



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102245773 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 27

(21) 申请号 200980143778. 5

(22) 申请日 2009. 11. 03

(30) 优先权数据

61/193, 184 2008. 11. 03 US

61/213, 666 2009. 06. 30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 05. 03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2009/001586 2009. 11. 03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/060186 EN 2010. 06. 03

(73) 专利权人 阿莱西亚生物疗法股份有限公司

地址 加拿大魁北克

(72) 发明人 G·B·特伦布利 M·菲利翁

T·苏雷

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 罗菊华

(51) Int. Cl.

C12N 15/13 (2006. 01)

A61K 31/7088 (2006. 01)

A61K 39/00 (2006. 01)

A61K 39/395 (2006. 01)

C07K 16/18 (2006. 01)

C07K 16/30 (2006. 01)

G01N 33/574 (2006. 01)

A61K 48/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CA 2615858 A1, 2007. 01. 25, 全文.

WO 2007147265 A1, 2007. 12. 27, 全文.

Van den Eynde et al.. A New Antigen Recognized by Cytolytic T Lymphocytes on a Human Kidney Tumor Results from Reverse Strand Transcription. 《J. Exp. Med.》. 1999, 第 190 卷 (第 12 期), 1793-1799.

李祥周等. 抗人乳腺癌单克隆抗体 BG6 在乳腺癌诊断和鉴别诊断中的应用. 《中国肿瘤临床》. 1992, 第 19 卷 (第 6 期), 415-417.

审查员 毛舒燕

权利要求书4页 说明书71页

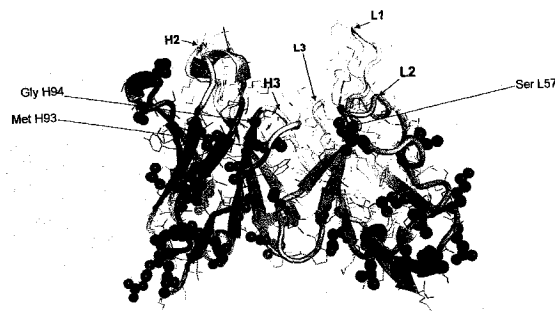
序列表116页 附图26页

(54) 发明名称

特异性地阻滞肿瘤抗原的生物活性的抗体

(57) 摘要

描述了特异性地结合 KAAG1 的新的单克隆抗体。在有些实施方案中,所述抗体阻滞 KAAG1 的生物活性,且可用于某些癌症的组合物中,更具体地,所述癌症是具有 KAAG1 的细胞表面表达增加的癌症,诸如卵巢癌、肾癌、肺癌、结直肠癌、乳腺癌、脑癌和前列腺癌以及黑素瘤。本发明也涉及表达单克隆抗体和抗原结合片段(诸如人源化的和嵌合的抗体)的细胞。另外,还公开了使用所述抗体和片段检测和治疗癌症的方法。



1. 能结合肾相关抗原 1 的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

- a. 轻链可变域,其包含:
  - i. SEQ ID NO.:27 的 CDRL1;
  - ii. SEQ ID NO.:28 的 CDRL2 ;和
  - iii. SEQ ID NO.:29 的 CDRL3 ;和
- b. 重链可变域,其包含:
  - i. SEQ ID NO.:30 的 CDRH1 ;
  - ii. SEQ ID NO.:31 的 CDRH2 ;和
  - iii. SEQ ID NO.:32 的 CDRH3,且

其中所述轻链可变域包括 SEQ ID NO:16 中的 Ser63。

2. 权利要求 1 的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述轻链可变域由 SEQ ID NO:16 和 SEQ ID NO:178 之一的序列组成,所述重链可变域由 SEQ ID NO:18 和 SEQ ID NO:179 之一的序列组成。

3. 能结合肾相关抗原 1 的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

- a. 轻链可变域,其由 SEQ ID NO.:16 所示的序列组成 ;和
- b. 重链可变域,其由 SEQ ID NO.:18 所示的序列组成。

4. 能结合肾相关抗原 1 的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

- a. 轻链可变域,其由 SEQ ID NO.:178 所示的序列组成 ;和
- b. 重链可变域,其由 SEQ ID NO.:179 所示的序列组成。

5. 能结合肾相关抗原 1 的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

- a. 轻链,其由 SEQ ID NO.:4 所示的序列组成,和
- b. 重链,其由 SEQ ID NO.:6 所示的序列组成。

6. 能结合肾相关抗原 1 的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

- a. 轻链,其由 SEQ ID NO.:176 所示的序列组成,和
- b. 重链,其由 SEQ ID NO.:177 所示的序列组成。

7. 权利要求 1-4 中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体包含来自人抗体的恒定区。

8. 权利要求 1-4 中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段,其包含人 IgG1 恒定区。

9. 权利要求 1-4 中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体包含人  $\kappa$  恒定区。

10. 权利要求 1 所述的分离的抗体或抗原结合片段,其包含人抗体的框架氨基酸。

11. 权利要求 10 所述的分离的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体包含来自人抗体的恒定区。

12. 权利要求 10 所述的分离的抗体或抗原结合片段,其中所述恒定区包含人 IgG1 恒定

区。

13. 权利要求 10 或 12 所述的分离的抗体或抗原结合片段,其中所述恒定区包含人  $\kappa$  恒定区。

14. 权利要求 1-6 中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段,其中所述抗原结合片段是 scFv、Fab、Fab' 或 (Fab')<sub>2</sub>。

15. 权利要求 1-6 中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体是:单克隆抗体、多克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体、人抗体或它们的抗原结合片段。

16. 权利要求 1-6 中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段,其缀合治疗部分。

17. 如权利要求 16 所述的分离的抗体或抗原结合片段,其中所述治疗部分包括细胞毒性剂。

18. 如权利要求 1-6 中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段,其缀合可检测部分。

19. 一种核酸,其包含编码如权利要求 2-6 中任一项所述的抗体或抗原结合片段的轻链可变域和重链可变域的序列。

20. 如权利要求 19 的核酸,其中所述核酸是:

a. SEQ ID NO. :3 所示的序列和 SEQ ID NO. :5 所示的序列;或者

b. SEQ ID NO. :15 所示的序列和 SEQ ID NO. :17 所示的序列。

21. 一种载体,其包含如权利要求 19 或 20 所述的核酸。

22. 如权利要求 21 所述的载体,其中所述载体是表达载体。

23. 一种分离的细胞,其包含如权利要求 19 或 20 所述的核酸。

24. 如权利要求 23 所述的分离的细胞,其中所述细胞包含编码轻链可变域的核酸和编码重链可变域的核酸。

25. 如权利要求 24 所述的分离的细胞,其中所述细胞能表达、装配和/或分泌抗体或其抗原结合片段。

26. 一种分离的细胞,其包含或表达权利要求 1-6 中任一项所述的抗体或抗原结合片段。

27. 如权利要求 26 所述的分离的细胞,其中所述细胞包含编码轻链可变域的核酸和编码重链可变域的核酸。

28. 如权利要求 26 所述的分离的细胞,其中所述细胞能表达、装配和/或分泌抗体或其抗原结合片段。

29. 一种药物组合物,其包含如权利要求 1-6 中任一项所述的抗体或抗原结合片段和药学上可接受的载体。

30. 如权利要求 29 所述的药物组合物,其中所述分离的抗体或抗原结合片段缀合治疗部分。

31. 如权利要求 30 所述的药物组合物,其中所述治疗部分包括细胞毒性剂。

32. 如权利要求 29 所述的药物组合物,其中所述分离的抗体或抗原结合片段缀合可检测部分。

33. 一种组合物,其包含如权利要求 1-6 中任一项所述的抗体或抗原结合片段和载体。

34. 能结合肾相关抗原 1 的抗体或其抗原结合片段用于制备治疗卵巢癌的药物组合物的用途,其中所述抗体包含:

- a. 轻链可变域,其包含:
  - i. SEQ ID NO.:27 的 CDRL1;
  - ii. SEQ ID NO.:28 的 CDRL2 ;和
  - iii. SEQ ID NO.:29 的 CDRL3 ;和
- b. 重链可变域,其包含:
  - i. SEQ ID NO.:30 的 CDRH1 ;
  - ii. SEQ ID NO.:31 的 CDRH2 ;和
  - iii. SEQ ID NO.:32 的 CDRH3,且

其中所述轻链可变域包括 SEQ ID NO:16 中的 Ser63。

35. 权利要求 34 的用途,其中所述轻链可变域由 SEQ ID NO:16 和 SEQ ID NO:178 之一的序列组成,所述重链可变域由 SEQ ID NO:18 和 SEQ ID NO:179 之一的序列组成。

36. 能结合肾相关抗原 1 的抗体或其抗原结合片段用于制备治疗卵巢癌的药物组合物的用途,其中所述抗体包含:

- a. 轻链可变域,其由 SEQ ID NO.:16 所示的序列组成 ;和
- b. 重链可变域,其由 SEQ ID NO.:18 所示的序列组成。

37. 能结合肾相关抗原 1 的抗体或其抗原结合片段用于制备治疗卵巢癌的药物组合物的用途,其中所述抗体包含:

- a. 轻链可变域,其由 SEQ ID NO.:178 所示的序列组成 ;和
- b. 重链可变域,其由 SEQ ID NO.:179 所示的序列组成。

38. 能结合肾相关抗原 1 的抗体或其抗原结合片段用于制备治疗卵巢癌的药物组合物的用途,其中所述抗体包含:

- a. 轻链,其由 SEQ ID NO.:4 所示的序列组成,和
- b. 重链,其由 SEQ ID NO.:6 所示的序列组成。

39. 能结合肾相关抗原 1 的抗体或其抗原结合片段用于制备治疗卵巢癌的药物组合物的用途,其中所述抗体包含:

- a. 轻链,其由 SEQ ID NO.:176 所示的序列组成,和
- b. 重链,其由 SEQ ID NO.:177 所示的序列组成。

40. 权利要求 34-37 中任一项所述的用途,其中所述抗体或抗原结合片段包含恒定区的氨基酸。

41. 权利要求 40 所述的用途,其中所述恒定区的氨基酸是来自人抗体。

42. 权利要求 34-37 中任一项所述的用途,其中所述抗体或抗原结合片段包含人 IgG1 恒定区。

43. 权利要求 34-37 中任一项所述的用途,其中所述抗体包含人  $\kappa$  恒定区。

44. 权利要求 34 所述的用途,其中所述抗体或抗原结合片段包含人抗体的框架氨基酸。

45. 权利要求 34-39 中任一项所述的用途,其中所述抗原结合片段是 scFv、Fab、Fab' 或 (Fab')<sub>2</sub>。

46. 权利要求 34-39 中任一项所述的用途,其中所述抗体选自:单克隆抗体、多克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体及它们的抗原结合片段。



47. 权利要求 34-39 中任一项所述的用途,其中所述抗体或抗原结合片段缀合治疗部分。

48. 权利要求 47 所述的用途,其中所述治疗部分包括细胞毒性剂。

49. 权利要求 34-39 中任一项所述的用途,其中所述抗体或抗原结合片段缀合可检测部分。

50. 权利要求 1 ~ 6 中任一项所述的抗体或抗原结合片段用于制备检测卵巢肿瘤或卵巢肿瘤细胞的试剂盒的用途。

51. 权利要求 50 中所述的用途,其中所述抗体或抗原结合片段包含可检测部分。

52. 一种用于产生用作卵巢癌治疗用治疗剂的抗体的组合物,所述组合物包含由 SEQ ID NO:2 所示的肾相关抗原 1 中的氨基酸 36-60 组成的多肽和载体。

53. 一种用于产生用作卵巢癌治疗用治疗剂的抗体的方法,所述方法包括:分离能特异性结合多肽的抗体或其抗原结合片段,所述多肽由 SEQ ID NO:2 所示的肾相关抗原 1 中的氨基酸 36-60 组成。

## 特异性地阻滞肿瘤抗原的生物活性的抗体

### 【技术领域】

[0001] 本发明涉及特异性地结合 KAAG1 的单克隆抗体及其抗原结合片段和它们用于治疗某些疾病的用途,所述用途包括诊断、预防和治疗与卵巢癌有关的恶性肿瘤。本发明也涉及这些抗体用于诊断、预防和治疗不同的其它癌症类型的用途。

### 【背景技术】

[0002] 在妇科恶性肿瘤中,卵巢癌占美国妇女中最高的肿瘤相关死亡率 (Jemal 等人, 2005)。它是美国妇女癌症相关死亡的第四大主要原因 (Menon 等人, 2005)。美国癌症学会 (American Cancer Society) 估计在 2005 年共有 22, 220 个新病例, 并将 16, 210 例死亡归因于该疾病 (Bonome 等人, 2005)。在过去的 30 年中, 统计数字保持大致相同——大多数出现卵巢癌的妇女将死于该疾病 (Chambers 和 Vanderhyden, 2006)。该疾病具有 1 : 70 终生危险, 且死亡率 > 60% (Chambers 和 Vanderhyden, 2006)。高死亡率是由于难以早期检测卵巢癌, 此时恶性肿瘤已经扩散至卵巢以外。实际上, > 80% 的患者被诊断为晚期疾病 (III 期或 IV 期) (Bonome 等人, 2005)。这些患者具有不良预后, 这反映为 < 45% 的 5- 年存活率, 尽管 80% 至 90% 在最初对化疗有反应 (Berek 等人, 2000)。与早些年的 20% 5- 年存活率相比, 该增加的成功至少部分地是由于最佳消胀 (debulk) 肿瘤组织的能力 (当肿瘤组织被限制在卵巢中的时候), 这是卵巢癌的重要预后因子 (Bristow R. E., 2000 ; Brown 等人, 2004)。在诊断出早期疾病 (I 期) 的患者中, 5- 年存活率范围 > 90 (Chambers 和 Vanderhyden, 2006)。

[0003] 卵巢癌包含不同的肿瘤组, 它们源自卵巢的表面上皮或表面包裹体。它们分成血清的、粘蛋白的、子宫内膜样的、透明细胞和布伦纳 (过渡) 类型, 对应女性生殖道器官的不同上皮类型 (Shih 和 Kurman, 2005)。在它们中, 血清肿瘤占诊断出的卵巢癌病例的 ~ 60%。每个组织学子类进一步分成 3 组: 良性的、中间的 (交界肿瘤或低恶性潜力 (LMP)) 和恶性的, 这反映了它们的临床行为 (Seidman 等人, 2002)。LMP 占诊断出的血清肿瘤的 10% 至 15%, 且是一个难题, 因为它们表现出非典型核结构和转移行为, 然而它们的侵入性比高阶血清肿瘤明显更低。具有 LMP 肿瘤的患者 5- 年存活率是 95%, 不同于晚期高阶疾病在相同时段中的 < 45% 存活率 (Berek 等人, 2000)。

[0004] 现在, 卵巢癌的诊断部分地通过患者医学史的常规分析和通过进行体检、超声检查和 x- 射线检查和血液学筛查来完成。已经为血清生物标志物的早期血液检测报道了 2 个替代策略。一个方案是, 通过质谱法分析血清样品, 以找到不明身份的蛋白或蛋白片段, 它们检测癌症的有无 (Mor 等人, 2005 ; Kozak 等人, 2003)。但是, 该策略是昂贵的, 且不能广泛地得到。或者, 使用抗体微阵列、ELISA 或其它类似方案, 检测血清中是否存在已知的蛋白 / 肽。称作 CA-125 (癌抗原 -125) 的蛋白生物标志物的血清检验长期以来被广泛地视作卵巢癌的标记物。但是, 尽管卵巢癌细胞可能生成过量这样的蛋白分子, 一些其它的癌症具有高水平的 CA-125, 所述癌症包括输卵管癌或子宫内膜癌 (子宫的衬里的癌)、60% 的胰腺癌患者和 20% -25% 的其它恶性肿瘤患者。CA-125 检验仅返回约 50% 的 I 期卵巢癌患

者的真实阳性结果,且具有 80% 的机会返回 II、III 和 IV 期卵巢癌患者的真实阳性结果。另外 20% 的卵巢癌患者没有表现出 CA-125 浓度的任何增加。另外,升高的 CA-125 检验可能指示与癌症无关的其它良性活性,诸如月经、妊娠或子宫内膜异位症。结果,该检验对于仍然可治疗的早期疾病的检测而言具有非常有限的临床用途,表现出 < 10% 的阳性预测值 (PPV)。即使给 CA-125 附加超声筛查,PPV 仅提高至约 20% (Kozak 等人,2003)。因而,该检验不是有效的筛查检验。

[0005] 尽管具有提高的该疾病的病原学知识、侵入性细胞减数手术和现代组合化疗,死亡率仅有微小变化。差结果已经归因于:(1) 缺少用于早期疾病检查的适当筛选检验,以及在该阶段仅微弱的症状显现——经常只有在进展至晚期后才能做出诊断,在此时癌症的腹膜扩散会限制有效的治疗,和 (2) 经常出现对标准化疗策略的耐受性,这限制了患者的 5- 年存活率的提高。卵巢癌的初期化疗方案包括卡波铂 (伯尔定) 和紫杉醇 (泰素) 的组合。数年的临床试验已经证实该组合在有效手术后是最有效的 (在约 80% 的具有新诊断出的卵巢癌的妇女中减小肿瘤体积,且 40% 至 50% 具有完全消退),但是继续研究来寻找提高它的方法。最近的化疗剂腹部输注来靶向难以达到的细胞与静脉内递送的组合已经增加了有效性。但是,严重的副作用经常导致不完全的疗程。一些其它的化疗剂包括多柔比星、顺铂、环磷酰胺、博来霉素、依托泊苷、长春碱、盐酸拓扑替康、异环磷酰胺、5- 氟尿嘧啶和麦法仑。更近地,临床试验已经证实,与全身性静脉内化疗相比,顺铂的腹膜内施用会提供生存优势 (Cannistra 和 McGuire, 2007)。接受化疗的具有早期疾病的妇女的优良存活率会为开发提高卵巢癌检测的策略的研究工作提供坚固的理论。此外,新的卵巢癌有关的生物标志物的发现,会导致用于卵巢癌的将来治疗的、具有最小副作用的更有效的治疗策略的发展。

[0006] 尽管在卵巢癌的理解和治疗方面存在这些最近的进步,化疗的应用总是伴有严重的不良反应,这限制了它们的应用。结果,对更特异性的策略 (诸如组合抗原组织特异性和单克隆抗体的选择性) 的需要,会允许显著减少脱靶相关的 (off-target-associated) 副作用。单克隆抗体用于治疗卵巢癌的应用正在开始出现,具有日益增多的数目的进行中的临床试验 (Oei 等人, 2008 ; Nicodemus 和 berek, 2005)。这些试验中的大多数已经检查了与放射性同位素 (诸如钇 -90) 缀合的单克隆抗体的应用,或靶向在其它癌症类型中已经鉴别出的肿瘤抗原的抗体的应用。一个这样的实例是贝伐单抗的应用,它靶向血管内皮生长因子 (Burger, 2007)。存在非常少的卵巢癌特异性的抗原,它们目前处于作为单克隆抗体的治疗靶标的研究中。一些实例包括称作 B7-H4 的蛋白 (Simon 等人, 2006) 和更近的叶酸受体 -  $\alpha$  (Ebel 等人, 2007) 的应用,后者最近已经进入 II 期临床试验。

[0007] 最初从源自组织相容性白细胞抗原 -B7 肾癌细胞系的 cDNA 文库克隆出肾相关抗原 1 (KAAG1), 作为呈递给细胞毒性 T 淋巴细胞的抗原肽 (Van den Eynde 等人, 1999 ; Genbank 登记号 Q9UBP8)。发现含有 KAAG1 的基因座编码 2 个基因,它们在两个方向转录到相反链上。发现有义链编码这样的转录物,其编码称作 DCDC2 的蛋白。这些作者的表达研究发现, KAAG1 反义转录物是肿瘤特异性的,且在正常组织中表现出非常少的表达,而 DCDC2 有义转录物普遍表达 (Van den Eynde 等人, 1999)。KAAG1 转录物在癌症、尤其是卵巢癌、肾癌、肺癌、结肠癌、乳腺癌和黑素瘤中的表达,公开在公布的专利申请号 PCT/CA2007/001134 中。Van den Eynde 等人也观察了在肾癌、结直肠癌、黑素瘤、肉瘤、白血病、脑肿瘤、甲状

腺肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、食管癌、膀胱肿瘤、肺癌和头和颈肿瘤中的 RNA 表达。最近,通过连锁不平衡研究得到的有力遗传证据发现, VMP/DCDC2/KAAG1 基因座与诵读困难有关 (Schumacher 等人, 2006 ;Cope 等人, 2005)。这些报告之一指向 DCDC2 标志物作为诵读困难患者的原因, 因为该蛋白在皮质神经元迁移中的功能与经常表现出异常神经元迁移和成熟的这些患者的症状相一致 (Schumacher 等人, 2006)。

## 【发明内容】

[0008] 本发明涉及 KAAG1 在肿瘤细胞中的表达。本发明也涉及特异性的抗 -KAAG1 抗体和抗原结合片段以及可用于治疗、检测和诊断癌症的试剂盒。所述抗体和抗原结合片段可以更具具体地用于治疗、检测和诊断其中肿瘤细胞表达 KAAG1 的癌症, 诸如卵巢癌、皮肤癌、肾癌、结直肠癌、肉瘤、白血病、脑癌、甲状腺癌、乳腺癌、前列腺癌、食道癌、膀胱癌、肺癌以及头和颈癌。

[0009] 本发明在其一个方面提供了分离的或基本上纯化的抗体或抗原结合片段, 它们能特异性地结合肾相关抗原 1 (在 SEQ ID NO. :2 中定义的 KAAG1) 或 KAAG1 变体。

[0010] 更具具体地, 且根据本发明的一个实施方案, 所述抗体或抗原结合片段可以结合位于 KAAG1 的氨基酸 30 和氨基酸 84 之间的结构域。

[0011] 根据本发明的另一个实施方案, 所述抗体或抗原结合片段能结合包含在 KAAG1 的氨基酸 1-35 内的表位。

[0012] 根据本发明的再一个实施方案, 所述抗体或抗原结合片段能结合包含在 KAAG1 的氨基酸 36-60 内的表位。

[0013] 根据本发明的再一个实施方案, 所述抗体或抗原结合片段能结合包含在 KAAG1 的氨基酸 61-84 内的表位。

[0014] 本发明的抗体或抗原结合片段尤其能特异性地结合分泌型 KAAG1, 即, 其中已经切掉信号肽的 KAAG1 形式。

[0015] 本发明的抗体或抗原结合片段尤其能结合 KAAG1 的胞外区域。

[0016] 这样, 本发明包括诊断和 / 或治疗抗体或抗原结合片段, 其具有对分泌型 KAAG1 或 KAAG1 的胞外区域的特异性。本发明也包括具有与本发明抗体相同的表位特异性的抗体或抗原结合片段。通过测定它是否结合本文所述抗体结合的表位, 和 / 或通过与已知结合所述表位的抗体或抗原结合片段进行竞争试验, 可以鉴别候选抗体。

[0017] 因此, 本发明的另一个方面提供了分离的抗体或抗原结合片段, 其能与本文所述的抗体或抗原结合片段竞争。

[0018] 本发明的分离的抗体或抗原结合片段包括能诱导表达 KAAG1 的肿瘤细胞或表达 KAAG1 变体的肿瘤细胞的杀死 (消除、破坏、裂解) (例如, 以 ADCC- 依赖性的方式) 的那些。

[0019] 本发明的分离的抗体或抗原结合片段也包括特征在于它们的减少表达 KAAG1 的肿瘤细胞的扩散的能力的那些, 以及特征在于它们的减少或损害表达 KAAG1 的肿瘤的形成能力的那些。

[0020] 当 KAAG1 在表达 KAAG1 的肿瘤细胞的表面处表达时, 所述抗体或抗原结合片段可能是特别有效的, 且可以具体地用于靶向特征在于不依赖于锚着生长的表达 KAAG1 的肿瘤细胞。

[0021] 本发明涉及具有本文所述特征的单克隆抗体、多克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体和人抗体（分离的）以及抗原结合片段。还一起包括这样的抗体或抗原结合片段，其包括单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体或人抗体之间的轻链和 / 或重链的置换。

[0022] 本发明的抗体或抗原结合片段因而可以包含人恒定区的氨基酸和 / 或人抗体的框架氨基酸。

[0023] 术语“抗体”是指完整抗体、单克隆抗体或多克隆抗体。术语“抗体”也包括多特异性的抗体，诸如双特异性的抗体。人抗体通常由 2 个轻链和 2 个重链组成，每个链包括可变区和恒定区。轻链可变区包含 3 个侧接框架区的 CDR，在本文中鉴定为 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3。重链可变区含 3 个侧接框架区的 CDR，在本文中鉴定为 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3。

[0024] 本文使用的术语“抗原结合片段”是指抗体的一个或多个片段，所述片段保留结合抗原（例如，KAAG1、分泌型 KAAG1 或其变体）的能力。已经证实，抗体的抗原结合功能可以由完整抗体的片段来执行。在术语抗体的“抗原结合片段”中包括的结合片段的实例包括：(i) Fab 片段，即由  $V_L$ 、 $V_H$ 、 $C_L$  和  $C_H1$  结构域组成的单价片段；(ii)  $F(ab')_2$  片段，即包含 2 个通过铰链区中的二硫键连接起来的 Fab 片段的二价片段；(iii) 由  $V_H$  和  $C_H1$  结构域组成的 Fd 片段；(iv) Fv 片段，其由抗体的一条臂的  $V_L$  和  $V_H$  结构域组成；(v) dAb 片段 (Ward 等人，(1989) Nature 341 :544-546)，其由  $V_H$  结构域组成；和 (vi) 分离的互补性决定区 (CDR)，例如， $V_H$  CDR3。此外，尽管 Fv 片段的 2 个结构域  $V_L$  和  $V_H$  由分开的基因编码，使用重组方法，可以通过合成连接物连接它们，所述合成连接物使它们成为单个多肽链，在这个单个多肽链中  $V_L$  和  $V_H$  区配对，以形成单价分子（称作单链 Fv (scFv)；参见例如，Bird 等人 (1988) Science 242 :423-426；和 Huston 等人 (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 :5879-5883)。这样的单链抗体也意图包括在术语抗体的“抗原结合片段”内。此外，抗原结合片段包括结合 - 结构域免疫球蛋白融合蛋白，其包含：(i) 与免疫球蛋白铰链区多肽融合的结合结构域多肽（诸如重链可变区、轻链可变区或通过连接肽与轻链可变区融合的重链可变区），(ii) 与铰链区融合的免疫球蛋白重链 CH2 恒定区，和 (iii) 与 CH2 恒定区融合的免疫球蛋白重链 CH3 恒定区。通过用丝氨酸残基替换一个或多个半胱氨酸残基，可以修饰铰链区，以防止二聚化。在 US 2003/0118592 和 US 2003/0133939 中进一步公开了这样的结合 - 结构域免疫球蛋白融合蛋白。使用本领域技术人员已知的常规技术，得到这些抗体片段，并以与完整抗体相同的方式筛选所述片段的效用。

[0025] 典型的抗原结合位点包含通过轻链免疫球蛋白和重链免疫球蛋白的配对形成的可变区。抗体可变区的结构是非常一致的，且表现出非常类似的结构。这些可变区通常包含相对同源的框架区 (FR)，它们中间夹杂 3 个称作互补性决定区 (CDR) 的高变区。抗原结合片段的总结合活性经常由 CDR 的序列决定。FR 经常在 CDR 的适当三维定位和排列中起作用，以实现最佳的抗原结合。

[0026] 本发明的抗体和 / 或抗原结合片段可能源自，例如，小鼠、大鼠或任意其它哺乳动物，或其它来源，诸如通过重组 DNA 技术。

[0027] 从在下文中提供的非限制性详述，可以明白本发明的其它范围、适用性和优点。但是，应当理解，尽管指示本发明的示例性实施方案，该详述仅作为实施例给出，并参考附图。

## 【附图说明】

[0028] 图 1A 显示了使用半定量 RT-PCR 反应进行的表达概况分析,用于测量源自超过 20 个卵巢肿瘤、良性(低恶性潜力)肿瘤、卵巢癌细胞系和 30 个正常组织的 RNA 样品中的 KAAG1mRNA 表达水平。对照图显示 GAPDH 表达, GAPDH 即用于对比每个 RT-PCR 反应中的原料量的管家基因。

[0029] 图 1B 显示的半定量 RT-PCR 实验证实了 KAAG1mRNA 在卵巢癌细胞系中表达,尤其是源自腹水的那些。

[0030] 图 1C 显示的简图解释了卵巢癌细胞系形成称作球状体的 3D 结构的能力。左图显示了在无血清培养基中培养的细胞,而 5% 血清刺激球状体结构的形成。

[0031] 图 1D 显示的半定量 RT-PCR 实验证实了在卵巢癌细胞系的球状体形成过程中高度诱导 KAAG1mRNA。

[0032] 图 2A 显示的简图解释了创伤或抓伤试验,即基于细胞的试验,它是细胞系经预定时间段迁移进裸露区中的能力的测量。携带 KAAG1 shRNA 的 TOV-21G 细胞表现出填充裸露区的能力下降。

[0033] 图 2B 显示了产克隆试验(也称作集落存活试验)的图解。它测量稀释的细胞经几天时段的存活。携带 KAAG1 shRNA 的 TOV-21G 细胞表现出存活减少。

[0034] 图 3A 显示了用考马斯蓝染色的聚丙烯酰胺凝胶,且含有在瞬时转染的 293E 细胞中产生的、纯化的 Fc-KAAG1 融合蛋白的样品(10  $\mu$ g)。

[0035] 图 3B 显示了含有单个单克隆抗体的 96-孔平板之一的 ELISA 结果,所述单克隆抗体选自含有抗-KAAG1 Fab 的 Omniclonal 文库 #3。结果表明,48 个(用灰色突出显示)Fab 非常有效地与 KAAG1 相互作用。用粗体数字指示的孔含有示例性的单克隆 3D3、3G10 和 3C4。

[0036] 图 4A 显示了用考马斯蓝染色的聚丙烯酰胺凝胶,且含有下述样品(10  $\mu$ g):纯化的 Fc-KAAG1 融合蛋白(泳道 1),跨氨基酸 1-60 的 KAAG1 的截短突变体(泳道 2),和跨氨基酸 1-35 的 KAAG1 的另一个截短突变体(泳道 3),它们在瞬时转染的 293E 细胞中产生。所有蛋白都是 Fc 融合蛋白。

[0037] 图 4B 的线路图解释了 KAAG1 的截短突变体,产生它用于表位作图研究。

[0038] 图 4C 显示的图描述了来自 ELISA 分析的结果,其对应被 Omniclonal 文库 #3 中包含的抗-KAAG1 抗体结合的表位。结果表明,大多数单克隆与 KAAG1 的中央区相互作用,且某些抗体结合 KAAG1 的氨基端或羧基端。

[0039] 图 5 显示的线路图解释了将小鼠 Fab 转化成 IgG1 小鼠-人嵌合的 mAb 所涉及的步骤。

[0040] 图 6 显示的图对比了小鼠抗-KAAG1 Fab 和对应的 IgG1 嵌合的单克隆抗体对示例性的抗体 3D3、3G10 和 3C4 的结合。结果表明,当转移至完整人 IgG1 支架时,维持了 Fab 可变区的相对结合。

[0041] 图 7 显示了在有嵌合的 IgG1 抗-KAAG1 单克隆抗体存在下使用 TOV-21G 和 OV-90 卵巢癌细胞系的球状体形成实验的描述。松散填充的结构更少侵入性的癌细胞系的指征。结果显示了用示例性的抗-KAAG1 抗体 3D3、3G10 或 3C4 处理的球状体。

[0042] 图 8A 显示了含有从卵巢瘤患者得到的大约 70 个活组织检查样品的组织微阵列的扫描。用 3D3 抗-KAAG1 抗体印迹样品,并证实,绝大多数卵巢肿瘤表达非常高水平的 KAAG1 抗原。

[0043] 图 8B 是来自组织微阵列实验的更高放大率图片。箭头显示 KAAG1 在血清卵巢肿瘤细胞的上皮层的顶端表面处的膜定位。

[0044] 图 8C 解释了其它免疫组织化学研究,它们证实,KAAG1 在所有卵巢癌类型中高度表达。显示的组织型是血清的、粘蛋白的和子宫内膜样的。

[0045] 图 9A、9B 和 9C 总结了使用 ClustalW2 程序得到的选择的 CDRL1、CDRL2 或 CDRL3 序列的比对结果;其中“\*”表示该列中的残基在所有比对的序列中是相同的,“:”表示已经观察到保守置换,且“.”表示观察到半-保守置换。使用 ClustalW 程序 (Larkin M. A., 等人, (2007) ClustalW 和 ClustalX 版本 2. Bioinformatics 2007 23(21):2947-2948),产生共有的 CDR。

[0046] 图 10A、10B 和 10C 总结了使用 ClustalW2 程序得到的选择的 CDRH1、CDRH2 或 CDRH3 序列的比对结果;其中“\*”表示该列中的残基在所有比对的序列中是相同的,“:”表示已经观察到保守置换,且“.”表示观察到半-保守置换。使用 ClustalW 程序 (Larkin M. A., 等人, (2007) ClustalW 和 ClustalX 版本 2. Bioinformatics 2007 23(21):2947-2948),产生共有的 CDR。

[0047] 图 11 表示每个产生的轻链可变区和在 SEQ ID NO:16、20、24 或 105 中鉴别出的代表性的轻链可变区之间的序列对比。使用本文指出的 Blast2 测序程序,已经测定了序列同一性百分比和序列相似性百分比。

[0048] 图 12 表示每个产生的重链可变区和在 SEQ ID NO:18、22、26 或 132 中鉴别出的代表性的重链可变区之间的序列对比。使用本文指出的 Blast2 测序程序,已经测定了序列同一性百分比和序列相似性百分比。

[0049] 图 13,靶向 KAAG1 的 IgG<sub>1</sub> 抗体在体外可以有效地介导 ADCC 活性。用 3D3 温育 PBMNC (AllCells, LLC, Emoryville, CA) 30min,并以 1:25 的比例,与 OVCAR-3 或 WIL2-S 细胞相混合。在 37℃温育细胞 4h,并通过测量培养基中的 LDH 水平测定细胞裂解。如下计算细胞的细胞毒性: %细胞毒性 = (实验值 - 自发的效应值 - 自发的靶物值) × 100 / (最大靶物值 - 自发的靶物值)。

[0050] 图 14,抗 -KAAG1 mAb 阻止 TOV-112D 卵巢肿瘤的体内扩散。以 200 μL 的体积,将 1 × 10<sup>6</sup> 个细胞植入 SCID 小鼠的腹腔。2 天后,以 25mg/kg qwk 的剂量,用 PBS 或在 PBS 中稀释的抗体处理。通过腹部触诊检测到肿瘤后,尽可能快地处死小鼠。用肉眼对肿瘤数目评分 (B),且将在图 A 中的数据表示为肿瘤平均数 / 小鼠 ± SE。

[0051] 图 15 显示了使用抗 -KAAG1 抗体在从鳞状细胞癌和黑素瘤分离出的几个切片的人皮肤肿瘤组织微阵列 (Pantomics Inc., Richmond, CA) 上进行的免疫组织化学。

[0052] 图 16 解释了在有或没有嵌合的 3D3 抗体存在下的黑素瘤细胞系 (A375 和 SK-MEL5) 和肾细胞癌细胞系 (A498 和 786-0) 的球状体形成。

[0053] 图 17A 显示的图解释了递增浓度的 3C4、3D3 和 3G10 抗体向在不渗透细胞的条件下固定的细胞系 (OV-90、TOV-21G 和 SKOV-3) 的结合。

[0054] 图 17B 的图解释了使用 3D3 抗体在 SKOV-3 细胞系上进行的流式细胞术的结果。

[0055] 图 18A 的图解释了 3D3 抗体模型的结构。

[0056] 图 18B 的图解释了 3C4 抗体模型的结构。

[0057] 图 19A 的图解释了与嵌合的 3D3 抗体向重组 KAAG1 的结合相比,递增浓度的人源

化的 3D3 抗体的结合。

[0058] 图 19B 的表总结了人源化的 3D3 抗体、嵌合的 3D3 抗体以及杂交抗体（包括嵌合或人源化抗体的轻链和重链的置换）的动力学参数。

[0059] 图 19C 解释了在人源化的 3D3 抗体、嵌合的 3D3 抗体存在下，或在缓冲液或对照 IgG 存在下，SKOV-3 卵巢癌细胞的球状体形成。

[0060] 图 20A 表示单克隆 3D3 轻链可变区 (SEQ ID NO. :16) 和人源化的 3D3 轻链可变区 (SEQ ID NO. :178) 的序列比对。人源化的 3D3 轻链可变区与单克隆 3D3 轻链可变区具有 86% 同一性 (94% 序列相似性)，且它们的 3 个 CDR 是 100%（用粗体表示）。

[0061] 图 20B 表示单克隆 3D3 重链可变区 (SEQ ID NO. :18) 和人源化的 3D3 重链可变区 (SEQ ID NO. :179) 的序列比对。人源化的 3D3 重链可变区与单克隆 3D3 重链可变区具有 82% 同一性 (91% 序列相似性)，且它们的 3 个 CDR 是 100%（用粗体表示）。

[0062] 图 21A 表示单克隆 3C4 轻链可变区 (SEQ ID NO. :24) 和人源化的 3C4 轻链可变区 (SEQ ID NO. :182) 的序列比对。人源化的 3C4 轻链可变区与单克隆 3C4 轻链可变区具有 85% 同一性 (93% 序列相似性)，且它们的 3 个 CDR 是 100%（用粗体表示）。

[0063] 图 21B 表示单克隆 3C4 重链可变区 (SEQ ID NO. :26) 和人源化的 3C4 重链可变区 (SEQ ID NO. :183) 的序列比对。人源化的 3C4 重链可变区与单克隆 3C4 重链可变区具有 86% 同一性 (93% 序列相似性)，且它们的 3 个 CDR 是 100%（用粗体表示）。

## 【具体实施方式】

[0064] 【KAAG1 在癌细胞中的表达和生物活性】

[0065] 本发明涉及靶向在不同的癌症类型、尤其是卵巢癌中发现的肿瘤的抗体的应用。为了把抗体引向肿瘤，必须鉴别在癌细胞的细胞表面处表达的肿瘤特异性抗原。有几种技术可用于鉴别肿瘤特异性抗原，且在公布的专利申请号 PCT/CA2007/001134 中，描述了用于鉴别卵巢肿瘤中的 KAAG1 的方法，即称作基于减法转录的 mRNA 扩增 (Subtractive Transcription-based Amplification of mRNA) (STAR) 的创新发现平台。

[0066] 卵巢癌 STAR 文库的分析，产生了许多编码分泌型和细胞表面蛋白的基因。它们中的一个称作 AB-0447，含有编码 84 个氨基酸的多肽的开放读码框，所述多肽与 SEQ ID NO. : 2 相对应，由具有 SEQ ID NO. :1 所示的核苷酸序列的 885 个碱基对的 cDNA 编码。对可公开得到的数据库的检索揭示，AB-0447 核苷酸序列与称作 KAAG1 的基因的核苷酸序列相同。生物信息学分析预测为膜 - 锚定的蛋白，它的功能结构域呈现给胞外隔室。KAAG1 最初克隆自肾癌文库，作为细胞表面抗原，即证实它的膜定位的结果。另外，我们的研究证实，该蛋白在它的氨基端被加工，该结果与在氨基酸 30 和 34 处或二者之间的功能信号肽的切割相一致。此外，全长 cDNA 的瞬时表达导致培养基中切割的 KAAG1 的检测。该最后一个发现指示，当在高水平表达时，该膜 - 锚定的蛋白可以从细胞脱落。相反，KAAG1 的氨基 - 截短突变体的表达导致蛋白的细胞内保留。目前没有关于它的功能的公开报道，且以前没有记载本发明公开的 KAAG1 在卵巢癌中过表达。

[0067] 因此，我们已经研究了 KAAG1 是否可以用于基于抗体的诊断和治疗。

[0068] 已经建立了几个基于卵巢癌细胞的模型，诸如 TOV-21G、TOV-112D、OV-90 和其它模型，它们是本领域技术人员所熟知的。这些细胞是源自具有卵巢肿瘤或腹水液的患者



人卵巢癌细胞系集合的一部分。这些细胞系已经经历彻底分析,包括在微阵列上的全基因表达模式,使得它们成为优良的基于细胞的人卵巢癌模型。生长性质、基因表达模式和对化疗药的应答表明,这些细胞系是体内卵巢瘤行为的恰当代表 (**Benoît**等人,2007)。从这些卵巢癌细胞系分离的总 RNA 的 RT-PCR 分析表明,KAAG1 转录物在源自原发肿瘤的细胞系中弱表达。相反,源自腹水液的细胞系含有高水平的 KAAG1 表达。在来自腹水液的细胞中增加的 KAAG1 表达暗示,细胞的环境会影响 KAAG1 基因的调节。腹水细胞与晚期疾病有关,且该表达模式暗示,KAAG1 水平的增加与不依赖于锚着生长有关。根据该后一种暗示,发现 KAAG1 表达在源自原发肿瘤的细胞系中显著增加(当在 3D 培养中将这些细胞培养成球状体时)。这些球状体已经被充分表征,且被发现在体内表现出许多与肿瘤有关的性质(Cody 等人,2008)。因而,发现 KAAG1 的表达在模仿进行性肿瘤的模型中显著增加,尤其是在卵巢癌发展过程中。

[0069] 证实了卵巢癌细胞中的 KAAG1 表达受到调节,在基于细胞的试验中检查了该基因在卵巢癌细胞行为中的功能。为此,使用 RNA 干扰 (RNAi) 来敲低 (knock down) 内源 KAAG1 基因在卵巢癌细胞系中的表达,且发现,KAAG1 表达的减少导致细胞迁移的显著减少,这通过标准的细胞能动性试验测得,且被创伤愈合(或抓伤)试验证实。这类试验测量细胞填充汇合单层中的裸露区的速率。KAAG1 表达的减少导致卵巢癌细胞系存活的减少,这通过产克隆试验(诸如集落存活试验)测得。本领域技术人员可以使用其它方法来评价癌细胞行为(尤其是卵巢癌细胞)对 KAAG1 的需求。

[0070] 基于 KAAG1 在大部分卵巢肿瘤中的表达、它在正常组织中的有限表达、表达水平和恶性增加之间的一致性以及推定的 KAAG1 在卵巢癌细胞系行为中的生物学作用,选择 KAAG1 作为治疗靶标,用于开发检测、预防和治疗卵巢癌的抗体。KAAG1 在除了卵巢癌以外的癌症中的表达,也引导申请人评价用于其它癌症适应症的治疗或诊断抗体。

[0071] 因此,提供了多种抗 -KAAG1 抗体及其抗原结合片段,诸如单克隆抗体、多克隆抗体、嵌合和人源化抗体(包括人源化的单克隆抗体)、抗体片段、单链抗体、结构域抗体和具有抗原结合区的多肽,它们可用于靶向 KAAG1。

[0072] 【作为抗原的 KAAG1 和源自 KAAG1 的表位】

[0073] 申请人已经意外地发现,KAAG1 在几个肿瘤类型中表达,且还在患者的血液和腹水液中发现。该抗原因而可以用于在体内靶向表达该抗原的肿瘤细胞,且在检测试验的开发中,用于在体外或在体内测量肿瘤相关抗原。在血液中循环的 KAAG1 抗原缺少信号肽。

[0074] 本发明因此提供了 KAAG1 抗原,其可用于产生对 KAAG1 的循环形式特异性的和/或对肿瘤表达的 KAAG1 特异性的抗体。所述 KAAG1 抗原(即,表位)可以包含 KAAG1 的至少 10 个氨基酸(且至多 84 个氨基酸)的片段,且可以特别地结合 KAAG1 的胞外区域。

[0075] 一种示例性抗原是完整的 KAAG1 蛋白,或与 SEQ ID NO. :2 或其片段具有至少 80% 序列同一性的变体形式。

[0076] 源自 KAAG1 的另一种示例性抗原是 KAAG1 的分泌形式或循环形式,其缺少 KAAG1 的信号肽或胞外区域。该抗原可以更具体地缺少 KAAG1 的氨基酸 1-25、1-26、1-27、1-28、1-29、1-30、1-31、1-32、1-33、1-34、1-35 或 1-36。

[0077] 本文所述的抗原或表位可以与载体相融合,所述载体诸如钥孔血蓝蛋白 (KHL)、牛血清白蛋白 (BSA)、卵白蛋白 (OVA) 或其它,以便产生抗体和抗原结合片段。

[0078] 本发明也提供了表位,其包含在 SEQ ID NO. :2 的氨基酸 1-35 内、SEQ ID NO. :2 的氨基酸 36-60 内或 SEQ ID NO. :2 的氨基酸 61-84 内,以产生本文所述的抗体和抗原结合片段。本发明另外提供了一种组合物,其用于产生针对 KAAG1 的分泌形式或循环形式或 KAAG1 的胞外区域的抗体,所述组合物可以包含在 SEQ ID NO. :2 的氨基酸 30-84 中含有的 KAAG1 的表位和载体。所述表位可以具体地包含 KAAG1 的至少 10 个氨基酸。

[0079] 组合物的示例性实施方案是这样的药物组合物,其用于产生针对 KAAG1 的分泌形式或循环形式或 KAAG1 的胞外区域的抗体。所述药物组合物可以包含在 SEQ ID NO. :2 的氨基酸 30-84 中含有的 KAAG1 的表位和药学上可接受的载体。

[0080] 在再一个方面,本发明提供了用于产生针对 KAAG1 的分泌形式或循环形式的抗体的方法。所述方法可以包括,施用多肽,所述多肽包含在 SEQ ID NO. :2 的氨基酸 30-84 中含有的 KAAG1 的表位,其中所述表位缺少 KAAG1 信号肽。

[0081] 或者,所述方法可以包括,施用包含信号肽的表位,并选择仅结合所述蛋白的分泌形式或胞外区域的抗体。

[0082] 在另一个方面,本发明提供了在 SEQ ID NO. :2 的氨基酸 30-84 中含有的 KAAG1 的表位用于产生抗体的应用,所述抗体针对 KAAG1 的分泌形式或循环形式。

[0083] 【结合 KAAG1 的抗体和抗原结合片段】

[0084] 关于对目标抗原的特异性,最初从 Fab 文库分离抗体。表现出最大特征的抗体的轻链可变域或重链可变域的氨基酸序列的对比,允许我们取得在 CDR 内和在可变区内的共有序列。在 SEQ ID NO :74-90 中提供了 CDR 的共有序列。

[0085] 本文所述的可变区可以与希望物种的恒定区融合,由此允许希望物种的效应细胞识别抗体。所述恒定区可以源自,例如,IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 亚型。与可变区在框架内克隆或合成恒定区,是在本领域技术人员知识范围内,且可以通过例如重组 DNA 技术来实现。

[0086] 在本发明的某些实施方案中,结合 KAAG1 的抗体可以属于 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 亚型。本发明的更具体的实施方案涉及 IgG1 亚型的抗体。所述抗体可以是 IgG1 亚型的人源化抗体,其在介导抗体依赖性的细胞毒性 (ADCC)、补体介导的细胞毒性 (CMC) 中是有生物活性的,或与免疫复合物有关。典型的 ADCC 包含天然杀伤 (NK) 细胞的活化,且依赖于 NK 细胞表面上的 Fc 受体对抗体包被的细胞的识别。Fc 受体识别抗体的 Fc 结构域(诸如存在于 IgG1 上),其结合靶细胞、尤其是表达抗原(诸如 KAAG1)的癌细胞的表面。结合 IgG 的 Fc 受体后,NK 细胞释放细胞因子和细胞毒性颗粒,它们进入靶细胞,并通过触发细胞凋亡来促进细胞死亡。

[0087] 在某些情况下,具有与抗体 3D3 基本上相同的轻链和重链可变区的抗-KAAG1 抗体会与 KAAG1 的氨基酸 36-60(包括端值)区间的表位相互作用。在其它情况下,具有与抗体 3G10 基本上相同的轻链和重链可变区的抗-KAAG1 抗体会与 KAAG1 的氨基酸 61-84(包括端值)区间的表位相互作用。在另一个情况下,具有与抗体 3C4 基本上相同的轻链和重链可变区的抗-KAAG1 抗体会与 KAAG1 的氨基酸 1-35(包括端值)区间的表位相互作用。

[0088] 本发明描述了结合 KAAG1 的抗体集合。在某些实施方案中,所述抗体可以选自:多克隆抗体、单克隆抗体(诸如嵌合或人源化抗体)、抗体片段(诸如抗原结合片段、单链抗体、结构域抗体)和具有抗原结合区的多肽。

[0089] 在本发明的一个方面,本发明的分离的抗体或抗原结合片段能诱导表达 KAAG1 的肿瘤细胞或表达 KAAG1 变体的肿瘤细胞的杀死(消除、破坏、裂解)(例如,以 ADCC- 依赖性的方式)。

[0090] 在本发明的另一个方面,本发明的分离的抗体或抗原结合片段的具体特征在于,它的减少表达 KAAG1 的肿瘤细胞的扩散的能力。

[0091] 在本发明的另一个方面,本发明的分离的抗体或抗原结合片段的特征在于,它的减少或损害表达 KAAG1 的肿瘤的形成的能力。

[0092] 根据本发明的一个实施方案,当 KAAG1 在表达 KAAG1 的肿瘤细胞的表面处表达时,所述抗体或抗原结合片段可以是更特别有效的。

[0093] 也根据本发明,所述抗体或抗原结合片段可以具体用于靶向特征在于不依赖于锚着生长的表达 KAAG1 的肿瘤细胞。

[0094] 在另一个方面,本发明涉及用于治疗癌症的分离的抗体或抗原结合片段,所述癌症包含表达 KAAG1 的肿瘤细胞。

[0095] 在再一个方面,本发明涉及用于检测癌症的分离的抗体或抗原结合片段,所述癌症包含表达 KAAG1 的肿瘤细胞。

[0096] 在本发明的一个示例性实施方案中,所述分离的抗体或抗原结合片段可以包含恒定区的氨基酸,所述恒定区可以源自例如人抗体。

[0097] 在本发明的另一个示例性实施方案中,所述分离的抗体或抗原结合片段可以包含人抗体的框架氨基酸。

[0098] 不限于本文呈现的示例性实施方案,申请人制备了可用于本文所述目的的具体抗体和抗原结合片段。

[0099] 本发明因此在一个示例性实施方案中提供了分离的抗体或抗原结合片段,其包含轻链可变域,所述轻链可变域具有:

[0100] (a)CDRL1 序列,其选自 SEQ ID NO. :74 和 SEQ ID NO. :75 ;

[0101] (b)CDRL2 序列,其选自 SEQ ID NO. :76、SEQ ID NO. :77 和 SEQ ID NO. :78,或 ;

[0102] (c)CDRL3 序列,其选自 SEQ ID NO. :79、SEQ ID NO. :80 和 SEQ ID NO. :81。

[0103] 所述分离的抗体或抗原结合片段还可以包含重链可变域,所述重链可变域具有:

[0104] (a)CDRH1 序列,其包含 SEQ ID NO. :82 ;

[0105] (b)CDRH2 序列,其选自 SEQ ID NO. :83、SEQ ID NO. :84、SEQ ID NO. :85、SEQ ID NO. :86 和 SEQ ID NO. :87,或 ;

[0106] (c)CDRH3 序列,其选自 SEQ ID NO. :88、SEQ ID NO. :89 和 SEQ ID NO. :90。

[0107] 在一个示例性实施方案中,所述抗体或抗原结合片段可以包含轻链可变区的任意单个 CDR 或者 CDR1、CDR2 和 / 或 CDR3 的组合。可以更具体地选择 CDR3。组合可以包括,例如,CDRL1 和 CDRL3 ;CDRL1 和 CDRL2 ;CDRL2 和 CDRL3,和 ;CDRL1、CDRL2 和 CDRL3。

[0108] 在另一个示例性实施方案,所述抗体或抗原结合片段可以包含重链可变区的任意单个 CDR 或者 CDR1、CDR2 和 / 或 CDR3 的组合。可以更具体地选择 CDR3。组合可以包括,例如,CDRH1 和 CDRH3 ;CDRH1 和 CDRH2 ;CDRH2 和 CDRH3,和 ;CDRH1、CDRH2 和 CDRH3。

[0109] 根据本发明,所述抗体或抗原结合片段可以包含 CDRL1、CDRL2 或 CDRL3 中的至少 2 个 CDR。

[0110] 也根据本发明,所述抗体或抗原结合片段可以包含一个 CDRL1、一个 CDRL2 和一个 CDRL3。

[0111] 进一步根据本发明,所述抗体或抗原结合片段可以包含:

[0112] (a) CDRL1、CDRL2 或 CDRL3 中的至少 2 个 CDR,和;

[0113] (b) CDRH1、一个 CDRH2 或一个 CDRH3 中的至少 2 个 CDR。

[0114] 所述抗体或抗原结合片段可以更优选地包含一个 CDRL1、一个 CDRL2 和一个 CDRL3。

[0115] 所述抗体或抗原结合片段还可以更优选地包含一个 CDRH1、一个 CDRH2 和一个 CDRH3。

[0116] 本发明的其它示例性实施方案涉及分离的抗体或抗原结合片段,其包含重链可变域,所述重链可变域具有:

[0117] (a) CDRH1 序列,其包含 SEQ ID NO. :82;

[0118] (b) CDRH2 序列,其选自 SEQ ID NO. :83、SEQ ID NO. :84、SEQ ID NO. :85、SEQ ID NO. :86 和 SEQ ID NO. :87,或;

[0119] (c) CDRH3 序列,其选自 SEQ ID NO. :88、SEQ ID NO. :89 和 SEQ ID NO. :90。

[0120] 根据本发明,所述抗体或抗原结合片段可以包含一个 CDRH1、一个 CDRH2 或一个 CDRH3。

[0121] 根据本发明,所述抗体或抗原结合片段还可以包含一个 CDRH1、一个 CDRH2 和一个 CDRH3。

[0122] 当仅可以得到一个轻链可变域或重链可变域时,使用本领域已知的方法 (Portolano 等 人 The Journal of Immunology (1993) 150 :880-887, Clarkson 等 人, Nature (1991) 352 :624-628),通过筛选互补可变域的文库,可以重建抗体或抗原结合片段。

