-structure-stabilizing effect during freeze-drying)”, J Pharm. Pharmacol, 54(2002) 1033-1039; Johnson, R, “用于蛋白质冻干的甘露醇-蔗糖混合物-多用途配方(Mannitol-sucrose mixtures-versatile

formulations for protein lyophilization)”, J. Pharm. Sci, 91 (2002) 914-922 ; 和 Ha, E Wang W, Wang Y. j. “聚山梨醇酯 80 中过氧化物的形成和蛋白质稳定性 (Peroxide formation in polysorbate 80 and protein stability)”, J. Pharm Sci, 91, 2252-2264, (2002), 其所有内容通过引用结合于此, 并明确对读者提及。

[0190] 在一个实施方案中, 本发明的治疗剂当呈药物制剂时, 以单位剂量的形式存在。本领域技术人员易于确定合适的治疗有效剂量。合适的剂量可根据患者的体重计算, 例如合适的剂量可在约 0.1- 约 20mg/kg 范围内, 例如约 1- 约 20mg/kg、例如约 10- 约 20mg/kg 或例如约 1- 约 15mg/kg、例如约 10- 约 15mg/kg。为了有效治疗病况, 例如人哮喘或 IPF, 合适的剂量可在约 0.1- 约 1000mg 本发明抗原结合蛋白范围内, 例如约 0.1- 约 500mg、例如约 500mg、例如约 0.1- 约 100mg、或约 0.1- 约 80mg、或约 0.1- 约 60mg、或约 0.1- 约 40mg、或例如约 1- 约 100mg、或约 1- 约 50mg, 其可胃肠外给予, 例如皮下、静脉内或肌内。如果有必要所述剂量可在由医师视情况选择的适当时间间隔重复使用。

[0191] 本文所述抗原结合蛋白可冻干贮存, 在使用之前在合适的载体中重构。这项技术已证明对常规免疫球蛋白是有效的, 可采用本领域已知的冻干和重构技术。

[0192] 在另一方面, 本发明提供包含本发明抗原结合蛋白或其功能片段和药学上可接受的载体的药物组合物, 用于治疗或预防特应性疾病 / 病症和慢性炎性疾病 / 病症, 例如哮喘, 例如变应性哮喘, 尤其是重症哮喘 (其为对现行治疗反应迟钝的哮喘, 所述现行治疗包括全身给予皮质类固醇, 参见 Busse WW 等, J Allergy Clin. Immunol 2000, 106 : 1033-1042)、“难治性”哮喘 (定义为其特征为尽管采用最大推荐剂量的处方吸入性类固醇仍不能成功控制的哮喘表型, 参见 Barnes PJ (1998), Eur Respir J 12 : 1208-1218)、“脆性”哮喘 (定义为患有严重的不稳定哮喘的患者亚群, 其尽管高剂量吸入类固醇仍保持范围宽广的呼气峰流量 (PEF) 可变性, 参见 Ayres JG 等 (1998) Thorax 58 : 315-321)、夜间哮喘、月经前哮喘、类固醇抵抗型哮喘 (参见 Woodcock AJ (1993) Eur Respir J 6 : 743-747)、类固醇依赖性哮喘 (定义为只有用高剂量口服类固醇才可控制的哮喘)、阿司匹林诱发性哮喘、成年发作性哮喘和儿童哮喘。可将本发明抗体用于预防、降低急性哮喘发作 (哮喘持续状态) 的频率, 或减轻其作用。本发明抗体也可用于减少治疗哮喘所用的其它药物所需的给药 (就给药量或给药频率而言)。例如, 本发明抗体可用于减少哮喘的类固醇治疗例如皮质类固醇治疗所需的给药 (“类固醇节制的”)。可用本发明抗体治疗的其它疾病或病症包括 : 特应性皮炎、变应性鼻炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、嗜酸粒细胞性食管炎、纤维变性疾病或病症例如特发性肺纤维化、进行性全身性硬化症 (硬皮病)、肝纤维化、肝肉芽肿、血吸虫病、利什曼病及细胞周期调节性疾病例如霍奇金病、慢性 B 型淋巴细胞性白血病。在一个实施方案中, 所述病症是重症哮喘。在另一实施方案中所述病症是纤维变性病症, 例如 IPF。

[0193] 在又一方面, 本发明提供包含本发明抗原结合蛋白和药学上可接受的载体的药物组合物, 用于治疗特应性疾病 / 病症和慢性炎性疾病 / 病症, 例如哮喘, 例如变应性哮喘, 尤其是重症哮喘 (其为对现行治疗反应迟钝的哮喘, 所述现行治疗包括全身给予皮质类固醇, 参见 Busse WW 等, J Allergy Clin. Immunol 2000, 106 : 1033-1042)、“难治性”哮喘 (定义为其特征为尽管采用最大推荐剂量的处方吸入性类固醇仍不能成功控制的哮喘表型, 参见 Barnes PJ (1998), Eur Respir J 12 : 1208-1218)、“脆性”哮喘 (定义为患有严重的不

稳定哮喘的患者亚群,其尽管高剂量吸入类固醇仍保持范围宽广的呼气峰流量(PEF)可变性,参见 Ayres JG 等(1998)Thorax 58:315-321)、夜间哮喘、月经前哮喘、类固醇抵抗型哮喘(参见 Woodcock AJ(1993)Eur Respir J 6:743-747)、类固醇依赖性哮喘(定义为只有用高剂量口服类固醇才可控制的哮喘)、阿司匹林诱发性哮喘、成年发作性哮喘和儿童哮喘。可将本发明抗体用于预防、降低急性哮喘发作(哮喘持续状态)的频率,或减轻其作用。本发明抗体也可用于减少治疗哮喘所用的其它药物所需的给药(就给药量或给药频率而言)。例如,本发明抗体可用于减少哮喘的类固醇治疗例如皮质类固醇治疗所需的给药(“类固醇节制的”)。可用本发明抗体治疗的其它疾病或病症包括:特应性皮炎、变应性鼻炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、嗜酸粒细胞性食管炎、纤维变性疾病或病症例如特发性肺纤维化、进行性全身性硬化症(硬皮病)、肝纤维化、肝肉芽肿、血吸虫病、利什曼病及细胞周期调节性疾病例如霍奇金病、慢性B型淋巴细胞性白血病。在一个实施方案中,所述病症是重症哮喘。在另一实施方案中所述病症是纤维变性病症,例如IPF。

[0194] 应该理解,本文所述序列(SEQ ID NO:26-SEQ ID NO:55和SEQ NO:62-SEQ ID NO:146)包括与本文所述序列基本上同一的序列,例如与本文所述序列至少90%同一的序列,例如至少91%或至少92%或至少93%或至少94%或至少95%或至少96%或至少97%或至少98%或至少99%同一的序列。

[0195] 对于核酸,术语“基本同一性”表示当在适当的核苷酸插入或缺失的情况下最佳比对和比较时,两个核酸或其指定序列在至少约80%的核苷酸、至少约90%-约95%、或至少约98%-约99.5%的核苷酸方面同一。或者,当区段在选择性杂交条件下与链的互补序列杂交时,存在基本同一性。

[0196] 对于核苷酸和氨基酸序列,术语“同一的”表示当在适当的插入或缺失的情况下最佳比对和比较时,两个核酸或氨基酸序列之间的同一性程度。或者,当DNA区段在选择性杂交条件下与链的互补序列杂交时,存在基本同一性。

[0197] 两个序列之间的同一性百分比是序列共有的相同位置数目的函数(即%同一性=相同位置数目/位置总数目乘以100),这要考虑到空位数及每个空位的长度,需要将空位引入以用于两个序列的最佳比对。可用数学算法完成两个序列之间的序列比较和同一性百分比的确定,如以下非限制性实例所述。

[0198] 可用GCG软件包中的GAP程序,用NWSgapdna.CMP矩阵和40、50、60、70或80的空位权重和1、2、3、4、5或6的长度权重,来确定两个核苷酸序列之间的同一性百分比。也可使用已被掺入ALIGN程序(2.0版本)的E.Meyers和W.Miller算法(Comput. Appl. Biosci., 4:11-17(1988)),用PAM120权重残基表、空位长度罚分12和空位罚分4,来测定两个核苷酸或氨基酸序列之间的同一性百分比。另外,可用已被掺入GCG软件包中GAP程序的Needleman和Wunsch(J. Mol. Biol. 48:444-453(1970))算法,用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵和16、14、12、10、8、6或4的空位权重及1、2、3、4、5或6的长度权重,来测定两个氨基酸序列的同一性百分比。

[0199] 举例而言,本发明的多核苷酸序列可与SEQ ID NO:25参考序列同一,更确切地说是100%同一的,或其与参考序列相比可包括至多某一整数的核苷酸改变。所述改变选自至少一个核苷酸缺失、取代(包括转换和颠换)或插入,其中所述改变可发生在参考核苷酸序列的5'或3'末端位置或这两末端位置之间的任何地方,单独散布在参考序列的核苷酸

中或在参考序列内的一个或多个邻接组中。通过将 SEQ ID NO:25 中的核苷酸总数乘以各自同一性百分比的数值百分数（除以 100），再从所述 SEQ ID NO:23 中核苷酸的总数减去该乘积，来确定核苷酸改变的数目，或：

$$[0200] \quad nn \leq xn - (xn \cdot y),$$

[0201] 其中 nn 为核苷酸改变数目，xn 为 SEQ ID NO:25 的核苷酸总数，y 对于 50% 为 0.5、60% 为 0.6、70% 为 0.7、80% 为 0.8、85% 为 0.85、90% 为 0.9、95% 为 0.95、97% 为 0.97 或 100% 为 1，其中 xn 和 y 的任何非整数乘积在从 xn 减去之前向下舍入到最接近的整数。SEQ ID NO:25 的多核苷酸序列改变可在该编码序列产生无义、错义或移码突变，藉此在所述改变后改变由多核苷酸编码的多肽。

[0202] 类似地，在另一实例中，本发明的多肽序列可与 SEQ ID NO:24 编码的参考序列同一，更确切地说是 100% 同一的，或其与参考序列相比可包括至多某一整数的氨基酸改变，由此同一性 % 小于 100%。所述改变选自至少一个氨基酸缺失、取代（包括保守和非保守取代）或插入，其中所述改变可发生在参考多肽序列的氨基末端或羧基末端位置或这两末端位置之间的任何地方，单独散布在参考序列的氨基酸中或在参考序列内的一个或多个邻接组中。通过将 SEQ ID NO:24 编码的多肽序列中的氨基酸总数乘以各自同一性百分比的数值百分数（除以 100），再从所述 SEQ ID NO:24 编码的多肽序列中的氨基酸总数减去该乘积，来确定给定同一性 % 的氨基酸改变数目，或：

$$[0203] \quad na \leq xa - (xa \cdot y),$$

[0204] 其中 na 为氨基酸改变数目，xa 为 SEQ ID NO:24 编码的多肽序列中的氨基酸总数，y 例如对于 70% 为 0.7、80% 为 0.8、85% 为 0.85 等，其中 xa 和 y 的任何非整数乘积在从 xa 减去之前向下舍入到最接近的整数。

[0205] 以下实施例阐明但不限制本发明。

实施例

[0206] 实施例 1- 重组抗 IL-13 抗体的构建

[0207] 通过用重组人 IL-13 免疫接种小鼠来产生初始鼠 mAb。自应答动物收获脾，与骨髓瘤细胞融合产生杂交瘤。针对结合筛选杂交瘤上清液。用标准技术对目的杂交瘤进行单克隆。得到的鼠抗体 (6A1) 包含 SEQ ID NO:58 和 SEQ ID NO:59 中所示的可变区。该鼠抗体和该抗体的人源化形式 A1L1 (SEQ ID NO:22 和 24) 的更详细资料阐述于 W02006/003407 中，其通过引用并入本文。将抗 IL-13mAb 抗体 A1L1 作为比较抗体用于数个以下实施例中。

[0208] 产生了多个包含 SEQ ID NO:22 提出的重链的人源化抗体的变体。这些都是在抗体的 CDRH3 区 (SEQ ID NO:3) 不同。

[0209] 通过构建重叠的寡核苷酸从头制备本发明抗体的基础 DNA 表达构建体 SEQ ID NO:23 (重链) 和 SEQ ID NO:25 (轻链)，所述重叠的寡核苷酸包括用于克隆到 R1d 和 R1n 哺乳动物表达载体的限制性位点以及人信号序列。引入 Hind III 和 Spe I 限制性位点以框入 V_H 结构域，所述结构域含有用于克隆到 R1d 的信号序列 (SEQ ID NO:56)，所述 R1d 含有人 γ 1 恒定区。引入 Hind III 和 BsiWI 限制性位点以框入 V_L 结构域，所述结构域含有用于克隆到 R1n 的信号序列 (SEQ ID NO:56)，所述 R1n 含有人 κ 恒定区。用亦包含人恒定区的 pTT 载体产生备选构建体。若合适的话，用位点定向诱变 (SDM) 来产生不同的人源化构建

体。

[0210] 实施例 2- 在 HEK 2936E 细胞中的抗体表达

[0211] 将分别编码重链和轻链的 pTT 质粒瞬时共转染到 HEK 293 6E 细胞中,小规模表达以产生抗体。直接自组织培养上清液评估抗体。用固定化蛋白 A 柱纯化其它抗体,通过读取 280nm 处和所指出的地方的吸光都定量测定,在以下提出的实施例阐述的测定中评估纯化的抗体物质。

[0212] 当我们用代号 (即 A1Y100BTrpL1) 指代抗体时,我们指通过标注的第一及第二质粒的共转染和表达产生的 mAb,例如,‘A1Y100BTrpL1’ 涉及通过含有 A1Y100BTrp 序列的质粒和含有 L1 序列的质粒在合适细胞系中的共转染产生的 mAb。

[0213] 实施例 3- 抗 IL-13 人源化 mAb 的 Biacore 分析

[0214] 动力学分析

[0215] 在 ProteOn XPR36 (Biorad) 上进行 CDRH3 突变体的初次筛选。方法如下,通过伯胺偶联让抗人 IgG (Biacore BR-1008-39) 固定在 GLM 芯片上,然后在该表面上捕获 CDRH3 突变抗体,以 256、64、16、4、1nM 通过 IL13,且用 0nM 注入 (即只有缓冲液) 作双重参考。用 3MMgCl₂ 再生捕获表面,去掉已结合的 CDRH3 突变抗体,准备用于另一轮次的捕获及分析物注入。用机器固有软件将数据拟合至 1 : 1 模型。所有工作使用直接来自组织培养上清液的抗体进行,但母体抗体为纯化物质。

[0216] 所述筛选鉴定了几种似乎比母体分子具有更好的动力学曲线的抗体,然后用相似方法在 Biacore T100 上分析这些同样的样品以确证结果,方法类似在于:通过伯胺偶联将同样的抗人 IgG 捕获抗体固定在 CM5 芯片上,让 IL13 以 256、64、16、4、1 和 0.25nM 通过表面,且将 0nM 用作双重参考,用 3M MgCl₂ 进行再生,将数据拟合至 T100 固有的 1 : 1 模型。表 1 详述了自 ProteOn 筛选和 T100 运行选择的构建体的总亲和力 (平衡解离常数 K_D)。

[0217] 表 1.

[0218]

分子	ProteOn K _D (pM)	Biacore K _D (pM)
A1S95TrpL1	不可分析	216
A1I96ValL1	395	696
A1Y97PheL1	683	618
A1D98GluL1	873	779
A1H100A AlaL1	不可分析	172
A1H100A GluL1	110	195
A1H100A GlnL1	195	278
A1H100A ArgL1	256	307

A1H100A SerL1	131	174
A1H100A ThrL1	158	211
A1H100A ValL1	112	152
A1Y100B AlaL1	75	83
A1Y100B IleL1	75	73
A1Y100B TrpL1	68	95
A1L1	约 450-600*	366

[0219] *A1L1 在 ProteOn 筛选期间运行数次,由此获得值域

[0220] 数据强调 Y100B 残基处的数种突变似乎改善总亲和力。根据这一点,用 ProteOn 来检测该残基处在初始筛选中不存在的突变,所述检测使用与先前所述相同的方法并再次用直接来自组织培养上清液的抗体进行。在所检测的突变中,A1Y100B ValL1 似乎改善总亲和力(平衡解离常数 K_D),获得 0.166nM 的值,对比于 0.390-0.460nM 的母体值。当在 Biacore T100 上用与先前所述相同的方法检测 Y100B Val 时,测量的平衡解离常数 K_D 为 0.025nM,对比于 0.346nM 的母体值。

[0221] 根据用直接来自组织培养上清液的抗体突变体进行的目前为止的工作,产生 A1Y100BL1 突变体 Ala、Ile 和 Trp 的纯化的抗体。这些用与先前相同的方法在 Biacore T100 上进行,包括在该阶段未被纯化的 A1Y100B ValL1 突变体。表 2 显示自该实验获得的数据。

[0222] 表 2

[0223]

分子	$k_a (M^{-1}s^{-1})$	$k_d (s^{-1})$	$K_D (nM)$
A1Y100B ValL1 (上清液)	1.018E+6	3.455E-5	0.034
A1Y100B AlaL1	9.599E+5	3.004E-5	0.031
A1Y100B IleL1	1.149E+6	5.584E-5	0.049
A1Y100B TrpL1	2.572E+6	1.627E-4	0.063
A1L1	1.267E+6	4.560E-4	0.360

[0224] 本实验确证,与母体分子比较突变体确实改进了与 IL13 的结合亲和力。

[0225] 既然纯化的 A1Y100BL1 突变体比自组织培养上清液获得的 A1Y100BL1 突变体提供更好的结合亲和力,那么使 A1Y100B ValL1 纯化,并与亦改进亲和力的其它纯化的 A1Y100BL1 突变体一起用 Biacore T100 机器用前述方法运行。表 3 显示自本实验获得的数

据。本实验与表 2 中的数据良好一致,确证 Y100B 突变改进亲和力。

[0226] 表 3

[0227]

分子	$k_a (M^{-1}s^{-1})$	$k_d (s^{-1})$	KD (nM)
A1Y100B IleL1 (纯化的)	9.886E+5	4.214E-5	0.043
A1Y100B ValL1 (纯化的)	7.757E+5	2.123E-5	0.027
A1Y100B AlaL1 (纯化的)	8.096E+5	2.583E-5	0.032
A1Y100B TrpL1 (纯化的)	2.385E+6	1.253E-4	0.053
A1L1 (纯化的)	1.128E+6	3.677E-4	0.326

[0228] 实施例 4- 在 TF-1 细胞增殖生物测定中大肠杆菌表达的重组人 IL-13 的中和

[0229] TF-1 细胞因响应包括人 IL-13 在内的多种不同细胞因子而增殖。因此,可将这些细胞对 IL-13 的增殖性响应用于测量 IL-13 的生物活性,随后开发了测定 mAb 的 IL-13 中和效价 (抑制 IL-13 生物活性) 的测定。

[0230] 在无菌条件下于无菌 96 孔组织培养板中进行测定,所有测试孔一式三份进行。让 14ng/ml 重组大肠杆菌表达的人 IL-13 与各种稀释度的 mAb (通常自以 3 倍稀释滴定的 93.4nM 到 0.014nM) 在 37℃ 预孵育 1 小时。类似地滴定无相关特异性 (irrelevant specificity) 的抗体作为阴性对照。然后将这些样品加到无菌 96 孔组织培养板的 50 μ l 的 TF-1 细胞 (以 2×10^5 个细胞 /ml 的浓度) 中。因此,最终 100 μ l 测定体积含有各种稀释度的 mAb (最终浓度为以 3 倍稀释滴定的 46.7nM 到 0.007nM)、重组大肠杆菌表达的人 IL-13 (以 7ng/ml 的最终浓度) 和 TF-1 细胞 (以 1×10^5 个细胞 /ml 的最终浓度)。让测定板在潮湿 CO₂ 培养箱中于 37℃ 孵育大约 3 天。然后用来自 Promega (目录号 G4100) 的 'CellTitre 96 [®] 非放射性细胞增殖测定 (Non-Radioactive Cell Proliferation Assay)' 来测定细胞增殖的量,其如厂商说明书所述进行。在平板读数器中读取 96 孔板中的样品在 570nm 的吸光度。

[0231] 将 mAb 中和重组大肠杆菌表达的人 IL-13 生物活性的能力,表示为中和限定量的人 IL-13 (7ng/ml) 的生物活性达 50% 所需的 mAb 的浓度 (= ND₅₀)。所需的 mAb 浓度越低,中和能力越强。用 Microsoft Excel 中的 Robosage 计算本文提供的 ND₅₀ 数据 (表 4)。数据的图示可参见图 1。

[0232] 表 4

[0233]

分子	ND ₅₀ (nM)	标准误差 (nM)
A1L1	9.77	34.82

A1Y100BA1a L1	0.92	0.08
A1Y100BI1e L1	1.10	0.21
A1Y100BTrpL1	1.25	0.34

[0234] 实施例 5- 包含 CDRH3 变体抗 IL-13mAb 的 mAb-dAb 的构建和表达

[0235] 用标准分子生物学技术,将编码 A1 抗体的 CDRH3 变体的可变重链区的每一序列的基因,从现有构建体转移到表达载体,所述表达载体含有经由 TVAAPS 或 ASTKGPS 接头在 hIgG1 恒定区的 c- 末端与抗人 IL-4 结构域抗体 (DOM9-112-210) 融合的 hIgG1 恒定区。构建的重链的详细资料列入表 5 中。

[0236] 表 5.

[0237]

分子编号	名称	说明	蛋白质 Seq ID	DNA Seq ID
BPC1624	A1Y100BAla H-TVAAPS-210 L1	H 链 =A1Y100B Ala H 链 -TVAAPS 接头-DOM9-112-210 dAb	62	63
		L 链=L1	24	25
BPC1625	A1Y100BIle H-TVAAPS-210 L1	H 链 =A1Y100BIle H 链 -TVAAPS 接头-DOM9-112-210 dAb	64	65
		L 链=L1	24	25
BPC1626	A1Y100BTrp H-TVAAPS-210 L1	H 链 =A1Y100BTrp H 链 -TVAAPS 接头-DOM9-112-210 dAb	66	67
		L 链=L1	24	25
BPC1627	A1Y100BVal H-TVAAPS-210 L1	H 链 =A1Y100BVal H 链 -TVAAPS 接头-DOM9-112-210 dAb	68	69
		L 链=L1	24	25
BPC1628	A1Y100BAla H-ASTKGPS-210 L1	H 链 =A1Y100B Ala H 链 -ASTKGPS 接头-DOM9-112-210 dAb	70	71
		L 链=L1	24	25
BPC1629	A1Y100BIle H-ASTKGPS-210 L1	H 链 =A1Y100BIle H 链 -ASTKGPS 接头-DOM9-112-210 dAb	72	73
		L 链=L1	24	25
BPC1630	A1Y100BTrp H-ASTKGPS-210 L1	H 链 =A1Y100BTrp H 链 -ASTKGPS 接头-DOM9-112-210 dAb	74	75
		L 链=L1	24	25
BPC1631	A1Y100BVal H-ASTKGPS-210 L1	H 链 =A1Y100BVal H 链 -ASTKGPS 接头-DOM9-112-210 dAb	76	77
		L 链=L1	24	25

[0238]

[0239] 在 HEK293 细胞中表达 BPC1624、BPC1625、BPC1626 和 BPC1627。简言之,用先前与 293fectin 试剂 (Invitrogen#51-0031) 孵育的重链和轻链表达质粒,共转染 250ml 1.5×10^6 个细胞 /ml 的 HEK293 细胞。将这些置于 37℃、5% CO₂ 和 95% 相对湿度的振荡培养箱中。24 小时后加入胰蛋白胍饲养培养基,让细胞再生长 5 天。将上清液通过离心收获并通过过

滤除菌。通过亲和色谱用固定化蛋白 A 柱来纯化表达的分子,通过测量 280nm 处的吸光度来测定浓度。通过大小排阻色谱测定纯化样品中的聚集的蛋白质水平。纯化蛋白的产量及聚集水平示于表 5b 中。

[0240] 表 5b

[0241]

BPC	名称	产量	聚集物%
BPC1624	586Y100BA H-TVAAPS-210	0.81mg	3.6%
BPC1625	586Y100BI H-TVAAPS-210	0.944mg	6.7%
BPC1626	586Y100BW H-TVAAPS-210	1.14mg	5.5%
BPC1627	586Y100BV H-TVAAPS-210	1.26mg	8.4%

[0242] 实施例 6- 包含 CDRH3 变体抗 IL-13mAb 的 mAb-dAb 的中和活性数据

[0243] 在 TF-1 细胞增殖生物测定中,测试包含 CDRH3 变体抗 IL-13mAb 的 mAb-dAb 对大肠杆菌表达的重组人 IL-13 的中和。

[0244] 在无菌条件下于无菌 96 孔组织培养板中进行测定,所有测试孔一式三份进行。让大约 20ng/ml 重组大肠杆菌表达的人 IL-13 与各种稀释度的 mAbdAb (通常以 3 倍稀释液滴定的 50nM 到 0.02nM) (在 HEK 细胞中制备并如实施例 5 所述纯化的 mAbdAb) 在 50 μ l 总体积中于 37°C 预孵育 1 小时。类似地滴定无相关特异性的抗体作为阴性对照 (数据未显示)。然后将这些样品加到无菌 96 孔组织培养板的 50 μ l 的 TF-1 细胞 (以 2×10^5 个细胞/ml 的浓度) 中。因此,最终 100 μ l 测定体积含有各种稀释度的 mAbdAb (最终浓度为以 3 倍稀释滴定的 25nM 到 0.01nM)、重组大肠杆菌表达的人 IL-13 (以 10ng/ml 的最终浓度) 和 TF-1 细胞 (以 1×10^5 个细胞/ml 的最终浓度)。让测定板在潮湿 CO₂ 培养箱中于 37°C 孵育大约 3 天。然后用来自 Promega (目录号 G4100) 的 'CellTitre 96 [®] 非放射性细胞增殖测定' 来测定细胞增殖的量,其如厂商说明所书述进行。在平板读数器中读取 96 孔板中的样品在 570nm 的吸光度。

[0245] mAbdAb 中和人 IL-13 生物活性的能力,表示为中和限定量的人 IL-13 (10ng/ml) 的生物活性达 50% 所需的 mAb-dAb 的浓度 (= ND₅₀)。所需的 mAbdAb 浓度越低,中和能力越强。用 GraphPad Prism 计算本文提供的 ND₅₀ 数据 (表 6)。这些数据在图 2 中以图形呈提。

[0246] 表 6

[0247]

抗体 ID	说明	ND ₅₀ 人 IL-13
BPC1624	A1Y100BA1a H-TVAAPS-210L1	0.553nM
BPC1625	A1Y100BI1e H-TVAAPS-210L1	0.542nM
BPC1626	A1Y100BTrp H-TVAAPS-210L1	0.681nM

BPC1627	A1Y100BVa1 H-TVAAPS-210L1	0.615nM
A1L1	抗 IL-13 抗体	2.524nM

[0248] 实施例 7- 包含 CDRH3 变体抗 IL-13mAb 的 mAb-dAb 在 CHOEl a 表达系统中的表达

[0249] 示于表 5 中的分子 BPC 1624-1631 亦在 CHOEl a 细胞中表达。将编码重链和轻链的 DNA 载体共同电穿孔到悬浮的 CHO 细胞中。让细胞在摇瓶中的 MR1 基础选择培养基中于 37℃、5% CO₂、130rpm 传代,直到改进细胞存活力和细胞计数。然后将 CHO 细胞接种到 MR1x2 基础选择培养基中,在 34℃、5% CO₂、130rpm 孵育 8-12 天。通过离心沉淀细胞,无菌过滤上清液。

[0250] 通过亲和色谱用固定化蛋白 A 柱纯化表达的物质,通过测量 280nm 处的吸光度来测定产量。通过大小排阻色谱测定聚集水平。通过制备型大小排阻色谱去掉聚集物,重新评估产量。表 7 列出自该表达系统获得的产量和聚集水平。

[0251] 表 7

[0252]

分子	表达体积 (ml)	产量 (mg) (蛋白 A 预清理 后)	聚集物 (%) (蛋白 A 预清理 后)	最终产量 (mg)	最终聚集物 (%)
<u>BPC1628</u>	<u>850</u>	80.70	17.1%	39.50	2.6%
<u>BPC1629</u>	<u>850</u>	77.90	20.3%	35.25	2.8%
<u>BPC1630</u>	<u>850</u>	69.30	15.7%	38.00	3.3%
<u>BPC1631</u>	<u>850</u>	61.47	20.3%	30.00	2.3%
<u>BPC1624</u>	<u>850</u>	88.65	15.2%	45.00	2.6%
<u>BPC1625</u>	<u>850</u>	77.49	16.2%	37.49	2.3%
<u>BPC1626</u>	<u>850</u>	65.16	12.6%	30.80	3.1%
<u>BPC1627</u>	<u>850</u>	<u>73.26</u>	15.2%	34.44	1.9%

[0253] 实施例 8- 化学计量评估抗原结合蛋白 (用 Biacore™)

[0254] 本实施例为预示性的。其提供用于进行可在其中检测本发明抗原结合蛋白的另外测定的指南。

[0255] 通过伯胺偶联将抗人 IgG 固定化到 CM5 生物传感器芯片上。让抗原结合蛋白捕获到该表面,之后使单一浓度的 IL-13 或 IL-4 或 IL-5 流过,该浓度足以饱和结合表面,所观察到的结合信号达到完全的 R-max。然后用给定公式计算化学计量:

[0256] 化学计量 = $R_{max} * M_w(\text{配体}) / M_w(\text{分析物}) * R(\text{固定化或捕获的配体})$

[0257] 当计算不止一种同时结合的分析物的化学计量时,让不同的抗原以饱和抗原浓度序贯通过,如上计算化学计量。可在 Biacore 3000 上于 25℃用 HBS-EP 运行缓冲液进行该工作。

[0258] 实施例 9- 改进的人源化变体 mAb 的剂量预测

[0259] 开发抗体 - 配体结合 PK-PD 模型,以便基于结合亲和力和预测的人可能的治疗剂量来给不同的单克隆抗体 (mAb) 候选者排名次。

[0260] 为该目的将预测的人可能的治疗剂量定义为以下剂量,该剂量在每月 1 次静脉给予 mAb 达 1 小时后,在肺(作用部位)中以稳态对靶标 IL-13 提供 90%抑制。假定每一分子的分子量相同,并等于 mAb 的标准分子量即 150kDa。另外,在缺乏不同候选者的动物或人药代动力学数据时,将 A1L1 抗体的人药代动力学推论到所有候选者。

[0261] 将同样的抗体-配体结合 PK-PD 模型用于每一种 mAb 以及关于以下方面的同样的假定:靶标浓度、靶标周转(target turnover)、靶标组织:血浆比和 mAb 组织渗透。因此,本模型提供的排名仅基于分子的结合亲和力这唯一不同的参数。在这类条件下,预测 4 个候选者 A1Y100B1leL1、A1Y100BVa1L1、A1Y100BA1aL1 和 A1Y100BTrpL1 的可能人治疗剂量,提供优于 A1L1 的预测的人可能的治疗剂量的显著改进。

[0262] 实施例 10- 含变体 IL-4dAb 的抗 IL13/IL4mAbdAb

[0263] 10.1 构建和表达

[0264] 用聚集预测算法研究了抗 IL-4dAb (DOM9-155-154, SEQ ID NO :80) 的倾向聚集的残基。鉴定 Kabat 89 位的亮氨酸残基为促进聚集的关键残基。

[0265] 为了降低含有该 dAb 的 mAbdAb 的聚集可能性,该氨基酸残基被取代为其它氨基酸,以产生多个 mAb-dAb 变体。通过位点定向诱变用编码现有 mAbdAb 构建体重链的 DNA 表达载体产生表达构建体。SEQ ID NO 117-134 中提供包含突变的 dAb 序列的所得的新 mAbdAb 重链的蛋白质序列。

