



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102065888 B

(45) 授权公告日 2014. 03. 26

(21) 申请号 200880128968. 5

(22) 申请日 2008. 10. 08

(30) 优先权数据

61/039, 719 2008. 03. 26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 11. 01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/011620 2008. 10. 08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/120178 EN 2009. 10. 01

(73) 专利权人 宜康公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 柯耀煌 朱伟民 余国良

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李瑛

(51) Int. Cl.

A61K 39/00 (2006. 01)

A61K 39/395 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1839144 A, 2006. 09. 27, 全文.

US 2006/0216293 A1, 2006. 09. 28, 全文.

CN 1839144 A, 2006. 09. 27, 全文.

US 2006/0216293 A1, 2006. 09. 28, 全文.

廖楚航等. 抗人 VEGF 单链抗体基因的克隆及突变校正. 《实用医院临床杂志》. 2004, 第 1 卷 (第 01 期), 26-29.

廖楚航等. 抗人 VEGF 单链抗体基因的克隆及突变校正. 《实用医院临床杂志》. 2004, 第 1 卷 (第 01 期), 26-29.

李容等. 抗人 VEGF 受体 II 基因 III 区单链抗体基因的构建和表达. 《生物工程学报》. 2004, 第 20 卷 (第 02 期), 187-191.

李容等. 抗人 VEGF 受体 II 基因 III 区单链抗体基因的构建和表达. 《生物工程学报》. 2004, 第 20 卷 (第 02 期), 187-191.

审查员 雷锋林

权利要求书1页 说明书14页

序列表44页 附图6页

(54) 发明名称

抗-VEGF 抗体

(57) 摘要

本发明提供了一种抗体。在某些情况下, 该抗体包含 :a) 重链可变结构域, 其包括与选定抗体的重链 CDR 区基本上相同的 CDR 区和 b) 轻链可变结构域, 其包括与选定抗体的轻链 CDR 区基本上相同的 CDR 区, 其中该抗体结合选定的靶。

1. 一种单克隆抗体,其包括:
 - i. 重链可变结构域,其包括:

与 SEQ ID NO:4 的氨基酸残基 30—35 相同的 CDR1 区,与 SEQ ID NO:4 的氨基酸残基 50-66 相同的 CDR2 区和与 SEQ ID NO:4 的氨基酸残基 98—109 相同的 CDR3 区;和
 - ii. 轻链可变结构域,其包括:

与 SEQ ID NO:43 的氨基酸残基 23—35 相同的 CDR1 区,与 SEQ ID NO:43 的氨基酸残基 51-57 相同的 CDR2 区和与 SEQ ID NO:43 的氨基酸残基 90-101 相同的 CDR3 区;

其中该抗体结合人 VEGF。
2. 权利要求 1 的单克隆抗体,其中所述抗体是单价抗体。
3. 权利要求 1 的单克隆抗体,其中所述抗体是二价抗体。
4. 权利要求 1 的单克隆抗体,其中所述抗体是单链抗体。
5. 权利要求 1 的单克隆抗体,其中所述抗体具有:SEQ ID NO:4 所示的重链可变结构域,和 SEQ ID NO:43 所示的轻链可变结构域。
6. 权利要求 1 的单克隆抗体,其中所述抗体是 Fab, Fv, scFv 或 Fd 片段。
7. 权利要求 1 的单克隆抗体,其中所述抗体中和人 VEGF。
8. 单克隆抗体,其中所述抗体是权利要求 1-7 任何一项的单克隆抗体的人源化形式。
9. 一种核酸,其编码权利要求 1-8 任何一项的单克隆抗体。
10. 一种细胞,其包含权利要求 9 的核酸。

抗-VEGF 抗体

[0001] 背景

[0002] 抗体是结合特异性抗原的蛋白质。通常,抗体对于其靶是特异性的,具有介导免疫效应物机制的能力,并且在血清中具有长半衰期。这样的特性使得抗体成为有力的治疗剂。在治疗上使用单克隆抗体,用于治疗各种病症,包括癌症、炎症和心血管疾病。目前在市场上存在十种以上的治疗性抗体产品,并且有上百种在研发中。

[0003] 对新的抗体存在持续的需求。

[0004] 发明概述

[0005] 提供了一种抗体。在某些情况下,该抗体包含:a)包括与图1中所示的选定抗体的重链 CDR 区基本上相同的 CDR 区的重链可变结构域和 b) 包括与选定抗体的轻链 CDR 区基本上相同的 CDR 区的轻链可变结构域,其中该抗体结合选定的靶。在某些实施方案中,抗体的 CDR 区相对于选定抗体的 CDR 区,总地可以含有,例如,一个、两个、三个、四个、五个或至多 10 个氨基酸差异(例如,氨基酸置换、缺失或插入)。在某些情况下,本发明抗体的 CDR 区可以具有由源自几个相关抗体分析的共有序列限定的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体的 CDR 区可以与选定抗体的 CDR 区相同。

[0006] 提供了一种抗体。在某些情况下,该抗体包含:a)包括与图1中所示的选定抗体的重链 CDR 区基本上相同的 CDR 区的重链可变结构域和 b) 包括与选定抗体的轻链 CDR 区基本上相同的 CDR 区的轻链可变结构域,其中该抗体结合选定的靶。在某些实施方案中,抗体的 CDR 区相对于选定抗体的 CDR 区,总地可以含有,例如,一个、两个、三个、四个、五个或至多 10 个氨基酸差异(例如,氨基酸置换、缺失或插入)。在某些情况下,本发明抗体的 CDR 区可以具有由源自几个相关抗体分析的共有序列限定的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体的 CDR 区可以与选定抗体的 CDR 区相同的 CDR3 区;其中抗体特异性地结合选定的靶。

[0007] 在某些实施方案中,抗体包含:a)可变结构域,其包括:i.氨基酸序列与图1选定抗体的重链 CDR1 区相同的 CDR1 区;ii.氨基酸序列与选定抗体的重链 CDR2 区相同的 CDR2 区,和 iii.氨基酸序列与选定抗体的重链 CDR3 区相同的 CDR3 区;和 b)轻链可变结构域,其包括:i.氨基酸序列与选定抗体的轻链 CDR1 区域相同的 CDR1 区;ii.氨基酸序列与选定抗体的轻链 CDR2 区相同的 CDR2 区;和 iii.氨基酸序列与选定抗体的轻链 CDR3 区相同的 CDR3 区;或 b)部分 a)的可变结构域的变体,该变体除了在 CDR 区中有一定数量(例如,1、2、3、4、5、6、7 或 8 个)的氨基酸置换,其他与部分 a)的可变区相同,其中该抗体结合选定的靶,并且在某些实施方案中,结合选定靶的活性。

[0008] 在某些实施方案中,抗体可以包含选自表1的 CDR 共有组的 CDR。在某些实施方案中,抗体可以包含:a)重链可变结构域,其包括:i.包括选自表1的 CDR 共有组的 CDR1 氨基酸序列的 CDR1 区;ii.包括选定 CDR 共有序列的 CDR2 氨基酸序列的 CDR2 区;和 iii.包括选定 CDR 共有序列的 CDR3 氨基酸序列的 CDR3 区;和 b)轻链可变结构域,其包括:i.包括选定 CDR 共有序列的 CDR1 氨基酸序列的 CDR1 区;ii.包括选定 CDR 共有序列的 CDR2 氨基酸序列的 CDR2 区;和 iii.包括选定 CDR 共有序列的 CDR3 氨基酸序列的 CDR3 区;其中所述抗体特异性地结合选定的靶,在某些实施方案中,结合选定靶的活性。

[0009] 还提供了包括本发明抗体和药物学上可接受载体的药物组合物。

[0010] 还提供了一种方法。在某些实施方案中,该方法可以包括在适于抗体与靶结合以产生复合物的条件下,使本发明抗体与抗体的靶接触。

[0011] 还提供了阻断配体结合其受体的方法。在特定的实施方案中,该方法可以包括:将本发明抗体给予受治疗者,其中所述抗体结合所述患者体内的受体或配体并且阻断所述配体及其受体的结合。

[0012] 选定的靶可以是 VEGF。

[0013] 附图简述

[0014] 图 1 显示了选定的 VEGF- 阻断抗体的氨基酸序列。图 1 的第 1 页显示了重链的氨基酸序列。图 1 的第 2 页显示了相应轻链的氨基酸序列。每个抗体的 CDR 的氨基酸序列是框起来的。图 1 中显示的氨基酸序列是特异性结合 VEGF 并中和 VEGF 活性的抗体。从上至下,图 1(第 1/2 页)SEQ ID NO:1-38 和图 1(第 2/2 页)SEQ ID NO:39-76。

[0015] 定义

[0016] 在进一步描述本发明之前,应当理解本发明不限于所述的特定实施方案,因为这些当然可以改变。还应当理解在此所用的术语只是为了描述特定实施方案的目的,而不是限制性的,因为本发明的范围将只由所附权利要求来限制。

[0017] 除非另外限定,在此所用的所有技术和科学术语都具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解相同意思。尽管与在此所述那些相似或相等的任何方法和材料可以用于本发明的实践或测试中,但现在将描述优选的方法和材料。在此提及的所有出版物引入文中作为参考,以公开和描述与所引用的出版物相关的方法和 / 或材料。

[0018] 必须注意到如在此和所附权利要求中所用的,单数形式“a”、“an”和“the”包括复数指代物,除非文中另外清楚地指出。因此,例如,对“抗体”的提及包括多个这样的抗体,对“构架区”的提及包括一个或多个构架区及其本领域技术人员已知的等价物,诸如此类。

[0019] 在此所讨论的出版物仅仅是为了在本申请提交日之前的公开内容而提供的。在此没有构成承认由于现有技术的发明而本发明有权先于这些出版物。此外,所提供出版物的日期可以不同于实际出版日期,这可能需要单独证实。

[0020] 术语“抗体”和“免疫球蛋白”在此可互换使用。这些术语是本领域技术人员充分理解的,并且指的是由一个或多个特异性结合抗原的多肽组成的蛋白质。一种形式的抗体组成抗体的基础结构单位。这种形式是四聚物,由两个相同对的抗体链组成,每对具有一个轻链和一个重链。在每对中,轻链和重链可变区一起负责与抗原的结合,并且恒定区负责抗体效应物功能。

[0021] 所识别的免疫球蛋白多肽包括 κ 和 λ 轻链以及 α 、 γ (IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄)、 δ 、 ϵ 和 μ 重链,或其他物种中的等价物。全长免疫球蛋白“轻链”(约 25kDa 或约 214 个氨基酸)包括 NH₂-末端的约 110 个氨基酸的可变区和 COOH-末端的 κ 和 λ 恒定区。全长免疫球蛋白“重链”(约 50kDa 或约 446 个氨基酸),相似地包括可变区(约 116 个氨基酸)和上述之一的重链可变区,例如 γ (约 330 个氨基酸)。

[0022] 术语“抗体”和“免疫球蛋白”包括任何同种型的抗体或免疫球蛋白,保持特异性结合抗原的抗体片段,包括,但不限于, Fab、Fv、scFv 和 Fd 片段,嵌合抗体,人源化抗体,单链抗体以及包含抗体的抗原结合部分和非抗体蛋白的融合蛋白。抗体可以是可检测标记的,

例如,使用放射性同位素、产生可检测产物的酶、荧光蛋白等。可以进一步将抗体缀合其他部分,如特异性结合对的成员,例如,生物素(生物素-抗生物素蛋白特异性结合对的成员)等。还可以将抗体结合固体支持物,支持物包括但不限于聚苯乙烯平板或珠粒等。术语还包括 Fab'、Fv、F(ab')₂ 和或保持特异性结合抗原的其他抗体片段,以及单克隆抗体。抗体可以是单价的或双价的。

[0023] 抗体可以以各种其他形式存在,包括,例如,Fv, Fab 和 (Fab')₂, 以及双功能(即,双特异性)杂交抗体(例如,Lanzavecchia 等, Eur. J. Immunol. 17, 105(1987)) 和单链形式(例如, Huston 等, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 85, 5879-5883, (1988) 和 Bird 等, Science, 242, 423-426(1988), 在此将其引入作为参考)。(参见,总地, Hood 等, "Immunology", Benjamin, N. Y., 第 2 版, (1984), 和 Hunkapiller 和 Hood, Nature, 323, 15-16(1986)。

[0024] 免疫球蛋白轻链或重链可变区由被三个超变量区隔断的“构架”区(FR)组成,这三个超变量区也称为“互补决定区”或“CDR”。之前已经限定了构架区和 CDR 的范围(参见, "Sequences of Proteins of Immunological Interest", E. Kabat 等, U. S. Department of Health and Human Services, (1991))。在此讨论了所有抗体氨基酸序列的编号遵照 Kabat 系统进行。不同轻链或重链的构架区的序列在物种内相对保守。抗体的构架区,是组成的轻链和重链的组合构架区,用于定位和比对 CDR。CDR 主要负责结合抗原的表位。

