



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I631140 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：102116466

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 09 日

(51)Int. Cl. : C07K16/36 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/10 歐洲專利局 12167438.6
 2012/08/24 歐洲專利局 12181697.9
 2013/01/07 歐洲專利局 13150361.7
 2013/04/30 美國 61/817,675

(71)申請人：德商拜耳製藥股份有限公司(德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
 (DE)

德國

(72)發明人：衛爾曼 安德莉亞斯 WILMEN, ANDREAS (DE)；施特臘斯堡格 朱麗亞
 STRASSBURGER, JULIA (DE)；迪特默 弗蘭克 DITTMER, FRANK (DE)；施特
 雷拉特 邁克爾 STRERATH, MICHAEL (DE)；布赫米勒 安佳 BUCHMUELLER,
 ANJA (DE)；古魯辛斯卡格貝爾 喬安娜 GRUDZINSKA-GOEBEL, JOANNA
 (DE)；芬納恩 莉卡達 FINNERN, RICARDA (DE)；謝弗爾 瑪蒂娜 SCHAEFER,
 MARTINA (DE)；傑茲 克里斯多夫 GERDES, CHRISTOPH (DE)；喬莉森 漢
 娜 JOERISSEN, HANNAH (DE)；板倉亞沙子 ITAKURA, ASAKO (JP)；梁蘊慧
 LEUNG, PHILBERTA Y. (CN)；塔克 艾瑞克 TUCKER, ERIK (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

WO 2009/067660A2

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：29 共 240 頁

(54)名稱

可結合至凝血因子 X I 及／或其活化型式因子 X I a 的抗體及其用途

ANTIBODIES CAPABLE OF BINDING TO THE COAGULATION FACTOR XI AND/OR ITS
 ACTIVATED FORM FACTOR XIA AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明係關於能與凝血因子 XI 及／或其活化型式 XIa 因子結合之抗體及其用途，特別是用作抑制血小板凝集及藉此抑制血栓形成之方法。

The present invention relates to antibodies capable of binding to the coagulation Factor XI and/or its activated form factor XIa and methods of use thereof, particularly methods of use as agents inhibiting platelet aggregation and by this inhibits thrombus formation.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

可結合至凝血因子 XI 及/或其活化型式因子 XIa 的抗體及其用途

ANTIBODIES CAPABLE OF BINDING TO THE COAGULATION
FACTOR XI AND/OR ITS ACTIVATED FORM FACTOR XIA AND
USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於能與凝血因子 XI 及/或其活化型式 XIa 因子結合之抗體及其用途，特別是用作抑制血小板凝集及藉此抑制血栓形成之方法。

【先前技術】

【0002】 在1964年Macfarlane和Davie & Ratnoff [Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. Nature 1964; 202: 498-9.; Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. Science 1964; 145: 1310-2.]導入其血液凝集之過程的聯集假說(cascade hypotheses)。從那時起，開啟了我們對活體內凝血功能之認知。在最近幾年，已修改二種不同路徑之理論，所謂的外部 and 內部途徑，以共同的路徑啟動凝血和匯集，最後導致凝血酶產生和纖維蛋白沉積。在目前的模型中，當血漿蛋白酶活化因子VII與組織因子(TF)接觸並藉此形成複合物時，啟動凝血發生。此組織因子-FVIIa複合物可活化FX酶原變成其活化形式FXa，就此部分，將凝血酶原(凝血因子II)轉變為凝血酶(IIa)。凝血酶，凝血之關鍵成員，轉而可催化纖維蛋白原轉變

成纖維蛋白。此外，凝血酶活化由血小板所表現的專一受體，其導致血小板之活化。活化的血小板與纖維蛋白組合為血塊形成所必須，且因此為正常止血之基本成員。

【0003】 第二增幅路徑係由凝血因子XI (FXI)所形成。FXI，如同凝血聯集之其他成員，為一血漿絲胺酸蛋白酶酶原，為活體內橋接血液凝集之起使期和增幅期之關鍵角色，已被完全確認[Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry* 1991;30:10363–70; Gailani D, Broze Jr GJ. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science* 1991;253:909–12 ; Kravtsov DV, Matafonov A, Tucker EI, Sun MF, Walsh PN, Gruber A, 等人 Factor XI contributes to thrombin generation in the absence of factor XII. *Blood* 2009;114:452–8.3-5]。FXI缺乏通常不會導致自發性出血，但與帶有止血挑戰的出血風險增加有關，而出血的嚴重性與血漿FXI的量之相關性低。人類中嚴重的FXI缺乏具有特定避免血栓疾病之保護效應[Salomon O, Steinberg DM, Zucker M, Varon D, Zivelin A, Seligshon U. Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2011;105:269–73; Salomon O, Steinberg DM, Koren-Morag N, Tanne D, Seligsohn U. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. *Blood* 2008;111:4113–7]。又，高量的FXI係與血栓事件有關[Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;342:696–701]。抑制FXI因此已被提出為開發新的抗血栓藥，達到改善的利益-風險比例之新穎方法。因此，對於在無減弱止血作用下，有效地阻斷血管內血栓形成之抗血栓劑、抗血小板藥物仍有高度的醫療需求。

【發明內容】

【0004】 在最近幾年，開發新穎的抗血栓劑已有很大的進展；然而，由這些藥劑所造成的不欲出血事件仍為嚴重的問題。因此，尚需找出能理想上抑制血栓形成但避開止血作用之最佳的抗血栓化合物。

【0005】 凝血因子 XI (FXI/FXIa)與血小板受體 apoER2 相互作用。本發明係第一次展現在剪切流條件下，抑制 FXI/FXIa 活性干擾病理性血小板活化及血小板堆積之過程。在一活體外血栓模型中，在全血中於生理液流條件下在膠原蛋白上，抑制 FXI/FXIa 導致血小板活化標誌物如 CD62P 減少，以及下游微聚集體減少。因此，在一靈長類血小板依賴的動脈型血栓形成模型中，抑制 FXIa，降低了血小板沉積，而無危及血小板-依賴的初級止血。儘管有所宣稱的抗血小板效應，但血小板與組織因子依賴的初級止血形成所需之血管外基質蛋白的最初相互作用，令人驚訝地並不受影響。因此，抑制 FXI/FXIa 活性代表一在無造成出血相關的副作用下，展現抗血栓活性之理想的藥理學原理。就澄清上：無危及止血作用係指，抑制凝血因子 XI 及/或 XIa 並不會導致不欲的和可測量出血事件，即使在其他抗凝血化合物及/或抗血小板化合物之存在下。如血友病 C 型病患所示，出血僅在密集的手術及/或嚴重受傷的情況下發生。

【0006】 提供組成物和方法來顯示針對凝血因子 XI 其酶原形式及/或活性形式凝血酶原 XIa 之抗體或其抗原-結合片段或其變體，係藉由抑制或降低血小板聚集及藉此抑制和降低微聚集體及/或血栓，展現抗血小板活性。

【0007】 使用這些本發明之抗凝血因子 XI 抗體及/或抗凝血因子 XIa 抗體、抗原-結合抗體片段以及抗體和片段之變體，在無危及止血下，抑制血小板聚集並藉此抑制血栓形成。

【0008】 文中亦描述，投予抗凝血因子 XI 抗體及/或抗凝血因子 XIa 抗體係中和抗體，且這些本發明之抗體、抗原-結合抗體片段及抗體及片段之變體，為了作為阻凝劑，抗血栓治療並不會導致不欲的出血事件風險增加。

【0009】 本發明係提供能選擇性與血漿因子 XI 之活化形式 FXIa 結合之人類單株抗體，並在無危及止血下藉此抑制血小板聚集和相關血栓形成。組成物係包括抗凝血因子 XI 抗體及/或抗凝血因子 XIa 抗體，其能與凝血因子 XI 重鏈及/或凝血因子 XIa 輕鏈之定義表位結合。這些抗體係藉由或/及阻斷凝血因子 XIa 之蛋白分解活性及/或藉由抑制凝血因子 XI 轉變為其活化形式，凝血因子 XIa 經由凝血因子 FXIIa 及/或凝血酶，展現中和活性。在一較佳的實施例中，本發明進一步係包括抗體對來自其他非人類物種，主要來自兔子之凝血因子 XI 及/或 XIa 的交叉反應性，得以進行深入的藥理學和毒理學分析。

【0010】 在另外較佳的實施例中，係使用方法來最適化和降低本發明組成物之免疫原性，以降低抗-藥物抗體發生之風險。

【0011】 本發明進一步係包括與一文中所述的抗體競爭之人類抗體。

【0012】 此外，組成物係包括本發明之抗原-結合抗體片段及抗體和片段之變體，產生這些抗體的細胞株，及編碼這些抗體之胺基酸的分離核酸。本發明亦包括於醫藥上可接受的載體及/或溶劑中包含本發明之抗凝血因子 XI 及/或抗凝血因子 XIa 抗體，或抗原-結合抗體片段及抗體和片段之變體的醫藥組成物。

【0013】 本發明之方法係包括將上述之組合物投予一需要抑制血小板凝集為目的之對象，並藉此抑制血栓形成，降低任何其他用於治療血

栓之阻凝劑或抗血栓劑所需的劑量，治療急性發炎反應，或治療癌症，或治療任何其他與凝血聯集之活化有關的疾病。

【0014】 亦提供產生本發明之抗凝血因子 XI 及/或抗-FXIa 抗體，或抗原-結合抗體片段及抗體和片段之變體的方法。

本發明之詳細描述

定義

【0015】 止血：術語止血分別代表阻止受傷位置之血流和在傷口癒合期間恢復血管暢通之主要機制。在正常的止血和病理性血栓形成期間，三種機制同時活化：初級止血係指活化的血小板與血管壁之交互作用，形成纖維蛋白，及稱為纖維蛋白溶解之過程[Arthur A. Sasahara, Joseph Loscalzo(2002) New Therapeutic Agents for Thrombosis and Thrombolysis (2nd Edition) Marcel Dekker Inc. New York, NY, ISBN 0-8247-0795-8]。

【0016】 凝血和凝血聯集：以蛋白為基礎的系統稱為凝血聯集，係用來穩定已形成的血塊及進一步封閉傷口。凝血途徑為一蛋白分解聯集。途徑之各酵素係以酶原(非活化形式)存在血漿中，其因活化經過蛋白分解性裂解而從前驅分子釋放活性因子。凝血聯集係以一連串控制活化過程之正和負回饋環運作。此途徑最終的目標係產生凝血酶，其然後可將可溶性纖維蛋白原轉變成纖維蛋白，形成血塊。產生凝血酶之過程可分成三個階段：內源性和外源性路徑，其係提供產生活性凝固因子：FXa(活化的因子-X)之替代路徑，及使凝血酶形成之最終的共同途徑[Hoffman M.M. and Monroe D.M. (2005) Rethinking the coagulation cascade. Curr Hematol Rep. 4:391-396; John J, Blume C, Benz PM, Pozgajová M, Ullrich M, Schuh K, Nieswandt B, Walter U, Renné T. (2006) Platelets promote coagulation

XII-mediated proteolytic cascade systems in plasma. Biol Chem. 387:173-178]。

【0017】 血小板聚集：當血管發生破裂時，一般不會直接與血液接觸的物質暴露出。這些物質(主要為膠原蛋白和溫偉伯氏因子(von Willebrand factor))使血小板得以黏附破裂的表面。一旦血小板與表面黏附，其釋放吸引另外的血小板至損傷區域的化學物，稱為血小板凝集。這二個過程為停止出血之第一反應。

凝血因子 XI 及凝血因子 XIa

【0018】 凝血因子 XI(FXI)係在肝臟中和成並以與高分子量激肽原(Kininogen)複合之雙硫鍵連接的二聚體循環於血漿中。此二聚體之各多肽鏈約為 80 kD。酶原 XI 因子，係經由血液凝固之接觸面或經由血小板表面上凝血酶媒介的活化作用，轉變成其活化形式，凝血因子 XIa (FXIa)。在 XI 因子的活化期間，在各二鏈中的內部胜肽鍵裂開，產生活化的 XIa 因子，一種由二條重鏈和二條輕鏈以雙硫鍵連在一起所組成之絲胺酸蛋白酶。絲胺酸蛋白酶 FXIa 將凝血因子 IX 轉變成 IXa，其隨後活化凝血因子 X (Xa)。然後 Xa 可媒介凝血因子 II/凝血酶活化。缺乏此因子導致羅森索症候群(亦稱為 C 型血友病)，一種血液凝固異常，特徵為因受傷而出血時間長、頻繁或重度流鼻血、尿中有血絲及女性月經出血量大。如文中所用，「凝血因子 XI」，「XI 因子」或「FXI」係指表現此蛋白之來自任何哺乳動物物種的任何 FXI。例如，FXI 可為人類、非人類靈長類(例如狒狒)、小鼠、狗、貓、牛、馬、豬、兔及任何其他物種，具有涉及調節血流、凝固及/和血栓形成之凝血因子 XI。

【0019】 藉由凝血因子 XIIa 活化凝血因子 XI 之裂解位置在各多肽

鏈中為一介於 Arg-369 和 Ile-370 間之內胜肽鍵[Fujikawa K, Chung DW, Hendrickson LE, Davie EW. (1986) Amino acid sequence of human factor XI, a blood coagulation factor with four tandem repeats that are highly homologous with plasma prekallikrein. *Biochemistry* 25:2417-2424]。凝血因子 XIa 之各重鏈(369 個胺基酸)含有四個 90-91 個胺基酸之銜接重複體稱為蘋果區(稱為 A1-A4)加上短連接胜肽[Fujikawa K, Chung DW, Hendrickson LE, Davie EW. (1986) Amino acid sequence of human factor XI, a blood coagulation factor with four tandem repeats that are highly homologous with plasma prekallikrein. *Biochemistry* 25:2417-2424; Sun MF, Zhao M, Gailani D. (1999) Identification of amino acids in the factor XI apple 3 domain required for activation of factor IX. *J Biol Chem.*274:36373-36378]。凝血因子 XIa 的輕鏈(各 238 個胺基酸)含有酵素之催化部份，帶有絲胺酸蛋白酶之典型胰蛋白酶家族的序列[Fujikawa K, Chung DW, Hendrickson LE, Davie EW. (1986) Amino acid sequence of human factor XI, a blood coagulation factor with four tandem repeats that are highly homologous with plasma prekallikrein. *Biochemistry* 25:2417-2424]。活化的 XIa 因子藉由活化 IX 因子引發內源性血液凝固途徑之中期。

保守胺基酸變體

【0020】 可製造保存如文中所述之抗體胜肽序列的整個分子結構之胜肽變體。給予的個別胺基酸之特性，某些合理的取代係由熟習技術者來辨認。可進行胺基酸取代，亦即「保守取代」，例如以涉及的殘基之極性、電荷、溶解度、疏水性、親水性及/或雙親性的類似度為基礎。

【0021】 例如，(a)非極性(疏水性)胺基酸包括丙胺酸、白胺酸、異

白胺酸、纈胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、色胺酸和甲硫胺酸；(b)極性中性胺基酸包括甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、酪胺酸、天門冬醯胺酸及麩醯胺酸；(c)正電荷(鹼性)胺基酸包括精胺酸、離胺酸和組胺酸；及(d)負電荷(酸性)胺基酸包括天門冬胺酸和麩胺酸。取代典型地係在(a)-(d)基團內進行。此外，甘胺酸和脯胺酸可以其破壞 α -螺旋之能力為基礎相互取代。同樣地，特定的胺基酸，例如丙胺酸、半胱胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、組胺酸及離胺酸係更常於 α -螺旋中發現，而纈胺酸、異白胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸及蘇胺酸更常於 β -摺板中發現。依次常見的有甘胺酸、絲胺酸、天門冬胺酸、天門冬醯胺和脯胺酸。某些較佳的取代可在下列基團間進行：(i) S 和 T；(ii) P 和 G；及(iii) A、V、L 和 I。給予已知的基因碼及重組和合成的 DNA 技術，熟習技術之科學家可容易地建構編碼保守胺基酸變體之 DNA。

【0022】 如文中所用，二個多肽序列間之「序列一致性」係指序列間相同胺基酸之百分比。「序列同源性」係指相同或代表保守胺基酸取代的胺基酸百分比。較佳的本發明之多肽序列係具有至少 60%，更佳的至少 70%或 80%，又更佳的至少 90%及最佳的至少 95%之 CDR 區的序列一致性。較佳的抗體亦具有至少 80%，更佳的至少 90%及最佳的至少 95%之 CDR 區的序列同源性。

本發明之 DNA 分子

【0023】 本發明亦關於編碼本發明抗體之 DNA 分子。這些序列包括(但不限於)該等 SEQ ID NO 1 至 18 中所述之 DNA 分子。

【0024】 本發明之 DNA 分子不限於文中所揭示的序列，但亦包括其變體。本發明中的 DNA 變體可參照其雜交中之物理性質來描述。熟習

技術者應了解，因為 DNA 為雙股的，使用核酸雜交技術，DNA 可用於辨識其補體及其同等物或同源物。又應了解，雜交可以低於 100%互補性來進行。然而，給予適當的條件選擇，以其與特定探針之結構相關性為基準，雜交技術可用於辨別 DNA 序列。就有關此等條件之指南，請參見 Sambrook 等人, 1989 [Sambrook, J., Fritsch, E. F.和 Maniatis, T. (1989) *Molecular Cloning: A laboratory manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, USA)]和 Ausubel 等人, 1995 [Ausubel, F. M., Brent, R., Kingston, R. E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A., & Struhl, K. eds. (1995). *Current Protocols in Molecular Biology*. New York: John Wiley and Sons]。

【0025】 二種聚核苷酸序列間之結構相似性可以二種序列相互雜交之條件的「嚴格性」功能來表示。如文中所用，術語「嚴格性」係指條件不利雜交之程度。嚴格的條件強烈不利於雜交，且在此等條件下僅結構上最相關的分子可相互雜交。相反地，非嚴格條件有利於具有較低程度之結構相關性的分子雜交。雜交嚴格性，因此係直接與二個核酸序列之結構關係相關。下列關係可用於聯繫雜交和相關性之關係(其中 T_m 為核酸雙鏈之熔化溫度)：

a. $T_m = 69.3 + 0.41(G+C)\%$

每增加 1%錯配鹼基對數目，降低 1°C 之雙股 DNA 的 T_m 。

c. $(T_m)_{\mu 2} - (T_m)_{\mu 1} = 18.5 \log_{10} \mu 2 / \mu 1$

其中 $\mu 1$ 和 $\mu 2$ 為二種溶液之離子強度。

【0026】 雜交嚴格性取決於許多因素，包括整個 DNA 濃度、離子強度、溫度、探針大小和破壞氫鍵之試劑的存在。促進雜交的因素包括高 DNA 濃度、高離子強度、低溫、較長探針和無破壞氫鍵之試劑的存在。

雜交典型地係以二階段來進行：「結合」階段和「沖洗」階段。

【0027】 首先，在結合階段，探針係於有利於雜交的條件下與標靶結合。嚴格性通常係在此階段藉由改變溫度來控制。就高嚴格性而言，溫度通常係介於 65°C 至 70°C，除非是使用短的(< 20 nt)寡核苷探針。一代表性的雜交溶液包括 6x SSC、0.5% SDS、5x Denhardt's 溶液和 100 µg 非專一性載體 DNA[參見 15]。當然，許多不同的、功能上同等物、緩衝條件已為所知。當相關程度較低時，可選擇較低的溫度。低嚴格性結合溫度係介於約 25°C 和 40°C 間。中度嚴格性係介於至少約 40°C 至低於約 65°C 間。高嚴格性為至少 65°C。

【0028】 第二，藉由沖洗將過量的探針移除。在此階段通常應用較嚴格的條件。因此，此「沖洗」階段在經由雜交測定相關性為最重要的。沖洗溶液典型地係含有較低的鹽濃度。一示例的中度嚴格性溶液係含有 2X SSC 和 0.1% SDS。高嚴格性沖洗溶液含有低於約 0.2X SSC 之同等物(就離子強度)，其中較佳的嚴格溶液係含有約 0.1X SSC。與各種嚴格性有關的溫度係與上文就「結合」所論述的相同。沖洗溶液典型地在沖洗期間亦可置換多次。例如，典型的高嚴格性沖洗條件係包括於 55°C 沖洗二次歷時 30 分鐘和於 60°C 沖洗三次歷時 15 分鐘。

【0029】 因此，本發明之主體為編碼本發明抗體及/或抗原-結合片段之分離的核酸序列。本發明另外的實施例為上述所提之編碼本發明抗體的分離核酸序列。因此，本發明包括於高嚴格性結合和沖洗條件下與所述分子雜交之核酸分子，其中此核酸分子係編碼具有如文中所述之性質的抗體或其功能性片段。較佳的分子(就 mRNA 觀點)為該等與其中一個文中所述的 DNA 分子具有至少 75%或 80% (較佳地至少 85%，更佳地至少 90% 及最佳地至少 95%)序列一致性。此 DNA 係為降低或抑制凝血因子 XI 轉

選擇許多表現載體。例如，當產生大量的此蛋白時，就產生抗體或篩選勝肽庫而言，例如針對已純化的高量融合蛋白產物之表現的載體，可能為所欲的。

【0036】 因此，本發明之目標為包括編碼本發明新穎抗體之核酸序列的表現載體。

哺乳動物表現和蛋白純化

【0037】 較佳的哺乳動物宿主細胞表現之調節序列包括針對哺乳動物中高量蛋白表現之病毒元素，例如衍生自下列之啟動子及/或增強子：巨病毒(CMV)(例如 CMV 啟動子/增強子)、猿猴病毒 40(SV40)(例如 SV40 啟動子/增強子)、腺病毒(例如腺病毒主要晚期啟動子(AdMLP))和多瘤病毒。病毒調控元素及其序列之進一步的描述[參見 Stinski 之 U.S. 5,168,062; Bell 等人之 U.S. 4,510,245; Schaffner 等人之 U.S. 4,968,615]。重組的表現載體亦可包括複製源和可選擇標記[參見 Bell 等人之 U.S. 4,510,245; Schaffner 等人之 U.S. 4,968,615; Axel 等人之 U.S. 4,399,216,]。適合的可選擇標記包括給予抗藥物例如 G418，潮黴素(hygromycin)或甲胺蝶呤(methotrexate)抗性之基因，於導入載體的宿主細胞上。例如，二氫葉酸還原酶(DHFR)基因給予對甲胺蝶呤之抗性而 neo 基因則給予對 G418 之抗性。

【0038】 將表現載體轉染至宿主細胞可使用標準技術例如電穿孔、磷酸鈣沉澱和 DEAE-聚葡萄糖轉染來進行。

【0039】 適合用於文中所提供的表現抗體、抗原結合部分或其衍生物之哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO細胞)[包括 dhfr-CHO細胞，描述於[Axel 等人之 U.S. 4,634,665]，使用 DHFR 選擇性標記，例如描述

於[Axel 等人之 U.S. 5,179,017], NSO 骨髓瘤細胞, COS 細胞和 SP2 細胞。在某些實施例中, 表現載體係以表現蛋白分泌至宿主細胞生長的培養基中來設計。抗體、抗原結合部分或其衍生物可使用標準蛋白純化法從培養基中回收。

【0040】 本發明之抗體或其抗原-結合片段可從藉由熟知方法, 包括(但不限於)硫酸銨或乙醇沉澱、酸萃取、A 蛋白層析、G 蛋白層析、陰離子或陽離子交換層析、磷酸纖維素層析、疏水性交互作用層析、親和性層析、羧磷灰石層析和凝集素層析, 從重組的細胞培養回收和純化。亦可使用高效液相層析(“HPLC”)來純化[參見 Urlaub G, Chasin LA. (1980) Isolation of Chinese hamster cell mutants deficient in dihydrofolate reductase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 77:4216-4220; 例如第 1, 4, 6, 8, 9, 10 章, 各章全文係以引用的方式併入本文中]。本發明之抗體或其抗原-結合片段包括天然純化的產物, 化學合成製程之產物和以重組技術由真核宿主, 包括例如酵母菌、高等植物、昆蟲和哺乳動物細胞所製造的產物。依照重組生產製程中所用的宿主, 本發明之抗體可糖基化或可非-糖基化。此等方法係描述於許多標準的實驗室手冊中[參見 Sambrook, J., Fritsch, E. F. 和 Maniatis, T. (1989) *Molecular Cloning: A laboratory manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, USA); Ausubel, F. M., Brent, R., Kingston, R. E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A., & Struhl, K. eds. (1995). *Current Protocols in Molecular Biology*. New York: John Wiley and Sons, 第 10, 12, 13, 16, 18 和 20 章]。因此, 本發明之目標亦為包括載體或核酸分子之宿主細胞, 據此宿主細胞可為較高等真核宿主細胞, 例如哺乳動物、較低等真核宿主細胞, 例如酵母細胞, 且可為原核細胞, 例如細菌細胞。