[0266] 在 89 位掺入另一突变的其它重链序列为 SEQ ID NO :96-106。这些在实施例 11 中详细阐述。

[0267] 表 8 提供表达的分子列表。

[0268] 表 8

[0269]

标识符	备选名称	接头	分子说明	蛋白质 SEQ ID NO:

[0270]

标识符	备选名称	接头	分子说明	蛋白质 SEQ ID NO:
BPC1090	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89G)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89G)	117
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1091	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89S)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89S)	118
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1092	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89H)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89H)	119
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1093	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89M)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89M)	147
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1094	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89A)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89A)	121
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1095	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89T)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89T)	122
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1108	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89C)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89C)	123
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1109	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89R)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89R)	124
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1110	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89W)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89W)	125

[0271]

标识符	备选名称	接头	分子说明	蛋白质 SEQ ID NO:
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1111	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89E)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89E)	126
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1112	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89K)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89K)	127
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1113	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89D)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89D)	128
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1114	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89N)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89N)	129
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1115	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89Y)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89Y)	130
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1116	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89V)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89V)	131
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1117	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89I)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89I)	132
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1118	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89F)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89F)	133
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1119	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89P)	(TVAAPS) ₂ G S	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9 -155-154 (89P)	134

[0272]

标识符	备选名称	接头	分子说明	蛋白质 SEQ ID NO:
			L 链:抗人 IL-13 mAb 轻链	24

[0273] 10.2 在 HEK 293 6E 细胞中的分子表达

[0274] 将分别编码重链和轻链的质粒瞬时共转染到 HEK 293 6E 细胞,并小规模表达以产生抗体分子。在转染后至多 24 小时将胰蛋白酶给料加到每一细胞培养物中,3 天后收获细胞。

[0275] 评估直接来自组织培养上清液的抗体分子,用 Gyrolab 工作站定量测定。

[0276] 用于在细胞上清液中定量测定抗体分子的 Gyrolab 工作站方法

[0277] 通过定量免疫测定用 Gyrolab Bioaffy 工作站 (Gyros) 从组织培养上清液定量测定从小规模瞬时 HEK 2936E 转染 (0.75-2.0ml) 产生的抗体。经由 Fc 区用固定在光盘 (CD) 微型实验室 (Gyros) 的链霉亲和素包被的颗粒上的生物素化抗 IgG 亲和体分子 (Abcam) 捕获抗体。简短旋涡振荡亲和体试剂,用 PBS-Tween 20 (0.01% v/v) 稀释至最终工作浓度 0.1mg/ml。然后通过 ALEXA 647 标记的 Fab2 抗人 IgG κ 轻链分子用激光诱导的荧光检测抗体。通过简短旋涡振荡并通过以 13000rpm 离心 4 分钟来制备 ALEXA 647 标记的检测试剂。将标记的 Fab2 检测试剂加到未标记的 Fab2 中,用 Rexcip F 检测试剂稀释剂 (Gyros) 分别将其稀释至 75nM 和 1.5 μ M 的最终浓度。相对于抗 CD23 单克隆抗体标准曲线,抗体定量范围为 0.244-250 μ g/ml。通过用组织培养基 (Freestyle 293 表达培养基,Pluronic F68 和 Geneticin, Invitrogen) 系列稀释抗体产生抗 CD23 (1mg/ml) 标准曲线。

[0278] 在一些情况下,用固定化蛋白 A 柱纯化抗体分子,通过读取 280nm 处和所指出的地方的吸光度来定量测定,在以下提出的实施例所述测定中评价纯化的抗体分子。

[0279] 10.3 IL-4 结合 ELISA

[0280] 在直接结合 ELISA 中用以下方法测试这些 mAbdAb 对 IL-4 的结合。

[0281] 用 NaHCO_3 中的 5 μ g/ml 人 IL-4 (在 GSK 制备) 包被 96 孔高结合板,并在 4°C 过夜储存。用含 0.05% Tween-20 的 Tris 缓冲的盐水 (TBST) 洗涤板 2 次。在各孔中加入 100 μ L 封闭液 (TBST 缓冲液中的 1% BSA),让板在室温孵育至少 1 小时。用封闭液在全板中连续稀释 mAbdAb。孵育 1 小时后,将板洗涤 3 次。在封闭液中稀释山羊抗人 κ 轻链特异性过氧化物酶缀合的抗体 (Sigma A7164) 到 1 μ g/mL,将 50 μ L 加入到各孔中。让板孵育 1 小时。在另外 3 次洗涤步骤后,将 50 μ L 的 OPD (邻苯二胺二盐酸盐) SigmaFast 底物溶液加入到各孔中,通过加入 25 μ L 3M 硫酸约 5 分钟后终止反应。用 VersaMax Tunable 小平板读数器 (Microplate Reader) (Molecular Devices) 用基本终点方案读取 490nm 处的吸光度。

[0282] 用直接来自组织培养上清液的 mAbdAb 进行实验,已用 gyrolab 平台定量测定所述 mAbdAb,阳性对照 (抗 IL-4mAb) 和抗 IL13 阴性对照 mAb 除外,它们为纯化材料。这些数据示于图 17 中。

[0283] ELISA 结果显示,这些中的大部分瞬时表达结合 IL-4 的抗 IL13mAb-抗 IL4dAb,但观察到 IL-4 结合活性的一些变化。纯化的阳性对照抗 IL-4mAb 亦显示结合 IL-4,而纯化的阴性对照 mAb 显示不结合人 IL-4。

[0284] 10.4 mAbdab 表达中聚集水平分析

[0285] 将编码 BPC1090、BPC1091、BPC1092、BPC1093、BPC1094 和 BPC1095 的重链和轻链的 pTT 质粒瞬时共转染到 HEK 2936E 细胞中,并用 293fectin(Invitrogen,12347019) 以比上述实施例 10.2 中的 mAbdAb 稍高规模 (200–600ml) 表达。在 HEK2936E 细胞中用相同方法独立瞬时表达 BPC1111 和 BPC1085。用 EndoFree 质粒最大化试剂盒 (Plasmid Maxi Kit) (Qiagen,12362) 产生用于以上转染的质粒。

[0286] 24 小时后将胰蛋白胍给料加到每种细胞培养物中,72 小时后收获细胞。用蛋白 A 柱纯化抗体,通过读取 280nm 处的吸光度来定量测定,并通过大小排阻色谱 (SEC) 分析。

[0287] 将这些 mAbdAb 与独立表达的 BPC2223、抗 IL13mAb (829) 和抗 IL-13mAb (586) 进行比较。

[0288] 两种抗体 (含原始 CDRH3 的 586 和含突变 CDRH3 的 829) 都显示低水平的聚集,包含突变的 dAb 的 mAbdAb (BPC1090、BPC 1091、BPC 1093、BPC1094 和 BPC1095) 亦是如此。包含原始 dAb 的 BPC2223 (即其中 89 位未突变) 具有更高水平的聚集,具有 L89H 突变的 BPC1092 亦是如此。代表性的聚集数据示于表 8b 中。

[0289] 表 8b

[0290]

分子编号	分子说明	%聚集物 (SEC)
BPC1085	829H-GS (TVAAPSGS) ₂ -154 (89Q)	~ 1.6
BPC 1090	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89G)	~ 0.7
BPC 1091	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89S)	~ 1.5
BPC 1092	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89H)	~ 20
BPC 1093	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89M)	~ 4.3
BPC 1094	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89A)	~ 0.8
BPC 1095	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89T)	~ 2
BPC 1111	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89E)	< 5%
BPC 2223	586H-GS (TVAAPSGS) ₂ -154	~ 25%
—	829 (mAb)	~ 2.1
—	586 (mAb)	< 1

[0291] 10.5 BIAcore 分析

[0292] 在 BIAcore 测定中检测纯化的 mAb 和 mAbdAb 构建体,以确定 89 位的突变是否对 dAb 与 IL-4 的结合有任何影响。

[0293] 通过伯胺偶联将蛋白 A 固定化在 CM5 芯片上;将该表面用作捕获待测抗体分子的

表面。将 256、64、16、4 和 1、0.25 和 0.0625nM 的重组大肠杆菌表达的人 IL4 用作分析物，0nM(即仅缓冲液)用于双重参考结合曲线。用 50mM NaOH 获得抗蛋白 A 表面的再生。用 HBS-EP 作为运行缓冲液在 25℃ 进行测定。将数据拟合至 Biacore T100 分析软件固有的 1 : 1 模型。

[0294] 表 8c

[0295]

分子编号	分子说明	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
BPC1085	829H-GS(TVAAPSGS) ₂ -256	2.38E+07	1.23E-03	0.052
BPC2223	586H- GS(TVAAPSGS) ₂ -154	9.71E+06	9.34E-05	0.010
BPC1090	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89G)	3.00E+06	4.55E-04	0.152
BPC1091	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89S)	3.96E+06	9.66E-04	0.244
BPC1092	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89H)	2.98E+06	5.34E-03	1.794
BPC1093	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89M)	4.19E+06	2.16E-04	0.051
BPC1094	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89A)	1.91E+06	3.73E-03	1.948
BPC1095	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89T)	2.50E+06	1.44E-02	5.760
BPC1111	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 (89E)	3.37E+06	1.04E-04	0.031

[0296] 实施例 11- 包含 CDRH3 变体抗 IL-13mAb 和突变的 dAb 的抗原结合蛋白 (BPC1085、BPC1086 和 BPC1087) 的构建与检测

[0297] 11.1 构建和表达

[0298] 将编码由抗 IL-13mAb 和抗 IL-4dAb 组成的重链的质粒用作基础构建体来产生备选质粒构建体。需要两步骤克隆策略。在步骤 1 中,通过使用 HindIII 和 SpeI 的限制性克隆,让编码 H 链的抗 IL13mAb 组分的 VH 的 DNA 序列,被编码另一人源化的抗 IL13 抗体的 VH (SEQ ID NO :54) 的 DNA 序列置换。在步骤 2 中,将编码 mAbdAb 的抗 IL4dAb 组分 (DOM9-155-154, SEQ ID NO :80) 中 Kabat 89 位的亮氨酸的密码子,通过位点定向诱变突变为谷氨酰胺。所产生的所有所得重链 DNA 序列提供在 SEQ ID NO :96、98 和 100 中。表 9 提供构建和表达的分子列表。

[0299] 表 9- 构建和表达的抗体概述

[0300]

标识符	备选名称	接头	分子说明	蛋白质 SEQ ID NO:
BPC1085	829H-GS(TVAAPS GS) ₂ -154 (89Q) 或 829H-GS(TVAAPS GS) ₂ -256	GS(TVAAPSGS) ₂	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V - GS(TVAAPSGS) ₂ -DOM9-155-25 6	96
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1086	829H-GS(TVAAPS GS) ₃ -154 (89Q) 或 829H-GS(TVAAPS GS) ₃ -256	GS(TVAAPSGS) ₃	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V - GS(TVAAPSGS) ₃ -DOM9-155-25 6	98
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24
BPC1087	829H-GS(TVAAPS GS) ₄ -154 (89Q) 或 829H-GS(TVAAPS GS) ₄ -256	GS(TVAAPSGS) ₄	H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链 Y100B_V - GS(TVAAPSGS) ₄ -DOM9-155-25 6	100
			L 链: 抗人 IL-13 mAb 轻链	24

[0301] 用 293fectin (Invitrogen, 12347019) 将编码 BPC1085、BPC1086 和 BPC1087mAbdAb 的重链和轻链表达质粒共转染到 HEK 2936E 细胞中。24 小时后将胰蛋白胍给料加到每种细胞培养物中, 72 小时后收获细胞。在结合测定中试验之前用蛋白 A 柱纯化抗体。

[0302] 用蛋白 A 亲和力纯化 BPC1085、BPC1086 和 BPC1087mAbdAb。在 AKTA Xpress 系统中使用 1ml 蛋白 A 柱 (GE Healthcare), 在 PBS (Gibco/Invitrogen) 中平衡柱, 用 Pierce IgG 洗脱液洗脱抗体。用 1M 三(羟甲基)氨基甲烷缓冲液(总体 5-10% v/v)中和洗脱的流分。合并洗脱的抗体流分, 通过大小排阻色谱分析聚集, 通过用分光光度计在 OD_{280nm} 处读取来定量测定。

[0303] 将这些与表 10 中所述的等同 mAbdAb (2222、2223、2230 和 2231) 进行比较。这些包含:

[0304] i) 与在 BPC1085、BPC1086 和 BPC1087 中所用的 dAb 相同的 dAb, 但在 BPC2222、BPC2223、BPC2230 和 BPC2231 中的 89 位为 'L', 而在 BPC1085、BPC1086 和 BPC1087 中为 'Q'。

[0305] ii) 相同的接头

[0306] iii) 与 BPC1085、BPC1086 和 BPC1087 所用的相同的 IL-13mAb 序列, 但在 BPC2222、BPC2223、BPC2230 和 BPC2231 中 100B 位为 'Y', 而在 BPC1085、BPC1086 和 BPC1087 中为 'V'。

[0307] 表 10:

[0308]

标识符	mAb	接头	dAb	重链	轻链
BPC2222	A1L1	GS(TVAAPSGS) ₁	DOM9-155-154	135	24

BPC2223	A1L1	GS (TVAAPSGS) ₂	DOM9-155-154	136	24
BPC2230	A1L1	GS (TVAAPSGS) ₃	DOM9-155-154	137	24
BPC2231	A1L1	GS (TVAAPSGS) ₄	DOM9-155-154	138	24

[0309] 用蛋白 A 亲和力和纯化 BPC2222、2223、2230 和 2231mAbdAb。在 AKTA Xpress 系统中使用 1ml 蛋白 A 柱 (GE Healthcare), 在 PBS (Gibco/Invitrogen) 中平衡柱, 用 Pierce IgG 洗脱液洗脱抗体。用 1M 三 (羟甲基) 氨基甲烷缓冲液 (总体 5-10% v/v) 中和洗脱的流分。合并洗脱的抗体流分, 通过大小排阻色谱分析聚集, 通过用分光光度计在 OD_{280nm} 处读取来定量测定。

[0310] BPC2222、2223、2230 和 2231 显示 30-40% 的聚集, 其中聚集的物质在 10 分钟前洗脱。

[0311] 与 BPC2222、2223、2230 和 2231 比较, 构建体 BPC1085、1086 和 1087 显示较低的聚集水平, 如通过大小排阻色谱所评估的。这些分子的 SEC 曲线示于图 3-9 中。

[0312] 11. 2IL-4 结合 ELISA

[0313] 在直接结合 ELISA 中按照实施例 10.3 所述的方法检测纯化的 BPC1085、BPC1086 和 BPC1087mAbdAb 对 IL-4 的结合。

[0314] 这些数据示于图 10 中。ELISA 结果确证这些纯化的 mAbdAb 与 IL-4 结合。阳性对照抗 IL-4mAb 和 BPC2231 亦显示结合 IL-4, 而阴性对照 mAb (抗 IL-13mAb) 显示不结合 IL-4。这表明在该 ELISA 中, 当接头长度从 GS (TVAAPSGS) 增加到 GS (TVAAPSGS)₂₋₄ 时, dAb 效价增加。

[0315] 11.3 在 TF-1 细胞增殖生物测定中 IL-4 的中和

[0316] 在 TF-1 细胞生物测定中测试纯化的 BPC1085、BPC1086 和 BPC1087mAbdAb 对人 IL-4 的中和。

[0317] TF-1 细胞因响应包括人 IL-4 在内的多种不同细胞因子而增殖。因此, 可将这些细胞对 IL-4 的增殖响应用于测量 IL-4 的生物活性, 并随后开发了测定 mAbdAb 的 IL-4 中和效价 (IL-4 生物活性的抑制) 的测定。

[0318] 在无菌条件下于无菌 96 孔组织培养板中进行测定, 所有测试孔一式二份进行。让约 2.2ng/ml 重组大肠杆菌表达的人 IL-4 与各种稀释度的 mAbdAb (通常从以 3 倍稀释滴定的 560nM 到 0.009nM) 在 120 μl 总体积中于 37°C 预孵育 1 小时。类似地滴定无相关特异性的抗体作为阴性对照 (抗 IL13mAb)。然后将 50 μl 这些样品加到无菌 96 孔组织培养板的 50 μl 的 TF-1 细胞 (以 2x10⁵ 个细胞 /ml 的浓度) 中。因此, 最终 100 μl 测定体积含有各种稀释度的 mAbdAb (最终浓度为以 3 倍稀释滴定的 270nM 到 0.005nM)、重组大肠杆菌表达的人 IL-4 (以 1.1ng/ml 的最终浓度) 和 TF-1 细胞 (以 1x10⁵ 个细胞 /ml 的最终浓度)。让测定板在潮湿 CO₂ 培养箱中于 37°C 孵育大约 4 天。然后用来自 Promega (目录号 G4100) 的 'CellTitre 96 ⑩ 非放射性细胞增殖测定' 来测定细胞增殖的量, 其如厂商说明书所述进行。在平板读数器中读取 96 孔板中样品在 570nm 的吸光度。将这些数据输入 Excel 电子表格中, 将一式二份测试孔的值平均, 减去平均背景值 (无 mAb-dAb 和无 IL-4 测试孔)。

[0319] mAbdAb 中和重组大肠杆菌表达的人 IL-4 生物活性的能力, 表示为中和限定量的

人 IL-4(1.1ng/ml) 的生物活性达 50%所需的 mAb-dAb 的浓度 (= ND₅₀)。所需的 mAbdAb 浓度越低,中和能力越强。用 Excel 中的 Robosage 函数计算本文提供的 ND₅₀ 数据(表 11)。这些数据图示于图 11 中。

[0320] 包括抗 IL-4mAb 和 DOM9-155-154(SEQ ID NO:80) 作为在 TF-1 细胞生物测定中中和人和食蟹猴 IL-4 的阳性对照。另外,亦包括对不相关抗原具有特异性的 dAb(假 dAb) 作为在 TF-1 细胞生物测定中中和人或食蟹猴 IL-4 的阴性对照。

[0321] 这些重复若干次,图 11 显示这些实验之一的结果。从数据集计算 ND₅₀ 值。ND₅₀ 值为能够中和 IL-4 的生物活性达 50%的 mAbdAb 或 mAb 或 dAb 的浓度。平均 ND₅₀ 值和测定次数(n) 示于表 11 中。

[0322] 表 11

[0323]

分子	平均 ND ₅₀ 值及标准偏差 (nM)	重复次数
BPC1085	9.21	3
BPC1086	4.32	3
BPC1087	3.59	3
抗 IL-4mAb	1.95	2
DOM9-155-154	0.98	2
阴性对照 dAb	不中和	2

[0324] 这些数据确证,纯化的 BPC1085、BPC1086 和 BPC1087mAbdAb 中和人及食蟹猴 IL-4 的生物活性。抗 IL-4mAb 和 DOM9-155-154 亦中和人和食蟹猴 IL-4 的生物活性,而在同一生物测定中阴性 dAb(假 dAb) 显示无中和。

[0325] 所有三种 mAbdAb 显示良好的效价,从中和测定显而易见,随接头长度的增加,dAb 效价有增加的明显趋势,但更粗略的 ELISA 未发现效价的这种差异。在同一生物测定中阴性对照抗 IL-4mAb) 显示无中和。

[0326] 11.4 在 TF-1 细胞增殖生物测定中人 IL-13 的中和

[0327] 如下所述在 TF-1 细胞生物测定中测试纯化的 BPC1085、BPC1086 和 BPC1087mAbdAb 对人 IL-13 的中和。

[0328] TF-1 细胞因响应包括人 IL-13 在内的数种不同细胞因子而增殖。因此,可将这些细胞对 IL-13 的增殖响应用于测量 IL-13 的生物活性,并随后开发了测定 mAbdAb 的 IL-13 中和效价(IL-13 生物活性的抑制)的测定。

[0329] 在无菌条件下于无菌 96 孔组织培养板中进行测定,所有测试孔一式二份进行。让约 14ng/ml 重组大肠杆菌表达的人 IL-13 与各种稀释度的 mAbdAb(通常从以 3 倍稀释滴定的 560nM 到 0.009nM) 在 120 μ l 总体积中在 37℃ 预孵育 1 小时。类似地滴定无相关特异性的抗体和 dAb 作为阴性对照(分别为抗 IL-4mAb 和 DOM9-155-154)。然后将 50 μ l 这些样

品加到无菌 96 孔组织培养板的 50 μ l 的 TF-1 细胞（以 2x10⁵ 个细胞 /ml 的浓度）中。因此，最终 100 μ l 测定体积含有各种稀释度的 mAbdAb（最终浓度为以 3 倍稀释滴定的 270nM 到 0.005nM）、重组大肠杆菌表达的人 IL-13（以 7ng/ml 的最终浓度）和 TF-1 细胞（以 1x10⁵ 个细胞 /ml 的最终浓度）。让测定板在潮湿 CO₂ 培养箱中于 37℃ 孵育大约 4 天。然后用来自 Promega（目录号 G4100）的 ‘CellTitre 96 ®非放射性细胞增殖测定’ 来测定细胞增殖的量，其如厂商说明书所述进行。在平板读数器中读取 96 孔板中样品在 570nm 的吸光度。将这些数据输入 Excel 电子表格中，将一式二份测试孔的值平均，减去平均背景值（无 mAb-dAb 和无 IL-13 的测试孔）。

[0330] mAbdAb 中和重组大肠杆菌表达的人 IL-13 生物活性的能力，表示为中和限量的人 IL-13 (7ng/ml) 的生物活性达 50%所需的 mAb-dAb 的浓度（= ND₅₀）。所需的 mAbdAb 浓度越低，中和能力越强。用 Excel 中的 Robosage 函数计算本文提供的 ND₅₀ 数据（表 12）。这些数据图示在图 12 中。

[0331] 在 TF-1 细胞生物测定中包括抗 IL-13mAb (SEQ ID NO :22 和 24) 作为中和人 IL-13 的阳性对照。另外，亦包括抗 IL-4mAb 作为阴性对照。

[0332] 图 12 显示 TF-1 细胞中和测定的结果。从数据集计算 ND₅₀ 值。ND₅₀ 值为能够中和 IL-13 的生物活性达 50%的 mAbdAb 或 mAb 或 dAb 的浓度。

[0333] 平均 ND₅₀ 值和测定次数示于表 12 中。

[0334] 表 12

[0335]

分子	平均 ND ₅₀ 值及标准偏差 (nM)	重复次数
BPC1085	0.88	1
BPC1086	1.01	1
BPC1087	1.14	1
抗 IL-13mAb	5.01	1
抗 IL-4mAb	不中和	1

[0336] 这些数据确证，纯化的 BPC1085、BPC1086 和 BPC1087mAbdAb 中和重组人及食蟹猴 IL-13 的生物活性。在同一生物测定中阴性对照抗 IL-4mAb 显示无中和。

[0337] 实施例 12 抗 IL-13mAb 轻链的再次人源化

[0338] 12.1 再次人源化

[0339] 将鼠抗体 6A1（其轻链 SEQ ID NO :59 中提出）的轻链 CDR 再移植到新框架中，以便改进某些抗 IL-13mAb- 抗 IL-4dAb 分子 (BPC1085) 的表达。用基于 PCR 的策略和重叠寡核苷酸从头构建密码子优化的轻链可变区序列（概述于表 13 中）。设计 PCR 引物以纳入信号序列 (SEQ ID NO :56) 并包括 HindIII 和 BsiWI 限制性位点，设计所述限制性位点以框入 V_L 结构域，并允许克隆到含有人 κ C 区的 pTT 和 Rln 哺乳动物表达载体。表 13 概述了业已构建的再次人源化的轻链。

[0340] 表 13

[0341]

轻链名称	说明	骨架	回复突变	SEQ ID NO: 核苷酸序列	SEQ ID NO: 氨基酸序列
<u>P0</u>	抗 IL-13 808VL κ 轻链	<u>IGKV1 39 + JK2</u>	<u>N/A</u>	<u>108</u>	<u>109</u>
<u>P1</u>	抗 IL-13 809VL κ 轻链	<u>IGKV1 39 + JK2</u>	<u>I2V + Q3L</u>	<u>110</u>	<u>111</u>
<u>Q0</u>		<u>IGKV3 20 + JK2</u>	<u>N/A</u>	<u>112</u>	<u>113</u>
<u>Q1</u>		<u>IGKV3 20 + JK2</u>	<u>I2V, V3L, L4M, E1D, R45K, I58V</u>	<u>114</u>	<u>115</u>

[0342]

[0343] 12.2 HEK 2936E 细胞中的分子表达

[0344] 以 mAb 形式初次检查再次人源化轻链的表达特性。用 293fectin(Invitrogen, 12347019) 将编码 A1Y100BVAL1 (SEQ ID NO:54) 重链、现有轻链 (SEQ ID NO:24) 和再次人源化轻链的质粒瞬时共转染到 HEK 2936E 细胞中。小规模表达质粒 (2x 0.75ml 培养物体积) 以产生抗体。24 小时后将胰蛋白胍给料加到细胞培养物中, 再过 72 小时后收获细胞。表 14 概述所有构建和表达的 mAb。

[0345] 表 14

[0346]

抗体 ID	分子说明	蛋白质 SEQ ID NO:
<u>A1Y100BVAL1</u>	<u>H 链: 抗人 IL-13 Y100b V mAb</u>	<u>54</u>
	<u>L 链: 586 抗人 IL-13 mAb</u>	<u>24</u>
<u>BPC3208</u>	<u>H 链: 抗人 IL-13 Y100b V mAb</u>	<u>54</u>
	<u>L 链: P0 再次人源化抗人 IL-13 mAb</u>	<u>108</u>
<u>BPC3211</u>	<u>H 链: 抗人 IL-13 Y100b V mAb</u>	<u>54</u>
	<u>L 链: P1 再次人源化抗人 IL-13 mAb</u>	<u>110</u>
<u>BPC3219</u>	<u>H 链: 抗人 IL-13 Y100b V mAb</u>	<u>54</u>
	<u>L 链: Q0 再次人源化抗人 IL-13 mAb</u>	<u>112</u>
<u>BPC3220</u>	<u>H 链: 抗人 IL-13 Y100b V mAb</u>	<u>54</u>
	<u>L 链: Q1 再次人源化抗人 IL-13 mAb</u>	<u>114</u>

[0347] 通过用 Gyrolab 工作站定量免疫测定来评估直接来自组织培养上清液的抗体表达。含有再次人源化轻链（分别标示为 P0 和 P1）的抗体 BPC3208 和 BPC3211，与 A1Y100BVAL1mAb 比较表现出改进的表达产量。Q0 和 Q1 轻链（BPC3219 和 BPC3220）不改进抗 IL-13mAb 的表达。表达数据示于表 15 中。

[0348] 表 15

[0349]

抗体 ID	细胞上清液中的总产量 (μg)
<u>A1Y100BVAL1</u>	<u>19.9</u>
<u>BPC3208</u>	<u>111.0</u>
<u>BPC3211</u>	<u>115.0</u>
<u>BPC3219</u>	<u>16.0</u>
<u>BPC3220</u>	<u>18.3</u>

[0350] 12.3 在 HEK 2936E 细胞中的 mAb-dAb 表达

[0351] 因为 BPC3208 和 BPC3211 再次人源化的轻链表现出改进的抗 IL-13mAb 表达，所以在抗 IL-13mAb- 抗 IL-4dAb 情景中检查它们。用 293fectin(Invitrogen,12347019) 让再次人源化的轻链 P0 和 P1 及 586(L1) 轻链与 829H-GS(TVAAPSGS)₂-256 重链 (SEQ ID NO: 96,详细资料在表 16 中概述) 共转染到 HEK 2936E 细胞中。以 50-500ml 规模表达质粒以产生抗体分子。24 小时后将胰蛋白胍给料加到细胞培养物中，再过 48 小时收获细胞。用固定化蛋白 A 柱纯化抗体，并通过读取 280nm 处和所指出的地方的吸光度来定量测定，在以下提出的实施例所述测定中评估纯化的抗体分子。通过大小排阻色谱 (SEC) 分析 BPC3214 和 BPC3215，如图 13 和 14 所阐明的。

[0352] 表 16

[0353]

抗体 ID	备选名称	接头	分子说明	蛋白质 SEQ ID NO:	DNA SEQ ID NO:
BPC1085	<u>829H-GS(T VAAPSGS)₂ -256</u>	<u>GS(TVAAPSGS)₂</u>	<u>H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链</u> <u>Y100B V</u> — <u>GS(TVAAPSGS)₂-DOM9-1</u> <u>55-256</u>	<u>96</u>	<u>97</u>
			<u>L 链: 586 抗人 IL-13 mAb 轻</u> <u>链</u>	<u>24</u>	<u>25</u>
BPC3214	<u>808H-GS(T VAAPSGS)₂ -256</u>	<u>GS(TVAAPSGS)₂</u>	<u>H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链</u> <u>Y100B V</u> — <u>GS(TVAAPSGS)₂-DOM9-1</u> <u>55-256</u>	<u>96</u>	<u>97</u>
			<u>L 链: P0 再次人源化抗人</u> <u>IL-13 mAb</u>	<u>108</u>	<u>109</u>
BPC3215	<u>809H-GS(T VAAPSGS)₂ -256</u>	<u>GS(TVAAPSGS)₂</u>	<u>H 链: 抗人 IL-13 mAb 重链</u> <u>Y100B V</u> — <u>GS(TVAAPSGS)₂-DOM9-1</u> <u>55-256</u>	<u>96</u>	<u>97</u>
			<u>L 链: P1 再次人源化抗人</u> <u>IL-13 mAb</u>	<u>110</u>	<u>111</u>

[0354] 与 mAb 形式中的观察结果一致, 含有再次人源化的轻链 (BPC3214 和 BPC3215) 的 mAbdAb 与 BPC1085 比较表现出改进的表达。代表性表达数据概述于表 175 中。

[0355] 表 17

[0356]

抗体 ID	纯化的 mAbdAb 的产量 (μg/ml)
BPC1085	5.6
BPC3214	9.8
BPC3215	7.2

[0357] 12.4 人 IL-13 结合 ELISA

[0358] 经由直接结合 ELISA 与 BPC1085 (在实施例 10 中所述) 比较检测纯化的 BPC3214 和 BPC3215 与人 IL-13 的结合。亦检查分别作为阳性对照和阴性对照的抗 IL-13mAb A1Y100BVAL1 和抗 IL-4mAb。用 5 μg/ml 的重组大肠杆菌表达的人 IL-13 (批号: GRITS31061) 以 50 μl/孔包被 96 孔高结合板, 并在 +4℃ 孵育过夜。在室温进行所有随后的步骤。用含 0.05% Tween-20 的磷酸缓冲盐水洗涤板 3 次。将 100 μL 封闭液 (含 0.05%

Tween-20 的磷酸缓冲盐水中的 1% BSA) 加到各孔中,让板在室温孵育至少 1 小时。然后实施另一次洗涤步骤。用封闭液在整个板中连续稀释纯化的抗体。1 小时孵育后洗涤板。在封闭液中稀释山羊抗人 κ 轻链特异性过氧化物酶缀合的抗体到 0.75 μ g/mL,将 50 μ L 加入到各孔中。让板孵育 1 小时。在另外 2 次洗涤步骤后,将 50 μ L 的 OPD (邻苯二胺二盐酸盐)SigmaFast 底物溶液加入到各孔中,通过加入 25 μ L 3M 硫酸终止反应。用 VersaMax 小平板读数器 (Molecular Devices) 用基本终点方案读取 490nm 处的吸光度。这些数据示于图 15 中。直接结合 ELISA 确证,BPC3214 和 BPC3215 与人 IL-13 结合。BPC3214 和 BPC3215 表现出与 BPC1085 相似的 IL-13 结合效价。阳性对照抗 IL-13mAb A1Y100BVAL1 亦显示结合重组 IL-13,而阴性对照抗 IL-4mAb 显示不结合人 IL-13。