[0025] 嵌合抗体是其轻链和重链基因通常是通过遗传工程从属于不同物种的抗体可变区和恒定区构建的抗体。例如,可以将来自非人单克隆抗体的基因的可变片段结合人的恒定片段,如 $\gamma 1$ 和 $\gamma 3$ 。治疗性嵌合抗体的一个实例是由来自兔抗体的可变区或抗原结合结构域和来自人抗体的恒定区或效应物结构域组成的杂交蛋白(例如,由 A. T. C. C. 保藏号 CRL 9688 的细胞制得的抗 -Tac 嵌合抗体),尽管可以使用其他哺乳动物物种。

[0026] 如在此所用的,术语“人源化抗体”或“人源化免疫球蛋白”指的是含有一个或多个氨基酸已经由来自人抗体的相应位置的氨基酸置换的非人(例如,小鼠或大鼠)抗体。在一些情况中,与相同抗体的非人源化形式相比,人源化抗体在人宿主中产生降低的免疫响应。

[0027] 将理解通过本发明方法设计和产生的人源化抗体具有对抗原结合或其他抗体功能基本上没有影响的氨基酸置换。

[0028] “相似的氨基酸”如下定义:gly, ala; val, ile, leu; asp, glu; asn, gln; ser, thr; lys, arg; 和 phe, tyr。换句话说, gly 和 ala 是相似的氨基酸; val, ile 和 leu 是相似的氨基酸; asp 和 glu 是相似的氨基酸; asn 和 gln 是相似的氨基酸; ser 和 thr 是相似的氨基酸; lys 和 arg 是相似的氨基酸; phe 和 tyr 是相似的氨基酸。用相似氨基酸的氨基酸取代在此称为“保守性氨基酸置换”。不存在上述相同组中的氨基酸是“不相似”的氨基酸。

[0029] 术语“特异性结合”指的是抗体优先结合不同分析物的均质混合物中存在的特定分析物的能力。在某些实施方案中,特异性结合的相互作用将区分出样品中所需的和不需要的分析物,在一些实施方案中,相互作用超过约 10 至 100 倍,或更高(例如,超过约 1000 或 10,000 倍)。

[0030] 在某些实施方案中,当抗体及其靶在捕获剂/分析物复合物中特异性结合时,它们之间的亲和性特征在于低于 10^{-6} M 的 K_D (解离常数),低于 10^{-7} M, 低于 10^{-8} M, 低于 10^{-9} M, 低于 10^{-9} M, 低于 10^{-11} M, 或低于约 10^{-12} M 或更低。

[0031] 重链或轻链抗体链的“可变区”是链的 N- 末端成熟区。基于序列比对和结构知识来指定所有结构域、CDR 和残基编号。按照 Kabat, Chothia(Chothia, Structural determinants in the sequences of immunoglobulin variable domain. J Mol Biol 1998 ;278 :457-79) 等所述的来进行构架区和 CDR 残基的鉴定和编码。

[0032] VH 是抗体重链的可变结构域。VL 是抗体轻链的可变结构域,其可能是 κ (K) 或 λ 同种型。K-1 抗体具有 κ -1 同种型,而 K-2 抗体具有 κ -2 同种型,并且 V λ 是可变 λ 轻链。

[0033] 如在此所用的,术语“测定”、“测量”和“测试”和“试验”可以互换使用,并包括定量和定性测定。

[0034] 术语“多肽”和“蛋白质”,在此可互换使用,指的是任何长度的氨基酸的聚合形式,其可以包括编码的和非编码的氨基酸,化学或生化上修饰或衍生的氨基酸和具有修饰的肽主链的多肽。术语包括融合蛋白,包括,但不限于,具有异源氨基酸序列的融合蛋白,具有异源和同源前导序列的融合体,具有或不具有 N- 末端甲硫氨酸残基;免疫学标记的蛋白质;具有可检测融合伴侣的融合蛋白,例如,包括作为融合伴侣的荧光蛋白、 β - 半乳糖苷酶、荧光素酶等;等等。多肽可以是任何大小的,并且术语“肽”指的是 8-50 个残基(例如,8-20 个残基)长的多肽。

[0035] 如在此所用的,术语“分离的”,在分离的抗体内容中使用时,指的是至少 60%,至少 75%,至少 90%,至少 95%,至少 98%,甚至至少 99% 的本发明抗体从纯化之前与其相连的其他成分中游离出来。

[0036] 在此所用的术语“治疗”、“治疗中”等指的是哺乳动物(例如,特别是人或小鼠)中任何疾病或病症的任何治疗,并包括:a) 防止疾病、病症,或疾病或病症的症状在易患病但尚未诊断出患病的患者中的发生;b) 抑制疾病、病症,或疾病或病症的症状,例如,阻止其在患者中的发展和/或延迟其发作或呈现;和/或 c) 缓解疾病、病症,或疾病或病症的症状,例如,引起病症或疾病和/或其症状的消退。

[0037] 术语“受治疗者”、“宿主”、“患者”和“个体”在此可互换使用,指的是需要诊断或治疗的任何哺乳动物患者,特别是人。其他患者可以包括牛、狗、猫、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、马等。

[0038] “相应的氨基酸”是两个或多个氨基酸序列比对时,相同位置(即,它们彼此相对排列的位置)的氨基酸残基。将抗体序列比对和编码的方法更详细地列于上文的 Kabat 中以及其他的文献中。如本领域所知的(参见,例如, Kabat 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, DHHS, Washington, DC),有时候,为了完成比对,可以形成一个、两个或三个缺口和/或至多一个、两个、三个或四个残基,或至多约 15 个残基的插入(特别是在 L3 和 H3 CDR 中)。

[0039] “天然”抗体是其中抗体的重链和轻链免疫球蛋白是通过多细胞生物体的免疫系统自然选择的抗体,与通过例如噬菌体展示制得的非天然配对抗体或人源化抗体相对。因此,特定的抗体不含有任何病毒(例如,噬菌体 M13)- 衍生的序列。脾脏、淋巴结和骨髓是产生天然抗体的组织的实例。

[0040] “亲本”抗体是氨基酸置换目标的抗体。在某些实施方案中,氨基酸可以由“供体”抗体“捐赠”给亲本抗体,以产生改变了的抗体。

[0041] “相关抗体”是具有相似序列并由具有通用 B 细胞祖先的细胞产生的抗体。这样的 B 细胞祖先含有具有重排轻链 VJC 区和重排重链 VDJC 区的基因组,并产生尚未经受亲和性成熟的抗体。脾脏组织中存在的“天然”或“原始”B 细胞是示例性的 B 细胞通用祖先。相关抗体结合抗原的相同表位,并且序列通常是非常相似的,特别是在其 L3 和 H3 CDR 中。相关抗体的 H3 和 L3 CDR 具有相同的长度和接近相同的序列(例如,有 0-4 个残基不同)。相关抗体通过通用抗体祖先来互相关联,通用抗体祖先是天然 B 细胞祖先中产生的抗体。术语“相关抗体”不是用于描述一组不具有由 B- 细胞产生的通用抗体祖先的抗体。在某些情况下,相关抗体:i. 结合相同的抗原;ii. 各自包括相对彼此具有至少 90% 整体氨基酸序列同一性的重链可变结构域;iii. 各自包括相对彼此具有至少 90% 整体氨基酸序列同一性的轻链可变结构域;iv. 具有相对彼此长度相同和序列相同(除了 0、1 或 2 个氨基酸置换)的 H3 CDR;和 v. 具有相对彼此长度相同和序列相同(除了 0、1 或 2 个氨基酸置换)的 L3 CDR。

[0042] “阻断抗体”、“中和抗体”或“中和..... 的抗体”或其任何语法等价物指的是其与靶的结合导致将与靶的结合或靶的生物活性抑制例如至少约 20%、30%、40%、50%、80%、95% 或 99% 的抗体。通过测量靶生物活性的一个或多个指标来测定这种靶生物活性的抑制,这些指标如受到靶影响的信号转导途径的激活、结合或细胞改变。可以通过本领域已知的几个标准体外或体内试验中的一个或多个来测定在此所述的靶的生物活性。

[0043] 如在此所用的术语“VEGF”或其非缩写形式“血管内皮生长因子”指的是由 VEGF 基因编码的蛋白质产物。VEGF 涉及血管发生(胚胎循环系统的重新形成)和血管生成(血管从预先存在的脉管系统开始的生长)。VEGF 家族的所有成员通过结合细胞表面上的酪氨酸激酶受体(VEGFR)来刺激细胞响应,使它们二聚化并通过转磷酸作用得到激活。VEGF 受体具有包含 7 个免疫球蛋白样结构域的胞外部分、单个跨膜横跨区和包含分裂酪氨酸-激酶结构域的胞内部分。VEGF-A 结合 VEGFR-1(Flt-1) 和 VEGFR-2(KDR/Flk-1)。VEGFR-2 看来似乎介导几乎全部已知的对 VEGF 的细胞响应。VEGF,其生物活性及其受体都得到了充分的研究并在 Matsumoto 等(VEGF receptor signal transduction(VEGF 受体信号转导), Sci STKE. 2001;RE21) 和 Marti 等(Angiogenesis in ischemic disease(缺血性疾病中的血管生成)Thromb Haemost. 1999 增补 1:44-52) 的论文中有描述。术语 VEGF 用于包括重组的 VEGF 分子,其可以通过标准重组表达方法来制备或商业购买(R&D Systems, Catalog No. 210-TA, Minneapolis, Minn.),以及含有 VEGF 分子的融合蛋白。在此可以使用的示例性 VEGF 的氨基酸序列可以在 NCBI 的 Genbank 数据库中找到,并且人 VEGF 的全部描述及其在各种疾病和病症中的作用可以在 Man 数据库的 NCBI's Online Mendelian Inheritance 中找到。

[0044] 发明详述

[0045] 提供了一种抗体。在某些情况下,该抗体包含:a) 包括与图 1 中所示的选定抗体的重链 CDR 区基本上相同的 CDR 区的重量可变结构域和 b) 包括与选定抗体的轻链 CDR 区基本上相同的 CDR 区的轻链可变结构域,其中该抗体结合选定的靶。在某些实施方案中,抗体的 CDR 区相对于选定抗体的 CDR 区,总地可以含有,例如,一个、两个、三个、四个、五个至至多 10 个氨基酸差异(例如,氨基酸置换、缺失或插入)。在一些实施方案中,抗体的 CDR 区可以与选定抗体的 CDR 区相同。如显而易见的,这样的抗体进一步含有决定 CDR 的位置

的构架序列。

[0046] 在特定的实施方案中,本发明抗体可以具有:a) 具有与图 1 中所示的选定抗体的重链可变结构域为至少 80%同一性(例如,至少 90%,至少 95%或至少 98%或 99%同一性)的氨基酸序列的重链可变结构域和 b) 具有与选定抗体的轻链可变结构域为至少 80%同一性(例如,至少 90%,至少 95%或至少 98%或 99%同一性)的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0047] 在特定的实施方案中,抗体可以包含:a) 重链可变结构域,其包括:i. 氨基酸序列与图 1 的选定抗体的重链 CDR1 区相同的 CDR1 区;ii. 氨基酸序列与选定抗体的重链 CDR2 区相同的 CDR2 区;和 iii. 氨基酸序列与选定抗体的重链 CDR3 区相同的 CDR3 区;和 b) 轻链可变结构域,其包括:i. 氨基酸序列与选定抗体的轻链 CDR1 区相同的 CDR1 区;ii. 氨基酸序列与选定抗体的轻链 CDR2 区相同的 CDR2 区;和 iii. 氨基酸序列与选定抗体的轻链 CDR3 区相同的 CDR3 区;其中该抗体特异性地结合选定的靶。

[0048] 用单个抗原使兔免疫产生多重抗体,这些抗体可以通过它们序列的关联性来分组。每组内的抗体彼此相关,因为它们是由具有共同天然 B 细胞祖先的细胞产生的。由祖先 B 细胞产生的抗体尚未经受亲和性成熟,而相关抗体已经经受亲和性成熟和 B- 细胞发育的最后阶段,并从通用 B- 细胞祖先抗体的“发展”而来,因为它们含有由亲和性成熟过程中发生的体细胞超突变、基因转变和其他细胞突变事件引起的氨基酸置换。