【0041】 本發明另外的目標為使用宿主細胞製造抗體和抗原結合片段之方法，其包括於適合的條件下培養宿主細胞及回收該抗體。

【0042】 因此，本發明之目標為以本發明宿主細胞所製造的 005-C04 抗體並純化到至少 95%重量比之同質性。

親和力

【0043】 「親和力」或「結合親和力」 K_D 通常係以平衡結合常數(k_a)和平衡解離常數(k_d)所測量並計算 k_d 對 k_a 之商數($K_D = k_d/k_a$)。術語「免疫專一」或「專一結合」係指抗體與凝血因子 XI 及/或其活化形式凝血因子 XIa，以低於或等於 $10^{-6}M$ 之 K_D 親和力結合(單價親和力)。術語「高親和力」係指抗體與凝血因子 XI 及/或其活化形式凝血因子 XIa，以低於或等於 $10^{-7}M$ 之 K_D 親和力結合(單價親和力)。相較於其他不相關的分子，抗體可實質上對目標抗原具有較大的親和力。相較於同源物，抗體亦可實質上對目標抗原具有較大的親和力，例如至少 1.5-倍、2-倍、5-倍、10-倍、100-倍、 10^{-3} -倍、 10^{-4} -倍、 10^{-5} -倍、 10^{-6} -倍，或對目標抗原具較大的相對親和力。此親和力可容易地使用習用技術來測定，例如以平衡解析；藉由使用 BIAcore 2000 儀器，使用製造商所概述的通用程序；藉由免疫分析使用放射線標定的標靶抗原；或以熟習技術者已知的方法。親和力數據可例如以 [Kaufman RJ, Sharp PA. (1982) Amplification and expression of sequences cotransfected with a modular dihydrofolate reductase complementary and gene. J Mol Biol.159:601-621]中所述的方法來分析。

抗體

【0044】 如文中所用，「抗體阻斷凝血因子 FXI 及/或其活化形式

凝血因子 XIa」係指 FXI 及/或 FXIa 被本發明之抗體阻斷，導致完全或部分抑制凝血因子 FXI 及/或 FXIa 活性。胺基酸序列包括(但不限於)該等 SEQ ID NO 19 至 36 中所述之 DNA 分子。

【0045】 「抗體」係以其最廣泛的定義來使用並包括全組裝抗體、單株抗體、多株抗體、多專一性抗體(例如雙專一性抗體)、可與抗原結合之抗體片段(例如 Fab'、F'(ab)₂、Fv、單鏈抗體、雙抗體)、駱駝抗體和包括前述物只要具有所欲生物活型之重組胜肽。抗體可在其重鏈上帶有不同的恆定區(Fc 區)，較佳地係衍生自 IgG1、IgG2 或 IgG4 同型(參見下文)。可導入效應子功能修飾之突變。在與補體蛋白 C1q 和 Fc 受體相互作用中扮演主要角色之 Fc-區中的胺基酸殘基已鑑別出且影響效應子功能的突變已有描述[請參見 Colligan, *Current Protocols in Immunology*, or *Current Protocols in Protein Science*, John Wiley & Sons, NY, N.Y., (1997-2001)]。特言之，IgG1 之去糖基化可藉由在 297 胺基酸位置將天門冬醯胺酸突變成丙胺酸，或將天門冬醯胺酸突變成麩醯胺酸來進行，其根據報告係消除抗體衍生之細胞媒介的細胞毒性(ADCC) [Labrijn AF, Aalberse RC, Schuurman J. (2008) When binding is enough: nonactivating antibody formats. *Curr Opin Immunol.* 20:479-485]。在位置 322 以丙胺酸取代離胺酸會使 ADCC 降低及移除補體衍生的細胞毒性(CDC)，而同時將位置 234 和 235 的二個白胺酸以丙胺酸取代，則會避開 ADCC 和 CDC[Sazinsky SL, Ott RG, Silver NW, Tidor B, Ravetch JV, Wittrup KD. (2008) Aglycosylated immunoglobulin G1 variants productively engage activating Fc receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105:20167-20172]。為了在活體內應用 IgG4 同型作為二價治療劑，可導入一修飾，例如「核心絞鏈區」之絲胺酸-對-脯胺酸交換[Schuurman J, Van Ree R, Perdok GJ, Van Doorn HR, Tan KY, Aalberse

RC. (1999) Normal human immunoglobulin G4 is bispecific: it has two different antigen- combining sites. *Immunology*. 97:693-698]。人類 IgG2 分子形成異源性共價二聚體之傾向可藉由將其中一個位置 127、232 和 233 的半胱胺酸交換成絲胺酸來規避[Simmons LC, Reilly D, Klimowski L, Raju TS, Meng G, Sims P, Hong K, Shields RL, Damico LA, Rancatore P, Yansura DG. (2002) Expression of full-length immunoglobulins in *Escherichia coli*: rapid and efficient production of aglycosylated antibodies. *J Immunol Methods*. 263:133-147]。一效應子功能減低之替代模式可為衍生自 IgG2 帶有四個 IgG4-專一性胺基酸殘基改變之 IgG2m4 模式[Hezareh M, Hessel AJ, Jensen RC, van de Winkel JG, Parren PW. (2001) Effector function activities of a panel of mutants of a broadly neutralizing antibody against human immunodeficiency virus type 1. *J Virol*. 75:12161-1218]。抗體片段可藉由重組的 DNA 技術或藉由全抗體之酵素性或化學性裂解來產生，且係進一步描述於下。單株抗體之非限定實例包括鼠科、嵌合、人源化、人類和人類工程™免疫球蛋白、抗體、具有衍生自免疫球蛋白之序列的嵌合融合蛋白或突變蛋白或其衍生物，其各自係進一步描述於下。亦涵蓋全分子之多聚體或聚集體及/或片段，包括化學衍生性抗體。

【0046】 術語「單株抗體」如文中所用係指得自實質上同源抗體族群之抗體，例如包括族群相同(除了可能少量存在之可能的自然突變外)之個別抗體。單株抗體針對單一抗原位置具高度專一性。再則，相對於典型包括針對不同決定基(表位)之不同抗體的習知(多株)抗體製備物，各單株抗體係針對抗原的單一決定基。除了其專一性外，單株抗體就其係以同源性培養所合成而言，未被其他帶有不同專一性和特性之免疫球蛋白污染，為有利的。

【0047】 修飾劑「單株」係指抗體的特性係由實質上同源組群之抗體所得來，且不應理解為需要以任何特定方法製造此抗體。例如，所用的單株抗體可藉由 Kohler 等人首先描述的雜交瘤法來製造[Allen MJ, Guo A, Martinez T, Han M, Flynn GC, Wypych J, Liu YD, Shen WD, Dillon TM, Vezina C, Balland A. (2009) Interchain disulfide bonding in human IgG2 antibodies probed by site-directed mutagenesis. *Biochemistry*. 48:3755-3766] 或可藉由重組 DNA 法來製造[參見 An Z, Forrest G, Moore R, Cukan M, Haytko P, Huang L, Vitelli S, Zhao JZ, Lu P, Hua J, Gibson CR, Harvey BR, Montgomery D, Zaller D, Wang F, Strohl W. (2009) IgG2m4, an engineered antibody isotype with reduced Fc function. *MAbs*. 1:572-579]。「單株抗體」亦可為，例如重組的、嵌合的、人源化、人類、人類工程™免疫球蛋白或抗體片段。

【0048】 「免疫球蛋白」或「天然抗體」為四聚糖蛋白。在一天然生成的免疫球蛋白中，各四聚體係由二對相同的多肽鏈所組成，各對具有一「輕」鏈(約 25 kDa)和一「重」鏈(約 50-70 kDa)。各鏈的胺基-端部分包括約 100 至 110 個或更多胺基酸之「可變」區，主要係負責抗原辨識。各鏈的羧基-端部分為恆定區，主要係負責效應子功能。依照其重鏈恆定區的胺基酸序列，免疫球蛋白可分為不同種類。重鏈係分類為繆(μ)、德塔(Δ)、伽馬(γ)、阿爾法(α)和艾蒲賽龍(ϵ)並定義抗體的同型分別為 IgM、IgD、IgG、IgA 和 IgE。其中數種可進一步分成亞類或同型，例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2。不同的同型具有不同的效應子功能；例如，IgG1 和 IgG3 同型通常具有 ADCC 活性。人類輕鏈係分類成卡帕(κ)和蘭布達(λ)輕鏈。在輕鏈和重鏈內，可變和恆定區係以約 12 或更多個胺基酸之「J」區相連接，其中重鏈亦包括約 10 個或更多胺基酸之「D」區[一

般係參見 Köhler G, Milstein C. (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 256:495-497]。

【0049】 抗體/免疫球蛋白之「功能性片段」或「抗原-結合抗體片段」在此係定義為保留抗原-結合區之抗體/免疫球蛋白的片段(例如，IgG 之可變區)。抗體之「抗原-結合區」典型地可在一或多個抗體的超變區內發現，亦及 CDR-1、-2,及/或-3 區；然而，可變「架構」區亦可在抗原結合上扮演一重要角色，例如藉由提供骨架給 CDR。較佳地，「抗原-結合區」係包括可變輕(VL)鏈之 4 至 103 的胺基酸殘基和可變重(VH)鏈之 5 至 109 的胺基酸殘基，更佳地，VL 之 3 至 107 的胺基酸殘基和 VH 之 4 至 111 的胺基酸殘基，特佳的為完整的 VL 和 VH 鏈[VL 之 1 至 109 的胺基酸位置和 VH 之 1 至 113 的胺基酸殘基位置，而胺基酸位置之編號係根據 Kabat 資料庫[美國專利號碼：4,816,567]。用於本發明之一較佳的免疫球蛋白種類為 IgG。

【0050】 術語「超變」區係指負責抗原結合之抗體或功能性片段可變區 VH 和 VL 的胺基酸殘基。超變區包括來自「互補決定區」或 CDR 之胺基酸殘基[亦即，輕鏈可變區中的 24-3(LCDR1)、50-56(LCDR2)和 88-97(LCDR3)殘基和重鏈可變區中的 29-36 (HCDR1)、48-66(HCDR2)和 93-102 (HCDR3)殘基，及/或該等來自超變環之殘基[亦即，輕鏈可變區中的 26-32(在 LCDR1 內)、50-52 (在 LCDR2 內)和 91-96 (在 LCDR3 內)殘基和重鏈可變區中的 26-32(在 HCDR1 內)、53-55(在 HCDR2 內)和 96-101(在 HCDR3 內)殘基，如描述於[Fundamental Immunology, Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))]中。

【0051】 抗體片段之非限定實例包括 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、區域抗體(dAb)、互補決定區(CDR)片段、單鏈抗體(scFv)、單鏈抗體片段、雙

抗體、三抗體、四抗體、微小抗體、線性抗體[Johnson G, Wu TT. (2000) Kabat database and its applications: 30 years after the first variability plot. *Nucleic Acids Res.* 28:214-218]; 螯合重組抗體、三抗體或雙抗體、內抗體、奈米抗體、小模組免疫醫藥(SMIP)、抗原-結合區免疫球蛋白融合蛋白、駱駝化抗體、含 VHH 之抗體或突變蛋白或其衍生物，以及含至少一部分免疫球蛋白之多肽，其足以給予該多肽專一抗原結合，例如 CDR 序列，只要該抗體保留所欲的生物活性；及由抗體片段所形成之多專一性抗體 [Chothia C, Lesk AM. (1987) Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins. *J Mol Biol.* 196:901-917; Zapata G, Ridgway JB, Mordenti J, Osaka G, Wong WL, Bennett GL, Carter P. (1995) Engineering linear F(ab')₂ fragments for efficient production in *Escherichia coli* and enhanced antiproliferative activity. *Protein Eng.* 8:1057-1062]。「雙專一性」或「雙功能性」抗體以外的抗體，請了解係具有其各自相同的結合位置。F(ab')₂ 或 Fab 可工程化以減少或完全移除發生在 C_{H1} 和 C_L 區域間分子的內雙硫鍵交互作用。木瓜酵素消化抗體，產生二個相同的抗原-結合片段，稱為「Fab」片段，各自帶有單一抗原-結合位，而殘基「Fc」片段，其名稱係反應其容易結晶化之能力。胃蛋白酶處理產生一 F(ab')₂ 片段，其具有二個「Fv」片段。「Fv」片段為含有完整抗原辨識和結合位置之最小抗體片段。此區域係由一重鏈和一輕鏈可變區之二聚體以緊密、非共價結合所組成。其係以此組態，各可變區之三 CDR 交互作用在 VH-VL 二聚體表面定義一抗原結合位置。集體上，六個 CDR 給予該抗體抗原-結合專一性。然而，即使一單一可變區(或僅包括三個抗原專一性之 CDR 之半個 Fv)係具有辨識和結合抗原之能力。

【0052】 「單鏈 Fv」或「sFv」或「scFv」抗體片段係包括抗體之

VH 和 VL 區，其中這些區域係存在一單一多肽鏈中。

【0053】 較佳地，Fv 多肽進一步係包括 VH 和 VL 區之間的多肽連接子，其能使 Fv 形成供抗原結合之所欲的結構。就 sFv 之論述請參見[C. A. K. Borrebaeck, editor (1995) antibody Engineering (Breakthroughs in Molecular Biology), Oxford University Press]。

【0054】 Fab 片段亦含有輕鏈的恆定區和重鏈的第一恆定區(CH1)。Fab 片段與 Fab'片段的差異在於在重鏈 CH1 區的羰基端加入一些殘基，包括一或多個來自抗體絞鏈區之半胱胺酸。Fab'-SH 在文中係以 Fab'其中恆定區的半胱胺酸殘基帶有一游離硫醇基所命名。F(ab')₂ 抗體片段原本係以在其間具有絞鏈半胱胺酸之成對的 Fab'片段。

【0055】 「架構」或 FR 殘基為該等超變區殘基以外的可變區殘基。

【0056】 「恆定區」一詞係指給予效應子功能之抗體分子的部分。

【0057】 術語「突變蛋白」或「變體」可交換使用並係指在可變區或等同可變區部分中含有至少一胺基酸取代、刪除或插入之抗體的多肽序列，其限制條件為該突變蛋白或變體保留所欲的結合親和力或生物活性。

【0058】 突變蛋白可與親代抗體實質上為同源的或實質上為相同的。

【0059】 術語「衍生物」係指抗體係以此等技術如泛素化、與治療劑或診斷劑接合、標定(例如以放射性核素或各種酵素)、共價聚合連接例如聚乙二醇化(以聚乙二醇衍生)及藉由非天然胺基酸之化學合成插入或取代，共價修飾。

【0060】 「人類」抗體或功能性人類抗體片段在此係定義為非嵌合或「人源化」，及非來自(全部或部分)非人類物種之抗體或片段。人類抗

體或功能性抗體片段可衍生自人類之抗體或可為合成的人類抗體。「合成的人類抗體」係定義為具有，部分或整體，在矽中，衍生自合成序列之序列的抗體，其係以已知的人類抗體序列分析為基準。在矽中，可進行人類抗體序列或其片段之設計，例如藉由分析人類抗體或抗體片段序列並利用從其得來的資料設計多肽序列。人類抗體或功能性人類抗體片段之另外的實例為從人類來源之抗體序列庫分離出的核酸所編碼的抗體或片段(亦即此資料庫係以取自人類天然來源之抗體為基礎)。人類抗體之實例包括 n-CoDeR-之抗體，如描述於[Kontermann R.和& Duebel S., editors (2001) antibody Engineering (Springer Laboratory Manual), Springer Verlag ; Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994) ; Carlsson R, Söderlind E. (2001) n-CoDeR concept: unique types of antibodies for diagnostic use and therapy. Expert Rev Mol Diagn. 1:102-108]。

【0061】 「人源化抗體」或功能性人源化抗體片段係定義為(I)衍生自非人類來源(例如，帶有異源性免疫系統之基因轉殖小鼠)。其中抗體係以人類胚原系列為基礎之抗體；或(II)CDR-嫁接，其中該可變區的 CDR 係來自非人類來源，而一或多個可變區之架構為人類來源及恆定區(若有)為人類來源。

【0062】 「嵌合抗體」一詞，如文中所用，係指含有由二個典型地源自不同物種之不同抗體所衍生的序列之抗體。最典型地，嵌合抗體係包括人類和鼠科抗體片段，一般為人類恆定區和小鼠可變區。

【0063】 本發明之抗體可衍生自重組抗體基因庫。製作重組抗體基因之全庫的技術開發，及展示絲狀噬菌體表面上之編碼的抗體片段，係提供直接製造和選擇人類抗體之重組方法，其亦可用於人源化、嵌合、鼠科

或突變蛋白抗體。由噬菌體技術所產生的抗體係如同抗原結合片段-通常為 Fv 或 Fab 片段-於細菌中所產生，且因而缺乏效應子功能。效應子功能可藉由一或二種下列方法來導入：片段可經操控置入全抗體供哺乳動物細胞之表現，或置入帶有能引發效應子功能之第二結合位置的雙專一性抗體片段。典型地，抗體之該 Fd 片段(VH-CH1)和輕鏈(VL-CL)係個別以 PCR 和隨機重組於組合的噬菌體展示庫選殖，然後其可經選擇供與特定的抗原結合。Fab 片段係表現在噬菌體表面，亦即物理性與編碼彼等之基因相連接。因此，就 Fab 編碼序列，藉由抗原結合共選擇之 Fab 選擇，可隨後增幅。藉由數輪的抗原結合和再-增幅，一種稱為淘洗之程序，Fab 對抗原之專一性可加強及最後分離。

【0064】 對於由噬菌體展示庫衍生人類抗體之各種程序已有描述。此展示庫可建立在單一主架構上，於其中使活體內形成的各種不同(亦即人類-衍生的)CDR 得以再組合，如描述於[美國專利號：6,989,250；美國專利號：4,816,567]。另外，此抗體庫可以已於矽中設計及由合成創造的核酸所編碼之胺基酸序為基礎。在矽中，藉由分析人類序列之資料庫，可進行抗體序列之設計，及利用從其所得到的數據設計出多肽序列。用於設計和獲得於矽中-創造的序列之方法已有描述；例如，參見[Carlsson R, Söderlind E. (2001) n-CoDeR concept: unique types of antibodies for diagnostic use and therapy. *Expert Rev Mol Diagn.* 1:102-108；U.S. Patent NO: 6,989,250；Knappik A, Ge L, Honegger A, Pack P, Fischer M, Wellnhöfer G, Hoess A, Wölle J, Plückthun A, Virnekäs B. (2000) Fully synthetic human combinatorial antibody libraries (HuCAL) based on modular consensus frameworks and CDRs randomized with trinucleotides. *J Mol Biol.* 296:57-86]。就噬菌體展示技術之論述，請參見[Krebs B, Rauchenberger R, Reiffert S,

Rothe C, Tesar M, Thomassen E, Cao M, Dreier T, Fischer D, Höss A, Inge L, Knappik A, Marget M, Pack P, Meng XQ, Schier R, Söhlemann P, Winter J, Wölle J, Kretzschmar T. (2001) High-throughput generation and engineering of recombinant human antibodies. *J Immunol Methods*. 254:67-84]。

【0065】 另外，本發明之抗體可來自動物。此一抗體可經人源化或人類工程化，係概述於[Krebs B, Rauchenberger R, Reiffert S, Rothe C, Tesar M, Thomassen E, Cao M, Dreier T, Fischer D, Höss A, Inge L, Knappik A, Marget M, Pack P, Meng XQ, Schier R, Söhlemann P, Winter J, Wölle J, Kretzschmar T. (2001) High-throughput generation and engineering of recombinant human antibodies. *J Immunol Methods*. 254:67-84]；此一抗體可來自基因轉殖動物 [參見 Krebs B, Rauchenberger R, Reiffert S, Rothe C, Tesar M, Thomassen E, Cao M, Dreier T, Fischer D, Höss A, Inge L, Knappik A, Marget M, Pack P, Meng XQ, Schier R, Söhlemann P, Winter J, Wölle J, Kretzschmar T. (2001) High-throughput generation and engineering of recombinant human antibodies. *J Immunol Methods*. 254:67-84]。

【0066】 如文中所用，不同「形式」的抗原，例如凝血因子 XI 及/或凝血因子 XIa，在此係定義為由不同轉譯和後轉譯修飾所造成的不同蛋白分子，例如(但不限於)初級 FXI 轉錄之剪接上的差異、糖基化之差異和後轉譯蛋白分解性裂解之差異。

【0067】 如文中所用，術語「表位」包括任何能專一與免疫球蛋白或 T-細胞受體結合之蛋白決定基。表位決定基通常係由分子之化學活性表面群族例如胺基酸或糖側鏈所組成，且通常具有特定三維結構特性，以及特定的電荷特性。若在一競爭結合分析中，藉由任何熟習本項技術者所熟

知的方法，一抗體顯示與第二抗體競爭，則二種抗體被認為「與相同的表位結合」，及若較佳地，表位的所有胺基酸係與二種抗體結合。

【0068】 術語「成熟抗體」或「成熟抗原-結合片段」例如成熟的Fab變體係包括對一特定的抗原，例如FXI，展現較強及/或改良的結合-亦即以增加的親和力結合。成熟為鑑別六個抗體或抗體片段之CDR內小量突變，導致此親合力增加之方法。成熟過程為將突變導入抗體和篩選供辨識此改良的結合劑之分子生物法之組合。

醫藥組成物和給藥

【0069】 本發明亦關於可單獨包括FXI/FXIa抗體或與至少一種其他試劑，例如安定化合物組合之醫藥組成物，其可溶於任何無菌、生物相容的載劑，包括(但不限於)食鹽水、緩衝食鹽水、葡萄糖和水中來給藥。任何此等分子可單獨，或與其他試劑、藥物或激素組合，以其中與賦形劑或醫藥上可接受載劑混合的醫藥組成物來投予病患。在一本發明之實施例中，此醫藥上可接受的載劑為醫藥上惰性的。

【0070】 本發明亦關於醫藥組成物之給藥。此給藥係以非經腸來進行。非經腸遞送之方法包括局部、動脈內(直接遞送至腫瘤)、肌肉內、皮下、脊髓內、鞘內、腦室內、靜脈內、腹膜內、子宮內或鼻內給藥。除了活性成份外，這些醫藥組成物可含有適合的醫藥上可接受載劑，包括賦形劑和佐劑，其係幫助活性化合物加工成可作醫藥用之製備物。更詳細的調配和給藥技術可參見最新版本的 Remington's Pharmaceutical Sciences (Ed. Maack Publishing Co, Easton, Pa.)。

【0071】 供非經腸給藥的醫藥調配物包括活性化合物之水性溶液。就注射而言，本發明之醫藥組成物可調配於水性溶液中，較佳地生理上相

容的緩衝液，例如漢克氏溶液、林格氏液或生理緩衝食鹽水。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，例如羧甲基纖維素鈉、山梨醇或聚葡萄糖。此外，活性化合物之懸浮液可製備成適當的油性注射懸浮液。適合的親脂性溶劑或媒劑包括油脂類例如芝麻油或合成的脂肪酸酯，例如油酸乙酯或三酸甘油酯或微脂體。視需要，此懸浮液亦可含有適合的安定劑或增加化合物溶解度之試劑使製備物得以為高濃縮溶液。

【0072】 就局部或鼻內給藥，調配物中可使用適合穿過特定屏障之滲透劑。此等滲透劑一般已為本項技術所知。

【0073】 非經腸給藥亦包括非經腸遞送之方法，其亦包括動脈內、肌肉內、皮下、脊髓內、鞘內和腦室內、靜脈內、腹膜內、子宮內、陰道內或鼻內給藥。

套組

【0074】 本發明進一步係關於包括一或多個填入一或多種前述本發明組成物之容器的醫藥包裝和套組。此等容器可結合由政府機構規範醫藥品或生物產品之製造、使用或銷售所規定的通告，顯示該產品之製造、使用或銷售係經當局核准可供人類給藥。

【0075】 在另外的實施例中，套組可含有編碼本發明抗體之 DNA 序列。較佳地，編碼這些抗體之 DNA 序列係以適合轉染至和由宿主細胞表現之質體來提供。質體可含有一啟動子(通常為誘導型啟動子)用以調整 DNA 在宿主細胞中的表現。質體亦可含有適當的限制性位點用以幫助將其他的 DNA 序列插入質體中，產生各種抗體。質體亦可含有許多幫助選殖和表現編碼蛋白之其他元素。此等元素已為熟習本項技術者所熟知並包括，例如可選擇標記、起始密碼子、終結密碼子等等。

製造和儲存

【0076】 本發明之醫藥組成物可以本項技術已知的方式來製造，例如以習用的混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、細磨、乳化、包膠、包埋或凍乾方法之方式。

【0077】 醫藥組成物可以 1 mM-50 mM 組胺酸、0.1%-2%蔗糖、2%-7%甘露醇於 4.5 至 5.5 pH 範圍之凍乾粉末在使用前與緩衝液組合來提供。

【0078】 在包括本發明化合物之醫藥組成物調配於可接受的載劑中製備後，其可置於適當的容器中並標示所治療的適應症。就抗凝血因子 XI 及/或抗凝血因子 XIa 抗體之給藥，此標示應包括投予的量、次數和方法。

IC50/EC50

【0079】 根據 FDA，IC50 係代表抑制 50%特定生物過程所需之化合物濃度。本發明之抗體具有 IC50 值 100 μ M，較佳地 1 μ M，更佳地 0.1 μ M，更佳地 0.01 μ M，更佳地 0.001 μ M，更佳地 0.0001 μ M。