[0123] 本发明也包括包含可变链的多肽或抗体,所述可变链具有在至少一个本文所述的 CDR 中的至少一个保守氨基酸置换 (相对于最初的 CDR)。

[0124] 本发明也包括包含可变链的多肽或抗体,所述可变链在至少 2 个 CDR 中具有至少一个保守氨基酸置换 (相对于最初的 CDR)。

[0125] 本发明也包括包含可变链的多肽或抗体,所述可变链在所述 3 个 CDR 中具有至少一个保守氨基酸置换 (相对于最初的 CDR)。

[0126] 本发明也包括包含可变链的多肽或抗体,所述可变链在至少一个 CDR 中具有至少 2 个保守氨基酸置换 (相对于最初的 CDR)。

[0127] 本发明也包括包含可变链的多肽或抗体,所述可变链在至少 2 个 CDR 中具有至少 2 个保守氨基酸置换 (相对于最初的 CDR)。

[0128] 本发明也包括包含可变链的多肽或抗体,所述可变链在所述 3 个 CDR 中具有至少 2 个保守氨基酸置换 (相对于最初的 CDR)。

[0129] 在另一个方面,本发明涉及多肽、抗体或抗原结合片段,其包含 (在单个多肽链上或在分开的多肽链上) 本文所述抗体或抗原结合片段之一的轻链可变域的至少一个互补性决定区和重链可变域的至少一个互补性决定区。

[0130] 本发明在其另一个方面涉及抗 -KAAG1 抗体,其可以包含 (在单个多肽链上或在分开的多肽链上) 本文所述的抗体或抗原结合片段的所有 6 个互补性决定区 (CDR)。

[0131] 本发明的抗体或抗原结合片段可以另外包含额外的氨基酸,所述额外的氨基酸侧接 CDR 的氨基和 / 或羧基区域。那些额外的氨基酸可以如表 A 或表 B 所示,或可以包括例如保守氨基酸置换。

[0132] 根据本发明,所述抗体可以包含 CDRL1 序列,该序列包含下式或由其组成:

[0133]  $X_{1a}SSX_{2a}SLLX_{3a}X_{4a}X_{5a}X_{6a}X_{7a}X_{8a}X_{9a}X_{10a}LX_{11a}$  (SEQ ID NO. :74)

[0134] 其中  $X_{1a}$  可以是碱性氨基酸;

[0135] 其中  $X_{2a}$  可以是碱性氨基酸;

[0136] 其中  $X_{3a}$  可以是 H、Y 或 N;

[0137] 其中  $X_{4a}$  可以是 S、T、N 或 R;

[0138] 其中  $X_{5a}$  可以不存在,或是 S 或 N;

[0139] 其中  $X_{6a}$  可以是 D、F 或 N;

[0140] 其中  $X_{7a}$  可以是 G 或 Q;

[0141] 其中  $X_{8a}$  可以是 K、L 或 N;

[0142] 其中  $X_{9a}$  可以是 T 或 N;

[0143] 其中  $X_{10a}$  可以是芳族氨基酸,且;

[0144] 其中  $X_{11a}$  可以是 A、N、E 或 Y。

[0145] 在本发明的一个示例性实施方案中, $X_{1a}$  可以是 K 或 R。

[0146] 在本发明的另一个实施方案中, $X_{2a}$  可以是 Q 或 K。

[0147] 在本发明的再一个实施方案中, $X_{3a}$  可以是 N 或 H。

[0148] 在本发明的另一个实施方案中, $X_{10a}$  可以是 Y 或 F。

[0149] 本发明的更具体的实施方案包括 SEQ ID NO. :74 的 CDRL1,其中: $X_{1a}$  是 K; $X_{2a}$  是 Q; $X_{3a}$  是 N; $X_{3a}$  是 H; $X_{4a}$  是 S; $X_{4a}$  是 T; $X_{5a}$  是 S; $X_{5a}$  不存在; $X_{6a}$  是 N; $X_{7a}$  是 Q; $X_{7a}$  是 G; $X_{8a}$  是 K; $X_{9a}$  是 N; $X_{9a}$  是 T; $X_{10a}$  是 Y;或  $X_{11a}$  是 A。

[0150] 根据本发明,所述抗体可以包含 CDRL1 序列,该序列包含下式或由其组成:

[0151]  $KASQDX_{1b}X_{2b}X_{3b}X_{4b}X_{5b}X_{6b}$  (SEQ ID NO. :75)

[0152] 其中  $X_{1b}$  可以是疏水氨基酸;

[0153] 其中  $X_{2b}$  可以是 G 或 H;

[0154] 其中  $X_{3b}$  可以是 T、N 或 R;

[0155] 其中  $X_{4b}$  可以是 F、Y 或 A;

[0156] 其中  $X_{5b}$  可以是疏水氨基酸,且;

[0157] 其中  $X_{6b}$  可以是 N 或 A。

[0158] 在本发明的一个示例性实施方案中, $X_{1b}$  可以是 V 或 I。

[0159] 在本发明的另一个示例性实施方案中, $X_{5b}$  可以是 V 或 L。

[0160] 本发明的更具体的实施方案包括 SEQ ID NO. :75 的 CDRL1,其中: $X_{1b}$  是 I; $X_{2b}$  是 H; $X_{3b}$  是 T; $X_{3b}$  是 N; $X_{4b}$  是 Y; $X_{4b}$  是 F; $X_{5b}$  是 L 或  $X_{6b}$  是 N。

[0161] 根据本发明,所述抗体可以包含 CDRL2 序列,该序列包含下式或由其组成:

[0162]  $FX_{1c}STX_{2c}X_{3c}S$  (SEQ ID NO. :76)

[0163] 其中  $X_{1c}$  是 A 或 G;

[0164] 其中  $X_{2c}$  是 R 或 T,和;

- [0165] 其中  $X_{3c}$  是 E、K 或 A。
- [0166] 在本发明的一个示例性实施方案中,  $X_{1c}$  可以是 A, 且  $X_{2c}$  可以是 T。
- [0167] 在本发明的另一个示例性实施方案中,  $X_{1c}$  可以是 A, 且  $X_{2c}$  可以是 R。
- [0168] 本发明的其它具体实施方案包括 SEQ ID NO. :76 的 CDRL2, 其中  $X_{1c}$  是 A;  $X_{2c}$  是 R 或  $X_{3c}$  是 E。
- [0169] 根据本发明, 所述抗体可以包含 CDRL2 序列, 该序列包含下式或由其组成:
- [0170]  $X_{1d}VSX_{2d}X_{3d}X_{4d}S$  (SEQ ID NO. :77)
- [0171] 其中  $X_{1d}$  可以是 L 或 K;
- [0172] 其中  $X_{2d}$  可以是碱性氨基酸;
- [0173] 其中  $X_{3d}$  可以是 L 或 R, 和;
- [0174] 其中  $X_{4d}$  可以是 D 或 F。
- [0175] 在本发明的一个示例性实施方案中,  $X_{2d}$  可以是 K 或 N。
- [0176] 本发明的其它具体实施方案包括 SEQ ID NO. :77 的 CDRL2, 其中  $X_{1d}$  是 L;  $X_{2d}$  是 K;  $X_{3d}$  是 L 或  $X_{4d}$  是 D。
- [0177] 根据本发明, 所述抗体可以包含 CDRL2 序列, 该序列包含下式或由其组成:
- [0178]  $X_{1e}ANRLVX_{2e}$  (SEQ ID NO. :78)
- [0179] 其中  $X_{1e}$  可以是碱性氨基酸, 且;
- [0180] 其中  $X_{2e}$  可以是 D 或 A。
- [0181] 在本发明的一个示例性实施方案中,  $X_{1e}$  可以是 R 或 H。
- [0182] 本发明的其它具体实施方案包括 SEQ ID NO. :78 的 CDRL2, 其中  $X_{1e}$  是 R 或  $X_{2e}$  是 D。
- [0183] 根据本发明, 所述抗体可以包含 CDRL3 序列, 该序列包含下式或由其组成:
- [0184]  $X_{1f}QX_{2f}X_{3f}X_{4f}X_{5f}PLT$  (SEQ ID NO. :79)
- [0185] 其中  $X_{1f}$  可以是 Q 或 L;
- [0186] 其中  $X_{2f}$  可以是芳族氨基酸;
- [0187] 其中  $X_{3f}$  可以是 D、F 或 Y;
- [0188] 其中  $X_{4f}$  可以是 E、A、N 或 S, 和;
- [0189] 其中  $X_{5f}$  可以是 I、F 或 T。
- [0190] 在本发明的一个示例性实施方案中,  $X_{2f}$  可以是 Y 或 H。
- [0191] 在本发明的另一个示例性实施方案中,  $X_{3f}$  可以是 Y 或 D。
- [0192] 在本发明的另一个示例性实施方案中,  $X_{5f}$  可以是 I 或 T。
- [0193] 本发明的其它具体实施方案包括 SEQ ID NO. :79 的 CDRL3, 其中  $X_{1f}$  是 Q;  $X_{2f}$  是 H;  $X_{3f}$  是 D;  $X_{4f}$  是 Y;  $X_{5f}$  是 S;  $X_{4f}$  是 E;  $X_{4f}$  是 A;  $X_{5f}$  是 T, 或  $X_{5f}$  是 I。
- [0194] 根据本发明, 所述抗体可以包含 CDRL3 序列, 该序列包含下式或由其组成:
- [0195]  $QQHX_{1g}X_{2g}X_{3g}PLT$  (SEQ ID NO. :80)
- [0196] 其中  $X_{1g}$  可以是芳族氨基酸;
- [0197] 其中  $X_{2g}$  可以是 N 或 S, 和;
- [0198] 其中  $X_{3g}$  可以是 I 或 T。
- [0199] 在本发明的一个示例性实施方案中,  $X_{1g}$  可以是 F 或 Y。
- [0200] 本发明的其它具体实施方案包括 SEQ ID NO. :80 的 CDRL3, 其中  $X_{2g}$  是 S 或  $X_{3g}$  是 T。

[0201] 根据本发明,所述抗体可以包含 CDRL3 序列,该序列包含下式或由其组成:

[0202]  $X_{1h}QGX_{2h}HX_{3h}PX_{4h}T$  (SEQ ID NO. :81)

[0203] 其中  $X_{1h}$  可以是芳族氨基酸;

[0204] 其中  $X_{2h}$  可以是中性的亲水氨基酸;

[0205] 其中  $X_{3h}$  可以是 F 或 V,和;

[0206] 其中  $X_{4h}$  可以是 R 或 L。

[0207] 在本发明的一个示例性实施方案中, $X_{1h}$  可以是 W 或 F。

[0208] 在本发明的另一个示例性实施方案中, $X_{2h}$  可以是 S 或 T。

[0209] 本发明的其它具体实施方案包括 SEQ ID NO. :81 的 CDRL3,其中  $X_{1h}$  是 W; $X_{2h}$  是 T; $X_{3h}$  是 F,或  $X_{4h}$  是 R。

[0210] 根据本发明,所述抗体可以包含 CDRH1 序列,该序列包含下式或由其组成:

[0211]  $GYX_{1i}FX_{2i}X_{3i}YX_{4i}X_{5i}H$  (SEQ ID NO. :82)

[0212] 其中  $X_{1i}$  可以是 T、I 或 K;

[0213] 其中  $X_{2i}$  可以是中性的亲水氨基酸;

[0214] 其中  $X_{3i}$  可以是酸性氨基酸;

[0215] 其中  $X_{4i}$  可以是 E、N 或 D,和;

[0216] 其中  $X_{5i}$  可以是疏水氨基酸。

[0217] 在本发明的一个示例性实施方案中, $X_{2i}$  可以是 T 或 S。

[0218] 在本发明的另一个示例性实施方案中, $X_{3i}$  可以是 D 或 E。

[0219] 在本发明的另一个示例性实施方案中, $X_{4i}$  可以是 N 或 E。

[0220] 在本发明的另一个示例性实施方案中, $X_{5i}$  可以是 M、I 或 v。

[0221] 本发明的其它具体实施方案包括 SEQ ID NO. :82 的 CDRH1,其中  $X_{2i}$  是 T; $X_{3i}$  是 D; $X_{4i}$  是 E; $X_{5i}$  是 I 或  $X_{5i}$  是 M。

[0222] 根据本发明,所述抗体可以包含 CDRH2 序列,该序列包含下式或由其组成:

[0223]  $X_{1j}X_{2j}DPX_{3j}TGX_{4j}TX_{5j}$  (SEQ ID NO. :83)

[0224] 其中  $X_{1j}$  可以是 V 或 G;

[0225] 其中  $X_{2j}$  可以是疏水氨基酸;

[0226] 其中  $X_{3j}$  可以是 A、G 或 E;

[0227] 其中  $X_{4j}$  可以是 R、G、D、A、S、N 或 V,且;

[0228] 其中  $X_{5j}$  可以是疏水氨基酸。

[0229] 在本发明的一个示例性实施方案中, $X_{2j}$  可以是 I 或 L。

[0230] 在本发明的另一个示例性实施方案中, $X_{5j}$  可以是 A 或 V。

[0231] 本发明的其它具体实施方案包括 SEQ ID NO. :83 的 CDRH2,其中  $X_{1j}$  是 V; $X_{2j}$  是 I; $X_{3j}$  是 E; $X_{4j}$  是 D 或  $X_{5j}$  是 A。

[0232] 根据本发明,所述抗体可以包含 CDRH2 序列,该序列包含下式或由其组成:

[0233]  $VX_{1k}DPX_{2k}TGX_{3k}TA$  (SEQ ID NO. :84)

[0234] 其中  $X_{1k}$  可以是疏水氨基酸;

[0235] 其中  $X_{2k}$  可以是 A、E 或 G;

[0236] 其中  $X_{3k}$  可以是 R、G、A、S、N 或 V 或 D。

- [0237] 在本发明的一个示例性实施方案中,  $X_{1k}$  可以是 L 或 I。
- [0238] 本发明的其它具体实施方案包括 SEQ ID NO. :84 的 CDRH2, 其中  $X_{1k}$  是 I ;  $X_{2k}$  是 E, 或  $X_{3k}$  是 D。
- [0239] 根据本发明, 所述抗体可以包含 CDRH2 序列, 该序列包含下式或由其组成 :
- [0240]  $YIX_{11}X_{21}X_{31}GX_{41}X_{51}X_{61}$  (SEQ ID NO. :85)
- [0241] 其中  $X_{11}$  可以是 S 或 N ;
- [0242] 其中  $X_{21}$  可以是芳族氨基酸 ;
- [0243] 其中  $X_{31}$  可以是 D、E 或 N ;
- [0244] 其中  $X_{41}$  可以是 D 或 H ;
- [0245] 其中  $X_{51}$  可以是 Y、S 或 N ;
- [0246] 其中  $X_{61}$  可以是 D、E 或 N。
- [0247] 在本发明的一个示例性实施方案中,  $X_{31}$  可以是 D 或 N。
- [0248] 在本发明的另一个示例性实施方案中,  $X_{61}$  可以是 D 或 N。
- [0249] 本发明的其它具体实施方案包括 SEQ ID NO. :85 的 CDRH2, 其中  $X_{21}$  是 F 或 Y,  $X_{31}$  是 N,  $X_{41}$  是 D 或  $X_{61}$  是 N。
- [0250] 根据本发明, 所述抗体可以包含 CDRH2 序列, 该序列包含下式或由其组成 :
- [0251]  $X_{1m}INPYNX_{2m}VTE$  (SEQ ID NO. :86)
- [0252] 其中  $X_{1m}$  可以是 N 或 Y, 且 ;
- [0253] 其中  $X_{2m}$  可以是 E、D 或 N。
- [0254] 在本发明的一个示例性实施方案中,  $X_{2m}$  可以是 D 或 N。
- [0255] 本发明的其它具体实施方案包括 SEQ ID NO. :86 的 CDRH2, 其中  $X_{1m}$  是 N 或  $X_{2m}$  是 D。
- [0256] 根据本发明, 所述抗体可以包含 CDRH2 序列, 该序列包含下式或由其组成 :
- [0257]  $DINPX_{1n}YGX_{2n}X_{3n}T$  (SEQ ID NO. :87)
- [0258] 其中  $X_{1n}$  可以是 N 或 Y,
- [0259] 其中  $X_{2n}$  可以是 G 或 T, 和 ;
- [0260] 其中  $X_{3n}$  可以是 I 或 T。
- [0261] 根据本发明, 所述抗体可以包含 CDRH3 序列, 该序列包含下式或由其组成 :
- [0262]  $MX_{1o}X_{2o}X_{3o}DY$  (SEQ ID NO. :88)
- [0263] 其中  $X_{1o}$  可以是 G 或 S ;
- [0264] 其中  $X_{2o}$  可以是 Y 或 H, 且 ;
- [0265] 其中  $X_{3o}$  可以是 A 或 S。
- [0266] 本发明的其它具体实施方案包括 SEQ ID NO. :88 的 CDRH3, 其中  $X_{1o}$  是 G ;  $X_{2o}$  是 Y 或  $X_{3o}$  是 S。
- [0267] 根据本发明, 所述抗体可以包含 CDRH3 序列, 该序列包含下式或由其组成 :
- [0268]  $IX_{1p}YAX_{2p}DY$  (SEQ ID NO. :89)
- [0269] 其中  $X_{1p}$  可以是 G 或 S, 和 ;
- [0270] 其中  $X_{2p}$  可以不存在, 或是 M。
- [0271] 本发明的其它具体实施方案包括 SEQ ID NO. :89 的 CDRH3, 其中  $X_{1p}$  是 S 或  $X_{2p}$  是 M。
- [0272] 根据本发明, 所述抗体可以包含 CDRH3 序列, 该序列包含下式或由其组成 :



[0273]  $AX_{1q}X_{2q}GLRX_{3q}$  (SEQ ID NO. :90)

[0274] 其中  $X_{1q}$  可以是 R 或 W ;

[0275] 其中  $X_{2q}$  可以是芳族氨基酸, 且 ;

[0276] 其中  $X_{3q}$  可以是碱性氨基酸。

[0277] 在本发明的一个示例性实施方案中,  $X_{2q}$  可以是 W 或 F。

[0278] 在本发明的另一个示例性实施方案中,  $X_{3q}$  可以是 Q 或 N。

[0279] 本发明的其它具体实施方案包括 SEQ ID NO. :90 的 CDRH3, 其中  $X_{1q}$  是 R ;  $X_{2q}$  是 W 或  $X_{3q}$  是 N。

[0280] 本文所述的重链和 / 或轻链的框架区可以源自表 A 和 B 所示框架区中的一个或多个。所述抗体或抗原结合片段因而可以包含本文所述 CDR 中的一个或多个 (例如, 选自 SEQ ID NO. :74-90 的具体的 CDR 或共有的 CDR) 和源自表 A 和 B 所示那些中的框架区。在表 A 和 B 中, 预期的 CDR 用粗体显示, 而框架区则不然。

[0281] 表 2 描述了与抗 -KAAG1 抗体的具体实例的完整轻链和重链免疫球蛋白相对应的核苷酸和氨基酸的序列。

[0282] 表 2- 结合 KAAG1 的轻链和重链免疫球蛋白的完整序列

[0283]

| 抗体命名        | 链类型          | 核苷酸序列<br>(SEQ ID NO. :) | 氨基酸序列<br>(SEQ ID NO. :) |
|-------------|--------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>3D3</b>  | <b>轻链(L)</b> | <b>3</b>                | <b>4</b>                |
| <b>3D3</b>  | <b>重链(H)</b> | <b>5</b>                | <b>6</b>                |
| <b>3G10</b> | <b>轻链</b>    | <b>7</b>                | <b>8</b>                |
| <b>3G10</b> | <b>重链</b>    | <b>9</b>                | <b>10</b>               |
| <b>3C4</b>  | <b>轻链</b>    | <b>11</b>               | <b>12</b>               |
| <b>3C4</b>  | <b>重链</b>    | <b>13</b>               | <b>14</b>               |

[0284] 可结合 KAAG1 的抗体或抗原结合片段可以包含在表 2 中列出的任意一个 L 链和任意一个 H 链免疫球蛋白。在某些实施方案中, 抗体 3D3 的轻链可以与 3D3 的重链或 3G10 的重链相组合, 以形成具有 KAAG1 结合活性的完整抗体。在本发明的一个示例性实施方案中, 3D3L 链可以与 3D3H 链相组合, 3G10L 链可以与 3G10H 链相组合, 或 3C4L 链可以与 3C4H 链相组合。另外, 抗体或抗原结合片段的一些实例可以由来自表 2 列出的抗体列表的 2 个 L 链和任意 2 个 H 链的任意组合组成。

[0285] 抗体 3D3 的轻和重免疫球蛋白链的完整核苷酸序列分别如 SEQ ID NO :3 和 5 所示, 抗体 3D3 的轻和重免疫球蛋白链的对应氨基酸序列分别如 SEQ ID NO :4 和 6 所示。因而, 在一个示例性实施方案中, 结合 KAAG1 的抗体可以包含在 SEQ ID NO. :4 中所示的轻链氨基酸和在 SEQ ID NO. :6 中所示的重链氨基酸序列的组合。在另一个实施方案中, 所述抗体可以包含 2 个相同的包含 SEQ ID NO. :4 的 3D3 轻链和 2 个相同的包含 SEQ ID NO. :6 的 3D3 重链。

[0286] 抗体 3G10 的轻和重免疫球蛋白链的完整核苷酸序列分别如 SEQ ID NO :7 和 9 所示, 抗体 3G10 的轻和重免疫球蛋白链的对应氨基酸序列分别如 SEQ ID NO :8 和 10 所示。因而, 在一个示例性实施方案中, 结合 KAAG1 的抗体可以包含在 SEQ ID NO. :8 中所示的轻链氨基酸和在 SEQ ID NO. :10 中所示的重链氨基酸序列的组合。在另一个实施方案中, 所述抗体

可以包含 2 个相同的包含 SEQ ID NO. :8 的 3G10 轻链和 2 个相同的包含 SEQ ID NO. :10 的 3G10 重链。

[0287] 抗体 3C4 的轻和重免疫球蛋白链的完整核苷酸序列分别如 SEQ ID NO :11 和 13 所示,抗体 3C4 的轻和重免疫球蛋白链的对应氨基酸序列分别如 SEQ ID NO :12 和 14 所示。因而,在一个示例性实施方案中,结合 KAAG1 的抗体可以包含在 SEQ ID NO. :12 中所示的轻链氨基酸和在 SEQ ID NO. :14 中所示的重链氨基酸序列的组合。在另一个实施方案中,所述抗体可以包含 2 个相同的包含 SEQ ID NO. :12 的 3C4 轻链和 2 个相同的包含 SEQ ID NO. :14 的 3C4 重链。

[0288] 还提供了由轻和 / 或重免疫球蛋白链的组合形成的其它抗 -KAAG1 抗体或抗原结合片段的变体,它们可以各自独立地与在表 2 中列出的氨基酸序列具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、97% 或 99% 同一性。在某些实施方案中,所述抗体变体可以包含至少一个轻链和一个重链。在其它情况下,所述抗体变体可以包含 2 个相同的轻链和 2 个相同的重链。根据本发明,变化的区域可以位于恒定区或可变区。也根据本发明,变化的区域可以位于框架区。

[0289] 本发明也包括这样的抗体,其具有包含表 A 所示可变区之一的轻链和包含表 B 所示可变区之一的重链。所述轻链和重链可以包含恒定结构域。本发明也包括表 2、表 A 和表 B 的轻链和重链的组合。

[0290] 本发明也提供了含有轻链和重链可变区的抗体或抗原结合片段。另外,某些实施方案包括这些轻链和重链可变区的抗原结合片段、变体和衍生物。

[0291] 本发明的其它示例性实施方案包括分离的抗体或抗原结合片段,其能特异性地结合 SEQ ID NO. :2、SEQ ID NO. :2 的胞外部分、或 SEQ ID NO. :2 的分泌形式或其变体,所述抗体包含:

[0292] (a) 在 SEQ ID NO. :16 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :18 中定义的重链可变域,

[0293] (b) 在 SEQ ID NO. :20 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :22 中定义的重链可变域;

[0294] (c) 在 SEQ ID NO. :24 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :26 中定义的重链可变域;

[0295] (d) 在 SEQ ID NO. :105 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :132 中定义的重链可变域,

[0296] (e) 在 SEQ ID NO. :106 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :133 中定义的重链可变域,

[0297] (f) 在 SEQ ID NO. :107 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :134 中定义的重链可变域,

[0298] (g) 在 SEQ ID NO. :108 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :154 中定义的重链可变域,

[0299] (h) 在 SEQ ID NO. :109 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :153 中定义的重链可变域,

[0300] (i) 在 SEQ ID NO. :110 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :135 中定义的重链可

变域，

[0301] (j) 在 SEQ ID NO. :111 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :136 中定义的重链可变域，

[0302] (k) 在 SEQ ID NO. :112 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :149 中定义的重链可变域，

[0303] (l) 在 SEQ ID NO. :113 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :137 中定义的重链可变域，

[0304] (m) 在 SEQ ID NO. :114 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :140 中定义的重链可变域，

[0305] (n) 在 SEQ ID NO. :115 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :141 中定义的重链可变域，

[0306] (o) 在 SEQ ID NO. :116 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :142 中定义的重链可变域，

[0307] (p) 在 SEQ ID NO. :117 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :139 中定义的重链可变域，

[0308] (q) 在 SEQ ID NO. :119 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :143 中定义的重链可变域，

[0309] (r) 在 SEQ ID NO. :120 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :152 中定义的重链可变域，

[0310] (s) 在 SEQ ID NO. :121 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :146 中定义的重链可变域，

[0311] (t) 在 SEQ ID NO. :122 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :138 中定义的重链可变域，

[0312] (u) 在 SEQ ID NO. :123 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :150 中定义的重链可变域，

[0313] (v) 在 SEQ ID NO. :124 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :144 中定义的重链可变域，

[0314] (w) 在 SEQ ID NO. :126 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :145 中定义的重链可变域，

[0315] (x) 在 SEQ ID NO. :127 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :157 中定义的重链可变域，

[0316] (y) 在 SEQ ID NO. :128 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :155 中定义的重链可变域，

[0317] (z) 在 SEQ ID NO. :129 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :156 中定义的重链可变域，或；

[0318] (aa) 在 SEQ ID NO. :130 中定义的轻链可变域和在 SEQ ID NO. :151 中定义的重链可变域。

[0319] 在本文中应当理解，上面提供的具体组合的轻链可变区可以变化为任意其它轻链可变区。类似地，上面提供的具体组合的重链可变区可以变化为任意其它重链可变区。

[0320] 在表 3 中公开了在这些轻链和重链可变区中存在的序列的具体实例。

[0321] 表 3- 结合 KAAG1 的轻链和重链可变区的序列

[0322]

| 抗体命名 | 可变区类型 | 核苷酸序列<br>(SEQ ID NO. :) | 氨基酸序列<br>(SEQ ID NO. :) |
|------|-------|-------------------------|-------------------------|
|------|-------|-------------------------|-------------------------|

[0323]

|         |        |    |     |
|---------|--------|----|-----|
| 3D3     | 轻链(VL) | 15 | 16  |
| 3D3     | 重链(VH) | 17 | 18  |
| 3G10    | 轻链     | 19 | 20  |
| 3G10    | 重链     | 21 | 22  |
| 3C4     | 轻链     | 23 | 24  |
| 3C4     | 重链     | 25 | 26  |
| 3z1A02  | 轻链     |    | 105 |
| 3z1A02  | 重链     |    | 132 |
| 3z1E10  | 轻链     |    | 109 |
| 3z1E10  | 重链     |    | 153 |
| 3z1G12L | 轻链     |    | 126 |
| 3z1G12H | 重链     |    | 145 |

[0324] 因此, 结合 KAAG1 的抗体和抗原结合片段可以包含相同命名的抗体的或任意组合的一个轻可变区和一个重可变区。例如, 在一个示例性实施方案中, 抗 -KAAG1 抗体或片段可以包含 3D3 轻链可变区 (SEQ ID NO. :16) 和 3D3 重链可变区 (SEQ ID NO. :18)。在一个替代实施方案中, 抗 -KAAG1 抗体或片段可以包含 3D3 轻链可变区 (SEQ ID NO. :16) 和 3G10 重链可变区 (SEQ ID NO. :22)。在另一个实施方案中, 所述抗 -KAAG1 抗体可以包含 2 个相同的轻链可变区和 2 个相同的重链区。在另一个实施方案中, 所述抗 -KAAG1 抗体可以包含 2 个不同的轻链可变区和 2 个不同的重链区。

[0325] 还提供了由轻和 / 或重链可变区的组合形成的其它抗 -KAAG1 抗体的变体, 它们各自与在表 3 中列出的氨基酸序列具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、97% 或 99% 同一性。本领域技术人员还认识到, 所述抗 -KAAG1 抗体变体可以包括在表 3 中列出的轻链和 / 或重链可变区的氨基酸序列中的保守氨基酸变化、氨基酸置换、缺失或添加。

[0326] 根据本发明, 变化的区域可以位于可变区的框架区。表 4- 轻链和重链 CDR 的序列

[0327]

| 抗体命名 | 链类型    | CDR    | SEQ ID NO. : | 氨基酸序列             |
|------|--------|--------|--------------|-------------------|
| 3D3  | 轻链 (L) | CDR 11 | 27           | KSSQSLLNSNFQKNFLA |
| 3D3  | 轻链     | CDR 12 | 28           | FASTRES           |
| 3D3  | 轻链     | CDR 13 | 29           | QQHYSTPLT         |
| 3D3  | 重链 (H) | CDR h1 | 30           | GYIFTDYEIH        |
| 3D3  | 重链     | CDR h2 | 31           | VIDPETGNTA        |

[0328]

| 抗体命名 | 链类型 | CDR    | SEQ ID NO. : | 氨基酸序列            |
|------|-----|--------|--------------|------------------|
| 3D3  | 重链  | CDR h3 | 32           | MGYSDY           |
| 3G10 | 轻链  | CDR 11 | 33           | RSSQSLLHSNGNTYLE |
| 3G10 | 轻链  | CDR 12 | 34           | KVSNRFS          |
| 3G10 | 轻链  | CDR 13 | 35           | FQGSHVPLT        |
| 3G10 | 重链  | CDR h1 | 36           | GYTFTDNYMN       |

|         |    |        |     |                   |
|---------|----|--------|-----|-------------------|
| 3G10    | 重链 | CDR h2 | 37  | DINPYYGTTT        |
| 3G10    | 重链 | CDR h3 | 38  | ARDDWFDY          |
| 3C4     | 轻链 | CDR 11 | 39  | KASQDIHNFLN       |
| 3C4     | 轻链 | CDR 12 | 40  | RANRLVD           |
| 3C4     | 轻链 | CDR 13 | 41  | LQYDEIPLT         |
| 3C4     | 重链 | CDR h1 | 42  | GFSITSGYGWH       |
| 3C4     | 重链 | CDR h2 | 43  | YINYDGHND         |
| 3C4     | 重链 | CDR h3 | 44  | ASSYDGLFAY        |
| 3z1A02  | 轻链 | CDR 11 | 158 | KSSQSLHSDGKTYLN   |
| 3z1A02  | 轻链 | CDR 12 | 159 | LVSKLDS           |
| 3z1A02  | 轻链 | CDR 13 | 160 | WQGTDFPRT         |
| 3z1A02  | 重链 | CDR h1 | 161 | GYTFTD YNMH       |
| 3z1A02  | 重链 | CDR h2 | 162 | YINPYNDVTE        |
| 3z1A02  | 重链 | CDR h3 | 163 | AWFGL RQ          |
| 3z1E10  | 轻链 | CDR 11 | 164 | RSSKSLHSHNGN TYLY |
| 3z1E10  | 轻链 | CDR 12 | 165 | RMSNLAS           |
| 3z1E10  | 轻链 | CDR 13 | 166 | MQHLEYPYT         |
| 3z1E10  | 重链 | CDR h1 | 167 | GDTFTD YYMN       |
| 3z1E10  | 重链 | CDR h2 | 168 | DINPNYGGIT        |
| 3z1E10  | 重链 | CDR h3 | 169 | QAYYRNS DY        |
| 3z1G12L | 轻链 | CDR 11 | 170 | KASQDVGTA         |
| 3z1G12L | 轻链 | CDR 12 | 171 | WTSTRHT           |
| 3z1G12L | 轻链 | CDR 13 | 172 | QQHYSIPLT         |
| 3z1G12H | 重链 | CDR h1 | 173 | GYIFTDYEIH        |
| 3z1G12H | 重链 | CDR h2 | 174 | VIDPETGNTA        |
| 3z1G12H | 重链 | CDR h3 | 175 | MGYSYD            |

[0329] 在本发明的某些实施方案中,所述抗-KAAG1 抗体或抗原结合片段可以包含表 4 所示的 CDR 序列,或与表 4 的 CDR 序列具有实质的序列同一性。在一个示例性实施方案中,所述 3D3 抗-KAAG1 抗体可以包含含有分别由 SEQ ID NO.:27、28 和 29 编码的 CDR1、2 和 3 的轻链可变区和 / 或含有分别由 SEQ ID NO.:30、31 和 32 编码的 CDR1、2 和 3 的重链可变区。在其它实施方案中,所述 CDR3 区可以足以提供抗原结合。这样,本发明包括包含 CDR31、或 CDR3h 或者 CDR31 和 CDR3h 二者的多肽。

[0330] 另外,所述抗-KAAG1 抗体或抗原结合片段可以包括在表 4 中列出的 CDR 的任意组合。例如,所述抗体或抗原结合片段可以包括轻链 CDR3 和重链 CDR3。应当理解,在抗-KAAG1 抗体或抗原结合片段中含有的 CDR 可以是与在表 4 中列出的 CDR 序列具有 80%、85%、90% 或 95% 序列同一性的变体 CDR。本领域技术人员还认识到,所述变体可以包括在表 4 中列出的 CDR 序列的保守氨基酸变化、氨基酸置换、缺失或添加。

[0331] 本发明的其它示例性实施方案包括分离的抗体或抗原结合片段,其能特异性地结合 SEQ ID NO.:2、SEQ ID NO.:2 的胞外部分、或 SEQ ID NO.:2 的分泌形式或其变体,所述抗体包含:

[0332] (a) 在 SEQ ID NO.:16 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO.:18 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0333] (b) 在 SEQ ID NO.:20 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO.:22 中定义的重链可变域的 3CDR;

[0334] (c) 在 SEQ ID NO.:24 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO.:26 中定义的重链可变域的 3CDR;

[0335] (d) 在 SEQ ID NO. :105 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :132 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0336] (E) 在 SEQ ID NO. :106 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :133 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0337] (f) 在 SEQ ID NO. :107 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :134 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0338] (g) 在 SEQ ID NO. :108 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :154 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0339] (h) 在 SEQ ID NO. :109 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :153 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0340] (i) 在 SEQ ID NO. :110 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :135 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0341] (j) 在 SEQ ID NO. :111 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :136 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0342] (k) 在 SEQ ID NO. :112 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :149 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0343] (l) 在 SEQ ID NO. :113 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :137 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0344] (m) 在 SEQ ID NO. :114 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :140 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0345] (n) 在 SEQ ID NO. :115 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :141 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0346] (o) 在 SEQ ID NO. :116 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :142 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0347] (p) 在 SEQ ID NO. :117 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :139 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0348] (q) 在 SEQ ID NO. :119 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :143 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0349] (r) 在 SEQ ID NO. :120 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :152 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0350] (s) 在 SEQ ID NO. :121 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :146 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0351] (t) 在 SEQ ID NO. :122 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :138 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0352] (u) 在 SEQ ID NO. :123 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :150 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0353] (v) 在 SEQ ID NO. :124 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :144 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0354] (w) 在 SEQ ID NO. :126 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :145 中

定义的重链可变域的 3CDR,

[0355] (x) 在 SEQ ID NO. :127 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :157 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0356] (y) 在 SEQ ID NO. :128 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :155 中定义的重链可变域的 3CDR,

[0357] (z) 在 SEQ ID NO. :129 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :156 中定义的重链可变域的 3CDR, 或 ;

[0358] (aa) 在 SEQ ID NO. :130 中定义的轻链可变域的 3CDR 和 / 或在 SEQ ID NO. :151 中定义的重链可变域的 3CDR。

[0359] 另外, 上面提供的具体组合的轻链可变区可以变化为本文所述的任意其它轻链可变区。类似地, 上面提供的具体组合的重链可变区可以变化为本文所述的任意其它重链可变区。

[0360] 【变体抗体和抗原结合片段】

[0361] 本发明也包括本文所述的抗体或抗原结合片段的变体。包括的变体抗体或抗原结合片段是具有在氨基酸序列中的变化的那些。例如, 包括的变体抗体或抗原结合片段是具有至少一个变体 CDR (2、3、4、5 或 6 个变体 CDR 或甚至 12 个变体 CDR)、变体轻链可变域、变体重链可变域、变体轻链和 / 或变体重链的那些。本发明包括的变体抗体或抗原结合片段是相对于起始抗体或抗原结合片段具有例如类似的或提高的结合亲和力的那些。

[0362] 本文使用的术语“变体”适用于本文所述的任意序列, 且包括例如变体 CDR (CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2 和 / 或 CDRH3)、变体轻链可变域、变体重链可变域、变体轻链、变体重链、变体抗体、变体抗原结合片段和 KAAG1 变体。

[0363] 本发明包括的变体抗体或抗原结合片段是可以包含插入、缺失或氨基酸置换 (保守的或非保守的) 的那些。这些变体可以在它的氨基酸序列中去除至少一个氨基酸残基且在该位置插入不同的残基。

[0364] 置换诱变最感兴趣的位点包括高变区 (CDR), 但是也预见到在在框架区中或甚至在恒定区中的修饰。通过将来自下面列出的组 (组 1-6) 之一的氨基酸 (属于 CDR、可变链、抗体等) 交换为相同组中的另一个氨基酸, 可以做出保守置换。

[0365] 在表 1A 的“优选置换”标题下, 显示了保守置换的其它示例性实施方案。如果这样的置换导致不希望的性质, 则可以引入更重要的变化并筛选产物, 所述更重要的变化为在表 1A 中命名的“示例性置换”或如下面关于氨基酸类别进一步所述的。

[0366] 本领域已知, 变体可以通过置换诱变产生, 且保留本发明的多肽的生物活性。这些变体在氨基酸序列中去除至少一个氨基酸残基且在该位置插入不同的残基。例如, 置换诱变的一个感兴趣的位点可以包括这样的位点, 其中从不同物种得到的特定残基是相同的。在表 1A 中显示了鉴别为“保守置换”的置换实例。如果这样的置换导致不希望的变化, 则引入其它类型的置换并筛选产物, 所述其它类型的置换为在表 1A 中命名的“示例性置换”或如本文关于氨基酸类别进一步所述的。

[0367] 通过选择它们的下述作用明显不同的置换, 实现功能或免疫学同一性的重要修饰: 维持 (a) 置换区域中多肽主链的结构, 例如, 作为折叠或螺旋构象; (b) 在靶部位的分子的电荷或疏水性; 或 (c) 侧链的体积。基于共同的侧链性质, 将天然存在的残基分成组:

[0368] (组 1) 疏水的 : 正亮氨酸、蛋氨酸 (Met)、丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile)

[0369] (组 2) 中性的亲水的 : 半胱氨酸 (Cys)、丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr)

[0370] (组 3) 酸性的 : 门冬氨酸 (Asp)、谷氨酸 (Glu)

[0371] (组 4) 碱性的 : 天冬酰胺 (Asn)、谷氨酰胺 (Gln)、组氨酸 (His)、赖氨酸 (Lys)、精氨酸 (Arg)

[0372] (组 5) 影响链方向的残基 : 甘氨酸 (Gly)、脯氨酸 (Pro) ; 和

[0373] (组 6) 芳族的 : 色氨酸 (Trp)、酪氨酸 (Tyr)、苯丙氨酸 (Phe)

[0374] 非保守置换会实现这些类别之一中的成员替换为另一个成员。

[0375] 表 1A. 氨基酸置换

[0376]

| 起始残基    | 示例性置换               | 保守置换 |
|---------|---------------------|------|
| Ala (A) | Val、Leu、Ile         | Val  |
| Arg (R) | Lys、Gln、Asn         | Lys  |
| Asn (N) | Gln、His、Lys、Arg、Asp | Gln  |
| Asp (D) | Glu、Asn             | Glu  |
| Cys (C) | Ser、Ala             | Ser  |
| Gln (Q) | Asn ; Glu           | Asn  |

[0377]

| 起始残基    | 示例性置换                    | 保守置换 |
|---------|--------------------------|------|
| Glu (E) | Asp、Gln                  | Asp  |
| Gly (G) | Ala                      | Ala  |
| His (H) | Asn、Gln、Lys、Arg、         | Arg  |
| Ile (I) | Leu、Val、Met、Ala、Phe、正亮氨酸 | Leu  |
| Leu (L) | 正亮氨酸、Ile、Val、Met、Ala、Phe | Ile  |
| Lys (K) | Arg、Gln、Asn              | Arg  |
| Met (M) | Leu、Phe、Ile              | Leu  |
| Phe (F) | Leu、Val、Ile、Ala、Tyr      | Tyr  |
| Pro (P) | Ala                      | Ala  |
| Ser (S) | Thr                      | Thr  |
| Thr (T) | Ser                      | Ser  |
| Trp (W) | Tyr、Phe                  | Tyr  |
| Tyr (Y) | Trp、Phe、Thr、Ser          | Phe  |
| Val (V) | Ile、Leu、Met、Phe、Ala、正亮氨酸 | Leu  |

[0378] 变体抗体或抗原结合片段的氨基酸序列中的变化可以包括氨基酸添加、缺失、插入、置换等, 一个或多个氨基酸的主链或侧链的一个或多个修饰, 或基团或另一个分子向一个或多个氨基酸 (侧链或主链) 的添加。

[0379] 相对于起始抗体或抗原结合片段氨基酸序列, 变体抗体或抗原结合片段可以在它的氨基酸序列中具有实质序列相似性和 / 或序列同一性。2 个序列之间的相似性程度是基于同一性 (相同的氨基酸) 百分比和保守置换百分比。

[0380] 通常, 本文已经使用 Blast2 测序程序 (Tatiana A. Tatusova, Thomas L. Madden (1999), “Blast 2 sequences—a new tool for comparing protein and nucleotide sequences”, FEMS Microbiol Lett. 174 :247–250) 测定了可变链之间的相似性和同一性程度, 使用缺省设置, 即, blastp 程序, BLOSUM62 矩阵 (开放间隙 11 和延伸间隙罚分 1 ; gapx



减少 50, 预期 10.0, 字大小 3) 和活化的过滤器。

[0381] 同一性百分比因此是相对于起始肽相同的氨基酸和可以占据相同或类似位置的氨基酸的指征。

[0382] 相似性百分比是相对于起始肽在相同或类似位置相同的氨基酸和经过保守氨基酸置换替换的那些氨基酸的指征。

[0383] 本发明的变体因此包括与起始序列或起始序列的一部分具有至少 70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列同一性的那些。

[0384] 变体的示例性实施方案是与本文所述序列具有至少 81% 序列同一性和与起始序列或起始序列的一部分具有 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列相似性的那些。

[0385] 变体的其它示例性实施方案是与本文所述序列具有至少 82% 序列同一性和与起始序列或起始序列的一部分具有 82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列相似性的那些。

[0386] 变体的其它示例性实施方案是与本文所述序列具有至少 85% 序列同一性和与起始序列或起始序列的一部分具有 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列相似性的那些。

[0387] 变体的其它示例性实施方案是与本文所述序列具有至少 90% 序列同一性和与起始序列或起始序列的一部分具有 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列相似性的那些。

[0388] 变体的其它示例性实施方案是与本文所述序列具有至少 95% 序列同一性和与起始序列或起始序列的一部分具有 95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列相似性的那些。

[0389] 变体的其它示例性实施方案是与本文所述序列具有至少 97% 序列同一性和与起始序列或起始序列的一部分具有 97%、98%、99% 或 100% 序列相似性的那些。

[0390] 为了简洁目的, 申请人在本文中提供了表 1B, 它解释了本发明包括的单个变体的示例性实施方案, 且包含指定的序列同一性百分比和序列相似性百分比。每个“X”应当理解为限定给定的变体。

[0391]

| 表 1B |  | 序列同一性百分比(%) |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
|------|--|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| 序    |  | 80          | 81 | 82 | 83 | 84 | 85 | 86 | 87 | 88 | 89 | 90 | 91 | 92 | 93 | 94 | 95 | 96 | 97 | 98 | 99 | 100 |

[0392]

|     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 80  | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 81  | X | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 82  | X | X | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 83  | X | X | X | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 84  | X | X | X | X | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 85  | X | X | X | X | X | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 86  | X | X | X | X | X | X | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 87  | X | X | X | X | X | X | X | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 88  | X | X | X | X | X | X | X | X | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 89  | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 90  | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 91  | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |   |   |   |   |   |   |   |
| 92  | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |   |   |   |   |   |   |
| 93  | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |   |   |   |   |   |
| 94  | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |   |   |   |   |
| 95  | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |   |   |   |
| 96  | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |   |   |
| 97  | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |   |
| 98  | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 99  | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 100 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

[0393] 本发明包括与本文所述序列具有至少 80% 同一性的 CDR、轻链可变域、重链可变域、轻链、重链、抗体和 / 或抗原结合片段。

[0394] 本发明的抗体或抗原结合片段的示例性实施方案是包含轻链可变域的那些, 所述轻链可变域包含选自下述的序列: 与 SEQ ID NO. :16 具有至少 70%、75%、80% 同一性的序列, 与 SEQ ID NO. :20 具有至少 70%、75%、80% 同一性的序列, 与 SEQ ID NO. :24 具有至少 70%、75%、80% 同一性的序列, 与 SEQ ID NO. :105 具有至少 70%、75%、80% 同一性的序列, 与 SEQ ID NO. :109 具有至少 70%、75%、80% 同一性的序列和与 SEQ ID NO. :126 具有至少 70%、75%、80% 同一性的序列。

[0395] 这些轻链可变域可以包含与 SEQ ID NO. :27 具有至少 80% 同一性的 CDRL1 序列, 与 SEQ ID NO. :28 具有至少 80% 同一性的 CDRL2 序列, 和与 SEQ ID NO. :29 具有至少 80% 同一性的 CDRL3 序列。

[0396] 在本发明的一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :27 具有至少 90% 同一性的 CDRL1 序列。

[0397] 在本发明的另一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :27 具有 100% 同一性的 CDRL1 序列。

[0398] 在本发明的另一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含与 SEQ ID NO. :28 具有至少 90% 同一性的 CDRL2 序列。

[0399] 在本发明的另一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :28 具有 100% 同一性的 CDRL2 序列。

[0400] 在本发明的另一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :29 具有至少 90% 同一性的 CDRL3 序列。

[0401] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :29 具有 100%同一性的 CDRL3 序列。

[0402] 上面列出的轻链可变域可以包含与 SEQ ID NO. :33 具有至少 80%同一性的 CDRL1 序列,与 SEQ ID NO. :34 具有至少 80%同一性的 CDRL2 序列,和与 SEQ ID NO. :35 具有至少 80%同一性的 CDRL3 序列。

[0403] 在本发明的一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :33 具有至少 90%同一性的 CDRL1 序列。

[0404] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :33 具有 100%同一性的 CDRL1 序列。

[0405] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :34 具有至少 90%同一性的 CDRL2 序列。

[0406] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :34 具有 100%同一性的 CDRL2 序列。

[0407] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :35 具有至少 90%同一性的 CDRL3 序列。

[0408] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :35 具有 100%同一性的 CDRL3 序列。

[0409] 上面列出的轻链可变域可以包含与 SEQ ID NO. :39 具有至少 80%同一性的 CDRL1 序列,与 SEQ ID NO. :40 具有至少 80%同一性的 CDRL2 序列,和与 SEQ ID NO. :41 具有至少 80%同一性的 CDRL3 序列。

[0410] 在本发明的一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :39 具有至少 90%同一性的 CDRL1 序列。

[0411] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :39 具有 100%同一性的 CDRL1 序列。

[0412] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :40 具有至少 90%同一性的 CDRL2 序列。

[0413] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :40 具有 100%同一性的 CDRL2 序列。

[0414] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :41 具有至少 90%同一性的 CDRL3 序列。

[0415] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :41 具有 100%同一性的 CDRL3 序列。

[0416] 上面列出的轻链可变域可以包含与 SEQ ID NO. :158 具有至少 80%同一性的 CDRL1 序列,与 SEQ ID NO. :159 具有至少 80%同一性的 CDRL2 序列,和与 SEQ ID NO. :160 具有至少 80%同一性的 CDRL3 序列。

[0417] 在本发明的一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :158 具有至少 90%同一性的 CDRL1 序列。

[0418] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :158 具有 100%同一性的 CDRL1 序列。

[0419] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :159 具有至少 90%同一性的 CDRL2 序列。

[0420] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :159 具有 100%同一性的 CDRL2 序列。

[0421] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :160 具有至少 90%同一性的 CDRL3 序列。

[0422] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :160 具有 100%同一性的 CDRL3 序列。

[0423] 上面列出的轻链可变域可以包含与 SEQ ID NO. :164 具有至少 80%同一性的 CDRL1 序列,与 SEQ ID NO. :165 具有至少 80%同一性的 CDRL2 序列,和与 SEQ ID NO. :166 具有至少 80%同一性的 CDRL3 序列。

[0424] 在本发明的一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :164 具有至少 90%同一性的 CDRL1 序列。

[0425] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :164 具有 100%同一性的 CDRL1 序列。

[0426] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :165 具有至少 90%同一性的 CDRL2 序列。

[0427] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :165 具有 100%同一性的 CDRL2 序列。

[0428] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :166 具有至少 90%同一性的 CDRL3 序列。

[0429] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :166 具有 100%同一性的 CDRL3 序列。

[0430] 上面列出的轻链可变域可以包含与 SEQ ID NO. :170 具有至少 80%同一性的 CDRL1 序列,与 SEQ ID NO. :171 具有至少 80%同一性的 CDRL2 序列,和与 SEQ ID NO. :172 具有至少 80%同一性的 CDRL3 序列。

[0431] 在本发明的一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :170 具有至少 90%同一性的 CDRL1 序列。

[0432] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :170 具有 100%同一性的 CDRL1 序列。

[0433] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :171 具有至少 90%同一性的 CDRL2 序列。

[0434] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :171 具有 100%同一性的 CDRL2 序列。

[0435] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :172 具有至少 90%同一性的 CDRL3 序列。

[0436] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :172 具有 100%同一性的 CDRL3 序列。

[0437] 变体抗体轻链可变区的一个示例性实施方案包括这样的轻链可变区,其具有与

SEQ ID NO. :16 的 CDR 氨基酸序列具有 100% 同一性的 CDR 氨基酸序列,且在它的框架区内具有相对于 SEQ ID NO. :16 的框架区的至多 22 个氨基酸修饰(例如,保守的或非保守的氨基酸置换)。在 SEQ ID NO. :178 中提供了 SEQ ID NO. :16 变体。

[0438] 变体抗体轻链可变区的一个示例性实施方案包括这样的轻链可变区,其具有与 SEQ ID NO. :20 的 CDR 氨基酸序列具有 100% 同一性的 CDR 氨基酸序列,且在它的框架区内具有相对于 SEQ ID NO. :20 的框架区的至多 22 个氨基酸修饰(例如,保守的或非保守的氨基酸置换)。

[0439] 变体抗体轻链可变区的一个示例性实施方案包括这样的轻链可变区,其具有与 SEQ ID NO. :24 的 CDR 氨基酸序列具有 100% 同一性的 CDR 氨基酸序列,且在它的框架区内具有相对于 SEQ ID NO. :24 的框架区的至多 21 个氨基酸修饰(例如,保守的或非保守的氨基酸置换)。在 SEQ ID NO. :182 中提供了 SEQ ID NO. :24 变体。

[0440] 变体抗体轻链可变区的一个示例性实施方案包括这样的轻链可变区,其具有与 SEQ ID NO. :105 的 CDR 氨基酸序列具有 100% 同一性的 CDR 氨基酸序列,且在它的框架区内具有相对于 SEQ ID NO. :105 的框架区的至多 22 个氨基酸修饰(例如,保守的或非保守的氨基酸置换)。

[0441] 变体抗体轻链可变区的一个示例性实施方案包括这样的轻链可变区,其具有与 SEQ ID NO. :109 的 CDR 氨基酸序列具有 100% 同一性的 CDR 氨基酸序列,且在它的框架区内具有相对于 SEQ ID NO. :109 的框架区的至多 22 个氨基酸修饰(例如,保守的或非保守的氨基酸置换)。

[0442] 变体抗体轻链可变区的一个示例性实施方案包括这样的轻链可变区,其具有与 SEQ ID NO. :126 的 CDR 氨基酸序列具有 100% 同一性的 CDR 氨基酸序列,且在它的框架区内具有相对于 SEQ ID NO. :126 的框架区的至多 21 个氨基酸修饰(例如,保守的或非保守的氨基酸置换)。

[0443] 在某些情况下,所述变体抗体轻链可变区可以包含氨基酸缺失或添加(与氨基酸置换相组合,或不组合)。经常可以耐受 1、2、3、4 或 5 个氨基酸缺失或添加。

[0444] 在一个示例性实施方案中,所述抗体或抗原结合片段可以包含重链可变域,所述重链可变域包含选自下述的序列:与 SEQ ID NO. :18 具有至少 80% 同一性的序列,与 SEQ ID NO. :22 具有至少 70%、75%、80% 同一性的序列,与 SEQ ID NO. :26 具有至少 70%、75%、80% 同一性的序列,与 SEQ ID NO. :132 具有至少 70%、75%、80% 同一性的序列,与 SEQ ID NO. :145 具有至少 70%、75%、80% 同一性的序列和与 SEQ ID NO. :153 具有至少 70%、75%、80% 同一性的序列。