[0049] 可以将相关抗体的氨基酸序列进行比较(例如,通过比对那些序列),并且根据它们彼此的相似性将抗体归类,以鉴定相关组的抗体。相关抗体组的抗体通常含有接近相同的序列,具有长度相同的 CDR 区,并在构架和/或 CDR 区中具有氨基酸序列的差异。这些差异表示可以在任一相关抗体中被置换的氨基酸。在某些情况下,一个位置上的氨基酸可以是不相似的氨基酸,例如,在该情况下,在该位置的氨基酸可以由任何其他氨基酸置换。在其他情况下,一个位置上的氨基酸可以是相似的氨基酸,在该情况下,该位置上的氨基酸可以由相似的氨基酸置换,其中相似氨基酸如上所定义。在某些情况下,如果氨基酸不同,可以将来自一个相关抗体的氨基酸替换成另一个的。

[0050] 因为最初通过免疫过的动物的免疫系统产生并有效测试了特定共有组的每个 CDR,用一个氨基酸替换成另一个共有氨基酸应当是抗体充分耐受的。将图 1 的抗体进行比对,鉴定相关的抗体组,并鉴定出共有序列。在某些情况下,抗体可以包括 CDR 共有组的 CDR,其中 CDR 共有组源自相关抗体的序列比对。图 1 抗体的共有序列显示于表 1 中。表 1 表示本发明抗体中的可置换位置,其中例如,置换可以是任何其他氨基酸、相似氨基酸(即,保守性氨基酸置换)或来自一个抗体的置换另一个的。这样的方法在美国专利申请 10/984,473(作为 US-2006-0099204 公开)中有进一步的描述,为了那些方法的公开内容,将其引入作为参考。

[0051] 在某些实施方案中,所述抗体可以包含选自表 1 的 CDR 共有组的 CDR。在特定的实施方案中,所述抗体可以包含:a) 重链可变结构域,其包括:i. 包括选自表 1 的 CDR 共有组的 CDR1 氨基酸序列的 CDR1 区;ii. 包括选定 CDR 共有序列的 CDR2 氨基酸序列的 CDR2 区;和 iii. 包括选定 CDR 共有序列的 CDR3 氨基酸序列的 CDR3 区;和 b) 轻链可变结构域,其包括:i. 包括选定 CDR 共有序列的 CDR1 氨基酸序列的 CDR1 区;ii. 包括选定 CDR 共有序列的 CDR2 氨基酸序列的 CDR2 区;和 iii. 包括选定 CDR 共有序列的 CDR3 氨基酸序列的

CDR3 区 ;其中所述抗体特异性地结合选定的靶。

[0052] 例如,这样的抗体可以包含 :a) 重链可变结构域,其具有 :i. 通式 NNA/DVMC(SEQ ID NO :77) 的 CDR1, 通 式 CIMTTDVVTE/AYANWAKS(SEQ ID NO :78) 的 CDR2 和 通 式 DSVGSPLMSFDL(SEQ ID NO :79) 的 CDR3,和 ;b) 轻链可变结构域,其具有 :通式 QASQN/SL/VYN/GNNELS(SEQ ID NO :80) 的 CDR1,通式 W/RASTLAS(SEQ ID NO :81) 的 CDR2 和通式 A/S/GGYKSYS/YND/GGN/SG(SEQ ID NO :82) 的 CDR3,其中抗体阻断 VEGF。

[0053]

表 1

重链

CDR 共有序列组	活性	抗体	CDR 1	SEQ ID NO.	CDR 2	SEQ ID NO.	CDR 3	SEQ ID NO.
I	VEGF 结合	2,7,20,21,23	NNADVMC	77	CIMTDVTEAYANWAKS	78	DSVGSPLMSFDL	79
II	VEGF 结合	1,4,8	SSN/GYY/DMC	83	CYTGSGN/GNIRTYHYAYISWGIA KG	84	AGINSINYYV/AGLV	85
III	VEGF 结合	3,13	SSYNM/C	89	CHGGD/SDGTTYATWAKG	90	DEWAGTRLK/NL	91
IV	VEGF 结合	R1,R19,R13, R33	T/S/IVYEGMS/N	95	YMYT/P/SDS/GD/STVYAT/ISWA KG	96	G/TDLSNS/STGWGA/N /DL	97
V	VEGF 结合	R2,R4,R9,R14	NYYN	101	FIDLLGSADYASWAKG	102	SGSH/SSSGWG/CADI	103
VI	VEGF 结合	R10,R31	SYMYN	107	FIDFS/GSDAYANWAKG	108	SGVDSAGWG/FDL	109
VII	VEGF 结合	R7,R16,R18	SYDM/I	113	YIDATV/IGSSTIRYASWAKG	114	GOWSTAWG/FNL	115
VIII	VEGF 结合	R8,R15,R30	SYAV/MS	119	IIS/TSSGNS/IITYASWAKG	120	DANVSSRTGYIPIYYF NI	121
IX	VEGF 结合	R23,R24	SYAMG	125	IYLETGNTYYATWAKG	126	GSWSOYAL	127

轻链

CDR 共有序列组	活性	抗体	CDR1	SEQ ID NO.	CDR2	SEQ ID NO.	CDR3	SEQ ID NO.
I	VEGF 结合	2,7,20,21,23	QASQNS/LAYN/GNNELS	80	WIRASTLAS	81	AS/IGGYKSYS/MND/IGGN/SG	82
II	VEGF 结合	1,4,8	QASQSID/GNSSLT/A	86	RIGAST/NLE/AS	87	QGYWYWG/SS/DT/ASAD/ENA	88
III	VEGF 结合	3,13	QASSET/SINT/SF/WLS	92	QASTLAS	93	QSYFYG/KSGN/SYGFV/I	94
IV	VEGF 结合	R-1, R19,R13,R33	QASEN/SIR/SSNWLA	98	QASK/SRLAS	99	QNC/SYSIRFST/A/SINYGA/GA	100
V	VEGF 结合	R2,R4,R9,R14	QASQNSIN/ST/ISWLS	104	QASKLAS	105	QNNYLMATYGGP	108
VI	VEGF 结合	R10,R31	QASQSIRSWLA	110	EASKLAF	111	QNSIDYGWTSYGAT	112
VII	VEGF 结合	R7,R16,R18	QASQSIISGWLS	116	QASKLAS	117	QSVYLIW/STY/GAT	118
VIII	VEGF 结合	R8,R15,R30	QASESIYSNLA	122	AASFYLAS	123	QSAHNYSSSGDIA	124
IX	VEGF 结合	R23,R24	QSSQNVSNDILLS	128	EASKLAS	129	AGAYSGNINV	130

[0054] 在某些实施方案中,抗体可以包含:a)重链可变结构域,其包括包含以下通式的氨基酸序列的CDR:CDR1:(S/N)(N/S/-)YXM(C/N/S/I);CDR2:(C/F/Y/I)I(M/Y/D/S)(T/-)(G/-)XXXX(T/A)(Y/E/D/V)YA(N/S/T)WAK(G/S)(SEQ ID NO:131);CDR3:(G/D/S)(S/D/G/A)XXXX(L/W/Y/-)(X/-)(X/-)(X/-)(X/-)(Y/G/S/-)(F/A/Y/-)(A/N/D)(L/I),和;b)轻链

可变结构域,其包括包含以下通式的氨基酸序列的 CDR :CDR1 :Q(A/S)S(E/Q)(S/N)(L/V/I)X(S/N/G/-)(N/D/-)(N/T/S/D/G)XL(S/T/A) ;CDR2 :XAS(T/K/Y)L(A/E)S(SEQ ID NO :132) ; CDR3 : (A/Q)(G/N/S)X(Y/K)XXXX(X/-)(G/D/-)(X/-)(X/-)X(G/T/A/P/V),其中 X 是任意氨基酸,-表示无残基,/表示该位置存在可替换的氨基酸,和()表示一个氨基酸位置。该抗体阻断 VEGF。

[0055] 修饰的抗体

[0056] 可以通过至少一个氨基酸的置换、添加或缺失来修饰上述的抗体。在一个实施方案中,将本发明抗体的上述氨基酸序列进行修饰,以提供用于人治疗用途的人源化抗体,或另一种类型的修饰抗体。通常,这些修饰的抗体具有上述兔抗体的一般特征,并且至少含有上述兔抗体的 CDR,或者,在某些实施方案中,至少含有与上述兔抗体的 CDR 非常相似的 CDR。

[0057] 人源化抗体

[0058] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了上述抗体的人源化形式。通常,通过置换亲本非人抗体的构架区中的氨基酸,以产生在人体内致免疫性低于亲本非人抗体的修饰抗体,从而制得人源化抗体。可以使用本领域已知的各种技术来将抗体人源化,包括,例如,CDR-移植(EP 239,400 ;PCT 公开 W09I/09967 ;美国专利 No. 5,225,539 ;5,530,101 ;和 5,585,089),镶嵌或表面处理(EP 592,106 ;EP 519,596 ;Padlan, Molecular Immunology 28(4/5) :489-498(1991) ;Studnicka 等, Protein Engineering 7(6) :805-814(1994) ; Roguska 等, PNAS 91 :969-973(1994)),和链改组(美国专利 No. 5,565,332)。在某些实施方案中,通过 CDR 和构架残基相互作用的模型化来鉴定构架置换,以鉴定出对于抗原结合重要的构架残基,并且进行序列比较,以鉴定出特定位置的不常见构架残基(参见,例如,美国专利 No. 5,585,089 ;Riechmann 等, Nature 332 :323(1988))。考虑可用于本发明中的将抗体人源化的其他方法描述于美国专利 No. 5,750,078 ;5,502,167 ;5,705,154 ;5,770,403 ;5,698,417 ;5,693,493 ;5,558,864 ;4,935,496 ;和 4,816,567 和 PCT 公开 W098/45331 和 W098/45332。在某些实施方案中,可以根据公开的美国专利申请 20040086979 和 20050033031 中所列的方法将本发明兔抗体人源化。因此,可以使用本领域公知的方法将上述抗体人源化。

[0059] 在特别令人感兴趣的一个实施方案中,可以根据 2004 年 11 月 8 日提交的发明名称为“抗体工程化方法”的美国专利申请 10/984,473 中更详细描述的方法将本发明抗体人源化,在此将该申请全部引入作为参考。通常,这种人源化方法涉及通过比较结合相同抗原的抗体的序列来鉴定出抗体的可置换位置,并用存在于相似人抗体的相同位置的不同氨基酸来置换该位置的氨基酸。在这些方法中,将亲本兔抗体的氨基酸序列与其他相关兔抗体的氨基酸序列相比较(即,比对),以鉴定出耐变化的位置。通常将亲本兔抗体的可变结构域的氨基酸序列与人抗体序列的数据库相比较,并且选择具有与亲本抗体相似的氨基酸序列的人抗体。将亲本抗体和人抗体的氨基酸序列进行比较(例如,比对),通过人抗体中相应位置的氨基酸置换亲本抗体的耐变化位置的一个或多个氨基酸。在这种人源化方法中,除了构架区以外,可以将抗体的 CDR 区人源化。

[0060] 上述耐变化位置置换方法可以容易地结合至任何已知的人源化方法中,并且也容易用于产生包含相对于亲本抗体的 CDR 区改变了的 CDR 区的人源化抗体。因此,提供了含

有改变形式的上述抗体的 CDR 的人源化抗体。

[0061] 如上所述,可以将本发明抗体进行修饰,以提供修饰的抗体。在某些实施方案中,该方法包括形成一个或多个氨基酸置换(例如,一个,至多两个,至多三个,至多四个或至多五个或更多,通常至多十个或更多)。氨基酸置换可以是在任何位置,并且该位置的氨基酸可以由任何特性的氨基酸来置换。在某些实施方案中,修饰的抗体可以具有上述兔抗体的相同的一般特征。在一个实施方案中,使用美国系列号 10/984,473 的方法鉴定可置换位置后,可以置换该位置的氨基酸。在某些实施方案中,氨基酸置换可以是人源化置换(即,使得氨基酸序列更类似于人抗体的氨基酸序列的置换),定向置换(例如,使得抗体的氨基酸序列更类似于相同组中的相关抗体的氨基酸序列的置换),随机置换(例如,用 20 个天然产生氨基酸中的任一个的置换)或保守性置换(例如,用具有与待置换的相似生化特性的氨基酸的置换)。

[0062] 在某些实施方案中,本发明的修饰抗体可以含有由在高严谨条件下与兔重链或轻链编码核酸杂交的多核苷酸编码的重链或轻链。高严谨条件包括在 50°C 或更高温度下在 0.1X SSC(15mM 盐水 /0.15mM 柠檬酸钠)中的培养。

[0063] 在某些实施方案中,本发明的修饰抗体可以含有由与兔重链或轻链编码核酸为至少 80% 同一性(例如,至少 85%,至少 90%,至少 95%,至少 98%)的多核苷酸编码的重链或轻链。百分比同一性是基于所比较的较短的序列。使用公知的程序,如 BLASTN(2.0.8)(Altschul 等, (1997), Nucl. Acids. Res. 25 :3389-3402),使用缺省参数和无筛选程序,来进行序列比较。