治療上有效劑量

【0080】 適合用於本發明之醫藥組成物包括其中活性成份係包含用以達到所欲目的，亦即治療特徵為凝血因子 XI 及/或凝血因子 XIa 之特定疾病狀態之有效量的組成物。有效劑量之決定係完全在熟習本項技術者之能力內。

【0081】 治療上有效劑量係指改善徵狀或症狀之蛋白、其抗體、拮

S

抗劑或抑制劑之量。此等化合物之治療效用和毒性可以標準醫藥程序於細胞培養或實驗動物中來測定，例如 ED_{50} (50%之群族的治療有效劑量) 和 LD_{50} (50%之族群的致死劑量)。治療和毒性效應間的劑量比為治療指數，且其可以 ED_{50}/LD_{50} 之比例來表示。將由細胞培養和動物研究所得到的數據用於調配供人類使用之劑量範圍。此等化合物之劑量較佳地係落在包括帶有極少或無毒性之 ED_{50} 的循環濃度範圍內。依照所用的劑型、病患的嚴重度和給藥路徑，劑量係在此範圍內變化。

【0082】 確切的劑量係由個別的醫師考慮所欲治療的病患來選擇。劑量和給藥係經調整以提供足量的活性分子或維持所欲的效用。可考慮的另外因素包括疾病狀態的嚴重度、病患的年齡、體重和性別；飲食、給藥的時間和頻率、藥物組合、反應敏感性和對治療的耐受性/回應。長效的醫藥組成物，依照特定調配物之半衰期和清除率可每 3 至 4 天、每週給藥，或二週給藥一次，或一個月一次。

【0083】 依照給藥路徑，正常的劑量可從 0.1 至 100,000 微克而不同，至高約 2 g 的總劑量。特定劑量和遞送方法之指南係提供於文獻中[參見美專利號：6,300,064]。該等熟習技術者將應用與蛋白或其抑制劑不同的多核苷酸調配物。同樣地，遞送多核苷酸或多肽將針對特定的細胞、症狀、位置等。較佳的放射性標定的抗體之特定活性範圍可從 0.1 至 10 mCi/mg 的蛋白[WO08/022295、US. 4,657,760; US 5,206,344; US 5,225,212; Riva P, Franceschi G, Frattarelli M, Lazzari S, Riva N, Giuliani G, Casi M, Sarti G, Guiducci G, Giorgetti G, Gentile R, Santimaria M, Jermann E, Maeke HR. (1999) Loco-regional radioimmunotherapy of high-grade malignant gliomas using specific monoclonal antibodies labeled with ^{90}Y : a phase I study. Clin Cancer Res. 5(10 Suppl):3275s-3280s]。

【0084】 本發明進一步係以下列實例來描述。實例係獨自提供，藉由參照特定的實施例，用以說明本發明。這些示例，在說明特定的本發明樣態時，不會描述限制或限定所揭示的本發明範圍。

【0085】 除非另有詳細描述，否則所有的實例係使用標準技術來進行，其已為熟習本項技術者所熟知及慣用。下列實例之慣用的分子生物技術可如標準實驗室手冊中所述來進行，例如[Sambrook, J., Fritsch, E. F.和 Maniatis, T. (1989) Molecular Cloning: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, USA]。

測量緩衝液中凝血因子 XI 及/或凝血因子 XIa 抑制

【0086】 為了測定列表於上的物質之 Xa 因子抑制作用，係進行一生物試驗系統，其中係使用 XIa 因子基質之轉化來測定人類 XIa 因子之酵素活性。測定係於微量滴定盤中進行。

測定抗凝血活性

【0087】 試驗物質之抗凝血活性係於活體外以人類血漿及/或兔子血漿及/或大鼠血漿來測量。就此，使用 0.11 莫耳的檸檬酸鈉溶液作為受體，將血液抽出於 1/9 的檸檬酸鈉/血液之混合比例。血液抽出後，立刻將其完全混合並以約 4000 g 離心 15 分鐘。將上清液吸量出。

【0088】 凝血酶原時間(PT，同義詞：凝血激酶時間、快速試驗)係在各種濃度之試驗物質或對應溶劑的存在下，使用市售的試驗套組來測定(Neoplastin® 來自 Roche 公司(前 Boehringer Mannheim 公司)或 Hemoliance® RecombiPlastin 來自 Instrumentation Laboratory 公司)。將試

驗化合物於 37° C 以血漿培養 3 分鐘。然後加入凝血激酶開始凝血並測定凝血發生的時間。測定使凝血酶原時間加倍之試驗物質濃度。

【0089】 凝血酶時間(TT)係在各種濃度之試驗物質或對應溶劑的存在下，使用市售的試驗套組來測定(凝血酶試劑係來自 Roche 公司)。將試驗化合物於 37° C 以血漿培養 3 分鐘。然後加入凝血酶試劑開始凝血並測定凝血發生的時間。測定使凝血酶時間加倍之試驗物質濃度。

【0090】 活化部份凝血激酶時間(aPTT)係在各種濃度之試驗物質或對應溶劑的存在下，使用市售的試驗套組來測定(PTT 試劑係來自 Roche 公司)。將試驗化合物於 37°C 以血漿和 PTT 試劑(腦磷脂，高嶺土)培養 3 分鐘。然後加入 25 mM 氯化鈣開始凝血並測定凝血發生時的時間。測定使 aPTT 加倍之試驗物質濃度。

【0091】 本發明抗體之濃度在 100 μ M 之濃度時使 aPTT 加倍，較佳地 1 μ M 之濃度，更佳的 0.1 μ M 之濃度，更佳的 0.01 μ M 之濃度，更佳的 0.001 μ M，更佳的 0.0001 μ M 之濃度，更佳的 0.00001 μ M 之濃度。

治療用途

【0092】 本發明之抗凝血因子 XI 抗體及/或抗凝血因子 XIa 抗體可投予任何其中抑制凝血聯集和抑制血小板聚集和抑制血栓形成應為有利的對象。

【0093】 因此，本發明之抗凝血因子 XI 抗體及/或抗凝血因子 XIa 抗體係適合用於治療及/或預防人類和動物中與凝血相關的疾病。

【0094】 術語「血栓栓塞性疾病」包括如 ECG 上有和無 ST 上升之心肌梗塞(MI)或急性心肌梗塞(AMI)(STEMI 和非-STEMI)、穩定型心絞痛以及不穩定型心絞痛、冠狀動脈介入治療術，例如血管成形術或冠狀動脈

繞道術(CABG)後之再閉塞和再狹窄、周動脈阻塞性疾病(PAOD)、肺栓塞(PE)、深部靜脈栓塞(DVT)以及短暫性腦缺血發作(TIA)、血栓性中風和血栓性中風之疾病。

【0095】 這些抗體亦可用於治療和預防心因性血栓性病症，如腦缺血中風發作以及全身性血栓性病症，用於治療患有心律不整或心律異常之病患，例如患有心房顫動之病患，患有具有人工心瓣膜之瓣膜性心臟疾病之病患。再者，這些抗體應有助於治療患有瀰漫性血管內凝血(DIC)之病患。

【0096】 血栓性併發症可因血管壁之動脈硬化病灶所造成，特別是擾亂內皮功能，其可能導致急性血栓性閉塞。動脈硬化為一多因性病症，其係依許多的心血管危險因子而定。臨床研究已顯示以抗凝血劑預防無法明確地影響動脈血管病症的過程。以危險因子為目標之治療結合抗血栓療法因此為有利的。冠狀動脈、周邊和腦血管病症之危險因子有，例如：血清膽固醇量升高、動脈性高血壓、抽菸和糖尿病。預防性藥物之原理係以消除這些危險因子為基礎。除了改變生活型態外，亦包括藥理性方法例如，如降血壓療法、降血脂藥或預防血栓。此外，與冠狀動脈治療劑之組合係適用於有預先存在的冠心病之治療。

【0097】 血栓性併發症係涉及微血管病變溶血性貧血(MAHA)、體外血液循環如血液透析和主動脈瓣置換。

【0098】 此外，本發明之抗體可用於治療或預防發炎性疾病如類風濕性關節炎(RA)，或如神經疾病如阿茲海默症(AD)。再者，這些抗體可用於治療癌症和轉移、血栓性微血管病變(TMA)、老化有關的黃斑部退化、糖尿病腎病變以及其他微血管疾病。

【0099】 本發明之抗體亦可用於癌症病患手術後或經歷化學及/或放射線治療的癌症病患，供治療血栓性併發症。

【0100】 本發明之抗體亦可用於治療及/或預防透析病患，特別是血液透析中分流血栓之瘻管預防。血液透析可使用天然的動靜脈瘻管、合成的環移植植物、大口徑中央靜脈導管或其他由人工表面所組成的裝置。投予本發明抗體將可預防透析期間和之後瘻管內血塊形成(及肺動脈內栓塞血塊擴增)。

【0101】 本發明之抗體亦可用於治療和預防心肺繞道手術後患有心內和肺內血栓症之病患(例如 ECMO：體外膜性氧合術)。

【0102】 在全身性抗凝血、機械穩定和裝置持續時間之需求下，主要的心室輔助裝置之限制為血栓栓塞事件的高發生率。因此，本發明之抗體亦可用於治療及/或預防裝有左心室輔助裝置之病患。

【0103】 於透析的病患中在無增加不欲的出血事件風險下，對於抗凝血有高度需求，且其中靜脈血栓栓塞(VTE)和心房顫動發生率在此族群中為高的(例如末期腎疾病之血液透析病患)。本發明之抗體亦可用於治療及/或預防這些類型的病患。

【0104】 本發明之抗體亦可用於治療及/或預防患有特發性血小板低下紫斑症(IPT)之病患。相較於一般人，這些病患具有升高的血栓形成風險。相較於對照組，在 ITP 病患中凝血因子 FXI 之濃度明顯較高，且 ITP 病患中 aPTT 明顯較高。

【0105】 本發明之抗體亦可用於治療及/或預防肺高血壓。

【0106】 術語「肺高血壓」係遵照世界衛生組織 WHO 所定義之指南(肺高血壓之臨床酚類，威尼斯 2003)，例如肺動脈高血壓、由左心室疾病所造成的肺高血壓、由肺疾病及/或缺氧、由血塊、動脈收縮和其他疾病所造成的肺高血壓，如慢性血栓栓塞性肺高血壓(CTEPH)。

【0107】 術語「肺高血壓」亦包括如特發性肺動脈高血壓 IPAH、家族性肺動脈高血壓(FPAH)、相關的肺動脈高血壓(APAH)之疾病，其可能與膠原性疾病、先天全身性肺分流疾病、HIV 感染或投予特定藥物結合疾病如甲狀腺疾病、肝醣儲積症(GSD)、克羅恩症(Morbus Gaucher)、遺傳性出血性血管擴張症、血紅素病變及/或骨髓增生性病變有關。

【0108】 本發明之抗體可用於治療及/或預防如肺靜脈阻塞性疾病、肺毛細血管血管瘤(PCH)以及新生兒之持續的肺高血壓之疾病。

【0109】 術語「肺高血壓」亦包括如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、間質性肺疾病(ILD)、睡眠呼吸中止症、肺泡換氣過度、高山症以及結構性發育不全之疾病。

【0110】 由慢性血栓栓塞肺高血壓(CTEPH)所造成的疾病可能與近端及/或末端肺動脈阻塞，或與非血栓性肺栓塞如癌症、寄生蟲或汙染物有關。

【0111】 再者，本發明之抗體可用於治療及/或預防由類肉瘤病、組織細胞增生症 X 和淋巴管瘤病所造成的肺高血壓。

【0112】 此外，本發明之抗體可用於治療及/或預防肺及/或肝纖維化。

【0113】 本發明之抗體亦可用於治療及/或預防敗血症、全身性發炎症候群(SIRS)、器官功能障礙、多重器官功能障礙症候群(MODS)、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、急性肺損傷(ALI)、彌散性血管內凝血(DIC)。

【0114】 術語「敗血症」係定義感染發生或全身性發炎反應症候群(SIRS)發生。SIRS 主要係由感染所引起，但亦可在病灶、灼傷、休克、手術、缺血、胰臟炎、復活或腫瘤影響後發生。在敗血症期間，凝血聯集可

被活化，一種稱為彌散性血管內凝血之過程或短暫 DIC。此可導致微血栓形成和續發性併發症。

【0115】 此外，敗血症或 SIRS 可能導致內皮功能障礙，使血管滲透性增加。在敗血症或 SIRS 期間，可能發生數種器官混和性衰竭，例如腎衰竭、肝衰竭、肺衰竭、心血管系統衰竭。

【0116】 引發敗血症或 SIRS 之致病性病原為革蘭氏陰性和革蘭氏陽性細菌、真菌、病毒及/或真核病原。

【0117】 DIC 及/或 SIRS 可能和敗血症同時發生，但亦可能係由於手術、腫瘤疾病、灼傷或其他類型的損傷而發生。

【0118】 在 DIC 期間，在受損的血管表面或其他類型的組織，發生凝血聯集活化。此可能導致微血栓形成，就此部分導致小血管閉塞。

【0119】 在一實施例中，抗凝血因子 XI 抗體及/或抗凝血因子 XIa 抗體係與其他用於治療及/或預防已提及之疾病的藥物組合使用。

【0120】 在下文中，係列出適用於組合之實例及因此較佳可提及的有：

-與降脂化合物組合，特別是 3-羥基-3-甲基-戊二醯基-CoA5 抑制劑如洛伐他汀(Lovastatin)(Mevacor；US 4,231,938)、辛伐他汀(Simvastatin)(Zocor；US 4,444,784)、普伐他汀(Pravastatin)(Pravachol；US 4,346,227)、氟伐他汀(Fluvastatin)(Lescol；US 5,354,772)、和阿伐他汀(Atorvastatin)(Lipitor；US 5,273,995)

-與適合治療冠心病之化合物及/或具有血管擴張活性之化合物組合，特別是血管收縮素轉化酵素之抑制劑，如卡托普利(Captopril)、賴諾普利(Lisinopril)、依那普利(Enalapril)、雷米普利(Ramipril)、西拉普利(Cilazapril)、貝那普利(Benazepril)、福辛普利(Fosinopril)、喹那普利(Quinapril)和培哚

普利(Perindopril)，或血管收縮素 II 受體之拮抗劑如依布沙坦(Embuesartan)(US 5,863,930)、氯沙坦(Losartan)、巰沙坦(Valsartan)、依貝沙坦(Irbesartan)、坎地沙坦(Candesartan)、埃普沙坦(Eprosartan)和替米沙坦(Temisarta)，或 β -腎上腺素受體之拮抗劑如卡維地洛(Carvedilol、阿普洛爾(Alprenolol、比索洛爾(Bisoprolol、醋丁洛爾(Acebutolol、阿替洛爾(Atenolol)、倍他洛爾(Betaxolol)、卡替洛爾(Carteolol)、美托洛爾(Metoprolol)、納多洛爾(Nadolol)、噴布洛爾(Penbutolol)、吲哚洛爾(Pindolol)、普萘洛爾(Propanolol)和噻嗎洛爾(Timolol)，或與 α_1 腎上腺素受體之拮抗劑組合，如哌唑嗪(Prazosin)、布那唑嗪(Bunazosin)、多沙唑嗪(Doxazosin)和特拉唑嗪(Terazosin)

-與利尿劑氫氯噻嗪(Hydrochlorothiazide)、呋塞米(Furosemide)、布美他尼(Bumetanide)、吡咯他尼(Piretanide)、托拉塞米(Torasemide)、阿米洛利(Amiloride)和雙肼酞嗪(Dihydralazine)組合。

-與鈣通道之抑制劑組合如維拉帕米(Verapamil)和地爾硫卓(Diltiazem)，二氫吡啶衍生物如硝苯地平(Nifedipin)(Adalat)、尼群地平(Nitrendipin)(Bayotensin)、5-單硝酸異山梨醇酯(Isosorbid-5-mononitrat)、I 硝酸異山梨酯(sosorbid-dinitrat)和硝酸甘油(Glyceroltrinitrat)。

-與使環鳥苷單磷酸(cGMP)濃度增加之化合物組合，如可溶性鳥苷酸環化酶之刺激劑(WO 98/16223、WO 98/16507、WO 98/23619、WO 00/06567、WO 00/06568、WO 00/06569、WO 00/21954、WO 00/66582、WO 01/17998、WO 01/19776、WO 01/19355、WO 01/19780、WO 01/19778、WO 07/045366、WO 07/045367、WO 07/045369、WO 07/045370、WO 07/045433)。

- 與其他凝血聯集之抑制劑組合，如胞漿素原活化劑(血栓溶解劑/纖維蛋白溶解劑)以及增加血栓溶解及/或纖維蛋白溶解之化合物或胞漿素原活化劑之抑制劑或凝血酶-活化的纖維蛋白溶解抑制劑，如組織胞漿素原活化劑(t-PA)、鏈激酶(Streptokinase)、瑞替普酶(Reteplase)和尿激酶(Urokinase).
- 與抗凝血劑組合，如非分組肝素、低分子量肝素、類肝素、水蛭素(Hirudin)、二價蛭素(Bivalirudin)及/或阿加曲班(Argatroban)。

【0121】 另外的組合治療為抗凝血因子 XI 抗體及/或抗凝血因子 XIa 抗體與抗生素治療、抗真菌治療劑和抗病毒治療劑之共投予。

- 【0122】 另外，抗凝血因子 XI 抗體及/或抗凝血因子 XIa 抗體
- 與血管加壓劑如正腎上腺素(Norepinephrine)、多巴胺(Dopamine)和血管加壓素(Vasopressin)
 - 增強肌肉治療，例如多巴酚丁胺(dobutamine)
 - 皮質類固醇，如氫化可的松(hydrocortison)或氟氫可的松(fludrocortisone)
 - 重組的表現活化蛋白 C
 - 血液產品，如新鮮冷凍血漿、紅血球濃縮液及/或-血小板濃縮液組合。

【0123】 本發明另外的實施例為抗凝血因子 XI 抗體及/或抗凝血因子 XIa 抗體作為抗凝血劑，用於含有凝血因子 XI 及/或凝血因子 XIa 之血液探針、血液保存，其他血漿產物或生物樣本之用途。這些樣本係以加入有效濃度的抗體來避免在試管內凝結之方式來定性。

【0124】 本發明之抗凝血因子 XI 抗體及/或抗凝血因子 XIa 抗體亦可用於活體外抑制凝血，如製備含有凝血因子 XI 及/或凝血因子 XIa 之血液導管或其他醫藥添加物或裝置，供塗覆活體外人工表面以及用於活體外使用之添加物、裝置或其他生物樣本。

其抑制酶原 FXI 轉變成其活化形式 FXIa 之能力進行試驗。

圖 8：

抗-FXI 抗體 076D-M028-H17 抑制兔子 FXI 藉由凝血因子 XIIa 轉變為 FXIa 之劑量反應曲線。於淘洗/篩選分析中所鑑別的該抗體係以所指的濃度就其抑制酶原 FXI 轉變成其活化形式 FXIa 之能力進行試驗。

圖 9：

076D-M007-H04 對人類 FXIa 催化區之結合和阻斷活性。076D-M007-H04 係抑制人類 FXIa 之蛋白分解活性，然而 076D-M028-H17 未展現此活性，其顯示 076D-M007-H04 係與 FXIa 的催化區結合。

圖 10：

使用萊恩威佛-伯克線作圖，076D-M007-H04 之結合模式的定性顯示此抗體具有競爭型抑制活性。

圖 11：

CD62P 表現和血小板微聚集體形成之流式細胞分析。單一血小板係藉由光散射和 FITC-CD41/CD61(GPIIbIIIa)螢光之組合來偵測。(A)藉由點狀圖以 FITC-CD41 和 PE-CD62P 螢光測定 CD62P 表現。顯示灌注前(左)和灌注後(右)之門控血小板。(B)血小板微聚集體形成係以大小增加(前向散射)來定義，如圓圈中所示。顯示在灌注前(左)和灌注後所收集之樣本的點狀圖。

圖 12：

因 FXI(a) 抗體，血小板 CD62P 表現降低。

將全血以(A)076D-M007-H04 和(B)076D-M028-H17 處理並於再鈣化後立即灌注於塗覆膠原蛋白的表面上。同時，在以媒劑或抑制劑處理後收集全血樣本，並在有或無 TRAP6 (10 μ g/ml) 下培養 5 分鐘。以如圖 11 中所示之流式細胞儀分析血小板 CD62P 表現。數據係記錄為至少 5 個實驗之門控族群的平均值 $\pm$ SEM CD62P-陽性血小板之百分比。在 5 分鐘灌注期間，各處理之最大的 CD62P 表現量係如圖中所示。

圖 13：

以 FXI(a) 抗體抑制血小板微聚體形成。

將全血以(A) 076D-M007-H04 和(B) 076D-M028-H17 處理並於再鈣化後立即灌注於塗覆膠原蛋白的表面上。以如圖 13 中所示及所代表之流式細胞儀分析血小板微聚體。數據係記錄為至少 5 個實驗的平均 $\pm$ SEM 聚集體個數對 10^4 門控單一血小板。在 5 分鐘灌注期間，各處理之最大的聚集體數係如圖中所示。

圖 14：

活體內 076D-M007-H04 對氯化鐵所引發的血栓形成(a)及對耳多出血時間(b)的效應。其可驗證 076D-M007-H04 在無增加耳朵出血時間下，劑量依賴地減少血栓重。

圖 15：

活體內 076D-M007-H04-CDRL3-N110D 對氯化鐵所引發的血栓形成(a)及對耳多出血時間(b)的效應(描述於樣本 xxx 中)。其可驗證

076D-M007-H04-CDRL3-N110D 在無增加耳朵出血時間下，劑量依賴地減少血栓重。

圖 16：

活體內 076D-M028-H17 對氯化鐵所引發的血栓形成(a)及對耳多出血時間(b)的效應(描述於樣本 xxx 中)。其可驗證 076D-M028-H17 在無增加耳朵出血時間下，劑量依賴地減少血栓重。

圖 17：

此圖係描繪 Fab 076D-M007-H04(下方)與 FXIa(上方)複合之動畫表示法。

圖 18a：

此圖係描繪 Fab 076D-M007-H04 之表位(動畫)與 FXIa C500S 結合之詳觀圖。FXIa C500S 係以表面表示法來顯示。

圖 18b：

此圖係顯示 Fab 076D-M007-H04 與以表面表示法所示之 FXIa C500S 的疊加胜肽 x-光結構。活性位置裂口係以紅色橢圓體標出。

圖 19a：

此圖係描繪酶原 FXI (odb 進入 2F83)與疊加的 Fab 076D-M007-H04 之晶體結構。

圖 19b：

此圖係描繪相同的圖，但酶原之 FXI 的催化區係以 Fab 076D-M007-H04 : FXIa C500S 複合結構之 FXIa C500S 的催化區取代。FXI 和 FXIa C500S 的催化區係以表面表示法表示，所有其他的區係如動畫所表。在 076D-M007-H04 介面之非井然有序的環係於圖 19 中標出。

圖 20：

在投予 076D-M007-H04 後，於從狒狒收集到的血漿樣本中所測定的活體外 aPTT 血塊形成時間增加。

圖 21：

在投予 2.5mg/kg 076D-M007-H04 後(靜脈內團注)，從給劑後 5 分鐘至給劑後 504 小時之 ACT 測量值。

圖 22：

在投予 2.5mg/kg 076D-M007-H04 後(靜脈內團注)，前 24 小時之 ACT 測量值。

圖 23：

在投予 2.5mg/kg 076D-M007-H04 後(靜脈內團注)，從給劑後 5 分鐘至給劑後 504 小時之 aPTT 測量值。

圖 24：

在投予 2.5mg/kg 076D-M007-H04 後(靜脈內團注)，前 24 小時之 aPTT 測量值。

圖 25：

血小板沉積在 2mm i.d.塗覆膠原蛋白的 ePTFE 血管移植物。

圖 26：

血小板沉積在塗覆膠原蛋白的 ePTFE 血管移植物，如實例 12 所述。

圖 27：

血小板沉積在靜脈延伸室(及塗覆膠原蛋白的移植物和矽室間的連接部分)，如實例 12 部分中所描述。

圖 28：

在給予 076D-M007-H04 後，於狒狒血漿中所測量的 TAT 量。

圖 29：

單獨以 0.5mg/kg 076D-M007-H04 和 2mg/kg 076D-M007-H04 治療(24 小時後)或給予濃度 32mg/kg 之可嚼式阿斯匹靈後，狒狒之出血時間。

【實施方式】

實例 1：鑑別抗體

用於噬菌體選擇之工具：

【0125】 用於分離本發明人類抗體之蛋白係由表 1 所列之不同來源所得來。使用約 2-倍莫耳過量的生物素-LC-NHS (Pierce；型號：21347)，根據製造商的說明將蛋白生物素化並使用 Zeba 脫鹽管柱(Pierce；型號：

89889)脫鹽。

表 1：用於噬菌體選擇和篩選之蛋白列表：

蛋白	來源	供應商(型號)
hFX	人類	Haematologic Technologies Inc. (HCX-0050)
hFXa	人類	Haematologic Technologies Inc. (HCXA-0060)
rbFX	兔	內部
rbFXa	兔	內部
hPrekallikrein (h 前激肽釋放酶)	人類	Enzyme Research Laboratories HPK 2640 AL
hKallikrein (h 激肽釋放酶)	人類	Enzyme Research Laboratories HPKA 1303
Aprotinin (抑肽酶)	牛	Sigma (A1153)