[0445] 这些重链可变域可以包含与 SEQ ID NO. :30 具有至少 80% 同一性的 CDRH1 序列,与 SEQ ID NO. :31 具有至少 80% 同一性的 CDRH2 序列,和与 SEQ ID NO. :32 具有至少 80% 同一性的 CDRH3 序列。

[0446] 在本发明的一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :30 具有至少 90% 同一性的 CDRH1 序列。

[0447] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :30 具有 100% 同一性的 CDRH1 序列。

[0448] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ

ID NO. :31 具有至少 90%同一性的 CDRH2 序列。

[0449] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :31 具有 100%同一性的 CDRH2 序列。

[0450] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :32 具有至少 90%同一性的 CDRH3 序列。

[0451] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :32 具有 100%同一性的 CDRH3 序列。

[0452] 上面列出的重链可变域可以包含与 SEQ ID NO. :36 具有至少 80% 同一性的 CDRH1 序列,与 SEQ ID NO. :37 具有至少 80%同一性的 CDRH2 序列,和与 SEQ ID NO. :38 具有至少 80%同一性的 CDRH3 序列。

[0453] 在本发明的一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :36 具有至少 90%同一性的 CDRH1 序列。

[0454] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :36 具有 100%同一性的 CDRH1 序列。

[0455] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :37 具有至少 90%同一性的 CDRH2 序列。

[0456] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :37 具有 100%同一性的 CDRH2 序列。

[0457] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :38 具有至少 90%同一性的 CDRH3 序列。

[0458] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :38 具有 100%同一性的 CDRH3 序列。

[0459] 上面列出的重链可变域可以包含与 SEQ ID NO. :42 具有至少 80%同一性的 CDRH1 序列,与 SEQ ID NO. :43 具有至少 80%同一性的 CDRH2 序列,和与 SEQ ID NO. :44 具有至少 80%同一性的 CDRH3 序列。

[0460] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :42 具有至少 90%同一性的 CDRH1 序列。

[0461] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :42 具有 100%同一性的 CDRH1 序列。

[0462] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :43 具有至少 90%同一性的 CDRH2 序列。

[0463] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :43 具有 100%同一性的 CDRH2 序列。

[0464] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :44 具有至少 90%同一性的 CDRH3 序列。

[0465] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :44 具有 100%同一性的 CDRH3 序列。

[0466] 上面列出的重链可变域可以包含与 SEQ ID NO. :161 具有至少 80%同一性的 CDRH1 序列,与 SEQ ID NO. :162 具有至少 80%同一性的 CDRH2 序列,和与 SEQ ID NO. :163 具有至

少 80% 同一性的 CDRH3 序列。

[0467] 在本发明的一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :161 具有至少 90% 同一性的 CDRH1 序列。

[0468] 在本发明的另一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :161 具有 100% 同一性的 CDRH1 序列。

[0469] 在本发明的另一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :162 具有至少 90% 同一性的 CDRH2 序列。

[0470] 在本发明的另一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :162 具有 100% 同一性的 CDRH2 序列。

[0471] 在本发明的另一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :163 具有至少 90% 同一性的 CDRH3 序列。

[0472] 在本发明的另一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :163 具有 100% 同一性的 CDRH3 序列。

[0473] 上面列出的重链可变域可以包含与 SEQ ID NO. :167 具有至少 80% 同一性的 CDRH1 序列, 与 SEQ ID NO. :168 具有至少 80% 同一性的 CDRH2 序列, 和与 SEQ ID NO. :169 具有至少 80% 同一性的 CDRH3 序列。

[0474] 在本发明的一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :166 具有至少 90% 同一性的 CDRH1 序列。

[0475] 在本发明的另一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :166 具有 100% 同一性的 CDRH1 序列。

[0476] 在本发明的另一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :168 具有至少 90% 同一性的 CDRH2 序列。

[0477] 在本发明的另一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :168 具有 100% 同一性的 CDRH2 序列。

[0478] 在本发明的另一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :169 具有至少 90% 同一性的 CDRH3 序列。

[0479] 在本发明的一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :169 具有 100% 同一性的 CDRH3 序列。

[0480] 上面列出的重链可变域可以包含与 SEQ ID NO. :173 具有至少 80% 同一性的 CDRH1 序列, 与 SEQ ID NO. :174 具有至少 80% 同一性的 CDRH2 序列, 和与 SEQ ID NO. :175 具有至少 80% 同一性的 CDRH3 序列。

[0481] 在本发明的一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :173 具有至少 90% 同一性的 CDRH1 序列。

[0482] 在本发明的一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :173 具有 100% 同一性的 CDRH1 序列。

[0483] 在本发明的另一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :174 具有至少 90% 同一性的 CDRH2 序列。

[0484] 在本发明的另一个示例性实施方案中, 本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :174 具有 100% 同一性的 CDRH2 序列。

[0485] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :175 具有至少 90%同一性的 CDRH3 序列。

[0486] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文提供的任意抗体可以包含可以与 SEQ ID NO. :175 具有 100%同一性的 CDRH3 序列。

[0487] 变体抗体重链可变区的一个示例性实施方案包括这样的重链可变区,其具有与 SEQ ID NO. :18 的 CDR 氨基酸序列具有 100%同一性的 CDR 氨基酸序列,且在它的框架区内具有相对于 SEQ ID NO. :18 的框架区的至多 22 个氨基酸修饰(例如,保守的或非保守的氨基酸置换)。在 SEQ ID NO. :179 中提供了 SEQ ID NO. :18 变体。

[0488] 变体抗体重链可变区的一个示例性实施方案包括这样的重链可变区,其具有与 SEQ ID NO. :22 的 CDR 氨基酸序列具有 100%同一性的 CDR 氨基酸序列,且在它的框架区内具有相对于 SEQ ID NO. :22 的框架区的至多 23 个氨基酸修饰(例如,保守的或非保守的氨基酸置换)。

[0489] 变体抗体重链可变区的一个示例性实施方案包括这样的重链可变区,其具有与 SEQ ID NO. :26 的 CDR 氨基酸序列具有 100%同一性的 CDR 氨基酸序列,且在它的框架区内具有相对于 SEQ ID NO. :26 的框架区的至多 23 个氨基酸修饰(例如,保守的或非保守的氨基酸置换)。在 SEQ ID NO. :183 中提供了 SEQ ID NO. :26 变体。

[0490] 变体抗体重链可变区的一个示例性实施方案包括这样的重链可变区,其具有与 SEQ ID NO. :132 的 CDR 氨基酸序列具有 100%同一性的 CDR 氨基酸序列,且在它的框架区内具有相对于 SEQ ID NO. :132 的框架区的至多 23 个氨基酸修饰(例如,保守的或非保守的氨基酸置换)。

[0491] 变体抗体重链可变区的一个示例性实施方案包括这样的重链可变区,其具有与 SEQ ID NO. :153 的 CDR 氨基酸序列具有 100%同一性的 CDR 氨基酸序列,且在它的框架区内具有相对于 SEQ ID NO. :153 的框架区的至多 23 个氨基酸修饰(例如,保守的或非保守的氨基酸置换)。

[0492] 变体抗体重链可变区的一个示例性实施方案包括这样的重链可变区,其具有与 SEQ ID NO. :145 的 CDR 氨基酸序列具有 100%同一性的 CDR 氨基酸序列,且在它的框架区内具有相对于 SEQ ID NO. :145 的框架区的至多 22 个氨基酸修饰(例如,保守的或非保守的氨基酸置换)。

[0493] 在某些情况下,所述变体抗体重链可变区可以包含氨基酸缺失或添加(与氨基酸置换相组合,或不组合)。经常可以耐受 1、2、3、4 或 5 个氨基酸缺失或添加。

[0494] **【在细胞中产生抗体】**

[0495] 通过本领域技术人员熟悉的多种方法,诸如杂交瘤方法或通过重组 DNA 方法,可以制备本文公开的抗-**KAAG1** 抗体。

[0496] 在本发明的一个示例性实施方案中,通过常规的杂交瘤技术,可以产生所述抗-**KAAG1** 抗体,其中用抗原免疫小鼠,分离脾细胞,并与缺少 HGPRT 表达的骨髓瘤细胞融合,并通过含有次黄嘌呤、氨基蝶呤和胸腺嘧啶(HAT)的培养基选择杂交细胞。

[0497] 在本发明的另一个示例性实施方案中,通过重组 DNA 方法,可以产生所述抗-**KAAG1** 抗体。

[0498] 为了表达抗-**KAAG1** 抗体,可以将能编码任意一个本文所述的轻和重免疫球蛋白



链的核苷酸序列或任意其它序列插入表达载体,即,含有插入的编码序列在一个特定宿主中的转录和翻译控制的元件的载体。这些元件可以包括调节序列,诸如增强子、组成型和诱导型启动子以及 5' 和 3' 非翻译区。本领域技术人员众所周知的方法可以用于构建这样的表达载体。这些方法包括体外重组 DNA 技术、合成技术和体内基因重组。

[0499] 本领域技术人员已知的多种表达载体 / 宿主细胞系统可以用于表达源自能编码任意一个本文所述的轻和重免疫球蛋白链的核苷酸序列的多肽或 RNA。它们包括、但不限于:微生物,诸如用重组噬菌体、质粒或粘粒 DNA 表达载体转化的细菌;用酵母表达载体转化的酵母;用杆状病毒载体感染的昆虫细胞系统;用病毒或细菌表达载体转化的植物细胞系统;或动物细胞系统。为了在哺乳动物系统中长期产生重组蛋白,可以实现在细胞系中的稳定表达。例如,使用可能含有病毒复制起点和 / 或内源表达元件和在相同或不同载体上的选择性或可见标志物基因的表达式载体,可以将能编码任意一个本文所述的轻和重免疫球蛋白链的核苷酸序列转化进细胞系中。本发明不受采用的载体或宿主细胞的限制。在本发明的某些实施方案中,所述能编码任意一个本文所述的轻和重免疫球蛋白链的核苷酸序列可以各自连接进单独的表达式载体中,并分别表达每条链。在另一个实施方案中,可以将能编码任意一个本文所述的轻和重免疫球蛋白链的轻链和重链连接进单个表达式载体中,并同时表达。

[0500] 或者,分别使用体外转录系统或偶联的体外转录 / 翻译系统,可以从包含能编码任意一个本文所述的轻和重免疫球蛋白链的核苷酸序列的表达式载体表达 RNA 和 / 或多肽。

[0501] 一般而言,通过本领域技术人员已知的多种规程,可以鉴别出含有能编码任意一个本文所述的轻和重免疫球蛋白链的核苷酸序列和 / 或表达由能编码任意一个本文所述的轻和重免疫球蛋白链的核苷酸序列编码的多肽或其一部分的宿主细胞。这些规程包括、但不限于:DNA/DNA 或 DNA/RNA 杂交、PCR 扩增和蛋白生物测定或免疫测定技术,包括基于膜、溶液或芯片的检测和 / 或定量核酸或氨基酸序列的技术。使用特定的多克隆或单克隆抗体来检测和测量多肽表达的免疫学方法是本领域已知的。这样的技术的实例包括酶联免疫吸附测定 (ELISA)、放射免疫测定 (RIA) 和荧光活化的细胞筛选 (FACS)。本领域技术人员可以容易地使这些方法适应本发明。

[0502] 因而可以在从细胞培养物转录对应的 RNA (mRNA、siRNA、shRNA 等) 和 / 或表达多肽的条件下,培养包含能编码任意一个本文所述的轻和重免疫球蛋白链的核苷酸序列的宿主细胞。由细胞产生的多肽可以是分泌型,或可以保留在细胞内,这取决于使用的序列和 / 或载体。在一个示例性实施方案中,可以将含有能编码任意一个本文所述的轻和重免疫球蛋白链的核苷酸序列的表达式载体设计成含有信号序列,该信号序列指导多肽穿过原核或真核细胞膜的分泌。

[0503] 由于遗传密码的固有简并性,可以产生和使用编码相同的、基本上相同的或功能上等效的氨基酸序列的其它 DNA 序列,例如,以表达由能编码任意一个本文所述的轻和重免疫球蛋白链的核苷酸序列编码的多肽。使用本领域普遍已知的方法,可以工程化本发明的核苷酸序列,以便为了多种目的而改变核苷酸序列,包括、但不限于,克隆的修饰、加工和 / 或基因产物的表达。通过随机片段化和基因片段和合成寡核苷酸的 PCR 重新装配进行的 DNA 改组,可以用于工程化核苷酸序列。例如,寡核苷酸 - 介导的定点诱变可以用于导入突变,所述突变建立新的限制位点、改变糖基化模式、改变密码子偏好、产生剪接变体等。

[0504] 另外,可以选择宿主细胞菌株的下述能力:调节插入的序列的表达,或以希望的方式加工表达的多肽。多肽的这些修饰包括、但不限于:乙酰基化、羧基化、糖基化、磷酸化、脂化和酰基化。在一个示例性实施方案中,可能希望含有特定糖基化结构或模式的抗-KAAG1 抗体。切割多肽的“前原(prepro)”形式的翻译后加工,也可以用于指定蛋白靶向、折叠和/或活性。具有特定的细胞机制和翻译后活性的特征机制的不同宿主细胞(例如,CHO、HeLa、MDCK、HEK293 和 W138)可在商业上和从美国典型培养物保藏中心(ATCC)得到,且可以选择,以确保表达的多肽的正确修饰和加工。

[0505] 本领域技术人员会容易地理解,可以将天然的、修饰的或重组的核酸序列连接到异源序列上,导致含有异源多肽部分的融合多肽在任意前述宿主系统中的翻译。使用可商业得到的亲和基质,这样的异源多肽部分可以促进融合多肽的纯化。这样的部分包括、但不限于:谷胱甘肽 S-转移酶(GST)、麦芽糖结合蛋白、硫氧还蛋白、钙调蛋白结合肽、6-His(His)、FLAG、c-myc、血凝素(HA)和抗体表位诸如单克隆抗体表位。

[0506] 在再一个方面,本发明涉及多核苷酸,其可以包含编码融合蛋白的核苷酸序列。所述融合蛋白可以包含与本文所述的多肽(例如,完整轻链、完整重链、可变区、CDR 等)融合的融合配偶体(例如,HA、Fc 等)。

[0507] 本领域技术人员还会容易地认识到,使用本领域众所周知的化学或酶方法,可以全部或部分地合成所述核酸和多肽序列。例如,使用不同的固相技术,可以进行肽合成,且可以使用诸如 ABI 431A 肽合成仪(PE Biosystems)等装置使合成自动化。如果需要,在合成过程中可以改变氨基酸序列,和/或与来自其它蛋白的序列相组合,以生产变体蛋白。

#### [0508] 【抗体缀合物】

[0509] 可以给本发明的抗体或抗原结合片段缀合可检测部分(即,用于检测或诊断目的)或治疗部分(用于治疗目的)。

[0510] “可检测部分”是通过光谱、光化学、生物化学、免疫化学、化学和/或其他物理方法可检测的部分。使用本领域众所周知的方法,可以将可检测部分直接地和/或间接地(例如通过连接物,例如,但不限于,DOTA 或 NHS 连接)偶联至本发明的抗体及其抗原结合片段上。可以使用多种可检测部分,其选择依赖于需要的灵敏度、缀合的容易性、稳定性要求和可利用的装置。合适的可检测部分包括、但不限于,荧光标记、放射性标记(例如,不限于, $^{125}\text{I}$ 、 $\text{In}^{111}$ 、 $\text{Tc}^{99}$ 、 $\text{I}^{131}$ ,且包括用于 PET 扫描仪的发射正电子的同位素等)、核磁共振活性标记、发光标签、化学发光标签、生色团标签、酶标记(例如但不限于辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等)、量子点和/或纳米粒子。可检测部分可以造成和/或生成可检测的信号,由此允许检测来自可检测部分的信号。

[0511] 在本发明的另一个示例性实施方案中,可以用治疗部分(例如,药物、细胞毒性部分)偶联(修饰)所述抗体或其抗原结合片段。

[0512] 在一个示例性实施方案中,所述抗-KAAG1 抗体和抗原结合片段可以包含化疗剂或细胞毒性剂。例如,可以将所述抗体和抗原结合片段缀合到化疗剂或细胞毒性剂上。这样的化疗剂或细胞毒性剂包括、但不限于:钇-90、钆-47、镱-186、碘-131、碘-125、以及本领域技术人员公知的许多其它试剂(例如,镧(例如, $\text{Lu}^{177}$ ),铋(例如, $\text{Bi}^{213}$ ),铜(例如, $\text{Cu}^{67}$ ))。在其它情况下,在本领域技术人员已知的其它试剂中,化疗剂或细胞毒性剂可以包含 5-氟尿嘧啶、多柔比星、依立替康、紫杉烷类、假单胞菌属内毒素、蓖麻毒素和其它毒素。

[0513] 或者,为了实现本发明的方法,且如本领域已知的,本发明的抗体或抗原结合片段(缀合的或未缀合的)可以与第二分子(例如,第二抗体等)组合使用,所述第二分子能特异性地结合本发明的抗体或抗原结合片段,且可以携带希望的可检测的、诊断的或治疗的部分。

[0514] 【抗体的药物组合物和它们的应用】

[0515] 本发明也包括抗- $\alpha$ AG1 抗体(缀合的或未缀合的)的药物组合物。所述药物组合物可以包含抗- $\alpha$ AG1 抗体或抗原结合片段,且还可以含有药学上可接受的载体。

[0516] 本发明的其它方面涉及组合物,其可以包含本文所述的抗体或抗原结合片段和载体。

[0517] 本发明也涉及药物组合物,其可以包含本文所述的抗体或抗原结合片段和药学上可接受的载体。

[0518] 本发明的其它方面涉及本文所述的分离的抗体或抗原结合片段在卵巢癌的治疗或诊断中的应用。

[0519] 除了活性成分以外,药物组合物可以含有药学上可接受的载体,所述载体包括水、PBS、盐溶液、明胶、油类、醇类和其它赋形剂和促进将活性化合物加工成药学上可以使用的制备物的辅料。在其它情况下,这类制备物可经过灭菌。

[0520] 本文使用的“药物组合物”是指治疗有效量的所述试剂以及药学上可接受的稀释剂、防腐剂、增溶剂、乳化剂、佐剂和/或载体。本文使用的“治疗有效量”是指为给定病症和给药方案提供治疗效果量。这些组合物是液体或被冻干,要不然是干燥的制剂,且包含各种缓冲内容物(例如 Tris-HCl、乙酸盐、磷酸盐)的稀释剂, pH 和离子强度,用于防止吸附至表面上的诸如白蛋白或明胶等添加剂,去污剂(例如吐温 20、吐温 80、Pluronic F68、胆汁酸盐)。增溶剂(例如甘油、聚乙烯甘油)、抗氧化剂(例如抗坏血酸、偏亚硫酸氢钠)、防腐剂(例如硫柳汞、苯甲醇、对羟基苯甲酸酯)、增量剂或张度调节剂(例如乳糖、甘露醇)、诸如聚乙二醇等聚合物与蛋白的共价连接、与金属离子的络合,或将材料掺入到聚合化合物(例如聚乳酸、聚乙醇酸、水凝胶等)的特定制备物之中或之上,或掺入到脂质体、微乳剂、胶束、单层或多层囊泡、红细胞血影或原生质球之上。这类组合物将影响物理状态、溶解度、稳定性、体内释放速率以及体内清除速率。控释或持续释放的组合物包括在亲脂贮库(例如,脂肪酸、蜡、油)中的制剂。本发明还包括聚合物(例如泊洛沙姆或 poloxamine)包被的颗粒组合物。本发明组合物的其它实施方案掺入颗粒形式的保护性涂层、蛋白酶抑制剂或渗透增强剂,用于多种给药途径,包括胃肠外、肺、鼻、口、阴道、直肠途径。在一个实施方案中,药物组合物经胃肠外、癌旁(paracancerally)、经粘膜、透皮、肌内、静脉内、真皮内、皮下、腹膜内、心室内、颅内和肿瘤内施用。

[0521] 此外,本文使用的“药学上可接受的载体”或“药用载体”是本领域已知的,包括但不限于 0.01-0.1M 或 0.05M 磷酸盐缓冲液或 0.8% 盐水。另外,这些药学上可接受的载体可以是水溶液或非水溶液、悬浮液和乳液。非水溶剂的实例是丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油以及可注射有机酯如油酸乙酯。水性载体包括水、醇/水溶液、乳液或悬浮液,包括盐水和缓冲介质。胃肠外溶媒包括氯化钠溶液、林格(Ringer)氏葡萄糖、葡萄糖和氯化钠、乳酸化林格油或不挥发油。静脉内溶媒包括液体和营养补充物、电解质补充物(例如基于林格氏葡萄糖的那些补充物)等。还可存在防腐剂和其添加剂,例如抗微生物剂、抗氧化

剂、整理剂 (collating agent)、惰性气体等。

[0522] 对于任意的化合物,最初可以在细胞培养试验中或在动物模型(诸如小鼠、大鼠、兔子、狗或猪)中估计治疗有效剂量。也可以使用动物模型来测定浓度范围和给药途径。这样的信息然后可以用于确定在人类中有用的剂量和给药途径。这些技术是本领域技术人员众所周知的,且治疗有效剂量是指改善症状或病症的活性成分的量。通过在细胞培养物或使用实验动物的标准药理学规程,可以测定治疗效能和毒性,诸如通过计算和对比  $ED_{50}$  (在 50% 群体中治疗上有效的剂量) 和  $LD_{50}$  (对 50% 群体致死的剂量) 统计。任一种上文所述的治疗组合物可以应用于需要这种治疗的任意受试者,包括、但不限于,哺乳动物诸如狗、猫、牛、马、兔、猴和人。

[0523] 在本发明中使用的药物组合物可以通过任意数目的途径来施用,包括、但不限于,经口的、静脉内的、肌肉内的、动脉内的、髓内的、鞘内的、心室内的、透皮的、皮下的、腹膜内的、鼻内的、肠内的、局部的、舌下的或直肠的方式。

[0524] 用于本公开内容目的的术语“治疗”是指治疗性处理和预防性或阻止性措施,其中目的是阻止或减慢(减轻)靶向的病理学病症或障碍。需要治疗的对象包括已经具有障碍的对象、以及易于具有障碍的对象或其中有待阻止障碍的对象。

[0525] 其中的抗 -KAAG1 抗体和抗原结合片段可以在不同癌症类型的治疗中具有治疗用途,所述癌症类型诸如卵巢癌、肾癌、结肠癌、肺癌、黑素瘤等。在一个示例性实施方案中,所述抗体和片段在卵巢癌中具有治疗用途。在某些情况下,所述抗 -KAAG1 抗体和片段可以与表达 KAAG1 的癌细胞相互作用,并通过介导 ADCC 来诱导免疫反应。在其它情况下,所述抗 -KAAG1 抗体和片段可以阻断 KAAG1 与它的蛋白配偶体的相互作用。

[0526] 其中的抗 -KAAG1 抗体和抗原结合片段可以在不同卵巢癌类型的治疗中具有治疗用途。几种不同的细胞类型可能引起不同的卵巢癌组织型。卵巢癌的最常见形式包括在卵巢或输卵管的上皮细胞层中发生的肿瘤。这样的上皮卵巢癌包括血清肿瘤、子宫内膜样肿瘤、粘蛋白肿瘤、透明细胞肿瘤和交界肿瘤。在其它实施方案中,其中的抗 -KAAG1 抗体和抗原结合片段可以在其它卵巢癌类型(诸如种系和性索卵巢癌)的治疗中具有用途。

[0527] 在某些情况下,其中的抗 -KAAG1 抗体和抗原结合片段可以与用于相同病症的其它治疗组合地同时施用。这样,所述抗体可以与抗有丝分裂剂(例如紫杉烷类)、基于铂的试剂(例如顺铂)、DNA 损伤剂(例如多柔比星)和本领域技术人员已知的其它抗癌疗法一起施用。在其它情况下,其中的抗 -KAAG1 抗体和抗原结合片段可以与其它治疗抗体一起施用。这些包括、但不限于:靶向 EGFR、CD-20 和 Her2 的抗体。

[0528] 本发明在其另一个方面涉及抑制表达 KAAG1 的细胞的生长的方法,所述方法可以包括,使所述细胞接触有效量的本文所述的抗体或抗原结合片段。

[0529] 本发明也包括在哺乳动物中治疗癌症或抑制表达 KAAG1 的细胞的生长的方法,所述方法可以包括,给有需要的哺乳动物施用本文所述的抗体或抗原结合片段。

[0530] 在其它方面,本发明提供了使用本发明的抗体或抗原结合片段的治疗方法、诊断方法和检测方法,以及这些抗体或抗原结合片段在生产用于这些目的的药物组合物或药物中的应用。

[0531] 本发明包括的治疗方法包括,将本文所述的抗体或抗原结合片段施用给有需要的哺乳动物,尤其是具有或易于具有癌症的患者。

[0532] 本发明在其它方面也提供了减少肿瘤扩散、肿瘤侵入、肿瘤形成或用于诱导肿瘤裂解的方法,所述方法可以包括,将分离的抗体或抗原结合片段施用给有需要的哺乳动物。

[0533] 本发明因此涉及本文所述的分离的抗体在治疗癌症、减少肿瘤扩散、肿瘤侵入、肿瘤形成或诱导表达 KAAG1 的肿瘤细胞的肿瘤裂解(或用于这些目的的药物组合物的生产)中的应用。

[0534] 所述抗体或抗原结合片段可以更具体地适用于恶性肿瘤,所述恶性肿瘤包括,例如,具有转移能力的恶性肿瘤,和/或特征在于不依赖于锚着生长的肿瘤细胞。本发明的抗体或抗原结合片段也可以用于癌症的诊断中。通过将本发明的抗体或抗原结合片段施用给具有或易于具有癌症的哺乳动物,可以在体内进行癌症的诊断。通过使从哺乳动物得到的样品接触所述抗体或抗原结合片段,并测定是否存在表达 KAAG1 的细胞(肿瘤细胞),也可以离体进行诊断。

[0535] 本发明也包括在哺乳动物中检测癌症或检测表达 KAAG1 的细胞的方法,所述方法可以包括,将本文所述的抗体或抗原结合片段施用给有需要的哺乳动物。

[0536] 本发明在其另一个方面涉及用于检测表达 KAAG1 的细胞的方法,所述方法可以包括,使所述细胞接触本文所述的抗体或抗原结合片段,并检测由抗体和表达 KAAG1 的细胞形成的复合物。在检测方法中使用的抗体或抗原结合片段的示例性实施方案是能结合 KAAG1 的胞外区域的那些。

[0537] 在检测方法中使用的抗体或抗原结合片段的其它示例性实施方案是结合在肿瘤细胞表面处表达的 KAAG1 的那些。

[0538] 可以从本文所述的治疗、检测或诊断方法获益的患者是下述患者,其具有或疑似具有卵巢癌(例如,血清的、子宫内膜样的、透明细胞的或粘蛋白的)、皮肤癌(例如,黑素瘤、鳞状细胞癌)、肾癌(例如,乳突细胞癌、透明细胞癌)、结直肠癌(cancer)(例如,结直肠癌(carcinomas))、肉瘤、白血病、脑肿瘤、甲状腺肿瘤、乳腺癌(cancer)(例如,乳腺癌(carcinomas))、前列腺癌(cancer)(例如,前列腺癌(carcinomas))、食道肿瘤、膀胱肿瘤、肺肿瘤(例如,肺癌)或头和颈肿瘤,且特别在所述癌症被表征为恶性时,和/或在表达 KAAG1 的细胞的特征在于不依赖于锚着生长时。

[0539] 本发明特别包括这样的患者,其具有或疑似具有卵巢癌(例如,血清的、子宫内膜样的、透明细胞的或粘蛋白的)、皮肤癌(例如,黑素瘤、鳞状细胞癌)或肾癌(例如,乳突细胞癌),且特别在所述癌症被表征为恶性时,和/或在表达 KAAG1 的细胞的特征在于不依赖于锚着生长时。

[0540] 本发明的另一个方面涉及用于检测下述物质的方法:KAAG1(SEQ ID NO. :2)、与 SEQ ID NO. :2 具有至少 80%序列同一性的 KAAG1 变体或者 KAAG1 或 KAAG1 变体的循环形式的分泌形式,所述方法可以包括,使表达 KAAG1 或 KAAG1 变体的细胞或者包含或疑似包含 KAAG1 或 KAAG1 变体的样品(活组织检查、血清、血浆、尿等)接触本文所述的抗体或抗原结合片段,并测量结合。所述样品可以源自可能具有癌症(例如,卵巢癌)或可能疑似具有癌症(例如,卵巢癌)的哺乳动物(例如,人)。所述样品可以是从小哺乳动物得到的组织样品或细胞培养上清液。

[0541] 根据本发明,所述样品可以是从小哺乳动物得到的血清样品、血浆样品、血液样品或腹水液。本文所述的抗体或抗原结合片段可以有利地检测 KAAG1 的分泌形式或循环形式

(在血液中循环)。

[0542] 所述方法可以包括,定量由结合到 KAAG1 或 KAAG1 变体上的所述抗体或抗原结合片段形成的复合物。

[0543] 抗体与抗原的结合会造成抗原的预期分子量的增加。因此,在所述抗体或抗原结合片段特异性地结合抗原后,发生物理变化。

[0544] 使用例如电泳和随后的蛋白印迹和凝胶或印迹的染色、质谱法、与计算机等仪器偶联的 HPLC,可以检测这样的变化。能计算分子量迁移的仪器是本领域已知的,包括例如 Phosphorimager™。

[0545] 当所述抗体包含例如可检测标记时,通过所述标记发射的荧光、所述标记的辐射发射、标记的酶活性(提供了它的底物等),可以检测抗原-抗体复合物。

[0546] 通过本领域已知的多种方法,可以检测和/或测量抗体或抗原结合片段和抗原之间的结合。使用能检测可检测标记发射的信号(辐射发射、荧光、颜色变化等)的仪器,可以监测抗体或抗原结合片段和抗原之间的结合。这样的仪器会提供指示发生结合的数据,且也可以提供关于结合抗原的抗体的量的指征。仪器(通常与计算机偶联)还可以能计算背景信号(例如,在没有抗原-抗体结合存在下得到的信号)或背景噪音和在特异性的抗体-抗原结合后得到的信号之间的差异。这样的仪器因而可以为用户提供关于抗原是否已经被检测出的指征和结论。

[0547] 本发明的其它方面涉及试剂盒,其可以包含一个或多个容器,所述容器含有一种或多种本文所述的抗体或抗原结合片段。

[0548] **【核酸、载体和细胞】**

[0549] 通常在细胞中制备抗体,所述细胞允许从包含编码轻链和重链的核酸序列的载体表达轻链和重链。

[0550] 本发明因此包括能编码本文所述的 CDR、轻链可变域、重链可变域、轻链、重链中的任一种的核酸。

[0551] 本发明因此在另一个方面涉及核酸,其编码能特异性地结合 KAAG1 的抗体的轻链可变域和/或重链可变域。

[0552] 根据本发明的一个实施方案,所述核酸可以具体地编码能诱导表达 KAAG1 的肿瘤细胞的杀死(消除、破坏、裂解)的抗体的轻链可变域和/或重链可变域。

[0553] 根据本发明的另一个实施方案,所述核酸可以具体地编码能减少表达 KAAG1 的肿瘤细胞的扩散的抗体的轻链可变域和/或重链可变域。

[0554] 根据本发明的另一个实施方案,所述核酸可以具体地编码能减少或损害表达 KAAG1 的肿瘤的形成的抗体的轻链可变域和/或重链可变域。

[0555] 本发明的核酸的示例性实施方案包括编码轻链可变域的核酸,所述轻链可变域包含:

[0556] (a)CDRL1 序列,其选自 SEQ ID NO. :74 和 SEQ ID NO. :75;

[0557] (b)CDRL2 序列,其选自 SEQ ID NO. :76、SEQ ID NO. :77 和 SEQ ID NO. :78,或;

[0558] (c)CDRL3 序列,其选自 SEQ ID NO. :79、SEQ ID NO. :80 和 SEQ ID NO. :81。

[0559] 根据本发明,所述核酸可以编码轻链可变域,所述轻链可变域可以包含 CDRL1、CDRL2 或 CDRL3 中的至少 2 个 CDR。

[0560] 也根据本发明,所述核酸可以编码轻链可变域,所述轻链可变域可以包含一个 CDRL1、一个 CDRL2 和一个 CDRL3。

[0561] 本发明也涉及编码重链可变域的核酸,所述重链可变域包含:

[0562] (a)CDRH1 序列,其包含 SEQ ID NO. :82;

[0563] (b)CDRH2 序列,其选自 SEQ ID NO. :83、SEQ ID NO. :84、SEQ ID NO. :85、SEQ ID NO. :86 和 SEQ ID NO. :87,或;

[0564] (c)CDRH3 序列,其选自 SEQ ID NO. :88、SEQ ID NO. :89 和 SEQ ID NO. :90。

[0565] 根据本发明,所述核酸可以编码重链可变域,所述重链可变域可以包含 CDRH1、CDRH2 或 CDRH3 中的至少 2 个 CDR。

[0566] 根据本发明,所述核酸可以编码重链可变域,所述重链可变域可以包含一个 CDRH1、一个 CDRH2 和一个 CDRH3。

[0567] 本发明也包括这样的核酸,其编码具有至少一个保守氨基酸置换的抗体变体。

[0568] 根据本发明,所述核酸可以编码包含至少一个保守氨基酸置换的 CDR。

[0569] 根据本发明,所述核酸可以编码在至少 2 个 CDR 中包含至少一个保守氨基酸置换的 CDR。

[0570] 根据本发明,所述核酸可以编码在 3 个 CDR 中包含至少一个保守氨基酸置换的 CDR。

[0571] 根据本发明,所述核酸可以编码在至少一个 CDR 中包含至少 2 个保守氨基酸置换的 CDR。

[0572] 根据本发明,所述核酸可以编码在至少 2 个 CDR 中包含至少 2 个保守氨基酸置换的 CDR。

[0573] 根据本发明,所述核酸可以编码在 3 个 CDR 中包含至少 2 个保守氨基酸置换的 CDR。

[0574] 本发明的其它方面涉及这样的核酸,其编码与选自下述的序列具有至少 70%、75%、80% 序列同一性的轻链可变域:SEQ ID NO. :16、SEQ ID NO. :20、SEQ ID NO. :24、SEQ ID NO. :105、SEQ ID NO. :106、SEQ ID NO. :107、SEQ ID NO. :108、SEQ ID NO. :109、SEQ ID NO. :110、SEQ ID NO. :111、SEQ ID NO. :112、SEQ ID NO. :113、SEQ ID NO. :114、SEQ ID NO. :115、SEQ ID NO. :116、SEQ ID NO. :117、SEQ ID NO. :118、SEQ ID NO. :119、SEQ ID NO. :120、SEQ ID NO. :121、SEQ ID NO. :122、SEQ ID NO. :123、SEQ ID NO. :124、SEQ ID NO. :125、SEQ ID NO. :126、SEQ ID NO. :127、SEQ ID NO. :128、SEQ ID NO. :129、SEQ ID NO. :130 和 SEQ ID NO. :131。

[0575] 本发明的其它方面涉及这样的核酸,其编码与选自下述的序列具有至少 70%、75%、80% 序列同一性的重链可变域:SEQ ID NO. :18、SEQ ID NO. :22、SEQ ID NO. :26、SEQ ID NO. :132、SEQ ID NO. :133、SEQ ID NO. :134、SEQ ID NO. :135、SEQ ID NO. :136、SEQ ID NO. :137、SEQ ID NO. :138、SEQ ID NO. :139、SEQ ID NO. :140、SEQ ID NO. :141、SEQ ID NO. :142、SEQ ID NO. :143、SEQ ID NO. :144、SEQ ID NO. :145、SEQ ID NO. :146、SEQ ID NO. :147、SEQ ID NO. :148、SEQ ID NO. :149、SEQ ID NO. :150、SEQ ID NO. :151、SEQ ID NO. :152、SEQ ID NO. :153、SEQ ID NO. :154、SEQ ID NO. :155、SEQ ID NO. :156、SEQ ID NO. :157。本发明的其它方面涉及选自下述的核酸用于损害表达 KAAG1 的肿瘤细胞的迁移或存活的应用:SEQ ID NO. :1、SEQ ID NO. :1 的 10 至 884 个核苷酸的片段和前述任一个的补体。这样的核酸的示例性

实施方案包含 siRNA、反义、核酶等。

[0576] 在另一个方面,本发明涉及包含本文所述核酸的载体。

[0577] 根据本发明,所述载体可以是表达载体。

[0578] 含有插入的编码序列在一个特定宿主中的转录和翻译控制的元件的载体是本领域已知的。这些元件可以包括调节序列,诸如增强子、组成型和诱导型启动子以及 5' 和 3' 非翻译区。本领域技术人员众所周知的方法可以用于构建这样的表达载体。这些方法包括体外重组 DNA 技术、合成技术和体内基因重组。

[0579] 在本发明的另一个方面涉及分离的细胞,其可以包含本文所述的核酸。

[0580] 所述分离的细胞可以包含在单独的载体上或在同一个载体上的编码轻链可变域的核酸和编码重链可变域的核酸。所述分离的细胞还可以包含在单独的载体上或在同一个载体上的编码轻链的核酸和编码重链的核酸。

[0581] 根据本发明,所述细胞能表达、装配和 / 或分泌抗体或其抗原结合片段。

[0582] 在另一个方面,本发明提供了细胞,其可以包含和 / 或可以表达本文所述抗体。

[0583] 根据本发明,所述细胞可以包含编码轻链可变域的核酸和编码重链可变域的核酸。

[0584] 所述细胞可以能表达、装配和 / 或分泌抗体或其抗原结合片段。

[0585] 提供下面的实施例来进一步描述本发明的细节。

[0586] **【实施例】**

[0587] **【实施例 1】**

[0588] 本实施例描述了卵巢肿瘤和卵巢癌细胞系中的 KAAG1 基因的表达模式。

[0589] 进行 PCR 分析,以验证表达编码 KAAG1 (在附图中指示为 AB-0447) 的 mRNA 的卵巢肿瘤的百分比。结果表明,KAAG1 基因在超过 85% 的来自疾病所有阶段的卵巢肿瘤和 100% 的晚期肿瘤中表达。LMP 样品中的 KAAG1 的表达更低或不可检测 (参见图 1A)。对于每个样品,使用 Thermoscript RT (Invitrogen),使用随机六聚物逆转录 1  $\mu$ g 扩增的 RNA。稀释 cDNA,并将 1/200 的反应物用作每个 PCR 反应的模板,使用指出的基因-特异性的引物。用于扩增 KAAG1 mRNA 的引物含有在 SEQ ID NO:45 和 46 中所示的序列。在 96-孔平板中进行 PCR 反应,并在 1% 琼脂糖凝胶上电泳 25  $\mu$ l 反应物的一半。使凝胶显影,并用凝胶记录系统 (BioRad) 照相。图 1A 的上图显示了来自 6 个 LMP 样品 (LMP) 和 22 个卵巢瘤和 6 个卵巢细胞系 (右侧最后 6 个泳道,OVCa) 样品的结果。图 1 的下图显示了来自 30 个如指出地测试的正常组织的 RNA 样品。

[0590] 在少数正常组织中弱检测出 KAAG1 表达,而所述 mRNA 在输卵管和胰腺中是明显的 (参见图 1A)。通过甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) (一个持家基因) 的平行 PCR 扩增,控制在这些反应中使用的总 RNA 的量,结果表明,在每个样品中存在等量的原料 (参见图 1A)。用于扩增 GAPDH 基因的引物含有在 SEQ ID NO:47 和 48 中所示的序列。因而,KAAG1 基因的表达满足一个重要的选择标准:它在大量卵巢肿瘤中过表达,且它在大多数正常组织中的表达较低或缺少。这些数据表明,使用针对 KAAG1 的高亲和力单克隆抗体,可以特异性地靶向卵巢肿瘤。

[0591] 早期癌症或肿瘤倾向于由处于高分化状态的细胞组成,但是随着肿瘤进展成更攻击性的和侵入性的状态,癌细胞变得逐渐不分化。需要鉴别促成该转变的因素,并利用这些



蛋白作为开发治疗剂的靶标。可以得到几个源自原发肿瘤的卵巢癌细胞系,并用作功能研究的优良模型。在这些细胞系中检查了 KAAG1 的表达。从原发肿瘤建立了 4 个称作 TOV-21G、TOV-112D、TOV-1946 和 TOV-2223G 的细胞系,而 OV-90 和 OV-1946 是源自具有晚期卵巢癌的患者腹水中含有的细胞的细胞系。使用逆转录酶,将来自原发肿瘤建立的细胞(参见图 1B,泳道 1,TOV-21G;2,TOV-112D;5,TOV-1946;6,TOV-2223G)和从腹水细胞建立的细胞(泳道 3,OV-90;4,OV-1946)的总 RNA 转化成 cDNA,并用作使用 KAAG1-特异性的引物(SEQ ID NO:45 和 46)的 PCR 反应的模板。使用来自正常卵巢的总 RNA 进行反应,作为阴性对照。通过使用 GAPDH(SEQ ID NO:47 和 48)的平行 PCR 反应,证实使用了等量的原料。在琼脂糖凝胶上电泳 PCR 反应的样品,并用溴化乙锭显影。如图 1B 所示,可检出 KAAG1,但是在来自原发肿瘤的细胞系中弱表达,且以更高数目的循环进行的 PCR 反应揭示在这些细胞系中的所有 4 个中的 KAAG1 转录物。相反,从腹水液细胞建立的细胞系表现出高水平的 KAAG1 转录物。在来自腹水液的细胞中增加的表达表明,细胞的环境会影响 KAAG1 基因的调节。

[0592] 腹水细胞与晚期疾病有关,且在图 1B 中公开的表达模式暗示,KAAG1 水平的增加与不依赖于锚着生长有关。通过在悬滴中培养细胞,解决了该问题,该条件阻止细胞附着到培养皿上,所述附着是当它们作为单层生长时的情况。这些所谓的三维培养物允许细胞结合,并观察到球状体的形成(参见图 1C)。如下培养球状体;在没有(左图,图 1C)或含有 5% FBS(右图,图 1C,+5%血清)的培养基中,孵育 TOV-112D、OV-90 或 TOV-21G 细胞(4000,在  $15 \mu\text{l}$  中)4 天。将图像的放大率设定为 100x。已经充分表征了这些球状体,且表现出许多在原发肿瘤中发现的性质,包括形态学和功能性质以及通过基于微阵列的表达概况分析测量的分子标签。

[0593] 从球形体制备物分离出总 RNA,并如关于图 1A 所述,进行 RT-PCR。在产生球状体的条件下,如图 1C 的图例所述,接种 TOV-21G、TOV-112D、OV-90 细胞。4 天后,分离总 RNA,并用于进行使用 KAAG1-特异性的引物(SEQ ID NO:45 和 46)的 RT-PCR 反应。在琼脂糖凝胶上电泳 PCR 反应。进行平行的反应来扩增 GAPDH(SEQ ID NO:47 和 48),证实每个样品中存在等量的原料。在图 1D 中使用下述首字母缩写:Ce.,以单层生长的细胞;Sph.,以球状体生长的细胞。引人注意地,当 TOV-21G 和 TOV-112D 以球状体生长时,KAAG1 表达被上调(参见图 1D)。在 OV-90 细胞的情况下,KAAG1 基因的表达水平不变,并保持非常高。据推测,在源自腹水液的细胞系中获得的表达水平已经达到最大值,如 OV-90 细胞和 OV-1946 细胞所例证的(参见图 1A)。

[0594] 这些结果与以前的证实源自腹水液的细胞系中的高表达的数据相关联,并证实,KAAG1 的表达受到癌细胞微环境的影响。另外,在球状体中观察到的 KAAG1 转录的上调节暗示,在恶性卵巢癌中存在高水平的 KAAG1。

#### [0595] 【实施例 2】

[0596] 本实施例描述了体外结果,其提示 KAAG1 在卵巢癌细胞的存活中的关键作用。

[0597] 经证实,卵巢癌细胞中的 KAAG1 表达受到调节,检查了这些细胞中该基因的功能。为了解决该问题,进行体外试验来测定该蛋白是否在癌细胞增殖、迁移和/或存活中起作用。使用 RNAi 来敲低内源 KAAG1 基因在 TOV-21G 卵巢癌细胞系中的表达。使用本领域技术人员可自由获得的基于网络的软件(例如 Qiagen),设计了 2 个单独的短发夹 RNA(shRNA)序列。这些选择的序列(通常是 19-聚体)被包含在 2 个互补的寡核苷酸中,它们形成

shRNA 的模板,即 19- 个核苷酸的有义序列、9- 个核苷酸的接头区(环)、19- 个核苷酸的反义序列、继之以用于终止 RNA 聚合酶 III 的 5-6 个聚-T 段。用于敲低 KAAG1 的表达的 19- 聚体的序列如 SEQ ID NO.:49 和 50 所示。将适当的限制位点插在这些寡核苷酸的末端,以便利插入物的适当定位,使得转录起始点是在 hU6 启动子下游的精确位置。在所有 RNA 干扰研究中使用的质粒 pSilencer 2.0 (SEQ ID NO.:51) 购自商业供应商 (Ambion, Austin, TX)。构建 2 个不同的 shRNA 表达载体,以增加观察到 RNAi 效应的机会和表型观察的特异性。将 TOV-21G 细胞接种进 6- 孔平板中,并在 24 小时后,用 1  $\mu$ g pSil-shRNA 载体转染。使用 sh.1 和 sh.2 来命名 2 个不同的靶向 KAAG1 基因的 shRNA 序列。选择稳定的转染子 5-7 天,扩增,并培养至汇合。使用这些稳定转染的含有对 KAAG1 特异的 shRNA 的细胞系,进行所有下述的体外基于细胞的试验。

[0598] 在标准的细胞能动性试验中,测量细胞的迁移或可动性。该抓伤试验(正如名字所示)测量细胞填充汇合单层中的裸露区的速率。如图 2A 所示,与对照未处理的细胞相比,含有杂乱的 shRNA 的 TOV-21G 细胞在 24h 后几乎完全填满创伤(对比中左图和左图)。通过对比,表达 KAAG1 shRNA 的 TOV-21G 细胞的填充裸露区的能力极大地减小。实际上,在有 KAAG1 shRNA 细胞存在下填充裸露区的细胞的数目更接近类似于在时间 0h 时的细胞数目(对比左图和右图)。

[0599] 为了检查卵巢癌细胞中 KAAG1 的减少的表达的更长期效果,充分稀释细胞,并在集落存活试验中培养 10 天。以 50 000 细胞/孔的密度,将 TOV-21G 细胞接种进 12- 孔平板,并在 24h 后用 1  $\mu$ g pSil-shRNA 载体转染。使用 sh-1 和 sh-2 来命名 2 个不同的靶向相同基因的 shRNA 序列。次日,施加含有 2  $\mu$ g/ml 嘌呤霉素的新鲜培养基,并选择细胞 3 天。洗涤细胞,并加入不含嘌呤霉素的新鲜培养基,继续生长另外 5 天。为了使剩余的菌落显影,在 PBS 中洗涤细胞,固定,并同时在室温在 1%结晶紫/10%乙醇的 PBS 中染色 15 分钟。在 PBS 中充分洗涤后,扫描干燥的平板,进行照相分析。观察到癌细胞系的存活的显著减少,一个代表性的实验显示在图 2B 中。当将 shRNA 转染进另一个卵巢癌细胞系 TOV-112D 中时,观察到相同的结果。

[0600] 因而,总之,与该基因在卵巢癌细胞的迁移和存活中的需要相偶联的分离细胞中 KAAG1 的受调节的表达,支持 KAAG1 在卵巢癌细胞中的重要作用。此外,这些实验提示,KAAG1 蛋白的拮抗剂(诸如单克隆抗体)会导致侵袭力降低和肿瘤存活减少。

#### [0601] 【实施例 3】

[0602] 本实施例提供了关于结合 KAAG1 的单克隆抗体家族的细节。

[0603] 使用 Biosite 噬菌体展示技术,产生结合 KAAG1 的抗体。该技术的详细描述和产生这些抗体的方法,可以参见美国专利号 6,057,098。简而言之,该技术利用展示抗原结合片段(Fab)的噬菌体文库的严格淘选。几轮淘选后,得到称作 Omniclonal 的文库,该文库富含含有轻链和重链可变区的重组 Fab,所述重组 Fab 以非常高的亲和力和特异性结合 KAAG1。从该文库(更精确地命名的 Omniclonal AL0003Z1)中,从大肠杆菌制备 96 个单个重组单克隆 Fab,并测试 KAAG1 结合。

[0604] 为了测量每个单个单克隆抗体的相对结合,使用大规模瞬时转染技术(Durocher 等人,2002;Durocher,2004),在 293E 细胞中产生重组人 KAAG1。使用掺入 BamHI 限制位点的正向引物(SEQ ID NO.:52)和掺入 HindIII 限制位点的反向引物(SEQ ID NO.:53),PCR 扩

增 KAAG1cDNA 的整个编码区。得到的 PCR 产物测得 276 个碱基对,且在用 BamHI 和 HindIII 消化后,将片段连接进用相同限制酶类似地消化的表达载体 pYD5 (SEQ ID NO. :54)。pYD5 表达质粒含有人 Fc 结构域的编码序列 (其允许产生融合蛋白) 以及编码 IgG1 信号肽的序列 (以允许融合蛋白分泌进培养基中)。对于每毫升细胞,在悬浮培养至 1.5-2.0 百万细胞 / ml 的密度的 293E 细胞中转染 1 微克表达载体 (称作 pYD5-0447)。使用的转染试剂是聚乙烯亚胺 (PEI), (线性的, MW 25,000, 目录号 23966 Polysciences, Inc., Warrington, PA), 其以 1 : 3 的 DNA : PEI 比包含在内。细胞继续生长 5 天,然后收获培养基,用于纯化重组 Fc-KAAG1 融合蛋白。按照生产商 (Sigma-Aldrich Canada Ltd., Oakville, ON) 的指示,使用蛋白 -A 琼脂糖纯化蛋白。在图 3A 中显示了一个代表性的聚丙烯酰胺凝胶,它显示了纯化的 Fc-KAAG1 (指示为 Fc-0447) 的样品。

[0605] 单克隆制备物的 96-孔总平板在每个孔中含有不同浓度的纯化的抗 -KAAG1 Fab。通过将 Fab 稀释至 10  $\mu$ g/ml 的终浓度,制备第二个储备总平板,从它制备所有后续稀释物,用于 ELISA 测量。为了实现 Fc-KAAG1 与单克隆制备物的结合,用 NHS-生物素 (Pierce, Rockford, IL) 生物素化 Fc-KAAG1,并以 10ng/孔包被抗生蛋白链菌素 96-孔平板。将 1 纳克每种 Fab 单克隆制备物加入每个孔中,并在室温温育 30 分钟。在有 TMB 液体底物 (Sigma-Aldrich Canada Ltd., Oakville, ON) 存在下,使用 HRP-缀合的小鼠抗 - $\kappa$  轻链抗体,检测结合的抗体,并在微孔滴定板读数器中在 450nm 进行读数。如图 3B 所示,共 48 个 (用灰色突出显示) 单克隆抗体在该试验中表现出显著的结合 ( $> 0.1$  任意 OD<sub>450</sub> 单位)。故意将抗体稀释至 1ng/孔,以突出具有对 KAAG1 的最大亲和力的那些抗体的结合。作为对照,抗体没有结合生物素化的 Fc 结构域。这些数据也揭示,抗体的结合随孔不同而异,指示它们表现出不同的对 KAAG1 的亲和力。

#### [0606] 【实施例 4】

[0607] 本实施例描述了表位作图研究,以测定抗体结合 KAAG1 的哪个区域。

[0608] 为了进一步描绘单克隆抗体结合的 KAAG1 区域,表达 KAAG1 的截短突变体,并用于 ELISA 中。象全长 KAAG1 一样,通过 PCR 扩增截短形式,并连接进 BamHI/HindIII 消化的 pYD5。使用的引物组合了具有 SEQ ID NO. :52 所示序列的正向寡核苷酸和 SEQ ID NO :55 和 56 的引物,以产生 Fc-融合的片段,所述片段分别在 KAAG1 的氨基酸编号 60 和 35 处结束。如上面关于全长 Fc-KAAG1 所述,进行这些突变体的表达,并用蛋白 -A 琼脂糖纯化。在 ELISA 中使用的蛋白制备物的一个代表性的凝胶如图 4A 所示,用于表位绘图的突变蛋白的简图如图 4B 所示。

[0609] 结果表明,所述文库包含可以结合每个描绘的 KAAG1 区域的抗体。具体地,在第一个 ELISA 中结合 KAAG1 的 48 个 mAb 中,发现 9 个 (孔 A2、A12、C2、C4、D1、E10、F1、H3 和 H8) 与 KAAG1 的前 35 个氨基酸相互作用,而且发现 5 个 (D12、E8、F5、G10 和 H5) 与 KAAG1 的最后 25 个氨基酸相互作用。因而,剩余的 34 个抗体与在氨基酸 36-59 区间的 KAAG1 区域相互作用。这些结果与 24 个代表性的轻链和重链可变区的序列分析相一致。实际上,这些序列的比对揭示,基于它们各自的 CDR 的同一性百分比,将抗体归入 3 个组中。在每个组中含有的抗体都与 KAAG1 的相同区域相互作用。

[0610] 因此,基于 mAb 的相对结合亲和力、有差别的表位相互作用特征和可变域序列的差异,选择来自在实施例 3 中所述的平板的 3 个抗体,作为示例性的抗 -KAAG1 单克隆抗体