[0064] 使用方法

[0065] 上述抗体可以用于各种方法中。一种这样的方法包括:在适于抗体结合靶以产生复合物的条件下,将本发明抗体接触抗体的靶。例如,可以通过 ELISA 或蛋白质印迹,或通过本领域已知的许多免疫检测方法中的任一种来进行这样的方法。在其他实施方案中,提供了阻断配体结合其受体的方法。在这些实施方案中,该方法包括:将本发明抗体给予受治疗者,其中抗体结合所述患者体内的受体或配体,并阻断其结合。

[0066] 本发明抗体抑制其靶的至少一种活性在约 20% 至 100% 的范围内,例如,至少约 10%,至少约 20%,至少约 30%,至少约 40%,至少约 50%,至少约 60%,通常至多约 70%,至多约 80%,至多约 90% 或更高。在某些试验中,本发明抗体抑制其靶具有 1×10^{-7} M 或更低的 IC_{50} (例如, 1×10^{-7} M 或更低, 1×10^{-8} M 或更低, 1×10^{-9} M 或更低,通常至 1×10^{-12} M 或 1×10^{-13} M)。在使用小鼠的试验中,本发明抗体可以具有低于 1μ g/小鼠(例如, 10ng/小鼠至约 1μ g/小鼠)的 ED_{50} 。

[0067] 在这些方法中可以使用的实验方案是多种多样的,并且包括但不限于无细胞试验,例如,结合试验;其中测量了细胞表型的细胞试验,例如,基因表达试验;和涉及特定动物的体内试验(其在某些实施方案中可以是用于靶相关病症的动物模型)。在某些情况下,试验可以是血管形成试验。

[0068] 在某些实施方案中,可以在 VEGF 的存在下使本发明抗体与细胞接触,并监控细胞的 VEGF 响应表型。

[0069] 示例性 VEGF 试验包括在无细胞系统中使用分离的蛋白质的试验,使用培养细胞的体外试验或体内试验。示例性 VEGF 试验包括,但不限于,受体酪氨酸激酶抑制试验(参

见,例如, Cancer Research June15,2006 ;66 :6025-6032),体外 HUVEC 增殖试验 (FASEB Journal2006 ;20 :2027-2035),体内实体肿瘤疾病试验 (USPN 6,811,779) 和体内血管生成试验 (FASEB Journal 2006 ;20 :2027-2035)。这些试验是本领域公知的。在此将这些试验的描述引入作为参考。

[0070] 示例性 TNF- α 试验包括使用无细胞系统或使用培养细胞的体外试验或体内试验。因此, TNF- α 试验包括体外人全血试验和细胞介导的细胞毒性试验 (美国专利申请 6,090,382),体外肿瘤人杀灭试验 (参见,例如,公开的美国专利申请 20040185047),体内肿瘤消退试验 (美国专利申请 20040002589)。其他的 TNF- α 试验在各种出版物中有描述,包括 20040151722,20050037008,20040185047, 20040138427,20030187231,20030199679 和 Balazovich(Blood 199688 :690-696)。

[0071] 生产抗体的方法

[0072] 在许多实施方案中,将编码本发明单克隆抗体的核酸直接引入宿主细胞中,并且在足以诱导所编码抗体表达的条件下培养细胞。使用本领域技术人员公知的标准技术与在此提供的多肽和核酸序列结合来制备本发明的抗体。可以使用多肽序列来确定合适的编码由此公开的特定抗体的核酸序列。可以根据本领域技术人员公知的标准方法将核酸序列优化来反映对于各种表达系统的特定密码子“偏好”。

[0073] 任何适于表达盒表达的细胞都可以用作宿主细胞。例如,酵母、昆虫、植物等细胞。在许多实施方案中,使用通常不会产生抗体的哺乳动物宿主细胞系,其实例如下:猴肾细胞(COS 细胞)、由 SV40 转化的猴肾 CVI 细胞(COS-7, ATCC CRL 1651);人胚肾细胞(HEK-293, Graham 等, J. Gen. Virol. 36 :59(1977));幼仓鼠肾细胞(BHK, ATCC CCL 10);中国仓鼠卵巢细胞(CHO, Urlaub 和 Chasin, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 77 :4216, (1980);小鼠塞尔托利细胞(TM4, Mather, Biol. Reprod. 23 :243-251(1980));猴肾细胞(CVI ATCC CCL 70);非洲绿猴肾细胞(VERO-76, ATCC CRL-1587);人宫颈癌细胞(HELA, ATCC CCL 2);犬肾细胞(MDCK, ATCC CCL 34);昆白大鼠肝细胞(BRL 3A, ATCC CRL 1442);人肺细胞(W138, ATCC CCL 75);人肝细胞(hep G2, HB 8065);小鼠乳房肿瘤(MMT 060562, ATCC CCL 51);TRI 细胞(Mather 等, Annals N.Y. Acad. Sci. 383 :44-68(1982));NIH/3T3 细胞(ATCC CRL-1658);和小鼠 L 细胞(ATCC CCL-1)。其他细胞系也是本领域普通技术人员所知的。多种细胞系可以从美国典型培养物保藏中心(10801University Boulevard, Manassas, Va. 20110-2209) 获得。

[0074] 将核酸引入细胞中的方法是本领域公知的。合适的方法包括电穿孔、颗粒枪技术、磷酸钙沉淀、直接微注射等。方法的选择通常取决于待转化的细胞的类型和进行转化的环境(例如,体外,先体外后体内,或体内)。这些方法的概述可以在 Ausubel 等, Short Protocols in Molecular Biology, 第 3 版, Wiley&Sons, 1995 中找到。在一些实施方案中,使用 lipofectamine 和钙介导的基因转移技术。

[0075] 本发明核酸已经被引入细胞中后,通常培养细胞,通常在 37℃ 下,有时候在选择下,持续约 1-24 小时的时间段,以使得抗体表达。在大部分实施方案中,抗体通常分泌至细胞生长的培养基的上清液中。

[0076] 在哺乳动物宿主细胞中,可以使用各种基于病毒的表达系统来表达本发明抗体。在将腺病毒用作表达载体的情况中,可以将目标编码抗体的序列连接腺病毒转录/翻译控

制复合物,例如,晚期启动子和三联前导序列。然后通过体外或体内重组将这种嵌合基因插入腺病毒基因组中。病毒基因组的非必需片段中的插入(例如,E1或E3片段)将形成活的并且能够在感染宿主中表达抗体分子的重组病毒(例如,参见Logan&Shenk,Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:355-359(1984))。可以通过插入合适的转录增强元件、转录终止子等来增强表达的效率(参见,Bittner等,Methods in Enzymol. 153:51-544(1987))。

[0077] 对于重组抗体长期的、高产量的产生,可以使用稳定的表达。例如,可以将稳定表达抗体分子的细胞系进行工程化。胜于使用含有病毒复制起源的表达载体,可以用免疫球蛋白表达盒和选择标记来转化宿主细胞。引入外源DNA后,可以使工程化细胞在富集培养基上生长1-2天,然后转换成选择性培养基。重组质粒中的选择标记给予了对选择的抗性并使细胞将质粒稳定地整合至染色体中并生长至形成焦点,其随后可以克隆和扩大成细胞系。这样的工程化细胞系在与抗体分子直接或间接相互作用的化合物的筛选和评价中是特别有用的。

[0078] 一旦产生了本发明的抗体分子,可以通过本领域已知的用于免疫球蛋白分子纯化的任何方法来纯化,例如,通过色谱(例如,离子交换、亲和性,特别是通过蛋白A之后对特异性抗原的亲和性,和大小柱色谱),离心,差异性溶解度,或通过用于蛋白质纯化的任何其他标准技术。在许多实施方案中,抗体从细胞分泌至培养基中,并从培养基收集。

[0079] 配制和给药

[0080] 可以以医学上可接受的任何方式来给予本发明的抗体。这可以包括注射,通过非肠道途径,如静脉内、血管内、动脉内、皮下、肌内、肿瘤内、腹膜内、心室内、硬膜内等,以及口服、鼻子、眼部、直肠或局部。持续释放给药也特别包括在本发明内,作为长效注射或可蚀性植入物通过这样的方式来给药。特别考虑了局部递送,通过导管递送至一个或多个动脉(如,肾动脉)或供应局部肿瘤的脉管来进行这样的递送。

[0081] 可以将本发明抗体与药物学上可接受的载体一起配制。术语“药物学上可接受的载体”意思是一种或多种有机或无机成分,天然或合成的,抗体与其一起混合有助于其应用。合适的载体包括无菌盐水,尽管其他已知是药物学上可接受的含水和非水等渗无菌溶液和无菌悬浮液是本领域普通技术人员已知的。“有效量”指的是能够缓解或延迟疾病、退化性或损伤性病症进展的量。可以以个体基础来测定有效量,并将部分基于待治疗症状和所寻求结果的考虑。可以通过本领域技术人员使用这些因素和使用不超过常规的实验来确定有效量。

[0082] 在一个实施方案中,通过静脉内、肌内或皮下注射将本发明抗体给予受治疗者。可以在约0.1mg/kg至约100mg/kg;约1mg/kg至75mg/kg;或约10mg/kg至50mg/kg的剂量范围内给予抗体。例如,可以通过快速注射或通过缓慢灌注来给予抗体。可以使用在30分钟至2个时间的时间段内的缓慢灌注。

[0083] 实用性

[0084] 本发明抗体可用于治疗与其靶相关的障碍。

[0085] 在一个实施方案中,本发明提供了治疗患者的VEGF相关病症的方法。该方法通常涉及将治疗VEGF相关障碍的至少一种症状的有效量的本发明抗体给予患有VEGF相关障碍的患者。VEGF相关病症的特征通常在于过度的血管内皮细胞增殖,血管渗透性,水肿或炎症,如与损伤、中风或肿瘤相关的大脑水肿;与炎症障碍(如牛皮癣或关节炎,包括类风湿

性关节炎)相关的水肿;哮喘;与烧伤相关的全身性水肿;与肿瘤、炎症或外伤相关的腹水和胸腔积液;慢性气道炎症;毛细管渗漏综合症;脓毒症;与提高的蛋白渗漏相关的肾病;和眼部障碍,如年龄相关性黄斑变性和糖尿病性视网膜病。这样的病症包括乳房、肺、结直肠和直肠癌。

[0086] 药盒

[0087] 本发明还提供了用于实施如上所述的本发明方法的药盒。本发明的药盒至少包括以下的一种或多种:本发明的抗体,编码该抗体的核酸或含有该抗体的细胞。本发明的抗体可以是人源化的。药盒的其他任选成分包括:缓冲液等,用于给药抗体或用于进行活性试验。药盒的核酸还可以具有限制位点,多个克隆位点,引物位点等,以助于连接非兔抗体核酸。按照需要,药盒的各种成分可以存在于分开的容器中或特定的相容成分可以预先混合在单个容器中。

[0088] 除了上述成分之外,本发明药盒通常进一步包括使用药盒的成分来实施本发明方法的说明书。用于实施本发明方法的说明书通常记录在合适的记录介质上。例如,可以将说明书打印在基质上,如纸或塑料等。因此,说明书可以作为包装内页存在于药盒中,或存在于药盒容器或其成分的标签中(即,与包装或分装相连)等。在其他实施方案中,说明书作为电子存储数据文件存在,存在于合适的计算机可读存储介质上,例如 CD-ROM,磁盘等。在另一个实施方案中,实际的说明书不存在于药盒中,而是提供了从远程来源获得说明书的方法,例如,通过互联网。该实施方案的实例是包括网址的药盒,在该网址可以浏览说明书和/或可以下载说明书。如同说明书一样,将这种获得说明书的方法记录在合适的介质上。

[0089] 本发明还提供了至少包括计算机可读介质的药盒,该可读介质包括如上所述的程序和说明书。该说明书可以包括安装或装备指导。说明书可以包括使用本发明如上所述的选项或选项组合的指导。在某些实施方案中,说明书包括两种类型的信息。

[0090] 随着药盒提供软件和说明书可以用于各种目的。可以作为产生在非兔宿主中致免疫性低于亲本抗体的兔抗体或其核苷酸序列的工具来包装和购买这种组合。

[0091] 说明书通常记录在合适的记录介质上。例如,可以将说明书打印在基质上,如纸或塑料等。因此,说明书可以作为包装内页存在于药盒中,或存在于药盒容器或其成分的标签中(即,与包装或分装相连)等。在其他实施方案中,说明书作为电子存储数据文件存在,存在于合适的计算机可读存储介质上,例如 CD-ROM,磁盘等,包括在其上可以呈现程序的相同介质。