噬菌體選擇：

【0126】 分離本發明之人類抗體或其抗源結合片段係藉由噬菌體表現技術使用 DYAX 公司的人類 Fab 抗體庫 FAB-310(DYAX Corp., Cambridge, MA；描述於 Hoet 等人, Nat. Biotech. 2005, 23：344-8 中)來進行，該抗體庫為一結合天然和合成各種類之 Fab 庫。表 2 至 6 係概括用於選擇涵蓋多重表位之抗體的不同策略。

表 2：選擇策略 I：在各輪選擇之前係包括一生物素化激肽釋放酶/前激肽釋放酶(500 nM)之消除步驟。

選擇輪次：	策略 IA	策略 IB
-------	-------	-------



1	500 nM 生物素化 hFXI	
2	200 nM 生物素化 hFXI	200 nM 生物素化 rbFXI
3	100 nM 生物素化 hFXI	200 nM 生物素化 hFXI
4		100 nM 生物素化 rbFXI

表 3：選擇策略 II：如策略 I 所述，在各輪選擇之前，包括一生物素化激肽釋放酶/前激肽釋放酶(500 nM)之消除步驟。此外，選擇係在複合物 hFXIa (500 nM)/抑肽酶(25 μM)之存在下進行。

選擇輪次：	策略 IIA	策略 IIB
1	500 nM 生物素化 hFXI	
2	200 nM 生物素化 hFXI	200 nM 生物素化 rbFXI
3	100 nM 生物素化 hFXI	200 nM 生物素化 hFXI
4		100 nM 生物素化 rbFXI

表 4：選擇策略 III：在各輪選擇之前，包括一生物素化激肽釋放酶/前激肽釋放酶(500 nM)之消除步驟。

選擇輪次：	策略 IIIA	策略 IIIB
1	500 nM 生物素化 hFXIa	
2	200 nM 生物素化 hFXIa	200 nM 生物素化 rbFXIa
3	100 nM 生物素化 hFXIa	200 nM 生物素化 hFXIa
4		100 nM 生物素化 rbFXIa

表 5：選擇策略 IV：如策略 III 所述，在各輪選擇之前，包括一生物素化激肽釋放酶/前激肽釋放酶(500 nM)之消除步驟。此外，選擇係在複合物

hFXIa (500 nM)/抑肽酶(25 μM)之存在下進行。

選擇輪次：	策略 IVA	策略 IVB
1	500 nM 生物素化 hFXIa	
2	200 nM 生物素化 hFXIa	200 nM 生物素化 rbFXIa
3	100 nM 生物素化 hFXIa	200 nM 生物素化 hFXIa
4		100 nM 生物素化 rbFXIa

表 6：選擇策略 V：在各輪選擇之前，包括生物素化激肽釋放酶/前激肽釋放酶(500 nM)之消除步驟。此外，選擇係在複合物 hFXIa (500 nM)/抑肽酶 (25 μM)之存在下進行。

選擇輪次：	策略 V
1	500 nM 生物素化 hFXIa
2	200 nM 生物素化 rbFXIa
3	200 nM 生物素化 hFXIa
4	100 nM 生物素化 rbFXIa

【0127】 用於此實例之標準緩衝液有：

- 1x PBS：來自 Sigma (D5652-50l)
- PBST：1x PBS 添加 0.05% Tween20 (Sigma, P7949)
- 阻斷緩衝液：PBST 添加 3% BSA (Sigma A4503)
- 沉澱緩衝液：20% PEG6000 (Calbiochem, 528877)溶於 2.5 M NaCl
- 細胞淘洗緩衝液：PBS 添加 3% FBS (GIBCO, 10082)和 0.01% NaN₃(Sigma, 71289)

【0128】 用於抗體庫選擇之通用方法，Hoet 等人已有描述(Hoet RM, Cohen EH, Kent RB, Rookey K, Schoonbroodt S, Hogan S, Rem L, Frans N,



Daukandt M, Pieters H, van Hegelsom R, Neer NC, Natri HG, Rondon IJ, Leeds JA, Hufton SE, Huang L, Kashin I, Devlin M, Kuang G, Steukers M, Viswanathan M, Nixon AE, Sexton DJ, Hoogenboom HR, Ladner RC. (2005) Generation of high-affinity human antibodies by combining donor-derived and synthetic complementarity-determining-region diversity. *Nat Biotechnol.* 23 : 344-348)。簡言之，藉著加入 1/5 體積之沉澱緩衝液將 Fab 抗體庫沉澱，接著於冰上培養 1 小時及離心步驟(5500 rpm 計 1h)。將沉澱的抗體庫隨後再懸浮於 1 ml 阻斷緩衝液中並於 r.t.培養 30 min。

【0129】 在此期間，藉由以 PBST 沖洗 3 次，準備塗覆鏈黴親和素之 Dynabeads M280 (Invitrogen, 11206D)的等份。之後，將某些等份與生物素化激肽釋放酶/前激肽釋放酶(500 nM) 或生物素化 hFXI (500 nM)混合，而將剩餘的與如表 2 至 6 所示之生物素化標靶蛋白混合。將混合物於端對端旋轉器上以 4°C 培養 ON 及隨後以 1 ml PBST 沖洗 5 次。最後將經塗膜的微珠以 1 ml 阻斷緩衝液之懸浮液阻斷，以 5 支試管等分，接著收集微珠並移除上清液。

【0130】 如所示藉由添加阻斷庫進行 5 個連續消除步驟(如上述)，阻斷塗覆生物素化激肽釋放酶/前激肽釋放酶(500 nM)或生物素化 hFXI(500 nM)之 Dynabead，並於 r.t.培養 10 min 同時旋轉。將微珠收集至磁道上後，藉由離心使上清液澄清並與塗覆標靶蛋白之阻斷的 Dynabead 混合。於端對端旋轉器中培養 30 min 後，將樣本以阻斷緩衝液清洗 3 次，界，接著以 PBST 清洗 9 次。然後將一半含有富集噬菌體的再懸浮微珠用於感染成倍生長中的大腸桿菌 TG1 (來自 Stratagene)供製備用於下一輪選擇之新的噬菌體儲液，根據表 2-6 中所述的策略。更詳細地，將 6 ml 的 TG1-培養物以 500 μ l 的 dynabead/噬菌體懸浮液以 37°C 無震盪下感染 30

min。之後，取等份供輸出滴定。將剩餘的培養物以 5000 rpm 離心 15 min 並將生成的團塊再懸浮於 2 ml 2xYT 中並置入洋菜盤上(2xYT, 100 μ g/ml 安比西林(ampicillin), 2%葡萄糖)。於 37°C 培養至隔夜後，刮下細胞置於 5 ml 2xYT 中並用於接種 20 ml 2xYT 新鮮的培養(100 μ g/ml Amp)以 0.05 之 OD600，並供製備甘油儲液。將新鮮的培養液於 37°C 震盪約 2 h，直到 OD600 0.5 達到 0.8，然後將 5 ml 培養液與 M13 helperphage M123K07(Invitogen 420311)以約 20 的感染複數(MOI)混合。於 37°C 緩慢震盪 30 min 後，加入 30 ml 預加溫的 2xYT (100 μ g/ml 安比西林, 20 μ g/ml 卡那黴素(kanamycin), f.c.)並於 30°C 震盪培養。隔天早上，以 6000 rpm 離心收取上清液並藉由以 Steriflip(0,22 μ m; Milipore SCGP00525)過濾使其澄清。隨後，如上述沉澱噬菌體並再懸浮於 1 ml 阻斷緩衝液(或細胞淘洗緩衝液)供用於下一輪的篩選。將等份用於測定輸入滴度。

酵素-連接之免疫吸附分析(ELISA)：

噬菌體 ELISA：

【0131】 在不同選擇輪次後，就特定結合劑之豐度，藉由 ELISA 於生物素化標靶蛋白上分析噬菌體儲池。簡言之，將甘油儲液之等份於 37°C 置入 2xYT (100 mg/ml 安比西林, 1%葡萄糖)ON。選取單一菌落置入含 100 μ l 培養基(2xYT, 100 μ g/ml 安比西林, 1%葡萄糖)的 MTP 孔槽中並於 37°C 震盪至隔夜。藉由將 10 μ l 的隔夜培養物加至含輔助噬菌體 M123K07 (Invitogen 420311)之 190 μ l 新鮮培養基(2xYT 添加 100 μ g/ml 安比西林)進行噬菌體表現並以 200 rpm 和 37°C 在 96-孔 MTP 中培養，直到達到~0.5 之 OD600。

【0132】 將預先塗上鏈黴親和素(Pierce, 15500)之 96-孔 ELISA-盤

以 1µg/ml 生物素化標靶蛋白塗覆於 4°C 至隔夜。隔天將測定盤以 PBST 清洗 7 次，以阻斷試劑處理並再次以 PBST 清洗 3 次。在此期間，將 ON 噬菌體培養物與 100 µl 阻斷緩衝液混合。將 100 µl 的阻斷噬菌體轉置於各孔並於 r.t.培養 1 h。以 PBST 清洗 7 次後，加入與 HRP 偶合之抗 M13 抗體(GE Healthcare, 27-9421-01；1：2500 稀釋於 PBST 中)，於 r.t.培養 1 h 並再次將孔槽清洗 7 次。藉由加入 100 µl TMB(Invitrogen, 2023)展開顏色反應，及在加入 100 µl H₂SO₄(Merck, 1120801000)後 5-15 min，停止。於盤式判讀儀(Tecan)中以 450 nM 記錄比色反應。

表 7：Fab/噬菌體 ELISA 中不同策略之儲池的命中率：數字分別係指人類/兔/二種標靶(交叉反應性)之命中率%；n.a.：不適用。

	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	V
第 2 輪	3/1/0	1/0/0	6/5/4	0/1/0	1/1/0	1/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
第 3 輪	77/20/18	22/18/16	80/30/31	41/28/32	35/8/3	11/18/9	35/3/0	10/13/10	13/23/9
第 4 輪	n.a.	74/72/63	n.a.	80/84/67	n.a.	42/72/34	n.a.	86/90/73	65/70/53

藉由 sFab 篩選之 GenIII-移除再選殖 sFab

【0133】 對於產生可溶性 Fab 片段(sFabs)，係將從第 2、3 和 4 輪選擇之質粒 DNA 分離並以限制酶 MluI(New England Biolabs, R0198L)根據供應商說明進行消化。為了移除含基因 III 之片段，係將載體以明膠萃取並以 NdeI (New England Biolabs, R0111S)進行殺-切。EtOH-沉澱後，將

產生的片段再結紮並使用標準方法將建構轉變為化學上能勝任的大腸桿菌 Top10。

實例 2：抗凝血因子 XI 抗體及/或抗凝血因子 XIa 抗體

【0134】 本發明之抗體、抗原-結合抗體片段及抗體和片段之變體係由輕鏈可變區和重鏈可變區所組成。涵蓋在本發明中之抗體或抗原-結合片段之變體為其中保持抗體或抗原-結合抗體片段對凝血因子 XI 及/或凝血因子 XIa 之結合活性的分子。

【0135】 本發明係提供抗體或抗原-結合片段

-據此可變重鏈和輕鏈區之胺基酸序列有至少 60%，更佳的 70%，更佳的 80%或 90%，或甚至更佳的 95 %與 SEQ ID NO：1 之 DNA 序列和 SEQ ID NO：19 之可變輕鏈區的胺基酸序列相同，及與 SEQ ID NO：2 之 DNA 序列和 20 之可變重鏈區的胺基酸序列相同，或

-據此就這些抗體的成熟形式，可變重鏈和輕鏈區之胺基酸序有至少 60%，更佳的 70%，更佳的 80%或 90%，或甚至更佳的 95 %與其相同

-藉此 CDR 的胺基酸序列有至少 60%，更佳的 70%，更佳的 80%，更佳的 90%，或甚至更佳的 95%與 SEQ ID NO：3、4 和 5 之 DNA 序列和 SEQ ID NO：21、22 和 23 之可變重鏈區的胺基酸序列相同，及與 SEQ ID NO：6、7 和 8 之 DNA 序列，SEQ ID NO：24、25 和 26 之可變輕鏈區的胺基酸序列相同。

【0136】 本發明進一步係提供抗體或抗原-結合片段

-據此可變重鏈和輕鏈區之胺基酸序列有至少 60%，更佳的 70%，更佳的 80%或 90%，甚至更佳的 95%與 SEQ ID NO：9 之 DNA 序列和 SEQ ID NO：

27 之可變輕鏈的胺基酸序列相同及，與 SEQ ID NO：2 之 DNA 序列，和 20 之可變重鏈區的胺基酸序列相同，或 r

-據此就這些抗體的成熟形式，可變重鏈和輕鏈區之胺基酸序有至少 60%，最佳的 70%，最佳的 80%或 90%，或甚至最佳的 95 % 與其相同

-藉此 CDR 的胺基酸序列有至少 60%，最佳的 70%，最佳的 80%，最佳的 90%，或甚至最佳的 95%與 SEQ ID NO：10 之 DNA 序列和 SEQ ID NO：28 之可變輕鏈區的胺基酸序列相同。

【0137】 本發明係提亦供抗體或抗原-結合片段

-據此可變重鏈和輕鏈區之胺基酸序列有至少 60%，最佳的 70%，最佳的 80%或 90%，或甚至最佳的 95 %與 SEQ ID NO：11 之 DNA 序列和 SEQ ID NO：29 之可變輕鏈區的胺基酸序列相同及，與 SEQ ID NO：12 之 DNA 序列和 30 之可變重鏈區的胺基酸序列相同，或

-據此就這些抗體的成熟形式，可變重鏈和輕鏈區之胺基酸序有至少 60%，最佳的 70%，最佳的 80%或 90%，或甚至最佳的 95 %與其相同

-藉此 CDR 的胺基酸序列有至少 60%，最佳的 70%，最佳的 80%，最佳的 90%，或甚至最佳的 95 %與 SEQ ID NO：13、14 和 15 之 DNA 序列及 SEQ ID NO：31、32 和 33 之可變重鏈區的胺基酸序列相同，及與 SEQ ID NO：16、17 和 18 之 DNA 序列，SEQ ID NO：34、35 和 36 之可變輕鏈區的胺基酸序列相同。

實例 3：使用活化部份凝血激酶時間(aPTT)分析測定抗凝血活性

【0138】 抗體 076D-M007-H04、076D-M007-H04-CDRL3-N110D 和 076D-M028-H17 之抗凝血活性係使用活化部份凝血激酶時間(aPTT)分析來試驗。

【0139】 使人類和兔子血漿中 aPTT 加倍所需的濃度之數值係提供於表 8 中：

表 8：使人類和兔子血漿之 aPTT 加倍所需的抗體濃度

	2xaPTT 人類[μM]	2xaPTT 兔子[μM]
076D-M028-H17	0,3	0,003
M076D-M007-H04	0,9	0,178
076D-M007-H04-CDRL3-N110D	0,3	0,063

表 9：顯示本發明抗體之實例和序列

說明	SEQ ID NO	種類	序列
H04-VI	1	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC GAACAGCTTTCGGGTGACCTTTGGCGGGCGGCACC AAAGTGGAAATTAAA
H04-Vh	2	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCAT GGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGG CAGCACCGTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC



			TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGAATTTGAAA ACGCGTATCATTATTATTATTATGGCATGGATGTGT GGGGCCAGGGCACCAACCGTGACCGTGAGCAGC
M009-G0 2-VI	38	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCGCGCGAGCGGCGATATTGGCAACGCGCTGGGC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGCGC CTGCTGATTAGCGATGCGAGCACCTGCAGAGCG GCGTGCCGCTGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGG CACCGAATTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATTTTGCGACCTATTATTGCCTGCAGGG CTATAACTATCCGCGCACCTTTGGCCAGGGCACCA AAACTGGAAATTCGC
G16-Vh	39	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCTGGTATCCGAT GCAGTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTAGCAGCAGCGGCGG CGGCACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGATTGGGGCT ATAGCAACTATGTGATGGATCTGGGCCTGGATTAT TGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGC

G16-VI	40	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCCGGCGACCCTGA GCCTGAGCGCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCT GCCGCGCGAGCCAGACCGTGAGCAGCAGCCTGG CGTGGTATCAGCATAAACCGGGGCCAGGCGCCGCG CCTGCTGATTTATGAAACCAGCAACCGCGCGACC GGCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGGA ACCGGAAGATTTTGCGGTGTATTATTGCCAGCATC GCAGCAACTGGCCGCCGACCTTTGGCCCCGGGCA CCAAAGTGGATATTAAA
G11-Vh	41	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCACCTATAGCAT GGGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTAGCCCCGAGCGGCGG CGATACCGATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGAACGCACC ATGGTGCGCGATCCGCGCTATTATGGCATGGATGT GTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAG C
G11-VI	42	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCCGGCGACCCTGA GCCTGAGCCCCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCT GCCGCGCGAGCCAGAGCGTGAGCAGCTATCTGGC GTGGTATCAGCAGCGCCTGGGCCAGAGCCCCGCGC CTGCTGATTTATGATGCGAGCAGCCGCGCGACCG GCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGG CACCGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGC



			CGGAAGATTTTGGCGACCTATTATTGCCAGCAGAG CTATAGCAACCTGGTGACCTTTGGCCAGGGCACC CGCCTGGAAATTAAA
M014-G0 2-Vh	43	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCTGTATTATAT GAAATGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTAGCCCCGAGCGGCGG CTTTACCAGCTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGAATTTGAAA ACGCGTATCATTATTATTATTATGGCATGGATGTGT GGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC
M014-G0 2-VI	44	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCGCGCGAGCCAGGATATTAACATTTGGCTGGCG TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTAGCGCGGCGAGCACCGTGACAGAGCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCCTGACCATTAACACCCTGCAG CCGGATGATTTTGGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC GGCGAGCTTTCCGCTGACCTTTGGCGGCGGCACC AAAGTGGAAATGAAA

M013-J04 -Vh	45	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCACCTATAGCAT GGGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTAGCCCCGAGCGGCGG CGATACCGATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGAACGCACC ATGGTGCGCGATCCGCGCTATTATGGCATGGATGT GTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGACCGTGAGCAG C
M013-J04 -VI	46	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGA GCCTGAGCCCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCT GCCGCGCGAGCCAGAGCGTGAGCAGCTATCTGGC GTGGTATCAGCAGCGCCTGGGCCAGAGCCCGCGC CTGCTGATTTATGATGCGAGCAGCCGCGCGACCG GCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGG CACCGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGC CGAAAGATTTTGCAGACCTATTATTGCCAGCAGAG CTATAGCAACCTGGTGACCTTTGGCCAGGGCACCC CGCCTGGAAATTAAA



A10-Vh	47	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCTGGTATCCGAT GCAGTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTAGCAGCAGCGGCGG CGGCACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGATTGGGGCT ATAGCAACTATGTGATGGATCTGGGCCTGGATTAT TGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC
A10-VI	48	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGA GCCTGAGCGCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCT GCCGCGCGAGCCAGACCGTGAGCAGCAGCCTGG CGTGGTATCAGCATAAACC GGCCAGGCGCCGCG CCTGCTGATTTATGAAACCAGCAACCGCGCGACC GGCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGGA ACCGGAAGATTTTGCGGTGTATTATTGCCAGCATC GCAGCAACTGGCCGCCGACCTTTGGCCCGGGCA CCAAAGTGGATATTAAA
M10-Vh	49	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCTGGTATCCGAT GCAGTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTAGCAGCAGCGGCGG CGGCACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA

			TACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGATTGGGGCT ATAGCAACTATGTGATGGATCTGGGCCTGGATTAT TGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGC
M10-VI	50	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGA GCCTGAGCGCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCT GCCGCGCGAGCCAGACCGTGAGCAGCAGCCTGG CGTGGTATCAGCATAAACCGGGCCAGGCGCCGCG CCTGCTGATTTATGAAACCAGCAACCGCGCGACC GGCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGGA ACCGGAAGATTTTGCGGTGTATTATTGCCAGCATC GCAGCAACTGGCCGCCGACCTTTGGCCCGGGCA CCAAAGTGGATATTAAA
H15-Vh	51	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCACCTATAGCAT GGGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTAGCCCGAGCGGCGG CGATACCGATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGAACGCACC ATGGTGCGCGATCCGCGCTATTATGGCATGGATGT GTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGACCGTGAGCAG C

H15-VI	52	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCCGGCGACCCTGA GCCTGAGCCCCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCT GCCGCGCGAGCCAGAGCGTGAGCAGCTATCTGGC GTGGTATCAGCAGCGCCTGGGCCAGAGCCCCGCGC CTGCTGATTTATGATGCGAGCAGCCGCGCGACCG GCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGG CACCGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGC CGGAAGATTTTGCAGACCTATTATTGCCAGCAGAG CTATAGCAACCTGGTGACCTTTGGCCAGGGCACC CGCCTGGAAATTAAA
F11-Vh	53	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCAACTATATGAT GACCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTTATCCGAGCGGCGGC TTTACCCAGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCT TTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCT GTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGAT ACCGCGACCTATTATTGCGCGCGCGATGCGAGCG ATGTGTGGCTGCGCTTTCGCGGGCGGCGGCGCGTT TGATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTG AGCAGC
F11-VI	54	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGACCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGGCGATTACCTG CCGCGCGAGCCAGAGCATTGATACCTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG

			CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTT TGATGATCTGCCGCTGACCTTTGGCCCGGGCACC CGCGTGGATATTAAA
K12-Vh	55	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCGCTATATTAT GCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTAGCCCCGAGCGGCGG CCTGACCAGCTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGAATTTGAAA ACGCGTATCATTATTATTATTATGGCATGGATGTGT GGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC
K12-VI	56	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCGCGCGAGCGGCGATATTGGCAACGCGCTGGGC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGCGC CTGCTGATTAGCGATGCGAGCACCTGCAGAGCG GCGTGCCGCTGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGG CACCGAATTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATTTTGCAGCTATTATTGCCTGCAGGG CTATAACTATCCGCGCACCTTTGGCCAGGGCACC AAACTGGAAATTTCGC

O15-Vh	57	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCGCTATATTAT GCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTAGCCCGAGCGGCGG CCTGACCAGCTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGAATTTGAAA ACGCGTATCATTATTATTATTATGGCATGGATGTGT GGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC
O15-VI	58	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCGCGCGAGCGGCGATATTGGCAACGCGCTGGGC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGCGC CTGCTGATTAGCGATGCGAGCACCTGCAGAGCG GCGTGCCGCTGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGG CACCGAATTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATTTTGCGACCTATTATTGCCTGCAGGG CTATAACTATCCGCGCACCTTTGGCCAGGGCACC AAACTGGAAATTTCGC
A08-Vh	59	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCGAATATGGCAT GATTTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCTTTATTAGCCCGAGCGGCGGC ACCACCTTTTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCT TTACCATTAGCCGCGATAACTTTAAAAACACCCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGATA

			CCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGGCGGCGGCAA CTGGAACCATCGCCGCGCGCTGAACGATGCGTTT GATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGA GCAGC
A08-VI	60	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCATTACCATTACCTG CCGCGCGAGCCAGGCGATTTCGCGATGATTTTGGC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGCGGCGAGCAGCCTGCAGAGCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCA GCCGGAAGATTTTGCAGACCTATTATTGCCAGCAG AGCTATAGCACCCCGCTGACCTTTGGCGGCGGCA CCAAAGTGGAATTAAA
E12-Vh	61	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCACCTATAGCAT GGGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTAGCCCGAGCGGCGG CGATACCGATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGAACGCACC ATGGTGCGCGATCCGCGCTATTATGGCATGGATGT GTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAG C



E12-VI	62	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGA GCCTGAGCCCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCT GCCGCGGAGCCAGAGCGTGAGCAGCTATCTGGC GTGGTATCAGCAGCGCCTGGGCCAGAGCCCGCGC CTGCTGATTTATGATGCGAGCAGCCGCGCGACCG GCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGG CACCGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGC CGGAAGATTTTTCGACCTATTATTGCCAGCAGAG CTATAGCAACCTGGTGACCTTTGGCCAGGGCACC CGCCTGGAAATTAAA
Y111W-V h	63	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCAT GGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGG CAGCACCGTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCACCCGCGGCGGCCCGT ATTATTATTGGGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGAGCAGC
Y111W-VI	64	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC

			GAACAGCTTTCCGGTGACCTTTGGCGGCGGCACC AAAGTGGAAATTAAA
N110D-S1 11N-Vh	65	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCAT GGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGG CAGCACCGTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCCG TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCACCCGCGGCGGCCCCGT ATTATTATTATGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGAGCAGC
N110D-S1 11N-VI	66	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC GGATAACCTGCCGGTGACCTTTGGCGGCGGCACC AAAGTGGAAATTAAA

Y109W-V h	67	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCAT GGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGG CAGCACCGTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCACCCGCGGCGGCCCGT ATTGGTATTATGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGAGCAGC
Y109W-V l	68	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC GAACAGCTTTCCGGTGACCTTTGGCGGCGGCACC AAAGTGGAATTAAA
Y110S-Vh	69	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCAT GGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGG CAGCACCGTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA

			TACCGCGGTGTATTATTGCACCCGCGGCGGCCCGT ATTATAGCTATGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGAGCAGC
Y110S-VI	70	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC GAACAGCTTTCGGTGACCTTTGGCGGCGGCACC AAAGTGGAATTTAAA
S111N-F1 12L-Vh	71	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCAT GGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGG CAGCACCGTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCACCCGCGGCGGCCCGT ATTATTATTATGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGAGCAGC

S111N-F1 12L-VI	72	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC GAACAACCTGCCGGTGACCTTTGGCGGCGGCAC CAAAGTGGAATTA
P107G-Vh	73	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCAT GGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGG CAGCACCGTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCACCCGCGGCGGCGGCT ATTATTATTATGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGAGCAGC
P107G-VI	74	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC

			GAACAGCTTTCCGGTGACCTTTGGCGGCGGCACC AAAGTGGAAATTAAA
Y110R-Vh	75	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCAT GGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGG CAGCACCGTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCACCCGCGGCGGCCCGT ATTATCGCTATGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGAGCAGC
Y110R-VI	76	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC GAACAGCTTTCCGGTGACCTTTGGCGGCGGCACC AAAGTGGAAATTAAA

Y110W-V h	77	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCAT GGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGG CAGCACCGTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCACCCGCGGCGGCCCGT ATTATTGGTATGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGAGCAGC
Y110W-VI	78	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC GAACAGCTTTCCGGTGACCTTTGGCGGCGGCACC AAAGTGGAATTAAA
Y110N-V h	79	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCAT GGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGG CAGCACCGTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA

			TACCGCGGTGTATTATTGCACCCGCGGCGGCCCGT ATTATAACTATGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGAGCAGC
Y110N-VI	80	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC GAACAGCTTTCGGGTGACCTTTGGCGGCGGCACC AAAGTGGAATTAAA
Y111Q-Vh	81	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCAT GGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGG CAGCACCGTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCACCCGCGGCGGCCCGT ATTATTATCAGGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGAGCAGC



Y111Q-VI	82	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC GAACAGCTTTCCGGTGACCTTTGGCGGGCGGCACC AAAGTGGAATTTAAA
Y111K-Vh	83	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCAT GGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGG CAGCACCGTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCACCCGCGGGCGGCCCGT ATTATTATAAAGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGAGCAGC
Y111K-VI	84	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC

			GAACAGCTTTCCGGTGACCTTTGGCGGCGGCACC AAAGTGGAAATTAAA
Y111V-Vh	85	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCAT GGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGG CAGCACCGTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCACCCGCGGCGGCCCGT ATTATTATGTGGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGAGCAGC
Y111V-VI	86	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC GAACAGCTTTCCGGTGACCTTTGGCGGCGGCACC AAAGTGGAAATTAAA

Y110A-V h	87	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCAT GGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGG CAGCACCGTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCACCCGCGGCGGCCCGT ATTATGCGTATGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGAGCAGC
Y110A-VI	88	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC GAACAGCTTTCCGGTGACCTTTGGCGGCGGCACC AAAGTGGAAATTAAA
M001-G1 6-Vh	89	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCACCTATTGGAT GACCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTTGGAGCAGCGGCGG CTGGACCCTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA

			TACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGAAGTGGGC GCGGCGGGCTTTGCGTTTGATATTTGGGGCCAGG GCACCATGGTGACCGTGAGCAGC
M001-G1 6-VI	90	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGAG CAGCAGCACCCCGCTGACCTTTGGCGGCGGCACC AAAATGGAAATTAAA
M001-J11- Vh	91	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCACCTATGAAAT GAACTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCTGGATTGGCCCGAGCGGCGG CTTTACCTTTTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCT TTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCT GTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGAT ACCGCGGTGTATTATTGCGCGAAAGATAAAGCGG TGGCGGGCATGGGCGAAGCGTTTGATATTTGGGG CCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGC



M001-J11-VI	92	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCATTTATCTGAACT GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAAC TGCTGATTTATGATGCGAGCAACGTGGAAACCGG CGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGG CACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAGC CGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTTT TATAACCTGCCGCTGACCTTTGGCGGCGGCACCA AAGTGGAATTAAA
M028-H1 7-Vh	93	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAAT GGCGTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTGTGCCGAGCGGCGG CTGGACCCTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGACCTGGGGCGATA GCTGGGGCTTTGATTTTGGGGCCAGGGCACCT GGTGACCGTGAGCAGC
M028-H1 7-VI	94	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCGCGCGAGCCAGGGCATTAGCAGCTGGCTGGCG TGGTATCAGCAGCGCCCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCACCTGCAGAGCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCCTGACCATTAACAGCCTGCA GCCGGAACCTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAG

			GCGGATAGCTTTCCGATTGCGTTTGGCCAGGGCA CCCGCCTGGAAATTAAA
M067-F04 -Vh	95	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCCGTATGATAT GTATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTG GAATGGGTGAGCTATATTTGGAGCAGCGGCGGCA TTACCCAGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTT ACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCTGT ATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGATAC CGCGGTGTATTATTGCGCGCGCCATGCGAGCTATT ATGATAGCAGCGGCCGCCCCGGATGCGTTTGATATT TGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGC
M067-F04 -VI	96	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCGCGCGAGCCAGAGCATTAGCAGCTATGTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAC CTGCTGATTTATGCGGCGAGCAGCCTGGAAAGCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCA GCCGGAAGATTTTGCAGACCTATTATTGCCAGCAG AGCTATAGCACCCCGTATACCTTTGGCCAGGGCAC CAAACCTGGATATTAAA

M067-C04 -Vh	97	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCATTATAGCAT GCAGTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTAGCCCCGAGCGGCGG CTATACCATGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCT TTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCT GTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGAT ACCGCGATGTATTATTGCGCGCGCGAAAAAGCGA GCGATCTGAGCGGCACCTATAGCGAAGCGCTGGA TTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGC AGC
M067-C04 -VI	98	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTGATTATTATCTGAACT GGTATCAGCAGCAGCCGGGCAAAGCGCCGCAGC TGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCGG CGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGG CACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCATC CGGAAGATTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTAT CATACCCTGCCGCCGCTGACCTTTGGCGGCGGCA CCAAAGTGGATATTA
M071-F17 -Vh	99	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCCGTATTGGAT GCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTTATAGCAGCGGCGGC TGGACCGATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCT TTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCT

			GTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGAT ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGAAGGCGTGG CGGGCACCAACGATGCGTTTGATATTTGGGGCCA GGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGC
M071-F17 -VI	100	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGCTGAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCGCGCGAGCCAGAGCATTAGCAGCTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGCGGCGAGCAGCCTGCAGAGCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCA GCCGGAAGATTTTGCAGACCTATTATTGCCAGCAG AGCTATAGCACCCCGCCGTGGACCTTTGGCCAGG GCACCAAAGTGGAATTTAAA
H17-R47 K-Vh	101	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAAT GGCGTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTGTGCCGAGCGGCGG CTGGACCCTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGACCTGGGGCGATA GCTGGGGCTTTGATTTTGGGGCCAGGGCACCCCT GGTGACCGTGAGCAGC

H17-R47 K-VI	102	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCGCGCGAGCCAGGGCATTAGCAGCTGGCTGGCG TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCACCTGCAGAGCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCCTGACCATTAACAGCCTGCA GCCGGA AAACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAG GCGGATAGCTTTCCGATTGCGTTTGGCCAGGGCA CCCGCCTGGAAATTA
H17-T69S -Vh	103	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAAT GGCGTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTGTGCCGAGCGGCGG CTGGACCCTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGACCTGGGGCGATA GCTGGGGCTTTGATTTTGGGGCCAGGGCACCT GGTGACCGTGAGCAGC
H17-T69S -VI	104	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCGCGCGAGCCAGGGCATTAGCAGCTGGCTGGCG TGGTATCAGCAGCGCCCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAGCCTGCAGAGCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCCTGACCATTAACAGCCTGCA GCCGGA AAACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAG

			GCGGATAGCTTTCCGATTGCGTTTGGCCAGGGCA CCCGCCTGGAAATTAAA
H17-N100 D-Vh	105	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAAT GGCGTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTGTGCCGAGCGGCGG CTGGACCCTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGACCTGGGGCGATA GCTGGGGCTTTGATTTTGGGGCCAGGGCACCTT GGTGACCGTGAGCAGC
H17-N100 D-VI	106	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCGCGCGAGCCAGGGCATTAGCAGCTGGCTGGCG TGGTATCAGCAGCGCCCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGACCCTGCAGAGCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCCTGACCATTAAACAGCCTGCA GCCGGAAGATTTTGCAGACCTATTATTGCCAGCAG GCGGATAGCTTTCCGATTGCGTTTGGCCAGGGCA CCCGCCTGGAAATTAAA

H17-A115 T-Vh	107	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAAT GGCGTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTGTGCCGAGCGGCGG CTGGACCCTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGACCTGGGGCGATA GCTGGGGCTTTGATTTTGGGGCCAGGGCACCT GGTGACCGTGAGCAGC
H17-A115 T-VI	108	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATACCTG CCGCGCGAGCCAGGGCATTAGCAGCTGGCTGGCG TGGTATCAGCAGCGCCCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCACCTGCAGAGCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCCTGACCATTAACAGCCTGCA GCCGGAAGAACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAG GCGGATAGCTTTCCGATTACCTTTGGCCAGGGCA CCCGCCTGGAAATTAAA
H17-R47 K-Vh	109	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAAT GGCGTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTGTGCCGAGCGGCGG CTGGACCCTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA

			TACCGCGGTGTATTATTGCGCGACCTGGGGCGATA GCTGGGGCTTTGATTTTTGGGGCCAGGGCACCTT GGTGACCGTGAGCAGC
H17-R47 K-VI	110	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCGCGCGAGCCAGGGCATTAGCAGCTGGCTGGCG TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCACCTGCAGAGCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCCTGACCATTAAACAGCCTGCA GCCGGAAGATTTTTCGACCTATTATTGCCAGCAG GCGGATAGCTTCCGATTGCGTTTGGCCAGGGCA CCCGCCTGGAAATTAAA
M009-G0 2-Vh	111	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYIMH WVRQAPGKGLEWVSSISPSGGLTSYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREFENAYH YYYYGMDVWGQGTTVTVSS
M009-G0 2-VI	112	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGDIGNALGWY QQKPGKAPRLLISDASTLQSGVPLRFSGSGSGTEFTL TISSLQPEDFATYYCLQGYNYPRTFGQGTKLEIR
G16-Vh	113	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYPMQ WVRQAPGKGLEWVSGISSSGGGTYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWGYSN YVMDLGLDYWGQGLTVTVSS

G16-VI	114	PRT	DIQMTQSPATLSLSAGERATLSCRASQTVSSSLAWY QHKPGQAPRLLIYETSNRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQHRSNWPPTFGPGTKVDIK
G11-Vh	115	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMG WVRQAPGKGLEWVSSISPSGGDTDYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERTMVR DPRYYGMDVWGQGTTVTVSS
G11-VI	116	PRT	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQRLGQSPRLLIYDASSRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSYSNLVTFGQGTRLEIK
M014-G0 2-Vh	117	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSLYYMK WVRQAPGKGLEWVSSISPSGGFTSYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREFENAYH YYYYGMDVWGQGTTVTVSS
M014-G0 2-VI	118	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQDINIWLAWY QQKPGKAPKLLISAASTVQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTINTLQPDDFATYYCQQAASFPLTFGGGTVKEMK
M013-J04 -Vh	119	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMG WVRQAPGKGLEWVSSISPSGGDTDYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERTMVR DPRYYGMDVWGQGTTVTVSS
M013-J04 -VI	120	PRT	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQRLGQSPRLLIYDASSRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLQPKDFATYYCQQSYSNLVTFGQGTRLEIK
A10-Vh	121	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYPMQ WVRQAPGKGLEWVSGISSSGGGTYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWGYSN YVMDLGLDYWGQGTLLTVSS

A10-VI	122	PRT	DIQMTQSPATLSLSAGERATLSCRASQTVSSSLAWY QHKPGQAPRLLIYETSNRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQHRSNWPPTFGPGTKVDIK
M10-Vh	123	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYPMQ WVRQAPGKGLEWVSGISSSGGGTTYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWGYSN YVMDLGLDYWGQGTLVTVSS
M10-VI	124	PRT	DIQMTQSPATLSLSAGERATLSCRASQTVSSSLAWY QHKPGQAPRLLIYETSNRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQHRSNWPPTFGPGTKVDIK
H15-Vh	125	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMG WVRQAPGKGLEWVSSISPSGGDDTDYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERTMVR DPRYYGMDVWGQGTTVTVSS
H15-VI	126	PRT	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQLRGQSPRLLIYDASSRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSYSNLVTFGQGTRLEIK
F11-Vh	127	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYMMT WVRQAPGKGLEWVSGIYPSGGFTQYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCARDASDVW LRFRGGGAFDIWGQGTMTVTVSS
F11-VI	128	PRT	DIQMTQSPTSLASVGDRAITCRASQSIDTYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDATYYCQQFDDLPLTFGPGTRVDIK
K12-Vh	129	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYIMH WVRQAPGKGLEWVSSISPSGGTLYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREFENAYH YYYYGMDVWGQGTTVTVSS

K12-VI	130	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASGDIGNALGWY QKPGKAPRLLISDASTLQSGVPLRFSGSGSGTEFTL TISSLQPEDFATYYCLQGYNYPRTFGQGKLEIR
O15-Vh	131	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYIMH WVRQAPGKGLEWVSSISPSGGTTSYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREFENAYH YYYYGMDVWGQGTTVTVSS
O15-VI	132	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASGDIGNALGWY QKPGKAPRLLISDASTLQSGVPLRFSGSGSGTEFTL TISSLQPEDFATYYCLQGYNYPRTFGQGKLEIR
A08-Vh	133	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEYGMI WVRQAPGKGLEWVSFISPSGGTTFYADSVKGRFTIS RDNFKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGNWN HRRALNDAFDIWGQGTMTVTVSS
A08-VI	134	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQAIRDDFGWY QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGKVEIK
E12-Vh	135	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMG WVRQAPGKGLEWVSSISPSGGDTDYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERTMVR DPRYYGMDVWGQGTTVTVSS
E12-VI	136	PRT	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQRLGQSPRLLIYDASSRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSYSNLVTFGQGTRLEIK
Y111W-V h	137	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMD WVRQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYY WGMDVWGQGTTVTVSS

Y111W-VI	138	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDATYYCQQANSFPVTFGGGKVEIK
N110D-S1 11N-Vh	139	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGM WVRQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYY YGMVWVGQGTTVTVSS
N110D-S1 11N-VI	140	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDATYYCQQADNLPVTFGGGKVEIK
Y109W-V h	141	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGM WVRQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYWY YGMVWVGQGTTVTVSS
Y109W-V l	142	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDATYYCQQANSFPVTFGGGKVEIK
Y110S-Vh	143	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGM WVRQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYSY GMDVWVGQGTTVTVSS
Y110S-VI	144	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDATYYCQQANSFPVTFGGGKVEIK
S111N-F1 12L-Vh	145	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGM WVRQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYY YGMVWVGQGTTVTVSS

S111N-FI 12L-VI	146	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQANNLPVTFGGGKVEIK
P107G-Vh	147	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGM WVRQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGGYYY YGMDVWGQGTTVTVSS
P107G-VI	148	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQANSFPVTFGGGKVEIK
Y110R-Vh	149	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGM WVRQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYR YGMDVWGQGTTVTVSS
Y110R-VI	150	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQANSFPVTFGGGKVEIK
Y110W-V h	151	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGM WVRQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYW YGMDVWGQGTTVTVSS
Y110W-VI	152	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQANSFPVTFGGGKVEIK
Y110N-V h	153	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGM WVRQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYN YGMDVWGQGTTVTVSS

Y110N-VI	154	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
Y111Q-Vh	155	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMD WVRQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYY QGMDVWGQGTTVTVSS
Y111Q-VI	156	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
Y111K-Vh	157	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMD WVRQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYY KGMDVWGQGTTVTVSS
Y111K-VI	158	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
Y111V-Vh	159	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMD WVRQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYY VGMDVWGQGTTVTVSS
Y111V-VI	160	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
Y110A-V h	161	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMD WVRQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYAY GMDVWGQGTTVTVSS

Y110A-VI	162	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDATYYCQQANSFPVTFGGGKVEIK
M001-G1 6-Vh	163	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYWMT WVRQAPGKGLEWVSSIWSSGGWTLYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVGAAG FAFDIWGQGMVTVSS
M001-G1 6-VI	164	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDATYYCQQSSSTPLTFGGGKMEIK
M001-J11- Vh	165	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYEMN WVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGFTFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDKAVAG MGEAFDIWGQGMVTVSS
M001-J11- VI	166	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDISIYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDATYYCQQFYNLPLTFGGGKVEIK
M028-H1 7-Vh	167	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYEMA WVRQAPGKGLEWVSSIVPSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATWGDSWG FDFWGQGLTVTVSS
M028-H1 7-VI	168	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWY QQRPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTINSLQPENFATYYCQQADSFPIAFGQGRLEIK
M067-F04 -Vh	169	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSPYDMY WVRQAPGKGLEWVSYIWSSGGITQYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHASYYD SSGRPDAFDIWGQGMVTVSS

M067-F04 -VI	170	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYVNWY QQKPGKAPNLLIYAASSLESQVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKLDIK
M067-C04 -Vh	171	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYSMQ WVRQAPGKGLEWVSSISPSGGYTMYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCAREKASDL SGTYSEALDYWGQGTLVTVSS
M067-C04 -VI	172	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIDYYLNWY QQQPGKAPQLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLHPEDFATYYCQQYHTLPPLTFGGGKVDIK
M071-F17 -Vh	173	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSPYWMH WVRQAPGKGLEWVSSIYSSGGWTDYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGVAGT NDAFDIWGQGTMTVTVSS
M071-F17 -VI	174	PRT	DIQMTQSPLSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPWTFGQGTKVEI
H17-R47 K-Vh	175	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYEMA WVRQAPGKGLEWVSSIVPSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATWGDSWG FDFWGQGTTLVTVSS
H17-R47 K-VI	176	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTINSLQPENFATYYCQQADSFPIAFGQGTRLEIK
H17-T69S -Vh	177	PRT	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYEMA WVRQAPGKGLEWVSSIVPSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATWGDSWG FDFWGQGTTLVTVSS

H17-T69S -VI	178	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWY QQRPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTINSLQPENFATYYCQQADSFPIAFGQGTRLEIK
H17-N100 D-Vh	179	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYEMA WVRQAPGKGLEWVSSIVPSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATWGDSWG FDFWGQGTLVTVSS
H17-N100 D-VI	180	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWY QQRPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTINSLQPEDFATYYCQQADSFPIAFGQGTRLEIK
H17-A115 T-Vh	181	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYEMA WVRQAPGKGLEWVSSIVPSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATWGDSWG FDFWGQGTLVTVSS
H17-A115 T-VI	182	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWY QQRPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTINSLQPENFATYYCQQADSFPIAFGQGTRLEIK
H17-R47 K-Vh	183	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYEMA WVRQAPGKGLEWVSSIVPSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATWGDSWG FDFWGQGTLVTVSS
H17-R47 K-VI	184	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTINSLQPEDFATYYCQQADSFPIAFGQGTRLEIK

實例 4：測定 FXIa 抗體之抗-凝集活性

【0140】 就於流動條件下測量血小板活化，係將載玻片 (Menzel-Gläser SUPERFROST 76 x 26 mm；Gerhard Menzel GmbH, 5

Braunschweig, Germany)塗覆上膠原蛋白(150 $\mu\text{g/ml}$)於 4°C 至隔夜，接著以 SA (5 mg/ml)阻斷，之後組合置入 Zeiss Axiovert 135 顯微鏡之載物台上。(Carl Zeiss, Göttingen, Germany)。將檸檬酸鹽的全血以 GPRP(最終 3 mM)和媒劑或 FXI 抗體於 37°C 培養 10 min。加入 CaCl_2 (5 mM)後，將血液以 1000 s^{-1} 最初的剪切速率立即灌注於塗覆膠原蛋白的載玻片上 5 min。如上所述灌注全血後，每 1 min 將後室全血收集至檸檬酸鈉(1 : 10 vol/vol)中。前室血液亦同樣取樣並在有或無 TRAP6 作為正性對照(10 $\mu\text{g/ml}$)下處理 5 min。

【0141】 將前室-和後室血液樣本以細胞沖洗液(BD Biosciences, Heidelberg, Germany)稀釋並於 4°C 以抗體培養 20 min。加入冰冷的細胞沖洗液停止抗體反應並將所有的樣本置於冰上直到測量。10000 個單一血小板係以 FITC-接合血小板標記(CD41a 或 CD61a)陽性來測定而特徵光散射模式係以流式細胞儀(FACSCalibur ; BD Biosciences, Heidelberg, Germany)來測定。就 CD62P 表現，單一血小板係以 PE-CD62P 螢光閾值為門控做一個別的散射圖，其係以未標定的對照樣本來查驗。在閾值以上的血小板群族係視為活化的並加以量化。血小板微聚集係以前散射(FSC)和 FITC-螢光之任意閾值來定義。

實例5：FeCl₂引發兔子之血栓和耳朵出血時間

【0142】 以動脈血栓模型測定 076D-M007-H04、076D-M007-H04-CDRL3-N110D和076D-M028-H17之抗血栓活性。以大量靜脈注射投予 076D-M007-H04(0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg)、076D-M007-H04-CDRL3-N110D(0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1mg/kg) 或 076D-M028-H17(0.075 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg)後15分鐘，藉由氯化鐵

等人(1997) Acta Cryst. D53, 240-255)之最初的精修產生 $R1 = 39.4\%$ 和 $R_{free} = 44.1\%$ 。最後，使用 pdb 進入 3IDX 之 L-鏈作為搜尋模型，定位出 H-鏈，及固定最初精修的 H-鏈和 FXIa C500S 溶液的座標。以 COOT (P. Emsley 等人(2010) Acta Cryst. D66 : 486-501)建立之迭代轉及使用 REFMAC5.5 之最大可能精修，完成此模型。數據組和精修統計係概述於表 10。

表 10：Fab 076D-M007-H04：FXIa 複合物之數據組和精修統計

波長	0.91823
解析度(最高層)	33.03-2.70(2.84-2.70)
反射(觀察/獨特)	110602/16132
完整性 ^a	99.8%(99.15%)
I/s ^a	5.16(1.79)
R _{merge} ^{a,b}	0.12(0.43)
空間群族	P2(1)22(1)
單位細胞參數	
<i>a</i>	61.94
<i>b</i>	87.68
<i>c</i>	185.89
R _{cyst} ^c	0.228
R _{free} ^d	0.305
威爾森溫度因子	51.7
RMSD 鍵長度 ^e	0.022
RMSD 鍵角	1.95°
蛋白原子	5044
水和溶劑分子	34

a 括號內的值為高解析層
b $R_{merge} = \sum |I_{hk1} - \langle I_{hk1} \rangle| / \sum I_{hk1}$ ，其中 I_{hk1} 為反射強度， $hk1$ 和 $\langle I_{hk1} \rangle$ 為多次觀察值之平均強度
c $R_{cyst} = \sum |F_{obs} - F_{calc}| / \sum F_{obs}$ ，其中 F_{obs} 和 F_{calc} 分別為觀察和理論結構因子振幅
d 5%試驗組
e RMSD，來自理想立體化學之參數組之均方根誤差

實例 8：以 X-光結構為基礎之表位定位

【0147】 Fab 076D-M007-H04 和 FXIa C500S (圖 17)之複合物每一不對稱單元係結晶為一複合物之複本。測定與 FXIa C500S (表位)接觸之 Fab 076D-M007-H04(補位)的殘基並列於表 Xa 和 Xb 中。以 CCP4 程式 AREAIMOL(P.J. Briggs (2000) CCP4 Newsletter No. 38)分析隱藏的表面且當分別以結合和無結合 Fab 076D-M007-H04 (表 11a)和 FXIa C500S(表 11b)計算時，殘基顯示總面積差。

表11a：與Fab 076D-M007-H04接觸之FXIa殘基

表位：

殘基 Nr	面積差
HIS A 406	-8.30
PRO A 410	-55.30
THR A 411	-60.10
GLN A 412	-2.10
ARG A 413	-35.60
HIS A 414	-4.00
ASN A 450	-12.40
GLN A 451	-26.90
SER A 452	-48.20
ILE A 454	-1.50
LYS A 455	-32.40
ARG A 522	-29.90
LYS A 523	-53.00
LEU A 524	-105.20
ARG A 525	-171.10

ASP A 526	-6.20
LYS A 527	-120.10
ILE A 528	-28.60
GLN A 529	-41.30
ASN A 530	-58.50
THR A 531	-6.30

表 11b：與 FXIa 接觸之 Fab 076D-M007-H04 殘基
補位：

殘基 Nr	面積差
SER L 32	-4.50
ASN L 33	-15.90
TYR L 34	-87.20
TYR L 51	-21.80
ASP L 52	-18.30
ASN L 55	-38.10
THR L 58	-33.50
ALA L 93	-12.50
ASN L 94	-36.80
SER L 95	-11.80
PHE L 96	-41.30
VAL L 98	-0.30
THR H 28	-27.80
GLN H 31	-60.20
TYR H 32	-19.00
GLY H 33	-15.00
ASP H 35	-3.90
GLY H 50	-5.60