[0359] 12.5 人 IL-4 结合 ELISA

[0360] 亦在直接结合 ELISA 中检测纯化的 BPC3214 和 BPC3215 与重组大肠杆菌表达的人 IL-4 的结合。如实施例 4 所述进行 ELISA,用 5 μ g/ml 的重组大肠杆菌表达的人 IL-4 以 50 μ L/孔包被 96 孔高结合板,并在 +4℃孵育过夜。这些数据示于图 16 中。直接结合 ELISA 确证,BPC3214 和 BPC3215 与人 IL-4 结合。亦检查 BPC1085。BPC3214 表现出与 BPC1085 相似的 IL-4 结合效价。阳性对照抗 IL-4mAb 亦显示结合重组 IL-4,而阴性对照抗 IL-13mAb A1Y100BVAL1 显示不结合人 IL-4。

[0361] 实施例 13- 通过 BIAcore™ 分析评估的包含原始 IL-13mAb CDRH3 (BPC2222、BPC2223 和 BPC2230-2231) 的 mAbdAb 对 IL-13 和 IL-4 的结合亲和力

[0362] 方法

[0363] 通过伯胺偶联将蛋白 A 固定化在 C1 芯片上 ;将该表面用作捕获待测抗体分子的表面。以 256、64、16、4 和 1nM 使用重组大肠杆菌表达的人 IL13,以 64、16、4、1 和 0.25nM 使用重组大肠杆菌表达的人 IL4,其中将 0nM (即仅缓冲液)用于双重参考 IL4 和 IL13 结合二者的结合曲线。用 100mM 磷酸再生蛋白 A 表面。用 HBS-EP 作为运行缓冲液在 25℃进行测定。将数据拟合到 Biacore T100 分析软件固有的 1 : 1 模型。

[0364] 结合人 IL13 的结果示于表 18 中,结合人 IL4 的结果示于表 19 中。

[0365] 表 18

[0366]

分子名称	ka (M/s)	kd (1/s)	KD (nM)
BPC2222	1.31E+06	4.93E-04	0.376
BPC2223	1.32E+06	4.90E-04	0.372
BPC2230	1.31E+06	4.88E-04	0.373
BPC2231	1.30E+06	5.13E-04	0.394

[0367] 表 19

[0368]

分子名称	ka(M/s)	kd(1/s)	KD(nM)
BPC2222	1.06E+05	1.09E-04	1.027
BPC2223	8.59E+06	1.56E-04	0.018
BPC2230*	2.48E+07	2.48E-04	0.010
BPC2231*	4.03E+07	2.31E-04	0.006

[0369] *BPC2230 和 2231 的结合速率 (on-rate) 超出 Biacore 的灵敏度,但我们不能准确分析该数据的事实,确实表明与 IL4 的相互作用很可能具有高亲和力和快速结合速率。

[0370] 实施例 14- 通过 BIAcore™ 分析评估的包含原始 IL-13mAb CDRH3 (BPC2222、BPC2231) 和变体抗 IL-13mAb CDRH3 (BPC1085-1087) 的 mAbdAb 对 IL-13 和 IL-4 的结合亲和力

[0371] 方法

[0372] 通过伯胺偶联将蛋白 A 固定在 CM5 芯片上;将该表面用作捕获待测抗体分子的表面。只以 256nM 使用重组大肠杆菌表达的人 IL13,以 64、16、4 和 1nM 使用重组大肠杆菌表达的人 IL4,其中将 0nM (即仅缓冲液) 用于双重参考 IL4 和 IL13 结合二者的结合曲线。用 50mM NaOH 再生蛋白 A 表面。用 HBS-EP 作为运行缓冲液在 25℃ 进行测定。将数据拟合到 Biacore T100 分析软件固有的 1 : 1 模型。

[0373] 结合人 IL13 的结果示于表 20 中,结合人 IL4 的结果示于表 21 中。

[0374] 表 20

[0375]

分子名称	ka(M/s)	kd(1/s)	KD(nM)
BPC2222	1.64E+05	5.15E-05	0.314
BPC2231	5.36E+08	1.16E-03	0.002
BPC1085	1.87E+07	8.97E-04	0.048
BPC1086	7.99E+07	1.64E-03	0.021
BPC1087	9.86E+07	1.79E-03	0.018

[0376] BPC1086 和 BPC1087 的结合速率超出 Biacore 的灵敏度,但我们不能准确分析该数据的事实,确实表明与 IL4 的相互作用很可能具有高亲和力和快速结合速率。

[0377] 表 21

[0378]

分子名称	ka(M/s)	kd(1/s)	KD(nM)
------	---------	---------	--------

BPC2222	1.44E+06	4.44E-04	0.308
BPC2231	1.56E+06	4.95E-04	0.316
BPC1085	1.20E+06	6.39E-05	0.053
BPC1086	1.28E+06	6.57E-05	0.051
BPC1087	1.13E+06	6.42E-05	0.057

[0379] 实施例 15- 通过 BIAcore™ 分析评估的包含多种变体抗 IL-13mAbCDRH3 (BPC1085、BPC1090-BPC1095 和 BPC1108-BPC1119) 的 mAbdAb 对 IL-4 的结合亲和力

[0380] 方法 (人 IL-4 结合亲和力)

[0381] 通过伯胺偶联将蛋白 A 固定化在 CM5 芯片上 ; 将该表面用作捕获待测抗体分子的表面。

[0382] 以 64、16、4、1 和 0.25nM 使用重组大肠杆菌表达的人 IL4。用 0nM 注射 (即仅缓冲液) 双重参考所有结合曲线。

[0383] 用 50mM NaOH 再生蛋白 A 表面。用 HBS-EP 作为运行缓冲液在 25℃ 进行测定。将数据拟合到 Biacore T100 分析软件固有的 1 : 1 模型。

[0384] 结合人 IL4 的结果示于表 22 中。

[0385] 表 22

[0386]

分子名称	ka (M/s)	kd (1/s)	KD (nM)
BPC1085	1.07E+07	8.34E-04	0.078
BPC1090	4.34E+06	4.16E-04	0.096
BPC1091	6.05E+06	1.02E-03	0.168
BPC1092	2.27E+06	3.89E-03	1.713
BPC1093	3.84E+06	2.11E-04	0.055
BPC1094	1.46E+06	3.04E-03	2.078
BPC1095	6.78E+06	3.18E-02	4.687
BPC1108	4.38E+06	1.23E-03	0.281
BPC1109	1.20E+06	1.77E-01	147.300
BPC1110	1.07E+06	1.73E-03	1.626

BPC1111	2.98E+06	1.11E-04	0.037
BPC1112*	1.14E+08	3.31E+00	28.980
BPC1113	无	结合	观察到
BPC1114	3.89E+06	2.55E-03	0.656
BPC1115**	1.44E+08	3.29E-01	2.292
BPC1116	6.82E+06	2.74E-03	0.402
BPC1117	3.95E+06	9.13E-04	0.231
BPC1118	6.39E+06	2.58E-03	0.405
BPC1119	无	结合	观察到

[0387]

[0388] * 由于机器不能计算真正的解离率, BPC1112 数据具有正解离率, 机器不能计算真正的解离率的原因可能是速度太快这一事实, 另外该构建体的结合速率超过 Biacore 测量范围, 但构建体是 IL4 的极低劣的结合剂。

[0389] *BPC1115 亦具有不可能的结合速率, 其超过了 BIAcore 范围, 不能计算亲和力。

[0390] 实施例 16- 通过 BIAcore™ 分析评估, 包含相比于原始轻链 (BPC 1085) 的再次人源化轻链 (BPC3214 和 BPC3215) 的 mAbdAb 的 IL-13 结合亲和力

[0391] 方法 (人和食蟹猴 IL-13 结合亲和力)

[0392] 通过伯胺偶联将蛋白 A 固定化在 CM5 芯片上; 将该表面用作捕获待测抗体分子的表面。

[0393] 以 64、16、4、1 和 0.25nM 使用重组大肠杆菌表达的人 IL13 和食蟹猴 IL13。用 0nM 注射 (即仅缓冲液) 双重参考所有结合曲线。

[0394] 用 50mM NaOH 再生蛋白 A 表面。用 HBS-EP 作为运行缓冲液在 25℃ 进行测定。将数据拟合到 Biacore T100 分析软件固有的 1 : 1 模型。

[0395] 结合人和食蟹猴 IL13 的结果示于表 23 中。

[0396] 表 23

[0397]

分子名称	ka(M/s)	kd(1/s)	KD (nM)	评论
结合人 IL13				
BPC3214	7.749E+05	7.18E-05	0.093	
BPC3215	8.220E+05	5.23E-05	0.064	
BPC1085	8.652E+05	6.34E-05	0.073	
结合食蟹猴 IL13				
BPC3214*	3.214E+05	5.07E-06	0.015770	不可能的解离速率
BPC3215*	3.283E+05	3.13E-06	0.009546	不可能的解离速率
BPC1085*	3.552E+05	5.19E-10	0.000001	不可能的解离速率

[0398] *食蟹猴 IL13 与 BPC3214、BPC3215 和 BPC1085 结合的解离速率 (ka) 超过 Biacore T100 的灵敏度,这表明解离速率极低,相互作用很可能具有极高的亲和力。

[0399] 实施例 17- 含及不含突变的 dAb 的 mAbdAb 的压激子研究

[0400] 将多种 mAbdAb 置于 PBS 或 50mM 乙酸盐缓冲液中,在 37℃ 孵育至多 14 天。然后对它们分析可见沉淀物、可溶性聚集物的存在情况和对浓度稳定性的保持。

[0401] 结果表明包含突变的 dAb (BPC2222、2223、2230、2231) 的 mAbdAb 行为与无突变的 dAb (BPC1085、1086、1087) 相似,两种 mAbdAb 类别似乎都在 PBS 和乙酸盐缓冲液两者中经 37℃ 2 周孵育稳定,如溶液中无蛋白质浓度变化所示。另外,注意到在溶液中聚集物水平没有或极少变化,且未观察到沉淀。

[0402] 实施例 18-PK 评估

[0403] 在 IV 给予大鼠后在单独研究中调查 BPC1085、BPC1086 和 BPC1087 的药代动力学。在 IV 给予后亦在食蟹猴中研究 BPC1085 的 PK。

[0404] 发现在大鼠中所有三种分子的 PK 和在猴中 BPC1085 的 PK 与标准 mAb 一致。

[0405] 附图简述

[0406] 图 1 :显示包含 Y100B 变体的 mAbdAb 在 TF-1 细胞增殖测定中中和人 IL-13 的能力的曲线图。

[0407] 图 2 :显示包含 Y100B 变体的 mAbdAb 在 TF-1 细胞增殖测定中中和人 IL-13 的能力的曲线图。

[0408] 图 3 :BPC2222 的 SEC 迹线图。

[0409] 图 4 :BPC2223 的 SEC 迹线图。

[0410] 图 5 :BPC2230 的 SEC 迹线图。

[0411] 图 6 :BPC2231 的 SEC 迹线图。

[0412] 图 7 :BPC1085 的 SEC 迹线图。

[0413] 图 8 :BPC1086 的 SEC 迹线图。

[0414] 图 9 :BPC1087 的 SEC 迹线图。

[0415] 图 10 :显示通过 ELISA 所测定的纯化的 mAbdAb (BPC1085、BPC1086 和 BPC1087) 与人 IL-4 的结合的曲线图。将 IL-4 对照 mAb 标为‘帕考珠单抗 (pascolizumab)’。

[0416] 图 11 :显示在 TF-1 细胞生物测定中通过针对人 IL-4 的纯化的 mAbdAb (BPC1085、BPC1086 和 BPC1087) 中和人 IL-4 的曲线图。将 IL-4 对照 mAb 标为‘帕考珠单抗’。

[0417] 图 12 :显示在 TF-1 细胞生物测定中通过针对人 IL-13 的纯化的 mAbdAb (BPC1085、BPC1086 和 BPC1087) 中和人 IL-13 的曲线图。将 IL-4 对照 mAb 标为‘帕考珠单抗’。

[0418] 图 13 :BPC3214 的 SEC 曲线图。

[0419] 图 14 :BPC3215 的 SEC 曲线图。

[0420] 图 15 :显示通过 ELISA 所测定的纯化的 mAbdAb BPC3214、BPC3215、BPC1085 和对照 mAb A1Y100BVAL1 和抗 IL-4mAb 与人 IL-13 的结合曲线图。将 IL-4 对照 mAb 标为‘帕考珠单抗’。

[0421] 图 16 :显示通过 ELISA 所测定的纯化的 mAbdAb BPC3214、BPC3215、BPC1085 和对照 mAb A1Y100BVAL1 和抗 IL-4mAb 与人 IL-4 的结合曲线图。将 IL-4 对照 mAb 标为‘帕考珠单抗’。

[0422] 图 17 :显示通过 ELISA 所测定的瞬时表达的 mAbdAb 与重组大肠杆菌表达的人 IL-4 的结合曲线图。将 IL-4 对照 mAb 标为‘帕考珠单抗’。

[0423] 序列概述 (表 24)

[0424]

说明	序列标识符(SEQ ID NO)	
	氨基酸序列	多核苷酸序列
抗IL13 A1, CDRH1	1	-
抗IL13 A1, CDRH2	2	-
抗IL13 A1, CDRH3	3	-
CDRH3备选	4	-
CDRH3 备选	5	-

[0425]

CDRH3 备选	6	-
CDRH3 备选	7	-
CDRH3 备选	8	-
CDRH3 备选	9	-
CDRH3 备选	10	-
CDRH3 备选	11	-
CDRH3 备选	12	-
CDRH3 备选	13	-
CDRH3 备选	14	-
CDRH3 备选	15	-
CDRH3 备选	16	-
CDRH3 备选	17	-
CDRH3 备选	18	-
抗IL13 L1, CDRL1	19	-
抗IL13 L1, CDRL2	20	-
抗IL13 L1, CDRL3	21	-
抗IL13 A1 (重链)	22	23
抗IL13 L1 (轻链)	24	25
抗IL13人源化变体A1 S95 Trp (重链)	26	27
抗IL13人源化变体A1 I96 Val (重链)	28	29
抗IL13人源化变体A1 Y97 Phe (重链)	30	31
抗IL13人源化变体A1 D98 Glu (重链)	32	33
抗 IL13 人源化变体 A1 H100A Ala (重链)	34	35
抗 IL13 人源化变体 A1 H100A Glu (重链)	36	37
抗 IL13 人源化变体 A1 H100A Gln (重链)	38	39
抗 IL13 人源化变体 A1 H100A Arg (重链)	40	41
抗 IL13 人源化变体 A1 H100A Ser (重链)	42	43
抗IL13人源化变体A1 H100A Thr (重链)	44	45
抗IL13人源化变体A1 H100A Val (重链)	46	47
抗IL13人源化变体A1 Y100B Ala (重链)	48	49
抗 IL13 人源化变体 A1 Y100B Ile (重链)	50	51
抗 IL13 人源化变体 A1 Y100B Trp (重链)	52	53
抗 IL13 人源化变体 A1 Y100B Val (重链)	54	55
信号序列	56	-
人IL13	57	-
鼠6A1 VH	58	-

[0426]

鼠6A1 VL	59	-
备选 CDRH1 (Chothia 和 Kabat 编号)	60	-
备选CDRH1 (Chothia和Kabat编号)	61	-
A1Y100BAIa H-TVAAPS-210 (重链)	62	63
A1 Y100BIle H-TVAAPS-210 (重链)	64	65
A1Y100BTrp H-TVAAPS -210 (重链)	66	67
A1Y100BVal H-TVAAPS-210 (重链)	68	69
A1Y100BAIa H-ASTKGPS-210 (重链)	70	71
A1 Y100BIle H-ASTKGPS-210 (重链)	72	73
A1Y100BTrp H-ASTKGPS-210 (重链)	74	75
A1Y100BVal H-ASTKGPS-210 (重链)	76	77
DOM9-155-25	78	
DOM9-155-147	79	
DOM9-155-154	80	
DOM9-112-210	81	
接头	82	
接头	83	
接头	84	
接头	85	
接头	86	
接头	87	
147-TVAAPS-586 Y100B V重链	88	
147-ASTKG-586 Y100B V重链	89	
154-TVAAPS-586 Y100B V重链	90	
154- ASTKG -586 Y100B V重链	91	
接头	92	
接头	93	
DOM9-155-154 L89Q (aka DOM9-155-256)	94	95
829H-GS(TVAAPSGS) ₂ -154 L89Q	96	97
829H-GS(TVAAPSGS) ₃ -154 L89Q	98	99
829H-GS(TVAAPSGS) ₄ -154 L89Q	100	101
829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 L89Q	102	103
829H-(TVAAPS) ₃ GS-154 L89Q	104	105
829H-(TVAAPS) ₄ GS-154 L89Q	106	107
P0	108	109
P1	110	111
Q0	112	113
Q1	114	115

[0427]

586H-TVAAPS-154 (H 链)	116	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89G)	117	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89S)	118	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89H)	119	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89M)	120	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89A)	121	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89T)	122	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89C)	123	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89R)	124	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89W)	125	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89E)	126	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89K)	127	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89D)	128	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89N)	129	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89Y)	130	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89V)	131	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89I)	132	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89F)	133	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89P)	134	
抗 IL-13 mAb 重链-GS(TVAAPSGS) ₁ -DOM9-155-154	135	-
抗 IL-13 mAb 重链-GS(TVAAPSGS) ₂ -DOM9-155-154	136	-

[0428]

抗 IL-13 mAb 重链-GS(TVAAPSGS) ₃ -DOM9-155-154	137	-
抗 IL-13 mAb 重链-GS(TVAAPSGS) ₄ -DOM9-155-154	138	
GS(TVAAPSGS) ₁	139	
GS(TVAAPSGS) ₂	140	
GS(TVAAPSGS) ₃	141	
GS(TVAAPSGS) ₄	142	
GS(TVAAPSGS) ₅	143	
GS(TVAAPSGS) ₆	144	
(TVAAPS) ₂ (GS) ₁	145	
(TVAAPS) ₃ (GS) ₁	146	
抗 人 IL-13 mAb 重 链 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154 (89M)	147	

- [0429] 序列
- [0430] SEQ ID NO :1
- [0431] DTYMH
- [0432] SEQ ID NO :2
- [0433] TIDPANGNTKYVPKFQG
- [0434] SEQ ID NO :3
- [0435] SIYDDYHYDDYYAMDY
- [0436] SEQ ID NO :4
- [0437] WIYDDYHYDDYYAMDY
- [0438] SEQ ID NO :5
- [0439] SVYDDYHYDDYYAMDY
- [0440] SEQ ID NO :6
- [0441] SIFDDYHYDDY YAMDY
- [0442] SEQ ID NO :7
- [0443] SIYEDYHYDDYYAMDY
- [0444] SEQ ID NO :8
- [0445] SIYDDYAYDDYYAMDY
- [0446] SEQ ID NO :9
- [0447] SIYDDYHYDDYYAMDY
- [0448] SEQ ID NO :10
- [0449] SIYDDYQYDDYYAMDY
- [0450] SEQ ID NO :11
- [0451] SIYDDYRYDDYYAMDY
- [0452] SEQ ID NO :12
- [0453] SIYDDYSYDDYYAMDY
- [0454] SEQ ID NO :13

[0455] SIYDDYTYDDYYAMDY
[0456] SEQ ID NO :14
[0457] SIYDDYVYDDYYAMDY
[0458] SEQ ID NO :15
[0459] SIYDDYHADDYYAMDY
[0460] SEQ ID NO :16
[0461] SIYDDYHIDDYYAMDY
[0462] SEQ ID NO :17
[0463] SIYDDYHWDDYYAMDY
[0464] SEQ ID NO :18
[0465] SIYDDYHVDDYYAMDY
[0466] SEQ ID NO :19
[0467] RSSQNIVHINGNTYLE
[0468] SEQ ID NO :20
[0469] KISDRFS
[0470] SEQ ID NO :21
[0471] FQGSHVPWT
[0472] SEQ ID NO :22
[0473] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[0474] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHYDDYYAMDYWGQGTLTVSSA
[0475] STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[0476] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[0477] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[0478] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[0479] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH
[0480] NHYTQKSLSLSPGK
[0481] SEQ ID NO :23
[0482] CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAAGGTGAGC
[0483] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAGGCAGGCTCCTGGC
[0484] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[0485] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACC GCCTACATGGAAGT GAGC
[0486] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[0487] TACGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[0488] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[0489] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[0490] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC
[0491] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[0492] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[0493] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC

[0494] CCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[0495] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[0496] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[0497] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[0498] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[0499] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[0500] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTAC
[0501] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[0502] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[0503] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG
[0504] SEQ ID NO :24
[0505] DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQNIVHINGNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKISDRFSGV
[0506] PDRFSGSGSDFTLTKISRVEADDVGIIYCFQGSHVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
[0507] DEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTTLTKA
[0508] DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
[0509] SEQ ID NO :25
[0510] GACATCGTGATGACCCAGTCTCCTCTGAGCCTCCCCGTGACCCCGGCGAACCAGCCAGCATC
[0511] TCCTGCAGAAGCAGCCAGAACATCGTGACATCAACGGCAACACCTACCTGGAGTGGTACCTG
[0512] CAAAAGCCCGGCCAGAGCCCCAGGCTGCTGATCTACAAGATCAGCGACAGGTTACGCGGCGTG
[0513] CCCGATAGGTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAG
[0514] GCCGACGACGTGGGCATCTACTACTGCTTCCAGGGCAGCCACGTCCCCTGGACTTTCGGACAG
[0515] GGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGC
[0516] GATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTACCCCCCGG
[0517] GAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTG
[0518] ACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCC
[0519] GACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG
[0520] ACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC
[0521] SEQ ID NO :26
[0522] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTHMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[0523] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARWYDDYHYDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[0524] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[0525] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[0526] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[0527] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[0528] GFYPSTDAIVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALH
[0529] NHYTQKSLSLSPGK
[0530] SEQ ID NO :27
[0531] CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAAGGTGAGC
[0532] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAGGCAGGCTCCTGGC

[0533] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[0534] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGC
[0535] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGTGGATCTACGACGACTACCAC
[0536] TACGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACAAGTACGACCGTGTCCAGCGCC
[0537] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[0538] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[0539] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC
[0540] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[0541] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[0542] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[0543] CCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[0544] GTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[0545] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[0546] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[0547] CCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[0548] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[0549] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACCTAC
[0550] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[0551] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[0552] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG
[0553] SEQ ID NO :28
[0554] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTHMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[0555] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYVYYCARSVYDDYHYDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[0556] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[0557] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[0558] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[0559] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[0560] GFYPSTDAIVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMSHEALH
[0561] NHYTQKSLSLSPGK
[0562] SEQ ID NO :29
[0563] CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[0564] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[0565] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[0566] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGC
[0567] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCGTCTACGACGACTACCAC
[0568] TACGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACAAGTACGACCGTGTCCAGCGCC
[0569] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[0570] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[0571] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC

[0572] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[0573] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[0574] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[0575] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[0576] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAT
[0577] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[0578] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[0579] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[0580] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[0581] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAGAACAACCTAC
[0582] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[0583] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[0584] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG
[0585] SEQ ID NO :30
[0586] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDHYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[0587] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSIFDDYHYDDYYAMDYWGQGLTLTVSSA
[0588] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[0589] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[0590] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[0591] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[0592] GFYPSTDAIVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALH
[0593] NHYTQKSLSLSPGK
[0594] SEQ ID NO :31
[0595] CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAAGGTGAGC
[0596] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[0597] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[0598] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCCTACATGGAAGTGGAGC
[0599] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTTTGACGACTACCAC
[0600] TACGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[0601] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[0602] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[0603] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC
[0604] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[0605] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[0606] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[0607] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[0608] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAT
[0609] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[0610] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG

[0611] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[0612] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[0613] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTAC
[0614] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCGTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[0615] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[0616] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG
[0617] SEQ ID NO :32
[0618] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[0619] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSIEDYHYDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[0620] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYS
[0621] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[0622] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[0623] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[0624] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALH
[0625] NHYTQKSLSLSPGK
[0626] SEQ ID NO :33
[0627] CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[0628] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[0629] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[0630] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGC
[0631] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTAATTTGCGCCAGGAGCATCTACGAGGACTACCAC
[0632] TACGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[0633] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[0634] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[0635] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGC
[0636] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[0637] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[0638] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[0639] CCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[0640] GTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAT
[0641] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[0642] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[0643] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[0644] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[0645] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTAC
[0646] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCGTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[0647] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[0648] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG
[0649] SEQ ID NO :34

[0650] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[0651] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYAYDDYYAMDYWGQGLTLTVSSA
[0652] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[0653] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[0654] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[0655] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[0656] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALH
[0657] NHYTQKSLSLSPGK
[0658] SEQ ID NO :35
[0659] CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[0660] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGACGCAGGCTCCTGGC
[0661] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[0662] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACC GCCTACATGGAAGTACGAGC
[0663] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACGCG
[0664] TACGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[0665] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[0666] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGC
[0667] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGC
[0668] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[0669] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[0670] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[0671] CCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[0672] GTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[0673] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[0674] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[0675] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[0676] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[0677] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACCTAC
[0678] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[0679] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCTGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[0680] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG
[0681] SEQ ID NO :36
[0682] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[0683] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYAYDDYYAMDYWGQGLTLTVSSA
[0684] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[0685] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[0686] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[0687] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[0688] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALH

[0689] NHYTQKSLSLSPGK
[0690] SEQ ID NO :37
[0691] CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[0692] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTTCAGGCAGGCTCCTGGC
[0693] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[0694] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGC
[0695] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACGAG
[0696] TACGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[0697] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[0698] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[0699] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGC
[0700] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[0701] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[0702] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[0703] CCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[0704] GTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[0705] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[0706] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[0707] CCTGCCCTATCGAGAAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[0708] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[0709] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAGAACAACCTAC
[0710] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[0711] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[0712] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG
[0713] SEQ ID NO :38
[0714] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[0715] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSYDDYQYDDYYAMDYWGQGLTVSSA
[0716] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[0717] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[0718] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[0719] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[0720] GFYPSTDAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALH
[0721] NHYTQKSLSLSPGK
[0722] SEQ ID NO :39
[0723] CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[0724] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTTCAGGCAGGCTCCTGGC
[0725] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[0726] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGC
[0727] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAG

[0728] TACGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[0729] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[0730] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[0731] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC
[0732] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[0733] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[0734] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[0735] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[0736] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[0737] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[0738] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[0739] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[0740] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCGTGGTGAAG
[0741] GGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAGAACAACCTAC
[0742] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[0743] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[0744] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG
[0745] SEQ ID NO :40
[0746] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDHYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[0747] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYVYYCARSIDYDYRYDDYYAMDYWGQGLTVSSA
[0748] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[0749] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[0750] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[0751] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[0752] GFYPGSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALH
[0753] NHYTQKSLSLSPGK
[0754] SEQ ID NO :41
[0755] CAGGTGCAGCTCGTGACAGCGGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAAGGTGAGC
[0756] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGAGGCTCCTGGC
[0757] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[0758] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCCTACATGGAAGTACGAGC
[0759] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACAGG
[0760] TACGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[0761] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[0762] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[0763] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC
[0764] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[0765] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[0766] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC

[0767] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[0768] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[0769] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[0770] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[0771] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[0772] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[0773] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTAC
[0774] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCGTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[0775] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[0776] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG
[0777] SEQ ID NO :42
[0778] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[0779] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSYDDYSYDDYYAMDYWGQGLTLTVSSA
[0780] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHFTPAVLQSSGLYS
[0781] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[0782] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[0783] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[0784] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALH
[0785] NHYTQKSLSLSPGK
[0786] SEQ ID NO :43
[0787] CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGGAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[0788] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[0789] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[0790] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCAGCCTACATGGAAGTGAAGC
[0791] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACTCC
[0792] TACGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[0793] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[0794] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[0795] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGC
[0796] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[0797] AACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[0798] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTCTCTGTTCCCC
[0799] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[0800] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[0801] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[0802] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[0803] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[0804] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[0805] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTAC

[0845] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[0846] PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[0847] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[0848] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALH
[0849] NHYTQKSLSLSPGK
[0850] SEQ ID NO :47
[0851] CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[0852] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTTCAGGCAGGCTCCTGGC
[0853] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[0854] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGC
[0855] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTAATTTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACGTG
[0856] TACGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[0857] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[0858] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGC
[0859] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGC
[0860] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[0861] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[0862] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTCTTGTTCCTTCCCC
[0863] CCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[0864] GTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAT
[0865] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[0866] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[0867] CCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[0868] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[0869] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACCTAC
[0870] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[0871] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[0872] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG
[0873] SEQ ID NO :48
[0874] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[0875] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSYDDYHADDYYAMDYWGQGLTVSSA
[0876] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[0877] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[0878] PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[0879] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[0880] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALH
[0881] NHYTQKSLSLSPGK
[0882] SEQ ID NO :49
[0883] CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC

[0884] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAGGCAGGCTCCTGGC
[0885] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCCAAG
[0886] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGC
[0887] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[0888] GCGGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[0889] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[0890] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[0891] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCGTGTACAGC
[0892] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[0893] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[0894] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[0895] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[0896] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[0897] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[0898] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[0899] CCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[0900] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[0901] GGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAGAACAACCTAC
[0902] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[0903] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[0904] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG
[0905] SEQ ID NO :50
[0906] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[0907] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSYDDYHIDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[0908] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[0909] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[0910] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[0911] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[0912] GFYPSTDAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALH
[0913] NHYTQKSLSLSPGK
[0914] SEQ ID NO :51
[0915] CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGGAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[0916] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAGGCAGGCTCCTGGC
[0917] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCCAAG
[0918] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGC
[0919] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[0920] ATTGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[0921] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[0922] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC

[0923] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC
[0924] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[0925] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[0926] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[0927] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[0928] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[0929] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[0930] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[0931] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[0932] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCCTGGTGAAG
[0933] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTAC
[0934] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[0935] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[0936] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG
[0937] SEQ ID NO :52
[0938] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[0939] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYVYYCARSIDYDHWDDYYAMDYWGQGLTLTVSSA
[0940] STKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[0941] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[0942] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[0943] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[0944] GFYPSTDAIEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALH
[0945] NHYTQKSLSLSPGK
[0946] SEQ ID NO :53
[0947] CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGGAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[0948] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[0949] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[0950] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCAGCCTACATGGAAGTGAAGC
[0951] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTAATTTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[0952] TGGGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[0953] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[0954] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[0955] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC
[0956] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[0957] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[0958] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[0959] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[0960] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[0961] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC

[0962] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[0963] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[0964] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[0965] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAGAACAACCTAC
[0966] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[0967] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCTGTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[0968] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG
[0969] SEQ ID NO :54
[0970] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTHMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[0971] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSYYDDYHVDYAMDYWGQGLTLTVSSA
[0972] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[0973] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[0974] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[0975] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[0976] GFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH
[0977] NHYTQKSLSLSPGK
[0978] SEQ ID NO :55
[0979] CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[0980] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[0981] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[0982] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCCTACATGGAAGTGAAGC
[0983] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[0984] GTCGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCAGCACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[0985] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[0986] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[0987] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC
[0988] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[0989] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[0990] CACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTCTCTGTTCCCC
[0991] CCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[0992] GTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAT
[0993] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[0994] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[0995] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[0996] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[0997] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAGAACAACCTAC
[0998] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[0999] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCTGTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[1000] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