[0092] 尽管已经参考特定的实施方案描述了本发明,本领域技术人员应当理解可以进行各种改变,并且可以取代等价物,而不脱离本发明真正的精神和范围。此外,可以进行许多改变以使特定的情况、材料、物质的组成、方法、方法的一个步骤或多个步骤适于本发明的目的、精神和范围。所有这样的变化都在所附权利要求的范围内。

[0093] 实施例

[0094] 从产生阻断 VEGF 与其受体 (VEGF-R2) 相互作用的抗体的兔杂交瘤获得抗体。通过将免疫的兔脾细胞与兔杂交瘤融合伴侣 240E-W2 融合来产生杂交瘤。

[0095] 用 Fc 融合蛋白将兔免疫。为了表达融合蛋白,将人 VEGF165 编码序列克隆至兔 IgG Fc 的 C-末端,兔 IgG Fc 在其 N-末端含有兔 IgG 重链的信号肽序列。在 HEK293 细胞

中产生融合蛋白并分泌至培养基中。为了获得用于免疫的纯蛋白,收集上清液并通过蛋白 A 柱纯化。将洗脱的蛋白相对 PBS 缓冲液来渗析。

[0096] 用免疫原将新西兰白兔免疫。每只兔通过皮下注射使用完全弗氏佐剂或 TiterMax 佐剂的 0.4mg 纯化蛋白来接受初次免疫。然后通过皮下注射使用不完全弗氏佐剂或 TiterMax 的 0.2mg 蛋白质来加强动物,每三周一次。在脾切除术前 4 天,通过静脉内给予最终的加强(盐水中 0.4mg 蛋白)。

[0097] 按照 Spieker-Polet 的常规实验方案使用 PEG 来进行细胞融合。脾细胞与融合伴侣的比例为 2 : 1。将融合的细胞涂布于 96-孔平板中,并在 48 小时后加入 HAT,以选择杂交瘤。

[0098] 进行了直接的 ELISA 来鉴定阻断 VEGF 与涂布于微量滴定板上的 VEGF-R2 融合蛋白的结合的抗体。然后对于阻断 VEGF 与其受体的相互作用,在配体-受体试验中筛选该试验中所鉴定的抗体。通过抑制溶液中的 Fc-VEGF-R2(胞外结构域)或 VEGF-Fc 与涂布于平板上的 Fc-VEGF 或 Fc-VEGF-R2 的结合来鉴定阻断抗体。

[0099] 将编码抗体的重链和轻链的 cDNA 克隆并测序。

[0001]

序列表

<110> Ke, Yaohuang
Zhu, Weimin
Yu, Guo-Liang

<120> 抗VEGF抗体

<130> EPIT-020W0

<150> 61/039719

<151> 2008-03-26

<160> 132

<170> 用于Windows Version 4.0的FastSEQ

<210> 1

<211> 120

<212> PRT

<213> 兔

<400> 1

```

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

```

<210> 2

<211> 120

<212> PRT

<213> 兔

<400> 2

```

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

```

[0002]

<210> 3
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 3
 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Asn Ala
 20 25 30
 Val Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Cys Ile Met Thr Thr Asp Val Val Thr Glu Tyr Ala Asn Trp Ala
 50 55 60
 Lys Ser Arg Phe Thr Val Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Thr Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Ser Val Gly Ser Pro Leu Met Ser Phe Asp Leu Trp Gly Pro
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 4
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 4
 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Asn Asp
 20 25 30
 Val Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Cys Ile Met Thr Thr Asp Val Val Thr Glu Tyr Ala Asn Trp Ala
 50 55 60
 Lys Ser Arg Phe Thr Val Ser Lys Thr Ser Ser Ser Thr Val Thr Leu
 65 70 75 80
 Gln Leu Thr Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Ser Val Gly Ser Pro Leu Met Ser Phe Asp Leu Trp Gly Pro
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 5
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 兔

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

[0003]

Gln Val Thr Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Ser Val Gly Ser Pro Leu Met Ser Phe Asp Leu Trp Gly Pro
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 6
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 6
 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Asn Asn Thr Tyr Tyr Ala Tyr Trp Gly
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Val Thr Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Arg Ala Ile Ser Ile Asn Val Tyr Val Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 7
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 7
 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Asn Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Gly
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr
 85 90 95
 Arg Gly Ile Ser Ile Asn Val Tyr Ala Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 8
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 8
 Gln Gln Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly

[0004]

```

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

```

<210> 9
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 兔

```

<400> 9
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
1      5      10      15
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
      20      25      30
Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
      35      40      45
Gly Cys Ile Glu Thr Gly Ser Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asn Trp Ala
      50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
65      70      75      80
Gln Val Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
      85      90      95
Arg Asn Pro Tyr Ala Ser Ser Ser Ser Gln Asn Leu Trp Gly Pro Gly
      100      105      110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115

```

<210> 10
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 兔

```

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

```

<210> 11
 <211> 119

[0005]

<212> PRT

<213> 兔

<400> 11

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

<210> 12

<211> 116

<212> PRT

<213> 兔

<400> 12

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

<210> 13

<211> 119

<212> PRT

<213> 兔

<400> 13

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

[0006]

100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 14
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 兔
 <400> 14
 Gln Glu Gln Leu Val Glu Phe Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly
 1 5 10 15
 Ala Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Glu Phe Ser Phe Ser Ser Gly
 20 25 30
 H是 Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Ala Cys Ile Asn Thr Gly Ser Gly Met Thr Trp Tyr Ala Asn Trp
 50 55 60
 Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ser Thr Ser Leu Asn Thr Val
 65 70 75 80
 Asp Leu Lys Val Thr Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
 85 90 95
 Cys Ala Arg Gly Asp Asn Gly Trp Pro Phe Asp Leu Trp Gly Pro Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 15
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 兔

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

<210> 16
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 16
 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Thr Tyr Glu
 20 25 30
 Gly Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45

[0007]

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

<210> 17
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 17
 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr Glu
 20 25 30
 Gly Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Tyr Ile Tyr Pro Asp Gly Asp Thr Val Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50 55 60
 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Met Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
 65 70 75 80
 Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Thr Thr Asp
 85 90 95
 Leu Asn Thr Gly Trp Gly Ala Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 18
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 18
 Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ile Tyr Glu
 20 25 30
 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Tyr Ile Tyr Thr Asp Gly Asp Thr Val Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50 55 60
 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Met Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
 65 70 75 80
 Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Gly Asp
 85 90 95
 Leu Ser Ser Gly Trp Gly Ala Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 19
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 兔

[0008]

<400> 19

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

<210> 20

<211> 116

<212> PRT

<213> 兔

<400> 20

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

<210> 21

<211> 116

<212> PRT

<213> 兔

<400> 21

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

[0009]

<210> 22
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 22
 Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Tyr
 20 25 30
 Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Phe Ile Asp Leu Leu Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50 55 60
 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
 65 70 75 80
 Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Ser Gly
 85 90 95
 Ser H是 Ser Gly Trp Cys Ala Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 23
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 23
 Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Tyr
 20 25 30
 Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Phe Ile Asp Leu Leu Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50 55 60
 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
 65 70 75 80
 Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly
 85 90 95
 Ser Ser Ser Gly Trp Gly Ala Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 24
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 24
 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Tyr
 20 25 30
 Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Phe Ile Asp Phe Ser Ser Asp Ala Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
 50 55 60
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr

[0010]

[illegible]

$\langle 210 \rangle$	25
$\langle 211 \rangle$	116
$\langle 212 \rangle$	PRT
$\langle 213 \rangle$	兔

[illegible]

$\langle 210 \rangle$	26
$\langle 211 \rangle$	116
$\langle 212 \rangle$	PRT
$\langle 213 \rangle$	兔

[illegible]

<210>	27
<211>	118
<212>	PRT
<213>	兔

<400> 27
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

[0011]

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

<210> 28
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 28
 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Tyr Tyr
 20 25 30
 Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Ile Ile Asp Ile Val Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
 50 55 60
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
 65 70 75 80
 Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Thr Asp
 85 90 95
 Thr Asn Tyr Trp Ala H是 Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 29
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 29
 Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Arg Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp
 20 25 30
 Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Tyr Ile Asp Ala Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
 65 70 75 80
 Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
 85 90 95
 Asp Trp Ser Thr Ala Trp Gly Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 30

[0012]

<211> 117
 <212> PRT
 <213> 兔

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

<210> 31
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 31
 Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Arg Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp
 20 25 30
 Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Tyr Ile Asp Thr Ile Gly Ser Ser Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
 65 70 75 80
 Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
 85 90 95
 Asp Trp Ser Thr Ala Trp Gly Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 32
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 兔

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

[0013]

Asn Ser Arg Gly Tyr Tyr Ile Pro Tyr Tyr Phe Asn Ile Trp Gly Pro
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 33
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 33
 Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
 20 25 30
 Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50 55 60
 Arg Phe Thr Gly Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
 65 70 75 80
 Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Ala
 85 90 95
 Asn Ser Arg Gly Tyr Tyr Ile Pro Tyr Tyr Phe Asn Ile Trp Gly Pro
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 34
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 34
 Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
 20 25 30
 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Ile Ile Thr Ser Ser Val Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50 55 60
 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
 65 70 75 80
 Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Ala
 85 90 95
 Ser Ser Thr Gly Tyr Tyr Ile Pro Tyr Tyr Phe Asn Ile Trp Gly Pro
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 35
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 兔

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

[0014]

```

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

```

<210> 36
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 兔

```

<400> 36
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
  1      5      10      15
Leu Thr Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Ile Asp Leu Asn Ser Tyr Ala
      20      25      30
Met Gly Trp Phe Arg Lys Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
      35      40      45
Ile Ile Tyr Leu Glu Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
      50      55      60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Gly Ile
  65      70      75      80
Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
      85      90      95
Ser Trp Ser Asp Tyr Ala Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val
      100      105      110
Ser Ser

```

<210> 37
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 兔

```

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

```

<210> 38
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 兔

[0015]

<400> 38

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

<210> 39

<211> 111

<212> PRT

<213> 兔

<400> 39

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

<210> 40

<211> 111

<212> PRT

<213> 兔

<400> 40

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

<210> 41

[0016]

<211> 111
 <212> PRT
 <213> 兔

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

<210> 42
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 兔

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

<210> 43
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 43
 Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Gly Asn Asn
 20 25 30
 Glu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
 65 70 75 80
 Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Lys Ser Tyr Ser
 85 90 95
 Asn Asp Gly Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110

[0017]

<210> 44
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 44
 Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
 1 5 10 15
 Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
 65 70 75 80
 Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Tyr Lys Ser Tyr Tyr Asn
 85 90 95
 Asp Asp Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110

<210> 45
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 兔

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

<210> 46
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 兔

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

[0018]

<210> 47
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 兔

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

<210> 48
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 48
 Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Ser Leu
 20 25 30
 Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Tyr Tyr Trp Gly Ser Ala Ala
 85 90 95
 Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105

<210> 49
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 兔

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

[0019]

<210> 50
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 兔

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

<210> 51
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 兔

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

<210> 52
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 兔

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

[0020]

100 105 110

<210> 53
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 53
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Asn Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gln Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
 65 70 75 80
 Val Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Phe Tyr Lys Ser Gly
 85 90 95
 Ser Tyr Gly Phe Ile Phe Gly Ala Gly Thr Glu Val Val Val Arg
 100 105 110

<210> 54
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 兔

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

<210> 55
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 兔

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

[0021]

Asp Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105

<210> 56
<211> 109
<212> PRT
<213> 兔

<400> 56
Ile Glu Met Thr Gln Thr Pro Phe Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Tyr Ser Asn Leu
20 25 30
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Ala Ala Phe Tyr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Ala
65 70 75 80
Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asn Tyr Ser Ser Ser Gly
85 90 95
Asp Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105

<210> 57
<211> 110
<212> PRT
<213> 兔

<400> 57
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
1 5 10 15
Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Ala Phe Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
65 70 75 80
Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Ser Tyr Gly Trp Thr Ser
85 90 95
Tyr Gly Ala Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 58
<211> 110
<212> PRT
<213> 兔

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

[0022]

85 90 95
 Tyr Gly Ala Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110

<210> 59

<211> 110

<212> PRT

<213> 兔

<400> 59

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

<210> 60

<211> 110

<212> PRT

<213> 兔

<400> 60

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

<210> 61

<211> 110

<212> PRT

<213> 兔

<400> 61

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

[0023]

<400> 64															
Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Val	Gly
1				5					10					15	
Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Lys	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Asn	Thr	Trp
			20					25					30		
Leu	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Gln	Ala	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Val
	50					55					60				
Ser	Gly	Tyr	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Leu	Glu	Cys

39

65		70		75		80									
Ala	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn	Asn	Tyr	Leu	Met	Ala	Thr
				85					90					95	
Tyr	Gly	Gly	Pro	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Lys		
			100					105					110		