ILE H 51	-7.20
GLY H 52	-10.20
PRO H 53	-13.30
SER H 57	-3.00
VAL H 59	-0.70
GLY H 99	-8.80
GLY H 100	-5.50
PRO H 101	-3.10
TYR H 102	-149.50
TYR H 103	-103.50
TYR H 104	-10.20
TYR H 105	-52.10

【0148】 總言之，FXIa C500S 表位係由下列殘基所形成：

HIS A 406、PRO A 410、THR A 411、GLN A 412、ARG A 413、HIS A 414、ASN A 450、GLN A 451、SER A 452、ILE A 454、LYS A 455、ARG A 522、LYS A 523、LEU A 524、ARG A 525、ASP A 526、LYS A 527、ILE A 528、GLN A 529、ASN A 530、THR A 531

【0149】 Fab 076D-M007-H04 作為異位競爭抑制劑。其並未直接阻斷 FXIa 的活性位置但與其相鄰者結合。此相鄰的結合觸發 FXIa 之活性位置的部分重排，阻礙了天然物質與活化的 FXIa 結合(圖 18)。

【0150】 反之，Fab 076D-M007-H04 不會與酶原 FXI 結合。在提出的酶原 FXI 之 x-光結構中(pdb 進入 2F83)各種建構活性位置之環以及 Fab 076D-M007-H04 之表位並非井然有序。特別是，表位區域在 Fab 076D-M007-H04：FXIa C500S 複合物中為建構完全的。

實例 9：以氫/氘-交換質譜為基礎之表位定位



【0151】 由契約研究機構 ExSAR [ExSAR 公司；11 Deer Park Drive, Suite 103；Monmouth Junction, NJ 08852；USA]進行一不同的表位定位分析。在此案例中，FXIa C500S(胺基酸 388–625；購自 Proteros Biostructures)分別和純化的 076D-M007-H04 和 076D-M049-O15 之 Fab 的交互作用，已以不同的氫/氘交換質譜法來分析[瀏覽請參見 Percy AJ, Rey M, Burns KM, Schriemer DC. (2012) Probing protein interactions with hydrogen/deuterium exchange and mass spectrometry-a review. *Anal Chim Acta*. 721:7-21]。就此，大於 10%氘化量之差異係顯示被對應抗原之 Fab 強力保護。介於 5 和 10%之值係顯示結合力弱，低於 5%氘化量之差異係顯示無任何保護。

【0152】 表 12a 和表 12b 係概述分別與 FXIa 接觸的 Fab 076D-M007-H04 和 Fab 076D-M049-O15 之殘基。

表 12a：與 FXIa 接觸之 Fab 076D-M007-H04 殘基

殘基 Nr	平均氬量差(%)
THR 408	5 - 10
SER 409	5 - 10
PRO 410	5 - 10
THR 411	5 - 10
GLN 412	5 - 10
ARG 413	5 - 10
HIS 414	5 - 10
LEU 415	5 - 10
CYS 416	5 - 10
GLY 417	5 - 10
GLY 418	5 - 10
SER 419	5 - 10
ILE 420	5 - 10
ILE 421	5 - 10
GLY 422	5 - 10
ASN 423	5 - 10
GLN 424	5 - 10
VAL 444	> 10
TYR 445	> 10
SER 446	> 10
GLY 447	> 10
ILE 448	> 10
LEU 449	> 10
ASN 450	> 10
GLN 451	> 10
SER 452	> 10
ILE 454	> 10
LYS 455	> 10
THR 517	> 10
GLY 518	> 10
TRP 519	> 10
LYS 523	34
LEU 524	34
ARG 525	34
ASP 526	34
LYS 527	34
ILE 528	34
GLN 529	34
ASN 530	34
THR 531	34
LEU 532	34
GLN 533	34

表 12b：與 FXIa 接觸之 Fab 076D-M049-O15 殘基

殘基 Nr	平均氘量差(%)
THR 517	5 - 10
GLY 518	5 - 10
TRP 519	5 - 10
LYS 523	> 10
LEU 524	> 10
ARG 525	> 10
ASP 526	> 10
LYS 527	> 10
ILE 528	> 10
GLN 529	> 10
ASN 530	> 10
THR 531	> 10
LEU 532	> 10
GLN 533	> 10
TYR 563	5 - 10
ARG 564	5 - 10
GLU 565	5 - 10
GLY 566	5 - 10
GLY 567	5 - 10
LYS 568	5 - 10
ASP 569	5 - 10
ALA 570	5 - 10
CYS 571	5 - 10
LYS 572	5 - 10
GLY 573	5 - 10
ASP 574	5 - 10
SER 575	5 - 10
GLY 576	5 - 10
GLY 577	5 - 10
PRO 578	5 - 10
LEU 579	5 - 10
SER 580	5 - 10
CYS 581	5 - 10
LYS 582	5 - 10
HIS 583	5 - 10
ASN 584	5 - 10
GLU 585	5 - 10
VAL 586	5 - 10
TRP 587	5 - 10
HIS 588	5 - 10
LEU 589	5 - 10
VAL 590	5 - 10

殘基 Nr	平均氘量差(%)
GLY 591	5 - 10
SER 594	> 10
TRP 595	> 10
GLY 596	> 10
GLU 597	> 10
GLY 598	> 10
CYS 599	> 10
ALA 600	> 10
GLU 603	> 10
ARG 604	> 10
PRO 605	> 10
GLY 607	> 10
VAL 608	> 10
TYR 609	> 10

【0153】 這些數據清楚地顯示覆蓋 FXIa 內 200 個胺基酸之表位 (FXIa C500S 之 408 – 609 胺基酸)使得 FXIa 蛋白解離活性受到抑制。

實例 10：以本發明之抗體功能性中和 FXIa

【0154】 人類 FXIa(Haematologic Technologies, Inc., 型號 HCXIA-0160)活性係藉由測量專一性、經螢光標定的基質(I-1575, Bachem, 最終濃度 25 μ M)之裂解來測定，且螢光係使用 SpectraFluorplus 判讀儀(Tecan)於 360/465 nm 連續監看。就試驗此抑制活性，係將抗體於 37°C 以最終濃度 10 nM 的 FXIa 之含 50mM Tris/HCl, 100mM NaCl, 5mM CaCl₂ 和 0.1% BSA 的緩衝液，預培養 60 分鐘。在培養步驟後，加入基質 I-1575，並測量反應之訊號。使用 GraphPadPrism 軟體分析數據，如圖 1、圖 2、圖 3 和圖 4 中所示。數據係以平均值 $\pm$ SEM 來表示，n= 4。

【0155】 對於某些實驗，係使用分離的 FXIa C500S 催化區(胺基酸 388 – 625；購自 Proteros Biostructures)取代全長的人類 FXIa(Haematologic Technologies, Inc., 型號 HCXIA-0160)。所有的其他條件係如上所述。

實例 11：以本發明抗體功能性中和 FXI 轉化為其活性形式 FXIa

【0156】 就試驗抑制 FXI(Haematologic Technologies, Inc., 型號 HCXIA-0150)藉由 FXIIa 或凝血酶(凝血酶為 IIa)轉變成其活性形式 FXIa，係將 10 nM 的人類 FXI 於 50mM Tris/HCl, 100mM NaCl, 5mM CaCl₂ 和 0.1% BSA 中以不同濃度之抗體在 37°C 培養 1 小時。在下個步驟，將 10 nM 最終濃度的人類 FXIIa (Enzyme Research, 型號 HFXIIa 1212a)加入最終濃度 1 unit/mg 之凝血酶(Enzyme Research, 型號 HT 1002a)並於 37°C 培養 24 小時。接著加入最終濃度 200 nM 之玉米胰蛋白酶抑制劑(Enzyme Research, CTI)和經螢光標定的基質(I-1575, Bachem, 最終濃度 25 μ M)。使用 SpectraFluorplus 判讀儀(Tecan)於 360/465 nm 連續監看螢光。使用

GraphPadPrism 軟體分析數據，FXIIa 媒介的 FXI 轉化係如圖 5 和圖 7 所示，而凝血酶引發的 FXI 轉變成其活化形式 FXIa 係如圖 6 和圖 8 所式。數據係以平均值 $\pm$ SEM 來表示，n= 4。

實例 12：於實驗性血栓形成之靈長類活體模型中評估抗-FXIa 抗體 076D-M007-H04 之抗血栓活性

實驗程序

【0157】 實驗係於體重 9–11 kg 之非凝血清醒少年狒狒中進行。這些動物具有置於股動脈和靜脈間之慢性外置動靜脈(AV)分流，如他處所述 (Hanson 等人 (1993) *Journal of Clinical Investigation* 92 : 2003-2012)。在所有的研究動物中，基線分流血流超過 250 ml/min。以低劑量的 K 他命(< 2mg/kg/hr)管理焦慮。在實驗前後，每日測量全血細胞數。在任何實驗日，計算的失血不超過 4%的總血量。

【0158】 藉由插入人工血管移植物之凝血酶原段片(ePTFE, WL Gore & Co., Flagstaff, Ariz.)於狒狒 AV 分流內引起血栓性成，如前面所述 (Hanson 等人[1993] *J. Clin. Invest.* 92 : 2003-2012)。將臨床移植物段片塗覆上固定的膠原蛋白，以便一致地觸發血小板-依賴的血栓形成。將具有 2 或 4 mm 內徑(i.d.)之 20 mm 長的移植物填入馬第 I 型膠原蛋白(1 mg/ml ; Nycomed Arzenmittel, Munich, Germany)計 15 min，及於無菌空氣流下乾燥至隔夜。如掃描電子顯微鏡所測，此方法於移植物內腔中產生均勻的膠原蛋白塗層。此外，在某些實驗中，以 9mm i.d.之 20mm 長的腔室接著 4mm i.d.之 20mm 長移植物分別作為平均靜脈和動脈剪切速率之模型。然後將此塗覆凝血酶原膠原蛋白之移植物併入矽橡膠管段片間，並調動進入 AV

分流。將移植物暴露於血液至高 60 min。在各實驗期間，通過移植物之血流速率係藉由夾住基部矽橡膠管分流段片，限制至 100 ml/min，藉此於 4 mm 移植物中產生 265/秒之平均壁面剪切速率(MWSR)，而在 2 mm 移植物中最初的 MWSR 為 2120/秒。使用超音波流量計(Transonics Systems, Ithaca, N.Y.)持續監測流速。4 mm 移植物無阻塞且脈動血流仍為 100 ml/min 直到凝血酶原移植物段片於 60 min 時移除。每次實驗後，基線血流恢復通過永久分流。在 2 mm 直徑的移植物中，由於血栓形成血流速率逐漸下降。當血流速率從 100 ml/min 降至 20 ml/min，訊號顯示即將阻塞時，將移植物從 AV 分流中移除。將從血流開始至移植物移除(<20 ml/min 血流)的時間定為阻塞時間。

【0159】 就血小板沉積之造影，將自體狍狍血小板以 1 mCi 的 ^{111}In -oxin 如前述標定(Hanson 等人[1993] J. Clin. Invest. 92: 2003-2012)。輸入經標定的血小板並使其循環至少 1 小時，之後進行研究。使用 γ 閃爍攝影機以 5-min 之間隔測量堆積在凝血酶原移植物和矽室上之經標定的血小板。在每次研究前 10 min，將同源經 ^{125}I -標定的狍狍纖維蛋白原(4 μCi , >90%可凝結)輸入，及>30 後使用 γ 計數器評估血栓內併入之標定的纖維蛋白，使 ^{111}In 衰減。將所沉積的放射活性除以最初研究時所取的樣本之可凝結纖維蛋白(原)放射活性(cpm/mg)。

【0160】 阻塞研究係使用產生高的初始內壁剪切速率(2120/sec 以 100 ml/min 夾住的血流)之 20 mm 長，2 mm i.d.塗覆膠原蛋白的裝置來進行。使用 γ 閃爍攝影機以 3-min 之間隔測量堆積在 2 mm 凝血酶原移植物上之經標定的血小板。盡可能以夾住基部將流速維持在 100 ml/min，及然後當擴增的血栓開始阻塞此裝置時，使其減低。使用 20 ml/min 之最終血流速率作為阻塞之截斷點，因為完全阻塞的血栓和缺乏血流通過此裝置可

能導致分流阻塞和動物明顯的失血。

【0161】 血液樣本分析。使用 micro-60 自動細胞計數器 (Horiba-ABX Diagnostics)測定血球數。收集血液樣本置入最終濃度 0.32% 之檸檬酸鈉中。將所有的樣本以 12,900 g 離心 5 min 並收集血漿及儲存於零下 80°C。使用交叉反應性 ELISA 分析測定凝血酶-抗凝血酶複合物(TAT, Enzygnost-TAT, Dade-Behring ; LOD : 2 ng/mL)。用於這些研究之所有的 ELISA 試驗套組先前已顯示對狒狒標記具敏感性。

【0162】 在中斷研究中(僅 4mm i.d.塗覆膠原蛋白之移植物)，076D-M007-H04 係在進入此研究 30 分鐘時，以大劑量投予(0.5mg/kg, 10 秒內大劑量靜脈注射)用以測定此抗體是否可中斷急性血栓擴增。在阻塞研究中(僅 2 mm i.d.塗覆膠原蛋白之移植物)，076D-M007-H04 係在實驗前 3 小時以大劑量投予(0.5mg/kg 或 2mg/kg，靜脈注射 0.5mg/kg 劑量後 24 小時)。在預防研究中(4mm i.d.塗覆膠原蛋白之移植物，接著 9 mm i.d.矽室)，076-M007-H04 係在實驗前 1 小時以大劑量投予(0.5mg/kg 或 2mg/kg，靜脈注射 0.5mg/kg 劑量後 24 小時)。

【0163】 止血評估。在狒狒中 FXIa 對初級止血之抑制效應係使用標準的模板皮膚出血時間試驗(Surgicutt®, International Technidyne Corp)來評估。實驗上，此試驗和類似試驗(例如 Simplate 出血時間)在人類和非人類靈長類中，已顯示對治療抗凝血劑、抗血小板劑和凝血異常之效應具敏感性 (Gruber 等人 [2007] Blood 109:3733-3740; Smith 等人 [1985] Am. J. Clin. Pathol. 83:211-215; Payne 等人 [2002] J. Vasc. Surg. 35:1204-1209)。所有的出血時間係由相同的專業技師來進行。就直接的止血評估，aPTT(活化部份凝血激酶時間；SynthASil, HemosIL ; Instrumentation Laboratory Company, Bedford, MA)和 ACT(活化凝血時間，LupoTek KCT ; r2

Diagnostics, South Bend, IN)測量亦於實驗前、實驗期間和實驗後的不同時間點進行。

【0164】 活體外 aPTT。在開始 aPTT 分析之前，將各種濃度的 076D-M007-H04 於血漿中培養 10 分鐘。如圖 20 所示，於從狒狒收集來的血漿樣本中，在「前」時間點，亦即在給予任何治療前，測量 aPTT 凝結時間。結果顯示，在血栓研究中從所有 6 個實驗所用的狒狒，076D-M007-H04 為血漿之抗凝血劑。

【0165】 活體內凝血研究。這些實驗係使用三隻狒狒：將二隻狒狒在給予 32mg/kg 可嚼式阿斯匹靈後，給劑 076D-M007-H04 (2.5mg/kg H04, 大量靜脈注射)，而 1 隻狒狒係給劑 0.5mg/kg 076D-M007-H04(大量靜脈注射)接著 24 小時後 2mg/kg 劑量(大量靜脈注射)。在給藥後不同的時間點測量 ACT(圖 21 和圖 22)和 aPTT(圖 23 和圖 24)。

分流實驗期間之血小板沉積

【0166】 血栓阻塞實驗。用於評估 076D-M007-H04 治療是否可預防小血管阻塞或延長阻塞時間之凝血酶源裝置係由 2mm i.d., 20mm 長塗覆膠原蛋白之移植物所組成。

【0167】 如圖 25 所示，血小板沉積顯示達 60 分鐘或直到移植物阻塞時(當有時)。12/14 的對照裝置在 60 分鐘內阻塞，而 2/5 的 076D-M007-H04 (0.5mg/kg)和 2/5 的 076D-M007-H04(0.5mg/kg + 2mg/kg)裝置阻塞。數據為平均值 $\pm$ SEM。

【0168】 血栓預防實驗。用於評估 076D-M007-H04 對血栓啟動和擴增之效應的凝血酶原裝置係由 4 mm i.d., 20mm 長塗覆膠原蛋白之 ePTFE 移植物，接著 9 mm i.d., 20mm 長塗覆膠原蛋白之矽橡膠室所組成。如圖 26 所示之血小板沉積的斜率代表抗血小板活性。如從血栓形成開始

在不同的時間，血小板沉積率下降所證明，二種劑量的 076D-M007-H04(0.5mg/kg 和 0.5mg/kg 接著 2mg/kg 24 小時後)顯現功效。數據已正常化，以說明各實驗間之血小板數變異。數據為平均值 $\pm$ SEM。

【0169】 如圖 27 所示，從血栓形成開始在不同的時間，於矽室中血小板沉積率大幅下降所證明，二種劑量之 076D-M007-H04 (0.5mg/kg 和 0.5mg/kg 接著 2mg/kg 24 小時後)顯現功效。數據為平均值 $\pm$ SEM。

【0170】 凝血酶抗-凝血酶複合物。因為抑制 FXI，藉由限制凝血酶媒介的血小板活化和纖維蛋白形成及/或藉由增加血栓溶解在活體內，可能降低血栓形成，所以使用市售的 ELISA 套組測量凝血酶抗-凝血酶(TAT)的量。如圖 28 所示，以 076D-M007-H04 (0.5mg/kg 和 0.5mg/kg 接著 2mg/kg 24 小時後)預治療之狒狒防止了 TAT 量增加，其意味著在缺乏 FXIa 活性下大幅降低凝血酶產生。

【0171】 出血時間。初級止血係使用經 FDA 核准供用於小孩和成人之成人 Surgicutt 裝置 ([http : //www.itcmed.com/products/surgicutt-bleeding-time-device](http://www.itcmed.com/products/surgicutt-bleeding-time-device))來評估。出血時間(BT)係以人工記錄。觀察傷口之再出血 30 分鐘，及隔天評估皮膚的挫傷、瘀點、血腫和瀰漫。一或多項這些止血評估已顯示實際上所有的市售抗血栓劑(抗血小板藥物、抗凝血劑、血栓溶解劑)之敏感和預期的止血效用。

【0172】 將狒狒單獨或在給予可嚼式阿斯匹靈(ASA, 32mg/kg)後，施予 076D-M007-H04(0.5mg/kg 和 2mg/kg 24 小時後)。如圖 29 所示，就任何的 076D-M007-H04 治療，相較於基線，出血時間並未增加。施予 076D-M007-H04 於經阿斯匹靈治療的動物，相較於單獨阿斯匹靈治療，似乎不會進一步增加出血時間。

序列表

<110> 拜耳製藥股份有限公司
<120> 可結合至凝血因子 XI 及/或其活化型式因子 XIa 的抗體及其用途
<130> BHC121014
<160> 184
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人
<400> 1

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgca gcgtgggcga tcgcgtgacc
60
attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg
120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaccgg cgtgccgagc
180
cgctttagcg gcagcggcag cggcacccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg
240
gaagatattg cgacctatta ttgccagcag gcgaacagct ttccggtgac ctttgccggc
300
ggcaccaaag tggaattaa a
321

<210> 2
<211> 360
<212> DNA
<213> 智人
<400> 2

gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg
60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc cagtatggca tggattgggt gcgccaggcg

120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attggcccga gcggcggcag caccgtgtat

180
gcggatagcg tgaaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat

240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcac ccgcggcggc

300
ccgtattatt attatggcat ggatgtgtgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgagcagc

360

<210> 3

<211> 30

<212> DNA

<213> 智人

<400> 3

ggctttacct ttagccagta tggcatggat

30

<210> 4

<211> 30

<212> DNA

<213> 智人

<400> 4

ggcattggcc cgagcggcgg cagcaccgtg

30

<210> 5

<211> 39

<212> DNA

<213> 智人

<400> 5

acccgcggcg gcccgtatta ttattatggc atggatgtg

39

<210> 6



<211>	33	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	6	
caggcgagcc aggatattag caactatctg aac		33
<210>	7	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	7	
gatgcgagca acctggaaac c		21
<210>	8	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	8	
cagcaggcga acagctttcc g		21
<210>	9	
<211>	321	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	9	
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc		60
attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg		120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaccgg cgtgccgagc		180
cgctttagcg gcagcggcag cggcacccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg		240

gaagatattg cgacctatta ttgccagcag gcggatagct ttccggtgac ctttggcggc	300
ggcaccaaag tggaaattaa a	321
<210> 10	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 10	
cagcaggcgg atagctttcc g	21
<210> 11	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 11	
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc gtgagcgca gcgtgggcga tcgcgtgacc	60
attacctgcc gcgcgagcca gggcattagc agctggctgg cgtggtatca gcagcgcccg	120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcacc tgcagagcgg cgtgccgagc	180
cgcttttagcg gcagcggcag cggcacccgat ttaccctga ccattaacag cctgcagccg	240
gaaaactttg cgacctatta ttgccagcag gcggatagct ttccgattgc gtttggccag	300
ggcacccgcc tggaaattaa a	321
<210> 12	
<211> 354	
<212> DNA	
<213> 智人	



<400> 12
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60
agctgcgcgg cgagcggcctt tacctttagc gattatgaaa tggcgtgggt gcgccaggcg 120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attgtgccga gcggcggctg gaccctgtat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gacctggggc 300
gatagctggg gctttgattt ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagc 354

<210> 13
<211> 30
<212> DNA
<213> 智人
<400> 13

ggctttacct ttagcgatta tgaaatggcg 30

<210> 14
<211> 30
<212> DNA
<213> 智人
<400> 14

agcattgtgc cgagcggcgg ctggaccctg 30

<210> 15
<211> 33
<212> DNA
<213> 智人
<400> 15

gcgacctggg gcgatagctg gggctttgat ttt 33

<210>	16	
<211>	33	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	16	
cgcgcgagcc agggcattag cagctggctg gcg		33
<210>	17	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	17	
gatgcgagca ccctgcagag c		21
<210>	18	
<211>	33	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	18	
cagcaggcgg atagctttcc gattgcgttt ggc		33
<210>	19	
<211>	107	
<212>	PRT	
<213>	智人	
<400>	19	
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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr		
20 25 30		
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
35 40 45		
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		



50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 20
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人
<400> 20
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30
Gly Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 21
<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 21

Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr Gly Met Asp

1 5 10

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 22

Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val

1 5 10

<210> 23

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<400> 23

Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 24

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人



<400> 25

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 26

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro

1 5

<210> 27

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 27

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Val

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 28

<211> 7
<212> PRT
<213> 智人
<400> 28

Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro
1 5

<210> 29
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 29

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

<210> 30
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人
<400> 30



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

115

- <210> 31
- <211> 10
- <212> PRT
- <213> 智人
- <400> 31

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Glu Met Ala

1 5 10

- <210> 32
- <211> 10
- <212> PRT
- <213> 智人
- <400> 32

Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Trp Thr Leu

1 5 10
<210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人
<400> 33

Ala Thr Trp Gly Asp Ser Trp Gly Phe Asp Phe

1 5 10
<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人
<400> 34

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10
<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人
<400> 35

Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5
<210> 36
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人
<400> 36

Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Ile Ala Phe Gly

1 5 10



<210> 37

<211> 372

<212> DNA

<213> 智人

<400> 37

gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg

60

agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc cgctatatta tgcattgggt gcgccaggcg

120

ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attagcccga gcggcggcct gaccagctat

180

gcgगतagcg tgaaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat

240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaattt

300

gaaaacgcgt atcattatta ttattatggc atggatgtgt ggggccaggg caccaccgtg

360

accgtgagca gc

372

<210> 38

<211> 321

<212> DNA

<213> 智人

<400> 38

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcgga gcgtgggcga tcgcgtgacc

60

attacctgcc gcgcgagcgg cgatattggc aacgcgctgg gctggtatca gcagaaaccg

120

ggcaaagcgc cgcgcctgct gattagcgat gcgagcaccc tgagagcgg cgtgccgctg

180

cgctttagcg gcagcggcag cggcacccgaa ttaccctga ccattagcag cctgcagccg

240

gaagattttg cgacctatta ttgcctgcag ggctataact atccgcgcac cttggccag	300
ggcaccaaac tggaaattcg c	321
<210> 39	
<211> 372	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 39	
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgctg	60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc tggtatccga tgcagtgggt gcgccaggcg	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attagcagca gcggcggcgg cacctattat	180
gcggatagcg tgaaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgattgg	300
ggctatagca actatgtgat ggatctgggc ctggattatt ggggccaggg caccctggtg	360
accgtgagca gc	372
<210> 40	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 40	
gatattcaga tgaccagag cccggcgacc ctgagcctga gcgcgggcga acgcgcgacc	60
ctgagctgcc gcgcgagcca gaccgtgagc agcagcctgg cgtggtatca gcataaaccg	120
ggccaggcgc cgcgcctgct gatttatgaa accagcaacc gcgcgaccgg cattccggcg	180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctggaaccg	240
gaagattttg cgggtgtatta ttgccagcat cgcagcaact ggccgcccac ctttgccccg	300
ggcaccaaag tgatattaa a	321
<210> 41	
<211> 372	
<212> DNA	