- [1001] SEQ ID NO :56
[1002] MGWSCIIILFLVATATGVHS
[1003] SEQ ID NO :57
[1004] GPVPPSTALRELIEELVNITQNKAPLCNGSMVWSINLTAGMYCAALESLINVSGCSAIEKTQ
[1005] RMLSGFCPHKVSAGQFSSLHVRDTKIEVAQFVKDLLHLKKLFREGRFN
[1006] SEQ ID NO :58
[1007] EIQQLQSVAEIVRPGASVRLSCTASGFYIKDITYMHWVIQRPEQGLEWIGTIDPANGNTKYVPK
[1008] FQGKATITADTSSNTAYLRLSSLTSEDTAIYYCARSYDDYHYDDYYAMDYWGQGTSTVSS
[1009] SEQ ID NO :59
[1010] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVHINGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKISDRFSGV
[1011] PDRFSGSGGTDFTLKISRVEADLGVIYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK
[1012] SEQ ID NO :60
[1013] FYIKDITYMH
[1014] SEQ ID NO :61
[1015] GFYIKDITYMH
[1016] SEQ ID 62 :A1Y100BA1a H-TVAAPS-210 (蛋白质序列)
[1017] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1018] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAIYYCARSYDDYHADDYYAMDYWGQGTSLTVSSA
[1019] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1020] LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1021] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLT
[1022] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1023] GFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALH
[1024] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSEVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGK
[1025] GLEWVSWIISSGTETYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCAKSLGRFDYW
[1026] GQGTSLTVSS
[1027] SEQ ID 63 :A1Y100BA1a H-TVAAPS-210 (DNA 序列)
[1028] CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[1029] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGAGGCTCCTGGC
[1030] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCCAAG
[1031] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCAGCCTACATGGAAGTACGAGC
[1032] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[1033] GCGGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCTAGCGCC
[1034] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[1035] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[1036] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGC
[1037] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[1038] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[1039] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTCTCTGTTCCCC

- [1040] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[1041] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[1042] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[1043] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[1044] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[1045] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[1046] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTAC
[1047] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[1048] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[1049] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGACCGTGGCCGCCCCCTCGGAA
[1050] GTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGCGCCTGGTGACGCCGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGC
[1051] GCCGCTAGCGGCTTACCTTCAGGAACCTTCGGCATGGGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAG
[1052] GGCCTGGAGTGGGTGAGCTGGATCATCAGCTCCGGCACCGAGACCTACTACGCCGACAGCGTG
[1053] AAGGGCAGGTTACCATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGC
[1054] CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAGAGCCTGGGCAGGTTGACTACTGG
[1055] GGACAGGGGACCCTGGTGACTGTGAGCAGC
[1056] SEQ ID 64 :A1Y100BIe H-TVAAPS-210 (蛋白质序列)
[1057] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1058] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSIYDDYHIDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[1059] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1060] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1061] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1062] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1063] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALH
[1064] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSEVQLLESGLLVQPGGSLRLSAAASGFTFRNFGMGWVRQAPGK
[1065] GLEWVSWIISSGTETYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDYW
[1066] GQGTLTVTVSS
[1067] SEQ ID 65 :A1Y100BIe H-TVAAPS-210 (DNA 序列)
[1068] CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[1069] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[1070] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[1071] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCAGCCTACATGGAAGTGAAGC
[1072] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[1073] ATTGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCTAGCGCC
[1074] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGCGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[1075] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[1076] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGC
[1077] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[1078] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC

- [1079] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
- [1080] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
- [1081] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAT
- [1082] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
- [1083] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
- [1084] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
- [1085] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
- [1086] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTAC
- [1087] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
- [1088] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
- [1089] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGACCGTGGCCGCCCCCTCGGAA
- [1090] GTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGCGGCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGC
- [1091] GCCGCTAGCGGCTTACCTTCAGGAACCTTCGGCATGGGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAG
- [1092] GGCCTGGAGTGGGTGAGCTGGATCATCAGCTCCGGCACCGAGACCTACTACGCCGACAGCGTG
- [1093] AAGGGCAGGTTACCATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGC
- [1094] CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAGAGCCTGGGCAGGTTGACTACTGG
- [1095] GGACAGGGGACCCTGGTGA CTGTGAGCAGC
- [1096] SEQ ID 66 :A1Y100BTrp H-TVAAPS-210 (蛋白质序列)
- [1097] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
- [1098] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHWDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
- [1099] STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
- [1100] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
- [1101] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
- [1102] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
- [1103] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALH
- [1104] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSEVQLLES GGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGK
- [1105] GLEWVSWIISSGTETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDYW
- [1106] GQGLTVTVSS
- [1107] SEQ ID 67 :A1Y100BTrp H-TVAAPS-210 (DNA 序列)
- [1108] CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
- [1109] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAGGCAGGCTCCTGGC
- [1110] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCCAAG
- [1111] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACC GCCTACATGGA ACTGAGC
- [1112] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
- [1113] TGGGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACA CTAGTGACCGTGTCTAGCGCC
- [1114] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
- [1115] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
- [1116] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC
- [1117] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG

- [1118] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[1119] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[1120] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[1121] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[1122] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[1123] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[1124] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[1125] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[1126] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTAC
[1127] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[1128] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[1129] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGACCGTGGCCGCCCCCTCGGAA
[1130] GTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGCGGCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGC
[1131] GCCGCTAGCGGCTTACCTTCAGGAACCTTCGGCATGGGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAG
[1132] GGCCTGGAGTGGGTGAGCTGGATCATCAGCTCCGGCACCGAGACCTACTACGCCGACAGCGTG
[1133] AAGGGCAGGTTACCATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGC
[1134] CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAGAGCCTGGGCAGGTTGACTACTGG
[1135] GGACAGGGGACCCTGGTGACTGTGAGCAGC
[1136] SEQ ID 68 :A1Y100BVa1 H-TVAAPS-210 (蛋白质序列)
[1137] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1138] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSIYDDYHVDYAMDYWGQGLTVTVSSA
[1139] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1140] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1141] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1142] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1143] GFYPSTDAIVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALH
[1144] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSEVQLLESGLLVQPGGSLRLSAAASGFTFRNFGMGWVRQAPGK
[1145] GLEWVSWIISSGTETYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDYW
[1146] GQGLTVTVSS
[1147] SEQ ID 69 :A1Y100BVa1 H-TVAAPS-210 (DNA 序列)
[1148] CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGGAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[1149] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[1150] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[1151] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCAGCCTACATGGAAGTGAAGC
[1152] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[1153] GTCGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[1154] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[1155] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[1156] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGC

- [1157] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[1158] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[1159] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[1160] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[1161] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAT
[1162] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[1163] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[1164] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[1165] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[1166] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAGAACAACCTAC
[1167] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[1168] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[1169] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGACCGTGGCCGCCCCCTCGGAA
[1170] GTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGCGGCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGC
[1171] GCCGCTAGCGGCTTACCTTCAGGAACCTTCGGCATGGGCTGGGTGAGGCAGGCCCGGCAAG
[1172] GGCCTGGAGTGGGTGAGCTGGATCATCAGCTCCGGCACCGAGACCTACTACGCCGACAGCGTG
[1173] AAGGGCAGGTTACCATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCAGATGAACAGC
[1174] CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAGAGCCTGGGCAGGTTGACTACTGG
[1175] GGACAGGGGACCCTGGTGAAGTGTGAGCAGC
[1176] SEQ ID 70 :A1Y100BA1a H-ASTKGPS-210 (蛋白质序列)
[1177] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTHMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1178] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSITYDDYHADDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[1179] STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1180] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1181] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1182] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1183] GFYPQSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALH
[1184] NHYTQKSLSLSPGKASTKGPSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMWVRQAPG
[1185] KGLEWVSWIISSGTETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDY
[1186] WGQGLTVTVSS
[1187] SEQ ID 71 :A1Y100BA1a H-ASTKGPS-210 (DNA 序列)
[1188] CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAAGGTGAGC
[1189] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[1190] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCCAAG
[1191] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCCTACATGGAAGTGGAGC
[1192] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[1193] GCGGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[1194] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[1195] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC

- [1196] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC
[1197] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[1198] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[1199] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[1200] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[1201] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[1202] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[1203] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[1204] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[1205] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[1206] GGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACCTAC
[1207] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[1208] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[1209] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGGCCAGCACCAAGGGCCCCCTCG
[1210] GAAGTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGCGGCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGC
[1211] TGCGCCGCTAGCGGCTTCACCTTCAGGAACCTTCGGCATGGGCTGGGTGAGGCAGGCCCCGGC
[1212] AAGGGCCTGGAGTGGGTGAGTGGATCATCAGCTCCGGCACCAGACCTACTACGCCGACAGC
[1213] GTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC
[1214] AGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAGAGCCTGGGCAGGTTGCGACTAC
[1215] TGGGGACAGGGGACCCTGGTGAAGTGTGAGCAGC
[1216] SEQ ID 72 :A1Y100B11e H-ASTKGPS-210 (蛋白质序列)
[1217] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1218] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSIYDDYHIDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[1219] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1220] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1221] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1222] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1223] GFYPSTDAIVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSMHEALH
[1224] NHYTQKSLSLSPGKASTKGPSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMWVRQAPG
[1225] KGLEWVSWIISSGTETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDY
[1226] WGQGLTVTVSS
[1227] SEQ ID 73 :A1Y100B11e H-ASTKGPS-210 (DNA 序列)
[1228] CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGGAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[1229] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[1230] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[1231] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACC GCCTACATGGAAGTGAAGC
[1232] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTAATGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[1233] ATTGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[1234] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGCGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA

- [1235] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[1236] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCGTGTACAGC
[1237] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[1238] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[1239] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[1240] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[1241] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAT
[1242] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[1243] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[1244] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[1245] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[1246] GGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAGAACAACCTAC
[1247] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[1248] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[1249] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGCCAGCACCAAGGGCCCCCTCG
[1250] GAAGTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGCGGCTGGTGCAGCCGCGGCAGCCTGAGGCTGAGC
[1251] TGCGCCGCTAGCGGCTTACCTTCAGGAACCTTCGGCATGGGCTGGGTGAGGCAGGCCCGGCGC
[1252] AAGGGCCTGGAGTGGGTGAGTGCATCAGCTCCGGCACCAGACCTACTACGCCGACAGC
[1253] GTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC
[1254] AGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAGAGCCTGGGCAGGTTGACTAC
[1255] TGGGGACAGGGGACCCTGGTGAAGTGTGAGCAGC
[1256] SEQ ID 74 :A1Y100BTrp H-ASTKGPS-210 (蛋白质序列)
[1257] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTHMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1258] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSIYDDYHWDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[1259] STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1260] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFP
[1261] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1262] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1263] GFYPQSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSMHEALH
[1264] NHYTQKSLSLSPGKASTKGPSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMWVRQAPG
[1265] KGLEWVSWIISSGTETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKSLGRFDY
[1266] WGQGLTVTVSS
[1267] SEQ ID 75 :A1Y100BTrp H-ASTKGPS-210 (DNA 序列)
[1268] CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAAGGTGAGC
[1269] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[1270] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCCAAG
[1271] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCCTACATGGAAGTGGAGC
[1272] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[1273] TGGGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC

- [1274] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[1275] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGCTGGAACAGC
[1276] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC
[1277] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[1278] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[1279] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCGTGTTCCCC
[1280] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[1281] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[1282] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[1283] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[1284] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[1285] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[1286] GGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTAC
[1287] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[1288] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[1289] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGGCCAGCACCAAGGGCCCCCTCG
[1290] GAAGTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGCGGCGCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGC
[1291] TGCGCCGCTAGCGGCTTACCTTCAGGAACCTTCGGCATGGGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGC
[1292] AAGGGCCTGGAGTGGGTGAGTGGATCATCAGCTCCGGCACCGAGACCTACTACGCCGACAGC
[1293] GTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC
[1294] AGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAGAGCCTGGGCAGGTTGCGACTAC
[1295] TGGGGACAGGGGACCCTGGTGACTGTGAGCAGC
[1296] SEQ ID 76 :A1Y100BVa1 H-ASTKGPS-210 (蛋白质序列)
[1297] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHVVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1298] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSIYDDYHVDYDYAMDYWGQGLTVTVSSA
[1299] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1300] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1301] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1302] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1303] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALH
[1304] NHYTQKSLSLSPGKASTKGPSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMWVRQAPG
[1305] KGLEWVSWIISSGTETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDY
[1306] WGQGLTVTVSS
[1307] SEQ ID 77 :A1Y100BVa1 H-ASTKGPS-210 (DNA 序列)
[1308] CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGGAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[1309] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[1310] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[1311] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACC GCCTACATGGAACTGAGC
[1312] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC

- [1313] GTCGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[1314] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[1315] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[1316] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTACAGC
[1317] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[1318] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[1319] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[1320] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[1321] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAT
[1322] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[1323] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[1324] CCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[1325] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[1326] GGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAGAACAACCTAC
[1327] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[1328] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[1329] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGCCAGCACCAAGGGCCCCCTCG
[1330] GAAGTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGGCGGCTGGTGCAGCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGC
[1331] TGCGCCGCTAGCGGCTTACCTTCAGGAACCTTCGGCATGGGCTGGGTGAGGAGGCCCCGGC
[1332] AAGGGCTGGAGTGGGTGAGTGCATCAGCTCCGGCACCGAGACCTACTACGCCGACAGC
[1333] GTGAAGGGCAGGTTTACCATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC
[1334] AGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAGAGCCTGGGCAGGTTTCTACTAC
[1335] TGGGGACAGGGGACCCTGGTGACTGTGAGCAGC
[1336] SEQ ID NO :78 = DOM9-155-25
[1337] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASTLDSGVPSRFS
[1338] GSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR
[1339] SEQ ID NO :79 = DOM9-155-147
[1340] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLYEGVPSRFS
[1341] GSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR
[1342] SEQ ID NO :80 = DOM9-155-154
[1343] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFS
[1344] GSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR
[1345] SEQ ID NO :81 = DOM9-112-210
[1346] EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKGLEWVSWIISSTETETYYADS
[1347] VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGLTVTVSS
[1348] SEQ ID NO :82 (G4S 接头)
[1349] GGGGS
[1350] SEQ ID NO :83 (接头)
[1351] TVAAPS

- [1352] SEQ ID NO :84 (接头)
- [1353] ASTKGPT
- [1354] SEQ ID NO :85 (接头)
- [1355] ASTKGPS
- [1356] SEQ ID NO :86 (接头)
- [1357] GS
- [1358] SEQ ID NO :87 (接头)
- [1359] TVAAPSGS
- [1360] SEQ ID NO :88 = 147-TVAAPS-586Y100B V (重链)
- [1361] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLYEGVPSRFS
- [1362] GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKRGSTVAAPSQVQLVQSGAE
- [1363] VKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHVVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITAD
- [1364] ESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL
- [1365] APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
- [1366] SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
- [1367] RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
- [1368] EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
- [1369] WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSL
- [1370] SPGK
- [1371] SEQ ID NO :89 = 147-ASTKG-586Y100B V (重链)
- [1372] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLYEGVPSRFS
- [1373] GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKRGSASTKGPSQVQLVQSGA
- [1374] EVKKGSSVKVSKASGFYIKDTYMHVVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITA
- [1375] DESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF
- [1376] LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
- [1377] SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
- [1378] SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
- [1379] KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
- [1380] EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLS
- [1381] LSPGK
- [1382] SEQ ID NO :90 = 154-TVAAPS-586Y100B V (重链)
- [1383] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFS
- [1384] GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKRGSTVAAPSQVQLVQSGAE
- [1385] VKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHVVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITAD
- [1386] ESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL
- [1387] APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
- [1388] SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
- [1389] RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
- [1390]

- [1391] EYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
[1392] WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSL
[1393] SPGK
[1394] SEQ ID NO :91 = 154-ASTKG-586Y100B V(重链)
[1395] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFS
[1396] GSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKRGSASTKGPSQVQLVQSGA
[1397] EVKKGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITA
[1398] DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIDYHVDYDYAMDYWGQGTFLVTVSSASTKGPSVFP
[1399] LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
[1400] SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
[1401] SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
[1402] KEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
[1403] EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLS
[1404] LSPGK
[1405] SEQ ID NO :92(接头)
[1406] GSTVAAPS
[1407] SEQ ID NO :93(接头)
[1408] GSTVAAPSGS
[1409] SEQ ID NO :94
[1410] DOM9-155-154L89Q (aka DOM9-155-256)
[1411] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFS
[1412] GSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQEGWGPPTFGQGTKVEIKR
[1413] SEQ ID NO :95
[1414] DOM9-155-154L89Q (aka DOM9-155-256)
[1415] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCAT
[1416] ACCTGCAGGGCCAGCAGGCCCATCAGCGACTGGCTGCACTGGTACCAACAGAAGCCCGCAAG
[1417] GCTCCCAAGCTGCTGATCGCCTGGGCCAGCAGCCTGCAGGGAGGCGTCCCAGCAGGTTTAGC
[1418] GGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTCACCATCTCTTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCC
[1419] ACCTACTACTGCCAGCAGGAGGGCTGGGGCCCCCTACTTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAG
[1420] ATCAAGAGG
[1421] SEQ ID NO :96
[1422] 829H-GS(TVAAPSGS)₂-154 L89Q
[1423] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1424] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIDYHVDYDYAMDYWGQGTFLVTVSSA
[1425] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1426] LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1427] PKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1428] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1429] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALH

- [1430] NHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISD
[1431] WLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEGWG
[1432] PPTFGQGTKVEIKR
[1433] SEQ ID NO :97
[1434] 829H-GS (TVAAPSGS)₂-154L89Q
[1435] CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[1436] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[1437] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[1438] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACC GCCTACATGGAAGTGAAGC
[1439] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[1440] GTCGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[1441] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[1442] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGC
[1443] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCGTGTACAGC
[1444] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAAACGTG
[1445] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[1446] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[1447] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[1448] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[1449] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[1450] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[1451] CCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[1452] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[1453] GGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTAC
[1454] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACGCAAGCTGACCGTG
[1455] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCTGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[1456] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGGATCTACCGTGGCAGCACCA
[1457] TCCGGATCTACCGTAGCAGCACCATCCGGATCCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGC
[1458] CTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATACCTGCAGGGCCAGCAGGCCCATCAGCGAC
[1459] TGGCTGCACTGGTACCAACAGAAGCCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATCGCCTGGGCCAGC
[1460] AGCCTGCAGGGAGGCGTGCCAGCAGGTTTACGGGCAGCGGCAGCGGACCCGACTTACCCCTC
[1461] ACCATCTCTTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGAGGGCTGGGGG
[1462] CCCCCTACTTTTCGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGG
[1463] SEQ ID NO :98
[1464] 829H-GS (TVAAPSGS)₃-154L89Q
[1465] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1466] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYVYYCARSIYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[1467] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1468] LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

[1469] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1470] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1471] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALH
[1472] NHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITC
[1473] RASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY
[1474] YCQQEGWGPPTFGQGTKVEIKR
[1475] SEQ ID NO :99
[1476] 829H-GS (TVAAPSGS)₃-154 L89Q
[1477] CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[1478] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAGGCAGGCTCCTGGC
[1479] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAG
[1480] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGC
[1481] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[1482] GTCGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[1483] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[1484] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[1485] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGC
[1486] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[1487] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[1488] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
[1489] CCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[1490] GTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAT
[1491] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[1492] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[1493] CCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[1494] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[1495] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACCTAC
[1496] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[1497] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[1498] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGGGATCTACCGTGGCAGCACCA
[1499] TCAGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGTTCAACAGTAGCTGCTCCTTCTGGATCCGACATC
[1500] CAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATTACCTGC
[1501] AGGGCCAGCAGGCCCATCAGCGACTGGCTGCACTGGTACCAACAGAAGCCCGCAAGGCTCCC
[1502] AAGCTGCTGATCGCCTGGGCCAGCAGCCTGCAGGGAGGCGTGCCAGCAGGTTTAGCGGCAGC
[1503] GGCAGCGGCACCGACTTCACCTCACCATCTCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTAC
[1504] TACTGCCAGCAGGAGGGCTGGGGGCCCCCTACTTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG
[1505] AGG
[1506] SEQ ID NO :100
[1507] 829H-GS (TVAAPSGS)₄-154L89Q

[1508] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDITYMHVVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1509] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSYYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTIVTSSA
[1510] STKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1511] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1512] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1513] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1514] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALH
[1515] NHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASV
[1516] GDRVITITCRASRPISDWLHWYQQKPKGAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSL
[1517] QPEDFATYYCQEQEGWGPPTFGQGTKVEIKR
[1518] SEQ ID NO :101
[1519] 829H-GS (TVAAPSGS)₄-154L89Q
[1520] CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[1521] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[1522] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[1523] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCCTACATGGAAGTGGAGC
[1524] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[1525] GTCGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[1526] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[1527] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[1528] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGC
[1529] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[1530] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[1531] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTCTCTGTTCCCC
[1532] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[1533] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAT
[1534] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[1535] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[1536] CCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[1537] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[1538] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACCTAC
[1539] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[1540] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[1541] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGGGATCTACCGTGGCAGCACCA
[1542] TCAGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGTTCAACAGTAGCTGCTCCTTCTGGTTCAACAGTA
[1543] GCTGCTCCTTCTGGATCCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTG
[1544] GGCGACAGGGTGACCATTAACCTGCAGGGCCAGCAGGCCCATCAGCGACTGGCTGCACTGGTAC
[1545] CAACAGAAGCCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATCGCCTGGGCCAGCAGCCTGCAGGGAGGC
[1546] GTGCCAGCAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTACCCTCACCATCTCTTCCCTG

[1547] CAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGAGGGCTGGGGGCCCCCTACTTTTCGGC
[1548] CAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGG
[1549] SEQ ID NO :102
[1550] 829H-(TVAAPS)₂GS-154L89Q
[1551] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1552] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSYDDYHVDYDYAMDYWGQGTLLTVSSA
[1553] STKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1554] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1555] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1556] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1557] GFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALH
[1558] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASRPISDWLHW
[1559] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQEGWGPPTF
[1560] GQGTEVEIKR
[1561] SEQ ID NO :103
[1562] 829H-(TVAAPS)₂GS-154L89Q
[1563] CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGC
[1564] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAGGCAGGCTCCTGGC
[1565] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[1566] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCCTACATGGAAGTGAAGC
[1567] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[1568] GTCGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[1569] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[1570] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[1571] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGC
[1572] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[1573] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[1574] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTCTCTGTTCCCC
[1575] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[1576] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAT
[1577] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[1578] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[1579] CCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[1580] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[1581] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACCTAC
[1582] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[1583] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCTGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[1584] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGACCGTGGCAGCACCATCCACC
[1585] GTAGCAGCACCATCCGGATCCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGC

[1586] GTGGGCGACAGGGTGACCATTACCTGCAGGGCCAGCAGGCCCATCAGCGACTGGCTGCACTGG
[1587] TACCAACAGAAGCCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATCGCCTGGGCCAGCAGCCTGCAGGGA
[1588] GCGGTGCCAGCAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCCTACCATCTCTTCC
[1589] CTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGAGGGCTGGGGGCCCCCTACTTTC
[1590] GGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGG
[1591] SEQ ID NO :104
[1592] 829H-(TVAAPS)₃GS-154L89Q
[1593] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1594] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[1595] STKGPSVFPFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1596] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1597] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1598] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1599] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALH
[1600] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASRP
[1601] SDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQEQE
[1602] WGP PT FGQGT KVE IKR
[1603] SEQ ID NO :105
[1604] 829H-(TVAAPS)₃GS-154L89Q
[1605] CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAAGGTGAGC
[1606] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[1607] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCCAAG
[1608] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACC GCCTACATGGAAGTGAAGC
[1609] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[1610] GTCGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[1611] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[1612] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCGAACC GG TGACCGTGTCTGGAACAGC
[1613] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC
[1614] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[1615] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[1616] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTCTCTGTTCCCC
[1617] CCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[1618] GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAAT
[1619] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[1620] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[1621] CCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
[1622] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[1623] GGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTAC
[1624] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG

[1625] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCTGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[1626] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGACCGTGGCAGCACCATCAACC
[1627] GTGGCAGCACCATCAACAGTAGCTGCTCCTTCTGGATCCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCC
[1628] AGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATTACCTGCAGGGCCAGCAGGCCCATC
[1629] AGCGACTGGCTGCACTGGTACCAACAGAAGCCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATCGCCTGG
[1630] GCCAGCAGCCTGCAGGGAGGCGTGGCCAGCAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTC
[1631] ACCCTCACCATCTCTTCCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGAGGGC
[1632] TGGGGGCCCCCTACTTTTCGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGG
[1633] SEQ ID NO :106
[1634] 829H-(TVAAPS)₄GS-154L89Q
[1635] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1636] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSYDDYHVDYAMDYWGQGTLLTVSSA
[1637] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1638] LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1639] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1640] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1641] GFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALH
[1642] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGRVITTC
[1643] RASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATY
[1644] YCQQEGWGPPTFGQGTKVEIKR
[1645] SEQ ID NO :107
[1646] 829H-(TVAAPS)₄GS-154L89Q
[1647] CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAAGGTGAGC
[1648] TGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGC
[1649] CAGGGCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCCAAG
[1650] TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCAGCCTACATGGAAGTGGAGC
[1651] AGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAC
[1652] GTCGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCC
[1653] AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA
[1654] GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGC
[1655] GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGC
[1656] CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTG
[1657] AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
[1658] CACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTCTCTGTTCCCC
[1659] CCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
[1660] GTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAT
[1661] GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
[1662] GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
[1663] CCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC

[1664] ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAG
[1665] GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTAC
[1666] AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
[1667] GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
[1668] AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGACCGTGGCAGCACCATCAACC
[1669] GTGGCAGCACCATCAACAGTAGCTGCTCCTTCTACAGTAGCTGCTCCTTCTGGATCCGACATC
[1670] CAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATTACCTGC
[1671] AGGGCCAGCAGGCCCATCAGCGACTGGCTGCACTGGTACCAACAGAAGCCCGCAAGGCTCCC
[1672] AAGCTGCTGATCGCCTGGGCCAGCAGCCTGCAGGGAGGCGTGCCAGCAGGTTTAGCGGCAGC
[1673] GGCAGCGGCACCGACTTCACCCTCACCATCTCTTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTAC
[1674] TACTGCCAGCAGGAGGGCTGGGGCCCCCTACTTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG
[1675] AGG
[1676] SEQ ID NO :108
[1677] DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQNIVHINGNTYLEWYQQKPGKAPKLLIYKISDRFSGV
[1678] PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSHVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
[1679] DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKA
[1680] DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
[1681] SEQ ID NO :109
[1682] ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGCCACCGGCGTGACAGCGACATC
[1683] CAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACTATCACCTGC
[1684] AGGAGCAGCCAGAACATCGTGACATCAACGGCAACACCTACCTCGAGTGGTACCAGCAGAAA
[1685] CCCGGAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGATCAGCGACAGGTTAGCGGCGTGCCAGC
[1686] AGGTTTAGCGGCTCCGGCTCAGGCACCGATTTACCCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCCGAG
[1687] GACTTCGCCACCTACTACTGCTTCCAGGGCTCTCACGTCCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC
[1688] AAGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTATCTTCCCCCCCAGCGATGAG
[1689] CAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCC
[1690] AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAG
[1691] CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTAC
[1692] GAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAG
[1693] AGCTTCAACCGGGGCGAGTGC
[1694] SEQ ID NO :110
[1695] DVLMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQNIVHINGNTYLEWYQQKPGKAPKLLIYKISDRFSGV
[1696] PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSHVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
[1697] DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKA
[1698] DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
[1699] SEQ ID NO :111
[1700] ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGCCACCGGCGTGACAGCGACGTG
[1701] CTGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACTATCACCTGC
[1702] AGGAGCAGCCAGAACATCGTGACATCAACGGCAACACCTACCTCGAGTGGTACCAGCAGAAA

[1703] CCCGGAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGATCAGCGACAGGTTTACGCGGCGTGCCCAGC
[1704] AGGTTTAGCGGCTCCGGCTCAGGCACCGATTTACCCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCCGAG
[1705] GACTTCGCCACCTACTACTGCTTCCAGGGCTCTCACGTCCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC
[1706] AAGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAG
[1707] CAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCC
[1708] AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAG
[1709] CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTAC
[1710] GAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAG
[1711] AGCTTCAACCGGGGCGAGTGC
[1712] SEQ ID NO :112
[1713] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRSSQNIVHINGNTYLEWYQQKPGQAPRLLIYKISDRFSGI
[1714] PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCFQGSHVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
[1715] DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA
[1716] DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
[1717] SEQ ID NO :113
[1718] ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGCCACCGGCGTGACAGCGAGATC
[1719] GTGCTGACCCAGAGCCCTGGCACACTGAGCCTGAGCCCCGAGAGAGGGCCACCCTGAGCTGC
[1720] AGGTCTAGCCAGAACATCGTGACATCAACGGCAACACCTACCTGGAGTGGTATCAGCAGAAG
[1721] CCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACAAGATCAGCGACAGGTTTACGCGGCATCCCCGAC
[1722] AGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTACCCCTGACCATTAGCAGGCTGGAGCCCGAG
[1723] GACTTCGCCGTGTACTACTGCTTCCAGGGGAGCCACGTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC
[1724] AAGCTCGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAG
[1725] CAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCC
[1726] AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAG
[1727] CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTAC
[1728] GAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAG
[1729] AGCTTCAACCGGGGCGAGTGC
[1730] SEQ ID NO :114
[1731] DVLMTQSPGTLSPGERATLSCRSSQNIVHINGNTYLEWYQQKPGQAPKLLIYKISDRFSGV
[1732] PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCFQGSHVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
[1733] DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA
[1734] DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
[1735] SEQ ID NO :115
[1736] GACGTGCTGATGACCCAGAGCCCTGGCACACTGAGCCTGAGCCCCGAGAGAGGGCCACCCTG
[1737] AGCTGCAGGTCTAGCCAGAACATCGTGACATCAACGGCAACACCTACCTGGAGTGGTATCAG
[1738] CAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGATCAGCGACAGGTTTACGCGGCGTG
[1739] CCCGACAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTACCCCTGACCATTAGCAGGCTGGAG
[1740] CCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCTTCCAGGGGAGCCACGTGCCCTGGACCTTCGGCCAG
[1741] GGCACCAAGCTCGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGC

- [1742] GATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGG
[1743] GAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTG
[1744] ACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCC
[1745] GACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG
[1746] ACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC
[1747] SEQ ID NO :116 = 586H-TVAAPS-154 (H 链)
[1748] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1749] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHYDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[1750] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1751] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1752] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1753] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1754] GFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALH
[1755] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPG
[1756] KAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKV
[1757] EIKR
[1758] SEQ ID NO :117
[1759] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1760] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[1761] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1762] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1763] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1764] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1765] GFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALH
[1766] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASRPISDWLHW
[1767] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQEGWGPPTF
[1768] GQGTKVEIKR
[1769] SEQ ID NO :118
[1770] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1771] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[1772] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1773] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1774] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1775] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1776] GFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALH
[1777] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASRPISDWLHW
[1778] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCSQEGWGPPTF
[1779] GQGTKVEIKR
[1780] SEQ ID NO :119

[1781] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFYIKDITYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1782] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTLTVSSA
[1783] STKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1784] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1785] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1786] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1787] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALH
[1788] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASRPISDWLHW
[1789] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCHQEGWGPPTF
[1790] GQGTKVEIKR
[1791] SEQ ID NO :120
[1792] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFYIKDITYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1793] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTLTVSSA
[1794] STKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1795] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1796] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1797] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1798] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALH
[1799] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASRPISDWLHW
[1800] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCMQEGWGPPTF
[1801] GQGTKVEIKR
[1802] SEQ ID NO :121
[1803] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFYIKDITYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1804] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTLTVSSA
[1805] STKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1806] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1807] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1808] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1809] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALH
[1810] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASRPISDWLHW
[1811] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCAQEGWGPPTF
[1812] GQGTKVEIKR
[1813] SEQ ID NO :122
[1814] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFYIKDITYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1815] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTLTVSSA
[1816] STKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1817] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1818] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1819] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK

- [1820] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
[1821] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHW
[1822] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCTQEGWGPPTF
[1823] GQGTKVEIKR
[1824] SEQ ID NO :123
[1825] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1826] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[1827] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1828] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1829] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1830] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1831] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
[1832] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHW
[1833] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCCQEGWGPPTF
[1834] GQGTKVEIKR
[1835] SEQ ID NO :124
[1836] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1837] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[1838] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1839] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1840] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1841] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1842] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
[1843] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHW
[1844] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQEGWGPPTF
[1845] GQGTKVEIKR
[1846] SEQ ID NO :125
[1847] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
[1848] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
[1849] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
[1850] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
[1851] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
[1852] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
[1853] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
[1854] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHW
[1855] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCWQEGWGPPTF
[1856] GQGTKVEIKR
[1857] SEQ ID NO :126
[1858] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK

[1859] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED^TAVYYCARS^IYDDYHVDDYYAMDYWGQGT^LLVTVSSA

[1860] STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT^SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS

[1861] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

[1862] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

[1863] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK

[1864] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV^FSCSVMEALH

[1865] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHW

[1866] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLT^ISSLQPEDFATYYCEQEGWGPPTF

[1867] GQGTKVEIKR

[1868] SEQ ID NO :127

[1869] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK

[1870] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED^TAVYYCARS^IYDDYHVDDYYAMDYWGQGT^LLVTVSSA

[1871] STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT^SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS

[1872] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

[1873] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

[1874] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK

[1875] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV^FSCSVMEALH

[1876] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHW

[1877] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLT^ISSLQPEDFATYYCKQEGWGPPTF

[1878] GQGTKVEIKR

[1879] SEQ ID NO :128

[1880] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK

[1881] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED^TAVYYCARS^IYDDYHVDDYYAMDYWGQGT^LLVTVSSA

[1882] STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT^SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS

[1883] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

[1884] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

[1885] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK

[1886] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV^FSCSVMEALH

[1887] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHW

[1888] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLT^ISSLQPEDFATYYCDQEGWGPPTF

[1889] GQGTKVEIKR

[1890] SEQ ID NO :129

[1891] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPK

[1892] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED^TAVYYCARS^IYDDYHVDDYYAMDYWGQGT^LLVTVSSA

[1893] STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT^SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS

[1894] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

[1895] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

[1896] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK

[1897] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV^FSCSVMEALH

- [1898] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHW
- [1899] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCNQEGWGPPTF
- [1900] GQGTKVEIKR
- [1901] SEQ ID NO :130
- [1902] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
- [1903] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
- [1904] STKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
- [1905] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
- [1906] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
- [1907] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
- [1908] GFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALH
- [1909] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHW
- [1910] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCYQEGWGPPTF
- [1911] GQGTKVEIKR
- [1912] SEQ ID NO :131
- [1913] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
- [1914] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
- [1915] STKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
- [1916] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
- [1917] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
- [1918] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
- [1919] GFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALH
- [1920] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHW
- [1921] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCVQEGWGPPTF
- [1922] GQGTKVEIKR
- [1923] SEQ ID NO :132
- [1924] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
- [1925] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA
- [1926] STKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
- [1927] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
- [1928] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
- [1929] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
- [1930] GFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALH
- [1931] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHW
- [1932] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCIQEGWGPPTF
- [1933] GQGTKVEIKR
- [1934] SEQ ID NO :133
- [1935] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
- [1936] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARS IYDDYHVDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA

- [1937] STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
- [1938] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
- [1939] PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
- [1940] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
- [1941] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALH
- [1942] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHW
- [1943] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCFQEGWGPPTF
- [1944] GQGTKVEIKR
- [1945] SEQ ID NO :134
- [1946] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
- [1947] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSYDDYHVDYDYAMDYWGQGLTVTVSSA
- [1948] STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
- [1949] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
- [1950] PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
- [1951] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
- [1952] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALH
- [1953] NHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHW
- [1954] YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCPQEGWGPPTF
- [1955] GQGTKVEIKR
- [1956] SEQ ID NO :135
- [1957] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
- [1958] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSYDDYHYDDYAMDYWGQGLTVTVSSA
- [1959] STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
- [1960] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
- [1961] PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
- [1962] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
- [1963] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALH
- [1964] NHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQK
- [1965] PGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGT
- [1966] KVEIKR
- [1967] SEQ ID NO :136
- [1968] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
- [1969] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSYDDYHYDDYAMDYWGQGLTVTVSSA
- [1970] STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
- [1971] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
- [1972] PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
- [1973] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
- [1974] GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALH
- [1975] NHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISD

- [1976] WLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGWG
- [1977] PPTFGQGTKVEIKR
- [1978] SEQ ID NO :137
- [1979] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
- [1980] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSYDDYHYDDYYAMDYWGQGTLLTVSSA
- [1981] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
- [1982] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
- [1983] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
- [1984] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
- [1985] GFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALH
- [1986] NHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITC
- [1987] RASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY
- [1988] YCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR
- [1989] SEQ ID NO :138
- [1990] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPGGGLEWMGTIDPANGNTKYVPK
- [1991] FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSYDDYHYDDYYAMDYWGQGTLLTVSSA
- [1992] STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
- [1993] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
- [1994] PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
- [1995] VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
- [1996] GFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALH
- [1997] NHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASV
- [1998] GDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
- [1999] QPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR
- [2000] SEQ ID NO :139
- [2001] GSTVAAPSGS
- [2002] SEQ ID NO :140
- [2003] GSTVAAPSGSTVAAPSGS
- [2004] SEQ ID NO :141
- [2005] GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGS
- [2006] SEQ ID NO :142
- [2007] GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGS
- [2008] SEQ ID NO :143
- [2009] GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGS
- [2010] SEQ ID NO :144
- [2011] GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGS
- [2012] SEQ ID NO :145
- [2013] TVAAPSTVAAPSGS
- [2014] SEQ ID NO :146

[2015] TVAAPSTVAAPSTVAAPSGS
[2016] SEQ ID NO :147
[2017] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVT
[2018] ITADESTSTAYMELSSLRSEDSAVYYCARSYDDYHVDDYYAMDYLGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAP
[2019] SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI
[2020] CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
[2021] EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
[2022] KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
[2023] YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSAS
[2024] VGDRVITITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF
[2025] ATYYCMQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

[0001]

CPCH1163423P

序 列 表

<110> 葛兰素集团有限公司
ASHMAN, Claire
ELLIS, Jonathan Henry
HAMBLIN, Paul
LEWIS, Alan
ORECCHIA, Martin Anibal

<120> 免疫球蛋白

<130> PB63682

<150> 61/181833

<151> 2009-05-28

<150> 61/288930

<151> 2009-12-22

<160> 147

<170>用于Windows Version 4.0的FastSEQ

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 鼠(Mus sp.)

<220>

<400> 1

Asp Thr Tyr Met His

1

5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 鼠

<400> 2

Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

[0002]

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> 鼠

<400> 3

Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 突变的CDR

<400> 4

Trp Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 突变的CDR

<400> 5

Ser Val Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 6

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 突变的CDR

<400> 6

Ser Ile Phe Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 7

[0003]

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 突变的CDR

<400> 7
Ser Ile Tyr Glu Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 突变的CDR

<400> 8
Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr Ala Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 9
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 突变的CDR

<400> 9
Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr Glu Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 10
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 突变的CDR

<400> 10
Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr Gln Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

[0004]

<210> 11
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 突变的CDR

<400> 11
Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 突变的CDR

<400> 12
Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr Ser Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 13
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 突变的CDR

<400> 13
Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr Thr Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 14
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 突变的CDR

<400> 14
Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr Val Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

[0005]

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 突变的CDR

<400> 15

Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Ala	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr
1				5					10				15		

<210> 16

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 突变的CDR

<400> 16

Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Ile	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr
1				5					10				15		

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 突变的CDR

<400> 17

Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Trp	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr
1				5					10				15		

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 突变的CDR

[0006]

<400> 18

Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> 鼠

<400> 19

Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 20

<211> 7

<212> PRT

<213> 鼠

<400> 20

Lys Ile Ser Asp Arg Phe Ser
1 5

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> 鼠

<400> 21

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 22

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 22

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

[0007]

Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met		
	100	105
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		
	115	120
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		
	130	135
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
145	150	155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
	165	170
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
	180	185
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
	195	200
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		
	210	215
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
	245	250
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
	260	265
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
	275	280
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
	290	295
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
	325	330
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
	340	345
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
	355	360
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
	370	375
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
	405	410
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
	420	425
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
	435	440
		445

[0008]

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 23
<211> 1365
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化

<400> 23
caggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaago cgggcagcag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg cctccggctt ctacatcaag gacacctaca tgcaactgggt caggcaggct 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcaact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgcccagt tccagggcag ggtgaccatc accgccgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgccgtgt actattgggc caggagcacc 300
tacgacgact accactaaga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca gcggcgccac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta ctccccgaa 480
ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcgccct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaaac caaggtggac 660
aagaagggtg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg ccctgcccc 720
gagctgctgg gagggcccag cgtgttctctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa cccccaggtg gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag 840
gtgaagttea actgggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaaagc caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggtgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggcacctgcc tgccccatc 1020
gagaaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccacagcg acatgccctg ggagtgggag agcaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagcaa getgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gacccctgag ctgtccctg gcaag 1365

<210> 24
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化

<400> 24
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ile
20 25 30

[0009]

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Asp Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 25

<211> 657

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 25

gacatcgtga tgacccagtc tcctctgagc ctccccgtga cccccggcga accagccagc 60
 atctcctgca gaagcagcca gaacatcgtg cacatcaacg gcaacaccta cctggagtg 120
 tacctgcaaa ageccggcca gagccccagg ctgctgatct acaagatcag cgacagggtc 180
 agcggcgtgc ccgatagggt cagcggcagc ggcagcggca ccgacttcac cctgaagatc 240
 agcagggttg aggccgaaga cgtgggcata tactactget tccagggcag ccacgtcccc 300
 tggactttcg gacagggeac caagctggag attaagcgta cgggtggcgc cccagcgtg 360
 ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca ccgccagcgt ggtgtgtctg 420
 ctgaacaact tctacccccg ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa tgcctgcag 480
 agcggcaaca gccaggagag cgtgaccgag caggacagca aggactccac ctacagcctg 540
 agcagcaccg tgacctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgctgtgag 600
 gtgaccacc agggcctgtc cagccccgtg accaagagct tcaaccgggg cgagtgc 657

<210> 26

<211> 455

<212> PRT

[0010]

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 26

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

- 10 -

[0011]

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 27

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 27

cagggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
 agctgcaagg cctccggctt ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggct 120
 cctggccagg gcttgagtg gatgggcaat atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
 gtgcccagt tccagggcag ggtgaccatc accgcccgtg agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcccgtg actattgcgc cagggtggatc 300
 tacgacgact accactacga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
 gtgaccgtgt ccagcggcag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
 aagagcacca gcggcgccac agccgcccgt ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
 ccggtgacgg tgctcctgaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
 gtgtctcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
 ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
 aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg ccctgcccc 720
 gagctgctgg gagggcccag cgtgttctctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
 atcagcagaa cccccagggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag 840
 gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
 gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtget gcaccaggat 960
 tggtgaacg gcaaggagta caagtgttaag gtgtccaaca aggccctgcc tgccccatc 1020
 gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccagggtga caccctgccc 1080
 cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggcttc 1140
 taccacagcg acatgcctg ggagtgggag agcaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgtctga cagcgtggc agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
 gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctget ccgtgatgca cgaggccctg 1320
 cacaatcaat acaccagaa gacccagc ctgtccctg gcaag 1365

<210> 28

[0012]

<211> 455
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

<400> 28

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

[0013]

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 29

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 29

cagggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg cctccggctt ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggct 120
 cctggccagg gcctggagtg gatgggcaact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
 gtgcccaggt tccagggcag ggtgaccatc accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcctgt actattgcgc caggagcgtc 300
 tacgacgact accactacga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
 gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc ccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
 aagagcacca gcggcgccac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta ctccccgaa 480
 ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgcc 540
 gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
 ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaaac caaggtggac 660
 aagaagggtg agccccagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg ccctgcccc 720
 gagctgctgg gaggccccag cgtgttctctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
 atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag 840
 gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
 gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtget gcaccaggat 960
 tggtgaaag gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc 1020
 gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgccc 1080
 cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
 taccaccagc acatcgccgt ggagtgggag agcaacggcc agcccagaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagaa gctgaccgtg 1260
 gacaagagca gatggcagca gggaacgtg ttcagctget ccgtgatgca cgaggccctg 1320
 cacaatcact acaccagaa gaccctgagc ctgtccctg gcaag 1365

[0014]

<210> 30

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 30

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

[0015]

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 31

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 31

caggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc cgggcagcag cgtgaagggtg 60
 agotgcaagg cctccggett ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcagget 120
 cctggccagg gcoctggagt gatgggcaat atcgaccccg ccaacggcaa caccaggtac 180
 gtgcccaggt tccagggcag ggtgaccatc accgcccgtg agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcccgtg actattgcgc caggagcacc 300
 tttagcagct accactacga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
 gtgaccgtgt ccagcgcag caccaggggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
 aagagcacca gggcggcac agccgcctg ggctgcctgg tgaaggacta ctccccgaa 480
 ccggtgaccg tgcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgcc 540
 gtgctgcaga gcagcgcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
 ctgggcaccc agacctacat ctgtaactg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
 aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg cctgcccc 720
 gagctgctgg gagccccag cgtgttctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
 atcagcagaa cccccaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag 840
 gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
 gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
 tggctgaacg gcaaggagta caagtgttaag gtgtccaaca aggcctgcc tgccccatc 1020
 gagaaaacca tcagcaaggc caaggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgcc 1080
 cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaaggcttc 1140
 taccacagcg acatgcctg ggagtgggag agcaacggcc agcccagaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgtgga cagcgtggc agcttcttcc tgtacagaa gctgaccgtg 1260

[0016]

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 33

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 33

cagggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg cctccggett ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggct 120
 cctggccagg gcctggagtg gatgggcact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
 gtgcccagt tcagggcag ggtgaccatc accgccgatg agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgccgtgt actattgcgc caggagcctc 300
 tacgaggact accactacga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
 gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
 aagagcacca gcggcggcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta ctccccgaa 480
 ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgcc 540
 gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
 ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
 aagaagggtg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg cctgcccc 720
 gagctgctgg gaggccccag cgtgttcctg ttcccccca agcctaagga caccctgatg 780
 atcagcagaa ccccgagggt gacctgtgtg gtggtgatg tgagccacga ggaccctgag 840
 gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
 gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
 tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggccctgcc tgccccatc 1020
 gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgccc 1080
 cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggtctc 1140

[0018]


```
tacccagcg acatgcggt ggagtgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agctttctcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcaet acaccagaa gaggctgagc ctgtccctg gcaag 1365
```

<210> 34

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 34

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

[0019]

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 35

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 35

caggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg cctccggtt ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggct 120
 cctggccagg gctggagtg gatgggcaat atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
 gtgcccaggt tccagggcag ggtgaccatc accgccgatg agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgccgtgt actattgcgc caggagcatc 300
 tacgacgact acgcgtacga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
 gtgaccgtgt ccagcgcag caccaagggc ccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
 aagagcacca gggcggcac agccgcctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
 ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gctgcacac cttccccgcc 540
 gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
 ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaaac caaggtggac 660
 aagaagggtg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg ccctgcccc 720
 gagctgctgg gaggcgccag cgtgttctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
 atcagcagaa ccccgagggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag 840
 gtgaagtcca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
 gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
 tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggcctgcc tgcctctatc 1020

[0020]

```

gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagago cccaggtgta caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccceagcg acatgcctgt ggagtgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct cctgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gagcctgagc ctgtccctg gcaag 1365

```

<210> 36

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 36

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1             5             10             15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
      20             25             30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35             40             45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
      50             55             60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65             70             75             80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85             90             95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr Glu Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
      100            105            110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
      115            120            125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
      130            135            140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145            150            155            160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
      165            170            175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
      180            185            190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
      195            200            205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
      210            215            220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225            230            235            240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
      245            250            255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
      260            265            270

```

[0021]

```

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    275                      280                      285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
    290                      295                      300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
    305                      310                      315                      320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
                      325                      330                      335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
                      340                      345                      350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
                      355                      360                      365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
    370                      375                      380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
    385                      390                      395                      400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
                      405                      410                      415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
                      420                      425                      430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
                      435                      440                      445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                      455

```

<210> 37

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 37

```

caggtgcagc tcgtgcagag cggcgcgaa gtgaaaaagc cgggcagcag cgtgaagggt 60
agctgcaagg cctccggctt ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggct 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcaact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgcccaagt tccagggcag ggtgaccatc accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcctgt actattgcgc caggagcate 300
tacgacgact acgagtacga cgactactac gccatggact actggggaca gggeacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgcag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca gcggcggcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgacgg tgctcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaaggtgg agoccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg cctgcccc 720
gagctgctgg gaggcgccag cgtgttctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa ccccgaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggacctgag 840
gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900

```

[0022]

```

gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggtgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggccctgcc tgccctatc 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgcc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccceagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gagcctgagc ctgtccctg gcaag 1365

```

<210> 38

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 38

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
          20          25          30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
          50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr Gln Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
          100          105          110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
          115          120          125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
          130          135          140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145          150          155          160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
          165          170          175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
          180          185          190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
          195          200          205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
          210          215          220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225          230          235          240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
          245          250          255

```

[0023]

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 39

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 39

caggtgcagc tcgtgcagag cggcgcgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg cctccggett ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcagggt 120
 cctggccagg gcctggagt gatgggcaat atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
 gtgccaagt tccagggcag ggtgaccatc accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcctgt actattgcgc caggagcatc 300
 tacgacgact accagtacga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
 gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
 aagagcacca ggcgggcac agccgcctg ggtgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
 ccggtgaccg tgctctgaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
 gtgctgcaga gcagcgccct gtacagcctg agcagcgtgg tgacctgcc cagcagcagc 600
 ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaaac caaggtggac 660
 aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gcccccttg cctgcccc 720
 gagctgctgg gagccccag cgtgttctg tcccccca agcctaagga caccctgatg 780

[0024]

```

atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag 840
gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc 1020
gagaaaacca tcagcaagge caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccocagcg acatgcgcgt ggagtgggag agcaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaaa gagectgagc ctgtccctg gcaag 1365

```

<210> 40

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 40

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
20          25          30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35          40          45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
100          105          110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115          120          125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130          135          140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145          150          155          160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165          170          175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180          185          190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195          200          205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210          215          220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225          230          235          240

```

[0025]

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 41

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 41

caggtgcagc tegtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg cctccgctt ctacatcaag gacacctaca tgcaactgggt caggcaggct 120
 cctggccagg gcctggagt gatgggcact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
 gtgccaagt tccagggcag ggtgaccatc accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcctgt actattgcgc caggagcatc 300
 tacgacgact acaggtacga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
 gtgacogtgt ccagcgcag caccaagggc ccagcgtgt tcccctggc cccagcagc 420
 aagagcacca gggcggcac agccgccctg ggtgcctgg tgaaggacta ctccccgaa 480
 ccggtgacgg tgctctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgcc 540
 gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgce cagcagcagc 600
 ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

[0026]


```

aagaaggtgg agccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg cctgcccc 720
gagctgctgg gagggcccag cgtgttcctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa ccccagaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccaoga ggacctgag 840
gtgaagtlca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggtgtaacg gcaaggagta caagtgttaag gtgtccaaca aggcctgcc tgcctcctc 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccagggtgta caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccocagcg acatgcctg ggagtgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct cctgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gagcctgagc ctgtccctg gcaag 1365

```

<210> 42

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 42

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1             5             10             15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
          20             25             30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35             40             45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
      50             55             60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
     65             70             75             80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85             90             95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr Ser Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
        100             105             110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
      115             120             125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
     130             135             140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
    145             150             155             160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
          165             170             175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
        180             185             190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
      195             200             205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
     210             215             220

```

[0027]

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 43

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 43

caggtgcagc tegtgcagag cggcgcgaa gtgaaaaagc cggcagcag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg cctcggctt ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggct 120
 cctggccagg gcctggagt gatgggact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
 gtgcccagt tccaggcag ggtgaccat accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcctgt actattgcgc caggagcacc 300
 tacgacgact actcctacga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
 gtgaccgtgt ccagcgccag caccgaaggc ccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
 aagagcacca gcggcggcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
 ccggtgaccg tgcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540

[0028]

```

gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg cctgcccc 720
gagctgctgg gagccccag cgtgttcttg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa ccccgaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag 840
gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctate 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag ccagagagc cccaggtgta caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gacctgagc ctgtccctg gcaag 1365

```

<210> 44

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 44

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
      20           25           30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35           40           45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
      50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr Thr Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
      100          105          110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
      115          120          125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
      130          135          140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145          150          155          160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
      165          170          175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
      180          185          190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
      195          200          205

```

[0029]

```

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210                               215                               220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225                               230                               235                               240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
                               245                               250                               255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
                               260                               265                               270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
                               275                               280                               285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290                               295                               300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305                               310                               315                               320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
                               325                               330                               335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
                               340                               345                               350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
                               355                               360                               365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370                               375                               380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385                               390                               395                               400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
                               405                               410                               415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
                               420                               425                               430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
                               435                               440                               445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450                               455

```

<210> 45

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 45

```

caggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
agctgcaagg cctccggctt ctacatcaag gacacctaca tgcaactgggt caggcaggct 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgccaagt tccagggcag ggtgaccatc accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcgtgt actattgcgc caggagcadc 300
tacgacgact acacgtacga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc ccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420

```

[0030]

```

aagagcacca gggcgggcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgaccg tgctctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcgccct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg ccctgcccc 720
gagctgctgg gaggccccag cgtgttctctg tttcccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag 840
gtgaagttea actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggtgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggccctgcc tgcctctatc 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccacagcg acatgcctg ggagtgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgtgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gagectgagc ctgtcccctg gcaag 1365

```

<210> 46

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 46

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1             5             10             15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
          20             25             30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35             40             45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
          50             55             60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
          65             70             75             80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85             90             95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr Val Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
          100            105            110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
          115            120            125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
          130            135            140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
          145            150            155            160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
          165            170            175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
          180            185            190

```

[0031]

```

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
      195                      200                      205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
      210                      215                      220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225                      230                      235                      240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
      245                      250                      255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
      260                      265                      270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
      275                      280                      285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
      290                      295                      300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305                      310                      315                      320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
      325                      330                      335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
      340                      345                      350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
      355                      360                      365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
      370                      375                      380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385                      390                      395                      400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      405                      410                      415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
      420                      425                      430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
      435                      440                      445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
      450                      455

```

<210> 47

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 47

```

caggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggt 60
agctgcaagg cctccggctt ctacatcaag gacacctaca tgcaactgggt caggcaggct 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcaat atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtae 180
gtgccaagt tccagggcag ggtgaccatc accgccgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgccgtgt actattgcgc caggagcacc 300

```

[0032]

```

tacgaagact acgtgtacga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc ccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca gcggcggcac agccgcctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcgccct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg ccctgcccc 720
gagctgctgg gagccccag cgtgttctg tttccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa cccccagggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggacctgag 840
gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggtgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggccctgcc tgcacctatc 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag ccagagagc cccaggtgta caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccacagcg acatgcctg ggagtgggag agcaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gacctgagc ctgtccctg gcaag 1365

```

<210> 48

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 48

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1             5             10            15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
      20             25             30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35             40             45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
      50             55             60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65             70             75             80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85             90             95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Ala Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
      100            105            110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
      115            120            125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
      130            135            140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145            150            155            160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
      165            170            175

```

[0033]

```

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
      180                      185                      190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
      195                      200                      205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
      210                      215                      220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
      225                      230                      235                      240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
      245                      250                      255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
      260                      265                      270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
      275                      280                      285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
      290                      295                      300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
      305                      310                      315                      320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
      325                      330                      335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
      340                      345                      350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
      355                      360                      365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
      370                      375                      380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
      385                      390                      395                      400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      405                      410                      415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
      420                      425                      430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
      435                      440                      445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
      450                      455

```

<210> 49

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 49

```

caggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc cgggcagcag cgtgaaggtg 60
agctgcaagg cctccggett ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggct 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcaact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180

```

[0034]


```

gtgcccaagt tccagggcag ggtgaccatc accgccgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgccgtgt actattgcgc caggagcatc 300
tacgacgact accacgcgga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgcag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca gggcgggcac agccgccttg ggtgcctgg tgaaggacta ctccccgaa 480
ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg ccctgcccc 720
gagctgctgg gagccccag cgtgttcctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag 840
gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggtgaaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggcctgcc tgccccatc 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgcc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgtggc agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gacccagc ctgtccctg gcaag 1365

```

<210> 50

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 50

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
20          25          30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35          40          45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Ile Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
100          105          110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115          120          125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130          135          140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145          150          155          160

```

[0035]

<210> 51
<211> 1365
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化

<400> 51
cagggtgcagc tcgtgcagag cggcgcgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60

134

```

agctgcaagg cctccggctt ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggt 120
cctggccagg gcctggagt gatgggcaact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgoccaaagt tccagggcag ggtgaccatc accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcctgt actattgcgc caggagcatc 300
tacgacgact accacattga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca gggcgggcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg cctgcccc 720
gagctgctgg gaggccccag cgtgttctg tttcccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa cccccagggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag 840
gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaaagc caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggcctgcc tgccccctac 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccagggtga caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaaggcttc 1140
taccacagcg acatgcctg ggagtgggag agcaacggcc agcccagaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtctgga cagcgtggc agcttcttc tgtacagaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa ggcctgagc ctgtccccctg gcaag 1365

```

<210> 52

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 52

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1             5             10             15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
      20             25             30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35             40             45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
      50             55             60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65             70             75             80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85             90             95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Trp Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
      100            105            110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
      115            120            125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
      130            135            140

```

[0037]

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 53

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

[0038]

<400> 53

```

caggtgcagc tcgtgcagag cggcgcgcaa gtgaaaaage cgggcagcag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg cctccggett ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcagget 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgcccaggt tccagggcag ggtgaccatc accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcctgt actattgcgc caggagcattc 300
tacgacgact accactggga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca gcggcgccac agccgcctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgaccg tgcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcgccct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaaac caaggtggac 660
aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg cctgcccc 720
gagctgctgg gagccccag cgtgttcctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa cccccagggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggacctgag 840
gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtget gcaccaggat 960
tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggcctgcc tgccttacc 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgcc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gagcctgagc ctgtccctg gcaag 1365

```

<210> 54

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 54

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
20           25           30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35           40           45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85           90           95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
100          105          110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115          120          125

```

[0039]

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 55

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0040]

<223> 人源化

<400> 55

```

caggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaage ccggcagcag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg cctccggett ctacatcaag gacacctaca tgcaactgggt caggcagget 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcaact atcgaccccc ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgcccagt tccagggcag ggtgaccatc accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcctgt actattgcgc caggagcctc 300
tacgacgact accacgtcga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca gcggcgccac agccgccttg ggctgccttg tgaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgaccg tgctctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcgccct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaage ccagcaacac caaggtggac 660
aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg ccctgcccc 720
gagctgctgg gagccccag cgtgttcctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa cccccaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggacctgag 840
gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggtgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggcctgcc tgccccctac 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccaccagc acatcgccgt ggagtgggag agcaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaateact acaccagaa gagcctgagc ctgtccctg gcaag 1365

```

<210> 56

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号序列

<400> 56

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
  1           5           10          15
Val His Ser

```

<210> 57

<211> 112

<212> PRT

<213> 人类(Homo Sapiens)

<400> 57

```

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

```

[0041]

```

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

```

<210> 58
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 鼠

```

<400> 58
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Val Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
  1              5              10              15
Ser Val Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
      20              25              30
Tyr Met His Trp Val Ile Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
      35              40              45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
      50              55              60
Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
      65              70              75              80
Leu Arg Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
      85              90              95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
      100              105              110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
      115              120              125

```

<210> 59
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 鼠

```

<400> 59
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
  1              5              10              15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ile
      20              25              30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
      35              40              45

```

[0042]


```

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

```

<210> 60
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 突变的CDR

<400> 60
 Phe Tyr Ile Lys Asp Thr Tyr Met His
 1 5

<210> 61
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 突变的CDR

<400> 61
 Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr Tyr Met His
 1 5 10

<210> 62
 <211> 577
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

<400> 62
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[0043]

35	40	45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Ala Asp Asp Tyr Tyr Ala Met		
100	105	110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		
115	120	125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		
130	135	140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
145	150	155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		

[0044]

435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Glu Val Gln		
450	455	460
Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg		
465	470	475
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Phe Gly Met Gly		
485	490	495
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Trp Ile		
500	505	510
Ile Ser Ser Gly Thr Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg		
515	520	525
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met		
530	535	540
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser		
545	550	555
Leu Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser		
565	570	575
Ser		

<210> 63

<211> 1731

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 63

```

cagggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg cctccggctt ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggct 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgcccagt tccagggcag ggtgaccatc accgccgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgccgtgt actattgcgc caggagcctc 300
tacgacgact accacgcgga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ctagegccag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca gcggcggcac agccgccctg ggetgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgaccg tgcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcgcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaaac caaggtggac 660
aagaagggtg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg cctgcccc 720
gagctgctgg gagccccag cgtgttcctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa ccccgagggt gacctgtgtg gtgttggtatg tgagccaaga ggacctgag 840
gtgaagttea actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggtgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggcctgcc tgcacctate 1020
gagaaaacca tcagcaagge caagggccag ccagagagc cccaggtgta caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggg gaagggttc 1140
taccacagcg acatcgccgt ggagtgaggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200

```

[0045]

```

accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcaact acaccagaa gagcctgagc ctgtccctg gcaagaccgt ggccgcccc 1380
tcggaagtgc agtcctgga gagcgcggc ggctgggtgc agcccggcgg cagcctgagg 1440
ctgagctgcg ccgctagcgg cttcaccttc aggaacttcg gcatgggctg ggtcaggeag 1500
gcccccgga agggcctgga gtgggtcagc tggatcatca gctccggcac cgagacctac 1560
tacgcccaca gcgtgaaggg caggttcacc atcagccgcg acaacagcaa gaacacctg 1620
tacctgcaga tgaacagcct gagggccgag gacaccgcg tctactactg cgccaagage 1680
ctgggcaggt tcgactactg gggacagggg accctggtga ctgtgagcag c 1731

```

<210> 64

<211> 577

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 64

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
20      25      30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35      40      45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
50      55      60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Ile Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
100     105     110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115     120     125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130     135     140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145     150     155     160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165     170     175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180     185     190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195     200     205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210     215     220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225     230     235     240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

```

[0046]

<210> 65
<211> 1731
<212> DNA
<213> 人工序列

145

<220>

<223> 人源化

<400> 65

```

caggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg cctccggett ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggct 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgcccaagt tccagggcag ggtgaccatc accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcctgt actattgcgc caggagcatc 300
taagacgact accacattga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ctagegccag caccaagggc ccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca gggcgggcac agccgcctg ggtgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaagggtg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg ccctgcccc 720
gagctgctgg gagggcccag cgtgttctg tttccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa cccccagggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggacctgag 840
gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggtgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggcctgcc tgccccctac 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag ccagagagc cccaggtgta caccctgcc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agctttcttc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcaat acaccagaa gagcctgagc ctgtccctg gcaagaccgt ggccgcccc 1380
tcggaagtgc agctcctgga gagcgcggc ggcctgggtg agcccgcgcg cagcctgagg 1440
ctgagctgcg ccgtagcgg cttcacctc aggaacttc gcatgggctg ggteaggcag 1500
gcccccgca agggcctgga gtgggtcagc tggatcatca gctccggcac cgagacctac 1560
tacgcgcaga gcgtgaaggg caggttcacc atcagcgcg acaacagcaa gaacaccctg 1620
taactgcaga tgaacagcct gagggccgag gacaccgccc tctactactg cgccaagagc 1680
ctgggcagggt tcgactactg gggacagggg accctggtga ctgtgagcag c 1731