<210> 65
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> 兔

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

<210> 66
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 66															
Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Val	Gly
1				5					10					15	
Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Lys	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Trp
			20					25					30		
Leu	Ser	Trp	Tyr	H是	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Gln	Ala	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55				60					
Ser	Gly	Tyr	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Leu	Glu	Cys
65				70					75					80	
Ala	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn	Asn	Tyr	Leu	Met	Ala	Thr
				85					90					95	
Tyr	Gly	Gly	Pro	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Lys		
			100					105					110		

<210> 67
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 67															
Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Glu	Pro	Val	Gly
1				5					10					15	
Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Lys	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Gly	Trp
			20					25					30		
Leu	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Gln	Ala	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Lys	Gly
	50					55				60					

[0025]

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
 65 70 75 80
 Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Val Tyr Leu Ile Ser Thr
 85 90 95
 Tyr Gly Ala Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110

<210> 68
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 68
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Trp
 20 25 30
 Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
 65 70 75 80
 Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Val Tyr Leu Ile Ser Thr
 85 90 95
 Tyr Gly Ala Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110

<210> 69
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 69
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Trp
 20 25 30
 Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
 65 70 75 80
 Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Val Tyr Leu Val Ser Thr
 85 90 95
 Tyr Gly Ala Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110

<210> 70
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 70
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Trp H是 Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[0026]

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

<210> 71
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 71
Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Asn Val Tyr Ser Asn Asp
20 25 30
Leu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80
Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Ala Tyr Ser Gly Asn
85 90 95
Ile Asn Val Phe Gly Gly Gly Ala Glu Val Val Val Lys
100 105

<210> 72
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 72
Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Asn Val Tyr Ser Asn Asp
20 25 30
Leu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80
Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Ala Tyr Ser Gly Asn
85 90 95
Ile Asn Val Phe Gly Gly Gly Ala Glu Val Val Val Lys
100 105

<210> 73
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 73
Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Ser Asn Asn
20 25 30
Arg Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

[0027]

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

<210> 74
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 74
 Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Gly Asp Asn
 20 25 30
 Glu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
 65 70 75 80
 Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95
 Gly Val Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110

<210> 75
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> 兔

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

<210> 76
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 兔

<400> 76
 Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly Asp
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Val Tyr Ser Asn Asn
 20 25 30
 Arg Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu

[0028]

<222> 6
<223> Xaa 是 Leu 或 Val

<220>
<221> 变体
<222> 8
<223> Xaa 是 Asn 或 Gly

<400> 80
Gln Ala Ser Gln Xaa Xaa Tyr Xaa Asn Asn Glu Leu Ser
1 5 10

<210> 81
<211> 7
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 1
<223> Xaa 是 Trp 或 Arg

<400> 81
Xaa Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 82
<211> 12
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 1
<223> Xaa 是 Ala, Ser, 或 Gly

<220>
<221> 变体
<222> 7
<223> Xaa 是 Ser 或 Tyr

<220>
<221> 变体
<222> 9
<223> Xaa 是 Asp 或 Gly

<220>
<221> 变体
<222> 11
<223> Xaa 是 Asn 或 Ser

<400> 82
Xaa Gly Tyr Lys Ser Tyr Xaa Asn Xaa Gly Xaa Gly
1 5 10

<210> 83
<211> 6
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体

[0030]

<222> 2
<223> Xaa 是 Ser, Asn, 或 Gly

<220>
<221> 变体
<222> 4
<223> Xaa 是 Tyr 或 Asp

<400> 83
Ser Xaa Tyr Xaa Met Cys
1 5

<210> 84
<211> 17
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 7
<223> Xaa 是 Asn 或 Gly

<220>
<221> 变体
<222> 8
<223> Xaa 是 Asn 或 Arg

<220>
<221> 变体
<222> 10
<223> Xaa 是 Tyr 或 H是

<220>
<221> 变体
<222> 13
<223> Xaa 是 Tyr 或 Ser

<220>
<221> 变体
<222> 15
<223> Xaa 是 Gly 或 Ala

<400> 84
Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Ala Xaa Trp Xaa Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 1
<223> Xaa 是 Ala 或 Gly

<220>
<221> 变体
<222> 2
<223> Xaa 是 Ile 或 Asn

[0031]

<220>
<221> 变体
<222> 8
<223> Xaa 是 Val, Ala, 或 Gly

<220>
<221> 变体
<222> 9
<223> Xaa 是 Leu 或 Val

<400> 85
Xaa Xaa Ser Ile Asn Val Tyr Xaa Xaa
1 5

<210> 86
<211> 11
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 7
<223> Xaa 是 Asp 或 Gly

<220>
<221> 变体
<222> 8
<223> Xaa 是 Asn 或 Ser

<220>
<221> 变体
<222> 11
<223> Xaa 是 Thr 或 Ala

<400> 86
Gln Ala Ser Gln Ser Ile Xaa Xaa Ser Leu Xaa
1 5 10

<210> 87
<211> 7
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 1
<223> Xaa 是 Arg 或 Gly

<220>
<221> 变体
<222> 4
<223> Xaa 是 Thr 或 Asn

<220>
<221> 变体
<222> 6
<223> Xaa 是 Glu 或 Ala

<400> 87
Xaa Ala Ser Xaa Leu Xaa Ser
1 5

[0032]

<210> 88
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 兔

 <220>
 <221> 变体
 <222> 5
 <223> Xaa 是 Trp 或 Tyr

 <220>
 <221> 变体
 <222> 6
 <223> Xaa 是 Gly 或 Ser

 <220>
 <221> 变体
 <222> 7
 <223> Xaa 是 Ser 或 Asp

 <220>
 <221> 变体
 <222> 8
 <223> Xaa 是 Thr, Ala, 或 Ser

 <220>
 <221> 变体
 <222> 10
 <223> Xaa 是 Asp 或 Glu

 <400> 88
 Gln Gly Tyr Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Asn Ala
 1 5 10

<210> 89
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 兔

 <220>
 <221> 变体
 <222> 5
 <223> Xaa 是 Met 或 Ile

 <400> 89
 Ser Ser Tyr Asn Xaa Cys
 1 5

<210> 90
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 兔

 <220>
 <221> 变体
 <222> 6
 <223> Xaa 是 Asp 或 Ser

 <400> 90
 Cys Ile H是 Gly Gly Xaa Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala
 1 5 10 15
 Lys Gly

[0033]

<210> 91
<211> 10
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 9
<223> Xaa 是 Lys 或 Asn

<400> 91
Asp Glu Trp Ala Gly Thr Arg Leu Xaa Leu
1 5 10

<210> 92
<211> 11
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 5
<223> Xaa 是 Thr 或 Ser

<220>
<221> 变体
<222> 8
<223> Xaa 是 Thr 或 Ser

<220>
<221> 变体
<222> 9
<223> Xaa 是 Phe 或 Trp

<400> 92
Gln Ala Ser Glu Xaa Ile Asn Xaa Xaa Leu Ser
1 5 10

<210> 93
<211> 7
<212> PRT
<213> 兔

<400> 93
Gln Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 94
<211> 13
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 6
<223> Xaa 是 Gly 或 Lys

<220>
<221> 变体
<222> 9

[0034]

<223> Xaa 是 Asn 或 Ser

<220>

<221> 变体

<222> 13

<223> Xaa 是 Val 或 Ile

<400> 94

Gln Ser Tyr Phe Tyr Xaa Ser Gly Xaa Tyr Gly Phe Xaa
1 5 10

<210> 95

<211> 5

<212> PRT

<213> 兔

<220>

<221> 变体

<222> 1

<223> Xaa 是 Thr, Ser, Ile, 或 Val

<220>

<221> 变体

<222> 4

<223> Xaa 是 Gly 或 Met

<220>

<221> 变体

<222> 5

<223> Xaa 是 Ser 或 Asn

<400> 95

Xaa Tyr Glu Xaa Xaa
1 5

<210> 96

<211> 16

<212> PRT

<213> 兔

<220>

<221> 变体

<222> 1

<223> Xaa 是 Tyr 或 Val

<220>

<221> 变体

<222> 4

<223> Xaa 是 Thr, Pro, 或 Ser

<220>

<221> 变体

<222> 6

<223> Xaa 是 Ser 或 Gly

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> Xaa 是 Asp 或 Ser

<220>

<221> 变体

<222> 12

[0035]

<223> Xaa 是 Thr 或 Ser

<400> 96

Xaa Ile Tyr Xaa Asp Xaa Xaa Thr Val Tyr Ala Xaa Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 97

<211> 11

<212> PRT

<213> 兔

<220>

<221> 变体

<222> 1

<223> Xaa 是 Gly 或 Thr

<220>

<221> 变体

<222> 4

<223> Xaa 是 Ser 或 Asn

<220>

<221> 变体

<222> 5

<223> Xaa 是 Ser 或 Thr

<220>

<221> 变体

<222> 10

<223> Xaa 是 Ala, Asn, 或 Asp

<400> 97

Xaa Asp Leu Xaa Xaa Gly Trp Gly Ala Xaa Leu
1 5 10

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

<213> 兔

<220>

<221> 变体

<222> 5

<223> Xaa 是 Asn 或 Ser

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> Xaa 是 Arg 或 Ser

<220>

<221> 变体

<222> 8

<223> Xaa 是 Ser 或 Asn

<400> 98

Gln Ala Ser Glu Xaa Ile Xaa Xaa Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

[0036]

<213> 兔

<220>

<221> 变体

<222> 4

<223> Xaa 是 Lys, Ser, 或 Arg

<400> 99

Gln Ala Ser Xaa Leu Ala Ser

1

5

<210> 100

<211> 12

<212> PRT

<213> 兔

<220>

<221> 变体

<222> 3

<223> Xaa 是 Cys 或 Ser

<220>

<221> 变体

<222> 5

<223> Xaa 是 Ser 或 Arg

<220>

<221> 变体

<222> 8

<223> Xaa 是 Thr, Ala, Ser, 或 Ile

<220>

<221> 变体

<222> 11

<223> Xaa 是 Ala 或 Gly

<400> 100

Gln Asn Xaa Tyr Xaa Phe Ser Xaa Tyr Gly Xaa Ala

1

5

10

<210> 101

<211> 5

<212> PRT

<213> 兔

<400> 101

Asn Tyr Tyr Trp Asn

1

5

<210> 102

<211> 16

<212> PRT

<213> 兔

<400> 102

Phe Ile Asp Leu Leu Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1

5

10

15

<210> 103

<211> 11

<212> PRT

[0037]

<213> 兔

<220>

<221> 变体

<222> 4

<223> Xaa 是 H 是 或 Ser

<220>

<221> 变体

<222> 8

<223> Xaa 是 Gly 或 Cys

<400> 103

Ser Gly Ser Xaa Ser Gly Trp Xaa Ala Asp Ile
1 5 10

<210> 104

<211> 11

<212> PRT

<213> 兔

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> Xaa 是 Asn 或 Ser

<220>

<221> 变体

<222> 8

<223> Xaa 是 Thr 或 Ser

<400> 104

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Xaa Xaa Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> 兔

<400> 105

Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 106

<211> 12

<212> PRT

<213> 兔

<400> 106

Gln Asn Asn Tyr Leu Met Ala Thr Tyr Gly Gly Pro
1 5 10

<210> 107

<211> 5

<212> PRT

<213> 兔

<400> 107

Ser Tyr Tyr Met Asn
1 5

[0038]

<210> 108
<211> 16
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 5
<223> Xaa 是 Ser 或 Gly

<400> 108
Phe Ile Asp Phe Xaa Ser Asp Ala Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 109
<211> 11
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 6
<223> Xaa 是 Ala 或 Gly

<400> 109
Ser Gly Val Asp Ser Xaa Trp Gly Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 110
<211> 11
<212> PRT
<213> 兔

<400> 110
Gln Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 111
<211> 7
<212> PRT
<213> 兔

<400> 111
Glu Ala Ser Lys Leu Ala Phe
1 5

<210> 112
<211> 12
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 3
<223> Xaa 是 Ser 或 Asp

<400> 112
Gln Asn Xaa Tyr Gly Trp Thr Ser Tyr Gly Ala Thr
1 5 10

[0039]

<210> 113

<211> 5

<212> PRT

<213> 兔

<220>

<221> 变体

<222> 4

<223> Xaa 是 Met 或 Ile

<400> 113

Ser Tyr Asp Xaa Ile

1

5

<210> 114

<211> 17

<212> PRT

<213> 兔

<220>

<221> 变体

<222> 4

<223> Xaa 是 Ala 或 Thr

<220>

<221> 变体

<222> 5

<223> Xaa 是 Val 或 Ile

<220>

<221> 变体

<222> 9

<223> Xaa 是 Thr 或 Arg

<400> 114

Tyr Ile Asp Xaa Xaa Gly Ser Ser Xaa Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 115