用于进一步分析。

**[0611] 【实施例 5】**

**[0612]** 本实施例公开了用于将 Fab 转化成完整 IgG1 嵌合单克隆抗体的方法。该方法的线路图如图 5 所示。

**[0613]** 除了进行 Fab 单克隆和 KAAG1 蛋白之间的相互作用研究的可能性以外,在进行有意义的体外和体内研究来验证抗原的生物学功能方面,Fab 的应用受到限制。因而,必须将在 Fab 中含有的轻链和重链可变区转化成完整抗体支架,以产生小鼠-人嵌合的 IgG1。构建了轻和重免疫球蛋白链的表达载体,使得:i) 在 Fab 表达载体上游的最初的细菌信号肽序列被替换为哺乳动物信号肽,和 ii) 小鼠抗体中的轻链和重链恒定区被人恒定区替换。实现该转化的方法使用本领域技术人员熟知的标准的分子生物学技术。本文描述了该方法的简单概要(参见图 5)。

**[0614]** 轻链表达载体-修饰一种现有的哺乳动物表达质粒,以适应小鼠轻链可变区,所述质粒称作 pTTVH8G(Durocher 等人,2002),是为用于 293E 瞬时转染系统中而设计。得到的小鼠-人嵌合的轻链含有小鼠可变区,继之以人  $\kappa$  恒定结构域。使用引物 OGS1773 和 OGS1774(分别是 SEQ ID NO:57 和 58),PCR 扩增编码人  $\kappa$  恒定结构域的 cDNA 序列。人  $\kappa$  恒定区的核苷酸序列和对应氨基酸序列分别如 SEQ ID NO:59 和 60 所示。将得到的 321 个碱基对的 PCR 产物连接进 pTTVH8G,紧邻在人 VEGF A(NM\_003376)的信号肽序列的下游。该克隆步骤也放置独特的限制性内切核酸酶位点,其允许编码小鼠轻链可变区的 cDNA 的精确定位。最终的表达质粒(称作 pTTVK1)的序列如 SEQ ID NO:61 所示。基于在表 3 中公开的序列,设计对抗体 3D3、3G10 和 3C4 的轻链可变区(分别是 SEQ ID NO:15、19 和 23)特异性的 PCR 引物,它们在它们的 5'-末端掺入了与 VEGF A 信号肽的最后 20 个碱基对相同的序列。这些引物的序列如 SEQ ID NO:62、63 和 64 所示。使用相同的反向引物来扩增所有 3 个轻链可变区,因为尽头的 3'-末端是相同的。该引物(SEQ ID NO:65)在它的 3'-末端掺入了与人  $\kappa$  恒定结构域的前 20 个碱基对相同的序列。用 T4DNA 聚合酶的 3'-5'外切核酸酶活性,处理 PCR 片段和消化的 pTTVK1,产生互补末端,它们通过退火连接起来。将退火反应物转化进感受态大肠杆菌,并通过测序证实表达质粒,以确保小鼠轻链可变区被适当地插入 pTTVK1 表达载体中。本领域技术人员会容易地认识到,用于构建轻链表达质粒的方法适用于在最初的 Fab 文库中含有的所有抗-KAAG1 抗体。

**[0615]** 重链表达载体-以与上面关于产生轻链免疫球蛋白所述的 pTTVK1 类似的方式,设计产生重链免疫球蛋白的表达载体。通过连接编码人恒定 CH1 区的 cDNA 序列,修饰质粒 pYD11(Durocher 等人,2002),所述质粒含有人 IgGK 信号肽序列以及 IgG1 的人 Fc 结构域的 CH2 和 CH3 区域。使用设计成含有独特的限制性内切核酸酶位点的 PCR 引物 OGS1769 和 OGS1770(SEQ ID NO:66 和 67)来扩增人 IgG1 CH1 区域,该区域含有 SEQ ID NO:68 和 69 所示的核苷酸序列和对应的氨基酸序列。把人 CH1 的 309 个碱基对的片段连接到 IgGK 信号肽序列的紧邻下游后,将修饰的质粒(SEQ ID NO:70)命名为 pYD15。当将选择的重链可变区连接进该载体中时,得到的质粒编码具有人恒定区的完整的 IgG1 重链免疫球蛋白。基于表 3 公开的序列,设计对抗体 3D3、3G10 和 3C4 的重链可变区(分别是 SEQ ID NO:17、21 和 25)特异性的 PCR 引物,它们在它们的 5'-末端掺入了与 IgGK 信号肽的最后 20 个碱基对相同的序列。这些引物的序列如 SEQ ID NO:71(3D3 和 3G10 具有相同的 5'-末端序列)和 72 所

示。使用相同的反向引物来扩增所有 3 个重链可变区,因为尽头的 3'-末端是相同的。该引物 (SEQ ID NO. :73) 在它的 3'-末端掺入了与人 CH1 恒定结构域的前 20 个碱基对相同的序列。用 T4 DNA 聚合酶的 3'-5'外切核酸酶活性,处理 PCR 片段和消化的 pYD15,产生互补末端,它们通过退火连接起来。将退火反应物转化进感受态大肠杆菌,并通过测序证实表达质粒,以确保小鼠重链可变区被适当地插入 pYD15 表达载体中。本领域技术人员会容易地认识到,用于构建重链表达质粒的方法适用于在最初的 Fab 文库中含有的所有抗 -KAAG1 抗体。

[0616] 在 293E 细胞中表达人 IgG1- 使用瞬时转染系统 (Durocher 等 人,2002),在 293E 细胞中表达上面制备的编码轻链和重链免疫球蛋白的表达载体。用于共转染轻链和重链表达载体的方法如实施例 3 所述。优化轻链与重链的比,以便在组织培养基中达到最大的抗体产率,发现是 9 : 1(L : H)。在 ELISA 中测量嵌合的抗 -KAAG1 单克隆抗体的结合重组 Fc-KAAG1 的能力,并与最初的小鼠 Fab 相对比。所述方法如实施例 3 所述。如图 6 所示,3D3 和 3G10 嵌合的 IgG1 单克隆抗体的结合非常类似于 Fab。在 3C4 的情况下,嵌合体的结合活性轻微小于 Fab。尽管如此,该结果表明,来自小鼠 Fab 的可变域向人 IgG1 主链中的转位,没有显著影响轻链和重链可变区的赋予 KAAG1 结合的能力。

#### [0617] 【实施例 6】

[0618] 本实施例描述了抗 -KAAG1 抗体用于阻滞卵巢癌细胞模型中的 KAAG1 活性的应用。

[0619] 实施例 2 公开的 RNAi 研究证实,KAAG1 在卵巢癌细胞的行为中起重要作用。使用上述的单克隆抗体来测定,通过靶向在细胞表面处的 KAAG1,是否可能再现这些结果。在生成球状体的条件下,培养 TOV-21G 和 OV-90 细胞,并用 10  $\mu$ g/ml 3D3、3G10 或 3C4 抗 -KAAG1 嵌合的单克隆抗体处理。如图 7 所示,当保持未处理时(亲代),或当用抗体稀释缓冲液处理时(对照),两种细胞系有效地形成球状体。相反,抗 -KAAG1 抗体的存在导致松散填充的结构,且在某些情况下,所述细胞不能聚集成球状体。这些结果证实了以前的观察结果,并提示,在球状体形成过程中,抗 -KAAG1 单克隆抗体可以调节 KAAG1 的活性。由于癌细胞系的球形体形成是肿瘤形成的体外模型,该结果也提示,阻滞 KAAG1 可以导致体内肿瘤形成减少。

#### [0620] 【实施例 7】

[0621] 本实施例描述了抗 -KAAG1 抗体用于检测卵巢肿瘤中的 KAAG1 表达的应用。

[0622] 作为证实卵巢癌肿瘤中的 KAAG1 蛋白表达的方法,且为了测定该基因的表达是否与该蛋白的存在相关联,进行了免疫组织化学。得到组织微阵列,其含有数十个从患者活组织检查生成的卵巢瘤样品。将石蜡-包埋的上皮卵巢瘤样品放在载玻片上,并在 50℃固定 15min。通过用二甲苯处理 2 次,进行去石蜡,然后在 100%、80%和 70%乙醇中连续洗涤各 5min,进行脱水。在 PBS 中洗涤载玻片 2 次各 5min,并用抗原修复 (antigen retrieval) 溶液 (柠檬酸盐-EDTA) 处理,以暴露抗原。通过在 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的甲醇溶液中温育载玻片,去除内源性过氧化物反应物质,并通过用不含血清的封闭溶液 (Dakocytomation) 在室温温育 20min,进行封闭。加入第一 mAb (抗 -KAAG1 3D3),在室温保持 1h。通过用生物素-缀合的小鼠抗 - $\kappa$ 、然后用抗生蛋白链菌素-HRP 第三抗体温育,检测 KAAG1-反应性的抗原。通过用 DAB-过氧化氢底物处理载玻片小于 5min,揭示阳性染色,随后用苏木精复染色。发现 KAAG1 蛋白在绝大多数卵巢瘤样品中以非常高的水平表达。一个含有 70 个肿瘤的代表性阵列如

图 8A 所示。如使用 RT-PCR 进行的表达概况分析研究所证实的,在超过 85% 的分析的卵巢癌样品中存在 KAAG1 转录物。显然,KAAG1 基因的转录和该蛋白在卵巢癌中的存在之间存在良好关联性。在更高的放大率检查了一些样品,以确定哪些细胞表达 KAAG1 蛋白。如图 8B 所示,KAAG1 在卵巢肿瘤的表面上皮中优势表达。另外,在这些上皮细胞的尖侧观察到高强度(参见图 8B 中的箭头,放大率:20x)。最后,在源自不同组织型的卵巢癌样品上,重复免疫组织化学。如以前解释的,可以将上皮卵巢癌分成 4 个主要组织型:血清的、子宫内膜样的、透明细胞的和粘蛋白的。在所有类型的上皮卵巢癌中、尤其是在血清的和子宫内膜样的组织型中,检测到 KAAG1 的表达(参见图 8C)。

[0623] 总之,这些免疫组织化学研究解释了使用单克隆抗体检测卵巢癌中的 KAAG1 的效用。

[0624] 【实施例 8:针对 KAAG1 的 IgG<sub>1</sub> 抗体可以介导 ADCC】

[0625] 抗体依赖性的细胞的细胞毒性(ADCC)是细胞介导的免疫的机理,通过该机理,免疫系统的效应细胞(通常是天然杀伤(NK)细胞)主动裂解已经被特异性抗体结合的靶细胞。通过抗体的恒定 Fc 结构域和在 NK 细胞表面上的高亲和力 Fc $\gamma$  受体,发生 NK 细胞和抗体之间的相互作用。IgG<sub>1</sub> 具有对 Fc 受体的最高亲和力,而 IgG<sub>2</sub>mAb 表现出非常差的亲和力。为此,将靶向 KAAG1 的嵌合抗体设计为 IgG<sub>1</sub>。以此方式介导的这类效应功能经常可以导致在它们的细胞表面上表达高水平的抗原的癌细胞的选择性杀死。

[0626] 从以前公开的方法(其测量在称作 WIL2-S 的淋巴瘤细胞系存在下抗-CD20 利妥昔单抗(rituxan)的 ADCC 活性(Idsogie 等人,(2000)J. Immunol. 164,4178-4184)),改成用于测量抗-KAAG1 IgG<sub>1</sub> 嵌合抗体的 ADCC 活性的体外试验。使用人外周血单核细胞(PBMNC)作为 NK 细胞的来源,其在递增浓度的 3D3 嵌合的 IgG<sub>1</sub> 抗体存在下被活化(参见图 13)。以 1 比 25 的比例,用活化的 PBMNC 温育靶细胞。如证实的,在有 OVCAR-3 和淋巴瘤细胞系存在下,细胞死亡以剂量依赖性的方式增加,通过 RT-PCR 证实,所述淋巴瘤细胞表达 KAAG1(未显示)。作为阳性对照,再现了来自公开的方法的结果,其中在 WIL2-S 细胞存在下,为利妥昔单抗得到高水平的 ADCC。

[0627] 还用表达相对高水平的 KAAG1 的其它卵巢癌细胞系,观察了 ADCC。这些结果证实,IgG<sub>1</sub> 抗体是对 KAAG1 特异性的,如 3D3 所例证的,可以增加在它们的细胞表面上表达抗原的癌细胞的裂解。

[0628] 【实施例 9:针对 KAAG1 的抗体可以减少卵巢肿瘤的侵入】

[0629] 发展卵巢癌的患者具有病灶,所述病灶通常从卵巢(或在某些情况下,输卵管)的上皮层中的细胞的失控生长开始。如果在早期检测出,可手术去除这些原发肿瘤,且一线化疗可以导致非常好的应答率和总存活数提高。不幸的是,70% 的患者会遭受复发性疾病,导致数百微转移肿瘤遍及腹腔中的扩散。二线疗法可能是有效的,但是经常患者应答较差或肿瘤发展化学抗性。治疗选择受到限制,迫切需要新疗法来克服对细胞毒性药物的抗性。

[0630] 为了测试抗-KAAG1 抗体在体内的效能,使用卵巢癌的动物模型,它是该疾病在人类中的临床表现的最接近的呈现。TOV-112D 细胞系属于子宫内膜样起源,且表达 KAAG1 抗原(通过 RT-PCR 测得)。以前的 IHC 研究证实,子宫内膜样组织型的卵巢肿瘤含有 KAAG1 的强表达,因而给 112D 细胞系提供了用于测试抗-KAAG1 抗体的适当选择。

[0631] TOV-112D 细胞系在 SCID 小鼠腹膜内接种,导致数十微转移肿瘤的植入,所述肿瘤

接近类似于在人类中观察到的那些。在检查后,用 PBS、抗体稀释物处理的小鼠含有平均 25-30 个肿瘤 / 动物 (图 14A 和 14B)。在某些情况下,这些小鼠的腹腔中的肿瘤数目非常高,使得肿瘤数目不能容易地测定;从统计分析排除这些小鼠。当用 3C4 和 3D3 抗体处理小鼠时,微转移肿瘤的数目急剧减少。另外,每组中存在至少一个用抗 -KAAG1 处理的动物没有看到肿瘤。在含有更大数目的 TOV-112D 肿瘤 (> 50 个 / 动物) 的小鼠中进行第二个实验,得到非常类似的结果。此外,在用 3C4 和 3D3 抗体处理的组之间存在非常微小的差异。但是,这些体内实验的趋势以及在基于细胞的试验中得到的结果证实,3D3 抗体表现出稍微更高的效能。这是由于更可接近的表位,还是由于 3D3 与 3C4 相比对抗原的更高的亲和力,仍然有待确认。来自这 2 个实验的结果证实,靶向卵巢癌细胞表面上的 KAAG1,可以导致体内肿瘤扩散的显著减少。

[0632] 此外,这些发现与在基于细胞的试验中得到的观察完全一致。例如,与作为单层生长的细胞系相比,球状体中 KAAG1mRNA 的表达增加;在 KAAG1shRNA 存在下,细胞迁移减少,当用 KAAG1 抗体处理时,细胞系的形成球状体的能力降低;和最后,抗 -KAAG1IgG<sub>1</sub> 增强 ADCC 活性。总之,所述结果强烈地提示,用抗体靶向 KAAG1 在复发性卵巢癌中具有巨大治疗潜力。

[0633] 【实施例 10 :KAAG1 在皮肤肿瘤和肾细胞癌中表达,且是这些适应症的治疗靶标】

[0634] 进行的 mRNA 概况分析研究证实,编码 KAAG1 抗原的转录物在源自黑素瘤样品和肾癌的细胞系中高度表达。在 Sooknanan 等人,2007 中,公开了这些结果。为了证实这些癌症类型中 KAAG1 基因的转录调节,使用抗 -KAAG1 抗体在人皮肤肿瘤组织微阵列 (Pantomics Inc., Richmond, CA) 上进行免疫组织化学,所述微阵列含有几个从鳞状细胞癌和黑素瘤分离出的切片。该阵列的分析证实,在从鳞状细胞癌和黑素瘤分离出的活组织检查中,存在非常强的染色 (图 15, 上图)。这两种类型都属于最常见的皮肤癌形式,且令人感兴趣地,鳞状细胞癌的转移性最高,该事实再次将 KAAG1 的表达与侵入表型相联系。如以前观察到的,在阵列含有的 3 个正常皮肤样品上,KAAG1 的存在非常微弱或不存在。类似地,在肾癌阵列所含有的许多样品中,检测出 KAAG1。大多数的阳性样品主要属于乳突细胞癌类型,且少数透明细胞癌表达 KAAG1 蛋白。乳突癌占肾癌病例的大约 20%。

[0635] 为了测试 KAAG1 在这些癌症类型中的功能是否与它在卵巢癌中的作用相同,得到源自黑素瘤和肾细胞癌的细胞系,并在球状体培养试验中进行测试 (参见实施例 1 和 6)。对于黑素瘤模型,在 5% FBS 存在下,在允许它们形成球状体的条件下,培养 A375 和 SK-MEL5 细胞这 2 个恶性黑素瘤细胞系。使用或不使用浓度为 5  $\mu$ g/ml 的抗 -KAAG1 嵌合的 3D3 抗体,温育培养物。如图 16 所示,在培养物中包含 3D3 抗体,会阻止黑素瘤细胞系的球状体结构的适当聚集。该结果提示,KAAG1 在黑素瘤中起类似作用,正如它在卵巢癌中那样。还测试了源自肾细胞癌的细胞系。A-498 细胞系是肾乳突细胞癌细胞系,而 786-0 是肾透明细胞癌。如图 16 所示,仅 A-498 球状体受到 3D3 抗 -KAAG1 抗体存在的影响,而 786-0 细胞系在该试验中不受影响。这些结果与上述免疫组织化学结果类似,并指示球状体形成的抑制依赖于 KAAG1 在肾癌细胞 (主要源自乳突肾癌) 表面上的存在。但是,抗 -KAAG1 抗体可能可以在其它类型的肾透明细胞癌试验中起作用。

[0636] 总之,这些数据有力地支持了 KAAG1 在黑素瘤和肾癌中的作用的关键功能,并指示,在这些适应症中用抗体阻滞 KAAG1 具有治疗潜力。

**[0637] 【实施例 11 :KAAG1 在卵巢癌细胞表面上表达】**

**[0638]** 来自编码 KAAG1 的 cDNA 的基本结构的生物信息学分析、生化研究和上皮细胞中所述蛋白的免疫组织化学检测的综合结果提示,KAAG1 抗原位于细胞表面上。但是,需要更直接的证据来证实 KAAG1 的确是膜结合蛋白。在一个方案中,将已知表达 KAAG1 的卵巢癌细胞系涂布在微量滴定平板上,在不渗透细胞的条件下固定,并用递增浓度的抗-KAAG1 嵌合抗体温育。充分洗涤细胞后,在改进的基于细胞的 ELISA 中,使用 HRP-缀合的抗-人 IgG 作为第二抗体,检测结合的抗体(参见图 17A)。从这些实验得到的第一个观察结果是,所述抗体可以被细胞特异性地捕获,提示 KAAG1 存在于细胞表面处。其次,在 SKOV-3 细胞上的结合的量最强,且 TOV-21G 细胞表现出最弱的结合。这与 RT-PCR 数据完全一致,所述数据证实,KAAG1 mRNA 在这些细胞系中以类似的比例表达(未显示)。另外,3D3 抗体生成最强的信号,暗示该抗体靶向的表位在该试验中最可接近。3G10 仅能检测表达最高水平的 AB-0447 的细胞系(SKOV-3 细胞,参见图 17A 的右图)中的 KAAG1。使用的第二个方案是流式细胞术。在该情况下,在饱和条件下,用 SKOV-3 卵巢癌细胞温育小鼠 3D3 抗-KAAG1 抗体,且在充分洗涤后,在流式细胞计中用缀合到 FITC 上的抗-小鼠 IgG 检测结合的 3D3 抗-KAAG1 抗体。如图 17B 所示,在 SKOV-3 细胞表面处的信号远远高于用阴性对照标记的相同细胞,后者是在与背景读数相同的荧光水平,所述阴性对照是对非哺乳动物不相关蛋白特异性的抗-KLH(钥孔戚血蓝素)抗体。总之,这些结果证实,KAAG1 位于细胞表面上。

**[0639] 【实施例 12 :人源化的抗-KAAG1 抗体的使用方法】**

**[0640]** 基于体外和初步的体内结果,使用本领域技术人员熟知的方法,使用计算机(in silico)建模,选择 2 个小鼠抗-KAAG1 抗体候选物(命名为 3D3 和 3C4)用于人源化。简而言之,基于可得到的小鼠、人源化的和全人可变区(它们表现出高序列同源性和类似的 CDR 环长度)的晶体结构,对鼠抗体的可变区进行 3D 建模。CDR 是促成抗原结合的氨基酸序列;每条抗体链上存在 3 个 CDR。另外,通过小鼠和人抗体序列之间的标准同源性对比,修饰框架区(即间插在 CDR 之间的氨基酸序列),产生“最拟合的”人序列。这些修饰确保,CDR 环的适当定位得到维持(以确保人源化的结构中的最大抗原结合),以及防止潜在的 N-和 O-连接的糖基化位点。人源化的(h)3D3 和 3G4 的重链和轻链可变区的序列分别产生 96%和 94%人源化。每种抗体的 3D3 和 3C4 模型的结构分别如图 18A 和 18B 所示。如这些结构所示,3D3 需要 3 个罕见氨基酸(图 18A,在重链上的 Met93 和 Gly94,和在轻链上的 Ser57)的维持,因为它们接近 CDR。建模预测,用人等效物替换这些小鼠氨基酸可能损害所述抗体与 KAAG1 抗原的结合。在 3C4 的情况下,6 个氨基酸被认为是罕见的(图 18B,在重链上的 Glu1、Gln72 和 Ser98,和在轻链上的 Thr46、Phe49 和 Ser87)。在两个图中,轻链 CDR 分别用 L1、L2 和 L3 指示 CDR1、CDR2 和 CDR3,而重链 CDR 分别用 H1、H2 和 H3 指示 CDR1、CDR2 和 CDR3。

**[0641]** 编码完整的抗-KAAG13D3 免疫球蛋白轻链和重链的序列分别如 SEQ ID NO. :176 和 177 所示。人源化的 3D3 轻链的可变区包含在 SEQ ID NO. :176 的氨基酸 21-133 之间,且如 SEQ ID NO. :178 所示。人源化的 3D3 重链的可变区包含在 SEQ ID NO. :177 的氨基酸 20-132 之间,且如 SEQ ID NO. :179 所示。编码完整的抗-KAAG13C4 免疫球蛋白轻链和重链的序列分别如 SEQ ID NO. :180 和 181 所示。人源化的 3C4 轻链的可变区包含在 SEQ ID NO. :180 的氨基酸 21-127 之间,且如 SEQ ID NO. :182 所示。人源化的 3C4 重链的可变区包含在 SEQ ID



NO. :181 的氨基酸 19-136 之间,且如 SEQ ID NO. :183 所示。

[0642] 在装配表达载体并在转染的哺乳动物细胞中产生 h3D3 后(参见实施例 5),进行几个试验来证实人源化过程的生物等效性。由于需要具有效应子功能的抗体,将 h3D3 装配为人 IgG<sub>1</sub>。进行基于 ELISA 的试验,以直接地对比 h3D3 和重组 KAAG1 的能力。用于执行这些实验的方法如实施例 3 所述,其中使用重组 Fc-KAAG1。如图 19A 所示, h3D3 的结合活性与嵌合的 3D3 相同。

[0643] 在 Biacore 仪器中,使用表面等离子体共振 (SPR),进行更精确的测量。使用动力学分析来对比嵌合的 3D3 和 h3D3 以及包括轻链和重链的不同置换的杂交抗体的亲和力(参见图 19B)。简而言之,将抗-人 Fc 固定化在 Biacore 传感器芯片上,并将嵌合的或 h3D3 捕获在芯片上。注射不同浓度的单体重组 KAAG1,并将数据全部拟合成简单的 1 : 1 模型,以确定相互作用的动力学参数。嵌合的 3D3 的动力学参数如图 19B(m3D3) 所示。嵌合的 3D3 的平均  $K_D$  是  $2.35 \times 10^{-10} M$ 。形成对比的是,嵌合的 (C)/人源化的 (H) 所有置换表现出非常类似的动力学参数。与嵌合重链一起表达的嵌合轻链(在图 19B 中指示为 'CC')的平均  $K_D$  是  $2.71 \times 10^{-10} M$ ,与嵌合重链一起表达的人源化轻链(在图 19B 中指示为 'HC')的平均  $K_D$  是  $3.09 \times 10^{-10} M$ ,与人源化重链一起表达的嵌合轻链(在图 19B 中指示为 'CH')的平均  $K_D$  是  $5.05 \times 10^{-10} M$ ,与人源化重链一起表达的人源化轻链(在图 19B 中指示为 'HH')的平均  $K_D$  是  $4.39 \times 10^{-10} M$ 。分析指示,3D3 的人源化保持最初的小鼠抗体的结合活性。

[0644] 在球状体培养试验中评价了 h3D3 的生物学功能(参见实施例 6)。在 h3D3 或非-KAAG1 结合同种型对照抗体存在下,在 5% FBS 存在下,培养 SKOV-3 卵巢癌细胞。结果(如图 19C 所示)指示,用缓冲液或非相关的 IgG 处理不会抑制致密的 3-D 结构的形成。相反,嵌合的 3D3 和人源化的 3D3 阻止球状体形成。一式两份地显示所述结果(左图和右图)。这些结果指示,嵌合的 3D3 的生物活性在人源化的 3D3 中得到保持,并提示,h3D3 会以相同的方式起作用。

[0645] 【引用的参考文献】

[0646] ● Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ 和 Thun MJ. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005 ;55 :10-30.

[0647] ● Menon U, Skates SJ, Lewis S, Rosenthal AN, Rufford B, Sibley K, Macdonald N, Dawnay A, Jeyarajah A, Bast RC Jr, Oram D 和 Jacobs IJ. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. J Clin Oncol. 2005 ; 23(31) :7919-26.

[0648] ● Bonome T, Lee JY, Park DC, Radonovich M, Pise-Masison C, Brady J, Gardner GJ, Hao K, Wong WH, Barrett JC, Lu KH, Sood AK, Gershenson DM, Mok SC 和 Birrer MJ. Expression profiling of serous low malignancy potential, low grade, and high-grade tumors of the ovary. Cancer Res 2005 ;65 :10602-10612.

[0649] ● Chambers, A 和 Vanderhyden, B. Ovarian Cancer Biomarkers in Urine. Clin Cancer Res 2006 ;12(2) :323-327.

[0650] ● Berek 等人 Cancer Medicine. 5th ed. London :B. C. Decker, Inc. ;2000. pp. 1687-1720.

[0651] ● Bristow R. E. Surgical standards in the management of ovarian cancer. Curr

Opin Oncol 2000 ;12 :474-480.

[0652] ● Brown E, Stewart M, Rye T, Al-Nafussi A, Williams AR, Bradburn M, Smyth J 和 Gabra H. Carcinosarcoma of the ovary :19 years of prospective data from a single center. Cancer 2004 ;100 :2148-2153.

[0653] ● Shih L-M 和 Kurman RJ. Molecular Pathogenesis of Ovarian Borderline Tumors :New Insights and Old Challenges. Clin Cancer Res 2005 ;11(20) :7273-7279.

[0654] ● Seidman JD, Russell P, Kurman RJ. Surface epithelial tumors of the ovary. In :Kurman RJ, editor. Blaustein' s pathology of the female genital tract. 5th ed. New York :Springer-Verlag ;2002. pp. 791-904.

[0655] ● Cannistra SA 和 McGuire WP. Progress in the management of gynecologic cancer. J. Clin. Oncol. 2007 ;25(20) :2865-2866.

[0656] ● Oei AL, Sweep FC, Thomas CM, Boerman OC, Massuger LF. The use of monoclonal antibodies for the treatment of epithelial ovarian cancer. Int. J. Oncol. 2008 ;32(6) :1145-1157.

[0657] ● Nicodemus CF 和 Berek JS. Monoclonal antibody therapy of ovarian cancer. Expert Rev. Anticancer Ther. 2005 ;5(1) :87-96.

[0658] ● Burger RA. Experience with bevacizumab in the management of epithelial ovarian cancer. J. Clin. Oncol. 2007 ;25(20) :2902-2908.

[0659] ● Simon I, Zhuo S, Corral L, Diamandis EP, Sarno MJ, Wolfert RL, Kim NW. B7-H4 is a novel membrane-bound protein and a candidate serum and tissue biomarker for ovarian cancer. Cancer Res. 2006 ;66(3) :1570-1575.

[0660] ● Ebel W, Routhier EL, Foley B, Jacob S, McDonough JM, Patel RK, Turchin HA, Chao Q, Kline JB, Old LJ, Phillips MD, Nicolaides NC, Sass PM, Grasso L. Preclinical evaluation of MORab-003, a humanized monoclonal antibody antagonizing folate receptor-alpha. Cancer Immun. 2007 ;7 :6-13.

[0661] ● Van den Eynde BJ, Gaugler B, Probst-Kepper M, Michaux L, Devuyst O, Lorge F, Weynants P, Boon T. A new antigen recognized by cytotoxic T lymphocytes on a human kidney tumor results from reverse strand transcription. J. Exp. Med. 1999 ;190(12) :1793-1799.

[0662] ● Sooknanan R, Tremblay GB, Filion M. Polynucleotides and polypeptide sequences involved in cancer. 2007 ;PCT/CA2007/001134.

[0663] ● Schumacher J, Anthoni H, Dahdouh F, **König** IR, Hillmer AM, Kluck N, Manthey M, Plume E, Warnke A, Remschmidt H, Hülsmann J, Cichon S, Lindgren CM, Propping P, Zucchelli M, Ziegler A, Peyrard-Janvid M, Schulte- **Körne** G, **Nöthen** MM, Kere J. Strong genetic evidence of DCDC2 as a susceptibility gene for dyslexia. Am. J. Hum. Genet. 2006 ;78 :52-62.

[0664] ● Cope N, Harold D, Hill G, Moskvina V, Stevenson J, Holmans P, Owen MJ, O ' Donovan MC, Williams J. Strong evidence that KIAA0319 on chromosome 6p is a susceptibility gene for developmental dyslexia. Am. J. Hum. Genet. 2005 ;76 :581-591.

[0665] ● Mor G, Visintin I, Lai Y, Zhao H, Schwartz P, Rutherford T, Yue L, Bray-Ward P 和 Ward DC Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. PNAS 2005 ; 102 :7677-7682.

[0666] ● Kozak KR, Amneus MW, Pusey SM, Su F, Luong MN, Luong SA, Reddy ST 和 Farias-Eisner R. Identification of biomarkers for ovarian cancer using strong anion-exchange ProteinChips :potential use in diagnosis and prognosis. PNAS 2003 ; 100 :12343-12348.

[0667] ● **Benoît** MH, Hudson TJ, Maire G, Squire JA, Arcand SL, Provencher D, Mes-Masson AM, Tonin PN. Global analysis of chromosome X gene expression in primary cultures of normal ovarian surface epithelial cells and epithelial ovarian cancer cell lines. Int. J. Oncol. 2007 ;30(1) :5-17.

[0668] ● Cody NA, Zietarska M, Filali-Mouhim A, Provencher DM, Mes-Masson AM, Tonin PN. Influence of monolayer, spheroid, and tumor growth conditions on chromosome 3 gene expression in tumorigenic epithelial ovarian cancer cell lines. BMC Med. Genomics 2008 ;1(1) :34.

[0669] ● Buechler J, Valkirs G, Gray J. Polyvalent display libraries. 2000 ; U. S. 6, 057, 098.

[0670] ● Durocher Y, Kamen A, Perret S, Pham PL. Enhanced production of recombinant proteins by transient transfection of suspension-growing mammalian cells. 2002 ; Canadian patent application No. CA 2446185.

[0671] ● Durocher Y. Expression vectors for enhanced transient gene expression and mammalian cells expressing them. 2004 ; U. S. patent application No. 60/662, 392.

[0672] 【在说明书中提及的序列】

[0673] 【SEQ ID NO :1】

[0674] GAGGGGCATCAATCACACCGAGAAGTCACAGCCCCTCAACCACTGAGGTGTGGGGGGGTAGGGATCTGC  
ATTTCTTCATATCAACCCACACTATAGGGCACCTAAATGGGTGGGCGGTGGGGGAGACCGACTCACTTGAGTTTCT  
TGAAGGCTTCTCTGGCCTCCAGCCACGTAATTGCCCCGCTCTGGATCTGGTCTAGCTTCCGGATTCCGTGGCCAGTC  
CGCGGGGTGTAGATGTTCTGACGGCCCCAAAGGGTGCTGAACGCCCGCGTCACCTCCTTCAGGAAGACTTCGAA  
GCTGGACACCTTCTTCTCATGGATGACGACGCGGCGCCCCGCTAGAAAGGGGTCCCCGTTGCGGTACACAAGCACGC  
TCTTCACGACGGGCTGAGACAGGTGGCTGGACCTG GCGCTGCTGCCGCTCATCTTCCCCGCTGGCCGCCGCTCAGC  
TCGCTGCTTCGCGTCGGGAGGCACCTCCGCTGTCCCAGCGGCCTCACCGCACCCAGGGCGCGGGATCGCCTCCTGAA  
ACGAACGAGAACTGACGAATCCACAGGTGAAAGAGAAGTAACGGCCGTGCGCTAGGCGTCCACCCAGAGGAGACA  
CTAGGAGCTTGCAAGACTCGGAGTAGACGCTCAAGTTTTTACCGTGGCGTGACAGCCAATCAGGACCCGCAGTGC  
GCGCACCACACCAGGTTACCTGCTACGGGCAGAATCAAGGTGGACAGCTTCTGAGCAGGAGCCGGAACGCGCGGG  
GCCTTCAAACAGGCACGCCTAGTGAGGGCAGGAGAGAGGAGGACGCACACACACACACACACAAATATGGTGAAA  
CCCAATTTCTTACATCATATCTGTGCTACCCTTTCCAAACAGCCTA

[0675] 【SEQ ID NO :2】

[0676] MDDDAAPRVEGVPVAVHKHALHDGLRQVAGPGAAAAHLPRWPPQLAASRREAPPLSQRPHRTQGAGSP  
PETNEKLTPQVKEK

[0677] 【SEQ ID NO :3】

[0678] GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGGCTGTGTCAATAGGACAGAAGGTCACTATGAACTGC  
AAGTCCAGTCAGAGCCTTTTAAATAGTAACTTTCAAAAGAACTTTTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGCCAGTC  
TCCTAAACTTCTGATATACTTTGCATCCACTCGGGAATCTAGTATCCCTGATCGCTTCATAGGCAGTGGATCTGGGA  
CAGATTTCACTCTTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGATTACTTCTGTCAGCAACATTATAGCACT  
CCGCTCACGTTCCGGTGTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAAAGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATC  
TGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC  
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC  
TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA  
TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0679] 【SEQ ID NO :4】

[0680] DIVMTQSPSSLAVSIGQKVTMNCKSSQSLNSNFQKNFLAWYQQKPGQSPKLLIYFASTRESSIPDRFI  
GSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLELKAVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYF  
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0681] 【SEQ ID NO :5】

[0682] GAGGTTCACTGCAGCAGTCTGTAGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGACGCTGTCCTGCAAG  
GCTTCGGGTACATATTTACTGACTATGAGATACACTGGGTGAAG CAGACTCCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGG  
GGTTATTGATCCTGAAACTGGTAATACTGCCTTCAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACATAT  
CCTCCAGCACAGCCTACATGGAAGTCAAGCAGTTTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTATGGGTTATTCT  
GATTATTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCAGCCTCAACGAAGGGCCCATCTGTCTTCCCCTGGCCCC  
CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG  
TGTCGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC  
CTCAGCA GCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAG  
CAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAATTCACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTG  
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG  
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT  
GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCTCTGC  
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC  
ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAA  
CCAGGTCAAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC  
CGGAGAACAATAACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTG  
GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA  
GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGAAA

[0683] 【SEQ ID NO :6】

[0684] EVQLQQSVAELVRPGASVTLSCASGYIFTDYEIHVVKQTPVHGLEWIGVIDPETGNTAFNQKFKGKA  
TLTADISSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCMGYSDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCEFT  
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS  
TYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS

DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**[0685] 【SEQ ID NO :7】**

**[0686]** GATGTTTTGATGACCCAACTCCACGCTCCCTGTCTGTCACTCTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGT  
AGATCGAGTCAGAGCCTTTTACATAGTAATGAAAACACCTATTTAGAATGGTATTTGCAGAAAACCAGGCCAGCCTCC  
AAAGGTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGACAG  
ATTTACACTCAAGATCAGCGGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGTTCTT  
CTCACGTTCCGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAAGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA  
TGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT  
GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTAC  
AGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCA  
GGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

**[0687] 【SEQ ID NO :8】**

**[0688]** DVLMTQTPRSLSVSLGDQASISCRSSQSLHNSNGNTYLEWYLQKPGQPPKVLIIKVSNNRFSGVDPDRFSG  
SGSGTDFTLKISGVEAEDLGVYYCFQGSHPVPLTFGAGTKLELKAVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR  
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

**[0689] 【SEQ ID NO :9】**

**[0690]** GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGTTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGTAAG  
GCTTCTGGATACACCTTCACTGACAACTACATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGG  
AGATATTAATCCTTACTATGGTACTACTACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGT  
CCTCCCGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCGGCCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGATGAC  
TGGTTTGTATTATTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGCCTCAACGAAGGGGCCATCTGTCTTTCCCT  
GGCCCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG  
TGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC  
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAA  
GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAATTCACTCACACATGCCACCGTGCCAG  
CACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACC  
CCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT  
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCG  
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAG  
AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGAC  
CAAGAA CCAGTCAAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG  
GGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC  
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA  
CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGGAAA

**[0691] 【SEQ ID NO :10】**

**[0692]** EIQQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFDNYMNVKQSHGKSLEWIGDINPYYGTTTYNQKFKGKAT  
LTVDKSSRTAYMELRGLTSEDSAVYYCARDWFDYWGQGLTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCEFTHT  
CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV  
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0693】 【SEQ ID NO :11】

【0694】 GACATCGTTATGTCTCAGTCTCCATCTTCCATGTATGCATCTCTAGGAGAGAGAGTCACTATCACTTGC  
AAGGCGAGTCAGGACATTCATAACTTTTTAAACTGGTTCCAGCAGAAACCAGGAAAATCTCCAAAGACCCTGATCTT  
TCGTGCAAACAGATTGGTAGATGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGCAAGATTATTCTCTACCA  
TCAGCAGCCTGGAGTTTGAAGATTTGGAATTTATTCTTGTCTACAGTATGATGAGATTCCGCTCAC GTTCGGTGCT  
GGGACCAAGCTGGAGCTGAGAGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC  
TGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC  
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCC  
CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

【0695】 【SEQ ID NO :12】

【0696】 DIVMSQSPSSMYASLGERVTITCKASQDIHNFLNWFQQKPGKSPKTLIFRANRLVDGVPSRFSGSGSGQ  
DYSLTISSLEFEDLGIYSCLQYDEIPLTFGAGTKLELRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ  
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0697】 【SEQ ID NO :13】

【0698】 GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGACCTGGTGAAACCTTCTCAGTCACTTTCACCTCACCTGCAC  
TGTCACTGGCTTCTCCATCACCAGTGGTTATGGCTGGCACTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAACTGGAGTGG  
ATGGGCTACATAAACTACGATGGTCACAATGACTACAACCCATCTCTCAAAAGTCGAATCTCTATCACTCAAGAC  
ACATCCAAGAACCAGTTCTTCTGCGAGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGCAAGC  
AGTTACGACGGCTTATTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGCCTCAACGAAGGGCCCA  
TCTGTCTTTCCCTGGCCCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC  
TACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCTGTGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCT  
ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT  
GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAATTCACTCACACA  
TGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCCTTCCCAAGGACACCT  
CATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT  
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG  
GTCAGCGTCCTACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCT  
CCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT  
CCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG  
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT  
CCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG  
CTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGGAAA

【0699】 【SEQ ID NO :14】

【0700】 EVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGFSITSGYGWHWIRQFPGNKLEWMGYINVDGHNDYNPSLKSRI  
ITQDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCASSYDGLFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV  
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCEFT

HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFLYSLKTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**[0701] 【SEQ ID NO :15】**

**[0702]** GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGGCTGTGTCAATAGGACAGAAGGTCACTATGAACTGC  
AAGTCCAGTCAGAGCCTTTTAAATAGTAACTTTCAAAAGAACTTTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGCCAGTC  
TCCTAAACTTCTGATATACTTTGCATCCACTCGGGAATCTAGTATCCCTGATCGCTTCATAGGCAGTGGATCTGGGA  
CAGATTTCACTCTTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGATTACTTCTGTGCAACATTATAGCACT  
CCGCTCACGTTCCGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA

**[0703] 【SEQ ID NO :16】**

**[0704]** DIVMTQSPSSLAVSIGQKVTMCKSSQSLNSNFQKNFLAWYQQKPGQSPKLLIYFASTRESSIPDRFI  
SGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLELK

**[0705] 【SEQ ID NO :17】**

**[0706]** GAGGTTCACTGCAGCAGTCTGTAGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGACGCTGTCCTGCAAG  
GCTTCGGGCTACATATTTACTGACTATGAGATACACTGGGTGAAGCAGACTCCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGG  
GGTTATTGATCCTGAAACTGGTAATACTGCCTTCAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCA CACTGACTGCAGACATAT  
CCTCCAGCACAGCCTACATGGAACCTCAGCAGTTTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTATGGGTTATTCT  
GATTATTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

**[0707] 【SEQ ID NO :18】**

**[0708]** EVQLQQSVAELVRPGASVTLSCASGYIFTDYEIHWVKQTPVHGLEWIGVIDPETGNTAFNQKFKGKAT  
LTADISSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCMGYSDYWGQGTTTLTVSS

**[0709] 【SEQ ID NO :19】**

**[0710]** GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACGCTCCCTGTCTGTCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGT  
AGATCGAGTCAGAGCCTTTTACATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTATTTGCAGAAACCAGGCCAGCCTCC  
AAAGGTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGGACAG  
ATTTCACTCAAGATCAGCGGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGTTCTCT  
CTCACGTTCCGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA

**[0711] 【SEQ ID NO :20】**

**[0712]** DVLMTQTPRSLSVSLGDQASISCRSSQSLHNSGNTYLEWYLQKPGQPPKVL IYKVSNRFSGVPDRFSG  
SGSGTDFTLKISGVEAEDLGYYCFQGSHVPLTFGAGTKLELK

**[0713] 【SEQ ID NO :21】**

**[0714]** GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGTTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGTAAG  
GCTTCTGGATA CACCTTCACTGACAACTACATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGG  
AGATATTAATCCTTACTATGGTACTACTACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGT  
CCTCCCGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCGGCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGATGAC  
TGGTTTGATTATTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

**[0715] 【SEQ ID NO :22】**

**[0716]** EIQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFDNYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPYGTTTYNQKFKGKAT  
LTVDKSSRTAYMELRGLTSEDSAVYYCARDWFDYWGQGLTVTVSA

[0717] 【SEQ ID NO :23】

[0718] GACATCGTTATGTCTCAGTCTCCATCTTCCATGTATGCATCTCTAGGAGAGAGAGTCACTATCACTTG  
CAAGGCGAGTCAGGACATTCATAACTTTTTAAACTGGTTCCAGCAGAAACCAGGAAAATCTCCAAAGACCCTGATC  
TTTCGTGCAACAGATTGGTAGATGGGGTCCCATCAAGGTTCA GTGGCAGTGGATCTGGGCAAGATTATTCTCTC  
ACCATCAGCAGCCTGGAGTTTGAAGATTTGGGAATTTATTCTTGTCTACAGTATGATGAGATTCCGCTCACGTTC  
GGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAGA

[0719] 【SEQ ID NO :24】

[0720] DIVMSQSPSSMYASLGERVTITCKASQDIHNFLNWFQQKPGKSPKTLIFRANRLVDGVPSRFSGSGSQ  
DYSLTISSLEFEDLGIYSCLQYDEIPLTFGAGTKLELR

[0721] 【SEQ ID NO :25】

[0722] GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGACCTGGTGAAACCTTCTCAGTCACTTTCACTCACCTGCACT  
GTCAGTGGCTTCTCCATCACCAGTGGTTATGGCTGGCACTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAACTGGAGTGGAT  
GGGCTACATAAACTACGATGGTCACAATGACTACAACCCATCTCTCAAAAGTCGAATCTCTATCACTCAAGACACAT  
CCAAGAACCAGTTCTTCTGCAGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGCAAGCAGTTAC  
GACGGCTTATTTGCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

[0723] 【SEQ ID NO :26】

[0724] EVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGFSITSGYGWHWIRQFPGNKLEWMGYINYDGHNDYNPSLKSRI  
ITQDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCASSYDGLFAYWGQGTLVTVSA

[0725] 【SEQ ID NO :27】

[0726] KSSQSLLNSNFQKNFLA

[0727] 【SEQ ID NO :28】

[0728] FASTRES

[0729] 【SEQ ID NO :29】

[0730] QQHYSTPLT

[0731] 【SEQ ID NO :30】

[0732] GYIFTDYEIH

[0733] 【SEQ ID NO :31】

[0734] VIDPETGNTA

[0735] 【SEQ ID NO :32】

[0736] MGYSYD

[0737] 【SEQ ID NO :33】

[0738] RSSQSLLHSNGNTYLE

[0739] 【SEQ ID NO :34】

[0740] KVSNRFS

[0741] 【SEQ ID NO :35】

[0742] FQGSHVPLT

[0743] 【SEQ ID NO :36】

[0744] GYTFTDNYMN

[0745] 【SEQ ID NO :37】



[0746] DINPYYGTTT  
[0747] 【SEQ ID NO :38】  
[0748] ARDDWFDY  
[0749] 【SEQ ID NO :39】  
[0750] KASQDIHNFLN  
[0751] 【SEQ ID NO :40】  
[0752] RANRLVD  
[0753] 【SEQ ID NO :41】  
[0754] LQYDEIPLT  
[0755] 【SEQ ID NO :42】  
[0756] GFSITSGYGWH  
[0757] 【SEQ ID NO :43】  
[0758] YINYDGHND  
[0759] 【SEQ ID NO :44】  
[0760] ASSYDGLFAY  
[0761] 【SEQ ID NO :45】  
[0762] GAGGGGCATCAATCACACCGAGAA  
[0763] 【SEQ ID NO :46】  
[0764] CCCCACGCCCACCCATTTAGG  
[0765] 【SEQ ID NO :47】  
[0766] TGAAGGTCGGAGTCAACGGATTTGGT  
[0767] 【SEQ ID NO :48】  
[0768] CATGTGGGCCATGAGGTCCACCAC  
[0769] 【SEQ ID NO :49】  
[0770] GGCCTCCAGCCACGTAATT  
[0771] 【SEQ ID NO :50】  
[0772] GCGCTGCTGCCGCTCATC  
[0773] 【SEQ ID NO :51】  
[0774] TCGCGGTTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAGACGGTCACAGCTTGT  
CTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTTGGCGGGTGTCGGGGCTGGCTTA  
ACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGTACTGAGAGTGACCATATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGGAGA  
AAATACCGCATCAGGCGCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCT  
ATTACGCCAGCTGGCGAAAAGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGA  
CGTTGTAAAACGACGGCCAGTGCCAAGCTTTTCCAAAAAACTACCGTTGTTATAGGTGTCTCTTGAACACCTATAAC  
AACGGTAGTGGATCCCGCGTCCTTTCCACAAGATATATAAACCCCAAGAAATCGAAATACTTTCAAGTTACGGTAAG  
CATATGATAGTCCATTTTAAAACATAATTTTAAAACTGCAAACTACCCAAGAAATATTACTTTCTACGTACGTA  
TTTTGTACTAATATCTTTGTGTTTACAGTCAAATTAATTCTAATTATCTCTCTAACAGCCTTGTATCGTATATGCA  
AATATGAAGGAATCATGGGAAATAGGCCCTCTTCCTGCCCCGACCTTGGCGCGCGCTCGGCGCGCGGTACGCTCCG  
TCACGTGGTGCGTTTTGCCTGCGCGTCTTTCCACTGGGGAATTCATGCTTCTCCTCCCTTTAGTGAGGGTAATTCT

CTCTCTCTCCCTATAGTGAGTCGTATTAATTCCTTCTCTTCTATAGTGTCACCTAAATCGTTGCAATTCGTAATCA  
TGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTG  
TAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCAGTCGGGA  
AACCTGTCTGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTTCGCTATTGGGCGCTCTCCG  
CTTCTCTGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCTG TTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAAT  
ACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGT  
AAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTC  
AGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGT  
TCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTCTCATAGCTCACGC  
TGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCCACCG  
CTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTG  
GTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACT  
AGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGG  
CAAAAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAG  
AAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGA  
TTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTA  
AACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAG  
TTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCG  
CGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCC  
TGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTT  
TGCGCAACGTTGTTGCC ATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCTGTTTGGTATGGCTTCATTTCAGCTCCGGT  
TCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCTCTCCGATCGT  
TGTCAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTTCATGCCAT  
CCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGC  
TCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGC GCCACATAGCAGAACTTTAAAGTGCTCATCATTGGAACCGTTG  
TTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGACCCCACTGAT  
CTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATA  
AGGGCGACACGGAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCT  
CATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCGCGGCACATTTCCCCGAAAAGTGC  
CACCTATTGGTGTGGAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAA  
CCAGGTGTGGAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATA  
GTCCCGCCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCGCGCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAAT  
TTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCTCGGCCCTGAGCTATTCAGAAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAG  
GCCTAGGCTTTTGA AAAAGCTAGCTTGCATGCCTGCAGGTGCGCCGCCACGACCGGTGCCGCCACCATCCCCTGAC  
CCACGCCCCTGACCCCTCACAAGGAGACGACCTTCCATGACCGAGTACAAGCCCACGGTGCGCCTCGCCACCCGCGA  
CGACGTCCCCCGGGCCGTACGCACCCTCGCCGCCGCGTTCGCCGACTACCCCGCCACGCGCCACACCGTCGACC CGG  
ACCGCCACATCGAGCGGGTCAACGAGCTGCAAGAACTCTTCTCACGCGCGTCGGGCTCGACATCGGCAAGGTGTGG  
GTCGCGGACGACGGCGCCGCGGTGGCGGTCTGGACCACGCCGGAGAGCGTCGAAGCGGGGGCGGTGTTCCGCCGAGAT  
CGGCCCGCGCATGGCCGAGTTGAGCGGTTCGCCGCTGGCCGCGCAGCAACAGATGGAAGGCCTCCTGGCGCCGCACC

GGCCCAAGGAGCCCGGTGGTTCTTGGCCACCGTCGGCGTCTCGCCCGACCACCAGGGCAAGGTCTGGGCAGCGCC  
GTCGTGCTCCCCGAGTGGAGGCGGCCGAGCGCGCCGGGTGCCCCCTTCTGGAGACCTCCGCGCCCCGCAACCT  
CCCCTTCTACGAGCGGCTCGGCTTACCGTCACCGCCGACGTCGAGGTGCCCCAAGGACCGCGCACCTGGTGCATGA  
CCCCGAAGCCCGGTGCCTGACGCCCCGCCACGACCCGACGCGCCCGACCGAAAGGAGCGCACGACCCCATGGCTCC  
GACCGAAGCCACCCGGGGCGGCCCGACCCCGACCCGCCCCGAGGCCCACCGACTCTAGAGGATCATAATCA  
GCCATACCACATTTGTAGAGGTTTTACTTGCTTTAAAAAACCTCCCACACCTCCCCCTGAACCTGAAACATAAAATG  
AATGCAATTGTTGTTGTTAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTAC  
AAATAAAGCATTTTTTTTCACTGCAATCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAAATAGGCGTATCAC  
GAGGCCCTTTCGTC

**[0775] 【SEQ ID NO :52】**

**[0776]** GTAAGCGGATCCATGGATGACGACGCGGCGCCC

**[0777] 【SEQ ID NO :53】**

**[0778]** GTAAGCAAGCTTCTTCTTTTACCTGTGGATT

**[0779] 【SEQ ID NO :54】**

**[0780]** GTACATTTATATTGGCTCATGTCCAATATGACCGCCATGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATA  
GTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGC  
CTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCATTTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACT  
TTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACCTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAG  
TCCGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGACTTTC  
CTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACACCAATGGGCGT  
GGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAA  
TCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAATAACCCCGCCCCGTTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGG  
TCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCCTCACTCTCTTCCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTG  
TTGGGCTCGCGTTGAGGACAAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTACTCTTGGATCGGAAACCCGTCGGCCTCCGAACG  
GTACTCCGCCACCGAGGGACCTGAGCCAGTCCGCATCGACCGGATCGGAAACCTCTCGAGAAAGGCGTCTAACCAG  
TCACAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGCAGCGGTGGCGGTGCGGGTTGTTTCTGGCGGAGGTGCT  
GCTGATGATGTAATTAAGTAGGCGGTCTTGAGCCGGCGGATGGTCGAGGTGAGGTGTGGCAGGCTTGAGATCCAG  
CTGTTGGGGTGAGTACTCCCTCTCAAAAGCGGGCATGACTTCTGCGCTAAGATTGTCAGTTTCCAAAAACGAGGAGG  
ATTTGATATTACCTGGCCCGATCTGGCCATACACTTGAGTGACAATGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGG  
TGTCCACTCCCAGGTCCAAGTTTGCCGCCACCATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGT ACTGCTGCTCTGGGT  
TCCAGGTTCCACTGGCGCCGGATCAACTCACACATGCCACCGTGCCACGACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCA  
GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG  
ACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA  
GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT  
GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAG  
GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGAC  
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTAC  
AAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT  
GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC

CCTGTCTCCCGGAAAGCTAGCGGAGCCGGAAGCACAAACGAAAACCTGTATTTTCAGGGCGGATCCGAATTCAAG  
CTTGATATCTGATCCCCGACCTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGAAT  
TTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATTTGGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTA  
GAGCCCCGCCGCCGACGAACCTAAACCTGACTACGGCATCTCTGCCCCTTCTTCGCGGGGCAGTGCATGTAATCCCT  
TCAGTTGGTTGGTACAACCTTGCCAACTGAACCCCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAGTAGTATATACTATCC  
AGACTAACCCCTAATTCAATAGCATATGTTACCCAACGGGAAGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCC  
TAAGGAACAGCGATGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGAT TGCTGCGATCTGGAGGACAAATTACACACAC  
TTGCGCCTGAGCGCCAAGCACAGGGTTGTTGGTCCCATATTACGAGGTGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTG  
CCATGGGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATC  
CTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGT  
AGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAA  
TCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAATAGAGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCA  
TATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATC  
TGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTAT  
CCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGG  
TAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCACGATGATAAGCTGTCAAACATGAGAATTA  
ATTCTTGAAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACG  
TCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCC  
GCTCATGAGACAATAACCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTG  
TCGCCCTTATTCCTTTTTTTCGGCATTTCCTTCTGTTTTTGCTCACCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGAT  
GCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCG  
CCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTTGACGCCG  
GGCAAGAGCAACTCGGTGCGGCATACACTATTCTCA GAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCA  
TCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTAC  
TTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGAT  
CGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGGCAACAAC  
GTTGCGCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATA  
AAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGT  
GGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAG  
TCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACCTGTCAG  
ACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTT  
TTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAA  
AGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGG  
TTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACT  
GTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCAGCTACATACCTCGCTCTGCTAAT  
CCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATA  
AGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGTTCTGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGA  
TACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAG  
GGTCGGAACAGGAGA GCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGGTTTCGCC

ACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCC  
TTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGTGCTGGCCTTTTGTCTACATGTTCTTCCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAA  
CCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGG  
AAGC

[0781] 【SEQ ID NO :55】

[0782] GTAAGCAAGCTTAGGCCGCTGGGACAGCGGAGGTGC

[0783] 【SEQ ID NO :56】

[0784] GTAAGCAAGCTTGGCAGCAGCGCCAGGTCCAGC

[0785] 【SEQ ID NO :57】

[0786] GTAAGCAGCGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTC

[0787] 【SEQ ID NO :58】

[0788] GTAAGCGCTAGCCTAACACTCTCCCCTGTTGAAGC

[0789] 【SEQ ID NO :59】

[0790] GCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCT  
GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG  
TAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCA  
AAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCC CGTCACAAAGAGC  
TTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

[0791] 【SEQ ID NO :60】

[0792] AVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSS  
TLTLISKADYEHKVVYACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC

[0793] 【SEQ ID NO :61】

[0794] CTTGAGCCGGCGGATGGTCGAGGTGAGGTGTGGCAGGCTTGAGATCCAGCTGTTGGGGTGAGTACTCCC  
TCTCAAAAGCGGGC ATTACTTCTGCGCTAAGATTGTCAGTTTCCAAAAACGAGGAGGATTTGATATTCACCTGGCCC  
GATCTGGCCATACACTTGAGTGACAATGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCCAGGTCCAAGT  
TTAAACGGATCTCTAGCGAATTCATGAACCTTTCTGCTGTCTTGGGTGCATTGGAGCCTTGCCCTTGCTGCTCTACCTC  
CACCATGCCAAGTGGTCCCAGGCTTGAGACGGAGCTTACAGCGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC  
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAG  
TACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC  
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAGGGTACCGCGGCCGCTTCGAATG  
AGATCCCCCGACCTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGAATTTTTTGTGTC  
TCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATTTGGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGCCCCGCCG  
CCGGACGAACTAAACCTGACTACGGCATCTCTGC CCCTTCTTCGCGGGGAGTGCATGTAATCCCTTCAGTTGGTTG  
GTACAACTTGCCAAGTGGGCCCTGTTCCACATGTGACACGGGGGGGACCAAACACAAAGGGGTTCTCTGACTGTAG  
TTGACATCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACACTGAGTGGCTTTTCATCCTGGAGCAGACTTTGCAGTCTGT  
GGACTGCAACACAACATTGCCTTTATGTGTAACCTTGGCTGAAGCTTTACACCAATGCTGGGGGACATGTACCTC  
CCAGGGGCCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACACCAACGTCAATCAGAGGGGCCTGTGTAGCTACCGATAAGCGGACC  
CTCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGTTTATAAGGCCCCCTTGTTAACCTAAACGGGTAGCATATGCTTCC CGGGTAG

TAGTATATACTATCCAGACTAACCCTAATTCAATAGCATATGTTACCCAACGGGAAGCATATGCTATCGAATTAGGG  
TTAGTAAAAGGGTCCTAAGGAACAGCGATATCTCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTTATTACATGGGGTCAGGA  
TTCCACGAGGGTAGTGAACCATTTTAGTCACAAGGGCAGTGGCTGAAGATCAAGGAGCGGGCAGTGAACCTCTCTGA  
ATCTTCGCTGCTTCTTCATTCTCTTCGTTTAGCTAATAGAATAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAAGGTGTATGTG  
AGGTGCTCGAAAACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCAGAATAAAATTTGGACGGGGGGTTCAGTGGTGGCATTGTGCT  
ATGACACCAATATAACCCTCACAACCCCTTGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTCTGAATATCTTTA  
ACAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAGCCGTAAAGACTGGATGTCCATCTCACACGAATTTATGGCTATGGGCAA  
CACATAATCCTAGTGCAATATGATACTGGGGTTATTAAGATGTGTCCCAGGCAGGGACCAAGACAGGTGAACCATGT  
TGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAAAGAGAGTGGACGCCGACAGCAGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTAACACC  
CCCGAAAATTAAACGGGGCTCCACGCCAATGGGGCCCATAAACAAAGACAAGTGGCCACTCTTTTTTTTGAATTTGT  
GGAGTGGGGGCA CGCGTCAGCCCCACACGCCGCCCTGCGTTTTTGGACTGTAAATAAGGGTGTAAATAACTTGGCT  
GATTGTAACCCCGCTAACCACTGCGGTCAAACCACTTGCCACAAAACCACTAATGGCACCCCGGGGAATACCTGCA  
TAAGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGATCTGGAGGACAAATTACACACACTTGCGCTGAGC  
GCCAAGCACAGGGTTGTTGGTCTCATATTCACGAGGTGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATGGGTAGCA  
TATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATC  
TGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTAT  
CCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGG  
TAGCATATGCTATCCTAATAGAGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATACTACCCAA  
ATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAG  
GCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATAT  
CTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTA  
TCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCACGATGATAAGCTGTCAAACATGAGAATTAATTCTTGAAGAC  
GAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTGAGGTGGCACT  
TTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACA  
ATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCACATTTCCGTGTCGCCCTTATTC  
CCTTTTTTTCGGCATTGTTGCTTCTGTTTTTCTGCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAG  
TTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACG  
TTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTGACGCCGGGCAAGAGCAAC  
TCGGTTCGCCCATACACTATTCTCAGAATGACTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGC  
ATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGAT  
CGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGG  
AGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTA  
TTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACC  
ACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTA  
TCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATG  
GATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTC  
ATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTAAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATAATCTCA  
TGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGA  
GATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAAACAAAAAACACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGA

TCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCTTCTAGTGT  
AGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAAGT  
GCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCG GATAAGGCGCAGCGGTC  
GGGCTGAACGGGGGTTCTGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTG  
AGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGA  
GAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGA  
GCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCCTTTTACGGTTCC  
TGGCCTTTTGTCTGGCCTTTTGTCTCATGTCTTTCTTCTGCGTTATCCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCC  
TTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCG  
CCCAATACGCAACCGCCTCTCCCCGCGCTTGGCCGATTCAATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGA  
AAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTT  
CCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAA  
GCTCTAGCTAGAGGTCGACCAATTCTCATGTTTGACAGCTTATCATCGCAGATCCGGGCAACGTTGTTGCATTGCTG  
CAGGCGCAGAACTGGTAGGTATGGCAGATCTATACATTGAATCAATATTGGCAATTAGCCATATTAGTCATTGGTTA  
TATAGCATAAATCAATATTGGCTATTGGCCATTGCATACGTTGTATCTATATCATAATATGTACATTTATATTGGCT  
CATGTCCAATATGACCGCCATGTTGACATTGATTATGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTT  
CATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCG  
CCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGT  
ATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTA TCATATGCCAAGTCCGCCCCCTATTGACGTCAATGAC  
GGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGACTTTCCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATT  
AGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACACCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGAT  
TTCCAAGTCTCCACCCCATTTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGT  
AATAACCCCGCCCCGTTGACGCAAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTATG  
GAACCGTCAGATCCTCACTCTCTTCCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGTTGGGCTCGCGGTTGAGGACAACT  
CTTCGCGGTCTTTCCAGTACTCTTGATCGGAAACCCGTCGGCCTCCGAACGGTACTCCGCCACCGAGGGACCTGAG  
CGAGTCCGCATCGACCGGATCGGAAAACCTCTCGAGAAAGGCGTCTAACCAAGTCACAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCA  
CCGTGGCGGGCGGCAGCGGGTGGCGGTGGGGTTGTTTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTAAAGTAGGCG  
GT

[0795] 【SEQ ID NO :62】

[0796] ATGCCAAGTGGTCCCAGGCTGACATTGTGATGACCCAGTCTCC

[0797] 【SEQ ID NO :63】

[0798] ATGCCAAGTGGTCCCAGGCTGATGTTTTGATGACCCAAACTCC

[0799] 【SEQ ID NO :64】

[0800] ATGCCAAGTGGTCCCAGGCTGACATCGTTATGTCTCAGTCTCC

[0801] 【SEQ ID NO :65】

[0802] GGGAAGATGAAGACAGATGGTGCAGCCACAGC

[0803] 【SEQ ID NO :66】

[0804] GTAAGCGCTAGCGCCTCAACGAAGGGCCCATCTGTCTTTCCCCTGGCCCC

[0805] 【SEQ ID NO :67】

[0806] GTAAGCGAATTCACAAGATTTGGGCTCAACTTTCTTG

[0807] 【SEQ ID NO :68】

[0808] GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC  
AGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC  
GGCGTGACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC  
AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTT  
GAGCCCAAATCTTGT

[0809] 【SEQ ID NO :69】

[0810] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0811] 【SEQ ID NO :70】

[0812] CTTGAGCCGGCGGATGGTCGAGGTGAGGTGTGGCAGGCTTGAGATCCAGCTGTTGGGGTGAGTACTCC  
CTCTCAAAAGCGGGCATTACTTCTGCGCTAAGATTGTCAGTTTCCAAAAACGAG GAGGATTTGATATTCACCTGGC  
CCGATCTGGCCATACACTTGAGTGACAATGACATCCACTTTCCTTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCCAGGTCCAA  
GTTTGCCGCCACCATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCAGGTTCCTACTGGCGGA  
GACGGAGCTTACGGGCCCCTCTGTCTTTCCCTTGCCCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG  
GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCA  
CACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG  
GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATC  
TTGTGAATTCACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC  
CCAAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG  
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA  
GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG  
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC  
CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGG  
CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC  
GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG  
TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGGAA  
ATGATCCCCGACCTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAAA TTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGAATTTTTTGTG  
TCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATTTGGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGCCCCG  
CCGCCGACGAACTAAACCTGACTACGGCATCTCTGCCCTTCTTCGCGGGGCAGTGCATGTAATCCCTTCAGTTG  
GTTGGTACAACCTTGCCAACTGAACCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAGTAGTATATACTATCCAGACTA  
ACCCTAATTCAATAGCATATGTTACCCAACGGGAAGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCTAAGGA  
ACAGCGATGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGATCTGGAGGACAAATTACACACACTTGCGCC  
TGAGCGCCAAGCACAGGGTTGTTGGTCCTCATATTCACGAGGTGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATGGG  
TAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCT  
ATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAG  
GCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTAT  
CCGGGTAGCATATGCTATCCTAATAGAGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATACTA



CCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAG  
CATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATT  
TATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATA  
TGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCACGATGATAAGCTGTCAAACATGAGAATTAATTCTTG  
AAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTG  
GCACTTTTCGGGAAATGTGCGCGGAACCC CTATTTGTTTATTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCAT  
GAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCC  
TTATTCCTTTTTTTCGGCATTTCCTTCTGTTTTTCTCAACAGCGGTAAAGTAAAGATGCTGAA  
GATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAAGTCCCTGAGAGTTTTTCGCCCCGA  
AGAAGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTGACGCCGGGCAAG  
AGCAACTCGGTGCGCCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACG  
GATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTACTTCTGAC  
AACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCCTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACGCTTATCGTTGGG  
AACCAGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAAACGACGAGCGTGACACCAGATGCCTGCAGCAATGGCAACAACGTTGCGC  
AACTATTAACGGAACCTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTG  
CAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCGGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTC  
TCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAG  
GCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACGTGTCAGACC  
AAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTT  
TGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAA  
GGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAAACAAAAAACACCGCTACCAGCGGTGG  
TTTGTTCGCGGATCAAGAGCT ACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAATAC  
TGTCTTCTAGTGAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTA  
ATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGG  
ATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGGTTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACT  
GAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGC  
GGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGGT  
TTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAA  
CGCGGCCTTTTTACGGTTCTTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCTGATTCT  
GTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACGCCAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAG  
TGAGCGAGGAAGCGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAATATGACCGCCATGTTGACATTGATTATTGACTAGTTA  
TTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAAT  
GGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAA  
TAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGATCA  
TATGCCAAGTCCGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTA  
CGGGACTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACA  
CCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGAATCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATGACGTCAATGGGAGTTTTGTT  
TTGGCACCAAAATCAACGGG ACTTTCCAAAATGTCGTAATAACCCCGCCCCGTTGACGCAATGGGCGGTAGGCGTG  
TACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTAGTGAACCGTCAGATCCTCACTCTCTCCGCATCGCTGTCTGC

GAGGGCCAGCTGTTGGGCTCGCGGTTGAGGACAACTCTTCGCGGTCTTCCAGTACTCTTGGATCGGAAACCCGTC  
GGCCTCCGAACGGTACTCCGCCACCGAGGGACCTGAGCGAGTCCGCATCGACCGGATCGGAAAACCTCTCGAGAAAG  
GCGTCTAACCAGTCACAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGCAGCGGGTGGCGGTGGGGTTGTTTCT  
GGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTAAAGTAGGCGGT

[0813] 【SEQ ID NO :71】

[0814] GGGTTCCAGGTTCCACTGGCGAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGT

[0815] 【SEQ ID NO :72】

[0816] GGGTTCCAGGTTCCACTGGCGAGGTTTCAGCTTCAGGAGTCAGG

[0817] 【SEQ ID NO :73】

[0818] GGGGCCAGGGGAAAGACAGATGGGCCCTTCGTTGAGGC

[0819] 【SEQ ID NO. :91】:CDRL1 的示例性实施方案 K-S-S-Q-S-L-L-N/H-S/T-S/N/D-N/  
G-Q/N/K-K/L-N-Y-L-A

[0820] 【SEQ ID NO. :92】:CDRL1 的示例性实施方案 K-A-S-Q-D-I-H-N/T-Y/F-L-N

[0821] 【SEQ ID NO93】:CDRL2 的示例性实施方案 F-A-S-T-R-E-S

[0822] 【SEQ ID NO. :94】:CDRL2 的示例性实施方案 L-V-S-K-L-D-S

[0823] 【SEQ ID NO. :95】:CDRL2 的示例性实施方案 R-A-N-R-L-V-D

[0824] 【SEQ ID NO. :96】:CDRL3 的示例性实施方案 Q-Q-H-Y-S-T-P-L-T

[0825] 【SEQ ID NO. :97】:CDRL3 的示例性实施方案 W/L-Q-Y/G-D/T-A/E/H-F-P-R-T

[0826] 【SEQ ID NO. :98】:CDRH1 的示例性实施方案 G-Y-T/I-F-T-D/E-Y-E/N-M/I/V-H

[0827] 【SEQ ID NO. :99】:CDRH1 的示例性实施方案 G-F-T/S-I-T-S-G-Y-G-W-H

[0828] 【SEQ ID NO. :100】:CDRH2 的示例性实施方案 V/N/G-I/L-D-P-E/A/G-T/Y-G-X-T-A

[0829] 【SEQ ID NO. :101】:CDRH2 的示例性实施方案 Y-I-N/S-F/Y-N/D-G

[0830] 【SEQ ID NO. :102】:CDRH3 的示例性实施方案 M-G-Y-S/A-D-Y

[0831] 【SEQ ID NO. :103】:CDRH3 的示例性实施方案 A-S-S-Y-D-G-F-L-A-Y

[0832] 【SEQ ID NO. :104】:CDRH3 的示例性实施方案 A-R/W-W/F-G-L-R-Q/N

[0833] 【SEQ ID NO :158】

[0834] KSSQSLHSDGKTYLN

[0835] 【SEQ ID NO :159】

[0836] LVSKLDS

[0837] 【SEQ ID NO :160】

[0838] WQGTHFPRT

[0839] 【SEQ ID NO :161】

[0840] GYTFTD YNMH

[0841] 【SEQ ID NO :162】

[0842] YINPYNDVTE

[0843] 【SEQ ID NO :163】

[0844] AWFGL RQ

[0845] 【SEQ ID NO :164】

[0846] RSSKSLHNSNGN TYLY

- [0847] 【SEQ ID NO :165】
- [0848] RMSNLAS
- [0849] 【SEQ ID NO :166】
- [0850] MQHLEYPYT
- [0851] 【SEQ ID NO :167】
- [0852] GDTFTD YYMN
- [0853] 【SEQ ID NO :168】
- [0854] DINPNYGGIT
- [0855] 【SEQ ID NO :169】
- [0856] QAYYRNS DY
- [0857] 【SEQ ID NO :170】
- [0858] KASQDVGTA
- [0859] 【SEQ ID NO :171】
- [0860] WTSTRHT
- [0861] 【SEQ ID NO :172】
- [0862] QQHYSIPLT
- [0863] 【SEQ ID NO :173】
- [0864] GYIFTDYEIH
- [0865] 【SEQ ID NO :174】
- [0866] VIDPETGNTA
- [0867] 【SEQ ID NO :175】
- [0868] MGYSYD
- [0869] 【SEQ ID NO :176】
- [0870] MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSNFQKNFLAWYQQKPGQP  
PKLLIYFASTRESSVPDRFSGSGGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYSTPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP  
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVT  
HQLSSPVTKSFNRGEC
- [0871] 【SEQ ID NO :177】
- [0872] MDWTWRILFLVAAATGTHAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTDYEIHWRQAPGGLEWMGV  
IDPETGNTAFNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLTSEDVAVYYCMGYSDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPS  
SKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  
TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ  
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK  
SLSLSPGK
- [0873] 【SEQ ID NO :178】
- [0874] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSNFQKNFLAWYQQKPGQPPKLLIYFASTRESSVPDRFS  
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYSTPLTFGQGTKLEIK
- [0875] 【SEQ ID NO :179】

[0876] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVIDPETGNTAFNQKFKGRVT  
ITADTSTSTAYMELSSLTSEDVAVYYCMGYSDYWGQGTLVTVSS

[0877] 【SEQ ID NO :180】

[0878] MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDIHNFLNWFQQKPGKAPKTLIF  
RANRLVDGVPSRFRSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYSCLQYDEIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK  
SGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS  
PVTKSFNRGEC

[0879] 【SEQ ID NO :181】

[0880] MDWTWRILFLVAAATGTHAEVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSITSGYGWHWIRQHPGKGLEWI  
GYINYDGHNDYNPSLKSRTVISQDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASSYDGLFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSV  
FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC  
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF  
NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT  
LPISRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC  
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0881] 【SEQ ID NO :182】

[0882] DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDIHNFLNWFQQKPGKAPKTLIFRANRLVDGVPSRFRSGSGT  
DYTLTISSLQPEDFATYSCLQYDEIPLTFGQGTKLEIK

[0883] 【SEQ ID NO :183】

[0884] EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSITSGYGWHWIRQHPGKGLEWIGYINYDGHNDYNPSLKSRT  
ISQDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASSYDGLFAYWGQGTLVTVS

[0885]

表 A:选择的抗体的轻链可变区

|         | SEQID<br>NO: |                                                                                                                                   |
|---------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3z1A02L | 105          | DAVMTQIPLTSLVTIGQPASLSC KSSQSLLHSDGK TYLN<br>WLLQRPQGQSPKRLIS LVSKLDS<br>GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYYC WQGTHFPRT<br>FAGGTNLEIK |
| 3z1F06L | 106          | SIVMTQTPLTSLVTIGQPASITC KSSQSLLYSDGK TYLN<br>WLLQRPQGQSPKRLIS LVSKLDS<br>GVPDGFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC WQGTHFPRT<br>FGGGTKLEIK |
| 3z1E08L | 107          | DAVMTQIPLTSLVTIGQPASISC KSSQSLLHSDGK TYLN<br>WLLQRPQGQSPKRLIY LVSKLDS<br>GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC WQGTHFPRT<br>FGGGTKLEIK |
| 3z1G10L | 108          | DVLMTQTPRSLSVSLGDQASISC RSSQSLLHSNGN TYLE<br>WYLQKPGQPPKVLII KVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDLGVYYC FQGSHVPLT<br>FGAGTKLELK  |
| 3z1E10L | 109          | DIVMTQAAPSVPTPGESVSISC RSSKSLLHSNGN TYLY<br>WFLQRPQGQSPQLLIY RMSNLAS<br>GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC MQHLEYPYT<br>FGGGTKLEIK  |
| 3z1A09L | 110          | DIVMTQSPSSLAMSLGQKVTMSC KSSQSLLNSNNQLNYLA<br>WYQQKPGQSPKLLVY FASTRKS<br>GVPDRFIGSGSGTDFTLTITSVQAEDLADYFC QQHFNTPLT<br>FGAGTKLELK  |
| 3z1B01L | 111          | DIVMTQSPSSLAISVGQKVTMSC KSSQSLLNSSNQKNYLA<br>WYQQKPGQSPKLLVF FASTRES<br>GVPDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLADYFC QQHYSIPLT<br>FGAGTKLELK   |
| 3z1G05L | 112          | DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSC KSSQSLLNSSNQKNYLA<br>WYQQKPGQSPKLLVF FASTRES<br>GVPDRFIGSGSGTDFTLTITSVQAEDLADYFC QQHYSIPLT<br>FGSGTKLELK  |
| 3z1B02L | 113          | DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSC KSSQSLLNSSNQKNYLA<br>WYQQKPGQSPKLLVY FASTRES<br>GVPDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLADYFC QQHYSIPLT<br>FGAGTKLELK   |
| 3z1B08L | 114          | DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSC KSSQSLLNSSNQKNYLA<br>WYQQKPGQSPKLLVY FASTRES<br>GVPDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLADYFC QQHYSTPLT<br>FGAGTKLELK   |
| 3z1G08L | 115          | DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSC KSSQSLLNSSNQKNYLA<br>WYQQKPGQSPKLLVY FASTRES<br>GVPDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLADYFC QQHYSTPLT<br>FGAGTKLELK   |
| 3z1F07L | 116          | DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSC KSSQSLLNSSNQKNYLA                                                                                         |

[0886]

|         |     |                                                                                               |                                           |
|---------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|         |     | WYQQKPGQSPKLLIY<br>GVPDRFIGSGSGTDFLTITSSVQAEDLADYFC<br>FGAGTKLELK                             | FASTRES<br>QQHYSTPLT                      |
| 3z1E09L | 117 | DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSC<br>WYQQKPGQSPKLLVY<br>GVPDRFIGSGSGTEFTLTITSVQAEDLADYFC<br>FGAGTKLELK  | KSSQSLNSSNQKNYLA<br>FASTRES<br>QQHYSTPLT  |
| 3z1C03L | 118 | DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSC<br>WYQQKPGQSPKLLVY<br>GVPDRFIGSGSGTDFLTITISGVQAEDLADYFC<br>FGAGTKLELK | KSSQSLNSSNQKNYLA<br>FGSTRES<br>QQHYSTPLT  |
| 3z1E12L | 119 | DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMNC<br>WYQQKPGQSPKLLVY<br>GVPDRFIGSGSGTDFLTITSSVQAEDLADYFC<br>FGAGTKLELK  | KSSQSLNRSNQKNYLA<br>FASTRES<br>QQHYSIPLT  |
| 4z1A02L | 120 | DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMNC<br>WYQQKPGQSPKLLLY<br>GVPDRFIGSGSGTYFTLTITSSVQAEDLADYFC<br>FGAGTKLDLK | KSSQSLNNSNQKNYLA<br>FASTRES<br>QQHYSTPLT  |
| 3z1F10L | 121 | DIVMTQSPSSLTMSVGQKVTMSC<br>WYQQKPGQSPKLLVY<br>GVPDRFIGSGSGTDFLTITSSVQAEDLADYFC<br>FGAGTKLELK  | KSSQSLNNTSNQKNYLA<br>FASTRES<br>QQHYSTPLT |
| 3z1F04L | 122 | DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSC<br>WYQQKPGQSPKLLVY<br>GVPDRFIGSGSGTDFLTITSSVQAEDLADYFC<br>FGAGTKLELK  | KSSQSLNNTSNQKNYLA<br>FASTRAS<br>QQHYSTPLT |
| 3z1B11L | 123 | DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSC<br>WYQQKPGQSPKLLVY<br>GVPDRFIGSGSGTDFLTITSSVQAEDLADYFC<br>FGAGTKLELK  | KSSQSLNSSNQKNYLA<br>FASTRES<br>QQHYSTPLT  |
| 3z1D03L | 124 | DIVMTQSPSSLAVSIGQKVTMNC<br>WYQQKPGQSPKLLIY<br>SIPDRFIGSGSGTDFLTITSSVQAEDLADYFC<br>FGAGTKLELK  | KSSQSLNNSNFQKNFLA<br>FASTRES<br>QQHYSTPLT |
| 3z1C03L | 125 | DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSC<br>WYQQKPGQSPKLLVY<br>GVPDRFIGSGSGTDFLTITISGVQAEDLADYFC<br>FGAGTKLELK | KSSQSLNSSNQKNYLA<br>FGSTRES<br>QQHYSTPLT  |
| 3z1G12L | 126 | DIVMTQSPKFMSTSVGDRVSITC<br>WYQQKPGQSPPELLIY<br>GVPDRFSGSGSGTDFLTITSSVQAEDLADYFC<br>FGAGTKLELR | KASQDVG<br>TAVA<br>WTSTRHT<br>QQHYSIPLT   |
| 3z1C04L | 127 | DIVMSQSPSSMYASLGERVTITC<br>WFQQKPGKSPKTLIF<br>GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEFEDLGIYSC<br>FGAGTKLELR   | KASQDIH<br>NFLN<br>RANRLVD<br>LQYDEIPLT   |
| 3z1D01L | 128 | DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC<br>WFQQKPGKSPETLIY<br>GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDMGIYYC<br>FGAGTKLELK   | KASQDIH<br>TYLN<br>RANRLVD<br>LQYDEFPLT   |
| 3z1C02L | 129 | DIQMTQSPSSMYASLGERVTLTC<br>WFQQKPGKSPKTLIH<br>GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDLGIYYC<br>FGAGTKLELK   | KASQDIH<br>NYLN<br>RANRLVA<br>LQYDAFPLT   |
| 3z1E06L | 130 | DIQMTQSPSSMYASLGERVTLTC<br>WFQQKPGKSPKTLIH<br>GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDLGIYYC                 | KASQDIH<br>NYLN<br>RANRLVA<br>LQYDAFPLT   |

[0887]

|                 |              |                                                                                                      |                                       |
|-----------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                 |              | FGAGTKLELK                                                                                           |                                       |
| 3z1H03L         | 131          | DIVMSQSPSSMYASLGERVTITC KASQDIH<br>WFQKPGKSPKTLIF<br>GVPSRFSGSGSLDYSLTSSLEYEDMGIYFC<br>FGAGTKLELK    | RFLN<br>HANRLVD<br>LQYDAFPLT          |
| 表 B:选择的抗体的重链可变区 |              |                                                                                                      |                                       |
|                 | SEQID<br>NO: |                                                                                                      |                                       |
| 3z1A02H         | 132          | HEIQLQQSGPELVKPGASVKMSCKTS<br>WVKQKPGQGLEWIG<br>YNEKFKGRATLTSDKSSSTAYMDLSSLTSDSAVYFC<br>WGQGTLLTVST  | GYTFTD YNMH<br>YINPYNDVTE<br>AWFGL RQ |
| 3z1F06H         | 133          | HEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS<br>WVKQKPGQGPEWIG<br>YNEKFKGKATLTSDKASSTAYMDLSSLTSEDSAVYYC<br>WGQGTLLTVSA | GYIFTE YNIH<br>NINPYNDVTE<br>ARWGL RN |
| 3z1E08H         | 134          | HEVQLQQSVPELVKPGASVKMSCKTS<br>WVKQKPGQGPEWIG<br>YNEKFKGKATLTSDKSSSTAYLDLSSLTSEDSAVYYC<br>WGQGTLLTVSA | GYTFTE YNMH<br>NINPYNNVTE<br>ARWGL RN |
| 3z1A09H         | 135          | HQVQVQPGAELVRPGASVTLSCAS<br>WVRQRPVHGLEWIG<br>YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMELSSLTAEDSAVYYC<br>WGQGTLLTVSS   | GYIFTD YEVH<br>VIDPETGDTA<br>IGYA DY  |
| 3z1B01H         | 136          | HQVQLQQPGAELVRPGASVTLSCAS<br>WVKQTPVHGLEWIG<br>YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC<br>WGQGTLLTVSS  | GYTFTD YEIH<br>VIDPETGGTA<br>MGYS DY  |
| 3z1B02H         | 137          | HEVQLQQSGAELVRPGASVTLSCAS<br>WVKQTPVHGLEWIG<br>YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYC<br>WGQGTLLTVSS  | GYTFTD YEIH<br>VIDPETGATA<br>MGYS DY  |
| 3z1F04H         | 138          | HEVQLQQSGAELVRPGASVTLSCAS<br>WVKQTPVHGLEWIG<br>YNQKFKGKATLTADKASSTAYMELSSLTSEDSAVYYC<br>WGQGTLLTVSS  | GYTFTD YEIH<br>VIDPETGSTA<br>MGYS DY  |
| 3Z1E09H         | 139          | HEVQLQQSGAELVRPGASATLSCAS<br>WVKQTPVHGLEWIG<br>YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYC<br>WGQGTLLTVSS  | GYTFTD YEMH<br>VIDPETGSTA<br>MGYA DY  |
| 3z1B08H         | 140          | HEVQLQQSGAELVRPGASVTLSCAS<br>WVKQTPVHGLEWIG<br>YNQNFTGKATLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYC<br>WGQGTLLTVSS  | GYTFTD YEIH<br>VIDPETGDTA<br>MGYA DY  |
| 3z1G08H         | 141          | HQVQLKQSGAELVRPGASVTLSCAS<br>WVKQTPVHGLEWIG<br>YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYC<br>WGQGTLLTVSS  | GYTFTD YEVH<br>VIDPATGDTA<br>MGYS DY  |
| 3z1F07H         | 142          | HQAYLQQSGAELVRPGASVTLSCAS<br>WVKQTPVHGLEWIG<br>YNQKFKDKATLTADKASSTAYMELSSLTSEDSAVYYC<br>WGQGTLLTVSS  | GYTFTD YEIH<br>VIDPETGDTA<br>MGYS DY  |
| 3z1E12H         | 143          | HQVQLQQSEAELVKPGASVKLSCKAS<br>WVKQTPVHGLEWIG<br>YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC<br>WGQGTLLTVSS | GYTFTD YEIH<br>VIDPETGDTA<br>MGHS DY  |
| 3Z1D03H         | 144          | HEVQLQQSVAELVRPGASVTLSCAS<br>WVKQTPVHGLEWIG                                                          | GYIFTD YEIH<br>VIDPETGNTA             |

[0888]

|         |     |                                                                                                                                          |
|---------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |     | FNQKFKGKATLTADISSSTAYMELSSLTSEDSAVYYC MGYS DY<br>WGQGTTLTVSS                                                                             |
| 3z1G12H | 145 | HEVQLQQSVAELVRPGASVTVSCKAS GYIFTD YEIH<br>WVKQTPAHGLEWIG VIDPETGNTA<br>FNQKFKGKATLTADISSSTAYMELSSLTSEDSAVYYC MGYS DY<br>WGQGTTLTVSS      |
| 3z1F10H | 146 | HEVQLQQSVAELVRPGAPVTLSCAS GYTFTD YEVH<br>WVKQTPVHGLEWIG VIDPETGATA<br>YNQKFKGKATLTADKSSSAAYMELSRILTSEDSAVYYC MSYS DY<br>WGQGTTLTVSS      |
| 3z1C03H | 147 | HEVQLQQSVAEVRPGASVTLSCAS GYTFTD YEIH<br>WVKQTPVHGLEWIG VIDPETGVTA<br>YNQRFRDKATLTDDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYFC MGYS DY<br>WGQGTTLTVSS        |
| 3z1C03H | 148 | HEVQLQQSVAEVRPGASVTLSCAS GYTFTD YEIH<br>WVKQTPVHGLEWIG VIDPETGVTA<br>YNQRFRDKATLTDDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYFC MGYS DY<br>WGQGTTLTVSS        |
| 3z1G05H | 149 | HQVQLQQPGAELVRPGASVTLSCAS GYTFTD YEIH<br>WVKQTPVHGLEWIG VLDPGTGRTA<br>YNQKFKDKATLSADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYC MSYS DY<br>WGPGTTLTVSS       |
| 3z1B11H | 150 | HEVQLQQSVAELVRPGASVTLSCAS GYTFTD YEMH<br>WVKQTPVRGLEWIG VIDPATGDTA<br>YNQKFKGKATLTADKSSSAAFMELSSLTSEDSAVYYC MGYS DY<br>WGQGTTLTVSS       |
| 3z1E06H | 151 | HQVQLQQSGAELVRPGASVTLSCAS GYTFS D YEMH<br>WVKQTPVHGLEWIG GIDPETGDTV<br>YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYC ISYAM DY<br>WGQGTSVTVSS     |
| 4z1A02H | 152 | HQVKLQQSGTELVRPGASVTLSCAS GYKFTD YEMH<br>WVKQTPVHGLEWIG GIDPETGGTA<br>YNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC ISYAM DY<br>WGQGTSVTVSS      |
| 3z1E10H | 153 | HEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS GDTFTD YMN<br>WVKQSHGKSLEWIG DINPNYGGIT<br>YNQKFKGKATLTVDTSSTAYMELRGLTSEDSAVYYC QAYYRNS DY<br>WGQGTTLTVSS     |
| 3Z1G10H | 154 | HEIQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS GYTFTD NYMN<br>WVKQSHGKSLEWIG DINPYGTTT<br>YNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELRGLTSEDSAVYYC ARDDWF DY<br>WGQGTTLTVSS     |
| 3z1D01H | 155 | HEVQLQESGPD LVKPSQSLSLTCTVT GFSITSGYGWH<br>WIRQFPGDKLEWGMG YIS FNGDYN<br>YNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLSSVTTEDTATYYC ASSYDGLFAY<br>WGQGTTLTVSS |
| 3z1C02H | 156 | HDVQLQESGPD LVKPSQSLSLTCTVT GFSITSGYGWH<br>WIRQFPGNKLEWGMG YIS FNGDSN<br>YNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTSEDTATYYC ASSYDGLFAY<br>WGQGPLVTVSS |
| 3z1C04H | 157 | HEVQLQESGPD LVKPSQSLSLTCTVT GFSITSGYGWH<br>WIRQFPGNKLEWGMG YIN YDGHND<br>YNPSLKSRISITQDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYC ASSYDGLFAY<br>WGQGTTLTVSS |



[0001]

## 序列表

- <110> Alethia Biotherapeutics Inc.  
TREMBLAY, Gilles Bernard  
FILION, Mario  
SULEA, Triana
- <120> 特异性地阻滞肿瘤抗原的生物活性的抗体
- <130> 280317.43
- <150> US61/193,184  
<151> 2008-11-03
- <150> US61/213,666  
<151> 2009-06-30
- <160> 183
- <170> PatentIn 版本3.5
- <210> 1  
<211> 885  
<212> DNA  
<213> 智人 (Homo sapiens)
- <300>  
<301> Van Den Eynde, B. J., et al.,  
<302> 由反链转录产生的被人肾肿瘤上的溶细胞性T淋巴细胞识别的新抗原
- <303> J. Exp. Med.  
<304> 190  
<305> 12  
<306> 1793-1800  
<307> 1999
- <400> 1  
gaggggcac aatcacaccg agaagtcaca gcccctcaac cactgagggtg tgggggggta 60  
gggatctgca ttcttcata tcaacccac actatagggc acctaatgg gtggcggtg 120  
ggggagaccg actcaattga gtttcttgaa ggcttctg cctccagcca cgtaattgcc 180  
cccgctctgg atctggtcta gcttccggat tcgggtggcca gtccgcgggg ttagatgtt 240  
cctgacggcc ccaaagggtg cctgaacgcc gccggtcacc tccttcagga agacttcgaa 300  
gttgacaccc ttcttctcat ggatgacgac gcggcgcccc gcgtagaagg ggtccccgtt 360  
gcggtacaca agcacgctct tcacgacggg ctgagacagg tggctggacc tggcgtgct 420  
gccgctcatc ttccccgctg gccgcccgt cagctcgctg cttcgctcg ggaggcacct 480  
ccgctgtccc agcggcctca ccgacccag ggcgcgggat cgcctcctga aacgaacgag 540  
aaactgacga atccacaggt gaaagagaag taacggccgt gcgcctagga gtccaccag 600  
aggagacact aggagcttgc aggactcgga gtagacgctc aagtttttca ccgtggcgtg 660  
cacagccaat caggaccgcc agtgcgcgca ccacaccagg ttcacctgt acgggcagaa 720  
tcaaggtgga cagcttctga gcaggagccg gaaacgcgcg gggccttcaa acaggcacgc 780  
ctagtgaggg caggagagag gaggacgcac acacacacac acacacaaat atggtgaaac 840  
ccaatttctt acatcatatc tgtgtacccc ttccaaaca gcta 885
- <210> 2  
<211> 84  
<212> PRT  
<213> 智人
- <300>  
<301> Van Den Eynde, B. J., et al.,  
<302> 由反链转录产生的被人肾肿瘤上的溶细胞性T淋巴细胞识别的新抗原

[0002]

<303> J. Exp. Med.

<304> 190

<305> 12

<306> 1793-1800

<307> 1999

<400> 2

Met Asp Asp Asp Ala Ala Pro Arg Val Glu Gly Val Pro Val Ala Val  
1 5 10 15

His Lys His Ala Leu His Asp Gly Leu Arg Gln Val Ala Gly Pro Gly  
20 25 30

Ala Ala Ala Ala His Leu Pro Arg Trp Pro Pro Pro Gln Leu Ala Ala  
35 40 45

Ser Arg Arg Glu Ala Pro Pro Leu Ser Gln Arg Pro His Arg Thr Gln  
50 55 60

Gly Ala Gly Ser Pro Pro Glu Thr Asn Glu Lys Leu Thr Asn Pro Gln  
65 70 75 80

Val Lys Glu Lys

<210> 3

<211> 657

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 3D3抗体轻链的核苷酸序列

<400> 3

gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctggctgtgt caataggaca gaaggtcact 60

atgaactgca agtccagtc gagcctttta aatagtaact ttcaaaagaa ctttttgccc 120

tggtaccagc agaaaccagg ccagtctcct aaacttctga tatactttgc atccactcgg 180

gaatctagta tccctgatgc ctcataggc agtggatctg ggacagattt cactcttacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gattacttct gtcagcaaca ttatagcact 300

ccgtcacgt tcggtgctgg gaccaagctg gagctgaaag ctgtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgctg 420

ctgaataact tctatccagc agaggccaaa gtacagtga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact ccagagagag tgcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 4

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3D3抗体轻链的氨基酸序列

<400> 4

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

[0003]

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

<210> 5  
 <211> 1329  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 3D3抗体重链的核苷酸序列

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 5                                                            |     |
| gaggttcagc tgcagcagtc tctagctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg  | 60  |
| tcctgcaagg cttcgggcta catatttact gactatgaga tacactgggt gaagcagact  | 120 |
| cctgtgcatg gcctggaatg gattgggggtt attgacctg aaactggtaa tactgccttc  | 180 |
| aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca tatcctccag cacagcctac  | 240 |
| atggaactca gcagtttgac atctgaggac tetgccgtet attactgtat gggttattct  | 300 |
| gattattggg gccaaaggcac cactctcaca gtctcctcag cctcaacgaa gggcccatct | 360 |

[0004]

```

gtttttcccc tggccccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc      420
ctggtcaagg actacttccc cgaaccgggt acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc      480
agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtctctag gactctactc cctcagcagc      540
gtggtgaccg tgcctctcag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac      600
aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa gttgagccca aatcttgtga attcactcac      660
acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc      720
ccaaaaccca aggacacctt catgatctcc cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg      780
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg      840
cataatgcca agacaaagcc gggggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc      900
gtcttcacgg tcttgacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc      960
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga     1020
gaaccacagg tgtacacctt gcccctatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc     1080
ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat     1140
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtag tggactccga cggctccttc     1200
ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca     1260
tgctccgtga tgcattgagg tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctcctgtctt     1320
ccccggaaa                                     1329

```

<210> 6  
 <211> 443  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3D3抗体重链的氨基酸序列

<400> 6

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

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30

Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asn Thr Ala Phe Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Ile Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser  
 115 120 125

[0005]

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

[0006]

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440

<210> 7  
<211> 654  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3G10抗体轻链的核苷酸序列

<400> 7  
gatgttttga tgacccaaac tccacgtcc ctgtctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
atctcttgta gatcgagtca gagcctttta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
tatttgcaga aaccaggcca gcctccaaag gtccctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
agcggagtg aggetgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttctt 300  
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaagctg tggctgcacc atctgtcttc 360  
atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420  
aataacttct atccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480  
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540  
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgccaagtc 600  
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 8  
<211> 218  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3G10抗体轻链的氨基酸序列

<400> 8

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Arg Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser  
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro  
35 40 45

Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
50 55 60

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

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

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105 110

Ala Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

[0007]

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 115                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 120 | 125 |
| Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr<br>130 135 140                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |     |
| Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser<br>145 150 155 160                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |     |
| Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr<br>165 170 175                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |     |
| Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys<br>180 185 190                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |     |
| His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro<br>195 200 205                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |     |
| Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys<br>210 215                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |     |
| <210> 9<br><211> 1335<br><212> DNA<br><213> 人工序列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |     |
| <220><br><223> 3G10抗体重链的核苷酸序列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |     |
| <400> 9<br>gagatccagc tgcagcagtc tggacctgag ttggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60<br>tctctgaagg cttctggata cacccttact gacaactaca tgaactgggt gaagcagagc 120<br>catggaaaga gccttgagtg gattggagat attaatcctt actatggtag tactacctac 180<br>aaccagaagt tcaaggcga ggcacattg actgtagaca agtcctcccg cacagcctac 240<br>atggagctcc ggggctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgac 300<br>tggtttgatt attggggcca agggactctg gtcactgtct ctgcagcctc aacgaagggc 360<br>ccactgtctt tccccctggc cccctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 420<br>ggcctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctgaggcgcc 480<br>ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccggt gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 540<br>agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600<br>aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagtig agcccaaatc ttgtgaattc 660<br>actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 720<br>tttcccccaa aaccgaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 780<br>gtggtggacg tgagccacga agacctgag gtcaagtcca actggtacgt ggacggcgtg 840<br>gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 900<br>gtcagcgicc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag 960<br>gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020<br>ccccgagaac cacagggtga caccctgccc ccatcccgga atgagctgac caagaaccag 1080<br>gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tateccagcg acatgcctgt ggagtgggag 1140<br>agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgtgtga ctccgacggc 1200 |     |     |

[0008]

tcctttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260  
 ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1320  
 ctgtctcccg ggaaa 1335

<210> 10  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3G10抗体重链的氨基酸序列

<400> 10

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110

Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Glu Phe Thr His Thr Cys  
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240

[0009]



Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440 445

<210> 11  
<211> 639  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3C4抗体轻链的核苷酸序列

<400> 11  
gacatcgta tgtctcagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60  
atcacttgca aggcgagtcg ggacattcat aactttttaa actgggtcca gcagaaacca 120  
ggaaaatctc caaagaccct gatctttcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180  
aggttcagtg gcagtgatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggagttt 240  
gaagatttgg gaatttatct ttgtctacag tatgatgaga ttccgctcac gtccggtgct 300  
gggaccaagc tggagctgag agctgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360  
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

[0010]

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480  
 agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540  
 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600  
 agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

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

<220>  
 <223> 3C4抗体轻链的氨基酸序列

<400> 12

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

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Asn Phe  
 20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile  
 35 40 45

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

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

Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Ser Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Ile Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg Ala Val Ala Ala Pro  
 100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr  
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
 130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu  
 145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser  
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala  
 180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe  
 195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 13

[0011]

<211> 1341  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3C4抗体重链的核苷酸序列

<400> 13  
 gaggtgcagc ttcaggagtc aggacctgac ctggtgaaac cttctcagtc actttcactc 60  
 acctgcactg tcaactggctt ctccatcacc agtgggtatg gctggcactg gatccggcag 120  
 ttccaggaa acaaaactgga gtggatgggc tacataaact acgatggta caatgactac 180  
 aacctatctc tcaaaagtgc aatctctatc actcaagaca catccaagaa ccagttcttc 240  
 ctgcagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aagcagttac 300  
 gacggcittat ttgcitactg gggccaaggg actctgtgta ctgtctctgc agcctcaacg 360  
 aaggggccat ctgtctttcc cctggccccc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420  
 gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480  
 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccgctgtcc tacagtcctc aggactctac 540  
 tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 600  
 aacgtgaate acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660  
 gaattcactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaac tctgggggg accgtcagtc 720  
 ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780  
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggta agttcaactg gtacgtggac 840  
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgaggag agcagtacaa cagcacgtac 900  
 cgtgtggtca gcgtctctac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960  
 tgcaaggctt ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa 1020  
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggatga gctgaccaag 1080  
 aaccaggtea gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140  
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200  
 gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260  
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320  
 ctctccctgt ctcccgga a 1341

<210> 14  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3C4抗体重链的氨基酸序列

<400> 14  
 Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Ile Thr Ser Gly  
 20 25 30  
 Tyr Gly Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp  
 35 40 45

[0012]

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

[0013]

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 15  
 <211> 339  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3D3抗体轻链可变区的核苷酸序列

<400> 15  
 gacattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctgctgtgt caataggaca gaaggctcact 60  
 atgaactgca agtcagtcga gagcctttta aatagtaact ttcaaagaa ctttttggcc 120  
 tggtagcagc agaaaccagg ccagtcctct aaacttctga tatactttgc atccactcg 180  
 gaacttagta tccctgatcg cttcataggc agtggatctg ggacagattt cactcttacc 240  
 atcagcagtg tgcaggtgga agacctggca gattacttct gtcagcaaca ttatagcact 300  
 ccgctcacgt tcggtgctgg gaccaagctg gagctgaaa 339

<210> 16  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3D3抗体轻链可变区的氨基酸序列

<400> 16  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ile Gly  
 1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Ile  
 50 55 60

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

[0014]

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

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

<210> 17  
<211> 339  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3D3抗体重链可变区的核苷酸序列

<400> 17  
gaggttcagc tgcagcagtc tgtagctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60  
tcctgcaagg ctctgggcta catatttact gactatgaga tacactgggt gaagcagact 120  
cctgtgcatg gcctggaatg gattgggggtt attgatcctg aaactggtaa tactgccttc 180  
aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca tatcctccag cacagcctac 240  
atggaactca gcagtttgac atctgaggac tctgccgtct attactgtat gggttattct 300  
gattattggg gccaaaggcac cactctcaca gtctctca 339

<210> 18  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3D3抗体重链可变区的氨基酸序列

<400> 18

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

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asn Thr Ala Phe Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Ile Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

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

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

Ser

[0015]

<210> 19  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3G10抗体轻链可变区的核苷酸序列

<400> 19  
 gatgttttga tgacccaac tccacgtcc ctgtctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgta gatcgagtca gagcctttta catagtaatg gaaacaccta ttagaatgg 120  
 tatttgcaga aaccaggcca gcctccaaag gtcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
 tctgggggcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
 agcggagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttcct 300  
 ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

<210> 20  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3G10抗体轻链可变区的氨基酸序列

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

<210> 21  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3G10抗体重链可变区的核苷酸序列

<400> 21  
 gagatccagc tgcagcagtc tggacctgag ttggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60  
 tcttgtaagg cttctggata caccttcact gacaactaca tgaactgggt gaagcagagc 120  
 catggaaaga gccttgagtg gattggagat attaatcctt actatggtac tactacctac 180

[0016]

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctcccg cacagcctac 240  
atggagctcc gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgac 300  
tggtttgatt attggggcca agggactctg gtcactgtct ctgca 345

<210> 22  
<211> 115  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3G10抗体重链可变区的氨基酸序列

<400> 22

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ala  
115

<210> 23  
<211> 321  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3C4抗体轻链可变区的核苷酸序列

<400> 23

gacatcgta tgtctcagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60

atcacttgca aggcgagtca ggacattcat aactttttta actggttcca gcagaaacca 120

ggaaaatctc caaagaccct gatctttcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggagttt 240

gaagatttgg gaatttattc ttgtctacag tatgatgaga ttccgctcac gttegggtgct 300

gggaccaagc tggagctgag a 321

<210> 24  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

[0017]



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 3C4抗体轻链可变区的氨基酸序列

&lt;400&gt; 24

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

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Asn Phe  
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile  
35 40 45

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

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

Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Ser Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Ile Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg  
100 105

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 351

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 3C4抗体重链可变区的核苷酸序列

&lt;400&gt; 25

gaggtgcagc ttcaggagtc aggacctgac ctggtgaaac cttctcagtc actttcactc 60  
acctgcactg tcaactggctt ctccatcacc agtggttatg gctggcactg gatccggcag 120  
tttccaggaa acaaaactgga gtggatgggc tacataaact acgatgtgca caatgactac 180  
aaccatcttc tcaaaagtgc aatctctatc actcaagaca catccaagaa ccagttcttc 240  
ctgcagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aagcagttac 300  
gacggcttat ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a 351

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 3C4抗体重链可变区的氨基酸序列

&lt;400&gt; 26

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Ile Thr Ser Gly  
20 25 30

Tyr Gly Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp  
35 40 45

[0018]

Met Gly Tyr Ile Asn Tyr Asp Gly His Asn Asp Tyr Asn Pro Ser Leu  
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Gln Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe  
65 70 75 80

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

Ala Ser Ser Tyr Asp Gly Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala  
115

<210> 27  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3D3轻链CDR1的氨基酸序列

<400> 27

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Asn Phe Gln Lys Asn Phe Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 28  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3D3轻链CDR2的氨基酸序列

<400> 28

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 29  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3D3轻链CDR3的氨基酸序列

<400> 29

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 30  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3D3重链CDR1的氨基酸序列

[0019]

<400> 30

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His  
1 5 10

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3D3重链CDR2的氨基酸序列

<400> 31

Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asn Thr Ala  
1 5 10

<210> 32

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3D3重链CDR3的氨基酸序列

<400> 32

Met Gly Tyr Ser Asp Tyr  
1 5

<210> 33

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G10轻链CDR1的氨基酸序列

<400> 33

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

<210> 34

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G10轻链CDR2的氨基酸序列

<400> 34

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
1 5

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G10轻链CDR3的氨基酸序列

<400> 35

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr  
1 5

[0020]

<210> 36  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3G10重链CDR1的氨基酸序列

<400> 36

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Met Asn  
1 5 10

<210> 37  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3G10重链CDR2的氨基酸序列

<400> 37

Asp Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Thr  
1 5 10

<210> 38  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3G10重链CDR3的氨基酸序列

<400> 38

Ala Arg Asp Asp Trp Phe Asp Tyr  
1 5

<210> 39  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3C4轻链CDR1的氨基酸序列

<400> 39

Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Asn Phe Leu Asn  
1 5 10

<210> 40  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3C4轻链CDR2的氨基酸序列

<400> 40

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp  
1 5

<210> 41  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

[0021]

<223> 3C4轻链CDR3的氨基酸序列

<400> 41

Leu Gln Tyr Asp Glu Ile Pro Leu Thr  
1 5

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C4重链CDR1的氨基酸序列

<400> 42

Gly Phe Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Gly Trp His  
1 5 10

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C4重链CDR2的氨基酸序列

<400> 43

Tyr Ile Asn Tyr Asp Gly His Asn Asp  
1 5

<210> 44

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C4重链CDR3的氨基酸序列

<400> 44

Ala Ser Ser Tyr Asp Gly Leu Phe Ala Tyr  
1 5 10

<210> 45

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 用于扩增KAAG1 mRNA序列的引物

<400> 45

gaggggcac aatcacaccg agaa

24

<210> 46

<211> 22

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 用于扩增KAAG1 mRNA序列的引物

<400> 46

ccccaccgcc caccattta gg

22

<210> 47

<211> 26

[0022]