<213> 智人
<400> 41
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc acctatagca tgggctgggt gcgccaggcg 120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attagcccga gcggcggcga taccgattat 180
gcggatagcg tgaaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaacgc 300
accatggtgc gcgatccgcg ctattatggc atggatgtgt ggggccaggg caccaccgtg 360
accgtgagca gc 372
<210> 42
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人
<400> 42
gatattcaga tgaccagag cccggcgacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60
ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgtgagc agctatctgg cgtggatatca gcagcgcctg 120
ggccagagcc cgcgcctgct gatttatgat gcgagcagcc gcgcgaccgg cattccggcg 180
cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag agctatagca acctggtgac ctttggccag 300
ggcacccgcc tggaattaa a 321
<210> 43
<211> 372
<212> DNA
<213> 智人
<400> 43
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc ctgtattata tgaaatgggt gcgccaggcg 120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attagcccga gcggcggctt taccagctat 180

gcggatagcg tgaaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240
 ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaattt 300
 gaaaacgcgt atcattatta ttattatggc atggatgtgt ggggccaggg caccaccgtg 360
 accgtgagca gc 372

<210> 44

<211> 321

<212> DNA

<213> 智人

<400> 44

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc gtgagcgca gcgtgggcga tcgctgacc 60
 attacctgcc gcgcgagcca ggatattaac atttggtg cgtggtatca gcagaaaccg
 120

ggcaaagcgc cgaaactgct gattagcgcg gcgagcaccg tgcagagcgg cgtgccgagc 180
 cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattaacac cctgcagccg 240
 gatgattttg cgacctatta ttgccagcag gcggcgagct ttccgctgac ctttggcggc 300
 ggacacaaag tggaatgaa a 321

<210> 45

<211> 372

<212> DNA

<213> 智人

<400> 45

gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg
 60

agctgcgcgg cgagcggctt taccttagc acctatagca tgggctgggt gcgccaggcg 120
 ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attagcccga gcggcggcga taccgattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240
 ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaacgc 300
 accatggtgc gcgatccgcg ctattatggc atggatgtgt ggggccaggg caccaccgtg
 360

accgtgagca gc	372
<210> 46	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 46	
gatattcaga tgaccagag cccggcgacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc	60
ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgtgagc agctatctgg cgtggtatca gcagcgcctg	120
ggccagagcc cgcgcctgct gatttatgat gcgagcagcc gcgcgaccgg cattccggcg	180
cgctttagcg gcagcggcag cggcacccgat ttaccctga ccattagcag cctgcagccg	240
aaagattttg cgacctatta ttgccagcag agctatagca acctggtgac ctttggccag	300
ggcacccgcc tggaataa a	321
<210> 47	
<211> 372	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 47	
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc tggtatccga tgcagtgggt gcgccaggcg	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attagcagca gcggcggcgg cacctattat	180
gcggatagcg tgaaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgattgg	300
ggctatagca actatgtgat ggatctgggc ctggattatt ggggccaggg caccctggtg	360

accgtgagca gc	372
<210> 48	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 48	
gatattcaga tgaccagag cccggcgacc ctgagcctga gcgcgggcga acgcgcgacc	60
ctgagctgcc gcgcgagcca gaccgtgagc agcagcctgg cgtggtatca gcataaacgg	120
ggccaggcgc cgcgcctgct gatttatgaa accagcaacc gcgcgaccgg cattccggcg	180
cgttttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctggaaccg	240
gaagattttg cgggtgtatta ttgccagcat cgagcaact ggccgccgac ctttgcccg	300
ggcaccaaag tggatattaa a	321
<210> 49	
<211> 372	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 49	
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	60
agctgcgcgg cgagcggctt taccttagc tggtatccga tgcagtgggt gcgccaggcg	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attagcagca gcggcggcgg cacctattat	180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgattgg	300



ggctatagca actatgtgat ggatctgggc ctggattatt ggggccaggg caccctggtg	360
accgtgagca gc	372
<210> 50	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 50	
gatattcaga tgaccagag cccggcgacc ctgagcctga gcgcgggcga acgcgcgacc	60
ctgagctgcc gcgcgagcca gaccgtgagc agcagcctgg cgtggtatca gcataaacgg	120
ggccaggcgc cgcgctgct gatttatgaa accagcaacc gcgcgaccgg cattccggcg	180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctggaaccg	240
gaagattttg cgggtgatta ttgccagcat cgcagcaact ggccgccgac ctttgccccg	300
ggcaccaaag tggatattaa a	321
<210> 51	
<211> 372	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 51	
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	60
agctgcgcgg cgagcggctt taccttagc acctatagca tgggctgggt gcgccaggcg	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attagcccga gcggcggcga taccgattat	180

gcggatagcg tgaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaacgc 300
accatggtgc gcgatccgcg ctattatggc atggatgtgt ggggccaggg caccaccgtg 360
accgtgagca gc 372

<210> 52
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人
<400> 52

gatattcaga tgaccagag cccggcgacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60
ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgtgagc agctatctgg cgtggtatca gcagcgcctg 120
ggccagagcc cgcgcctgct gatttatgat gcgagcagcc gcgcgaccgg cattccggcg 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag agctatagca acctggtgac ctttgccag 300
ggcaccgcc tggaattaa a 321

<210> 53
<211> 378
<212> DNA
<213> 智人
<400> 53

gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60
agctgcgcgg cgagcggctt taccttagc aactatatga tgacctgggt gcgccaggcg



	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc atttatccga gcggcggctt taccagtat	
	180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	
	240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcgacct attattgcgc gcgcgatgcg	
	300
agcgatgtgt ggctgcgctt tcgcggcggc ggcgcgtttg atattgggg ccagggcacc	
	360
atggtgaccg tgagcagc	378
<210> 54	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 54	
gatattcaga tgaccagag cccgaccagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgctggcg	
	60
attacctgcc gcgcgagcca gagcattgat acctatctga actggtatca gcagaaaccg	
	120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaccgg cgtgccgagc	
	180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg	
	240
gaagatattg cgacctatta ttgccagcag ttgatgatc tgccgctgac ctttggcccg	300
ggcacccgcg tgcatattaa a	321
<210> 55	
<211> 372	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 55	

gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	60
agctgcgcgg cgagcggcct tacctttagc cgctatatta tgcattgggt gcgccaggcg	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attagcccga gcggcggcct gaccagctat	180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaattt	300
gaaaacgcgt atcattatta ttattatggc atggatgtgt ggggccaggg caccaccgtg	360
accgtgagca gc	372
<210> 56	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 56	
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgca gcgtgggcga tcgcgtgacc	60
attacctgcc gcgcgagcgg cgatattggc aacgcgctgg gctggtatca gcagaaaccg	120
ggcaaagcgc cgcgcctgct gattagcgat gcgagcacc tgagagcgg cgtgccgctg	180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgaa ttaccctga ccattagcag cctgcagccg	240
gaagattttg cgacctatta ttgcctgcag ggctataact atccgcgcac ctttgccag	300
ggcaccaaac tggaattcg c	321
<210> 57	
<211> 372	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 57	



gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	60
agctgcgcgg cgagcggcctt tacctttagc cgctatatta tgcaattgggt gcgccaggcg	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attagcccg gcggcggcct gaccagctat	180
gcg gatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaattt	300
gaaaacgcgt atcattatta ttattatggc atggatgtgt ggggccaggg caccaccgtg	360
accgtgagca gc	372
<210> 58	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 58	
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc	60
attacctgcc gcgcgagcgg cgatattggc aacgcgctgg gctggtatca gcagaaaccg	120
ggcaaagcgc cgcgcctgct gattagcgat gcgagcacc tgcagagcgg cgtgccgctg	180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgaa ttaccctga ccattagcag cctgcagccg	240
gaagattttg cgacctatta ttgcctgcag ggctataact atccgcgcac ctttggccag	300
ggcaccaaac tggaattcg c	321
<210> 59	
<211> 378	

<212> DNA

<213> 智人

<400> 59

gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc gaatatggca tgatttgggt gcgccaggcg 120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcttt attagcccga gcggcggcac caccttttat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata actttaaaaa caccctgtat 240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcggcggc 300
ggcaactgga accatcgccg cgcgctgaac gatgcgtttg atatttgggg ccagggcacc 360
atggtgaccg tgagcagc 378

<210> 60

<211> 321

<212> DNA

<213> 智人

<400> 60

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcattacc 60
attacctgcc gcgcgagcca ggcgattcgc gatgattttg gctggtatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgcg gcgagcagcc tgagagcgg cgtgccgagc 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcacccgat ttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag agctatagca ccccgtgac ctttggcggc 300



ggcaccaaag tggaattaa a	321
<210> 61	
<211> 372	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 61	
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	60
agctgcgcgg cgagcggctt taccttagc acctatagca tgggctgggt gcgccaggcg	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attagcccga gcggcggcga taccgattat	180
gcg gatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaacgc	300
accatggtgc gcgatccgcg ctattatggc atggatgtgt ggggccaggg caccaccgtg	360
accgtgagca gc	372
<210> 62	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 62	
gatattcaga tgacctagag cccggcgacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc	60
ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgtgagc agctatctgg cgtggatatca gcagcgcctg	120
ggccagagcc cgcgcctgct gatttatgat gcgagcagcc gcgcgaccgg cattccggcg	180

cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctgcagccg	240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag agctatagca acctggtgac ctttggccag	300
ggcacccgcc tggaaattaa a	321
<210> 63	
<211> 360	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 63	
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc cagtatggca tggattgggt gcgccaggcg	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attggcccga gcggcggcag caccgtgtat	180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcac ccgcggcggc	300
ccgtattatt attggggcat ggatgtgtgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgagcagc	360
<210> 64	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 64	
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc	60
attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg	120



ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaccgg cgtgccgagc
180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg
240
gaagatattg cgacctatta ttgccagcag gcgaacagct ttccggtgac cttggcggc
300
ggcaccaaag tggaattaa a
321

<210> 65
<211> 360
<212> DNA
<213> 智人
<400> 65

gaagtgcagc tgctgaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg
60
agctgcgcgg cgagcggctt taccttagc cagtatggca tggattgggt gcgccaggcg
120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attggcccga gcggcggcag caccgtgtat
180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat
240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcac ccgcggcggc
300
ccgtattatt attatggcat ggatgtgtgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgagcagc
360

<210> 66
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人
<400> 66

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc

	60
attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg	
	120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaccgg cgtgccgagc	
	180
cgctttagcg gcagcggcag cggcacccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg	
	240
gaagatattg cgacctatta ttgccagcag gcggataacc tgccggtgac ctttgcgggc	
	300
ggcaccaaag tggaattaa a	321
<210> 67	
<211> 360	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 67	
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	60
agctgcgcgg cgagcggctt taccttagc cagtatggca tggattgggt gcgccaggcg	
	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attggcccga gcggcggcag caccgtgtat	
	180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	
	240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcac ccgcggcggc	
	300
ccgtattggt attatggcat ggatgtgtgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgagcagc	
	360
<210> 68	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	



<400> 68
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgca gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg
120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaaccgg cgtgccgagc
180
cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg
240
gaagatattg cgacctatta ttgccagcag gcgaacagct ttccggtgac cttggcggcg
300
ggcaccaaag tggaattaa a 321
<210> 69
<211> 360
<212> DNA
<213> 智人
<400> 69
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg
60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc cagtatggca tggattgggt gcgccaggcg
120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attggcccga gcggcggcag caccgtgtat
180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat
240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcac ccgcggcggc
300
ccgtattata gctatggcat ggatgtgtgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgagcagc
360
<210> 70
<211> 321

<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	70	
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgca gcgtgggcga tcgcgtgacc		60
attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg		120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaccgg cgtgccgagc		180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg		240
gaagatattg cgacctatta ttgccagcag gcgaacagct ttccggtgac ctttggcggc		300
ggcaccaaag tggaattaa a		321
<210>	71	
<211>	360	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	71	
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg		60
agctgcgcgg cgagcggctt taccttagc cagtatggca tggattgggt gcgccaggcg		120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attggcccga gcggcggcag caccgtgtat		180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat		240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcac ccgcggcggc		300
ccgtattatt attatggcat ggatgtgtgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgagcagc		360



<210> 72
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人
<400> 72
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgca gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg
120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaccgg cgtgccgagc 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg
240
gaagatattg cgacctatta ttgccagcag gcgaacaacc tgccggtgac ctttggcggc
300
ggcaccaaag tggaattaa a 321

<210> 73
<211> 360
<212> DNA
<213> 智人
<400> 73
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc cagtatggca tggattgggt gcgccaggcg
120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attggcccga gcggcggcag caccgtgtat
180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat
240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcac ccgcggcggc
300
ggctattatt attatggcat ggatgtgtgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgagcagc

	360
<210> 74	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 74	
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgca gcgtgggcga tcgcgtgacc	60
attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg	120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaccgg cgtgccgagc	180
cgctttagcg gcagcggcag cggcacccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg	240
gaagatattg cgacctatta ttgccagcag gcgaacagct ttccggtgac ctttggcggc	300
ggcaccaaag tggaataa a	321
<210> 75	
<211> 360	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 75	
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	60
agctgcgcgg cgagcggctt taccttagc cagtatggca tggattgggt gcgccaggcg	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attggcccga gcggcggcag caccgtgtat	180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	240



ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcac ccgcggcggc
300
ccgtattatc gctatggcat ggatgtgtgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgagcagc
360
<210> 76
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人
<400> 76
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc
60
attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg
120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaaccgg cgtgccgagc
180
cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg
240
gaagatattg cgacctatta ttgccagcag gcgaacagct ttccggtgac ctttggcggc
300
ggcaccaaag tggaattaa a
321
<210> 77
<211> 360
<212> DNA
<213> 智人
<400> 77
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg
60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc cagtatggca tggattgggt gcgccaggcg
120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attggcccga gcggcggcag caccgtgtat

180

gcg gatagcg tga aaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat

240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcac ccgcggcggc

300

ccgtattatt ggtatggcat ggatgtgtgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgagcagc

360

<210> 78

<211> 321

<212> DNA

<213> 智人

<400> 78

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgca gcgtgggcga tcgctgacc

60

attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg

120

ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaaccgg cgtgccgagc

180

cgctttagcg gcagcggcag cggcacccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg

240

gaagatattg cgacctatta ttgccagcag gcgaacagct ttccggtgac ctttggcggc

300

ggcaccaaag tggaattaa a

321

<210> 79

<211> 360

<212> DNA

<213> 智人

<400> 79

gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg

60

agctgcgcgg cgagcggctt taccttagc cagtatggca tggattgggt gcgccaggcg



	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attggcccga gcggcggcag caccgtgtat	
	180
gcggatagcg tgaaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	
	240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcac ccgcggcggc	
	300
ccgtattata actatggcat ggatgtgtgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgagcagc	
	360
<210> 80	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 80	
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc	
	60
attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg	
	120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaccgg cgtgccgagc	
	180
cgttttagcg gcagcggcag cggcacccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg	
	240
gaagatattg cgacctatta ttgccagcag gcgaacagct ttccggtgac ctttggcggc	
	300
ggcaccaaag tggaattaa a	321
<210> 81	
<211> 360	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 81	

gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgctg
60
agctgcgcgg cgagcggctt taccttagc cagtatggca tggattgggt gcgccaggcg
120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attggcccga gcggcggcag caccgtgtat
180
gcggatagcg tgaaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat
240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcac ccgcggcggc
300
ccgtattatt atcagggcat ggatgtgtgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgagcagc
360

<210> 82
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人
<400> 82
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc
60
attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg
120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaccgg cgtgccgagc
180
cgcttagcgc gcagcggcag cggcacccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg
240
gaagatattg cgacctatta ttgccagcag gcgaacagct ttccggtgac ctttggcggc
300
ggcaccaaag tggaattaa a
321

<210> 83
<211> 360



<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	83	
gaagtcagc	tgctggaaag	cggcggcggc
ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg
		60
agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc
cagtatggca	tggattgggt	gcgccaggcg
		120
ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc
attggcccga	gcggcggcag	caccgtgtat
		180
gcgгатagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt
agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat
		240
ctgcagatga	acagcctgcg	cgcggaagat
accgcggtgt	attattgcac	ccgcggcggc
		300
ccgtattatt	ataaaggcat	ggatgtgtgg
ggccagggca	ccaccgtgac	cgtgagcagc
		360
<210>	84	
<211>	321	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	84	
gatattcaga	tgaccagag	cccgagcagc
ctgagcgcga	gcgtgggcga	tcgcgtgacc
		60
attacctgcc	aggcgagcca	ggatattagc
aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg
		120
ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat
gcgagcaacc	tggaaccggg	cgtgccgagc
		180
cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat
tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg
		240
gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag
gcgaacagct	ttccggtgac	ctttggcggc
		300
ggcaccaaag	tggaatttaa	a
		321

<210> 85
<211> 360
<212> DNA
<213> 智人
<400> 85

gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg
60
agctgcgcgg cgagcggctt taccttagc cagtatggca tggattgggt gcgccaggcg
120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attggcccga gcggcggcag caccgtgtat
180
gcggatagcg tgaaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat
240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcac ccgcggcggc
300
ccgtattatt atgtgggcat ggatgtgtgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgagcagc
360

<210> 86
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人
<400> 86

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgca gcgtgggca tcgcgtgacc
60
attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg
120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaaccgg cgtgccgagc
180
cgctttagcg gcagcggcag cggcacccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg
240



gaagatattg cgacctatta ttgccagcag gcgaacagct ttccggtgac ctttggcggc	300
ggcaccaaag tggaaattaa a	321
<210> 87	
<211> 360	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 87	
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc cagtatggca tggattgggt gcgccaggcg	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggc attggcccga gcggcggcag caccgtgtat	180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcac ccgcggcggc	300
ccgtattatg cgtatggcat ggatgtgtgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgagcagc	360
<210> 88	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 88	
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc	60
attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg	120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaaccgg cgtgccgagc	

	180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg	
	240
gaagatattg cgacctatta ttgccagcag gcgaacagct ttccggtgac ctttggcggc	
	300
ggcaccaaag tggaaattaa a	321
<210> 89	
<211> 360	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 89	
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	
	60
agctgcgcgg cgagcggctt taccttagc acctattgga tgacctgggt gcgccaggcg	
	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc atttgagca gcggcggctg gaccctgtat	
	180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	
	240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaagtg	
	300
ggcgcggcgg gctttgcgtt tgatatttgg ggccagggca ccatggtgac cgtgagcagc	
	360
<210> 90	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 90	
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc	
	60



attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg	120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaccgg cgtgccgagc	180
cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg	240
gaagatattg cgacctatta ttgccagcag agcagcagca ccccgctgac cttggcggc	300
ggcaccaaaa tggaattaa a	321
<210> 91	
<211> 366	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 91	
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc acctatgaaa tgaactgggt gcgccaggcg	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagctgg attggcccga gcggcggctt tacctttat	180
gcggatagcg tgaaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gaaagataaa	300
gcggtggcgg gcatgggcga agcgtttgat atttggggcc agggcaccat ggtgaccgtg	360
agcagc	366
<210> 92	
<211> 321	
<212> DNA	

<213> 智人

<400> 92

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgctgacc

60

attacctgcc aggcgagcca ggatattagc atttatctga actggtatca gcagaaaccg

120

ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaacg tggaaaccgg cgtgccgagc

180

cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccttta ccattagcag cctgcagccg

240

gaagatattg cgacctatta ttgccagcag tttataacc tgccgctgac ctttggcggc

300

ggcaccaaag tggaaattaa a

321

<210> 93

<211> 354

<212> DNA

<213> 智人

<400> 93

gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg

60

agctgcgcgg cgagcggctt taccttagc gattatgaaa tggcgtgggt gcgccaggcg

120

ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attgtgccga gcggcggctg gaccctgtat

180

gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat

240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gacctggggc

300

gatagctggg gctttgattt ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagc

354

<210> 94

<211> 321

<212> DNA

<213> 智人

<400> 94

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc gtgagcgca gcgaggcga tcgctgacc 60
attacctgcc gcgcgagcca gggcattagc agctggctgg cgtggatatca gcagcgcccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcacc tgcagagcgg cgtgccgagc 180
cgcttttagcg gcagcggcag cggcacccgat ttaccctga ccattaacag cctgcagccg 240
gaaaactttg cgacctatta ttgccagcag gcggatagct ttccgattgc gtttggccag 300
ggcacccgcc tggaaattaa a 321

<210> 95

<211> 375

<212> DNA

<213> 智人

<400> 95

gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc ccgtatgata tgtattgggt gcgccaggcg 120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagctat atttgagca gcggcggcat taccagtat 180
gcggatagcg tgaaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgccatgcg 300
agctattatg atagcagcgg ccgcccggat gcgtttgata ttggggcca gggcaccatg 360

gtgaccgtga gcagc	375
<210> 96	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 96	
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgca gcgtgggcga tcgcgtgacc	60
attacctgcc gcgcgagcca gagcattagc agctatgtga actggtatca gcagaaaccg	120
ggcaaagcgc cgaacctgct gatttatgcg gcgagcagcc tggaaagcgg cgtgccgagc	180
cgcttttagcg gcagcggcag cggcacccgat ttaccctga ccattagcag cctgcagccg	240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag agctatagca ccccgatac ctttgccag	300
ggcaccaaac tggatattaa a	321
<210> 97	
<211> 375	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 97	
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	60
agctgcgcgg cgagcggctt taccttagc cattatagca tgcagtgggt gcgccaggcg	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attagccga gcggcggcta taccatgtat	180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcgatgt attattgcgc gcgcgaaaaa	



	300
gcgagcgcgc tgagcggcac ctatagcgaa gcgctggatt attggggcca gggcacccctg	
	360
gtgaccgtga gcagc	375
<210> 98	
<211> 324	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 98	
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgca gcgtgggcga tcgcgtgacc	
	60
attacctgcc aggcgagcca ggatattgat tattatctga actggtatca gcagcagccg	
	120
ggcaaagcgc cgcagctgct gatttatgat gcgagcaacc tggaaaccgg cgtgccgagc	180
cgttttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccttta ccattagcag cctgcatccg	
	240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag taccataccc tgccgccgct gacctttggc	300
ggcggcacca aagtggatat taaa	324
<210> 99	
<211> 363	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 99	
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	
	60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc ccgtattgga tgcatgggt gcgccaggcg	
	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc atttatagca gcggcggctg gaccgattat	
	180
gcggatagcg tgaaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	

	240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaaggc	
	300
gtggcgggca ccaacgatgc gtttgatatt tggggccagg gcaccatggt gaccgtgagc	
	360
agc	363
<210> 100	
<211> 324	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 100	
gatattcaga tgaccagag cccgctgagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgctgacc	
	60
attacctgcc gcgcgagcca gagcattagc agctatctga actggtatca gcagaaaccg	
	120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgcg gcgagcagcc tgcagagcgg cgtgccgagc	
	180
cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctgcagccg	
	240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag agctatagca ccccgccgtg gacctttggc	
	300
cagggcacca aagtggaaat taaa	324
<210> 101	
<211> 354	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 101	
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	
	60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc gattatgaaa tggcgtgggt gcgccaggcg	



120

ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attgtgccga gcggcggctg gaccctgtat

180

gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat

240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gacctggggc

300

gatagctggg gctttgattt ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagc

354

<210> 102
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人
<400> 102

60

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc gtgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc

120

attacctgcc gcgcgagcca gggcattagc agctggctgg cgtggtatca gcagaaaccg

180

ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcaccc tgcagagcgg cgtgccgagc

240

cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattaacag cctgcagccg

300

gaaaactttg cgacctatta ttgccagcag gcggatagct ttccgattgc gtttggccag

321

ggcacccgcc tggaattaa a

<210> 103
<211> 354
<212> DNA
<213> 智人
<400> 103

gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg

60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc gattatgaaa tggcgtgggt gcgccaggcg 120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attgtgccga gcggcggctg gaccctgtat
180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat
240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gacctggggc
300
gatagctggg gctttgattt ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagc
354

<210> 104
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人
<400> 104

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc gtgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc
60
attacctgcc gcgcgagcca gggcattagc agctggctgg cgtggtatca gcagcggccc
120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcagcc tgcagagcgg cgtgccgagc
180
cgctttagcg gcagcggcag cggcacccgat ttaccctga ccattaacag cctgcagccc
240
gaaaactttg cgacctatta ttgccagcag gcggatagct ttccgattgc gtttggccag 300
ggcacccgcc tggaattaa a 321

<210> 105
<211> 354
<212> DNA
<213> 智人
<400> 105



gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg
60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc gattatgaaa tggcgtgggt gcgccaggcg
120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attgtgccga gcggcggctg gaccctgtat
180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat
240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gacctggggc
300
gatagctggg gctttgattt ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagc
354