<211> 11

<212> PRT

<213> 兔

<400> 115

Gly Asp Trp Ser Thr Ala Trp Gly Phe Asn Leu

1

5

10

<210> 116

<211> 11

<212> PRT

<213> 兔

<400> 116

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Trp Leu Ser

1

5

10

<210> 117

[0040]

<211> 7
<212> PRT
<213> 兔

<400> 117
Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 118
<211> 12
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 6
<223> Xaa 是 Ile 或 Val

<400> 118
Gln Ser Val Tyr Leu Xaa Ser Thr Tyr Gly Ala Thr
1 5 10

<210> 119
<211> 5
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 4
<223> Xaa 是 Val 或 Met

<400> 119
Ser Tyr Ala Xaa Ser
1 5

<210> 120
<211> 16
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 3
<223> Xaa 是 Ser 或 Thr

<220>
<221> 变体
<222> 6
<223> Xaa 是 Gly 或 Val

<220>
<221> 变体
<222> 7
<223> Xaa 是 Ser 或 Ile

<400> 120
Ile Ile Xaa Ser Ser Xaa Xaa Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 121

[0041]

<211> 15
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 3
<223> Xaa 是 Asn 或 Ser

<220>
<221> 变体
<222> 5
<223> Xaa 是 Arg 或 Thr

<400> 121
Asp Ala Xaa Ser Xaa Gly Tyr Tyr Ile Pro Tyr Tyr Phe Asn Ile
1 5 10 15

<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> 兔

<400> 122
Gln Ala Ser Glu Ser Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 123
<211> 7
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 3
<223> Xaa 是 Ser 或 Phe

<400> 123
Ala Ala Xaa Tyr Leu Ala Ser
1 5

<210> 124
<211> 12
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 变体
<222> 4
<223> Xaa 是 H是 或 Asn

<400> 124
Gln Ser Ala Xaa Tyr Ser Ser Ser Gly Asp Ile Ala
1 5 10

<210> 125
<211> 5
<212> PRT
<213> 兔

<400> 125

[0042]

Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 126

<211> 17

<212> PRT

<213> 兔

<400> 126

Ile Ile Tyr Leu Glu Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 127

<211> 8

<212> PRT

<213> 兔

<400> 127

Gly Ser Trp Ser Asp Tyr Ala Leu

1

5

<210> 128

<211> 13

<212> PRT

<213> 兔

<400> 128

Gln Ser Ser Gln Asn Val Tyr Ser Asn Asp Leu Leu Ser

1

5

10

<210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> 兔

<400> 129

Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser

1

5

<210> 130

<211> 10

<212> PRT

<213> 兔

<400> 130

Ala Gly Ala Tyr Ser Gly Asn Ile Asn Val

1

5

10

<210> 131

<211> 18

<212> PRT

<213> 兔

<220>

<221> 变体

<222> 1

<223> Xaa 是 Cys, Phe, Tyr, 或 Ile

[0043]

<220>
<221> 变体
<222> 3
<223> Xaa 是 Met, Tyr, Asp, 或 Ser

<220>
<221> 变体
<222> 4
<223> Xaa 是 Thr 或无残基

<220>
<221> 变体
<222> 5
<223> Xaa 是 Gly 或无残基

<220>
<221> 非共有
<222> (6)... (9)
<223> Xaa 是任何氨基酸

<220>
<221> 变体
<222> 10
<223> Xaa 是 Thr 或 Ala

<220>
<221> 变体
<222> (11)... (11)
<223> Xaa 是 Try, Glu, Asp, 或 Val

<220>
<221> 变体
<222> (14)... (14)
<223> Xaa 是 Asn, Ser, 或 Thr

<220>
<221> 变体
<222> (18)... (18)
<223> Xaa 是 Gly 或 Ser

<400> 131
Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Ala Xaa Trp Ala
1 5 10 15
Lys Xaa

<210> 132
<211> 7
<212> PRT
<213> 兔

<220>
<221> 非共有
<222> 1
<223> Xaa 是任何氨基酸

<220>
<221> 变体
<222> 4

[0044]

<223> Xaa 是 Thr, Lys, 或 Tyr

<220>

<221> 变体

<222> 6

<223> Xaa 是 Ala 或 Glu

<400> 132

Xaa Ala Ser Xaa Leu Xaa Ser

1

5

	1	2	=CDR1==	4
	1234567890123456789012345678901ab234567890123456789			
I	2VH	-QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSNN	AVMCWVRQAPGKGLEWIG	
	20VH	-QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSNN	AVMCWVRQAPGKGLEWIG	
	23VH	-QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSNN	AVMCWVRQAPGKGLEWIG	
	21VH	-QSLEESGGDLVKPGASLTLSCTASGFSFSNN	DVMCWVRQAPGKGLEWIG	
	7VH	-QSVEESGGGLVKPGGTLTLTCTVSGFSFSNN	DVMCWVRQAPGKGLEWIG	
II	1VH	-QSLEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFSNN	YMCWVRQAPGKGLEWVG	
	4VH	-QSLEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFSNN	YMCWVRQAPGKGLEWVG	
	8VH	QQQLEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFSNN	YDMCWVRQVPGKGLEWIG	
	10VH	-QSLEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDLSS	YMCWVRQAPGKGLEWIG	
III	3VH	QEQLLEESGGGLVKPEGSLTLTCTASGFSFSNN	YNMCWVRQAPGKPEWIA	
	13VH	-QSLEESGGGLVKPGGTLTLTCKASGFSFSNN	YNICWVRQAPGKGLEWIA	
	22VH	-QSLEESGGDLVQPEGSLTLTCKASGFDLSS	AMCWVRQAPGKPEWIA	
	11VH	QQQLEESGGGLVKPGGTLTLTCKASGIDFSSN	YMCWVRQAPGKGLEWIG	
	12VH	QEQLVEFGGGLVQPEGALTLTCTASEFSFSNN	HMCWVRQAPGKGLEWIA	
	5VH	QEQLKETGGGLVTPGGNLALSCTASGFDLSS	WMGWVRQAPGKGLEWIG	
IV	R-1H	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLST	YEGSWVRQAPGKGLEWIG	
	R-19H	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSS	YEGNWVRQAPGKGLEWIG	
	R-33H	-QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSI	YEMSWVRQAPGKGLEWIG	
	R-13H	-QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSV	YEMSWVRQAPGKGLWIG	
V	R-4H	-QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSN	YYWNWVRQAPGEGLEWIG	
	R-9H	-QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSN	YYWNWVRQAPGEGLEWIG	
	R-2H	-QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSN	YYWNWVRQAPGEGLEWIG	
	R-14H	-QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSN	YYWNWVRQAPGEGLEWIG	
VI	R-10H	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSN	YYMNWVRQAPGKGLEWIG	
	R-31H	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSN	YYMNWVRQAPGKGLEWIG	
	R-34H	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSN	YYMSWVRQAPGKGLEWIG	
	R-20H	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSS	YWMSWVRQAPGEGLEWIG	
	R-17H	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSN	YYMNWVRQAPGKGLEWIG	
VII	R-18H	-QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASRFSLSN	YDMIWVRQAPGKGLEWIG	
	R-7H	-QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASRFSLSN	YDIIWVRQAPGKGLEWIG	
	R-16H	-QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASRFSLSN	YDMIWVRQAPGKGLEWIG	
VIII	R-15H	-QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSS	YAVSWVRQAPGKGLEWIG	
	R-30H	-QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSS	YAVSWVRQAPGKGLEWIG	
	R-8H	-QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSS	YAMSWVRQAPGKGLEWIG	
	R-5H	-QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSS	YAMSWVRQAPGKGLEWIG	
IX	R-23H	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCKVSGIDLNS	YAMGWFRKAPGKGLEWIG	
	R-24H	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCKVSGIDLNS	YAMGWFRKAPGKGLEWIG	
	R-3H	-QSLEESGGRLITPGTPLTLTCTVSGFSLSS	YDMSWVRQAPGKGLEWIE	

图 1

图 1	图 1 (续 1)	图 1 (续 2)	图 1 (续 3)	图 1 (续 4)	图 1 (续 5)
-----	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

图 1 的索引

=====CDR2=====				7	8	9
012abc3456789012345	67890123456789012abc345678901234					
CIMT	TDVVTEYANWAKS	RFTVSKTSST	-TVTLQMTSLTVADTATYFCAR			
CIMT	TDVVTEYANWAKS	RFTVSKTSST	-TVTLQMTSLTVADTATYFCAR			
CIMT	TDVVTEYANWAKS	RFTVSKTSST	-TVTLQMTSLTVADTATYFCAR			
CIMT	TDVVTEYANWAKS	RFTVSKTSSS	-TVTLQMTSLTVADTATYFCAR			
CIMT	TDVVTAYANWAKS	RFTVSRSTSST	-TVTLQVTSLTVAADTATYFCAR			
CIYT	GSNNITYAYWGKGR	RFTVTKTSST	-TVTLQMTSLTAADTATYFCAR			
CIYT	GSNNITYASWGKGR	RFTITKTSST	-TVTLQMTSLTAADTATYFCTR			
CIYT	GSGRTHYASWAKGR	RFTISKTSST	-TVTLQMTSLTVADTATYFCAR			
CIET	GSGATAYANWAKGR	RFTVSKTSST	-TVTLQVTSLTVAADTATYFCAR			
CIHGG	DDGTTYATWAKGR	RFTISKTSST	-TVTLQMTSLTAADTATYFCVR			
CIHGG	SDGTTYATWAKGR	RFTISKTSST	-TVTLQMTSLTAADTATYFCAR			
WIYY	GDVSAYYASWAKGR	RFTISKTSST	-TVTLQMTSLTAADTATYFCAR			
CIFP	DYGTTEYASWARGR	RFTISKTSST	-TVTLQMTSLTAADTATYFCGR			
CINT	GSGMTWYANWAKGR	RFTISRSTSLNTVDLKVTS	SLTVADTATYFCAR			
DISG	RVDTTAYASWVNGR	RFTISSDNAQNTVDLQMNRL	TAADTGTYFCAR			
YIY	TDSDTVYATWAKGR	RFAISKMS	-T-TVELKITSPTTEDTATYFCTR			
YIY	PDGDTVYASWAKGR	RFTISKMS	-T-TVDLKITSPTTEDTATYFCTT			
YIY	TDGDTVYASWAKGR	RFTISKMS	-T-TVDLKITSPTTEDTATYFCTR			
VIY	SDGSTVYASWAKGR	RFTISKMS	-T-TVDLKITSPTTEDTATYFCTR			
FID	LLGSADYASWAKGR	RFTISKTS	-T-TVDLKITSPTTEDTATYFCTR			
FID	LLGSADYASWAKGR	RFTISKTS	-T-TVDLKITSPTTEDTATYFCTR			
FID	LLGSADYASWAKGR	RFTISKTS	-T-TVDLKITSPTTEDTATYFCTR			
FID	LLGSADYASWAKGR	RFTISKTS	-T-TVDLKITSPTTEDTATYFCAR			
FID	FSSDAYYANWAKGR	RFTISRSTS	-T-TVDLKMTSLTSEDATYFCAS			
FID	FGSDAYYANWAKGR	RFTISRSTS	-T-TVDLKMTSLTSEDATYFCAR			
FID	FSSDAYYANWAKGR	RFTISRSTS	-T-TVDLKMTSLTSEDATYFCAR			
TIS	TANNITYANWAMGR	RFTISRSTS	-T-TVDLKMTSPTSEDATYFCAR			
IID	IVGSTYYANWAKGR	RFTISRSTS	-T-TVDLKMTSLTTEDTATYFCAR			
YIDA	VGSSTYYASWAKGR	RFTISKTS	-T-TVDLKMTSPTTEDTATYFCAR			
YIDT	VGSSTYYASWAKGR	RFTISKTS	-T-TVDLKMTSPTTEDTATYFCAR			
YIDT	IGSSRYYASWAKGR	RFTISKTS	-T-TVDLKMTSPTTEDTATYFCAR			
IIS	SSGSTYYASWAKGR	RFTGSRSTS	-T-TVDLKITSPTTEDTATYFCAR			
IIS	SSGSTYYASWAKGR	RFTGSRSTS	-T-TVDLKITSPTTEDTATYFCAR			
IIT	SSVITYYASWAKGR	RFTISKTS	-T-TVDLKITSPTTEDTATYFCAR			
IYY	ASGSTYYASWAKGR	RFTISKTS	-T-TVDLKMTSLTIEDTATYFCGR			
IIYL	ETGNTYYATWAKGR	RFTISKTS	-T-TVDLGITSPTTEDTATYFCAR			
IIYL	ETGNTYYATWAKGR	RFTISKTS	-T-TVDLGITSPTTEDTATYFCAR			
TIS	SHDNTWYASWAKGR	RFTISKTSST	-TVDLRITSPTTEDTATYFCAR			