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <212> DNA                                                          |     |
| <213> 人工序列                                                         |     |
| <220>                                                              |     |
| <223> 用于扩增GAPDH基因的引物                                               |     |
| <400> 47                                                           |     |
| tgaaggtcgg agtcaacgga tttagt                                       | 26  |
| <210> 48                                                           |     |
| <211> 24                                                           |     |
| <212> DNA                                                          |     |
| <213> 人工序列                                                         |     |
| <220>                                                              |     |
| <223> 用于扩增GAPDH基因的引物                                               |     |
| <400> 48                                                           |     |
| catgtgggcc atgaggtcca ccac                                         | 24  |
| <210> 49                                                           |     |
| <211> 19                                                           |     |
| <212> DNA                                                          |     |
| <213> 人工序列                                                         |     |
| <220>                                                              |     |
| <223> 用于产生KAAG1-特异性shRNA的19-mer                                    |     |
| <400> 49                                                           |     |
| ggcctccagc cacgtaatt                                               | 19  |
| <210> 50                                                           |     |
| <211> 19                                                           |     |
| <212> DNA                                                          |     |
| <213> 人工序列                                                         |     |
| <220>                                                              |     |
| <223> 用于产生KAAG1-特异性shRNA的19-mer                                    |     |
| <400> 50                                                           |     |
| ggcgtgctg ccgctcatc                                                | 19  |
| <210> 51                                                           |     |
| <211> 4455                                                         |     |
| <212> DNA                                                          |     |
| <213> 人工序列                                                         |     |
| <220>                                                              |     |
| <223> pSilencer 2.0质粒                                              |     |
| <400> 51                                                           |     |
| tcgcgcgttt cggatgatgac ggtgaaaacc tctgacacat gcagctcccg gagacggtea | 60  |
| cagcttgctt gtaagcggat gccgggagca gacaagcccg tcagggcgcg tcagcgggtg  | 120 |
| ttggcgggtg tcggggctgg cttaactatg cggcatcaga gcagattgta ctgagagtgc  | 180 |
| accatatgcg gtgtgaaata ccgcacagat gcgtaaggag aaaataccgc atcaggcgcc  | 240 |
| attcgccatt caggctgcgc aactgttggg aaggcgatc ggtgcgggcc tcttcgctat   | 300 |
| tacgccagct ggcgaaaggg ggatgtgctg caaggcgatt aagttgggta acgccagggt  | 360 |
| tttcccagtc acgacgttgt aaaacgacgg ccagtgccaa gcttttccaa aaaactaccg  | 420 |
| ttgttatagg tgtctcttga acacctataa caacggtagt ggatcccgcg tcctttccac  | 480 |
| aagatatata aaccaagaa atcgaaatac tttaagtta cgtaagcat atgatagtc      | 540 |
| attttaaaac ataattttaa aactgcaaac taccgaagaa attattactt tctacgtcac  | 600 |
| gtatatttga ctaatatctt tgtgtttaca gtcaaattaa ttctaattat ctctctaaca  | 660 |

[0023]

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| gccttgtatc gtatatgcaa atatgaagga atcatgggaa ataggccctc ttcctgcccg   | 720  |
| accttggcgc gcgctcggcg cgcggtcacg ctccgtcacg tgggtcggtt tgcctgcgcg   | 780  |
| tctttccact ggggaattca tgcttctect ccttttagtg agggtaatc tctctctctc    | 840  |
| cctatagtga gtctgattaa ttccttctct tctatagtgt cacctaaatc gttgcaattc   | 900  |
| gtaatcatgt catagctgtt tctgtgtga aattgttate cgctcacaat tccacacaac    | 960  |
| atcagagccg gaagcataaa gtgtaaagcc tggggtgcct aatgagttag ctaactcaca   | 1020 |
| ttaattgcgt tgcgtcact gcccgcttcc cagtcgggaa acctgtcgtg ccagctgcat    | 1080 |
| taatgaatcg gccaacgcgc ggggagaggc ggtttgcgta ttgggcgctc ttccgcttcc   | 1140 |
| tcgctcactg actcgtcgc ctcggtcgtt cggctcgcgc gagcggatc agctcactca     | 1200 |
| aaggcggtaa tacggttate cacagaatca ggggataacg caggaaagaa catgtgagca   | 1260 |
| aaaggccagc aaaaggccag gaaccgtaaa aaggccgcgt tgctggcgtt tttccatagg   | 1320 |
| ctccgcccc ctgacgagca tcacaaaaat cgacgtcaa gtcagaggtag gcgaaacccg    | 1380 |
| acaggactat aaagatacca ggcgtttccc cctggaagct ccctcgtcgc ctctcctgtt   | 1440 |
| ccgacctgc cgttaccgg atacctgtcc gcccttctcc ctccgggaag cgtggcgctt     | 1500 |
| tctcatagct cagctgttag gtatctcagt tcggttagg tcgttcgctc caagctgggc    | 1560 |
| tgtgtgcacg aacccccgt tcagcccgac cgctcgcct tatccggtaa ctatcgtctt     | 1620 |
| gagtccaacc cggtaaagaca cgacttatcg ccaactggcag cagccactgg taacaggatt | 1680 |
| agcagagcga ggtatgtagg cgggtctaca gatttctga agtggtggcc taactacggc    | 1740 |
| tacactagaa gaacagtatt tggatatctgc gctctgtga agccagttac ctccgaaaa    | 1800 |
| agagttggtg gctcttgatc cggcaaaaaa accaccgtg gtagcggtag ttttttgtt     | 1860 |
| tgaacgagc agattacgc cagaaaaaaa ggatctcaag aagatcctt gatctttct       | 1920 |
| acggggtctg acgctcagt gaacgaaaac tcacgttaag ggattttgt catgagatta     | 1980 |
| tcaaaaagga tcttcaccta gatccttta aattaaaaat gaagtttta atcaatctaa     | 2040 |
| agtatatatg agtaaacctg gctgacagt taccaatgct taatcagtga ggcacctatc    | 2100 |
| tcagcgatct gtctatttcg ttcacccata gttgcctgac tcccgcgtg gtagataact    | 2160 |
| acgatacggg agggcttacc atctggcccc agtgctgcaa tgataccgcg agaccacgc    | 2220 |
| tcaccggctc cagatttate agcaataaac cagccagccg gaagggccga gcgcagaagt   | 2280 |
| ggtcctgcaa ctttatccgc ctccatccag tctattaatt gttgccggga agctagagta   | 2340 |
| agtagttgc cagttaatag tttgcgcaac gttgttgcca ttgctacagg catcgtggtg    | 2400 |
| tcacgctcgt cgtttggtat ggcttcattc agctccggtt cccaacgac aaggcgagtt    | 2460 |
| acatgatecc ccatgttggt caaaaagcg gttagctcct tcggtcctcc gatcgttgct    | 2520 |
| agaagtaagt tggccgcagt gttatcactc atggttatgg cagcactgca taattctctt   | 2580 |
| actgtcatgc catccgtaag atgcttttct gtgactggtg agtactcaac caagtcattc   | 2640 |
| tgagaatagt gtatcggcg accgagttgc tcttgcccgc cgtcaatacg ggataatacc    | 2700 |
| gcgccacata gcagaacttt aaaagtgtc atcattggaa aacgtttctc ggggcgaaaa    | 2760 |
| ctctcaagga tcttaccgct gttgagatcc agttcgatgt aacccactcg tgcaccaaac   | 2820 |
| tgatcttcag catcttttac tttcaccagc gtttctgggt gagcaaaaac aggaaggcaa   | 2880 |
| aatgccgcaa aaaagggaat aaggcgaca cggaatgtt gaatactcat actcttcctt     | 2940 |

[0024]

```

tttcaatatt attgaagcat ttatcagggt tattgtctca tgagcggata catatttgaa 3000
tgtatttaga aaaataaaca aataggggtt ccgcgcacat ttccccgaaa agtgccacct 3060
attggtgtgg aaagtcccca ggctccccag caggcagaag tatgcaaagc atgcatctca 3120
attagtacgc aaccagggtg ggaaagtccc caggctcccc agcaggcaga agtatgcaaa 3180
gcatgcatct caattagtca gcaaccatag tccccccct aactccgccc atcccccccc 3240
taactccgcc cagttccgcc cattctccgc cccatggctg actaattttt tttatttatg 3300
cagaggccga ggccgcctcg gcctctgagc tattccagaa gtagtgagga ggcttttttg 3360
gaggcctagg cttttgcaaa aagctagctt gcatgcctgc aggtcggccg ccacgaccgg 3420
tgccgccacc atccccctgac ccacgccctt gacccctcac aaggagacga ccttccatga 3480
ccgagtacaa gccccagggtg cgcctcgcca cccgcgacga cgtcccccg gccgtacgca 3540
ccctcgccgc cgcgttcgcc gactaccccg ccacgcgcca caccgtcgac cgggaccgcc 3600
acatcgagcg ggtcaccgag ctgcaagaac tcttctctac gcgcgtcggg ctcgacatcg 3660
gcaagggtgtg ggtcgcggac gacggcgccg cgggtggcgt ctggaccacg ccggagagcg 3720
tcgaagcggg ggcggtgttc gccgagatcg gcccgccat ggccgagttg agcggttccc 3780
ggctggccgc gcagcaacag atggaaggcc tcttggcgcc gcaccggccc aaggagcccc 3840
cgtggttctt ggccaccgtc ggctctctgc ccgaccacca gggcaagggt ctgggcagcg 3900
ccgtcgtgct ccccgagtg gagcgcccg agcgcgccgg ggtgcccgcc ttcctggaga 3960
cctccgcgcc ccgcaacctc cccttctacg agcggctcgg cttcacgtc accgccgacg 4020
tcgaggtgcc cgaaggaccg cgcacctggt gcatgaccg caagcccgggt gcctgacgcc 4080
cgccccacga cccgcagcgc ccgaccgaaa ggagcgcacg accccatggc tccgaccgaa 4140
gccacccggg gcggccccgc cgacccccga cccgcccccg agggccaccg actctagagg 4200
atcataatca gccataccac attttagtag gttttacttg ctttaaaaaa cctcccacac 4260
ctccccctga acctgaaaca taaatgaat gcaattgttg ttgttaactt gtttattgca 4320
gcttataatg gttacaaata aagcaatagc atcacaatt tcacaaataa agcatttttt 4380
tcaactgaat ctaagaaacc attattatca tgacattaac ctataaaaat aggcgtatca 4440
cgaggccctt tcgtc 4455

```

<210> 52  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 含BamHI位点以扩增KAAG1 cDNA的正向引物

<400> 52  
 gtaagcggat ccatggatga cgacgcggcg ccc 33

<210> 53  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 含HindIII位点以扩增KAAG1 cDNA的反向引物

<400> 53  
 gtaagcaagc ttcttctctt tcacctgtgg att 33

[0025]



<210> 54  
 <211> 5138  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> pYD5 载体

<400> 54  
 gtacatttat attggctcat gtccaatatg accgcatgt tgacattgat tattgactag 60  
 ttattaatag taatcaatta cggggtcatt agttcatagc ccatatatgg agttccgct 120  
 tacataactt acggtaaatg gcccgcttg ctgaccgcc aacgaccccc gccattgac 180  
 gtcaataatg acgtatgttc ccatagtaac gccaataggg actttccatt gacgtcaatg 240  
 ggtggagtat ttacggtaaa ctgcccactt ggccagtacat caagtgtatc atatgccaag 300  
 tccgccccct attgacgtca atgacggtaa atggcccgcc tggcattatg cccagtacat 360  
 gaccttacgg gactttccta cttggcagta catctacgta ttagtcatcg ctattaccat 420  
 ggtgatgcgg ttttggcagt acaccaatgg gcgtggatag cggtttgact cagggggatt 480  
 tccaagtctc caccacattg acgtcaatgg gagtttgtt tggcaccaaa atcaacggga 540  
 ctttccaaaa tgtcgttaata accccgcccc gttgacgcaa atggcggtga ggcgtgtacg 600  
 gtgggaggtc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgt cagatcctca ctctcttccg 660  
 catcgctgtc tgcgagggcc agctgttggg ctgcggttg aggacaaact ctctcggtc 720  
 tttccagtac tcttggatcg gaaaccgctc ggccctcgaa cggtactcgg ccaccgagg 780  
 acctgagcca gtccgcatcg accgcatcgg aaaacctctc gagaaaggcg tctaaccagt 840  
 cacagtgcga agtaggctg agcaccgtgg cggcgccag cgggtggcgg tcggggttgt 900  
 ttctggcgga ggtgtctgt atgatgaat taaagtaggc ggtcttgagc cggcggtg 960  
 tcgaggtgag gtgtggcagg cttgagatcc agctgttggg gtgagtactc cctctcaaaa 1020  
 gcgggcatga ctctgcgct aagattgtca gtttccaaaa acgaggagga ttgatattc 1080  
 acctggcccc atctggccat acaattgagt gacaatgaca tccactttgc cttctctcc 1140  
 acagggtgcc actcccaggt ccaagtttgc cgccaccatg gagacagaca cactcctgt 1200  
 atgggtactg ctgctctggg ttccaggttc cactggcgcc ggatcaactc acacatgcc 1260  
 accgtgccc aacactgaac tcttggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaac 1320  
 caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtg tggacgtgag 1380  
 ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc 1440  
 caagacaaag ccgcgaggag agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgttca gcgtcctac 1500  
 cgicctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc 1560  
 cctccagcc cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca 1620  
 ggtgtacacc ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gctgacctg 1680  
 cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgcgtggag tgggagagca atggcgagcc 1740  
 ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gttggactcc gacggtcct tcttctctta 1800  
 cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgtccgt 1860  
 gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctcccgga 1920  
 agctagcgga gccggaagca caaccgaaaa cctgtatttt caggcggtat ccgaattcaa 1980

[0026]

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| gcttgatata tgateccccg acctcgacct ctggctaata aaggaaattt attttcattg   | 2040 |
| caatagtgtg ttggaatttt ttgtgtctct cactcggaag gacatatggg agggcaaatc   | 2100 |
| atttggtega gatccctcgg agatctctag cttagagcccc gccgccggac gaactaaacc  | 2160 |
| tgactacggc atctctgccc ctctctcgcg gggcagtgca tgtaatccct tcagttggtt   | 2220 |
| ggtacaactt gccaaactgaa ccctaaacgg gtagcatatg ctccccgggt agtagtatat  | 2280 |
| actatccaga ctaaccctaa ttcaatagca tatgttacct aacgggaagc atatgctatc   | 2340 |
| gaattagggt tagtaaaagg gtccctaagga acagcgatgt aggtgggcgg gccaaagatag | 2400 |
| gggcgcgatt gctgcgatct ggaggacaaa ttacacacac ttgcgcctga gcgccaagca   | 2460 |
| cagggttggt ggtcctcata ttacagaggt cgtcgagagc acggtgggct aatgttgcca   | 2520 |
| tgggtagcat atactacca aatatctgga tagcatatgc tatectaate tatatctggg    | 2580 |
| tagcataggc tatectaate tatatctggg tagcatatgc tatectaate tatatctggg   | 2640 |
| tagtatatgc tatectaatt tatatctggg tagcataggc tatectaate tatatctggg   | 2700 |
| tagcatatgc tatectaate tatatctggg tagtatatgc tatectaate tgtatccggg   | 2760 |
| tagcatatgc tatectaata gagattaggg tagtatatgc tatectaatt tatatctggg   | 2820 |
| tagcatatac tacccaaata tctggatagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagc   | 2880 |
| atatgctatc ctaatctata tctgggtagc ataggctatc ctaatctata tctgggtagc   | 2940 |
| atatgctatc ctaatctata tctgggtagt atatgctatc ctaatttata tctgggtagc   | 3000 |
| ataggctatc ctaatctata tctgggtagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagt   | 3060 |
| atatgctatc ctaatctgta tccgggtagc atatgctatc ctcacgatga taagctgtca   | 3120 |
| aacatgagaa ttaattcttg aagacgaaag ggcctcgtga tacgcctatt tttataggtt   | 3180 |
| aatgtcatga taataatggt ttcttagacg tcaggtggca cttttcgggg aaatgtgcgc   | 3240 |
| ggaaccctta ttgttttatt ttctaaata cattcaaata tgtatccgct catgagacaa    | 3300 |
| taacctgat aaatgcttca ataatttga aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc     | 3360 |
| cgtgtcgcgc ttattccctt ttttgcggca ttttgccttc ctgtttttgc tcaccagaa    | 3420 |
| acgctgggtga aagtaaaaga tgctgaagat cagttgggtg cagcagtggtt ttacatcgaa | 3480 |
| ctggatctca acagcggtaa gatccttgag agttttcgcc ccgaagaacg ttttccaatg   | 3540 |
| atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc gcggtattat cccgtgttga cgccgggcaa   | 3600 |
| gagcaactcg gtcgcgcgat acactattct cagaatgact tggttgagta ctcaccagtc   | 3660 |
| acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc   | 3720 |
| atgagtgata acactgcggc caacttactt ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta   | 3780 |
| accgcttttt tgcacaacat gggggatcat gtaactcgcc ttgategttg ggaaccggag   | 3840 |
| ctgaatgaag ccataccaaa cgacgagcgt gacaccacga tgccctgcagc aatggcaaca  | 3900 |
| acgttgcgca aactattaac tggcgaacta ctactctag ctccccggca acaattaata    | 3960 |
| gactggatgg aggcggataa agttgcagga ccacttctgc gctcggccct tccggctggc   | 4020 |
| tggtttattg ctgataaatc tggagccggt gagcgtgggt ctgcggtat cattgcagca    | 4080 |
| ctggggccag atggtaagcc ctccccgctc gtagttatct acacgacggg gagtccaggca  | 4140 |
| actatggatg aacgaaatag acagatcgt gagataggtg cctcactgat taagcattgg    | 4200 |
| taactgtcag accaagttta ctcatatata ctttagattg atttaaaact tcatttttaa   | 4260 |

[0027]

```

tttaaaagga tctaggtgaa gatccctttt gataatctca tgaccaaagt cccttaacgt 4320
gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat 4380
cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg caaacaacaaa aaccaccgct accagcggtg 4440
gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact ctttttccga aggttaactgg cttcagcaga 4500
gcgcagatac caaatactgt ccttctagtg tagccgtagt taggccacca cttcaagaac 4560
tctgtagcac cgctacata cctcgctctg ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt 4620
ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag 4680
cggtcgggct gaacgggggg ttctgtcaca cagcccagct tggagcgaac gacctacac 4740
gaactgagat acctacacgc tgagcattga gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaag 4800
gcggacaggt atccggttaag cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca 4860
gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct gtcgggttcc gccacctctg acttgagcgt 4920
cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcg agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc 4980
tttttacggt tcctggcctt ttctggcct tttgtcaca tgttctttcc tgcgttatcc 5040
cctgattctg tggataaccg tattaccgcc ttgagttag ctgataccgc tcgccgcagc 5100
cgaacgaccg agcgacgcga gtcagttagc gaggaagc 5138

```

<210> 55  
 <211> 36  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 用于产生融合Fc的KAAG1片段的引物

<400> 55  
 gtaagcaagc ttaggccgct gggacagcgg aggtgc 36

<210> 56  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 用于产生融合Fc的KAAG1片段的引物

<400> 56  
 gtaagcaagc ttggcagcag cgccaggtcc agc 33

<210> 57  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> OGS1773引物

<400> 57  
 gtaagcagcg ctgtggctgc accatctgtc ttc 33

<210> 58  
 <211> 35  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> OGS1774引物

[0028]

<400> 58  
gtaagcgcta gcctaacaact ctccctgtt gaagc 35

<210> 59  
<211> 321  
<212> DNA  
<213> 智人

<400> 59  
gctgtggctg caccatctgt ettcattctt cgcctatctg atgagcagtt gaaatctgga 60  
actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120  
aagggtgata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180  
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240  
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcctgt cacaaagagc 300  
ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 60  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> 智人

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

<210> 61  
<211> 6385  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> pTTVK1 表达质粒

<400> 61  
cttgagcccg cggatggctg aggtgaggtg tggcaggctt gagatccagc tgttggggtg 60  
agtactccct ctcaaaagcg ggcattactt ctgcgctaag attgtcagtt tccaaaaacg 120  
aggaggattt gatattcacc tggcccgatc tggccataca cttgagtgac aatgacatcc 180  
actttgcctt tctctccaca ggtgtccact cccaggtcca agtttaaacg gatctctagc 240  
gaattcatga actttctgct gtcttgggtg cattggagcc ttgccttgct gctctacctc 300

[0029]

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| caccatgcca agtgggtccca ggcttgagac ggagcttaca gcgctgtggc tgcaccatct | 360  |
| gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc  | 420  |
| ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtga taacgccctc  | 480  |
| caatcgggtg actcccagga gagtgtcaca gaggcagaca gcaaggacag cacctacagc  | 540  |
| ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc  | 600  |
| gaagtcaccc atcagggcct gagctcggcc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt  | 660  |
| tagggtaccg cggccgcttc gaatgagatc ccccgacctc gacctctggc taataaagga  | 720  |
| aatttatttt cattgcaata gtgtgttga atttttgtg tctctcactc ggaaggacat    | 780  |
| atgggagggc aaatcatttg gtcgagatcc ctcggagatc tctagctaga gccccgccgc  | 840  |
| cggacgaact aaacctgact acggcatctc tgccccctct tcgcggggca gtgcatgtaa  | 900  |
| tcccttcagt tggttggtac aacttgccaa ctgggccctg ttccacatgt gacacggggg  | 960  |
| gggaccaaac acaaaggggt tctctgactg tagttgacat ccttataaat ggatgtgcac  | 1020 |
| atttgcaac actgagtggc ttctatcctg gaggcagactt tgcagtctgt ggaactgcaac | 1080 |
| acaacattgc ctttatgtgt aactcttggc tgaagctctt acaccaatgc tgggggacat  | 1140 |
| gtacctccca ggggccagg aagactacgg gaggctacac caacgtcaat cagaggggcc   | 1200 |
| tgtgtagcta ccgataagcg gacctcaag agggcattag caatagtgtt tataaggccc   | 1260 |
| ccttgtaac ctaaacggg tagcatatgc ttccgggta gtagtatata ctatccagac     | 1320 |
| taacccta at tcaatgcat atgttaccca acgggaagca tatgctatcg aattagggtt  | 1380 |
| agtaaaaggg tccaaaggaa cagcgatata tcccaccca tgagctgtca cggttttatt   | 1440 |
| tacatggggt caggattcca cgagggtagt gaaccatttt agtcacaagg gcagtggctg  | 1500 |
| aagatcaagg agcgggcagt gaactctctt gaattctcgc ctgcttcttc attctccttc  | 1560 |
| gtttagctaa tagaataact gctgagttgt gaacagtaag gtgtatgtga ggtgctcgaa  | 1620 |
| aacaaggttt caggtgacgc ccccagaata aaatttgac ggggggttca gtggtggcat   | 1680 |
| tgtgctatga caccaatata accctcaca accccttggg caataaatac tagttagga    | 1740 |
| atgaaacatt ctgaatatct ttaacaatag aaatccatgg ggtggggaca agccgtaaag  | 1800 |
| actggatgtc catctcacac gaatttatgg ctatgggcaa cacataatcc tagtgcaata  | 1860 |
| tgatactggg gttattaaga tgtgtcccag gcagggacca agacaggta accatgttgt   | 1920 |
| tacactctat ttgtaacaag gggaaagaga gtggacgccc acagcagcgg actccactgg  | 1980 |
| ttgtctctaa caccgccga aattaaacgg ggctccacgc caatggggcc cataaaca     | 2040 |
| gacaagtggc cactcttttt ttgaaattg tggagtgggg gcacgcgtca gccccacac    | 2100 |
| gcgcacctgc ggttttgac tgtaaaataa ggtgtgaata acttggtga ttgtaacccc    | 2160 |
| gctaaccact gcggtcaaac cacttgccca caaaaccact aatggcacc cggggaatac   | 2220 |
| ctgcataagt aggtgggcgg gccaaagatg gggcgcgatt gctgcgatct ggaggacaaa  | 2280 |
| ttacacacac ttgcgcctga gcgccaagca cagggttgtt ggtcctcata ttcacagggt  | 2340 |
| cgctgagagc acggtgggct aatgttgcca tgggtagcat atactacca aatatctgga   | 2400 |
| tagcatatgc taccctaate tatatctggg tagcatagcc taccctaate tatatctggg  | 2460 |
| tagcatatgc taccctaate tatatctggg tagtatatgc taccctaate tatatctggg  | 2520 |
| tagcatagcc taccctaate tatatctggg tagcatatgc taccctaate tatatctggg  | 2580 |

[0030]

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| tagtatatgc tatectaate tgtatccggg tagcatatgc tatectaata gagattaggg   | 2640 |
| tagtatatgc tatectaatt tataatctggg tagcatatac taccctaaata tctggatagc | 2700 |
| atatgctatc ctaattctata tctgggtagc atatgctatc ctaattctata tctgggtagc | 2760 |
| ataggctatc ctaattctata tctgggtagc atatgctatc ctaattctata tctgggtagt | 2820 |
| atatgctatc ctaatttata tctgggtagc ataggctatc ctaattctata tctgggtagc  | 2880 |
| atatgctatc ctaattctata tctgggtagt atatgctatc ctaattctgta tccgggtagc | 2940 |
| atatgctatc ctcacgatga taagctgtca aacatgagaa ttaattcttg aagacgaaag   | 3000 |
| ggcctcgtga tacgcctatt tttataggtt aatgtcatga taataatggt ttcttagacg   | 3060 |
| tcagggtggca cttttcgggg aaatgtgcgc ggaaccccta tttgtttatt tttctaaata  | 3120 |
| cattcaata tgtatccgct catgagacaa taaccctgat aaatgcttca ataatttga     | 3180 |
| aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc cgtgtcggcc ttattccctt ttttgcggca   | 3240 |
| ttttgccttc ctgtttttgc tcaccagaa acgctgtgta aagtaaaaga tgcgaagat     | 3300 |
| cagttgggtg cagcagtggt ttacatcgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag   | 3360 |
| agttttcgcc ccgaagaacg ttttccaatg atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc   | 3420 |
| gcggtattat cccgtgttga cgcgggcaa gagcaactcg gtcgcccga acactattct     | 3480 |
| cagaatgact tgggtgagta ctcaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca   | 3540 |
| gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc atgagtata aactgtcggc caacttactt    | 3600 |
| ctgacaacga tgggaggacc gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat gggggatcat   | 3660 |
| gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag ccataccaaa cgacgagcgt   | 3720 |
| gacaccacga tgctgcagc aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaacta    | 3780 |
| cttactctag cttcccgga acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga    | 3840 |
| ccacttctgc gctcggccct tccggctggtc tggttttatt ctgataaact tggagccggt  | 3900 |
| gagcgtgggt ctcgcggtat cattgcagca ctggggccag atggtaagcc ctcctgtatc   | 3960 |
| gtagttatct acacgacggg gactcaggca actatggatg aacgaaatag acagatcgct   | 4020 |
| gagataggtg cctcactgat taagcatttg taactgtcag accaagtta ctcatatata    | 4080 |
| ctttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt   | 4140 |
| gataatctca tgacaaaat cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc    | 4200 |
| gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat ctttttttgc tgcgcgtaat ctgctgcttg   | 4260 |
| caaacaaaaa aaccaccgct accagcgggt gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact   | 4320 |
| ctttttccga aggttaactgg cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ctttctagt   | 4380 |
| tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtacac gcctacata cctcgctctg     | 4440 |
| ctaactctgt taccagtggc tctgtccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttgac    | 4500 |
| tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cgtcggggt gaacgggggg ttctgtcaca    | 4560 |
| cagcccagct tggagcgaac gacctacac gaactgagat acctacagcg tgagcattga    | 4620 |
| gaaagcgcca cgcttccga agggagaaag gggacaggt atccggttaag cggcagggtc    | 4680 |
| ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca ggggaaacg cctggtatct ttatagtcct    | 4740 |
| gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgattttgt gatgctcgtc agggggcg      | 4800 |
| agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacgtt tctggcctt ttgctggcct    | 4860 |

[0031]

```

tttgtcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc 4920
ttttagtgag ctgataaccg tcgccgcagc cgaacgaccg agcgagcga gtcagtgagc 4980
gaggaagcgg aagagcgcgc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat 5040
taatgcagct ggcacgacag gtttcccac tggaaagcgg gcagtgcgca caacgaatt 5100
aatgtgagtt agctcactca ttaggcaccc caggttttac acittatgct tccggctcgt 5160
atgttgtgtg gaattgtgag cggataacaa ttccacacag gaaacageta tgaccatgat 5220
tacgccaagc tctagctaga ggtcgaccaa ttctcatggt tgacagctta tcatcgaga 5280
tccgggcaac gttgttgcac tgcgcagcgc gcagaactgg taggtatggc agatctatac 5340
attgaatcaa tattggcaat tagccatatt agtcattggt tatatagcat aaatcaatat 5400
tggtatttgg ccattgcata cgttgatctt atatacata atgtacattt atattggctc 5460
atgtccaata tgaccgccat gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat 5520
tacggggtea ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa 5580
tggcccgctt ggctgaccgc ccaacgaccc ccgccattg acgtcaataa tgacgtatgt 5640
tcccatagta acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacgta 5700
aactgcccac ttggcagtac atcaagtga tcatatgcca agtccgcccc ctattgacgt 5760
caatgacggt aaatggcccg cctggcatta tgcccaglac atgaccttac gggactttcc 5820
tacttggcag tacatctacg tattatgcat cgctattacc atggtgatgc ggttttggca 5880
gtacaccaat gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat 5940
tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg gactttcaa aatgtcgtaa 6000
taacccegcc ccgttgacgc aaatggcggg taggcgtgta cgggtggagg tctatataag 6060
cagagctcgt ttagtgaacc gtcagatcct cactctcttc cgcacgcgtg tctgcgaggg 6120
ccagctgttg ggctcgcggt tgaggacaaa ctcttcgcgg tctttccagt actcttggat 6180
cggaaacccg tcggcctccg aacggtactc cgccaccgag ggacctgagc gagtccgcat 6240
cgaccggatc ggaanaacctc tcgagaaagg cgtctaacca gtcacagtcg caaggtaggc 6300
tgagcaccgt ggcggggcgc agcgggtggc ggtcgggggt gtttctggcg gaggtgctgc 6360
tgatgatgta attaaagtag gcggt 6385

```

<210> 62  
 <211> 43  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 特异于3D3抗体的轻链可变区的引物

<400> 62  
 atgccaaagt gtcccaggt gacattgtga tgaccagtc tcc 43

<210> 63  
 <211> 43  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 特异于3G10抗体的轻链可变区的引物

<400> 63  
 atgccaaagt gtcccaggt gatgtttga tgaccnaac tcc 43

[0032]

|       |                                                                   |     |
|-------|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <210> | 64                                                                |     |
| <211> | 43                                                                |     |
| <212> | DNA                                                               |     |
| <213> | 人工序列                                                              |     |
| <220> |                                                                   |     |
| <223> | 特异于3C4抗体的轻链可变区的引物                                                 |     |
| <400> | 64                                                                |     |
|       | atgccaaagtg gtcccaggct gacatcgta tgtctcagtc tcc                   | 43  |
| <210> | 65                                                                |     |
| <211> | 32                                                                |     |
| <212> | DNA                                                               |     |
| <213> | 人工序列                                                              |     |
| <220> |                                                                   |     |
| <223> | 用于扩增3D3, 3G10和3C4抗体轻链的反向引物                                        |     |
| <400> | 65                                                                |     |
|       | gggaagatga agacagatgg tgcagccaca gc                               | 32  |
| <210> | 66                                                                |     |
| <211> | 50                                                                |     |
| <212> | DNA                                                               |     |
| <213> | 人工序列                                                              |     |
| <220> |                                                                   |     |
| <223> | OGS1769引物                                                         |     |
| <400> | 66                                                                |     |
|       | gtaagcgcta gcgcctcaac gaagggccca tctgtctttc ccttggtccc            | 50  |
| <210> | 67                                                                |     |
| <211> | 37                                                                |     |
| <212> | DNA                                                               |     |
| <213> | 人工序列                                                              |     |
| <220> |                                                                   |     |
| <223> | OGS1770引物                                                         |     |
| <400> | 67                                                                |     |
|       | gtaagcgaat tcacaagatt tgggtcaac tttcttg                           | 37  |
| <210> | 68                                                                |     |
| <211> | 309                                                               |     |
| <212> | DNA                                                               |     |
| <213> | 智人                                                                |     |
| <400> | 68                                                                |     |
|       | gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg | 60  |
|       | ggcacagcag ccttgggtg cctgttcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg  | 120 |
|       | tggaactcag gcgcctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca  | 180 |
|       | ggactctact ccctcagcag cgtgtgtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc | 240 |
|       | tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc | 300 |
|       | aaatcttgt                                                         | 309 |
| <210> | 69                                                                |     |
| <211> | 103                                                               |     |
| <212> | PRT                                                               |     |
| <213> | 智人                                                                |     |
| <400> | 69                                                                |     |

[0033]



Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys  
100

<210> 70  
<211> 5379  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> pYD15质粒

<400> 70  
cttgagccgg cggatggtcg aggtgaggtg tggcaggtt gagatccagc tgttggggtg 60  
agtactccct ctcaaaagcg ggcattactt ctgcgctaag attgtcagtt tccaaaaacg 120  
aggaggattt gatattcacc tggcccgatc tggccataca cttgagtgac aatgacatcc 180  
actttgcctt tctctccaca ggtgtccact cccaggtcca agtttgccgc caccatggag 240  
acagacacac tctgtctatg ggtactgctg ctctgggttc caggttccac tggcggagac 300  
ggagcttacg ggcccatctg tctttccctt ggccccctcc tccaagagca cctctggggg 360  
cacagcgccc ctgggtgcc tggtaagga ctacttcccc gaaccggtga cgggtgctgt 420  
gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccctcccc gctgtcctac agtcctcagg 480  
actctactcc ctccagcgcg tggtagacct gccctccagc agcttgggca cccagacctt 540  
catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa 600  
atcttgtgaa ttcaactaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tggggggacc 660  
gtcagctctt ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga 720  
ggtcacatgc gtgggtgtgg acgtgagcca cgaagacctt gaggtcaagt tcaactggta 780  
cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag 840  
cacgtacctg gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag gactgggtga atggcaagga 900  
gtacaagtgc aaggtctcca acaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa 960  
agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct 1020  
gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatecca gcgacatgc 1080  
cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccggtgt 1140  
ggactccgac ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca 1200

[0034]

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca   | 1260 |
| gaagagcctc tccctgtctc cgggaaatg atccccgac ctgacctct ggctaataaa      | 1320 |
| ggaaatttat ttctattgca atagtgtgtt ggaatttttt gtgtctctca ctcggaagga   | 1380 |
| catatgggag ggcaaatcat ttggtcgaga tccctcggag atctctagct agagccccgc   | 1440 |
| cgcgggacga actaaacctg actacggcat ctctgccctt tcttcgctgg gcagtgcagt   | 1500 |
| taatcccttc agttgggttg tacaacttgc caactgaacc ctaaacgggt agcatatgct   | 1560 |
| tcccggttag tagtatatac tatccagact aacctaat caatagcata tgttacccaa     | 1620 |
| cgggaagcat atgctatcga attagggtta gtaaaagggt cctaaggaa agcgatgtag    | 1680 |
| gtggcgggc caagataggg gcgcgattgc tgcgatctgg aggacaaatt acacacactt    | 1740 |
| gcgcctgagc gccaaagcaca gggttgttgg tctcatatt cagaggtcg ctgagagcac    | 1800 |
| ggtgggctaa tgttgccatg ggtagcatat actacccaaa tatctggata gcatatgcta   | 1860 |
| tcctaatacta tatctgggta gcataggcta tcctaatacta tatctgggta gcatatgcta | 1920 |
| tcctaatacta tatctgggta gtatatgcta tcctaattta tatctgggta gcataggcta  | 1980 |
| tcctaatacta tatctgggta gcatatgcta tcctaatacta tatctgggta gtatatgcta | 2040 |
| tcctaatactg tatccgggta gcatatgcta tcctaatacta gattagggta gtatatgcta | 2100 |
| tcctaattta tatctgggta gcatatacta ccaaatatc tggatagcat atgctatcct    | 2160 |
| aatctatatac tgggtagcat atgctatcct aatctatatac tgggtagcat aggctatcct | 2220 |
| aatctatatac tgggtagcat atgctatcct aatctatatac tgggtagcat atgctatcct | 2280 |
| aatttatatac tgggtagcat aggctatcct aatctatatac tgggtagcat atgctatcct | 2340 |
| aatctatatac tgggtagcat atgctatcct aatctatatac tgggtagcat atgctatcct | 2400 |
| cacgatgata agctgtcaaa catgagaatt aattcttgaa gacgaaagg cctcgtgata    | 2460 |
| cgcctatttt tatagggtta tgcctatgata ataattggtt cttagacgtc aggtggcact  | 2520 |
| tttcggggaa atgtgcggg aaccttatt tttttattt tctaaataca ttcaaatac       | 2580 |
| tatccgctca tgagacaata acctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt    | 2640 |
| atgagtattc aacatttccg tgcgcctt attccctttt ttgcggcatt ttgccttct      | 2700 |
| gtttttgctc acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca   | 2760 |
| cgagtgggtt acatcgaact gcatctcaac agcggtaaga tccttgagag ttttcgcccc   | 2820 |
| gaagaacgtt ttccaatgat gagcactttt aaagttctgc tatgtggcgc ggtattatec   | 2880 |
| cgtgttgacg ccgggcaaga gcaactcgg cgcgcatac actattctca gaatgacttg     | 2940 |
| gttgagtact caccagtcac agaaaagcat ctacggatg gcatgacagt aagagaatta    | 3000 |
| tgcagtctg ccataacctat gagtgataac actgcggcca acttacttct gacaacgac    | 3060 |
| ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactgcctt    | 3120 |
| gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaacg acgagcgtga caccacgatg   | 3180 |
| cctgcagcaa tggcaacaac gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct   | 3240 |
| tcccgcaac aattaataga ctggatggag gcggataaag ttgcaggacc acttctgcgc    | 3300 |
| tgcgccttc cggctggctg gtttatgtct gataaatctg gagccggatg gcgtgggtct    | 3360 |
| cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat ggtaagcct cccgtatcgt agtatctac     | 3420 |
| acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaaatagac agatcgtga gataggtgcc    | 3480 |

[0035]

```

tcactgatta agcattggta actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat 3540
ttaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tcctttttga taatctcatg 3600
acaaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgat agaaaagatc 3660
aaaggatctt cttgagatcc ttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa 3720
ccaccgctac cagcgggtgt ttgtttgccc gatcaagagc taccaactct ttttccgaag 3780
gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgtcc ttctagtgtg gccgtagtta 3840
ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta 3900
ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg gggttgactc aagacgatat 3960
ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acggggggtt cgtgcacaca gccagcttg 4020
gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agcattgaga aagcgcacg 4080
cttccccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccgtaagcg gcagggtcgg aacaggagag 4140
cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggatatctt atagtcctgt cgggtttcgc 4200
cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa 4260
aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg 4320
ttctttcctg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagttagct 4380
gataccgctc gccgcagccc aacgaccgag cgcagcaggt cagttagcga ggaagcgtac 4440
atttatattg gctcatgtcc aatatgaccg ccatgttgac attgattatt gactagttat 4500
taatagtaat caattacggg gtcattagtt catagcccat atatggagtt ccgcgttaca 4560
taacttacgg taaatggccc gcctggctga ccgcccaacg acccccgcgc attgacgtca 4620
ataatgacgt atgttcccat agtaacgcca atagggactt tccattgacg tcaatgggtg 4680
gagtatttac ggtaaaactgc ccaattggca gtacatcaag tgtatcatat gccaaagtcg 4740
ccccctattg acgtcaatga cggtaaatgg cccgcctggc attatgccca gtacatgacc 4800
ttacgggact ttctacttg gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat taccatggtg 4860
atgcggtttt ggagtagcac caatgggctg ggatagcgtt ttgactcacg gggatttcca 4920
agtctccacc ccattgacgt caatgggagt ttgttttggc accaaaatca acgggacttt 4980
ccaaaatgtc gtaataaccc cgccccgttg acgcaaatgg gcggtaggcg tgtacgggtg 5040
gaggtctata taagcagagc tcgttttagt aaccgtcaga tcctcactct ctccgcac 5100
gctgtctgcg agggccagct gttgggctcg cggttgagga caaactcttc gcggtctttc 5160
cagtactctt ggatcggaac ccgctcgccc tccgaacggt actccgccac cgagggaact 5220
gagcgagtcc gcatcgaccg gatcggaaaa cctctcgaga aaggcgtcta accagtcaca 5280
gtcgcaaggt aggctgagca ccgtggcggg cggcagcggg tggcggtcgg ggttgtttct 5340
ggcggagggt ctgctgatga tgtaattaaa gtaggcggt 5379

```

<210> 71  
 <211> 43  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 特异于3D3和3G10抗体的重链可变区的引物

<400> 71  
 gggttccagg ttccactggc gaggttcagc tgcagcagtc tgt 43

[0036]

<210> 72  
<211> 43  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 特异于3C4抗体的重链可变区的引物

<400> 72  
gggttcagg ttccactggc gaggtgcagc ttcaggagtc agg 43

<210> 73  
<211> 38  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 用于扩增3D3, 3G10 和 3C4抗体重链的反向引物

<400> 73  
ggggccaggg gaaagacaga tgggcccttc gttgaggc 38

<210> 74  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 轻链CDR1共有区版本1

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa是碱性氨基酸

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa是碱性氨基酸

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa是His, Tyr或Asn

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (9)..(9)  
<223> Xaa是Ser, Thr, Asn或Arg

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (10)..(10)  
<223> Xaa无, Ser或Asn

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (11)..(11)  
<223> Xaa是Asp, Phe或Asn

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (12)..(12)  
<223> Xaa是Gly或Gln

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (13)..(13)  
<223> Xaa是Lys, Leu或Asn

<220>

[0037]

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Xaa是Thr或Asn  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Xaa是芳族氨基酸  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Xaa是Ala, Asn, Glu或Tyr  
  
 <400> 74  
 Xaa Ser Ser Xaa Ser Leu Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu  
 1 5 10 15

Xaa

<210> 75  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 轻链CDR1共有区版本2

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa是疏水性氨基酸

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa是Gly或His

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa是Thr, Asn或Arg

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa是Phe, Tyr或Ala

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa是疏水性氨基酸

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Xaa是Asn或Ala

<400> 75  
 Lys Ala Ser Gln Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10

<210> 76  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 轻链CDR2共有区版本1

[0038]

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa是Ala或Gly

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa是Arg或Thr

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa是Glu, Lys或Ala

<400> 76  
Phe Xaa Ser Thr Xaa Xaa Ser  
1 5

<210> 77  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 轻链CDR2共有区版本2

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa是Leu或Lys

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa是碱性氨基酸

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa是Leu或Arg

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa是Asp或Phe

<400> 77  
Xaa Val Ser Xaa Xaa Xaa Ser  
1 5

<210> 78  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 轻链CDR2共有区版本3

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa是碱性氨基酸

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa是Asp或Ala

[0039]

<400> 78

Xaa Ala Asn Arg Leu Val Xaa  
1 5

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链CDR3共有区版本1

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa是Gln或Leu

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa是芳族氨基酸

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa是Asp, Phe或Tyr

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa是Glu, Ala, Asn或Ser

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa是Ile, Phe或Thr

<400> 79

Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Leu Thr  
1 5

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链CDR3共有区版本2

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa是芳族氨基酸

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa是Asn或Ser

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa是Ile或Thr

<400> 80

Gln Gln His Xaa Xaa Xaa Pro Leu Thr  
1 5

[0040]

<210> 81  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 轻链CDR3共有区版本3

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa是芳族氨基酸

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa是中性亲水性氨基酸

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa是Phe或Val

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa是Arg或Leu

<400> 81  
 Xaa Gln Gly Xaa His Xaa Pro Xaa Thr  
 1 5

<210> 82  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 重链CDR1共有区

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa是Thr, Ile或Lys

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa是中性亲水性氨基酸

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa是酸性氨基酸

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa是Glu, Asn或Asp

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa是疏水性氨基酸

<400> 82  
 Gly Tyr Xaa Phe Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa His  
 1 5 10

[0041]



<210> 83  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 重链CDR2共有区版本1

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa是Val或Gly

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa是疏水性氨基酸

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa是Ala, Gly或Glu

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa是Arg, Gly, Asp, Ala, Ser, Asn或Val

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (10)..(10)  
<223> Xaa是疏水性氨基酸

<400> 83

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Xaa | Asp | Pro | Xaa | Thr | Gly | Xaa | Thr | Xaa |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |

<210> 84  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 重链CDR2共有区版本2

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa是疏水性氨基酸

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa是Ala, Glu或Gly

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa是Arg, Gly, Ala, Ser, Asn, Val或Asp

<400> 84

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Xaa | Asp | Pro | Xaa | Thr | Gly | Xaa | Thr | Ala |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |

<210> 85  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

[0042]

<223> 重链CDR2共有区版本3

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa是Ser或Asn

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa是芳族氨基酸

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa是Asp, Glu或Asn

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa是Asp或His

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa是Tyr, Ser或Asn

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (9)..(9)  
<223> Xaa是Asp, Glu或Asn

<400> 85

Tyr Ile Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa  
1 5

<210> 86  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 重链CDR2共有区版本4

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa是Asn或Tyr

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa是Glu, Asp或Asn

<400> 86

Xaa Ile Asn Pro Tyr Asn Xaa Val Thr Glu  
1 5 10

<210> 87  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 重链CDR2共有区版本5

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)

[0043]

<223> Xaa是Asn或Tyr

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是Gly或Thr

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa是Ile或Thr

<400> 87

Asp Ile Asn Pro Xaa Tyr Gly Xaa Xaa Thr  
1 5 10

<210> 88

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重链CDR3共有区版本1

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa是Gly或Ser

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa是Tyr或His

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa是Ala或Ser

<400> 88

Met Xaa Xaa Xaa Asp Tyr  
1 5

<210> 89

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重链CDR3共有区版本2

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa是Gly或Ser

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa无或Met

<400> 89

Ile Xaa Tyr Ala Xaa Asp Tyr  
1 5

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

[0044]

<213> 人工序列

<220>

<223> 重链CDR3共有区版本3

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa是Arg或Trp

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa是芳族氨基酸

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa是碱性氨基酸

<400> 90

Ala Xaa Xaa Gly Leu Arg Xaa

1

5

<210> 91

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链CDR1的例示实施方式

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是Asn或His

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa是Ser或Thr

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa是Ser, Asn或Asp

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa是Asn或Gly

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa是Gln, Asn或Lys

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa是Lys或Leu

<400> 91

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Tyr Leu

1

5

10

15

Ala

[0045]

<210> 92  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 轻链CDR1的例示实施方式

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa是Asn或Thr

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (9)..(9)  
<223> Xaa是Tyr或Phe

<400> 92

Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Xaa Xaa Leu Asn  
1 5 10

<210> 93  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 轻链CDR2的例示实施方式

<400> 93

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 94  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 轻链CDR2的例示实施方式

<400> 94

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser  
1 5

<210> 95  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 轻链CDR2的例示实施方式

<400> 95

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp  
1 5

<210> 96  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 轻链CDR3的例示实施方式

<400> 96

[0046]

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 97  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
  
<220>  
<223> 轻链CDR3的例示实施方式

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa是Trp或Leu

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa是Tyr或Gly

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa是Asp或Thr

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa是Ala, Glu或His

<400> 97

Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Phe Pro Arg Thr  
1 5

<210> 98  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
  
<220>  
<223> 重链CDR1的例示实施方式

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa是Thr或Ile

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa是Asp或Glu

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa是Glu或Asn

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (9)..(9)  
<223> Xaa是Met, Ile或Val

<400> 98

Gly Tyr Xaa Phe Thr Xaa Tyr Xaa Xaa His  
1 5 10

<210> 99

[0047]

<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 重链CDR1的例示实施方式

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa是Thr或Ser

<400> 99  
Gly Phe Xaa Ile Thr Ser Gly Tyr Gly Trp His  
1 5 10

<210> 100  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 重链CDR2的例示实施方式

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa是Val, Asn或Gly

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa是Ile或Leu

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa是Glu, Ala或Gly

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa是Thr或Tyr

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa 可为任何天然存在的氨基酸

<400> 100  
Xaa Xaa Asp Pro Xaa Xaa Gly Xaa Thr Ala  
1 5 10

<210> 101  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 重链CDR2的例示实施方式

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa是Asn或Ser

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)

[0048]

<223> Xaa是Phe或Tyr

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa是Asn或Asp

<400> 101

Tyr Ile Xaa Xaa Xaa Gly

1

5

<210> 102

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重链CDR3的例示实施方式

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa是Ser或Ala

<400> 102

Met Gly Tyr Xaa Asp Tyr

1

5

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重链CDR3的例示实施方式

<400> 103

Ala Ser Ser Tyr Asp Gly Phe Leu Ala Tyr

1

5

10

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重链CDR3的例示实施方式

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa是Arg或Trp

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa是Trp或Phe

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa是Gln或Asn

<400> 104

Ala Xaa Xaa Gly Leu Arg Xaa

1

5

[0049]



<210> 105  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1A02轻链的氨基酸序列

<400> 105

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

Gln Pro Ala Ser Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser  
 20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly  
 85 90 95

Thr His Phe Pro Arg Thr Phe Ala Gly Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 106  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1F06轻链的氨基酸序列

<400> 106

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

Gln Pro Ala Ser Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser  
 20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly  
 85 90 95

Thr His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

[0050]

<210> 107  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1E08轻链的氨基酸序列

<400> 107

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser  
 20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly  
 85 90 95

Thr His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 108  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1G10轻链的氨基酸序列

<400> 108

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Arg Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser  
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro  
 35 40 45

Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

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

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

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105 110

[0051]

<210> 109  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1E10轻链的氨基酸序列

<400> 109

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

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser  
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile  
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His  
 85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 110  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1A09轻链的氨基酸序列

<400> 110

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val  
 50 55 60

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

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

His Phe Asn Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
 100 105 110

[0052]

Lys

<210> 111  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1B01轻链的氨基酸序列

&lt;400&gt; 111

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Val Phe Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60

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

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

His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

<210> 112  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1G05轻链的氨基酸序列

&lt;400&gt; 112

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Val Phe Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60

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

[0053]

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

His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

<210> 113  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1B02轻链的氨基酸序列

<400> 113

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
20 25 30

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

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

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

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

His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

<210> 114  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1B08轻链的氨基酸序列

<400> 114

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
20 25 30

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

[0054]

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

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

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

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

<210> 115

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3z1G08轻链的氨基酸序列

<400> 115

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
20 25 30

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

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

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

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

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

<210> 116

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3z1F07轻链的氨基酸序列

<400> 116

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

[0055]

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60

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

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

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

<210> 117  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1E09轻链的氨基酸序列

<400> 117

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
20 25 30

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

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

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

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

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

<210> 118  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

[0056]

<220>  
<223> 3z1C03轻链的氨基酸序列  
<400> 118  
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
20 25 30  
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45  
Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60  
Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80  
Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln  
85 90 95  
His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110  
Lys

<210> 119  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1E12轻链的氨基酸序列  
<400> 119  
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Gln Lys Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Arg  
20 25 30  
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45  
Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60  
Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80  
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln  
85 90 95  
His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110  
Lys

[0057]



<210> 120  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 4z1A02轻链的氨基酸序列

<400> 120

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

Gln Lys Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Asn  
20 25 30

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

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

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

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

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Asp Leu  
100 105 110

Lys

<210> 121  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1F10轻链的氨基酸序列

<400> 121

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Thr  
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Thr Glu Ser Gly Val  
50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln

[0058]

85 90 95  
His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

<210> 122  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1F04轻链的氨基酸序列

<400> 122

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Thr  
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val  
50 55 60

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

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

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

<210> 123  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1B11轻链的氨基酸序列

<400> 123

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

[0059]

50                      55                      60

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

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

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100                      105                      110

Lys

<210> 124  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1D03轻链的氨基酸序列

<400> 124

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

Gln Lys Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
20                      25                      30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Ile  
50                      55                      60

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

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

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100                      105                      110

Lys

<210> 125  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1C03轻链的氨基酸序列

<400> 125

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

[0060]

20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60

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

Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln  
85 90 95

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

|       |      |
|-------|------|
| <210> | 126  |
| <211> | 107  |
| <212> | PRT  |
| <213> | 人工序列 |

<223> 3z1G12轻链的氨基酸序列

&lt;400&gt; 126

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly  
1                   5                   10                   15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala  
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Glu Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Trp Thr Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg  
100 105

|       |      |
|-------|------|
| <210> | 127  |
| <211> | 107  |
| <212> | PRT  |
| <213> | 人工序列 |

<220>  
<223> 3z1C04轻链的氨基酸序列

&lt;400&gt; 127

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

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

<210> 128  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1D01轻链的氨基酸序列

<400> 128

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

<210> 129  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1C02轻链的氨基酸序列

<400> 129

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

[0062]

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

<210> 130  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1E06轻链的氨基酸序列  
 <400> 130

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

<210> 131  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1H03轻链的氨基酸序列  
 <400> 131

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

[0063]

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

<210> 132  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1A02重链的氨基酸序列

<400> 132

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

<210> 133  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1F06重链的氨基酸序列

[0064]

&lt;400&gt; 133

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

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Glu  
20 25 30

Tyr Asn Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp  
35 40 45

Ile Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Glu Tyr Asn Glu Lys  
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ala Ser Ser Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Ala Arg Trp Gly Leu Arg Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ala  
115

&lt;210&gt; 134

&lt;211&gt; 115

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 3z1E08重链的氨基酸序列

&lt;400&gt; 134

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

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu  
20 25 30

Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp  
35 40 45

Ile Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Asn Asn Val Thr Glu Tyr Asn Glu Lys  
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Leu Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Ala Arg Trp Gly Leu Arg Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ala  
115

[0065]



<210> 135  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1A09重链的氨基酸序列

<400> 135

His Gln Val Gln Val Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly  
 1 5 10 15

Ala Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp  
 20 25 30

Tyr Glu Val His Trp Val Arg Gln Arg Pro Val His Gly Leu Glu Trp  
 35 40 45

Ile Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Asn Gln Lys  
 50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala  
 65 70 75 80

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ala Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
 85 90 95

Cys Ile Gly Tyr Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val  
 100 105 110

Ser Ser

<210> 136  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1B01重链的氨基酸序列

<400> 136

His Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly  
 1 5 10 15

Ala Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp  
 20 25 30

Tyr Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp  
 35 40 45

Ile Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys  
 50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala  
 65 70 75 80

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

[0066]

Cys Met Gly Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val  
100 105 110

Ser Ser

<210> 137  
<211> 114  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1B02重链的氨基酸序列