```

<210> 66

<211> 577

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 66

```

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

```

[0048]

50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
	85	90
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Trp Asp Asp Tyr Tyr Ala Met		95
	100	105
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		110
	115	120
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		125
	130	135
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		140
145	150	155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		160
	165	170
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		175
	180	185
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		190
	195	200
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		205
	210	215
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		220
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		240
	245	250
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		255
	260	265
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		270
	275	280
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		285
	290	295
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		300
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		320
	325	330
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		335
	340	345
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		350
	355	360
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		365
	370	375
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		380
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		400
	405	410
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		415
	420	425
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		430
	435	440
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Glu Val Gln		445

[0049]

450	455	460
Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg		
465	470	475
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Phe Gly Met Gly		480
	485	490
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Trp Ile		495
	500	505
Ile Ser Ser Gly Thr Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg		510
	515	520
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met		525
	530	535
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser		540
545	550	555
Leu Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser		560
	565	570
		575
Ser		

<210> 67

<211> 1731

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 67

```

cagggtgcagc tcgtgcagag cggegcgcgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg cctccggett ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggct 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgcccgaag tccagggcag ggtgaccatc accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcctgt actattgcgc caggagcacc 300
tacgacgact accactggga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ctagcgccag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc 420
aagagcacca gcggcggcac agccgccttg ggctgccttg tgaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgtgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgttg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaaac caaggtggac 660
aagaagggtg agcccgaagag ctgtgacaag acceacacct gccccccctg ccctgcccc 720
gagctgctgg gaggcgccag cgtgttctg tttccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag 840
gtgaagttea actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggttgaacg gcaaggagta caagtgtgaa gtgtccaaca aggcctgcc tgccccctac 1020
gagaaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccacagcg acatgcctg ggagtgggag agcaacggcc agcccagaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgtatgc agcttcttcc tgtacagaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320

```

[0050]


```

cacaatcaact acaccagaa gagcctgagc ctgtcccttg gcaagaccgt ggccgcccc 1380
tcggaagtgc agctcctgga gagcggcggc ggcttggtgc agcccgcgcg cagcctgagg 1440
ctgagctgcg ccgctagcgg ctccaccttc aggaacttcg gcatgggctg ggtcaggcag 1500
gcccccgga agggcctgga gtgggtcagc tggatcatca gctccggcac cgagacctac 1560
tacgcccaga gcgtgaaggg caggttcacc atcagccggc acaacagcaa gaacaccctg 1620
tacctgcaga tgaacagcct gagggccgag gacaccggc tctactactg cgccaagagc 1680
ctgggcaggt tcgactactg gggacagggg accctggtga ctgtgagcag c 1731

```

<210> 68

<211> 577

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 68

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
20           25           30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35           40           45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85           90           95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
100          105          110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115          120          125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130          135          140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145          150          155          160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165          170          175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180          185          190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195          200          205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210          215          220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225          230          235          240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245          250          255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

```

[0051]

260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Glu Val Gln		
450	455	460
Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg		
465	470	475
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Phe Gly Met Gly		
485	490	495
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Trp Ile		
500	505	510
Ile Ser Ser Gly Thr Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg		
515	520	525
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met		
530	535	540
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser		
545	550	555
Leu Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser		
565	570	575
Ser		

<210> 69

<211> 1731

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

[0052]

<400> 69

```

caggtgcagc tegtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg cctccggett ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcagget 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgcccgaagt tccagggcag ggtgaccatc accgccgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgccgtgt actattgcgc caggagcadc 300
tacgacgact accacgtcga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca gggcgccgac agccgccttg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgaccg tgctctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgtctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caagggtggac 660
aagaagggtg agcccaagag ctgtgacaag acccaacact gccccccctg ccctgcccc 720
gagctgctgg gaggecccag cgtgttcttg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa cccccagggt gacctgtgtg gtgtgtgatg tgagccacga ggacctgag 840
gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggttgaaag gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggccctgcc tgccccatc 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agctttcttc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgot ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gagcctgagc ctgtccctg gcaagaccgt ggccgcccc 1380
tcggaagtgc agctcctgga gagcggcggc ggcctggtgc agcccgccgg cagcctgagg 1440
ctgagctgcg ccgctagcgg ctccacctc aggaacttc gcatgggctg ggtcaggcag 1500
gcccccgca agggcctgga gtgggtcagc tggatcatca gctccggcac cgagacctac 1560
tacgcccaga gcgtgaaggg caggttcacc atcagcccg acaacagcaa gaacaccctg 1620
tacctgcaga tgaacagcct gagggccgag gacaccgccc tctactactg cgccaagagc 1680
ctgggcaggt togactactg gggacagggg accctggtga ctgtgagcag c 1731

```

<210> 70

<211> 578

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 70

```

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

```

[0053]

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser	Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90	95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Ala Asp Asp Tyr Tyr Ala Met			
	100	105	110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr			
	115	120	125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser			
	130	135	140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
	145	150	155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
	165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
	180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys			
	195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu			
	210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
	225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
	245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
	260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
	275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
	290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
	305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
	325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
	340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys			
	355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
	370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
	385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
	405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser			
	420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
	435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Glu Val			
	450	455	460
Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu			

[0054]

465	470	475	480
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Phe Gly Met			
	485	490	495
Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Trp			
	500	505	510
Ile Ile Ser Ser Gly Thr Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly			
	515	520	525
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln			
	530	535	540
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys			
	545	550	555
Ser Leu Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val			
	565	570	575
Ser Ser			

<210> 71

<211> 1734

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 71

```

cagggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg cctccggtt ctacatcaag gacacctaca tgcaactgggt caggcaggct 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgcccaggt tccagggcag ggtgaccatc accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcgtgt actattgcgc caggagcctc 300
tacgacgact accacggga cgaactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca gcggcggcac agccgccctg ggclgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgaccg tgccttgaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgetgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaaac caaggtggac 660
aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg cctgcccc 720
gagctgctgg gagggcccag cgtgttctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa cccccagggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag 840
gtgaagttca actgttacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggcctgcc tgccccctac 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccagggtgta caccctgcc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccacagcg atatcgccgt ggagtgggag agcaacggcc agcccagaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgtctga cagcgtggc agcttcttc tgtacagaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gacccctgac ctgtccctg gcaaggccag caccaagggc 1380
ccctcggaag tgcagtcct ggagagcggc ggcgccctgg tgcagcccgg cggcagcctg 1440

```

[0055]

aggetgagct ggcgcgctag cggettccacc ttcaggaact teggcattggg ctgggtcagg 1500
 caggcccccg gcaagggcct ggagtgggtc agctggatca tcagctcgg caccgagacc 1560
 tactacgcgc acagcgtgaa gggcagggtc accatcagcc gcgacaacag caagaacacc 1620
 ctgtacctgc agatgaacag cctgagggcc gaggacacgc ccgtctacta ctgcgccaag 1680
 agcctgggca ggttcgacta ctggggacag gggaccctgg tgactgtgag cagc 1734

<210> 72

<211> 578

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 72

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Ile Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

[0056]

275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Glu Val		
450	455	460
Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu		
465	470	475
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Phe Gly Met		
485	490	495
Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Trp		
500	505	510
Ile Ile Ser Ser Gly Thr Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly		
515	520	525
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln		
530	535	540
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys		
545	550	555
Ser Leu Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
565	570	575
Ser Ser		

<210> 73

<211> 1734

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 73

[0057]

```

caggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
agctgcaagg cctccggctt ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggct 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgcccaggt tccagggcag ggtgaccatc accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcctgt actattgcgc caggagcctc 300
tacgacgact accacattga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc ccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca gggcggcgac agccgcctg ggtgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgacgg tgctctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gegtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaaggtgg agccccagag ctgtgacaag acccacact gccccccctg cctgcccc 720
gagctgctgg gagccccag cgtgttcctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa cccccaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag 840
gtgaagtta actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggtgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggcctgcc tgcacctatc 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag ccagagagc ccagggtgta caccctgcc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccaccagc atatgcctg ggagtgggag agcaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgatgga agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gagcctgagc ctgtccctg gcaaggccag caccaagggc 1380
ccctcggaag tgcagctcct ggagagcggc ggcggcctgg tgcagcccg cggcagcctg 1440
aggtgagct gcgccttag cggttcacc ttcaggaact tggcatggg ctgggtcagg 1500
caggcccccg gcaagggcct ggagtgggtc agctggatca tcagctccgg caccgagacc 1560
tactacgccg acagcgtgaa gggcaggttc accatcagcc gcgacaacag caagaacacc 1620
ctgtacctgc agatgaacag cctgagggcc gaggacaccg ccgtctacta ctgcgccaa 1680
agcctgggca ggttcgacta ctggggacag gggaccctgg tgactgtgag cagc 1734

```

<210> 74

<211> 578

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 74

```

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

```

[0058]

85							90					95					
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Trp	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met		
100							105					110					
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr		
115							120					125					
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser		
130							135					140					
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu		
145							150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His		
165							170					175					
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser		
180							185					190					
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys		
195							200					205					
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu		
210							215					220					
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro		
225							230					235				240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys		
245							250					255					
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val		
260							265					270					
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp		
275							280					285					
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr		
290							295					300					
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp		
305							310					315				320	
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu		
325							330					335					
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg		
340							345					350					
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys		
355							360					365					
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp		
370							375					380					
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys		
385							390					395				400	
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser		
405							410					415					
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser		
420							425					430					
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser		
435							440					445					
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Glu	Val		
450							455					460					
Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu		
465							470					475				480	
Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asn	Phe	Gly	Met		

[0059]

[illegible]

<210> 75
<211> 1734
<212> DNA
<213> 人工序列

<223> 人源化

<400>	75						
cagggtgcagc	togtgcagag	cggcgccgaa	gtgaaaaagc	cggcgcagcag	cgtgaagggtg	60	
agctgcaagg	cctccggctt	ctacatcaag	gacacctaca	tgcactgggt	caggcagget	120	
cctggccagg	gcctggagt	gatgggcact	atcgacccc	ccaacggcaa	caccaagtac	180	
gtgcccagt	tccagggcag	ggtgaccatc	accgccgatg	agagcaccag	caccgcctac	240	
atggaactga	gcagcctgag	gtctgaggac	accgccgtgt	actattgcgc	caggagcatc	300	
tacgacgact	accactggga	cgactactac	gccatggact	actggggaca	gggcacacta	360	
gtgaccgtgt	ccagcggcag	caccaagggc	cccagcgtgt	tccccctggc	cccagcagc	420	
aagagcacca	gcgggcgca	agccgccctg	ggetgcctgg	tgaaggacta	cttccccgaa	480	
ccggtgaccg	tgctctggaa	cagcggagcc	ctgaccagcg	gcgtgcacac	cttccccgcc	540	
glgtctcaga	gcagcggcct	gtacagcctg	agcagcgtgg	tgaccgtgcc	cagcagcagc	600	
ctgggcaccc	agacctacat	ctgtaacgtg	aaccacaagc	ccagcaacac	caaggtggac	660	
aagaagggtg	agcccaagag	ctgtgacaag	accacacct	gccccccctg	ccctgcccc	720	
gagctgettg	gaggccccag	cgtgttcctg	tccccccca	agcctaagga	caccctgatg	780	
atcagcagaa	cccccgaggt	gacctgtgtg	gtgggtggatg	tgagccacga	ggacctgag	840	
gtgaagttea	actggtacgt	ggacggcggtg	gaggtgcaca	atgccaaagac	caagcccagg	900	
gaggagcagt	acaacagcac	ctaccgggtg	gtgtccgtgc	tgaccgtgct	gcaccaggat	960	
tggtgaacg	gcaaggagta	caagtgtaa	gtgtccaaca	aggccctgcc	tgccccatat	1020	
gagaaaacca	tcagcaagge	caagggccag	cccagagage	cccaggtgta	caccctgccc	1080	
cctagcagag	atgagetgac	caagaaccag	gtgtccctga	cctgcctggt	gaagggttc	1140	
taccccagcg	atatcgccgt	ggagtgggag	agcaacggcc	agcccagaaa	caactacaag	1200	
accaccccc	ctgtgtctgga	cagcgatggc	agctttcttc	tgtacagcaa	gtgaccgtg	1260	
gacaagagca	gatggcagca	gggcaacgtg	ttcagctgct	ccgtgatgca	cgaggccctg	1320	
cacaataact	acaccagaa	gagcctgagc	ctgtccccctg	gcaaggccag	caccaagggc	1380	
ccctcggaag	tgcagctcct	ggagagcggc	ggcgccctgg	tgcagcccg	cggcagcctg	1440	
aggctgagct	gcgcgctag	cggttccacc	ttcaggaact	tggcatggg	ctgggtcagg	1500	
caggcccccg	gcaaggcct	ggagtgggtc	agctggatca	tcagctccg	cacogagacc	1560	

[0060]

tactacgccg acagcgtgaa gggcagggttc accatcagcc gcgacaacag caagaacacc 1620
 ctgtacctgc agatgaacag cctgagggcc gaggacaccg ccgtctacta ctgcgccaaag 1680
 agcctgggca ggttcgacta ctggggacag gggaccctgg tgactgtgag cagc 1734

<210> 76

<211> 578

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 76

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Tyr	Ile	Lys	Asp	Thr	20	25	30	
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	35	40	45	
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe	50	55	60	
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Val	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met	100	105	110	
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	115	120	125	
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	130	135	140	
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	145	150	155	160
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	165	170	175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	180	185	190	
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	195	200	205	
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	210	215	220	
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	225	230	235	240
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	245	250	255	
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	260	265	270	
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	275	280	285	
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr				

[0061]

290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		320
	325	330
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		335
	340	345
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		350
	355	360
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		365
	370	375
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		380
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		400
	405	410
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		415
	420	425
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Glu Lys Ser		430
	435	440
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Glu Val		445
	450	455
Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu		460
465	470	475
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Phe Gly Met		480
	485	490
Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Trp		495
	500	505
Ile Ile Ser Ser Gly Thr Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly		510
	515	520
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln		525
	530	535
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys		540
545	550	555
Ser Leu Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		560
	565	570
		575
Ser Ser		

<210> 77

<211> 1734

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 77

cagggtgcagc togtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc cgggcagcag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg cctccggctt ctacatcaag gacacctaca tgcaactgggt caggcaggct 120

[0062]

```

cctggccagg gcctggagtg gatgggcact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgcccgaagt tccagggcag ggtgaccatc accgccgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgccgtgt actattgcgc caggagcadc 300
tacgacgact accacgtcga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca gcggcgccac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg ccctgcccc 720
gagctgctgg gaggccccag cgtgttcctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa ccccgaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag 840
gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggcctgcc tgccccctac 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggcttc 1140
taccacagcg atatgccctg ggagtgggag agcaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgtggc agcttcttc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gagcctgagc ctgtccctg gcaaggccag caccaagggc 1380
ccctcggaag tgcagctcct ggagagcggc ggcgccctgg tgcagcccg cggcagcctg 1440
aggtgagct gcgcgctag cggttcacc ttcaggaact tcggcatggg ctgggtcagg 1500
cagcccccg gcaagggcct ggagtgggtc agctggatca tcagctcgg caccgagacc 1560
tactacgcc acagcgtgaa gggcaggttc accatcagcc gcgacaacag caagaacacc 1620
ctgtacctgc agatgaacag cctgagggcc gaggacacc cgtctacta ctgcgccaag 1680
agcctgggca ggttcgacta ctggggacag gggaccctgg tgactgtgag cage 1734

```

<210> 78

<211> 108

<212> PRT

<213> 人类

<400> 78

```

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

```

[0063]

<210> 79
<211> 108
<212> PRT
<213> 人类

<400> 79
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ala Trp Ala Ser Ser Leu Tyr Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 80
<211> 108
<212> PRT
<213> 人类

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

<210> 81
<211> 116
<212> PRT
<213> 人类

<400> 81

[0064]

<223> 接头

<400> 84

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Thr
1 5

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 接头

<400> 85

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
1 5

<210> 86

<211> 2

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 接头

<400> 86

Gly Ser
1

<210> 87

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 接头

<400> 87

Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser
1 5

<210> 88

<211> 571

<212> PRT

<213> 人工序列

[0066]

<220>

<223> 人源化

<400> 88

```

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

```

[0067]

```

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
    355                      360                      365
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
    370                      375                      380
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385                      390                      395                      400
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
    405                      410                      415
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
    420                      425                      430
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
    435                      440                      445
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
    450                      455                      460
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
465                      470                      475                      480
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
    485                      490                      495
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
    500                      505                      510
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
    515                      520                      525
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
    530                      535                      540
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545                      550                      555                      560
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    565                      570

```

<210> 89
 <211> 572
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

```

<400> 89
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
  1                      5                      10                      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp
    20                      25                      30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
    35                      40                      45
Ala Trp Ala Ser Ser Leu Tyr Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                      55                      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                      70                      75                      80

```

[0068]

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro			
85	90		95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ser Ala Ser			
100	105		110
Thr Lys Gly Pro Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val			
115	120		125
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe			
130	135		140
Tyr Ile Lys Asp Thr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln			
145	150		155
Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys			
165	170		175
Tyr Val Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser			
180	185		190
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr			
195	200		205
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp			
210	215		220
Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val			
225	230		235
Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser			
245	250		255
Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys			
260	265		270
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu			
275	280		285
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu			
290	295		300
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr			
305	310		315
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val			
325	330		335
Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro			
340	345		350
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe			
355	360		365
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val			
370	375		380
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe			
385	390		395
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro			
405	410		415
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr			
420	425		430
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val			
435	440		445
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala			
450	455		460
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg			
465	470		475
			480

[0069]

```

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
      485                      490                      495
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
      500                      505                      510
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
      515                      520                      525
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
      530                      535                      540
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545                      550                      555                      560
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
      565                      570

```

<210> 90
 <211> 571
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

```

<400> 90
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp
      20           25           30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
      35           40           45
Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro
      85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ser Thr Val
      100          105          110
Ala Ala Pro Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
      115          120          125
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr
      130          135          140
Ile Lys Asp Thr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145          150          155          160
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr
      165          170          175
Val Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
      180          185          190
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
      195          200          205

```

[0070]

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp		
210	215	220
Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser		
225	230	235 240
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser		
	245	250 255
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp		
	260	265 270
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr		
	275	280 285
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr		
	290	295 300
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln		
305	310	315 320
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp		
	325	330 335
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro		
	340	345 350
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
	355	360 365
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
	370	375 380
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn		
385	390	395 400
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
	405	410 415
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
	420	425 430
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
	435	440 445
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys		
	450	455 460
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp		
465	470	475 480
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
	485	490 495
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
	500	505 510
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
	515	520 525
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly		
	530	535 540
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr		
545	550	555 560
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	565	570

<210> 91

<211> 572

[0071]

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化

<400> 91

```

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

```

[0072]

```

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
      340                      345                      350
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
      355                      360                      365
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
      370                      375                      380
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
      385                      390                      395                      400
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
      405                      410                      415
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
      420                      425                      430
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
      435                      440                      445
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
      450                      455                      460
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
      465                      470                      475                      480
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
      485                      490                      495
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
      500                      505                      510
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
      515                      520                      525
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
      530                      535                      540
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
      545                      550                      555                      560
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
      565                      570

```

<210> 92
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 接头

<400> 92
 Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
 1 5

<210> 93
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0073]

<220>

<223> 接头

<400> 93

Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser
 1 5 10

<210> 94

<211> 108

<212> PRT

<213> 人类

<220>

<223> 突变的dAb

<400> 94

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

<210> 95

<211> 324

<212> DNA

<213> 人类

<400> 95

gacatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gogtggggcga cagggtgacc 60
 attacctgca gggccagcag gcccatcagc gactggctgc actggtacca acagaagccc 120
 ggcaaggctc ccaagctgct gatgcctgg gccagcagcc tgcagggagg cgtgcccagc 180
 aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctca ccatctcttc cctgcagccc 240
 gaggacttgc ccacctacta ctgccagcag gagggctggg ggccccctac tttegccag 300
 ggcaccaagg tggagatcaa gagg 324

<210> 96

[0074]

<211> 581

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 96

```

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

```

[0075]

	325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
	340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys			
	355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
	370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
385	390	395	400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
	405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser			
	420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
	435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly			
	450	455	460
Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser			
465	470	475	480
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys			
	485	490	495
Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys			
	500	505	510
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln			
	515	520	525
Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe			
	530	535	540
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr			
545	550	555	560
Cys Gln Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys			
	565	570	575
Val Glu Ile Lys Arg			
	580		

<210> 97

<211> 1743

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 97

```

caggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg cctccggett ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcagget 120
cctggccagg gcttgagtg gatgggcaat atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgcccaggt tccagggcag ggtgaccatc accgccgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgccgtgt actattgcgc caggagcatt 300

```

[0076]

```

tacgacgact accacgtoga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc ccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca gcggcgccac agccgccttg ggctgccttg tgaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgaccg tgctctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcgccct gtacagcctg agcagcgttg tgaccgtgce cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg ccttgcccc 720
gagctgctgg gaggccccag cgtgttctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggacctgatg 840
gtgaagttea actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaaagc caageccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggtgaacg gcaaggagta caagtgttaag gtgtccaaca aggccctgcc tgccccctatc 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag ccagagagc cccaggtgta caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccacagcg acatgcctg ggagtgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gacctgagc ctgtccctg gcaagggatc taccgtggca 1380
gcaccatccg gatctaccgt agcagcaca tccggatccg acatccagat gaccagagc 1440
cccagcagcc tgagcgccag cgtggcgac agggtgacca ttacctgcag ggccagcagg 1500
cccatcagcg actggtgca ctggtacca cagaagcccg gcaaggctcc caagctgctg 1560
atgcctggg ccagcagcct gcaggagggc gtgcccagca ggtttagcgg cagcggcagc 1620
ggcaccgact tcacctcac catctcttcc ctgcagccc aggaacttgc cacctactac 1680
tgccagcagg agggctggg gccccctact ttcggccagg gcaccaaggt ggagatcaag 1740
agg

```

<210> 98

<211> 589

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 98

```

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

```

[0077]

```

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
    115                      120                      125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
    130                      135                      140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
    145                      150                      155                      160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                      165                      170                      175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
                      180                      185                      190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
                      195                      200                      205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
    210                      215                      220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
    225                      230                      235                      240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
                      245                      250                      255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
                      260                      265                      270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
                      275                      280                      285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
    290                      295                      300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
    305                      310                      315                      320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
                      325                      330                      335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
                      340                      345                      350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
                      355                      360                      365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
    370                      375                      380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
    385                      390                      395                      400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
                      405                      410                      415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
                      420                      425                      430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
                      435                      440                      445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly
    450                      455                      460
Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly
    465                      470                      475                      480
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
                      485                      490                      495
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp
    500                      505                      510

```

[0078]

Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 515 520 525
 Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 530 535 540
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 545 550 555 560
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Gly Trp Gly Pro
 565 570 575
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 580 585

<210> 99

<211> 1767

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 99

cagggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg cctccggctt ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggct 120
 cctggccagg gcctggagtg gatgggcact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
 gtgoccaaagt tccagggcag ggtgaccatc accgccgatg agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgccgtgt actattgcgc caggagcacc 300
 tacgacgact accaagtga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
 gtgaccgtgt ccagcgcag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
 aagagcacca gcggcggcac agccgccttg ggctgccttg tgaaggacta ctccccgaa 480
 ccggtgacgg tgctcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgcc 540
 gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgttg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
 ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
 aagaagggtg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg cctgcccc 720
 gagctgctgg gagggcccag cgtgttcttg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
 atcagcagaa cccccagggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggacctgag 840
 gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
 gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
 tggtgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggcctgcc tgccccctate 1020
 gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgcc 1080
 cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggg gaagggttc 1140
 taccccagcg acatgcgctg ggagtgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgctgga cagcgtggc agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
 gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
 cacaatcact acaccagaa gacccctgag ctgtccctg gcaaggatc tacctggca 1380
 gcaccatcag gatctaccgt ggcagcacca tcaggttcaa cagtagctgc tcttctgga 1440
 tccgacatcc agatgacca gagccccagc agcctgagcg ccagcgtggg cgacagggtg 1500
 accattacct gcagggccag caggcccatc agcactggc tgcactggta ccaacagaag 1560
 cccggcaagg ctcccaagct gctgatcgcc tgggcccagca gcctgcaggg aggcgtgccc 1620
 agcaggttta gcggcagcgg cagcggcacc gacttcaccc tcaccatctc ttccctgcag 1680

[0079]

cccaggact tcgccaccta ctactgccag caggagggt gggggcccc tactttcgge 1740
cagggcacca aggtggagat caagagg 1767

<210> 100

<211> 597

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 100

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1			5					10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Tyr	Ile	Lys	Asp	Thr
		20					25					30			
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35				40					45				
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Val	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met
			100					105					110		
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
			115				120						125		
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
		130					135					140			
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165				170					175		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180					185					190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		195					200					205			
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu
	210					215					220				
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225				230						235				240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			245					250					255		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		260						265					270		
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
		275					280					285			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr

[0080]

290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly		
450	455	460
Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly		
465	470	475
Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser		
485	490	495
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys		
500	505	510
Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys		
515	520	525
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln		
530	535	540
Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe		
545	550	555
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr		
565	570	575
Cys Gln Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys		
580	585	590
Val Glu Ile Lys Arg		
595		

<210> 101

<211> 1791

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

[0081]

<400> 101

```

caggtgcagc tcgtgcagag cggcgcgaa gtgaaaaagc cgggcagcag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg cctccggtt ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggt 120
cctggccagg gcctggagt gatgggcaact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgcccgaagt tccagggcag ggtgaccatc acccgccgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcccgtgt actattgcgc caggagcatc 300
taogacgact accacgtoga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgcag caccaagggc ccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca gggcggcac agccgcctg ggtgcctgg tgaaggacta ctccccgaa 480
ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcgcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaagggtg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccctg cctgcccc 720
gagctgctgg gagccccag cgtgttctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa cccccagggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggacctgag 840
gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggcctgcc tgccccatc 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag ccagagagc cccaggtgta caccctgcc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaacggcc agcccagaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgttga cagcgtggc agcttcttc tgtacagaa gotgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatga cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gagcctgagc ctgtccctg gcaagggatc taccgtggca 1380
gcaccatcag gatctaccgt ggcagcacca tcaggttcaa cagtagctgc tcttctggt 1440
tcaacagtag ctgtccttc tggatccgac atccagatga cccagagccc cagcagcctg 1500
agcgcagcg tggcgacag ggtgaccatt acctgcaggg ccagcaggcc catcagcgac 1560
tggctgcaact ggtaccaaca gaagccggc aaggctccca agctgctgat cgcctgggc 1620
agcagcctgc agggaggcgt gcccagcagg tttagcggca gggcagcgg caccgacttc 1680
accctacca tctcttccct gcagcccgag gacttgcga cctactactg ccagcaggag 1740
ggctgggggc cccctacttt cggccagggc accaagggtg agatcaagag g 1791

```

<210> 102

<211> 577

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 102

```

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

```

[0082]

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr																			
65					70				75										80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys																			
				85				90											95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met																			
				100				105											110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr																			
				115				120											125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser																			
				130				135											140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu																			
145								150											160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His																			
				165															175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser																			
				180															190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys																			
				195				200											205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu																			
				210				215											220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro																			
225								230											240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys																			
				245															255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val																			
				260															270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp																			
				275				280											285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr																			
				290				295											300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp																			
305								310											320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu																			
				325															335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg																			
				340															350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys																			
				355				360											365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp																			
				370				375											380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys																			
385								390											400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser																			
				405															415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser																			
				420															430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser																			
				435				440											445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala																			
				450				455											460

[0083]

Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg
 485 490 495
 Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
 500 505 510
 Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro
 515 520 525
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 530 535 540
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu
 545 550 555 560
 Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 565 570 575
 Arg

<210> 103
 <211> 1731
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

<400> 103
 caggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaage ccggcagcag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg cctccggctt ctacatcaag gacacctaca tgcaactgggt caggcagggt 120
 cctggccagg gcctggagt gatgggcaact atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
 gtgcccagt tccaggcag ggtgaccate accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcctgt actattgcgc caggagcatc 300
 tacgacgact accacgtcga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
 gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
 aagagcacca gcggcggcac agccgcctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
 ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
 gtgtgcaga gcagcgccct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
 ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
 aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg ccctgcccc 720
 gagctgctgg gaggccccag cgtgttctg tcccccca agcctaagga caccctgatg 780
 atcagcagaa cccccagggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggacctgag 840
 gtgaagttea actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
 gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
 tggtgaacg gcaaggagta caagtgaag gtgtccaaca aggccctgcc tgcacctatc 1020
 gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgcc 1080
 cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
 taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgctgga cagcgatgac agcttcttcc tgtacagcaa getgaccgtg 1260
 gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320

[0084]

cacaatcaact acaccagaa gacccctgagc ctgtcccctg gcaagaccgt ggcagcacca 1380
 tccaccgtag cagcaccatc cggatccgac atccagatga cccagagccc cagcagcctg 1440
 agcgccagcg tgggcgacag ggtgaccatt acctgcaggg ccagcaggcc catcagcgac 1500
 tggctgcact ggtaccaaca gaagcccggc aaggctccca agctgtgat cgcctgggccc 1560
 agcagcctgc agggaggcgt gccagcagg ttttagcgga ggggcagcgg caccgacttc 1620
 accctcacca tctcttcct gcagcccgag gaattcgcca cctactactg ccagcaggag 1680
 ggctgggggc cccctacttt cggccagggc accaaggtgg agatcaagag g 1731

<210> 104

<211> 583

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 104

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1			5						10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Tyr	Ile	Lys	Asp	Thr
			20					25					30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35				40					45			
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90				95		
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Val	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met
			100					105					110		
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120					125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135						140			
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180					185					190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		195					200					205			
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu
	210					215					220				
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225					230					235				240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
				245					250					255	

[0085]

```

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
      260                      265                      270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
      275                      280                      285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
      290                      295                      300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
      305                      310                      315                      320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
      325                      330                      335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
      340                      345                      350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
      355                      360                      365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
      370                      375                      380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
      385                      390                      395                      400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      405                      410                      415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
      420                      425                      430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
      435                      440                      445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala
      450                      455                      460
Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
      465                      470                      475                      480
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
      485                      490                      495
Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln
      500                      505                      510
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser
      515                      520                      525
Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
      530                      535                      540
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
      545                      550                      555                      560
Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
      565                      570                      575
Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
      580

```

<210> 105

<211> 1749

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0086]

<223> 人源化

<400> 105

```

caggtgcagc tcgtgcagag oggcgcgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
agctgcaagg cctccggett ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggct 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcaat atcgaccccg ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgcccaggt tccagggcag ggtgaccatc accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcctgt actattgcgc caggagcctc 300
tacgacgact accacgtcga cgaactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgcag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagcacca ggcgcggcac agcgccttg ggtgccttg tgaaggacta ctccccgaa 480
ccggtgaccg tgcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcgcct gtacagcctg agcagcgttg tgaccgtgc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaaggttg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg cctgcccc 720
gagctgcttg gagccccag cgtgttctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa ccccgagggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggacctgag 840
gtgaagltca actggtactg ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgt gcaccaggat 960
tggtgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggcctgccc tgcctctac 1020
gagaaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 1140
taccacagcg acatgcctg ggagtgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200
accaccccc ctgtgtgga cagcgtggc agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgt cctgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gagcctgagc ctgtccctg gcaagaccgt ggcagcacca 1380
teaaccgttg cagcaccatc aacagtagct gtccttctg gatccgacat ccagatgacc 1440
cagagcccca gcagcctgag cgcagcgtg ggcgacaggg tgaccattac ctgcagggcc 1500
agcaggccca tcagcgactg gctgcactgg taccaacaga agcccgcaa ggctcccaag 1560
ctgctgatcg cctgggccag cagcctgcag ggagcgtgc ccagcaggtt tagcggcagc 1620
ggcagcgga ccgacttcac cctcaccatc tcttccctgc agcccgagga ctccgccacc 1680
tactactgcc agcaggaggg ctgggggccc cctactttcg gccagggcac caaggtggag 1740
atcaagagg                                     1749

```

<210> 106

<211> 589

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 106