图1(续1)

=====CDR3=====		11
567890	abcdefghijklmnopqrstuvwxyz1234567890123	
DSVGSPLM	SFDLWGPGLVTVSS	
DSVGSPLM	SFDLWGPGLVTVSS	
DSVGSPLM	SFDLWGPGLVTVSS	
DSVGSPLM	SFDLWGPGLVTVSS	
DSVGSPLM	SFDLWGPGLVTVSS	
AISINV	YVLWGPGLVTVSS	
GISINV	YALWGPGLVTVSS	
GNSINV	YGVWGPGLVTVSS	
NPYASSS	SQNLWGPGLVTVSS	
DEWAGT	RLKLWGPGLVTVSS	
DEWAGT	RLNLWGPGLVTVSS	
NLGAGT	LDLWGPGLVTVSS	
YILGSN	VYNLWGPGLVTVSS	
GDNGWP	FDLWGPGLVTVSS	
IARYIDSVYY	YFDLWGPGLVTVSS	
GDLSSGW	GAALWGPGLVTVSS	
TDLNTGW	GANLWGPGLVTVSS	
GDLSSGW	GANLWGPGLVTVSS	
GDLNTGW	GADLWGPGLVTVSS	
SGSHSGW	GADLWGPGLVTVSS	
SGSHSGW	GADLWGPGLVTVSS	
SGSHSGW	CADLWGPGLVTVSS	
SGSSSGW	GADLWGPGLVTVSS	
SGVDSAW	GFDLWGPGLVTVSS	
SGVDSGW	GFDLWGPGLVTVSS	
SGVDSGW	GFDLWGPGLVTVSS	
SNVLKRIGD	RFDLWGPGLVTVSS	
TDITNYW	AHDLWGPGLVTVSS	
GDWSTAW	GFNLWGPGLVTVSS	
GDWSTAW	GFNLWGPGLVTVSS	
GDWSTAW	GFNLWGPGLVTVSS	
DANSRGYYIPY	YFNLWGPGLVTVSS	
DANSRGYYIPY	YFNLWGPGLVTVSS	
DASSTGYYIPY	YFNLWGPGLVTVSS	
GYPAYD	TFLWGPGLVTVSS	
GSWSDY	ALWGPGLVTVSS	
GSWSDY	ALWGPGLVTVSS	
GYITGNSF	YFSSWGPGLVTVSS	

图 1(续 2)

		1	2	===CDR1=====
		123456789012345678901234567890	abcde	f1234
I	20VK	-LVMTQTPASVSAAVGGTVTINC	QASQONLYNN	NELS
	23VK	-LVMTQTPASVSAAVGGTVTINC	QASQONLYNN	NELS
	2VK	-LVMTQTPASVSAAVGGTVIINC	QASQONLYNN	NELS
	7VK	-LVMTQTPASVSAAVGGTVTINC	QASQSVYGN	NELS
	21VK	-LVMTQTPASVSAAVGGTVTINC	QASQSVYGN	NELS
	10VK	-LVMTQTPSPVSAAVGSTVSIS	QSSSESVYS	NWLS
	12VK	-QVLTQTASPVSAAVGGTVTINC	QSSQSVFSN	SYLS
	22VK	-QVLTQTPSPVSAAVGGTVTISC	QSSQSVYNN	NFLS
II	1VK	-LVMTQTPSSVSAAVGGTVTIKC	QASQSID	NSLT
	4VK	-LVMTQTPSSVSAAVGGTVTIKC	QASQSID	SSLT
	5VK	-YDMTQTPASVEAAVGGTVTIKC	QASQSID	IYLA
	11VK	-YDMTQTPASVEAAVGGTVTIKC	QASENIG	NALA
II	8VK	-LVMTQTPASVEAAVGGTVTINC	QASQSIG	SSLA
III	3VK	DIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKC	QASETIN	TFLS
	13VK	DIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKC	QASESIN	SWLS
VIII	R-15L	-IEMTQTPFSVSAAVGGTVTINC	QASESIY	SNLA
	R-30L	-IEMTQTPFSVSAAVGGTVTINC	QASESIY	SNLA
	R-8L	-IEMTQTPFSVSAAVGGTVTINC	QASESIY	SNLA
VI	R-10L	DIVMTQTPASVSEPVGGTVTIKC	QASQSIR	SWLA
	R-31L	DIVMTQTPASVSEPVGGTVTIKC	QASQSIR	SWLA
IV	R-1L	DVVMTQTPSSASEPVGGTVTIKC	QASENIR	SWLA
	R-19L	DVVMTQTPSSASEPVGGTVTIKC	QASESIR	SWLA
	R-13L	DVVMTQTPSSASEPVGGTVTIKC	QASESIR	NWLA
	R-33L	DVVMTQTPSSASEPVGGTVTIKC	QASESIS	NWLA
V	R-2L	DVVMTQTPASVSAAVGGTVTIKC	QASQSIN	TWLS
	R-4L	DVVMTQTPASVSAAVGGTVTIKC	QASQSIN	TWLS
	R-9L	DVVMTQTPASVSAAVGGTVTIKC	QASQSIN	TWLS
	R-14L	DVVMTQTPASVSAAVGGTVTIKC	QASQSID	SWLS
VII	R-18L	DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKC	QASQSID	GWLS
	R-7L	DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKC	QASQSID	GWLS
	R-16L	DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKC	QASQSID	GWLS
	R-17L	DVVMTQTPSSVSEPVGGTVTIKC	QASQSIN	SWLS
IX	R-23L	-QVLTQTPASVSAAVGGTVTISC	QSSQNVYSN	DLLS
	R-24L	-QVLTQTPASVSAAVGGTVTISC	QSSQNVYSN	DLLS
	R-5L	-QVLTQTPSSVSAAVGGTVTISC	QSSSESVYSN	NRLS
	R-20L	-LVMTQTPASVSAAVGGTVTINC	QASQSVYGD	NELS
	R-3L	--VLTQTPSPVSAAVGGTVTISC	QASQSVYND	NWLA
	R-34L	-IVMTQTPSSKSPVGGTVTINC	QASESVYSN	NRLA

图1(续3)

4	==CDR2=	6	7	8
567890123456789012345678901234567890123456789012345678				
WYQQKPGQPPKLLIYWASTLAS	GVPSR	FKSGSGTQFTLTIS	SGVQCADAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYWASTLAS	GVPSR	FKSGSGTQFTLTIS	SGVQCADAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYWASTLAS	GVPSR	FKSGSGTQFTLTIS	SGVQCADAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYRASTLAS	GVPSR	FKSGSGTQFTLTIS	SGVQCDAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYRASTLAS	GVPSR	FKSGSGTQFTLTIS	SGVQCADAATYYC	
WFQQKPGQPPKLLIYRASNLET	GVPSR	FKSGSGTQFTLTIS	SGVQCDDAATYYC	
WYQQKPGHPPRLLIYDASTLAS	GVPSR	FKSGSGTQFTLTIS	GGVQCEDAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYGASTLAS	GVPSR	FKSGSGTQFTLTIS	EDQCDDAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYRASTLES	GVSSR	FKSGSGTEFTLTIS	DLECADAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYGASNLES	GVSSR	FKSGSGTEFTLTIS	DLECADAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYKASTLAS	GVPSR	FKSGSGTEFTLTIS	DLECADAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYRASTLES	GVPSR	FKSGSASGTEFTLTIS	DLECADAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYRASTLAS	GVPSR	FKSGSGTEFTLTIS	DLECADAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYQASTLAS	GVPSR	FKSGSGTQFTLTIS	DLECADAATYYC	
WYQQKSGQPPKLLIYQASTLAS	GVPSR	FKSGSGTQFTLTIS	DLECADAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYAASYLAS	GVPSR	FKSGSGTEYTLTIS	SGVQCADAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYAASYLAS	GVPSR	FKSGSGTEYTLTIS	SGVQCADAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYAAFYLAS	GVPSR	FKSGSGTEYTLTIS	SGVQCADAGTYC	
WYQQKPGQPPKLLIYEASKLAF	GVPSR	FKSGSGYGTQFTLTIS	SGVQCDDAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYEASKLAF	GVPSR	FKSGSGYGTQFTLTIS	SGVQCDDAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYQASKLAS	GVPSR	FKSGSGYGTQFTLTIS	DLECADVGTYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYQASKLAS	GVPSR	FKSGSGTEFTLTIS	DLECADAGTYC	
WYHQKPGQPPKLLIYQASSLAS	GVPSR	FKSGAGTDYTLTIS	DLECADAGTYC	
WYQQKPGQPPKLLIYQASRLAS	GVPSR	FKSGSGTEYTLTIS	DLECADAGTYC	
WYQQKPGQPPKLLIYQASKLAS	GVPSR	FSVSGYGTEFTLTIS	DLECADAAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYQASKLAS	GVPSR	FSVSGYGTEFTLTIS	DLECADAAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYQASKLAS	GVPSR	FSVSGYGTEFTLTIS	DLECADAAATYYC	
WYHQKPGQPPKLLIYQASKLAS	GVPSR	FSVSGYGTEFTLTIS	DLECADAAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYQASKLAS	GVPSR	FKSGSGTEYTLTIS	DLECADAAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYQASKLAS	GVPSR	FKSGSGTEYTLTIS	DLECADAAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYQASKLAS	GVPSR	FKSGSGTEYTLTIS	DLECADAAATYYC	
WFQQKPGQPPKLLIYHASTLAS	GVPSR	FKSGSGTEYTLTIS	DLECADAAATYYC	
WYQQKLGQPPKLLIYEASKLAS	GVPPR	FSVSGSGTQFTLTIS	SGVQCDDAATYYC	
WYQQKLGQPPKLLIYEASKLAS	GVPPR	FSVSGSGTQFTLTIS	SGVQCDDAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYFASTLAS	GVPSR	FKSGSGTQFTLTIS	DLECDAAATYYC	
WYQQKSGQPPKLLIYKASTLAS	GVPSR	FKSGSGTQFTLTIS	DVQCDDAATYYC	
WYQQKPGQPPKLLIYDTSKLAS	GVPSR	FKASGSGTQFTLTIS	GAQCDDAATYYC	
WFQQKPGQPPKLLIYASTLAS	GVPSR	FKSGSGTQFTLTIS	DVVCDDAATYYC	

图1(续4)

====CDR3==== 10	
9012345abcde678901234567	
AGYKSYSNDG	NGFGGGTEVVVK
AGYKSYSNDG	NGFGGGTEVVVK
AGYKSYSNGG	NGFGGGTEVVVK
SGYKSYNDG	SGFGGGTEVVVK
GGYKSYSNDG	NGFGGGTEVVVK
AGYKSYNDD	NGFGGGTEVVVK
QGTYFDAAWY	TTFGGGTEVVVK
QGYYSGGI	YSFGGGTEVVVK
QGYWGSTAD	NAFGGGTEVVVK
QGYWGSAAD	NAFGGGTEVVVK
QSYYGSSSDTSYNV	FGGGTEVVVK
QQGYSFGGVD	NFEGGGTEVVVK
QGYYSDSA	NAFGGGTEVVVK
QSYFYGSGNYG	FVFGGGTEVVVR
QSYFYKSGSYG	FIFGAGTEVVVR
QSAHYSSSGD	IAFGGGTEVVVK
QSAHYSSSGD	IAFGGGTEVVVK
QSANYSSTSGD	IAFGGGTEVVVK
QNSYGWTSYG	ATFGGGTEVVVK
QNDYGWTSYG	ATFGGGTEVVVK
QNCYSFSTYG	AAFEGGGTEVVVR
QNCYSFSAYG	AAFEGGGTEVVVK
QNCYSFSSTYG	AAFEGGGTEVVVR
QNSYRFSIYG	GAFGGGTEVVVR
QNNYLMATYG	GPFGGGTEVVVK
QNNYLMATYG	GPFGGGTEVVVK
QNNYLMATYG	GPFGGGTEVVVK
QNNYLMATYG	GPFGGGTEVVVK
QSVYLISTYG	ATFGGGTEVVVK
QSVYLISTYG	ATFGGGTEVVVK
QSVYLVSTYG	ATFGGGTEVVVK
ENNRNMDSVG	AAFEGGGTEVVVK
AGAYSGNI	NVFGGGAEEVVVK
AGAYSGNI	NVFGGGAEEVVVK
AGGYSGVI	YVFGGGTEVVVK
LGGYDCSGVDC	FVFGGGTEVVVK
QGTYFSSAWF	NAFGGGTEVVVK
AGYRSSTTDG	TAFGGGTEVVVK

图1(续5)