<210> 106
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人
<400> 106

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc gtgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc
60
attacctgcc gcgcgagcca gggcattagc agctggctgg cgtggtatca gcagcggccg
120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcacc tgcagagcgg cgtgccgagc
180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattaacag cctgcagccg
240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag gcggatagct ttccgattgc gtttggccag
300
ggcacccgcc tggaattaa a
321

<210> 107
<211> 354
<212> DNA

<213> 智人
<400> 107
gaagtgcagc tgctggaaag cggcgggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc gattatgaaa tggcgtgggt gcgccaggcg 120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attgtgccga gcggcggctg gaccctgtat 180
gcggatagcg tgaaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gacctggggc 300
gatagctggg gctttgattt ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagc 354

<210> 108
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人
<400> 108

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc gtgagcgca gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgcc gcgcgagcca gggcattagc agctggctgg cgtggtatca gcagcgcccc 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcacc tgagagcgg cgtgccgagc 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcacgat ttaccctga ccattaacag cctgcagccg 240
gaaaactttg cgacctatta ttgccagcag gcggatagct ttccgattac ctttggccag 300
ggcaccgcc tggaataa a 321

<210> 109



<211> 354
<212> DNA
<213> 智人
<400> 109
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg
60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc gattatgaaa tggcgtgggt gcgccaggcg
120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attgtgccga gcggcggctg gacctgtat
180
gcgгатagcg tgaaaggccg cttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat
240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gacctggggc
300
gatagctggg gctttgattt ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagc
354

<210> 110
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人
<400> 110
gatattcaga tgaccagag cccgagcagc gtgagcgca gcgtgggcga tcgctgacc
60
attacctgcc gcgcgagcca gggcattagc agctggctgg cgtggtatca gcagaaaccg
120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcacc tgсagagcgg cgtgccgagc
180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattaacag cctgcagccg
240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag gcgгатagct ttccgattgc gtttggccag
300

ggcacccgcc tggaaattaa a321

<210> 111

<211> 124

<212> PRT

<213> 智人

<400> 111

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1520253035404550556065707580859095100105110

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

Ala Arg Glu Phe Glu Asn Ala Tyr His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

<210> 112

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 112

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asp Ile Gly Asn Ala
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly Tyr Asn Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg
100 105
<210> 113
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人
<400> 113
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
20 25 30
Pro Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Ser Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Trp Gly Tyr Ser Asn Tyr Val Met Asp Leu Gly Leu Asp

100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 114
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 114
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Ala Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Glu Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105
<210> 115
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人
<400> 115
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr



20 25 30
Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Arg Thr Met Val Arg Asp Pro Arg Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 116
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 116
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Leu Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Leu Val
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 117

<211> 124

<212> PRT

<213> 智人

<400> 117

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Phe Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Phe Glu Asn Ala Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 118

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 118

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15



Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ile Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Ala Ala Ser Thr Val Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Thr Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ala Ser Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys
100 105
<210> 119
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人
<400> 119
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Arg Thr Met Val Arg Asp Pro Arg Tyr Tyr Gly Met Asp

100105110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115120

<210> 120

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 120

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

151015

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

202530

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Leu Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile

354045

Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

505560

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65707580

Lys Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Leu Val

859095

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100105

<210> 121

<211> 124

<212> PRT

<213> 智人

<400> 121

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

151015

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr



20 25 30
Pro Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Ser Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Trp Gly Tyr Ser Asn Tyr Val Met Asp Leu Gly Leu Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 122
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 122
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Ala Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Glu Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100

105

<210> 123

<211> 124

<212> PRT

<213> 智人

<400> 123

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr

20

25

30

Pro Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Gly Ile Ser Ser Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Asp Trp Gly Tyr Ser Asn Tyr Val Met Asp Leu Gly Leu Asp

100

105

110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 124

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 124

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Ala Gly



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

<210> 125
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人
<400> 125

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

Ala Arg Glu Arg Thr Met Val Arg Asp Pro Arg Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 126

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 126

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Leu Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Leu Val
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 127

<211> 126

<212> PRT

<213> 智人

<400> 127

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Met Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Phe Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ala Ser Asp Val Trp Leu Arg Phe Arg Gly Gly Gly Ala
100 105 110
Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 128
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 128
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Thr Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Asp Leu Pro Leu

85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Val Asp Ile Lys
100 105
<210> 129
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人
<400> 129
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Phe Glu Asn Ala Tyr His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 130
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 130
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 Gly Asp Ile Gly Asn Ala
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly Tyr Asn Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg
100 105

<210> 131
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人
<400> 131

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

Ala Arg Glu Phe Glu Asn Ala Tyr His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 132

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 132

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 Gly Asp Ile Gly Asn Ala

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Ser Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly Tyr Asn Tyr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg

100 105

<210> 133

<211> 126

<212> PRT

<213> 智人

<400> 133

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Glu Tyr
20 25 30
Gly Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Pro Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Phe Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Gly Asn Trp Asn His Arg Arg Ala Leu Asn Asp Ala
100 105 110
Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 134
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 134
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asp Asp
20 25 30
Phe Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 135
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人
<400> 135
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Arg Thr Met Val Arg Asp Pro Arg Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 136
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 136
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly



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

<210> 137
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人
<400> 137

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

Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Tyr Trp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 138

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 138

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val
85 90 95

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

<210> 139

<211> 120

<212> PRT

<213> 智人

<400> 139

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



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

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 140

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

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 141
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人
<400> 141
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30
Gly Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 142
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 142
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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 143
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人
<400> 143

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

Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 144

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val
85 90 95

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

<210> 145
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人
<400> 145

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Gly Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 146
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 146

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Asn Leu Pro Val

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 147

<211> 120

<212> PRT

<213> 智人

<400> 147

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr

20 25 30

Gly Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 148

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 148



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

<210> 150
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 150

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

<210> 151
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人
<400> 151



Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
 20 25 30
Gly Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
<210> 152
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 152
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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

80

<400> 154
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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 155
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人
<400> 155

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

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

<210> 156
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 156

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

<210> 157
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人
<400> 157



Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Tyr Lys Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 158
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 158
 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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

5

<400> 160

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 161

<211> 120

<212> PRT

<213> 智人

<400> 161

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr

20 25 30

Gly Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Ala Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 162

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 162

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 163

<211> 120

<212> PRT

<213> 智人

<400> 163



Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Trp Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Val Gly Ala Ala Gly Phe Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 164
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 164
 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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

88

<400> 166
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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Val Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Asn Leu Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 167
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人
<400> 167

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Trp Gly Asp Ser Trp Gly Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 168

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 168

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asn Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Ile

85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 169

<211> 125

<212> PRT

<213> 智人

<400> 169



Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
 20 25 30
 Asp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Trp Ser Ser Gly Gly Ile Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg His Ala Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Arg Pro Asp Ala Phe
 100 105 110
 Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 170
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 170
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

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

<210> 171
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 171

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

<210> 172
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 智人



<400> 172

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asp Tyr Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu His Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 173

<211> 121

<212> PRT

<213> 智人

<400> 173

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Trp Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Val Ala Gly Thr Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 174

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 174

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105

<210> 175

<211> 118

<212> PRT

<213> 智人

<400> 175



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

115
<210> 176
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 176

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

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

<210> 177
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人
<400> 177

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

<210> 178
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人



<400> 178

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asn Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Ile

85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 179

<211> 118

<212> PRT

<213> 智人

<400> 179

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Glu Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Trp Gly Asp Ser Trp Gly Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 180

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 180

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Ile

85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 181

<211> 118

<212> PRT

<213> 智人

<400> 181



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

115

<210> 182

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 182

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

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

<210> 183
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人
<400> 183

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

115
<210> 184
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人



<400> 184
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Ile
85 90 95
Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

I631140

發明摘要

※ 申請案號：102116466

※ 申請日：102/05/09

※IPC 分類：C07K 16/36 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

可結合至凝血因子 XI 及/或其活化型式因子 XIa 的抗體及其用途

ANTIBODIES CAPABLE OF BINDING TO THE COAGULATION
FACTOR XI AND/OR ITS ACTIVATED FORM FACTOR XIA AND
USES THEREOF

【中文】

本發明係關於能與凝血因子 XI 及/或其活化型式 XIa 因子結合之抗體及其用途，特別是用作抑制血小板凝集及藉此抑制血栓形成之方法。

【英文】

The present invention relates to antibodies capable of binding to the coagulation Factor XI and/or its activated form factor XIa and methods of use thereof, particularly methods of use as agents inhibiting platelet aggregation and by this inhibits thrombus formation.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

變成其活化形式 XIa 因子及/或直接阻斷凝血因子 XIa 催化活性之分子編碼。

重組的 DNA 構築體和表現

【0030】 本發明進一步係提供包括一或多個本發明核苷酸序列之重組的 DNA 構築體。本發明之重組構築體係與一載體，例如質體、噬粒、噬菌體或病毒載體聯合使用，將編碼本發明抗體之 DNA 分子插入其中。

【0031】 此編碼的基因可由 Sambrook 等人, 1989,和 Ausubel 等人, 1989 中所述的技術來製造[Sambrook, J., Fritsch, E. F.和 Maniatis, T. (1989) Molecular Cloning: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, USA ; Ausubel, F. M., Brent, R., Kingston, R. E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A., & Struhl, K. eds. (1995). Current Protocols in Molecular Biology. New York: John Wiley and Sons]。另外，DNA 序列可使用例如合成劑以化學合成。參見，例如 OLIGONUCLEOTIDE SYNTHESIS 中所描述的技術[Gait, M.J. (1984) "An introduction to modern methods of DNA Synthesis" In Oligonucleotide Synthesis a Practical Approach. Ed. M.J. Gait, IRL Press Oxford UK]，其全文係以引用的方式併入本文中。本領域之專家能將編碼此可變區的 DNA 與編碼各種人類 IgG 同型或其衍生物的恆定區之基因片段(突變或非突變)融合。其能應用重組的 DNA 技術，使用連接子例如含三倍甘胺酸-甘胺酸-甘胺酸-甘胺酸-絲胺酸之 15 個胺基酸長度，用以將二個可變區融合成單一鏈模式。本發明之重組構築體係包括能表現 RNA 及/或該編碼 DNA 之蛋白產物的表現載體。載體可進一步包括調節序列，包括操作上連接閱讀框(ORF)之啟動子。載體可進一步包括一可選擇的標記序列。對於有效的轉譯插入的標靶基因編

碼序列，特定的開始和細菌分泌訊號可能亦為需要的。

【0032】 本發明進一步係提供含有至少一種本發明 DNA 之宿主細胞。此宿主細胞實質上可為對表現載體為可用的任何細胞。其可為，例如，較高等的真核宿主細胞，例如哺乳動物細胞，較低等的真核宿主細胞，例如酵母細胞，且可為原核細胞，例如細菌細胞。將重組構築體導入宿主細胞可以磷酸鈣轉染、DEAE、聚葡萄糖媒介的轉染、電穿孔或噬菌體感染來進行。

細菌表現

【0033】 供細菌使用之有用的表現載體可藉由插入一編碼所欲蛋白之結構 DNA 與適合的轉譯起始和終結訊號共同於可操作閱讀階段，以功能性啟動子來建構。此載體將包括一或多個表型可選擇的標記和一複製源以確保此載體且，若需要，提供宿主內增幅。適合用於轉化的原核宿主包括大腸桿菌(*E. coli*)、枯草芽孢桿菌(*Bacillus subtilis*)、鼠傷寒沙門氏菌(*Salmonella typhimurium*)和各種假單胞菌屬(*Pseudomonas*)、葡萄球菌屬(*Staphylococcus*)和鏈黴菌屬(*Streptomyces*)之菌種。

【0034】 細菌載體可為，例如細菌噬菌體、質體或噬粒。這些載體可含有可選擇的標記和衍生自市售質體典型含有熟知的選殖載體 pBR322 (ATCC 37017)之元素的細菌複製源。在轉化適合的宿主菌株和使宿主菌株生長至適合的細胞密度後，將選擇的啟動子以適合的方法(例如溫度變換或化學引發)去阻抑/啟動，並將細胞培養一段額外的時間。典型地係以離心收取細胞，以物理和化學方法破壞細胞並將所生成粗萃取物留下供進一步純化。

【0035】 在細菌系統中，依照希望用於所欲表現的蛋白，可有利地

【圖式簡單說明】**圖 1：**

抑制人類 FXIa，包括 SEQ ID NO：19 之可變輕鏈區的胺基酸序列及 SEQ ID NO：20 之可變重鏈區的胺基酸序列之抗-FXIa 抗體 076D-M007-H04 的劑量反應曲線(EC50 與 IC50 相同)。此抗體包括如 SEQ ID NO：21 之 CDRH1，如 SEQ ID NO：22 之 CDRH2 及如 SEQ ID NO：23 之 CDRH3。此抗體進一步係包括 如 SEQ ID NO：24 之 CDRL1，如 SEQ ID NO：25 之 CDRL2 及如 SEQ ID NO：26 之 CDRL3。於淘洗/篩選分析中所鑑別的抗體係以所指的濃度就其抑制人類 FXIa 之蛋白分解活性的能力進行試驗。相關的 DNA 序列係如 SEQ ID NO：1 至 SEQ ID NO：8 所示。

圖 2：

抗-FXIa 抗體 076D-M007-H04 抑制兔子 FXIa 之劑量反應曲線。於淘洗/篩選分析中所鑑別的該抗體係以所指的濃度就其抑制兔子 FXIa 之蛋白分解活性的能力進行試驗。

圖 3：

抗-FXIa 抗體 076D-M007-H04-CDRL3-N110D 抑制人類 FXIa 之劑量反應曲線，其中該抗體係包括 SEQ ID NO：27 之可變輕鏈區的胺基酸序列及 SEQ ID NO：20 之可變重鏈區的胺基酸序列。於淘洗/篩選分析中所鑑別的該抗體係以所指的濃度就其抑制人類 FXIa 之蛋白分解活性的能力進行試驗。

圖 4：

抗-FXIa 抗體 076D-M007-H04-CDRL3-N110D 之劑量反應曲線。於淘洗/篩選分析中所鑑別的該抗體係以所指的濃度就其抑制兔子 FXIa 之蛋白分解活性的能力進行試驗。

圖 5：

抗-FXI 抗體 076D-M028-H17 抑制人類 FXI 藉由凝血因子 XIIa 轉變為 FXIa 之劑量反應曲線，其中該抗體係包括 SEQ ID NO：29 之可變輕鏈區的胺基酸序列及 SEQ ID NO：30 之可變重鏈區的胺基酸序列。此抗體包括如 SEQ ID NO：31 之 CDRH1，如 SEQ ID NO：32 之 CDRH2 及如 SEQ ID NO：33 之 CDRH3。此抗體進一步係包括如 SEQ ID NO：34 之 CDRL1，如 SEQ ID NO：35 之 CDRL2 及如 SEQ ID NO：36 之 CDRL3。於淘洗/篩選分析中所鑑別的該抗體係以所指的濃度就其抑制酶原 FXI 轉變成其活化形式 FXIa 之能力進行試驗。相關的 DNA 序列係如 SEQ ID NO：11 至 SEQ ID NO：18 所示。

圖 6：

抗-FXI 抗體 076D-M028-H17 抑制人類 FXI 藉由凝血因子 XIIa 轉變為 FXIa 之劑量反應曲線。於淘洗/篩選分析中所鑑別的該抗體係以所指的濃度就其抑制酶原 FXI 轉變成其活化形式 FXIa 之能力進行試驗。

圖 7：

抗-FXI 抗體 076D-M028-H17 抑制兔子 FXI 藉由凝血因子 XIIa 轉變為 FXIa 之劑量反應曲線。於淘洗/篩選分析中所鑑別的該抗體係以所指的濃度就

106 年 05 月 25 日 修正

			TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCACCCGCGGCGGCCCGT ATTATTATTATGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGAGCAGC
H04 CDRH1	3	DNA	GGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGAT
H04 CDRH2	4	DNA	GGCATTGGCCCGAGCGGCGGCAGCACCGTG
H04 CDRH3	5	DNA	ACCCGCGGCGGCCCGTATTATTATTATGGCATGGA TGTG
H04 CDRL1	6	DNA	CAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC
H04 CDRL2	7	DNA	GATGCGAGCAACCTGGAAACC
H04 CDRL3	8	DNA	CAGCAGGCGAACAGCTTTCCG
N110D-VI	9	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCTGGAAACCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCTTTACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATATTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGC GGATAGCTTTCCGGTGACCTTTGGCGGCGGCACC AAAGTGGAATTTAA
N110D-C	10	DNA	CAGCAGGCGGATAGCTTTCCG

106 年 05 月 25 日修正

DRL3			
H17-VI	11	DNA	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGA GCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CCGCGCGAGCCAGGGCATTAGCAGCTGGCTGGCG TGGTATCAGCAGCGCCCGGGCAAAGCGCCGAAA CTGCTGATTTATGATGCGAGCACCTGCAGAGCG GCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGATTTTACCCTGACCATTAAACAGCCTGCA GCCGGAAAACCTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAG GCGGATAGCTTTCCGATTGCGTTTGGCCAGGGCA CCCGCCTGGAAATTAAA
H17-Vh	12	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAAT GGCGTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTGTGCCGAGCGGCGG CTGGACCCTGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA TACCGCGGTGTATTATTGCGCGACCTGGGGCGATA GCTGGGGCTTTGATTTTTGGGGCCAGGGCACCTT GGTGACCGTGAGCAGC
H17 CDRH1	13	DNA	GGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAATGGCG
H17 CDRH2	14	DNA	AGCATTGTGCCGAGCGGCGGCTGGACCCTG
H17 CDRH3	15	DNA	GCGACCTGGGGCGATAGCTGGGGCTTTGATTTT

106 年 05 月 25 日修正

H17 CDRL1	16	DNA	CGCGCGAGCCAGGGCATTAGCAGCTGGCTGGCG
H17 CDRL2	17	DNA	GATGCGAGCACCTGCAGAGC
H17 CDRL3	18	DNA	CAGCAGGCGGATAGCTTCCGATTGCGTTTGGC
H04-VI aa	19	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
H04-Vh aa	20	PRT	EVQLLESQGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGM WVRQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYY YGMDEVWGQGTTVTVSS
H04 CDRH1 aa	21	PRT	GFTFSQYGM
H04 CDRH2 aa	22	PRT	GIGPSGGSTV
H04 CDRH3 aa	23	PRT	TRGGPYYYYGMDV
H04 CDRL1 aa	24	PRT	QASQDISNYLN
H04 CDRL2 aa	25	PRT	DASNLET
H04 CDRL3 aa	26	PRT	QQANSFP
N110D-VI aa	27	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDATYYCQQADSFPVTFGGGTKVEIK

106 年 05 月 25 日修正

N110D-C DRL3 aa	28	PRT	QQADSF
H17-VI aa	29	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAWY QQRPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTINSLQPENFATYYCQQADSFPIAFGQGTRLEIK
H17-Vh aa	30	PRT	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYEMA WVRQAPGKGLEWVSSIVPSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATWGDSWG FDFWGQGTLVTVSS
H17 CDRH1 aa	31	PRT	GFTFSDYEMA
H17 CDRH2 aa	32	PRT	SIVPSGGWTL
H17 CDRH3 aa	33	PRT	ATWGDSWGDF
H17 CDRL1 aa	34	PRT	RASQGISSWLA
H17 CDRL2 aa	35	PRT	DASTLQS
H17 CDRL3 aa	36	PRT	QQADSFPIAFG
M009-G0 2-Vh	37	DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGC GCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCCGCTATATTAT GCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGAGCAGCATTAGCCCGAGCGGCGG CCTGACCAGCTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGC TTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCC

以頸動脈之化學性損傷引發兔子之血栓。將雄兔(Crl : KBL (NZW)BR, Charles River) 以肌肉內注射給予甲苯噻井 (xylazine) 和 K 他命 (ketamine)(Rompun, Bayer 5 mg/kg和Ketavet Pharmacia & Upjohn GmbH, 40 mg/kg體重)之混合物麻醉。於右耳的邊緣靜脈以麻醉混合物之輸液追加麻醉。在露出右總頸動脈後,藉由將一片Parafilm®(25 mm x 12 mm)上的吸墨紙(10 mm x 10 mm)以不會影響血流的方式,放置在右總頸動脈下,造成血管損傷。吸墨紙係以100 µl FeCl₂(氯化鐵(II)四水合物), 13%於A. dest中, Sigma)使其飽和。5分鐘後,將濾紙移除並將容器以0.9% NaCl沖洗二次。受傷30分鐘後,移出頸動脈,抽出血栓並立即秤重。各組係使用5-7隻動物。FeCl₂-受傷後2分鐘,測定耳朵出血時間。將左耳的毛刮除並以手術刀(編號10-150-10, Martin, Tuttlingen, Germany)造一與耳朵長軸平行之標準化切口(3 mm長)。提供照護以避免可視血管之損傷。將切口處以濾紙篩塞住30秒時間間隔,小心避免與傷口接觸。藉由測量從切開至血液不再將濾紙染色的時間,來測定出血時間。

實例6：測定FeCl₂引發的兔子之血栓和耳朵出血時間

【0143】 如圖中所述,076D-M007-H04 劑量依賴的降低血栓重量且不會延長耳多出血時間。圖 15 係顯示 076D-M007-H04-CDRL3-N110D 在無增加耳朵出血時間下之抗血栓效應。在圖 16 中,係顯示 076D-M028-H17 之抗血栓效應和無延長出血時間。

實例 7：Fab 076D-M007-H04：FXIa 複合物之複合物形成、結晶和 X-光結構測定

複合物形成和結晶

【0144】 FXIa C500S(胺基酸 388 - 625)係購自 Proteros Biostructures。將純化的 Fab 076D-M007-H04 以 1 : 1 比例與 FXIa C500S 混合。將溶液儲存於冰上 18 小時，讓複合物形成。將複合物溶液裝入 Superdex 200 HR 16/60 管柱並進一步濃縮成最終濃度 20mg/ml 於 20 mM Tris/HCl, pH 7.5 和 75 mM NaCl 中。包括 Fab 076D-M007-H04 和 FXIa C500S 之蛋白複合物的晶體係於 20°C 使用坐滴法長出，並藉由混合等體積之蛋白複合物溶液和孔槽溶液(100mM TRIS pH 8.25, 0.05% PEG20000,和 2.4M NH4SO4 作為沉澱劑。大約五天後，出現一蓮座狀之結晶。

數據收集和處理

【0145】 將結晶以液態氮快速冷凍而無使用冷凍-緩衝液。以光束 BL14.1, BESSY 同步加速器(Berlin)於 MAR CCD 偵測器上收集晶體之數據。將數據編入索引並以 XDS 整合(Kabsch, W. (2010) Acta Cryst. D66, 125-132)，以 POINTLESS 準備換算並以 SCALA 換算(P.R. Evans, (2005) Acta Cryst. D62, 72-82)。晶體衍射至高 2.7 Å 及具有正交晶空間群 P2(1)22(1)，其中細胞常數 $a=61.9$ 、 $b=70.7$ 、 $c=185.9$ 和一 Fab 076D-M007-H04：不對稱單元中 FXIa C500S 複合物。

結構測定和精修

【0146】 FXIa 和單株抗體 Fab 076D-M007-H04 之複合物結構係以不同步驟藉由分子取代來解析。首先使用 BALBES (F.Long, A.Vagin, P.Young 和 G.N.Murshudov (2008) Acta Cryst. D64, 125-132)定位出 H-鍵，以 pdb 碼 3GJE 作為搜尋模型。然後使用 MolRep 程式，以內部 FXIa 晶體結構作為搜尋模型，加入 FXIa C500S。以 REFMAC5.5 (G.N. Murshudov

申請專利範圍

1. 一種能與凝血因子 XIa 因子(FXIa)之 C500S 表位結合之人類單株抗體及其抗原-結合片段，其特徵在於其係抑制血小板聚集，並藉此在無危及止血下，抑制血栓形成，其中該抗體包括 SEQ ID NO：19 的可變輕鏈區胺基酸序列和 SEQ ID NO：20 的可變重鏈區胺基酸序列，或該抗體包括 SEQ ID NO：27 之可變輕鏈區的胺基酸序列和 SEQ ID NO：20 之可變重鏈區的胺基酸序列。
2. 如申請專利範圍第 1 項之能與 FXIa 結合之人類單株抗體及其抗原-結合片段，係包括 SEQ ID NO：21 之 CDRH1，SEQ ID NO：22 之 CDRH2 和 SEQ ID NO：23 之 CDRH3 和 SEQ ID NO：24 之 CDRL1，SEQ ID NO：25 之 CDRL2 和 SEQ ID NO：26 之 CDRL3。
3. 如申請專利範圍第 1 項之能與 FXIa 結合之人類單株抗體及其抗原-結合片段，係包括 SEQ ID NO：21 之 CDRH1，SEQ ID NO：22 之 CDRH2 和 SEQ ID NO：23 之 CDRH3 和 SEQ ID NO：24 之 CDRL1，SEQ ID NO：25 之 CDRL2 和 SEQ ID NO：28 之 CDRL3。
4. 一種醫藥組成物，包括如申請專利範圍第 1 至 3 項任一項的抗體。
5. 一種醫藥品，包括如申請專利範圍第 1 至 3 項任一項的抗體。
6. 一種核酸，編碼如申請專利範圍第 1 至 3 項任一項的抗體。
7. 一種載體，包括如申請專利範圍第 6 項的核酸。
8. 一種宿主細胞，包括如申請專利範圍第 7 項的載體。