<400> 137

His Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly  
1 5 10 15

Ala Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp  
20 25 30

Tyr Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp  
35 40 45

Ile Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Ala Thr Ala Tyr Asn Gln Lys  
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Met Gly Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val  
100 105 110

Ser Ser

<210> 138  
<211> 114  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1F04重链的氨基酸序列

<400> 138

His Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly  
1 5 10 15

Ala Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp  
20 25 30

Tyr Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp  
35 40 45

Ile Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Ser Thr Ala Tyr Asn Gln Lys  
50 55 60

[0067]

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ala Ser Ser Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Met Gly Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val  
100 105 110

Ser Ser

<210> 139  
<211> 114  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1E09重链的氨基酸序列

<400> 139

His Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly  
1 5 10 15

Ala Ser Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp  
20 25 30

Tyr Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp  
35 40 45

Ile Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Ser Thr Ala Tyr Asn Gln Lys  
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Met Gly Tyr Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val  
100 105 110

Ser Ser

<210> 140  
<211> 114  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1B08重链的氨基酸序列

<400> 140

His Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly  
1 5 10 15

Ala Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp  
20 25 30

[0068]

Tyr Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp  
35 40 45

Ile Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Asn Gln Asn  
50 55 60

Phe Thr Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Met Gly Tyr Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val  
100 105 110

Ser Ser

<210> 141  
<211> 114  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1G08重链的氨基酸序列

<400> 141

His Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly  
1 5 10 15

Ala Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp  
20 25 30

Tyr Glu Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp  
35 40 45

Ile Gly Val Ile Asp Pro Ala Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Asn Gln Lys  
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Met Gly Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val  
100 105 110

Ser Ser

<210> 142  
<211> 114  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1F07重链的氨基酸序列

<400> 142

[0069]

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

Ser Ser

<210> 143  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1E12重链的氨基酸序列

<400> 143

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

Ser Ser

<210> 144

[0070]

<211> 114  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1D03重链的氨基酸序列

<400> 144

His Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Val Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly  
1 5 10 15

Ala Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp  
20 25 30

Tyr Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp  
35 40 45

Ile Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asn Thr Ala Phe Asn Gln Lys  
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Ile Ser Ser Ser Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Met Gly Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val  
100 105 110

Ser Ser

<210> 145  
<211> 114  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1G12重链的氨基酸序列

<400> 145

His Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Val Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly  
1 5 10 15

Ala Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp  
20 25 30

Tyr Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Ala His Gly Leu Glu Trp  
35 40 45

Ile Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asn Thr Ala Phe Asn Gln Lys  
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Ile Ser Ser Ser Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Met Gly Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val

[0071]

100 105 110

Ser Ser

<210> 146  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1F10重链的氨基酸序列

<400> 146

His Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Val Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly  
 1 5 10 15

Ala Pro Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp  
 20 25 30

Tyr Glu Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp  
 35 40 45

Ile Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Ala Thr Ala Tyr Asn Gln Lys  
 50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Ala Ala  
 65 70 75 80

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

Cys Met Ser Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val  
 100 105 110

Ser Ser

<210> 147  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1C03重链的氨基酸序列

<400> 147

His Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Val Ala Glu Val Val Arg Pro Gly  
 1 5 10 15

Ala Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp  
 20 25 30

Tyr Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp  
 35 40 45

Ile Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Val Thr Ala Tyr Asn Gln Arg  
 50 55 60

Phe Arg Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala

[0072]

65                      70                      75                      80  
Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe  
                            85                      90                      95

Cys Met Gly Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val  
                            100                      105                      110

Ser Ser

<210> 148  
<211> 114  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1C03重链的氨基酸序列

<400> 148

His Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Val Ala Glu Val Val Arg Pro Gly  
1                      5                      10                      15

Ala Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp  
                            20                      25                      30

Tyr Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp  
                            35                      40                      45

Ile Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Val Thr Ala Tyr Asn Gln Arg  
50                      55                      60

Phe Arg Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala  
65                      70                      75                      80

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe  
                            85                      90                      95

Cys Met Gly Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val  
                            100                      105                      110

Ser Ser

<210> 149  
<211> 114  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1G05重链的氨基酸序列

<400> 149

His Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly  
1                      5                      10                      15

Ala Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp  
20                      25                      30

Tyr Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp

[0073]



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

<210> 150  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1B11重链的氨基酸序列

<400> 150  
 His Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Val Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly  
 1                      5                      10                      15

Ala Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp  
 20                      25                      30

Tyr Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val Arg Gly Leu Glu Trp  
 35                      40                      45

Ile Gly Val Ile Asp Pro Ala Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Asn Gln Lys  
 50                      55                      60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Ala Ala  
 65                      70                      75                      80

Phe Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
 85                      90                      95

Cys Met Gly Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val  
 100                      105                      110

Ser Ser

<210> 151  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 3z1E06重链的氨基酸序列

<400> 151  
 His Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly

[0074]

```

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

```

```

<210> 152
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

```

```

<220>
<223> 4z1A02重链的氨基酸序列
<400> 152

```

```

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

```

```

<210> 153
<211> 117
<212> PRT

```

[0075]

<213> 人工序列

<220>

<223> 3z1E10重链的氨基酸序列

<400> 153

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

Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe Thr Asp  
20 25 30

Tyr Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp  
35 40 45

Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys  
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Met Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Gln Ala Tyr Tyr Arg Asn Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 154

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3z1G10重链的氨基酸序列

<400> 154

His Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly  
1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp  
20 25 30

Asn Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp  
35 40 45

Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Thr Tyr Asn Gln Lys  
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Met Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Asp Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

[0076]

Thr Val Ser Ala  
115

<210> 155  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1D01重链的氨基酸序列

<400> 155

His Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser  
1 5 10 15

Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Ile Thr Ser  
20 25 30

Gly Tyr Gly Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asp Lys Leu Glu  
35 40 45

Trp Met Gly Tyr Ile Ser Phe Asn Gly Asp Tyr Asn Tyr Asn Pro Ser  
50 55 60

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

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

Cys Ala Ser Ser Tyr Asp Gly Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala  
115

<210> 156  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1C02重链的氨基酸序列

<400> 156

His Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser  
1 5 10 15

Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Ile Thr Ser  
20 25 30

Gly Tyr Gly Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu  
35 40 45

Trp Met Gly Tyr Ile Ser Phe Asn Gly Asp Ser Asn Tyr Asn Pro Ser  
50 55 60

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

[0077]

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

Cys Ala Ser Ser Tyr Asp Gly Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Pro  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala  
115

<210> 157  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1C04重链的氨基酸序列

<400> 157

His Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser  
1 5 10 15

Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Ile Thr Ser  
20 25 30

Gly Tyr Gly Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu  
35 40 45

Trp Met Gly Tyr Ile Asn Tyr Asp Gly His Asn Asp Tyr Asn Pro Ser  
50 55 60

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

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

Cys Ala Ser Ser Tyr Asp Gly Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala  
115

<210> 158  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1A02轻链CDR1的氨基酸序列

<400> 158

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn  
1 5 10 15

<210> 159  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1A02轻链CDR2的氨基酸序列

[0078]

<400> 159

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser  
1 5

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3z1A02轻链CDR3的氨基酸序列

<400> 160

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Arg Thr  
1 5

<210> 161

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3z1A02重链CDR1的氨基酸序列

<400> 161

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His  
1 5 10

<210> 162

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3z1A02重链CDR2的氨基酸序列

<400> 162

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Glu  
1 5 10

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3z1A02重链CDR3的氨基酸序列

<400> 163

Ala Trp Phe Gly Leu Arg Gln  
1 5

<210> 164

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3z1E10轻链CDR1的氨基酸序列

<400> 164

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr  
1 5 10 15

[0079]

<210> 165  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1E10轻链CDR2的氨基酸序列

<400> 165

Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser  
1 5

<210> 166  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1E10轻链CDR3的氨基酸序列

<400> 166

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 167  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1E10重链CDR1的氨基酸序列

<400> 167

Gly Asp Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Asn  
1 5 10

<210> 168  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1E10重链CDR2的氨基酸序列

<400> 168

Asp Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Gly Ile Thr  
1 5 10

<210> 169  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 3z1E10重链CDR3的氨基酸序列

<400> 169

Gln Ala Tyr Tyr Arg Asn Ser Asp Tyr  
1 5

<210> 170  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

[0080]

<220>  
<223> 3z1G12轻链CDR1的氨基酸序列  
<400> 170  
Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala  
1 5 10  
<210> 171  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 3z1G12轻链CDR2的氨基酸序列  
<400> 171  
Trp Thr Ser Thr Arg His Thr  
1 5  
<210> 172  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 3z1G12轻链CDR3的氨基酸序列  
<400> 172  
Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr  
1 5  
<210> 173  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 3z1G12重链CDR1的氨基酸序列  
<400> 173  
Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His  
1 5 10  
<210> 174  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 3z1G12重链CDR2的氨基酸序列  
<400> 174  
Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asn Thr Ala  
1 5 10  
<210> 175  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 3z1G12重链CDR3的氨基酸序列  
<400> 175  
Met Gly Tyr Ser Asp Tyr

[0081]



1 5

&lt;210&gt; 176

&lt;211&gt; 240

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人源化的3D3抗体轻链

&lt;400&gt; 176

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala  
20 25 30

Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser  
35 40 45

Leu Leu Asn Ser Asn Phe Gln Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln  
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Ser Thr Arg  
65 70 75 80

Glu Ser Ser Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr  
100 105 110

Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
115 120 125

Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe  
130 135 140

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys  
145 150 155 160

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val  
165 170 175

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln  
180 185 190

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser  
195 200 205

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His  
210 215 220

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235 240

&lt;210&gt; 177

&lt;211&gt; 462

&lt;212&gt; PRT

[0082]

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人源化的3D3抗体重链

&lt;400&gt; 177

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly  
1 5 10 15

Thr His Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys  
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe  
35 40 45

Thr Asp Tyr Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu  
50 55 60

Glu Trp Met Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asn Thr Ala Phe Asn  
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser  
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val  
100 105 110

Tyr Tyr Cys Met Gly Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
115 120 125

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala  
130 135 140

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
145 150 155 160

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly  
165 170 175

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser  
180 185 190

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu  
195 200 205

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr  
210 215 220

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr  
225 230 235 240

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
245 250 255

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
260 265 270

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

[0083]

|                                                                 |                     |                     |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| 275                                                             | 280                 | 285                 |
| Lys Phe Asn Trp Tyr Val                                         | Asp Gly Val Glu Val | His Asn Ala Lys Thr |
| 290                                                             | 295                 | 300                 |
| Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val |                     |                     |
| 305                                                             | 310                 | 315 320             |
| Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys |                     |                     |
|                                                                 | 325 330             | 335                 |
| Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser |                     |                     |
|                                                                 | 340 345             | 350                 |
| Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro |                     |                     |
|                                                                 | 355 360             | 365                 |
| Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val |                     |                     |
|                                                                 | 370 375             | 380                 |
| Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly |                     |                     |
|                                                                 | 385 390             | 395 400             |
| Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp |                     |                     |
|                                                                 | 405 410             | 415                 |
| Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp |                     |                     |
|                                                                 | 420 425             | 430                 |
| Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His |                     |                     |
|                                                                 | 435 440             | 445                 |
| Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys         |                     |                     |
|                                                                 | 450 455             | 460                 |
| <210> 178                                                       |                     |                     |
| <211> 113                                                       |                     |                     |
| <212> PRT                                                       |                     |                     |
| <213> 人工序列                                                      |                     |                     |
| <220>                                                           |                     |                     |
| <223> 人源化的3D3抗体轻链可变区                                            |                     |                     |
| <400> 178                                                       |                     |                     |
| Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |                     |                     |
| 1                                                               | 5 10                | 15                  |
| Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser |                     |                     |
|                                                                 | 20 25               | 30                  |
| Asn Phe Gln Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln |                     |                     |
|                                                                 | 35 40               | 45                  |
| Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Val |                     |                     |
|                                                                 | 50 55               | 60                  |
| Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr |                     |                     |
|                                                                 | 65 70               | 75 80               |

[0084]

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln  
85 90 95

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
100 105 110

Lys

<210> 179  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化的3D3抗体重链可变区

<400> 179

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asn Thr Ala Phe Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

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

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

Ser

<210> 180  
<211> 234  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化的3C4抗体轻链

<400> 180

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Trp Ile Ser  
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser  
20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp  
35 40 45

[0085]

Ile His Asn Phe Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
 50 55 60  
 Lys Thr Leu Ile Phe Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser  
 65 70 75 80  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser  
 85 90 95  
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Ser Cys Leu Gln Tyr Asp  
 100 105 110  
 Glu Ile Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 115 120 125  
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 130 135 140  
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 145 150 155 160  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 180 185 190  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 195 200 205  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 210 215 220  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230  
 <210> 181  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人源化的3C4抗体重链  
 <400> 181  
 Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly  
 1 5 10 15  
 Thr His Ala Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys  
 20 25 30  
 Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Ile  
 35 40 45  
 Thr Ser Gly Tyr Gly Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly  
 50 55 60  
 Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Tyr Asp Gly His Asn Asp Tyr Asn

[0086]

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

[0087]

370                      375                      380  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 385                      390                      395                      400  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 405                      410                      415  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 420                      425                      430  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 435                      440                      445  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 450                      455                      460  
 Gly Lys  
 465  
 <210> 182  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人源化的3C4抗体轻链可变区  
 <400> 182  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Asn Phe  
 20                      25                      30  
 Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile  
 35                      40                      45  
 Phe Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50                      55                      60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                      70                      75                      80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Ser Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Ile Pro Leu  
 85                      90                      95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100                      105  
 <210> 183  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人源化的3C4抗体重链可变区  
 <400> 183  
 Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

[0088]

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

<210> 184  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 对应于SEQ ID NO: 111的残基24-40的CDRL1  
 <400> 184

|                                                                 |   |   |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|---|---|----|----|
| Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu | 1 | 5 | 10 | 15 |
|-----------------------------------------------------------------|---|---|----|----|

Ala

<210> 185  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 对应于SEQ ID NO: 112的残基24-40的CDRL1  
 <400> 185

|                                                                 |   |   |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|---|---|----|----|
| Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu | 1 | 5 | 10 | 15 |
|-----------------------------------------------------------------|---|---|----|----|

Ala

<210> 186  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 对应于SEQ ID NO: 113的残基24-40的CDRL1  
 <400> 186

[0089]



Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 187  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 114的残基24-40的CDRL1

<400> 187

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 188  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 115的残基24-40的CDRL1

<400> 188

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 189  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 116的残基24-40的CDRL1

<400> 189

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 190  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 117的残基24-40的CDRL1

<400> 190

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 191  
<211> 17

[0090]

<212> PRT  
<213> 人工序列  
  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 118的残基24-40的CDRL1  
  
<400> 191  
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 192  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 123的残基24-40的CDRL1  
  
<400> 192  
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 193  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 125的残基24-40的CDRL1  
  
<400> 193  
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 194  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 119的残基24-40的CDRL1  
  
<400> 194  
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Arg Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 195  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 120的残基24-40的CDRL1  
  
<400> 195  
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Asn Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

[0091]

Ala

<210> 196  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 121的残基24-40的CDRL1

&lt;400&gt; 196

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Thr Ser Asn Gln Leu Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 197  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 122的残基24-40的CDRL1

&lt;400&gt; 197

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Thr Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 198  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 110的残基24-40的CDRL1

&lt;400&gt; 198

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Asn Asn Gln Leu Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 199  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 124的残基24-40的CDRL1

&lt;400&gt; 199

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Asn Phe Gln Lys Asn Phe Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 200  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 105的残基24-39的CDRL1

&lt;400&gt; 200

[0092]

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn  
1 5 10 15

<210> 201  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 107的残基24-39的CDRL1

<400> 201

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn  
1 5 10 15

<210> 202  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 106的残基24-39的CDRL1

<400> 202

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn  
1 5 10 15

<210> 203  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 108的残基24-39的CDRL1

<400> 203

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

<210> 204  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 109的残基24-39的CDRL1

<400> 204

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr  
1 5 10 15

<210> 205  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 127的残基24-34的CDRL1

<400> 205

Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Asn Phe Leu Asn  
1 5 10

<210> 206  
<211> 11

[0093]

<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 131的残基24-34的CDRL1

<400> 206

Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Arg Phe Leu Asn  
1 5 10

<210> 207  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 129的残基24-34的CDRL1

<400> 207

Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Asn Tyr Leu Asn  
1 5 10

<210> 208  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 130的残基24-34的CDRL1

<400> 208

Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Asn Tyr Leu Asn  
1 5 10

<210> 209  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 128的残基24-34的CDRL1

<400> 209

Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Thr Tyr Leu Asn  
1 5 10

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

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 126的残基24-34的CDRL1

<400> 210

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala  
1 5 10

<210> 211  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 111的残基56-62的CDRL2

[0094]

<400> 211

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 212

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 112的残基56-62的CDRL2

<400> 212

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 213

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 121的残基56-62的CDRL2

<400> 213

Phe Ala Ser Thr Thr Glu Ser  
1 5

<210> 214

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 113的残基56-62的CDRL2

<400> 214

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 215

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 114的残基56-62的CDRL2

<400> 215

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 216

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 125的残基56-62的CDRL2

<400> 216

Phe Gly Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

[0095]

<210> 217  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 118的残基56-62的CDRL2

<400> 217

Phe Gly Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 218  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 115的残基56-62的CDRL2

<400> 218

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 219  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 116的残基56-62的CDRL2

<400> 219

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 220  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 117的残基56-62的CDRL2

<400> 220

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 221  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 119的残基56-62的CDRL2

<400> 221

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 222  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

[0096]

<223> 对应于SEQ ID NO: 120的残基56-62的CDRL2

<400> 222

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 223

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 123的残基56-62的CDRL2

<400> 223

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 224

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 124的残基56-62的CDRL2

<400> 224

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 225

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 110的残基56-62的CDRL2

<400> 225

Phe Ala Ser Thr Arg Lys Ser  
1 5

<210> 226

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 122的残基56-62的CDRL2

<400> 226

Phe Ala Ser Thr Arg Ala Ser  
1 5

<210> 227

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 105的残基55-61的CDRL2

<400> 227

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser  
1 5

[0097]



<210> 228  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 106的残基55-61的CDRL2

<400> 228

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser  
1 5

<210> 229  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 107的残基55-61的CDRL2

<400> 229

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser  
1 5

<210> 230  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 108的残基55-61的CDRL2

<400> 230

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
1 5

<210> 231  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 127的残基50-56的CDRL2

<400> 231

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp  
1 5

<210> 232  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 128的残基50-56的CDRL2

<400> 232

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp  
1 5

<210> 233  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

[0098]

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 131的残基50-56的CDRL2  
<400> 233

His Ala Asn Arg Leu Val Asp  
1 5

<210> 234  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 129的残基50-56的CDRL2  
<400> 234

Arg Ala Asn Arg Leu Val Ala  
1 5

<210> 235  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 130的残基50-56的CDRL2  
<400> 235

Arg Ala Asn Arg Leu Val Ala  
1 5

<210> 236  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 114的残基95-103的CDRL3  
<400> 236

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 237  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 115的残基95-103的CDRL3  
<400> 237

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 238  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 116的残基95-103的CDRL3  
<400> 238

[0099]

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 239  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 117的残基95-103的CDRL3

<400> 239

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 240  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 118的残基95-103的CDRL3

<400> 240

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 241  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 120的残基95-103的CDRL3

<400> 241

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 242  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 121的残基95-103的CDRL3

<400> 242

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 243  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 122的残基95-103的CDRL3

<400> 243

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 244  
<211> 9

[0100]

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 123的残基95-103的CDRL3  
<400> 244  
Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5  
<210> 245  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 124的残基95-103的CDRL3  
<400> 245  
Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5  
<210> 246  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 125的残基95-103的CDRL3  
<400> 246  
Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5  
<210> 247  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 111的残基95-103的CDRL3  
<400> 247  
Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr  
1 5  
<210> 248  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 112的残基95-103的CDRL3  
<400> 248  
Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr  
1 5  
<210> 249  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 113的残基95-103的CDRL3

[0101]

<400> 249

Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr  
1 5

<210> 250

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 119的残基95-103的CDRL3

<400> 250

Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr  
1 5

<210> 251

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 126的残基89-97的CDRL3

<400> 251

Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr  
1 5

<210> 252

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 110的残基95-103的CDRL3

<400> 252

Gln Gln His Phe Asn Thr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 253

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 129的残基89-97的CDRL3

<400> 253

Leu Gln Tyr Asp Ala Phe Pro Leu Thr  
1 5

<210> 254

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 130的残基89-97的CDRL3

<400> 254

Leu Gln Tyr Asp Ala Phe Pro Leu Thr  
1 5

[0102]

<210> 255  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 131的残基89-97的CDRL3

<400> 255

Leu Gln Tyr Asp Ala Phe Pro Leu Thr  
1 5

<210> 256  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 128的残基89-97的CDRL3

<400> 256

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr  
1 5

<210> 257  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 127的残基89-97的CDRL3

<400> 257

Leu Gln Tyr Asp Glu Ile Pro Leu Thr  
1 5

<210> 258  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 105的残基94-102的CDRL3

<400> 258

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Arg Thr  
1 5

<210> 259  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 106的残基94-102的CDRL3

<400> 259

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Arg Thr  
1 5

<210> 260  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

[0103]

<223> 对应于SEQ ID NO: 107的残基94-102的CDRL3

<400> 260

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Arg Thr  
1 5

<210> 261

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 108的残基94-102的CDRL3

<400> 261

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr  
1 5

<210> 262

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 136的残基27-36的CDRH1

<400> 262

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His  
1 5 10

<210> 263

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 137的残基27-36的CDRH1

<400> 263

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His  
1 5 10

<210> 264

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 138的残基27-36的CDRH1

<400> 264

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His  
1 5 10

<210> 265

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 140的残基27-36的CDRH1

<400> 265

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His  
1 5 10

[0104]

<210> 266  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 142的残基27-36的CDRH1

<400> 266

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His  
1 5 10

<210> 267  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 143的残基27-36的CDRH1

<400> 267

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His  
1 5 10

<210> 268  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 147的残基27-36的CDRH1

<400> 268

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His  
1 5 10

<210> 269  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 148的残基27-36的CDRH1

<400> 269

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His  
1 5 10

<210> 270  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 149的残基27-36的CDRH1

<400> 270

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His  
1 5 10

<210> 271  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

[0105]



<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 144的残基27-36的CDRH1

<400> 271

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His  
1 5 10

<210> 272  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 145的残基27-36的CDRH1

<400> 272

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His  
1 5 10

<210> 273  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 135的残基27-36的CDRH1

<400> 273

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Glu Val His  
1 5 10

<210> 274  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 141的残基27-36的CDRH1

<400> 274

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Val His  
1 5 10

<210> 275  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 146的残基27-36的CDRH1

<400> 275

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Val His  
1 5 10

<210> 276  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 139的残基27-36的CDRH1

<400> 276

[0106]

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Met His  
1 5 10

<210> 277  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 151的残基27-36的CDRH1

<400> 277

Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr Glu Met His  
1 5 10

<210> 278  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 150的残基27-36的CDRH1

<400> 278

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Met His  
1 5 10

<210> 279  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 152的残基27-36的CDRH1

<400> 279

Gly Tyr Lys Phe Thr Asp Tyr Glu Met His  
1 5 10

<210> 280  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 132的残基27-36的CDRH1

<400> 280

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His  
1 5 10

<210> 281  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 133的残基27-36的CDRH1

<400> 281

Gly Tyr Ile Phe Thr Glu Tyr Asn Ile His  
1 5 10

<210> 282  
<211> 10

[0107]

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 134的残基27-36的CDRH1  
<400> 282  
Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr Asn Met His  
1 5 10  
<210> 283  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 155的残基27-37的CDRH1  
<400> 283  
Gly Phe Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Gly Trp His  
1 5 10  
<210> 284  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 156的残基27-37的CDRH1  
<400> 284  
Gly Phe Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Gly Trp His  
1 5 10  
<210> 285  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 141的残基51-60的CDRH2  
<400> 285  
Val Ile Asp Pro Ala Thr Gly Asp Thr Ala  
1 5 10  
<210> 286  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 150的残基51-60的CDRH2  
<400> 286  
Val Ile Asp Pro Ala Thr Gly Asp Thr Ala  
1 5 10  
<210> 287  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 135的残基51-60的CDRH2

[0108]

<400> 287  
Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala  
1 5 10

<210> 288  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 142的残基51-60的CDRH2

<400> 288  
Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala  
1 5 10

<210> 289  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 143的残基51-60的CDRH2

<400> 289  
Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala  
1 5 10

<210> 290  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 140的残基51-60的CDRH2

<400> 290  
Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala  
1 5 10

<210> 291  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 147的残基51-60的CDRH2

<400> 291  
Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Val Thr Ala  
1 5 10

<210> 292  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 148的残基51-60的CDRH2

<400> 292  
Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Val Thr Ala  
1 5 10

[0109]

<210> 293  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 144的残基51-60的CDRH2

<400> 293

Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asn Thr Ala  
1 5 10

<210> 294  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 145的残基51-60的CDRH2

<400> 294

Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asn Thr Ala  
1 5 10

<210> 295  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 138的残基51-60的CDRH2

<400> 295

Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Ser Thr Ala  
1 5 10

<210> 296  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 139的残基51-60的CDRH2

<400> 296

Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Ser Thr Ala  
1 5 10

<210> 297  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 137的残基51-60的CDRH2

<400> 297

Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Ala Thr Ala  
1 5 10

<210> 298  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

[0110]

<223> 对应于SEQ ID NO: 146的残基51-60的CDRH2

<400> 298

Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Ala Thr Ala  
1 5 10

<210> 299

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 151的残基51-60的CDRH2

<400> 299

Gly Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Val  
1 5 10

<210> 300

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 152的残基51-60的CDRH2

<400> 300

Gly Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala  
1 5 10

<210> 301

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 136的残基51-60的CDRH2

<400> 301

Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala  
1 5 10

<210> 302

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 149的残基51-60的CDRH2

<400> 302

Val Leu Asp Pro Gly Thr Gly Arg Thr Ala  
1 5 10

<210> 303

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 155的残基52-60的CDRH2

<400> 303

Tyr Ile Ser Phe Asn Gly Asp Tyr Asn  
1 5

[0111]

<210> 304  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 156的残基52-60的CDRH2

<400> 304

Tyr Ile Ser Phe Asn Gly Asp Ser Asn  
1 5

<210> 305  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 157的残基52-60的CDRH2

<400> 305

Tyr Ile Asn Tyr Asp Gly His Asn Asp  
1 5

<210> 306  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 133的残基51-60的CDRH2

<400> 306

Asn Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Glu  
1 5 10

<210> 307  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 134的残基51-60的CDRH2

<400> 307

Asn Ile Asn Pro Tyr Asn Asn Val Thr Glu  
1 5 10

<210> 308  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 132的残基51-60的CDRH2

<400> 308

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Glu  
1 5 10

<210> 309  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

[0112]

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 153的残基51-60的CDRH2

<400> 309

Asp Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Gly Ile Thr  
1 5 10

<210> 310  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 154的残基51-60的CDRH2

<400> 310

Asp Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Thr  
1 5 10

<210> 311  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 146的残基98-103的CDRH3

<400> 311

Met Ser Tyr Ser Asp Tyr  
1 5

<210> 312  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 149的残基98-103的CDRH3

<400> 312

Met Ser Tyr Ser Asp Tyr  
1 5

<210> 313  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 136的残基98-103的CDRH3

<400> 313

Met Gly Tyr Ser Asp Tyr  
1 5

<210> 314  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 137的残基98-103的CDRH3

<400> 314

[0113]



Met Gly Tyr Ser Asp Tyr  
1 5

<210> 315  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 138的残基98-103的CDRH3  
<400> 315

Met Gly Tyr Ser Asp Tyr  
1 5

<210> 316  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 141的残基98-103的CDRH3  
<400> 316

Met Gly Tyr Ser Asp Tyr  
1 5

<210> 317  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 142的残基98-103的CDRH3  
<400> 317

Met Gly Tyr Ser Asp Tyr  
1 5

<210> 318  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 143的残基98-103的CDRH3  
<400> 318

Met Gly His Ser Asp Tyr  
1 5

<210> 319  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 144的残基98-103的CDRH3  
<400> 319

Met Gly Tyr Ser Asp Tyr  
1 5

<210> 320  
<211> 6

[0114]

<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 145的残基98-103的CDRH3

<400> 320

Met Gly Tyr Ser Asp Tyr  
1 5

<210> 321  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 147的残基98-103的CDRH3

<400> 321

Met Gly Tyr Ser Asp Tyr  
1 5

<210> 322  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 148的残基98-103的CDRH3

<400> 322

Met Gly Tyr Ser Asp Tyr  
1 5

<210> 323  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 150的残基98-103的CDRH3

<400> 323

Met Gly Tyr Ser Asp Tyr  
1 5

<210> 324  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 139的残基98-103的CDRH3

<400> 324

Met Gly Tyr Ala Asp Tyr  
1 5

<210> 325  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 140的残基98-103的CDRH3

[0115]

<400> 325

Met Gly Tyr Ala Asp Tyr  
1 5

<210> 326

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 151的残基98-104的CDRH3

<400> 326

Ile Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
1 5

<210> 327

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 152的残基98-104的CDRH3

<400> 327

Ile Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
1 5

<210> 328

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 135的残基98-103的CDRH3

<400> 328

Ile Gly Tyr Ala Asp Tyr  
1 5

<210> 329

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 133的残基98-104的CDRH3

<400> 329

Ala Arg Trp Gly Leu Arg Asn  
1 5

<210> 330

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对应于SEQ ID NO: 134的残基98-104的CDRH3

<400> 330

Ala Arg Trp Gly Leu Arg Asn  
1 5

[0116]

<210> 331  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 132的残基98-104的CDRH3

<400> 331

Ala Trp Phe Gly Leu Arg Gln  
1 5

<210> 332  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 155的残基98-107的CDRH3

<400> 332

Ala Ser Ser Tyr Asp Gly Leu Phe Ala Tyr  
1 5 10

<210> 333  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 156的残基98-107的CDRH3

<400> 333

Ala Ser Ser Tyr Asp Gly Leu Phe Ala Tyr  
1 5 10

<210> 334  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 对应于SEQ ID NO: 157的残基98-107的CDRH3

<400> 334

Ala Ser Ser Tyr Asp Gly Leu Phe Ala Tyr  
1 5 10

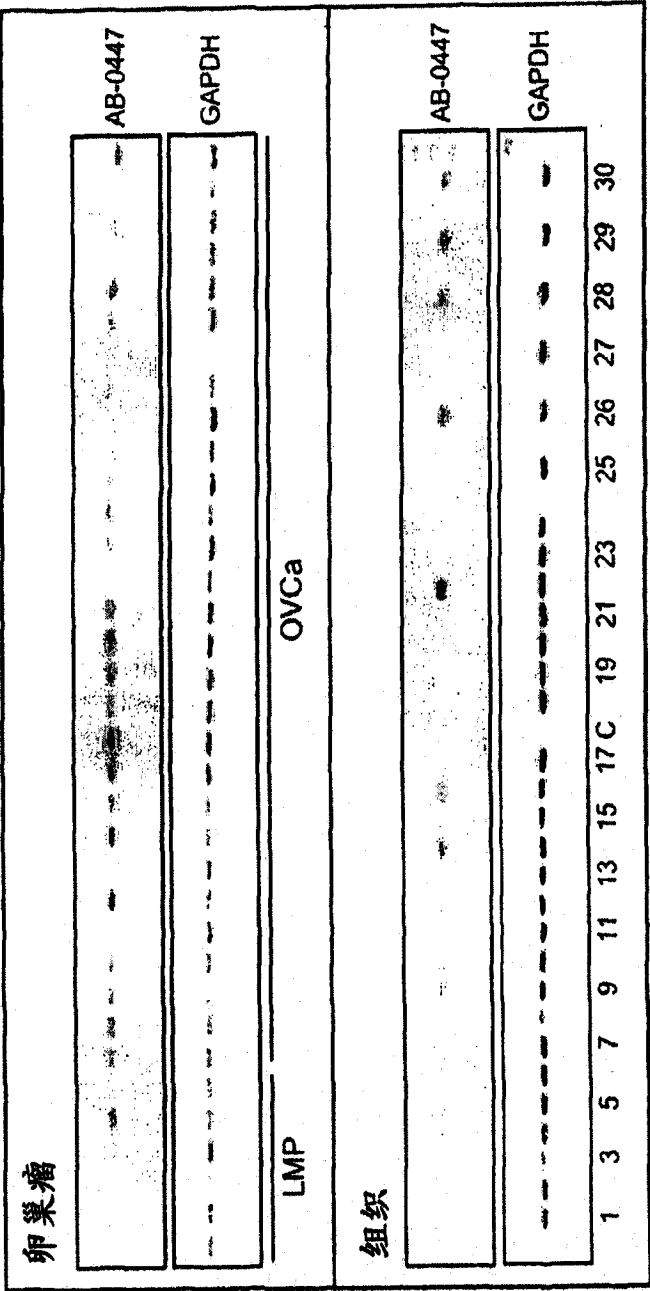


图 1A

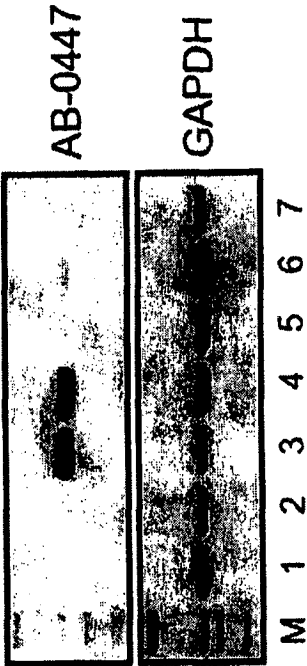


图 1B

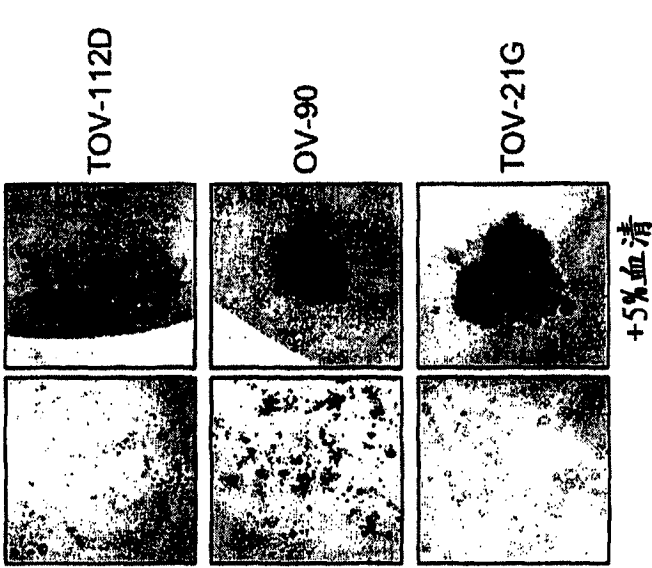


图 1C

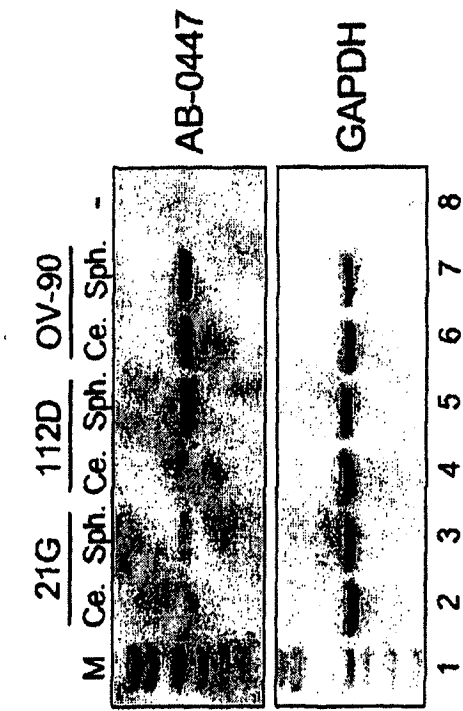


图 1D

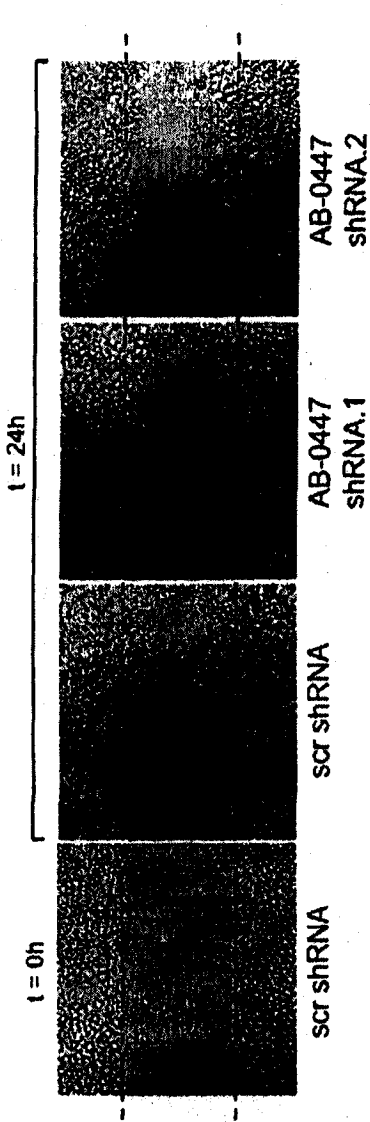


图 2A

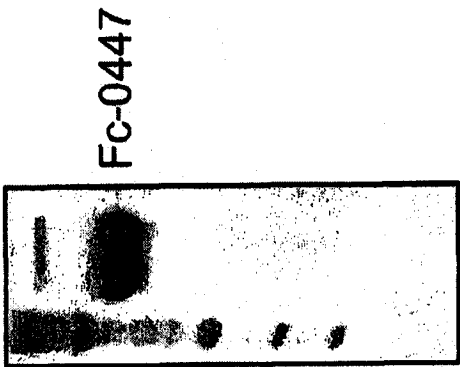


图 3A

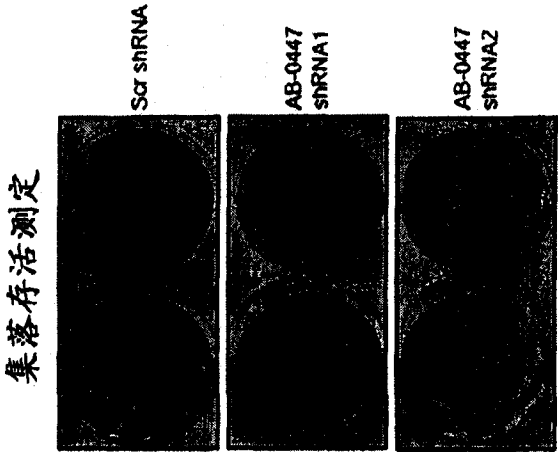


图 2B

|   | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    | 11    | 12    |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A | 1.36  | 3.31  | 0.04  | -0.05 | 0.01  | 0.03  | 0.04  | 0.57  | 1.53  | 0.00  | 1.79  | -0.04 |
| B | 1.74  | 1.62  | -0.08 | -0.07 | 0.01  | -0.02 | -0.05 | 1.23  | -0.10 | 0.03  | 1.17  | -0.01 |
| C | -0.01 | 0.32  | 1.04  | 0.25  | -0.08 | -0.11 | -0.05 | 0.11  | -0.06 | 0.61  | 0.05  | -0.01 |
| D | 0.15  | -0.30 | 1.21  | 0.03  | 0.96  | 0.96  | -0.09 | -0.11 | -0.05 | -0.03 | 0.07  | 0.20  |
| E | -0.01 | 0.02  | 0.58  | 0.57  | 1.26  | 1.21  | 0.40  | 0.22  | 1.78  | 0.02  | -0.04 | 1.90  |
| F | 0.36  | -0.03 | -0.06 | 1.37  | 0.22  | 0.19  | 0.41  | -0.05 | -0.03 | 2.34  | 1.28  | 0.03  |
| G | 0.03  | 1.57  | 1.07  | 0.43  | 1.65  | -0.01 | 0.43  | 1.72  | 1.55  | 2.78  | -0.03 | 1.38  |
| H | 0.00  | -0.01 | 0.23  | 0.00  | 0.27  | 0.02  | 0.00  | 0.00  | 0.85  | 0.15  | 0.10  | 0.03  |

图 3B

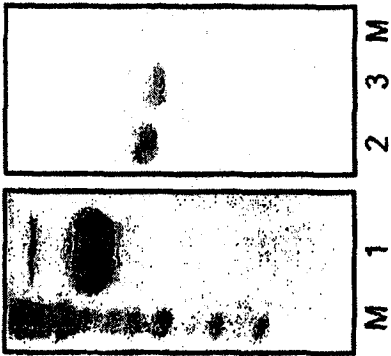


图 4A

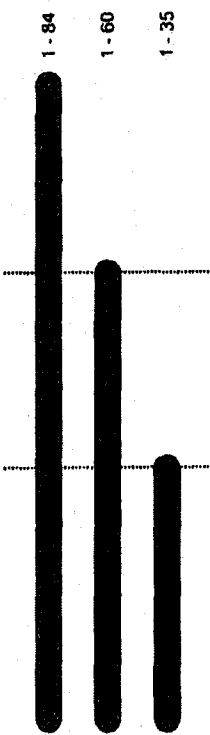


图 4B



|   | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    | 11    | 12    |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A | 1.36  | 3.31  | 0.04  | -0.05 | 0.01  | 0.03  | 0.04  | 0.57  | 1.53  | 0.00  | 1.79  | -0.04 |
| B | 1.74  | 1.62  | -0.08 | -0.07 | 0.01  | -0.02 | -0.05 | 1.23  | -0.10 | 0.03  | 1.17  | -0.01 |
| C | -0.01 | 0.32  | 1.04  | 0.25  | -0.08 | -0.11 | -0.05 | 0.11  | -0.06 | 0.61  | 0.05  | -0.01 |
| D | 0.15  | 0.30  | 1.21  | 0.03  | 0.96  | 0.96  | -0.09 | -0.11 | -0.05 | -0.03 | 0.07  | 0.20  |
| E | -0.01 | 0.02  | 0.58  | 0.57  | 1.26  | 1.21  | 0.40  | 0.22  | 1.76  | 0.02  | -0.04 | 1.90  |
| F | 0.36  | -0.03 | -0.06 | 1.37  | 0.92  | 0.19  | 0.41  | -0.05 | -0.03 | 2.34  | 1.28  | 0.03  |
| G | 0.03  | 1.57  | 1.07  | 0.43  | 1.65  | -0.01 | 0.43  | 1.72  | 1.55  | 2.78  | -0.03 | 1.38  |
| H | 0.00  | -0.01 | 0.23  | 0.00  | 0.27  | 0.02  | 0.00  | 0.00  | 0.85  | 0.15  | 0.10  | 0.03  |

Fc-0447<sub>1-84</sub>

|   | 1    | 2    | 3    | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    | 11    | 12    |
|---|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A | 1.80 | 2.12 | 0.07 | 0.04  | 0.06  | 0.12  | 0.03  | 0.62  | 2.29  | 0.11  | 2.01  | 0.15  |
| B | 2.44 | 2.29 | 0.01 | 0.03  | -0.14 | -0.01 | -0.07 | 1.88  | 0.00  | -0.02 | 1.59  | 0.08  |
| C | 0.01 | 0.48 | 1.22 | 0.57  | -0.08 | -0.02 | -0.04 | -0.06 | -0.14 | 0.65  | -0.07 | -0.04 |
| D | 0.27 | 0.34 | 1.33 | 0.02  | 1.13  | 0.95  | -0.14 | -0.15 | -0.08 | -0.03 | -0.03 | 0.01  |
| E | 0.04 | 0.03 | 0.62 | 0.54  | 1.27  | 1.40  | 0.41  | -0.10 | 1.95  | -0.02 | -0.05 | 2.07  |
| F | 0.57 | 0.01 | 0.00 | 1.48  | 0.00  | 0.02  | 0.52  | -0.04 | -0.21 | 2.62  | 1.44  | 0.00  |
| G | 0.05 | 1.75 | 0.99 | -0.10 | 1.76  | 0.00  | 0.31  | 2.00  | 1.71  | -0.04 | -0.02 | 1.52  |
| H | 0.11 | 0.12 | 0.20 | 0.11  | 0.00  | 0.07  | 0.05  | 0.06  | 1.06  | 0.18  | 0.11  | 0.17  |

Fc-0447<sub>1-60</sub>

|   | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    | 11    | 12    |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A | 0.12  | 0.23  | 0.13  | 0.11  | 0.08  | 0.16  | 0.13  | 0.06  | 0.10  | 0.19  | 0.12  | 0.25  |
| B | 0.03  | 0.05  | 0.02  | -0.01 | 0.09  | 0.01  | -0.03 | -0.10 | -0.07 | 0.09  | -0.01 | 0.07  |
| C | 0.05  | 1.37  | -0.01 | 1.33  | -0.01 | -0.02 | -0.05 | -0.04 | -0.05 | -0.02 | 0.00  | -0.05 |
| D | 1.21  | -0.06 | -0.14 | 0.00  | -0.05 | -0.06 | -0.04 | -0.08 | -0.06 | -0.08 | -0.02 | -0.03 |
| E | 0.07  | -0.06 | -0.08 | -0.08 | -0.07 | -0.11 | -0.09 | -0.08 | -0.09 | 0.33  | -0.05 | 0.03  |
| F | 1.95  | -0.04 | -0.10 | -0.17 | -0.12 | -0.12 | -0.02 | -0.10 | -0.11 | -0.07 | -0.05 | -0.08 |
| G | -0.01 | -0.06 | -0.08 | -0.07 | -0.05 | -0.05 | -0.03 | -0.06 | -0.09 | -0.05 | -0.05 | -0.05 |
| H | -0.04 | 0.00  | 0.65  | 0.00  | -0.03 | -0.06 | -0.06 | Over  | -0.12 | 0.00  | 0.03  | 0.07  |