```

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

```

[0087]

35					40					45					
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe
50					55					60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65	70					75					80				
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85					90					95					
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Val	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met
100					105					110					
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
115					120					125					
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
130					135					140					
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145	150					155					160				
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
165					170					175					
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
180					185					190					
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
195					200					205					
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu
210					215					220					
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225	230					235					240				
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
245					250					255					
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
260					265					270					
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
275					280					285					
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr
290					295					300					
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
305	310					315					320				
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
325					330					335					
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
340					345					350					
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys
355					360					365					
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
370					375					380					
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385	390					395					400				
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
405					410					415					
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
420					425					430					
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser

[0088]

435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala		
450	455	460
Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly		
465	470	475
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val		
485	490	495
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp		
500	505	510
Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu		
515	520	525
Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser		
530	535	540
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln		
545	550	555
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Gly Trp Gly Pro		
565	570	575
Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		
580	585	

<210> 107

<211> 1767

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 107

```

cagggtgcagc tcgtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg cctccggett ctacatcaag gacacctaca tgcactgggt caggcaggct 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcact atcgaccccc ccaacggcaa caccaagtac 180
gtgcccgaag tccagggcag ggtgaccatc accgcgatg agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gtctgaggac accgcctgt actattgcgc caggagcctc 300
tacgacgact accacgtcga cgactactac gccatggact actggggaca gggcacacta 360
gtgaccgtgt ccagcgcag caccaagggc ccagcgtgt tccccctggc cccagcagc 420
aagagacca gcggcgccac agccgcctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgaccg tgctctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag acccacacct gccccccctg ccctgcccc 720
gagctgctgg gagccccag cgtgttcctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 780
atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag 840
gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 900
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 960
tggtgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggcctgcc tgccctatc 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag ccagagagc cccaggtgta caccctgccc 1080
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggg gaagggttc 1140

```

[0089]

```

taccccagcg acatgccgt ggagtgggag agcaacggcc agcccagaga caactacaag 1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agctttctcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
cacaatcact acaccagaa gagcctgagc ctgtcccctg gcaagaccgt ggcagcacca 1380
tcaaccgtgg cagcaccatc aacagtagct gctccttcta cagtagctgc tccttctgga 1440
tcggacatcc agatgaccca gagccccage agcctgagcg ccagcgtggg cgacagggtg 1500
accattacct gcagggccag caggcccatc agcgactggc tgcactggta ccaacagaag 1560
ccccgaagg ctcccaagct gctgatgcc tgggccagca gcctgcaggg aggcgtgcc 1620
agcaggttta gcggcagegg cagcggcacc gacttcacce tcaccatctc ttccctgcag 1680
cccaggact tcgccaccta ctactgccag caggagggtt gggggccccc tactttcggc 1740
cagggcacca aggtggagat caagagg 1767

```

<210> 108

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 108

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1             5             10             15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ile
          20             25             30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
          35             40             45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Val Pro
          50             55             60
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65             70             75             80
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
          85             90             95
Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100            105            110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
          115            120            125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
          130            135            140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145            150            155            160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
          165            170            175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
          180            185            190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
          195            200            205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
          210            215

```

[0090]

<210> 109
 <211> 714
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

<400> 109
 atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagegac 60
 atccagatga ccagagagccc cagcagcctg agcgccagcg tgggcgacag ggtgactatc 120
 acctgcagga gcagccagaa catcgtgcac atcaacggca acacctacct cgagtgggtac 180
 cagcagaaac ccgggaaggc ccccaagctg ctgatctaca agatcagcga caggttcage 240
 ggcgtgcccc gcaggtttag cggtccgggc tcaggcaccg atttcaccct gaccattage 300
 agcctgcagc ccgaggactt cgccacctac tactgtctcc agggctctca cgccccctgg 360
 accttcggcc agggcaccaa gctggagatc aagcgtacgg tggcgcgccc cagcgtgttc 420
 atcttcccc ccagcagatga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgtctgctg 480
 aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaatgc cctgcagagc 540
 ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 600
 agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgtgaggtg 660
 acccaccagg gcctgtccag ccccgtagcc aagagcttca accggggcga gtgc 714

<210> 110
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

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

[0091]

	115	120	125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr	Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
130	135	140	
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln			
145	150	155	160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
	165	170	175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
	180	185	190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
	195	200	205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215		

<210> 111
 <211> 714
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

<400> 111
 atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac 60
 gtgtctgatga cccagagccc cagcagcctg agcgccagcg tgggcgacag ggtgactatc 120
 acctgcagga gcagccagaa catcgtgcac atcaacggca acacctacct cgagtgtgtac 180
 cagcagaaac ccgggaagge cccaagctg ctgatctaca agatcagoga caggttcagc 240
 ggcgtgcccc gcaggttttag cggtccggc tcaggcaccg atttcacct gaccattagc 300
 agcctgcagc ccgaggactt cgcacacct tactgtctcc agggctctca cgtccctgg 360
 accttcggcc agggcaccac gctggagatc aagcgtacgg tgccgcgcc cagcgtgttc 420
 atcttcccc ccagcgatga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgtctgtc 480
 aacaacttct accccggga ggccaaggtg cagtgaagg tggacaatgc cctgcagagc 540
 ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccacct cagcctgagc 600
 agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgtgaggtg 660
 acccaccagg gcctgtccag ccccgtagc aagagcttea accggggcga gtgc 714

<210> 112
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

<400> 112
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

[0092]

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ile
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ile Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 113

<211> 714

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 113

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgag 60
 atcgtgctga ccagagcccc tggcacactg agcctgagcc ccggagagag ggccaccctg 120
 agctgcaggt ctageccagaa catcgtgcac atcaacggca acacctacct ggagtgttat 180
 cagcagaagc ccggccagge ccccaggctg ctgatctaca agatcagcga caggttcage 240
 ggcatccccg acaggtttag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccattagc 300
 aggctggagc ccgaggactt cgccgtgtac tactgcttcc aggggagcca cgtgccctgg 360
 accttcggcc agggcaccaa gctcgaaatc aagcgtacgg tggccgcccc cagcgtgttc 420
 atcttcccc ccagcgatga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgtctgtg 480
 aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtgggaagg tggacaatgc cctgcagage 540
 ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 600
 agcacccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgtgagggtg 660
 acccaccagg gcctgtccag ccccgtagacc aagagcttca accggggcga gtgc 714

[0093]

<210> 114
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

<400> 114
 Asp Val Leu Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ile
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 115
 <211> 657
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

[0094]

<400> 115

gacgtgctga tgaccagag ccctggcaca ctgagcctga gccccggaga gagggccacc 60
 ctgagctgea ggtetageca gaacatcgtg cacatcaacg gcaacaccta cctggagtgg 120
 tatcagcaga agccccggca gccccccaag ctgctgatct acaagatcag cgacaggttc 180
 agcggcgtgc cgcacaggtt tagcggcagc ggcagcggca ccgacttcac cctgaccatt 240
 agcaggtctg agccccagga ctteggcgtg tactactgct tccaggggag ccacgtgcc 300
 tggaccttcg gccagggcac caagctcgaa atcaagcgta cgggtggcgc cccacagctg 360
 ttcattcttc cccccagca tgagcagctg aagagcggca ccgccagcgt ggtgtgtctg 420
 ctgaacaact tctacccccg ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa tgcctgcag 480
 agcggcaaca gccaggagag cgtgaccgag caggacagca aggactccac ctacagcctg 540
 agcagcacc tgacctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgtgag 600
 gtgaccacc aggccctgtc cagccccgtg accaagagct tcaaccgggg cgagtgc 657

<210> 116

<211> 571

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 116

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

[0095]

210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		240
	245	250
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		255
	260	265
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		270
	275	280
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		285
	290	295
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		300
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		320
	325	330
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		335
	340	345
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		350
	355	360
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		365
	370	375
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		380
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		400
	405	410
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		415
	420	425
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		430
	435	440
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Asp		445
	450	455
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp		460
465	470	475
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu		480
	485	490
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala		495
	500	505
Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser		510
	515	520
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu		525
	530	535
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr		540
545	550	555
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		560
	565	570

<210> 117

<211> 577

<212> PRT

[0096]

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 117

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

[0097]

	340		345		350										
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys
	355		360		365										
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
	370		375		380										
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
	385		390		395										400
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
		405			410										415
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
		420			425										430
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
	435				440										445
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Thr	Val	Ala
	450				455										460
Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu
	465				470										480
Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Arg
		485			490										495
Pro	Ile	Ser	Asp	Trp	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala
		500			505										510
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Ala	Trp	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Gly	Gly	Val	Pro
		515			520										525
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
	530				535										540
Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Glu
	545				550										560
Gly	Trp	Gly	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			565						570						575

Arg

<210> 118

<211> 577

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 118

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

[0098]

50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
	85	90
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met		95
	100	105
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		110
	115	120
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		125
	130	135
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		140
145	150	155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		160
	165	170
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		175
	180	185
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		190
	195	200
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		205
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		240
	245	250
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		255
	260	265
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		270
	275	280
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		285
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		320
	325	330
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		335
	340	345
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		350
	355	360
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		365
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		400
	405	410
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		415
	420	425
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		430
	435	440
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala		445

[0099]

450 455 460
 Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg
 485 490 495
 Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
 500 505 510
 Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro
 515 520 525
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 530 535 540
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Glu
 545 550 555 560
 Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 565 570 575
 Arg

<210> 119
 <211> 577
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

<400> 119
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

[0100]

165							170					175				
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	
180							185					190				
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	
195							200					205				
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	
210							215					220				
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
225	230							235					240			
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
245							250					255				
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
260							265					270				
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
275							280					285				
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	
290							295					300				
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
305	310							315					320			
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	
325							330					335				
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
340							345					350				
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	
355							360					365				
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
370							375					380				
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
385	390							395					400			
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
405							410					415				
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
420							425					430				
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	
435							440					445				
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Thr	Val	Ala	
450							455					460				
Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	
465	470							475					480			
Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Arg	
485							490					495				
Pro	Ile	Ser	Asp	Trp	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	
500							505					510				
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Ala	Trp	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Gly	Gly	Val	Pro	
515							520					525				
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	
530							535					540				
Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Glu	
545	550							555					560			
Gly	Trp	Gly	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	

[0101]

	565	570	575
Arg			
<210> 120			
<211> 577			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人源化			
<400> 120			
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
1 5 10 15			
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr			
20 25 30			
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35 40 45			
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe			
50 55 60			
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65 70 75 80			
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85 90 95			
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met			
100 105 110			
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr			
115 120 125			
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser			
130 135 140			
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
145 150 155 160			
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
165 170 175			
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
180 185 190			
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys			
195 200 205			
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu			
210 215 220			
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
225 230 235 240			
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
245 250 255			
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
260 265 270			
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			

[0102]

275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala		
450	455	460
Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu		
465	470	475
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg		
485	490	495
Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala		
500	505	510
Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro		
515	520	525
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile		
530	535	540
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Glu		
545	550	555
Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
565	570	575
Arg		

<210> 121
 <211> 577
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

[0103]

```

<400> 121
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1           5           10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
          20           25           30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35           40           45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
          50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
          65           70           75           80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
          100          105          110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
          115          120          125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
          130          135          140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
          145          150          155          160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
          165          170          175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
          180          185          190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
          195          200          205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
          210          215          220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
          225          230          235          240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
          245          250          255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
          260          265          270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
          275          280          285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
          290          295          300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
          305          310          315          320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
          325          330          335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
          340          345          350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
          355          360          365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
          370          375          380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

```

[0104]

```

385          390          395          400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
          405          410          415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
          420          425          430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
          435          440          445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala
          450          455          460
Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
465          470          475          480
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg
          485          490          495
Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
          500          505          510
Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro
          515          520          525
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
530          535          540
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Glu
545          550          555          560
Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          565          570          575
Arg

```

<210> 122

<211> 577

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 122

```

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

```

[0105]

	100		105		110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr					
115			120		125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser					
130			135		140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu					
145			150		155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His					
	165		170		175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser					
	180		185		190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys					
195			200		205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu					
210			215		220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro					
225			230		235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys					
	245		250		255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val					
	260		265		270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp					
	275		280		285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr					
290			295		300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp					
305			310		315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu					
	325		330		335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg					
	340		345		350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys					
	355		360		365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp					
	370		375		380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys					
385			390		395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser					
	405		410		415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser					
	420		425		430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser					
	435		440		445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala					
	450		455		460
Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu					
465			470		475
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg					
	485		490		495
Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala					

[0106]


```

          500          505          510
Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro
      515          520          525
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
      530          535          540
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr Gln Glu
      545          550          555          560
Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          565          570          575
Arg

```

<210> 123

<211> 577

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 123

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
  1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
      20          25          30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35          40          45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
      50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85          90          95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
      100          105          110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
      115          120          125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
      130          135          140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
      145          150          155          160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
      165          170          175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
      180          185          190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
      195          200          205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

```

[0107]

210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		240
	245	250
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		255
	260	265
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		270
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		320
	325	330
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		335
	340	345
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		350
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		400
	405	410
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		415
	420	425
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		430
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala		
450	455	460
Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu		
465	470	475
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg		480
	485	490
Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala		495
	500	505
Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro		510
515	520	525
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile		
530	535	540
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Cys Gln Glu		
545	550	555
Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		560
	565	570
		575
Arg		

<210> 124

[0108]

<211> 577
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

<400> 124
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

[0109]

	325		330		335										
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
	340		345		350										
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys
	355		360		365										
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
	370		375		380										
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385			390		395										400
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
	405		410		415										
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
	420		425		430										
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
	435		440		445										
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Thr	Val	Ala
	450		455		460										
Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu
465			470		475										480
Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Arg
	485		490		495										
Pro	Ile	Ser	Asp	Trp	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala
	500		505		510										
Pro	Lys	Leu	Ile	Ala	Trp	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Gly	Gly	Val	Pro	
	515		520		525										
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
	530		535		540										
Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Arg	Gln	Glu
545			550		555										560
Gly	Trp	Gly	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
	565		570		575										

Arg

<210> 125

<211> 577

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 125

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

[0110]

35					40					45						
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe	
50					55					60						
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
85					90					95						
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Val	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met	
100					105					110						
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	
115					120					125						
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	
130					135					140						
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	
145					150					155					160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	
165					170					175						
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	
180					185					190						
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	
195					200					205						
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	
210					215					220						
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
225					230					235					240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
245					250					255						
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
260					265					270						
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
275					280					285						
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	
290					295					300						
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
305					310					315					320	
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	
325					330					335						
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
340					345					350						
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	
355					360					365						
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
370					375					380						
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
385					390					395					400	
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
405					410					415						
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
420					425					430						
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	

[0111]

```

          435          440          445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala
          450          455          460
Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
465          470          475          480
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg
          485          490          495
Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
          500          505          510
Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro
          515          520          525
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
          530          535          540
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Trp Gln Glu
545          550          555          560
Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          565          570          575
Arg

```

<210> 126
 <211> 577
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

```

<400> 126
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
  1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
          20          25          30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
          50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
          100          105          110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
          115          120          125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
          130          135          140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

```

[0112]

145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
	165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
	180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys			
	195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu			
	210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
	245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
	260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
	275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
	290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
	325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
	340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys			
	355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
	370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
385	390	395	400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
	405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser			
	420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
	435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala			
	450	455	460
Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu			
465	470	475	480
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg			
	485	490	495
Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala			
	500	505	510
Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro			
	515	520	525
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile			
	530	535	540
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Glu			

[0113]

545 550 555 560
Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 565 570 575
Arg

<210> 127
 <211> 577
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<223> 人源化

<400> 127																
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	
1				5					10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Tyr	Ile	Lys	Asp	Thr	
			20					25					30			
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
		35					40					45				
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe	
	50					55					60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Val	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met	
			100					105						110		
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	
		115					120					125				
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	
	130					135					140					
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	
145					150					155					160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	
				165					170					175		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	
			180					185						190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	
		195					200					205				
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	
	210					215					220					
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
225					230					235					240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
			245						250					255		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	

[0114]

260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala		
450	455	460
Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu		
465	470	475
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg		
485	490	495
Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala		
500	505	510
Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro		
515	520	525
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile		
530	535	540
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Glu		
545	550	555
Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
565	570	575
Arg		

<210> 128
 <211> 577
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

[0115]

<400> 128

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

[0116]

```

      370              375              380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385              390              395              400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      405              410              415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
      420              425              430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
      435              440              445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala
      450              455              460
Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
465              470              475              480
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg
      485              490              495
Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
      500              505              510
Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro
      515              520              525
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
      530              535              540
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Asp Gln Glu
545              550              555              560
Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
      565              570              575
Arg

```

<210> 129

<211> 577

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 129

```

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

```

[0117]

				85						90					95
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Val	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met
			100					105					110		
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120						125		
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
		130					135					140			
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180						185				190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		195					200					205			
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu
		210					215					220			
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225					230					235				240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			245						250					255	
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
			260						265				270		
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
		275					280					285			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr
		290					295				300				
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
305					310					315				320	
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
			325						330					335	
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
			340						345				350		
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys
		355					360					365			
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
		370				375					380				
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385					390					395				400	
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
				405					410					415	
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
			420						425				430		
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
		435					440					445			
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Thr	Val	Ala
		450				455					460				
Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu
465					470					475				480	
Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Arg

[0118]

	485	490	495
Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala			
	500	505	510
Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro			
	515	520	525
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile			
	530	535	540
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Asn Gln Glu			
545	550	555	560
Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	565	570	575
Arg			

<210> 130
 <211> 577
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

<400> 130

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr			
	20	25	30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
	35	40	45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe			
	50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met			
	100	105	110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr			
	115	120	125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser			
	130	135	140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
	165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
	180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys			

[0119]

195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala		
450	455	460
Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu		
465	470	475
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg		
485	490	495
Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala		
500	505	510
Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro		
515	520	525
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile		
530	535	540
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Tyr Gln Glu		
545	550	555
Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
565	570	575
Arg		

[0120]

<210> 131
 <211> 577
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

<400> 131
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

[0121]

<400> 132
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr

220

[0123]

	420		425		430										
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
	435						440						445		
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Thr	Val	Ala
	450					455							460		
Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu
465					470					475					480
Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Arg
			485						490						495
Pro	Ile	Ser	Asp	Trp	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala
			500						505						510
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Ala	Trp	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Gly	Gly	Val	Pro
		515					520						525		
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
		530					535						540		
Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ile	Gln	Glu
545					550					555					560
Gly	Trp	Gly	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
				565					570						575

Arg

<210> 133

<211> 577

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 133

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Tyr	Ile	Lys	Asp	Thr
			20					25					30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35				40						45			
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe
		50				55						60			
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75						80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Val	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met
			100						105					110	
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120						125		
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser

[0124]

130	135	140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
145	150	155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala		
450	455	460
Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu		
465	470	475
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg		
485	490	495
Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala		
500	505	510
Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro		
515	520	525
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile		

[0125]

530	535	540
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Glu		
545	550	555
Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		560
	565	570
		575

Arg

<210> 134
 <211> 577
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

<400> 134

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr		
	20	25
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
	35	40
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe		
	50	55
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met		
	100	105
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		
	115	120
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		
	130	135
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
145	150	155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
	165	170
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
	180	185
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
	195	200
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		
	210	215
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
		240

[0126]

<210> 135
<211> 573
<212> PRT
<213> 人工序列

225

<220>

<223> 人源化

<400> 135

```

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

```

[0128]

```

          355          360          365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370          375          380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385          390          395          400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
          405          410          415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
          420          425          430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
          435          440          445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly
          450          455          460
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
465          470          475          480
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp
          485          490          495
Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
          500          505          510
Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
          515          520          525
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
          530          535          540
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro
545          550          555          560
Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          565          570

```

<210> 136

<211> 581

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 136

```

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

```

[0129]

				85						90					95				
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met				
				100					105					110					
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr				
			115				120						125						
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser				
			130				135					140							
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu				
145					150					155				160					
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His				
				165					170					175					
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser				
			180						185				190						
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys				
			195				200					205							
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu				
			210				215					220							
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro				
225					230					235				240					
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys				
			245						250				255						
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val				
			260						265				270						
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp				
			275				280					285							
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr				
			290				295				300								
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp				
305					310					315				320					
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu				
			325						330				335						
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg				
			340						345				350						
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys				
			355				360					365							
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp				
			370				375				380								
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys				
385					390					395				400					
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser				
			405						410				415						
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser				
			420						425				430						
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser				
			435				440					445							
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Ser	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Gly				
			450				455					460							
Ser	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser				
465					470					475				480					
Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys				

[0130]

	485		490		495
Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys					
500		505		510	
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln					
515		520		525	
Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe					
530		535		540	
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr					
545		550		555	560
Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys					
	565		570		575
Val Glu Ile Lys Arg					
580					

<210> 137

<211> 589

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化

<400> 137

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr			
20	25	30	
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe			
50	55	60	
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met			
100	105	110	
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr			
115	120	125	
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser			
130	135	140	
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
165	170	175	
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
180	185	190	
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys			

[0131]

195					200					205						
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	
210					215					220						
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
225					230					235					240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
245					250					255						
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
260					265					270						
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
275					280					285						
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	
290					295					300						
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
305					310					315					320	
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	
325					330					335						
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
340					345					350						
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	
355					360					365						
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
370					375					380						
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
385					390					395					400	
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
405					410					415						
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
420					425					430						
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	
435					440					445						
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Ser	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	
450					455					460						
Ser	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	
465					470					475					480	
Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	
485					490					495						
Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Arg	Pro	Ile	Ser	Asp	
500					505					510						
Trp	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	
515					520					525						
Ile	Ala	Trp	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Gly	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	
530					535					540						
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	
545					550					555					560	
Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Glu	Gly	Trp	Gly	Pro	
565					570					575						
Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg				
580					585											

[0132]

<210> 138
 <211> 597
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人源化

<400> 138
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

[0133]

305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
	325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
	340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys			
	355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
	370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
385	390	395	400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
	405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser			
	420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
	435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly			
450	455	460	
Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly			
465	470	475	480
Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser			
	485	490	495
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys			
	500	505	510
Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys			
	515	520	525
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln			
530	535	540	
Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe			
545	550	555	560
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr			
	565	570	575
Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys			
	580	585	590
Val Glu Ile Lys Arg			
595			

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 接头

<400> 139

Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser

[0134]

1 5 10

<210> 140
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接头

<400> 140
Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
1 5 10 15
Gly Ser

<210> 141
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接头

<400> 141
Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
1 5 10 15
Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser
20 25

<210> 142
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接头

<400> 142
Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
1 5 10 15
Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
20 25 30
Gly Ser

[0135]

<210> 143
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接头

<400> 143
Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
1 5 10 15
Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
20 25 30
Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser
35 40

<210> 144
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接头

<400> 144
Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
1 5 10 15
Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
20 25 30
Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
35 40 45
Gly Ser
50

<210> 145
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接头

[0136]

<400> 145

Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser

1

5

10

<210> 146

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 接头

<400> 146

Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala

1

5

10

15

Pro Ser Gly Ser

20

<210> 147

<211> 577

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 融合蛋白

<400> 147

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr

20

25

30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met

100

105

110

Asp Tyr Leu Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115

120

125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130

135

140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145

150

155

160

[0137]

Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
						165			170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180					185					190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		195					200						205		
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu
	210					215					220				
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225					230					235				240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			245						250					255	
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		260						265					270		
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
	275					280						285			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr
	290					295					300				
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
305					310					315				320	
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
			325						330					335	
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
		340						345					350		
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys
		355					360					365			
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
	370					375					380				
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385					390					395				400	
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
			405						410					415	
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
			420					425					430		
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
	435						440					445			
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Thr	Val	Ala
	450					455					460				
Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu
465					470					475				480	
Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Arg
			485						490					495	
Pro	Ile	Ser	Asp	Trp	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala
		500						505					510		
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Ala	Trp	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Gly	Gly	Val	Pro
		515					520					525			
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
	530					535					540				
Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Glu
545					550					555				560	

[0138]

Gly	Trp	Gly	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
				565					570					575	
Arg															

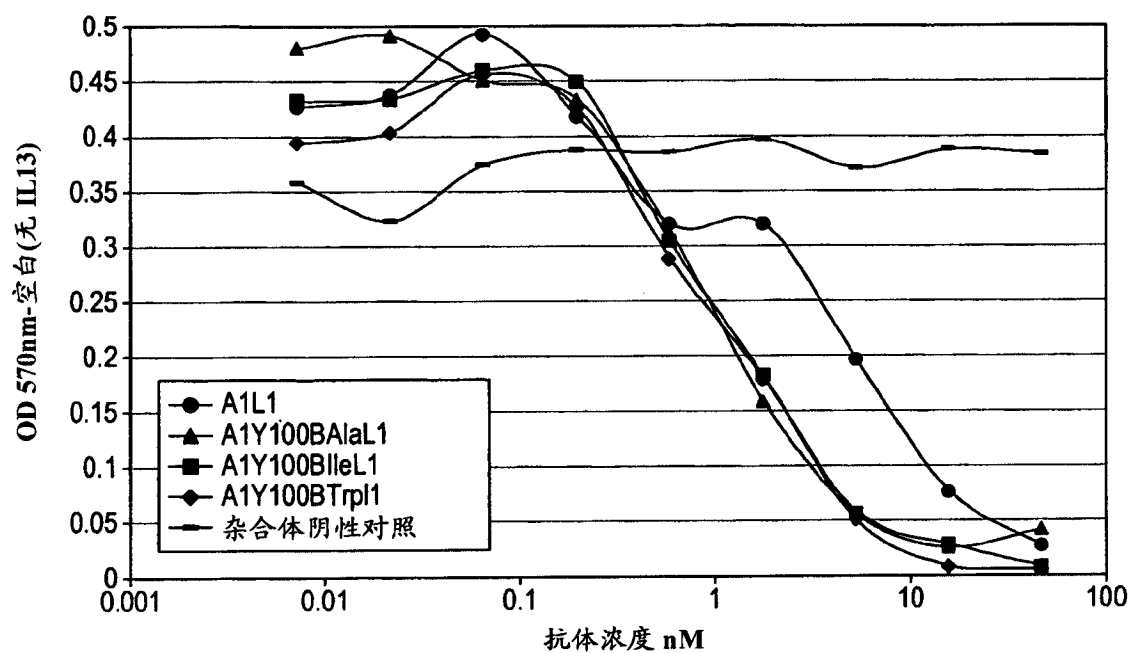


图 1

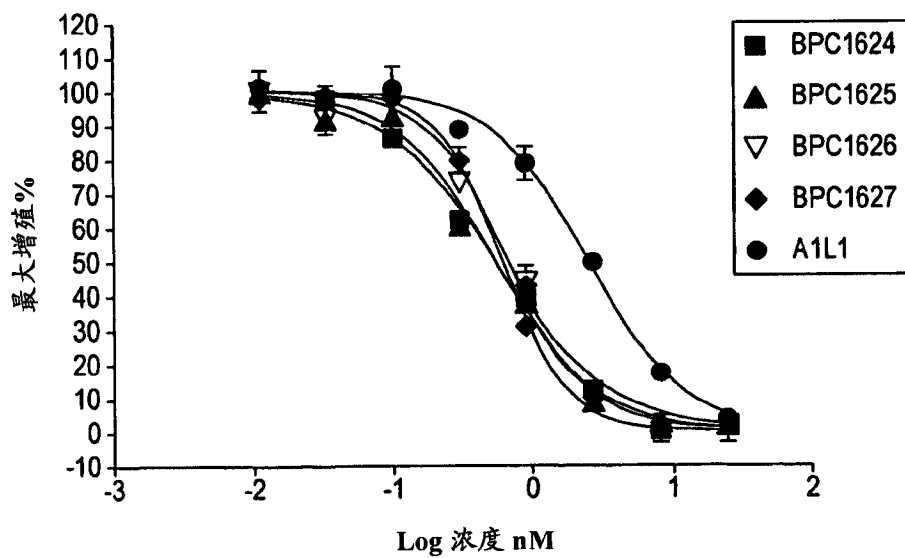


图 2

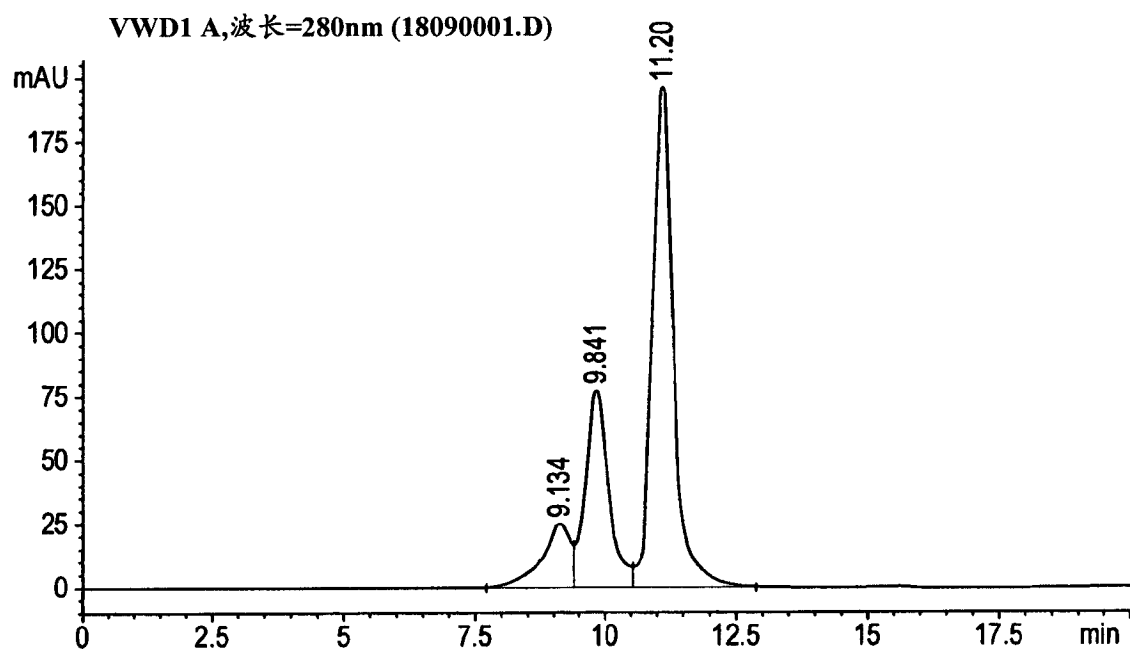


图 3

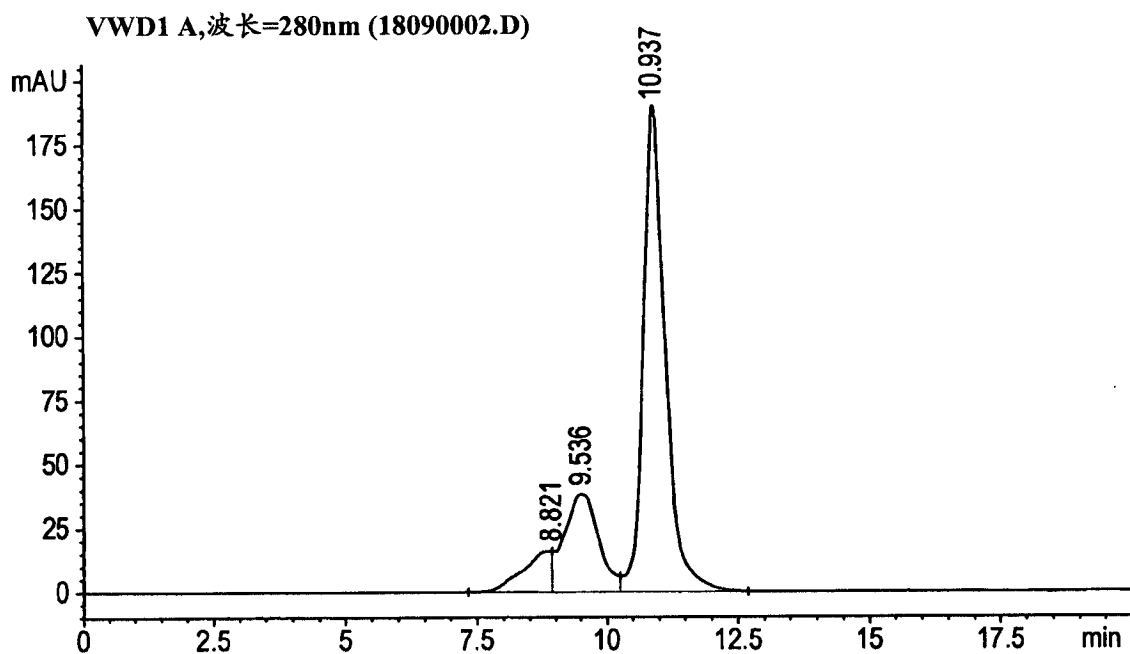


图 4

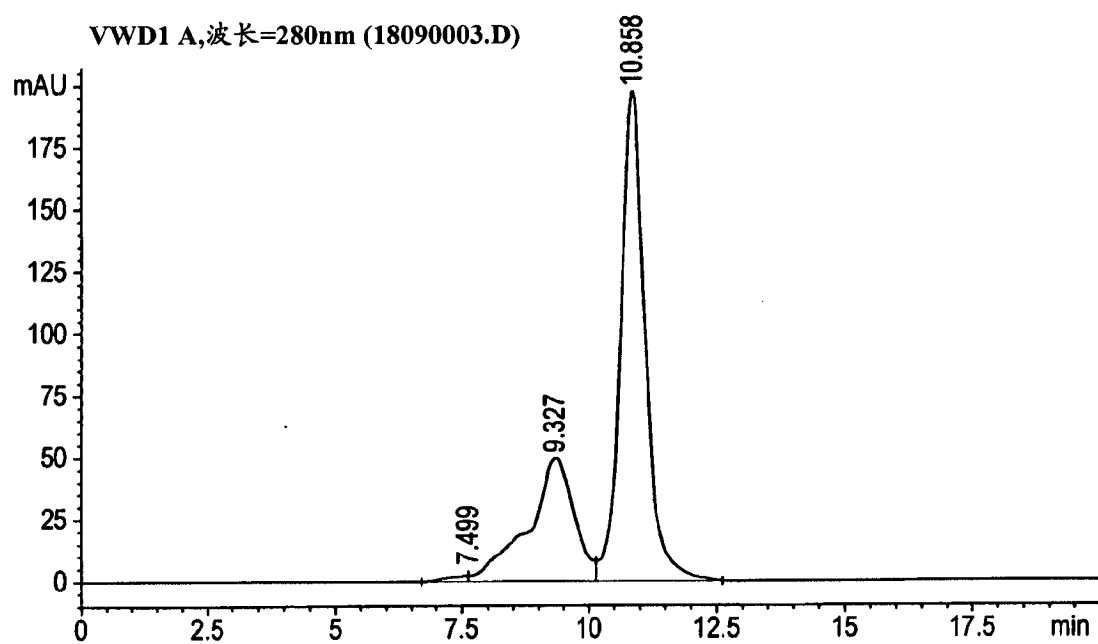


图 5

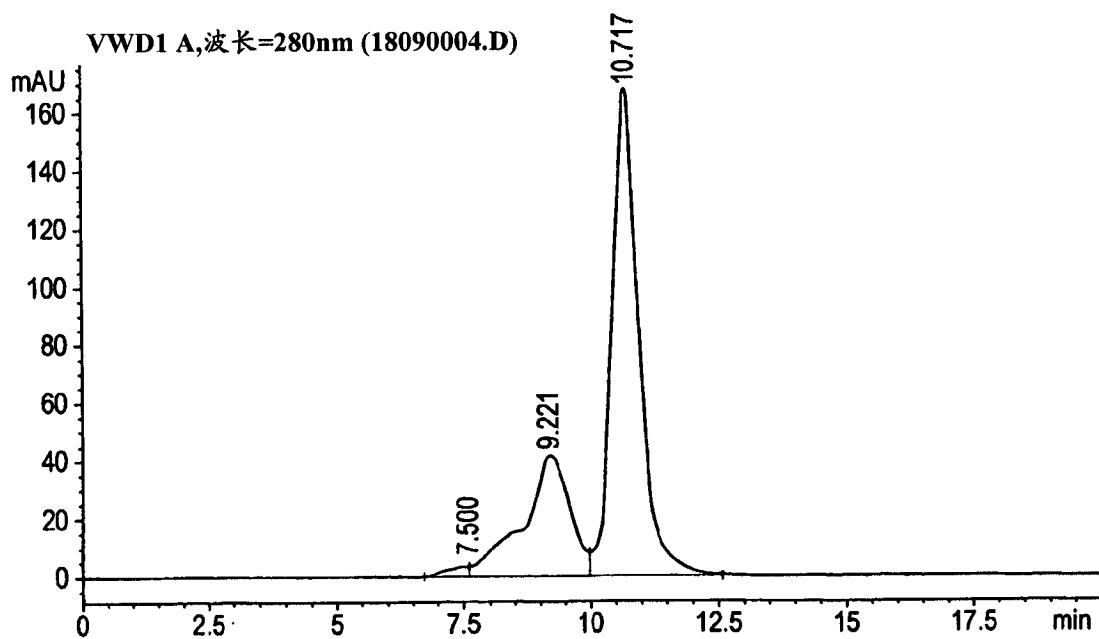


图 6

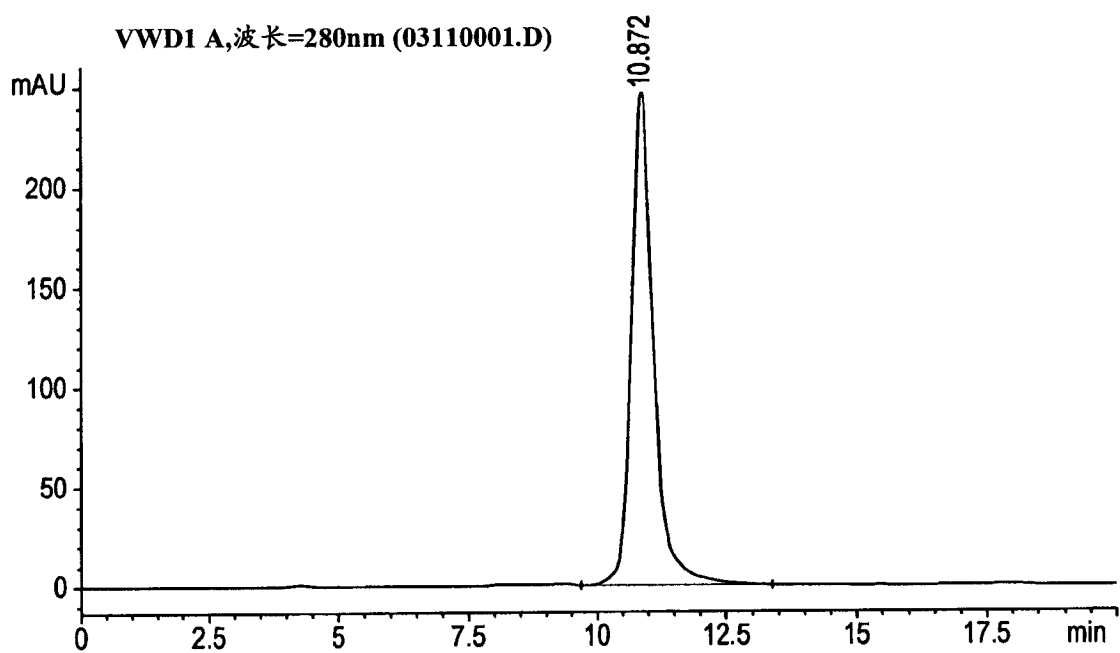


图 7

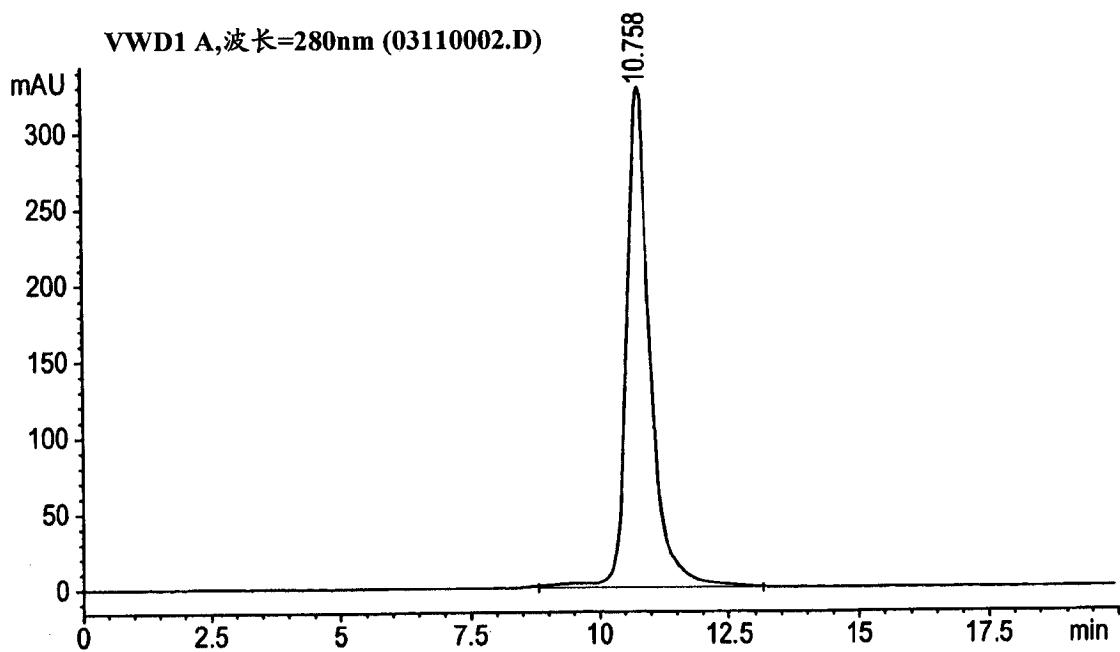


图 8

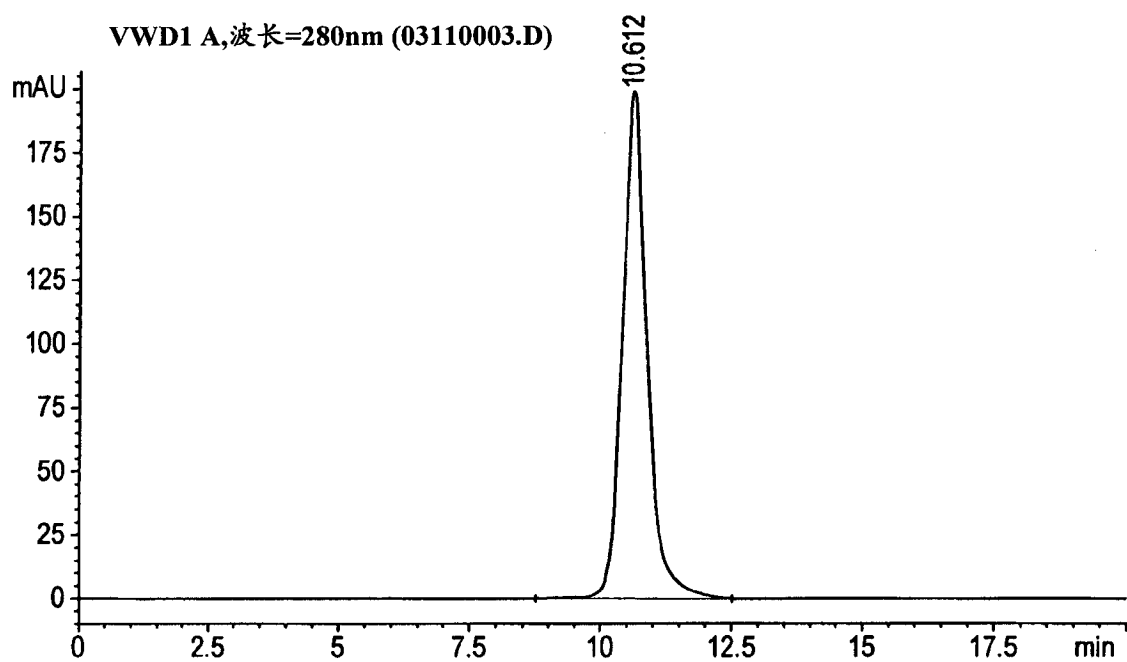


图 9

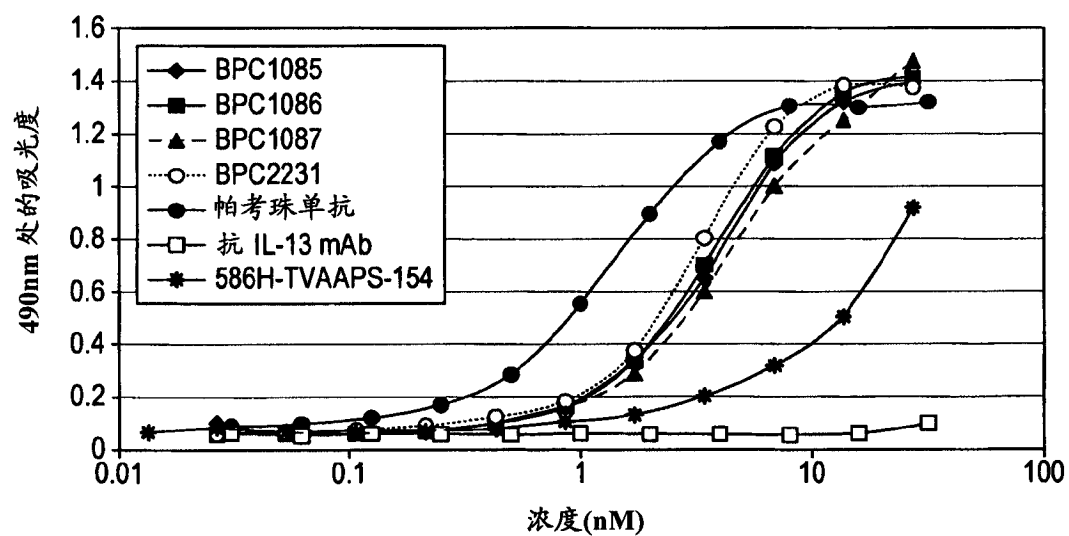


图 10

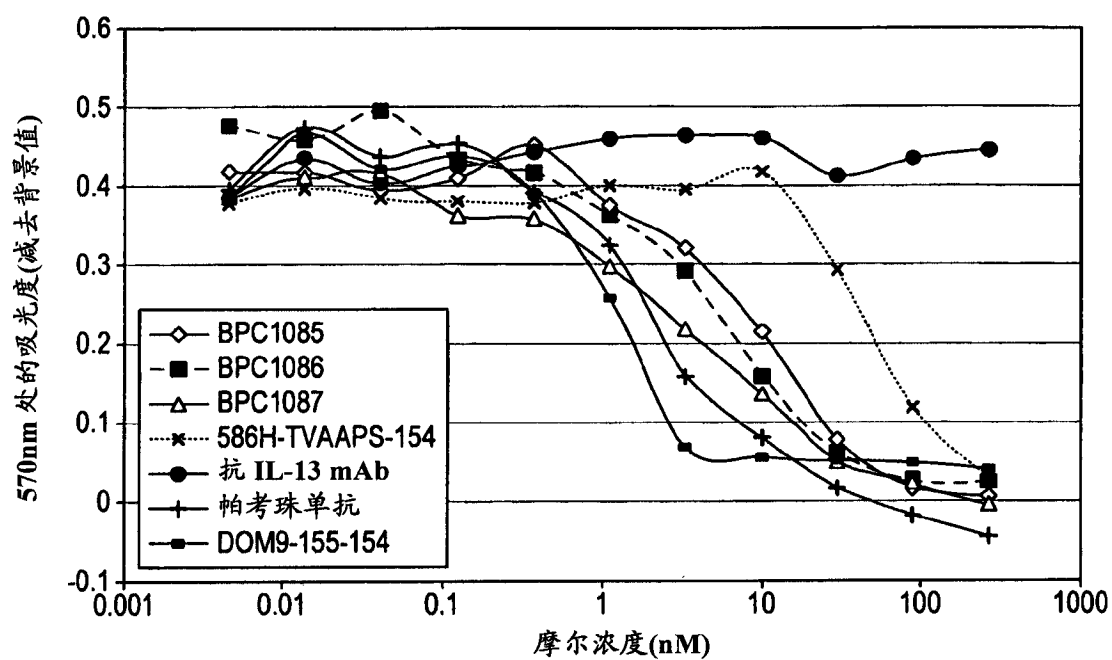


图 11

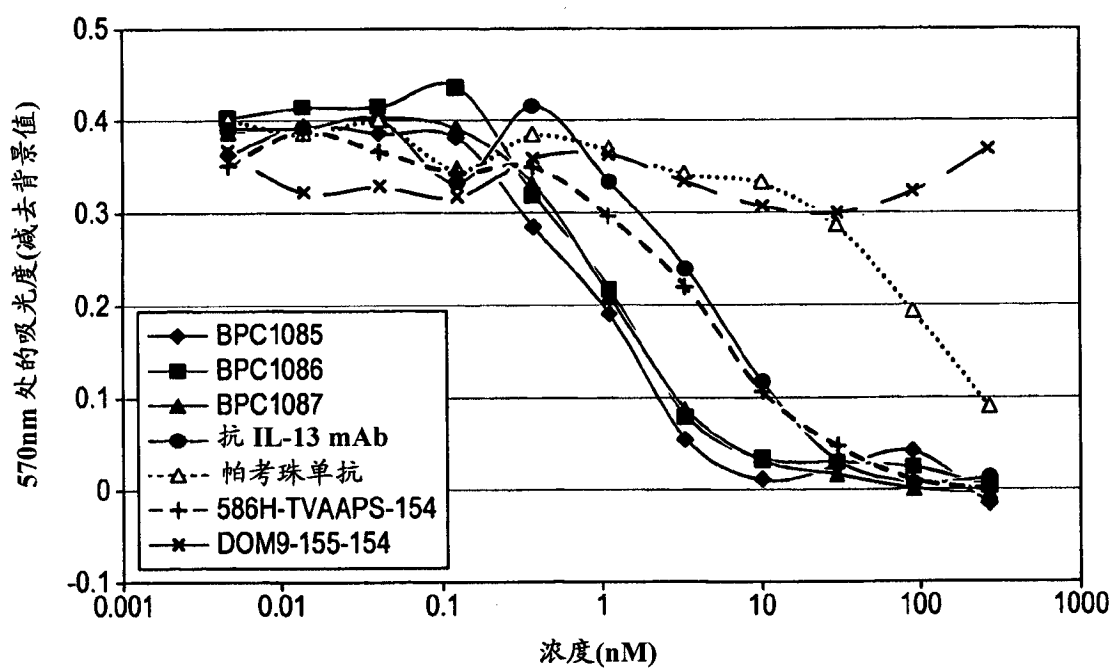


图 12

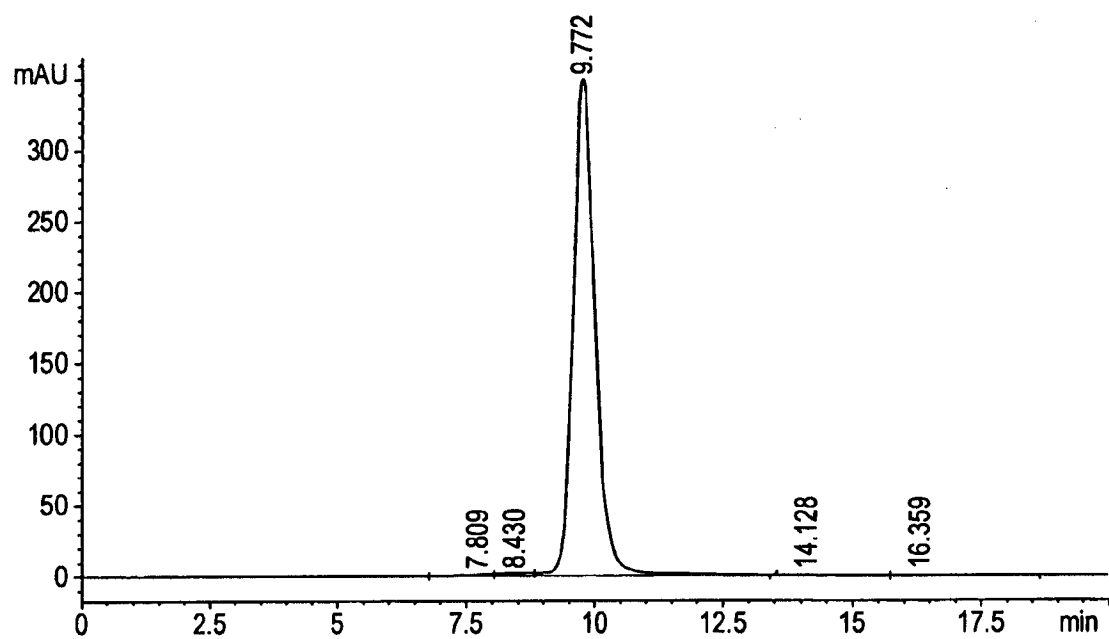


图 13

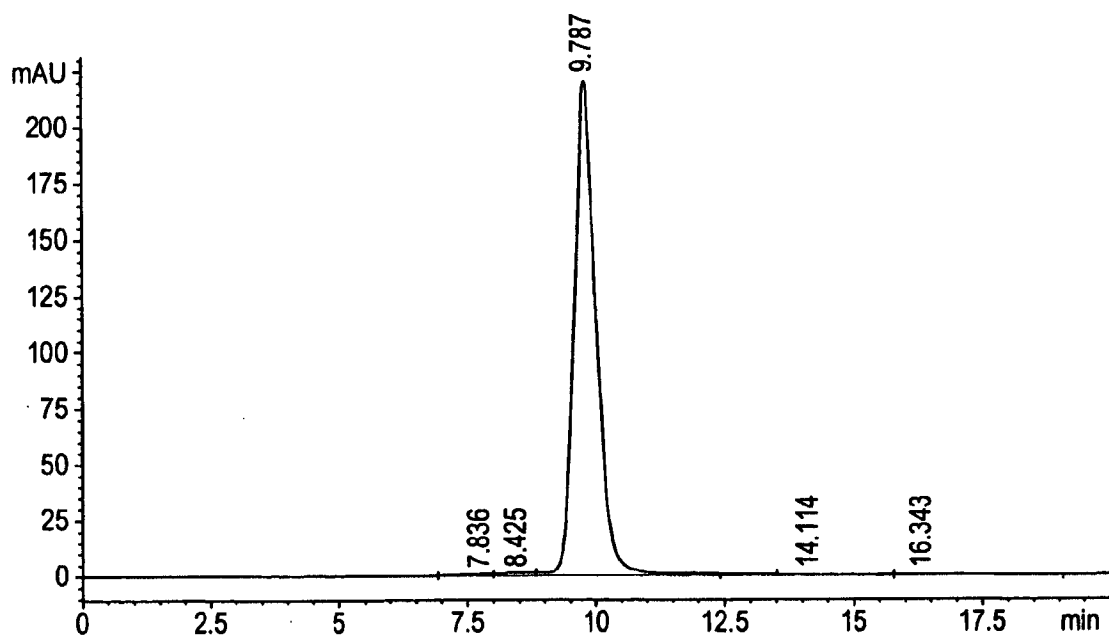


图 14

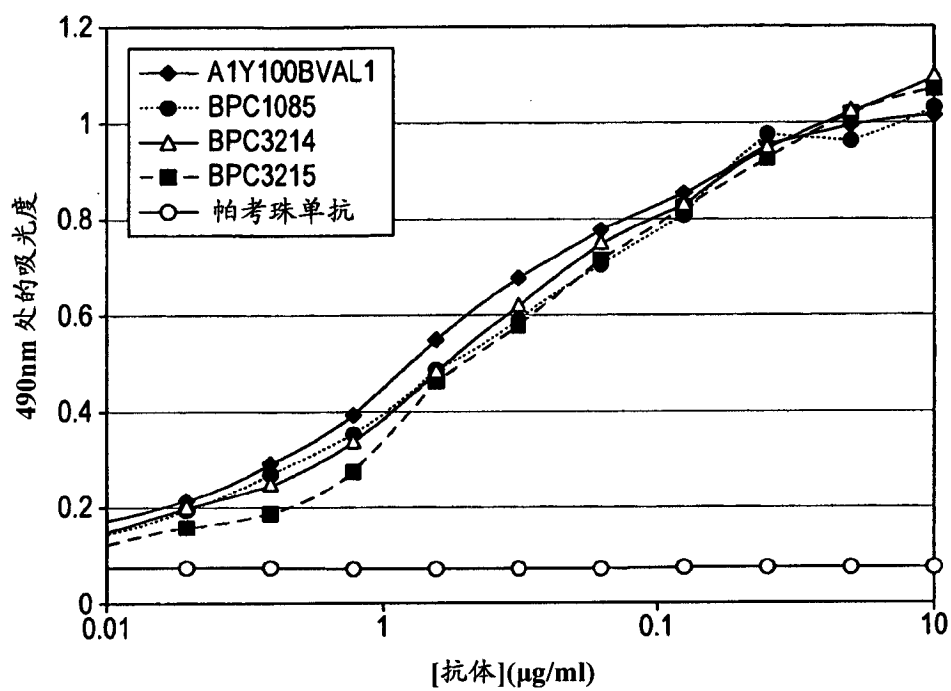


图 15

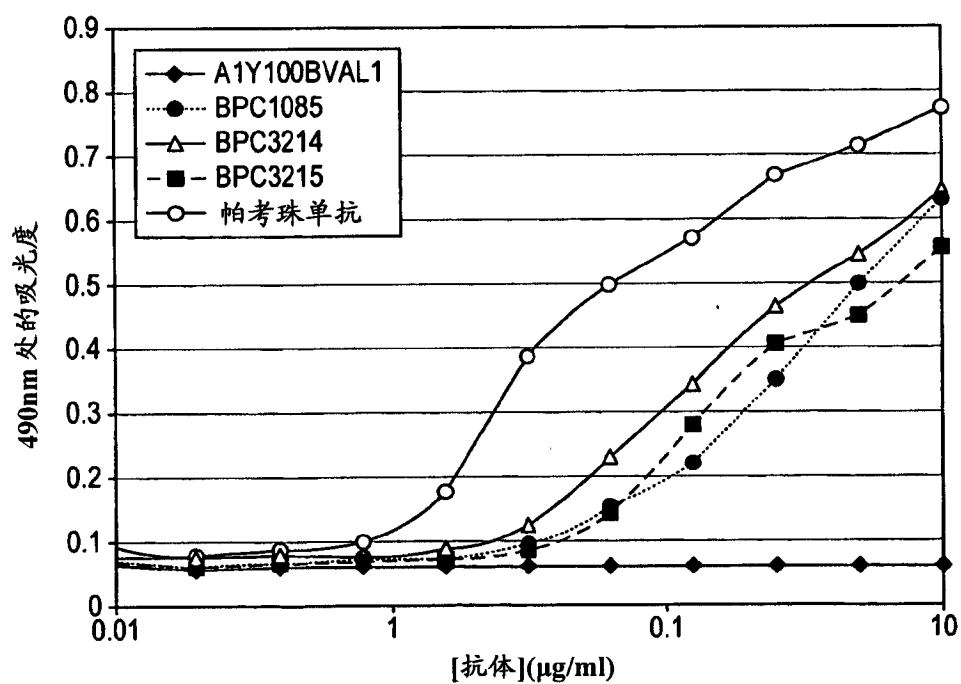


图 16

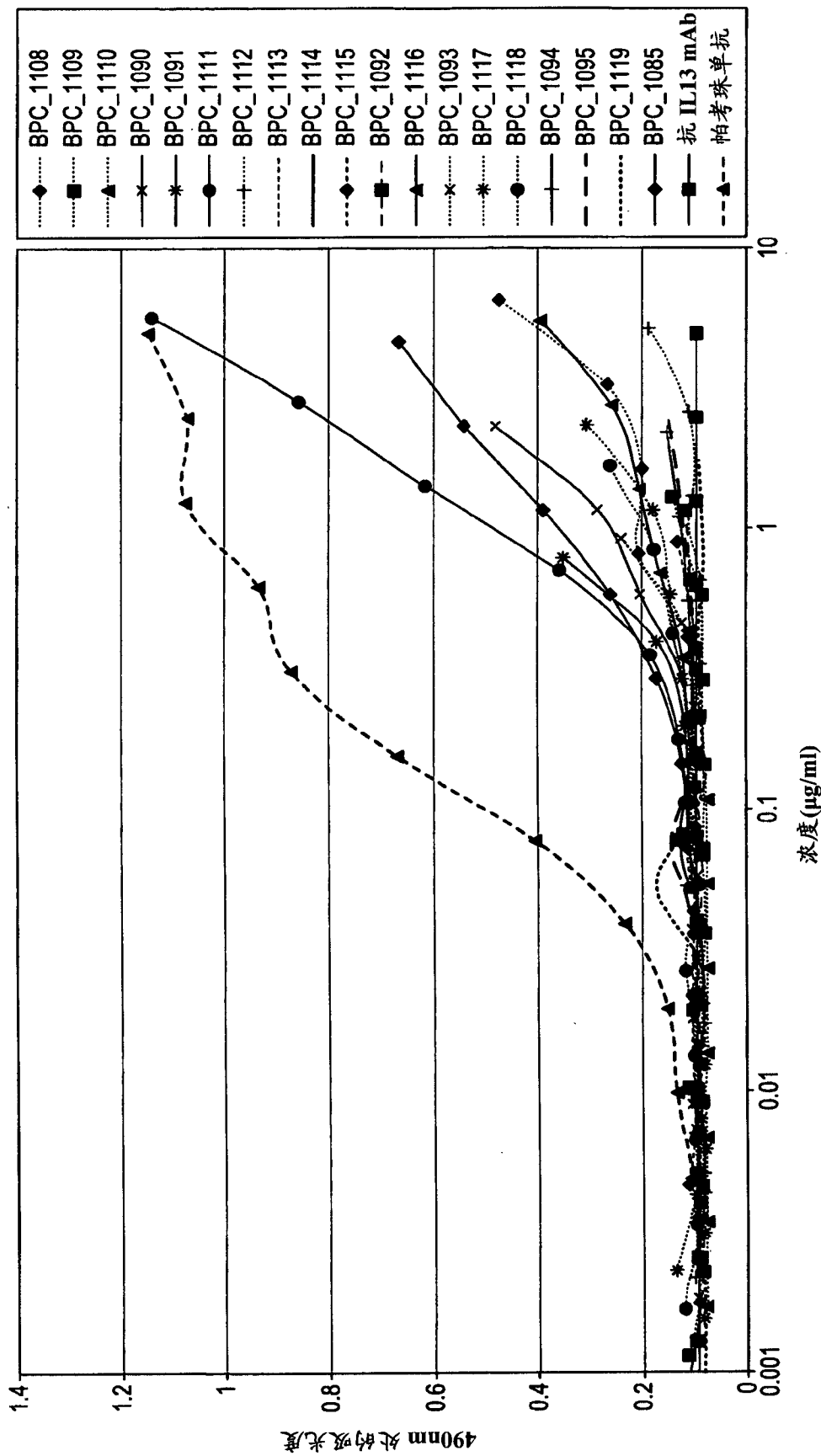


图 17