Fc-0447<sub>1-35</sub>

图 4C

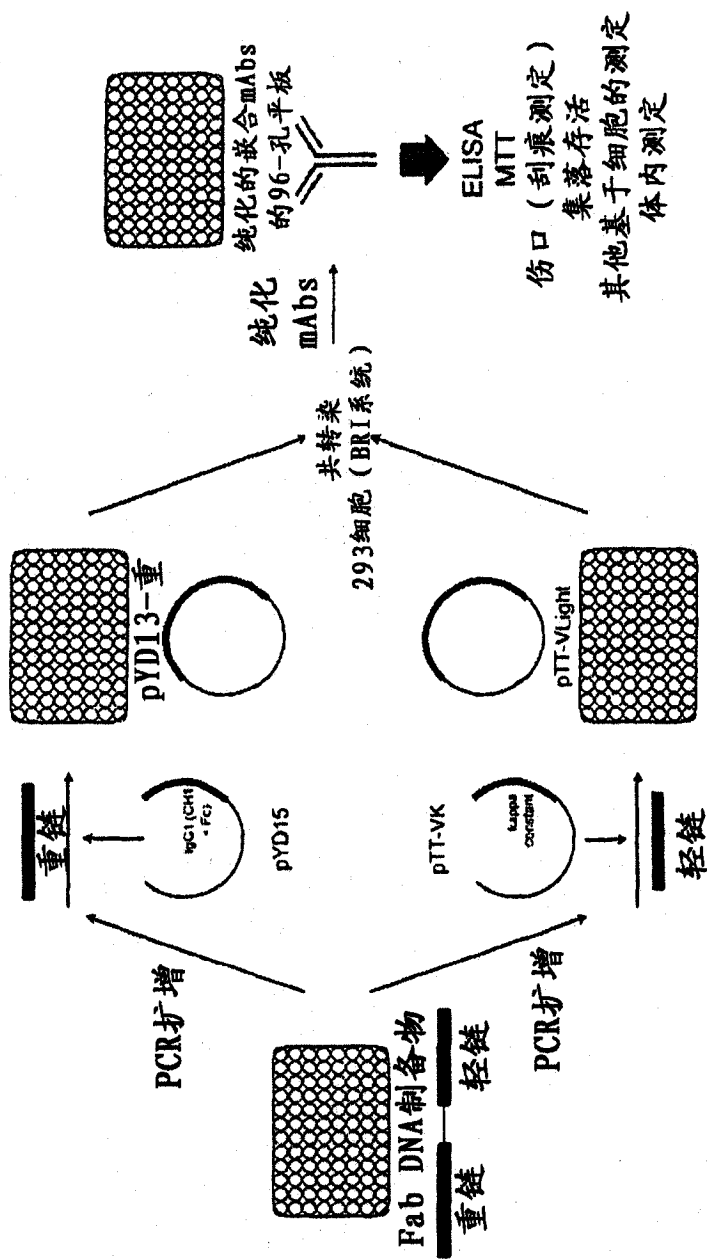


图 5

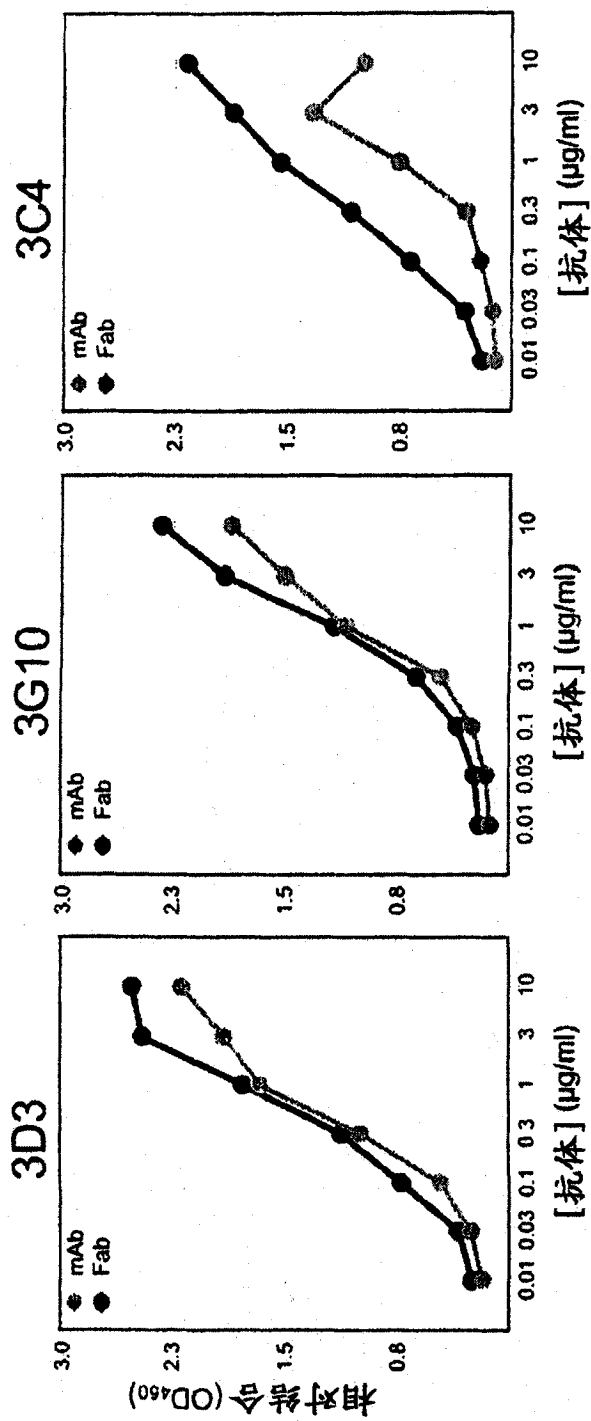


图 6

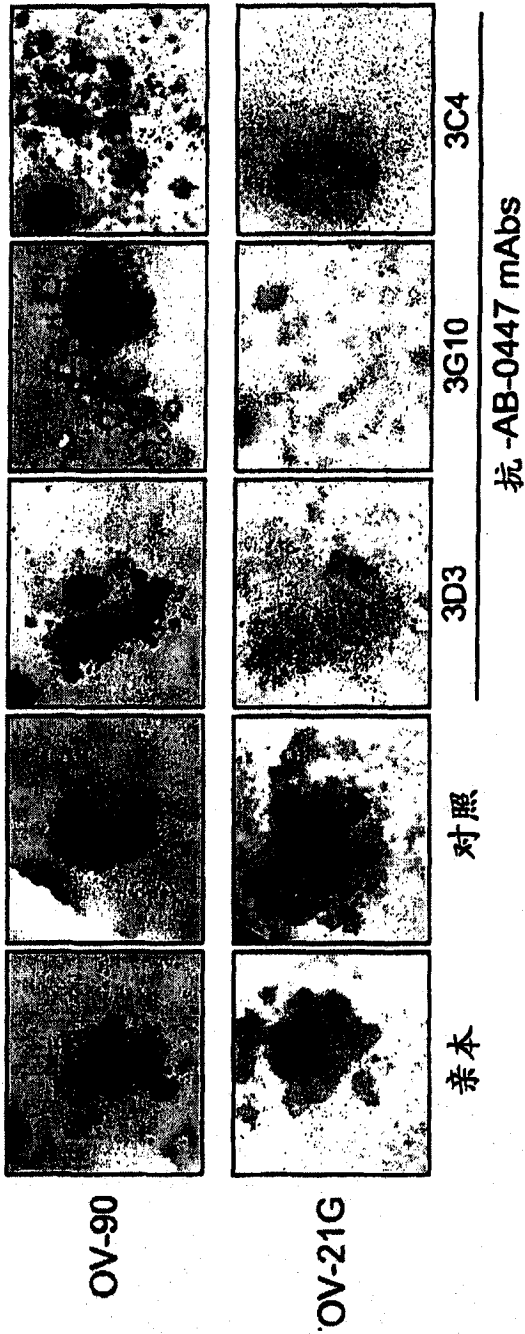


图 7

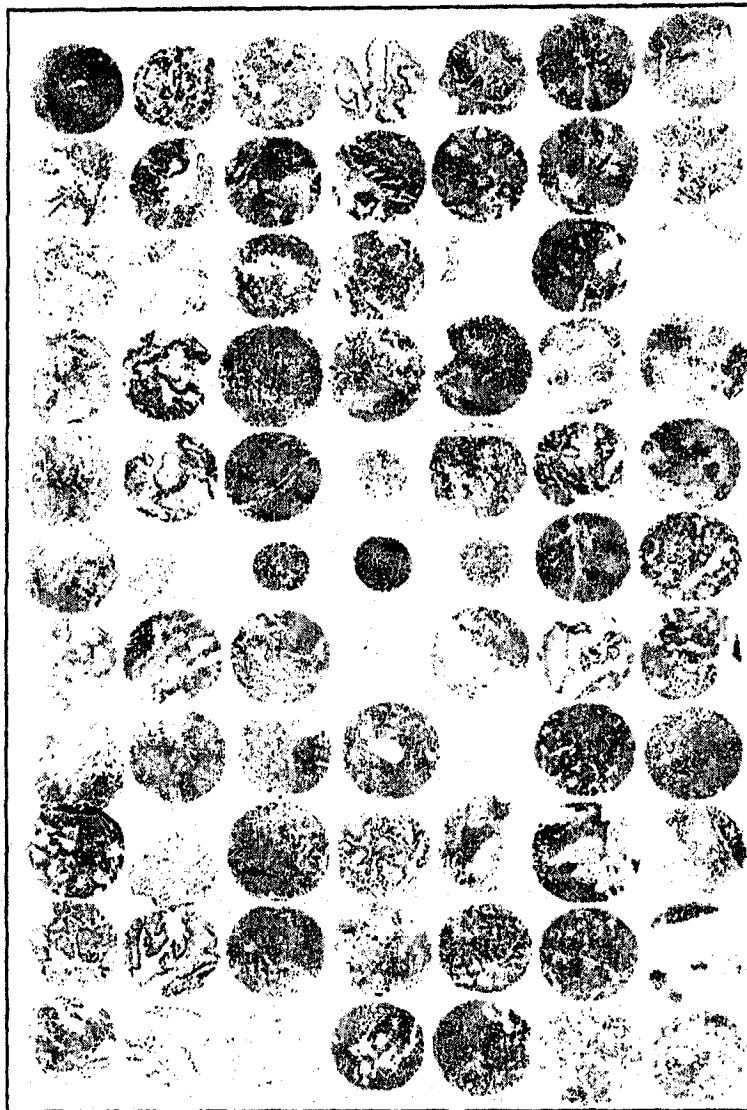


图 8A

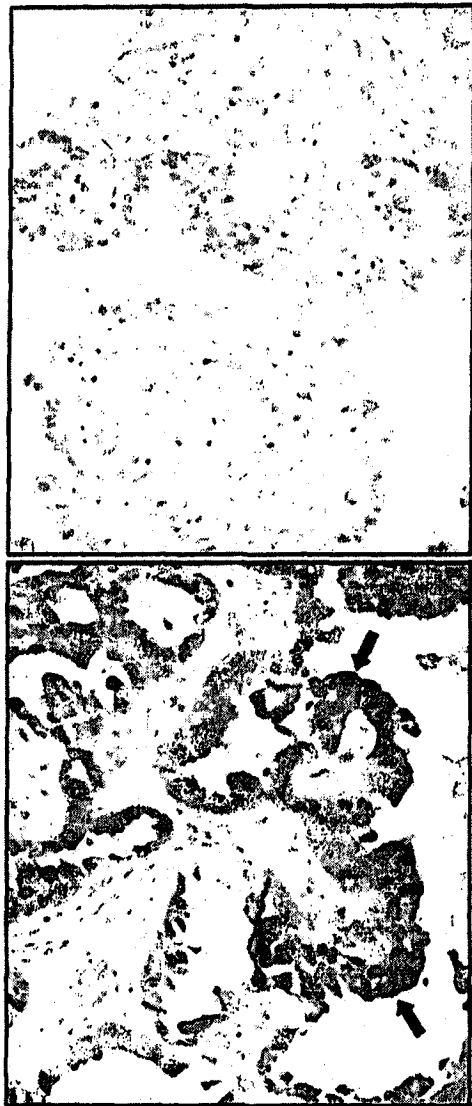


图 8B

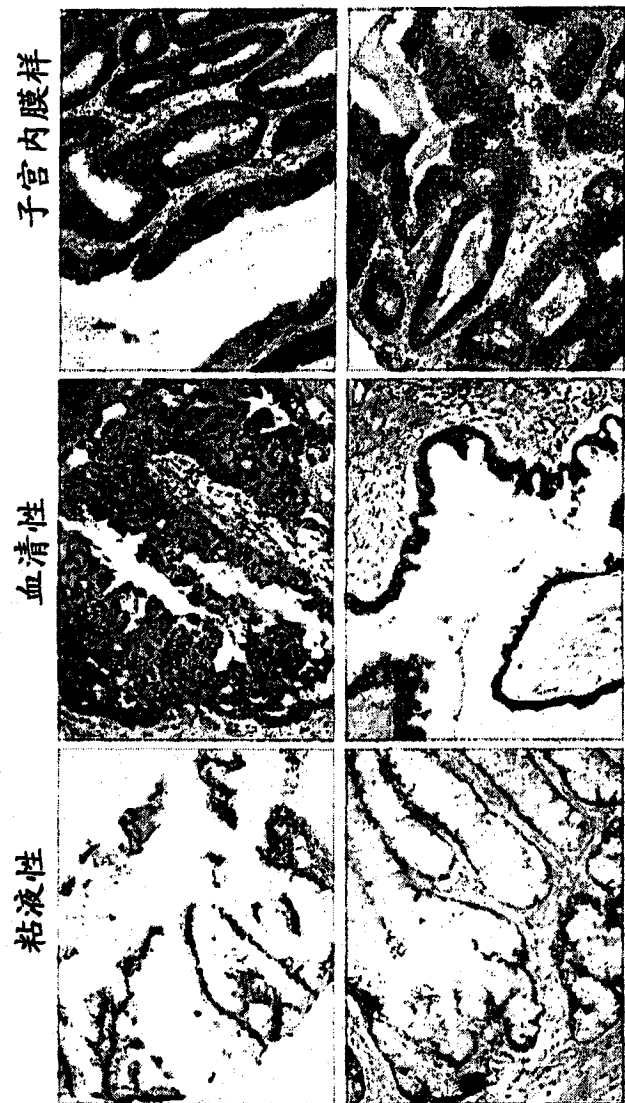


图 8C

| CDRL1- 比对 : 1                         | CDRL1- 比对 : 2                  |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| KSSQSLLNSSNQKNYLA 17 (SEQID NO.:184)  | KASQDIHNFLN 11 (SEQID NO.:205) |
| KSSQSLLNSSNQKNYLA 17 (SEQID NO.:185)  | KASQDIHRFLN 11 (SEQID NO.:206) |
| KSSQSLLNSSNQKNYLA 17 (SEQID NO.:186)  | KASQDIHNYLN 11 (SEQID NO.:207) |
| KSSQSLLNSSNQKNYLA 17 (SEQID NO.:187)  | KASQDIHNYLN 11 (SEQID NO.:208) |
| KSSQSLLNSSNQKNYLA 17 (SEQID NO.:188)  | KASQDIHTYLN 11 (SEQID NO.:209) |
| KSSQSLLNSSNQKNYLA 17 (SEQID NO.:189)  | KASQDVGTAVA 11 (SEQID NO.:210) |
| KSSQSLLNSSNQKNYLA 17 (SEQID NO.:190)  | *****: :                       |
| KSSQSLLNSSNQKNYLA 17 (SEQID NO.:191)  |                                |
| KSSQSLLNSSNQKNYLA 17 (SEQID NO.:192)  |                                |
| KSSQSLLNSSNQKNYLA 17 (SEQID NO.:193)  |                                |
| KSSQSLLNRSNQKNYLA 17 (SEQID NO.:194)  |                                |
| KSSQSLLNNSNQKNYLA 17 (SEQID NO.:195)  |                                |
| KSSQSLLNTSNQKNYLA 17 (SEQID NO.:196)  |                                |
| KSSQSLLNTSNQKNYLA 17 (SEQID NO.:197)  |                                |
| KSSQSLLNSNNQKNYLA 17 (SEQID NO.:198)  |                                |
| KSSQSLLNSNPNQKNYLA 17 (SEQID NO.:199) |                                |
| KSSQSLLHS-DGKTYLN 16 (SEQID NO.:200)  |                                |
| KSSQSLLHS-DGKTYLN 16 (SEQID NO.:201)  |                                |
| KSSQSLLYS-DGKTYLN 16 (SEQID NO.:202)  |                                |
| RSSQSLLHS-NGNTYLE 16 (SEQID NO.:203)  |                                |
| RSSQSLLHS-NGNTYLY 16 (SEQID NO.:204)  |                                |
| :***:*** ::*                          |                                |

图 9A

| CDRL2-: 比对 : 1            | CDRL2-: 比对 : 2            | CDRL2-: 比对 : 3            |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| FASTRES 7 (SEQID NO.:211) | LVSCLDS 7 (SEQID NO.:227) | RANRLVD 7 (SEQID NO.:231) |
| FASTRES 7 (SEQID NO.:212) | LVSCLDS 7 (SEQID NO.:228) | RANRLVD 7 (SEQID NO.:232) |
| FASTRES 7 (SEQID NO.:213) | LVSCLDS 7 (SEQID NO.:229) | HANRLVD 7 (SEQID NO.:233) |
| FASTRES 7 (SEQID NO.:214) | KVSNRES 7 (SEQID NO.:230) | RANRLVA 7 (SEQID NO.:234) |
| FASTRES 7 (SEQID NO.:215) | **:                       | RANRLVA 7 (SEQID NO.:235) |
| FGSTRES 7 (SEQID NO.:216) |                           | :*****                    |
| FGSTRES 7 (SEQID NO.:217) |                           |                           |
| FASTRES 7 (SEQID NO.:218) |                           |                           |
| FASTRES 7 (SEQID NO.:219) |                           |                           |
| FASTRES 7 (SEQID NO.:220) |                           |                           |
| FASTRES 7 (SEQID NO.:221) |                           |                           |
| FASTRES 7 (SEQID NO.:222) |                           |                           |
| FASTRES 7 (SEQID NO.:223) |                           |                           |
| FASTRES 7 (SEQID NO.:224) |                           |                           |
| FASTRKS 7 (SEQID NO.:225) |                           |                           |
| FASTRAS 7 (SEQID NO.:226) |                           |                           |
| * ** *                    |                           |                           |

图 9B

| CDRL3- 比对 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | CDRL3- 比对 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CDRL3- 比对 3                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:236)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:237)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:238)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:239)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:240)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:241)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:242)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:243)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:244)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:245)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:246)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:247)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:248)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:249)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:250)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:251)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:252)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:253)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:254)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:255)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:256)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:257)<br>**: *** | QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:247)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:248)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:249)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:250)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:251)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:236)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:237)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:238)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:239)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:240)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:241)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:242)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:243)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:244)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:245)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:246)<br>QQHYSTPLT 9 (SEQID NO.:252)<br>***:.. *** | WQGTFFPRT 9 (SEQID NO.:258)<br>WQGTFFPRT 9 (SEQID NO.:259)<br>WQGTFFPRT 9 (SEQID NO.:260)<br>WQGTFFPRT 9 (SEQID NO.:261)<br>:*:*. * |

图 9C

| CDRH1- 比对 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | CDRH1- 比对 2                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:262)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:263)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:264)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:265)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:266)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:267)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:268)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:269)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:270)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:271)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:272)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:273)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:274)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:275)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:276)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:277)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:278)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:279)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:280)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:281)<br>GYTFTDYEIH 10 (SEQID NO.:282)<br>** *:***: | GFSITSGYGWH 11 (SEQID NO.:283)<br>GFSITSGYGWH 11 (SEQID NO.:284)<br>***** |

图 10A



| CDRH2- 比对 1                   | CDRH2- 比对 2                    |                               |
|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| VIDPATGDTA 10 (SEQID NO.:285) | VIDPATGDTA 10 (SEQID NO.:285)  |                               |
| VIDPATGDTA 10 (SEQID NO.:286) | VIDPATGDTA 10 (SEQID NO.:286)  |                               |
| VIDPETGDTA 10 (SEQID NO.:287) | VIDPETGDTA 10 (SEQID NO.:287)  |                               |
| VIDPETGDTA 10 (SEQID NO.:288) | VIDPETGDTA 10 (SEQID NO.:288)  |                               |
| VIDPETGDTA 10 (SEQID NO.:289) | VIDPETGDTA 10 (SEQID NO.:289)  |                               |
| VIDPETGDTA 10 (SEQID NO.:290) | VIDPETGDTA 10 (SEQID NO.:290)  |                               |
| VIDPETGVTA 10 (SEQID NO.:291) | VIDPETGVTA 10 (SEQID NO.:291)  |                               |
| VIDPETGVTA 10 (SEQID NO.:292) | VIDPETGVTA 10 (SEQID NO.:292)  |                               |
| VIDPETGNTA 10 (SEQID NO.:293) | VIDPETGNTA 10 (SEQID NO.:293)  |                               |
| VIDPETGNTA 10 (SEQID NO.:294) | VIDPETGNTA 10 (SEQID NO.:294)  |                               |
| VIDPETGSTA 10 (SEQID NO.:295) | VIDPETGSTA 10 (SEQID NO.:295)  |                               |
| VIDPETGSTA 10 (SEQID NO.:296) | VIDPETGSTA 10 (SEQID NO.:296)  |                               |
| VIDPETGATA 10 (SEQID NO.:297) | VIDPETGATA 10 (SEQID NO.:297)  |                               |
| VIDPETGATA 10 (SEQID NO.:298) | VIDPETGATA 10 (SEQID NO.:298)  |                               |
| GIDPETGDTV 10 (SEQID NO.:299) | VIDPETGGTA 10 (SEQID NO.:301)  |                               |
| GIDPETGGTA 10 (SEQID NO.:300) | VLDPGTGRTA 10 (SEQID NO.:302)  |                               |
| VIDPETGGTA 10 (SEQID NO.:301) | * : ** * * *                   |                               |
| VLDPGTGRTA 10 (SEQID NO.:302) |                                |                               |
| : ** * * *                    |                                |                               |
| CDRH2- 比对 3                   | CDRH2- 比对 4                    | CDRH2- 比对 5                   |
| YISFNGDYN 9 (SEQID NO.:303)   | NINPNYNDVTE 10 (SEQID NO.:306) | DINPNYGGIT 10 (SEQID NO.:309) |
| YISFNGDSN 9 (SEQID NO.:304)   | NINPNYNNVTE 10 (SEQID NO.:307) | DINPNYGTIT 10 (SEQID NO.:310) |
| YINPDGHND 9 (SEQID NO.:305)   | YINPNYNDVTE 10 (SEQID NO.:308) | ***** * *                     |
| ***:***:                      | *****:***                      |                               |

图 10B

| CDRH3- 比对 1               | CDRH3- 比对 2                   |
|---------------------------|-------------------------------|
| MSYSDY 6 (SEQID NO.:311)  | ISYAMDY 7 (SEQID NO.:326)     |
| MSYSDY 6 (SEQID NO.:312)  | ISYAMDY 7 (SEQID NO.:327)     |
| MGYSDY 6 (SEQID NO.:313)  | IGYA-DY 6 (SEQID NO.:328)     |
| MGYSDY 6 (SEQID NO.:314)  | *.*** **                      |
| MGYSDY 6 (SEQID NO.:315)  |                               |
| MGYSDY 6 (SEQID NO.:316)  |                               |
| MGYSDY 6 (SEQID NO.:317)  |                               |
| MGRSDY 6 (SEQID NO.:318)  |                               |
| MGYSDY 6 (SEQID NO.:319)  |                               |
| MGYSDY 6 (SEQID NO.:320)  |                               |
| MGYSDY 6 (SEQID NO.:321)  |                               |
| MGYSDY 6 (SEQID NO.:322)  |                               |
| MGYSDY 6 (SEQID NO.:323)  |                               |
| MGYADY 6 (SEQID NO.:324)  |                               |
| MGYADY 6 (SEQID NO.:325)  |                               |
| *.:***                    |                               |
| CDRH3- 比对 3               | CDRH3- 比对 4                   |
| ARWGLRN 7 (SEQID NO.:329) | ASSYDGLFAY 10 (SEQID NO.:332) |
| ARWGLRN 7 (SEQID NO.:330) | ASSYDGLFAY 10 (SEQID NO.:333) |
| AWFGLRQ 7 (SEQID NO.:331) | ASSYDGLFAY 10 (SEQID NO.:334) |
| *:****:                   | *****                         |

图 10C

| 轻链可变区          | 与 SEQ ID NO: 16 的<br>同一性<br>(与 SEQ ID NO: 16<br>的相似性) | 与 SEQ ID NO: 20 的<br>同一性<br>(与 SEQ ID NO: 20<br>的相似性) | 与 SEQ ID NO: 24 的<br>同一性<br>(与 SEQ ID NO: 24<br>的相似性) | 与 SEQ ID NO: 105<br>的同一性<br>(与 SEQ ID NO: 105<br>的相似性) |
|----------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| SEQ ID NO: 105 | 58% (71%)                                             | 69% (81%)                                             | 45% (66%)                                             | 100% (100%)                                            |
| SEQ ID NO: 106 | 59% (72%)                                             | 71% (83%)                                             | 48% (68%)                                             | 92% (96%)                                              |
| SEQ ID NO: 107 | 61% (74%)                                             | 74% (83%)                                             | 48% (68%)                                             | 95% (97%)                                              |
| SEQ ID NO: 108 | 63% (77%)                                             | 100% (100%)                                           | 50% (73%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 109 | 57% (74%)                                             | 68% (82%)                                             | 49% (72%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 110 | 88% (97%)                                             | 63% (77%)                                             | 56% (74%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 111 | 90% (97%)                                             | 63% (79%)                                             | 58% (76%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 112 | 88% (97%)                                             | 61% (79%)                                             | 56% (76%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 113 | 91% (97%)                                             | 64% (79%)                                             | 57% (76%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 114 | 92% (98%)                                             | 64% (78%)                                             | 56% (75%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 115 | 92% (98%)                                             | 64% (78%)                                             | 56% (75%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 116 | 92% (98%)                                             | 65% (78%)                                             | 57% (75%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 117 | 90% (98%)                                             | 62% (78%)                                             | 54% (75%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 118 | 90% (96%)                                             | 65% (79%)                                             | 54% (73%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 119 | 91% (96%)                                             | 64% (79%)                                             | 57% (75%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 120 | 90% (97%)                                             | 61% (77%)                                             | 54% (73%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 121 | 88% (95%)                                             | 61% (76%)                                             | 56% (74%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 122 | 88% (95%)                                             | 65% (78%)                                             | 56% (74%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 123 | 92% (98%)                                             | 64% (78%)                                             | 56% (75%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 124 | 100% (100%)                                           | 63% (77%)                                             | 56% (73%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 125 | 90% (96%)                                             | 65% (79%)                                             | 54% (73%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 126 | 69% (83%)                                             | 59% (76%)                                             | 62% (77%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 127 | 56% (73%)                                             | 50% (73%)                                             | 100% (100%)                                           | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 128 | 54% (72%)                                             | 54% (73%)                                             | 89% (96%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 129 | 56% (75%)                                             | 53% (73%)                                             | 89% (94%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 130 | 56% (75%)                                             | 53% (73%)                                             | 89% (94%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 131 | 56% (74%)                                             | 57% (81%)                                             | 91% (94%)                                             | N.D.                                                   |

图 11

| 重链可变区          | 与 SEQ ID NO: 18 的<br>同一性<br>(与 SEQ ID NO: 18<br>的相似性) | 与 SEQ ID NO: 22 的<br>同一性<br>(与 SEQ ID NO: 22<br>的相似性) | 与 SEQ ID NO: 26 的<br>同一性<br>(与 SEQ ID NO: 26<br>的相似性) | 与 SEQ ID NO: 132<br>的同一性<br>(与 SEQ ID NO: 132<br>的相似性) |
|----------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| SEQ ID NO: 132 | 66% (79%)                                             | 74% (81%)                                             | 47% (70%)                                             | 100% (100%)                                            |
| SEQ ID NO: 133 | 70% (80%)                                             | 73% (81%)                                             | 47% (66%)                                             | 87% (94%)                                              |
| SEQ ID NO: 134 | 68% (79%)                                             | 73% (81%)                                             | 48% (66%)                                             | 88% (95%)                                              |
| SEQ ID NO: 135 | 88% (96%)                                             | 66% (77%)                                             | 41% (64%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 136 | 92% (93%)                                             | 70% (80%)                                             | 41% (65%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 137 | 95% (96%)                                             | 71% (80%)                                             | 43% (66%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 138 | 94% (97%)                                             | 70% (80%)                                             | 42% (66%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 139 | 92% (96%)                                             | 71% (80%)                                             | 43% (66%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 140 | 92% (95%)                                             | 69% (78%)                                             | 42% (66%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 141 | 91% (96%)                                             | 68% (80%)                                             | 40% (66%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 142 | 91% (94%)                                             | 69% (78%)                                             | 39% (65%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 143 | 91% (95%)                                             | 71% (79%)                                             | 41% (64%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 144 | 100% (100%)                                           | 67% (77%)                                             | 41% (66%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 145 | 98% (99%)                                             | 68% (77%)                                             | 41% (66%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 146 | 92% (93%)                                             | 68% (77%)                                             | 41% (65%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 147 | 91% (95%)                                             | 66% (78%)                                             | 39% (66%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 148 | 91% (95%)                                             | 66% (78%)                                             | 39% (66%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 149 | 88% (92%)                                             | 66% (77%)                                             | 39% (65%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 150 | 92% (95%)                                             | 69% (79%)                                             | 43% (64%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 151 | 85% (93%)                                             | 71% (79%)                                             | 43% (66%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 152 | 83% (91%)                                             | 70% (78%)                                             | 42% (63%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 153 | 72% (78%)                                             | 85% (87%)                                             | 44% (65%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 154 | 67% (77%)                                             | 100% (100%)                                           | 47% (66%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 155 | 42% (63%)                                             | 45% (66%)                                             | 92% (98%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 156 | 40% (64%)                                             | 44% (66%)                                             | 91% (98%)                                             | N.D.                                                   |
| SEQ ID NO: 157 | 41% (66%)                                             | 47% (66%)                                             | 100% (100%)                                           | N.D.                                                   |

图 12

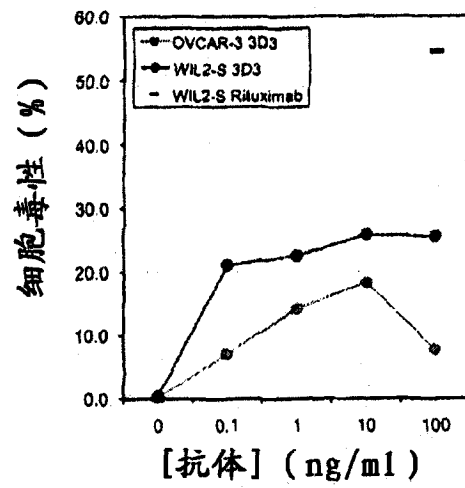


图 13

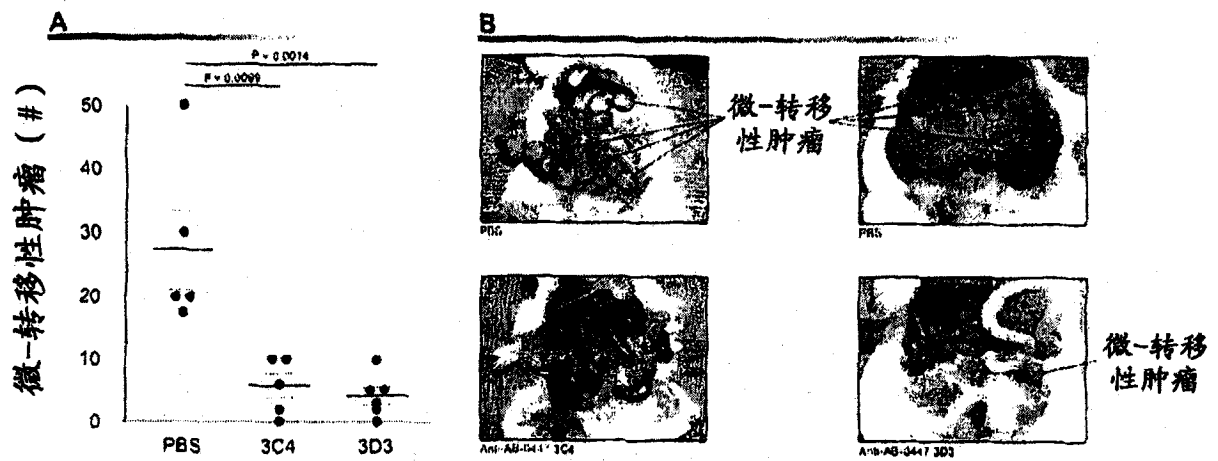


图 14

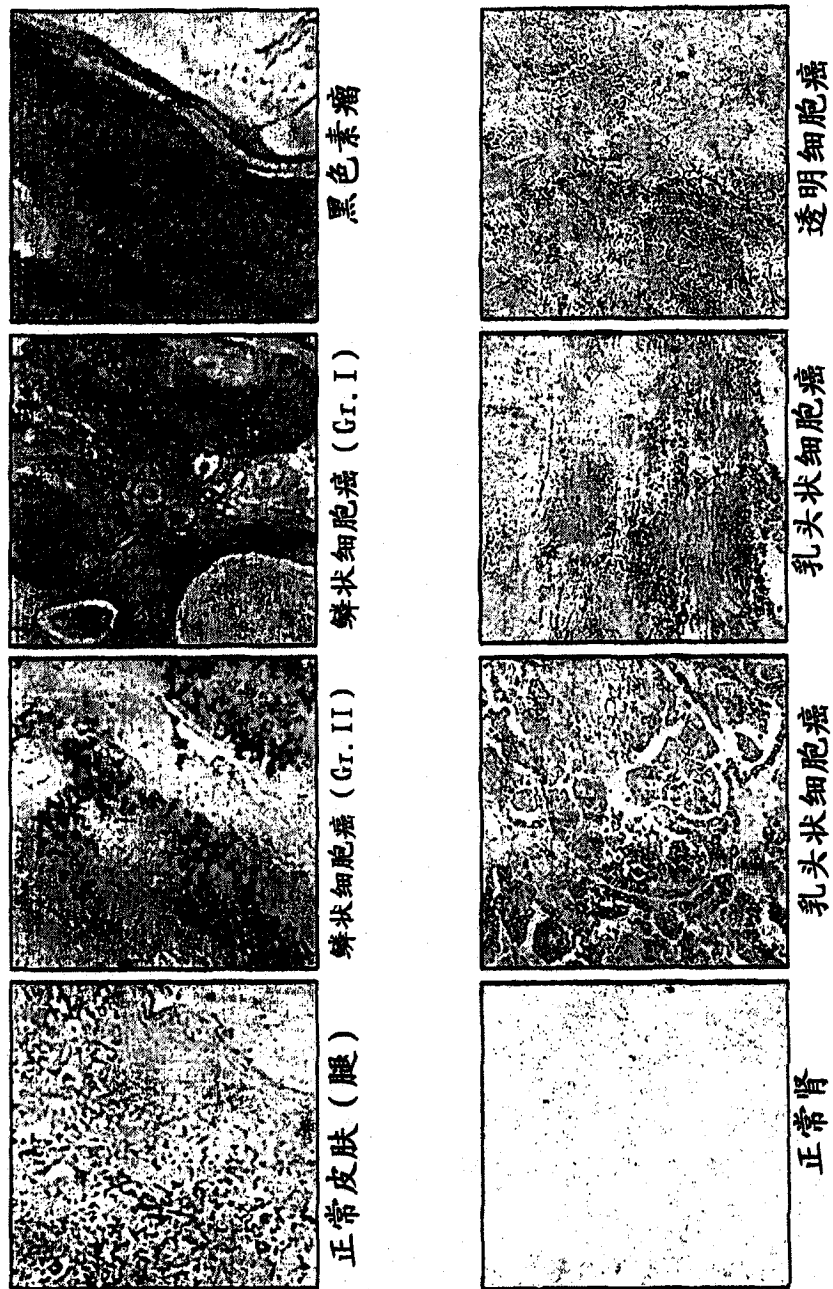


图 15

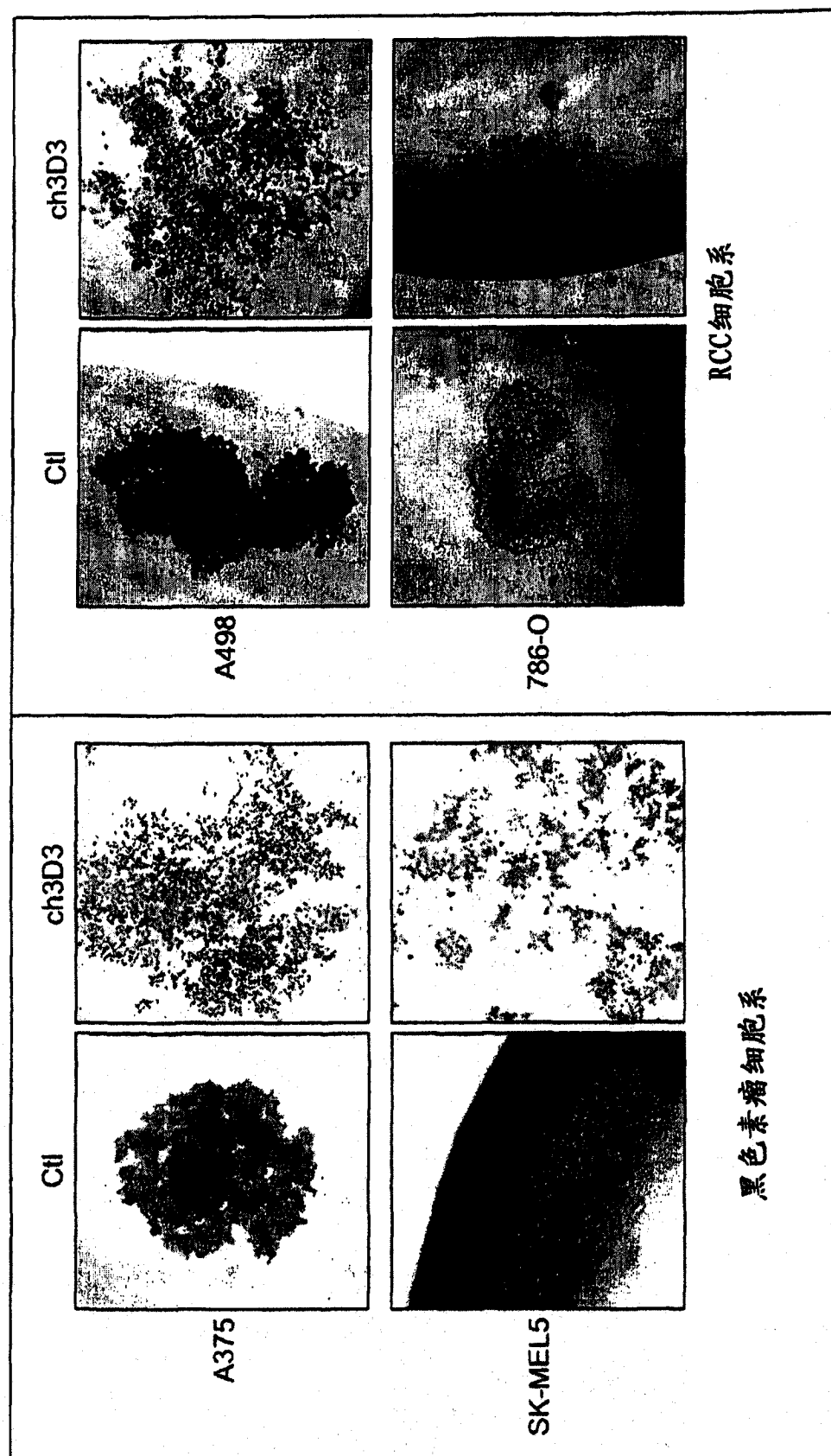


图 16

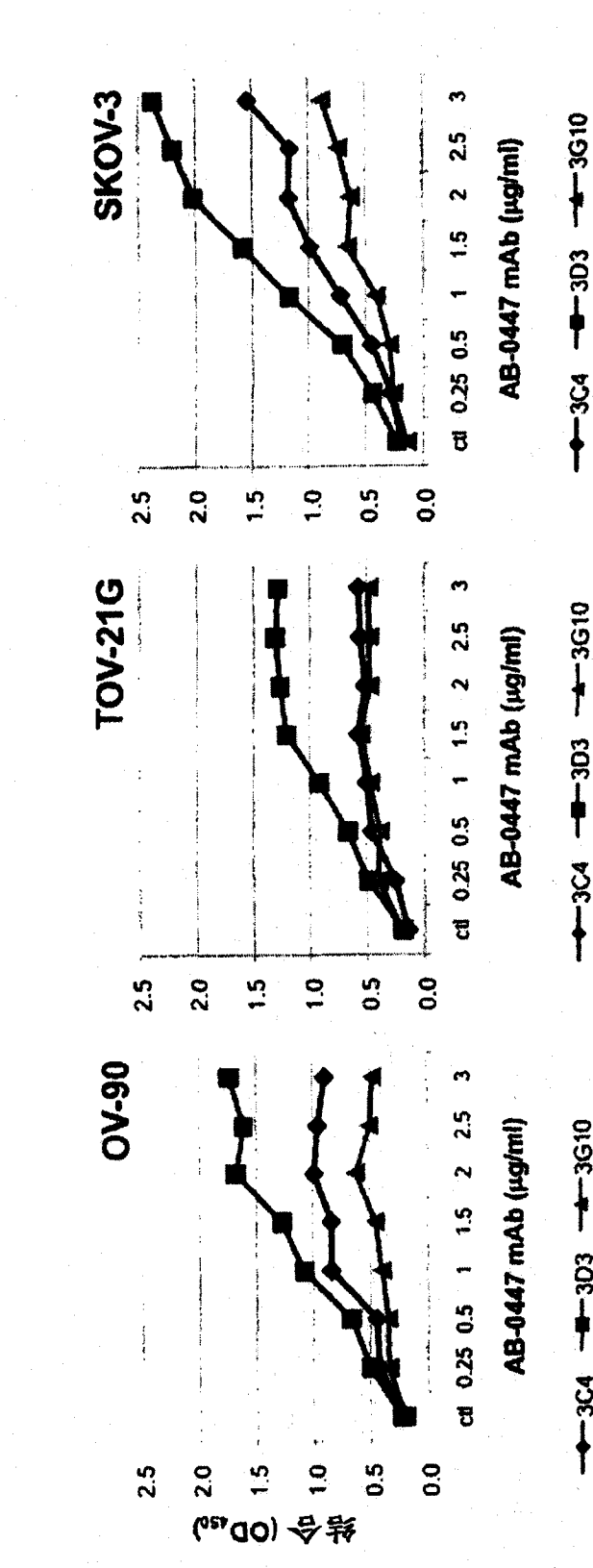


图 17A

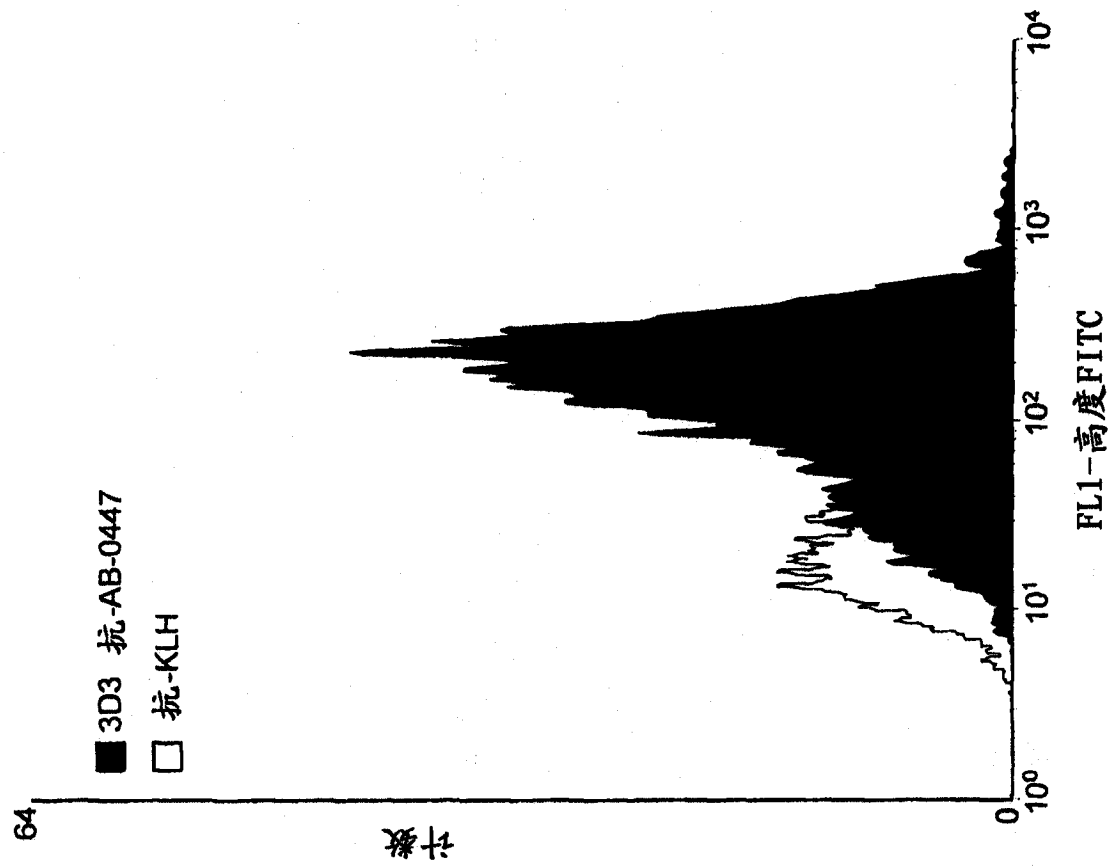


图 17B



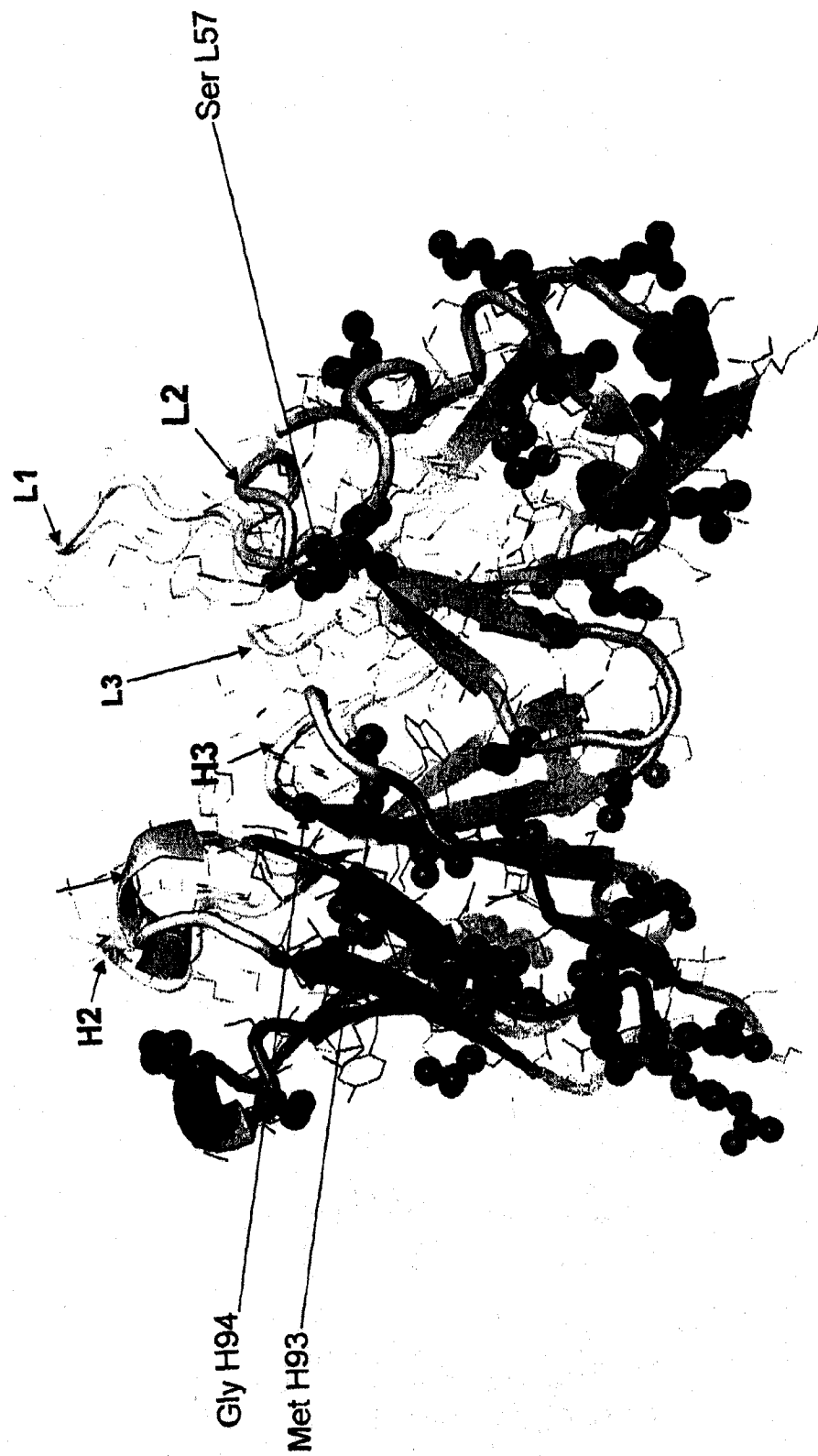


图 18A

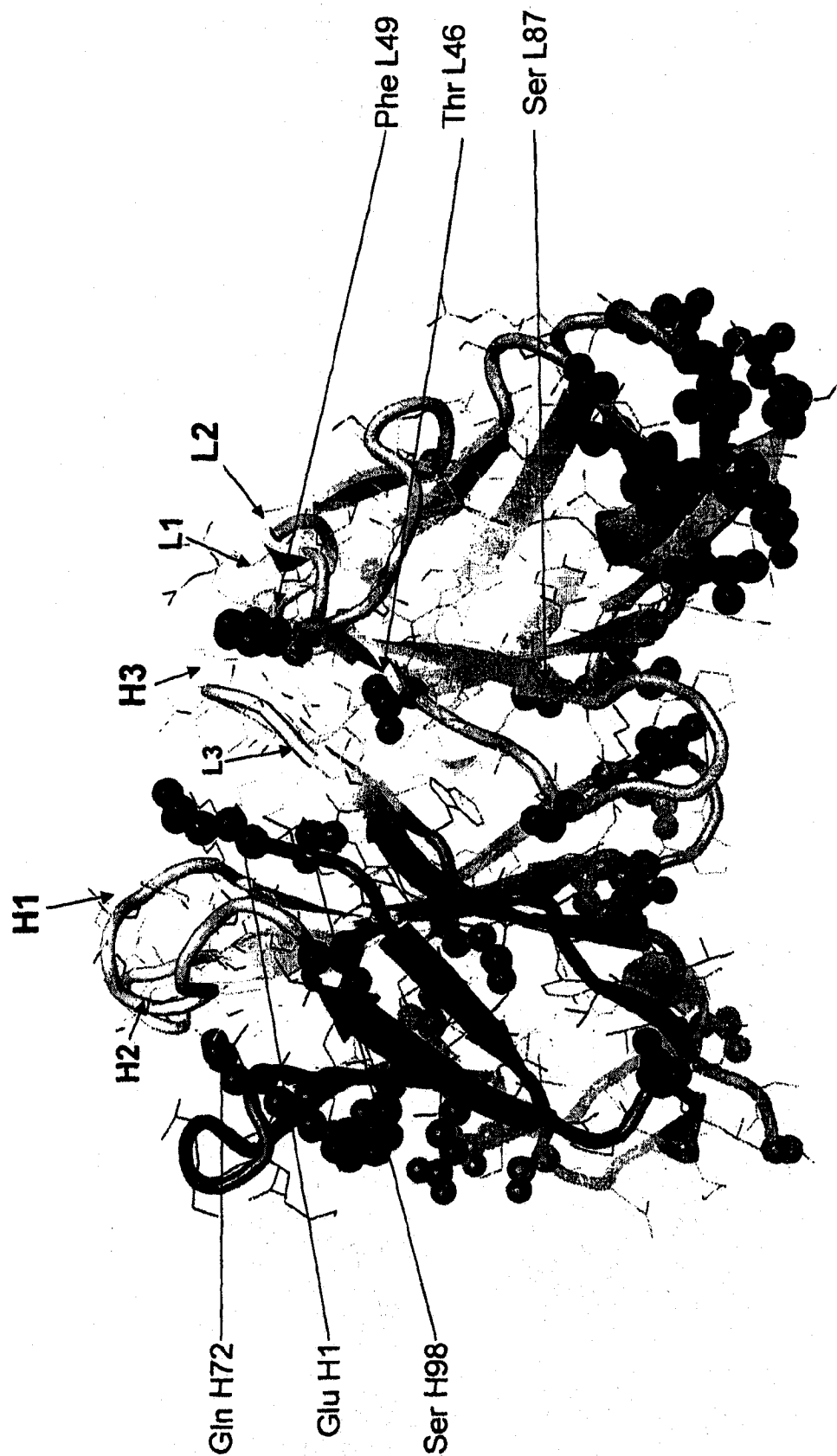


图 18B

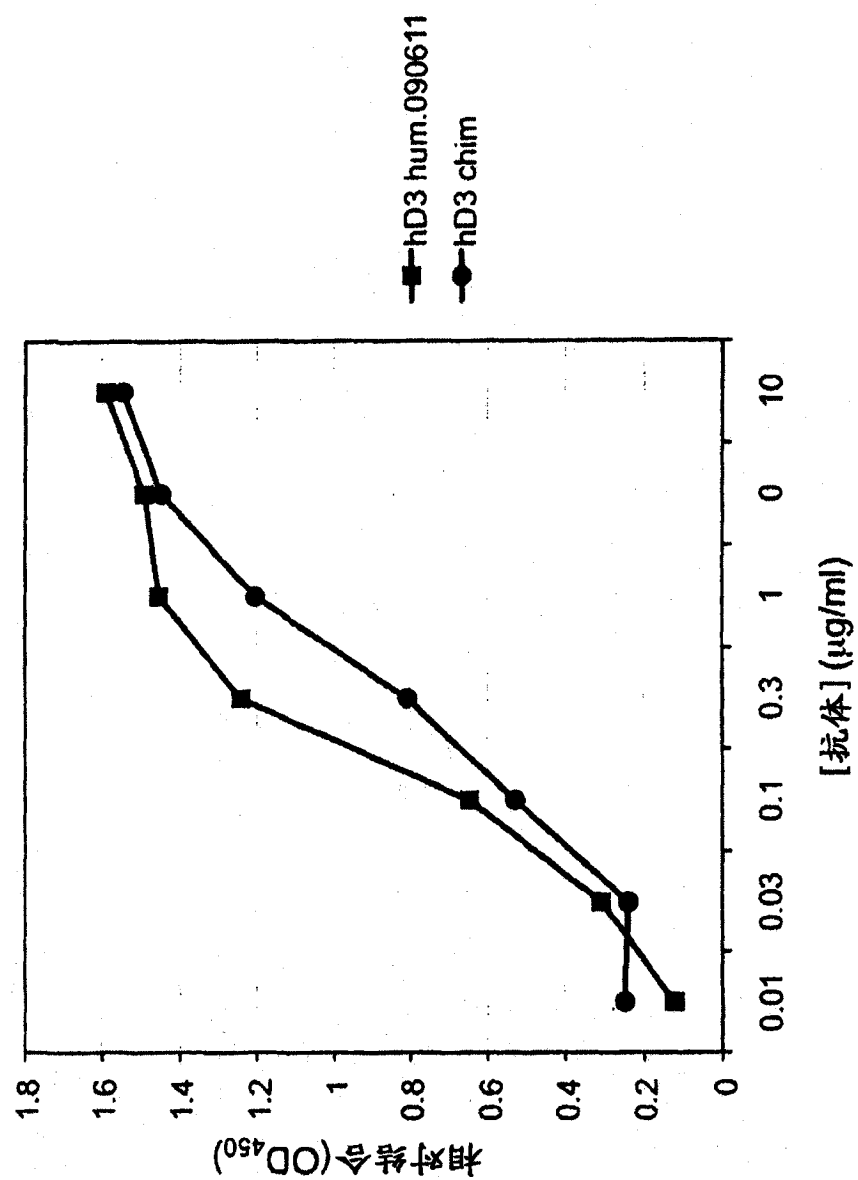


图 19A

| 抗体   | Ka (1/Ms)              | Kd (1/s) | K <sub>A</sub> (1/M)   | K <sub>D</sub> (M)       | Chi <sup>2</sup> |
|------|------------------------|----------|------------------------|--------------------------|------------------|
| m3D3 | 2.91 x 10 <sup>6</sup> | 0.00065  | 4.5 x 10 <sup>9</sup>  | 2.35 x 10 <sup>-10</sup> | 0.49             |
| CC   | 1.98 x 10 <sup>6</sup> | 0.00073  | 2.71 x 10 <sup>9</sup> | 3.68 x 10 <sup>-10</sup> | 0.142            |
| HC   | 2.36 x 10 <sup>6</sup> | 0.00073  | 3.24 x 10 <sup>9</sup> | 3.09 x 10 <sup>-10</sup> | 0.51             |
| CH   | 2.20 x 10 <sup>6</sup> | 0.00111  | 1.98 x 10 <sup>9</sup> | 5.05 x 10 <sup>-10</sup> | 0.208            |
| HH   | 2.53 x 10 <sup>6</sup> | 0.00111  | 2.28 x 10 <sup>9</sup> | 4.39 x 10 <sup>-10</sup> | 0.61             |

图 19B

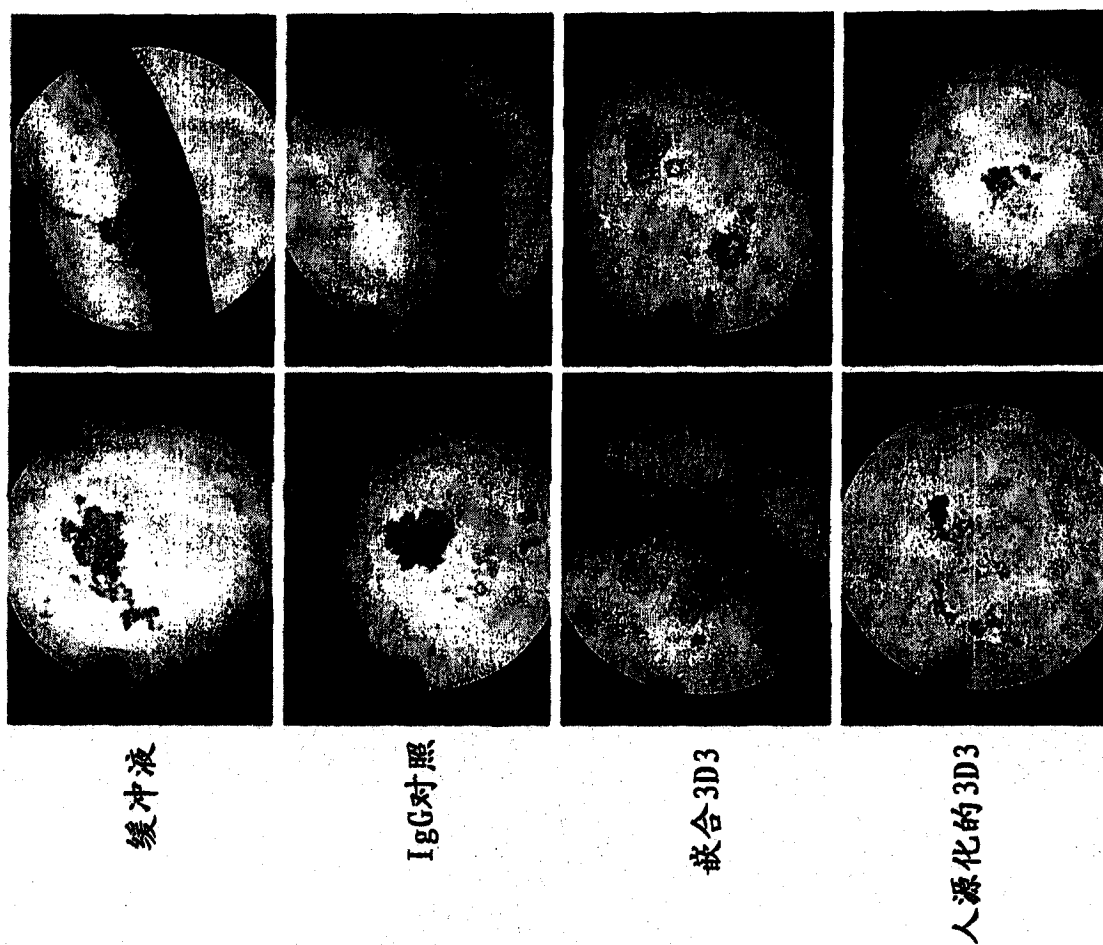


图 19C

| 名称     | SEQ ID NO.: |                                                              |     |
|--------|-------------|--------------------------------------------------------------|-----|
| 3D3VL  | 16          | DIVMTQSPSSLAVSIGQKVTMCKSSQSLNLSNFQKNFLAWYQQKPGQSPKLLIYFASTR  | 60  |
|        |             | DIVMTQSP SLAVS+G++ T+NCKSSQSLNLSNFQKNFLAWYQQKPGQ PKLLIYFASTR |     |
| h3D3VL | 178         | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSNFQKNFLAWYQQKPGQPPKLLIYFASTR | 60  |
|        |             |                                                              |     |
| 3D3VL  | 16          | ESSIPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLELK        | 113 |
|        |             | ESS+PDRF GSGSGTDFTLTISS+QAED+A Y+CQQHYSTPLTFG GTKLE+K        |     |
| h3D3VL | 178         | ESSVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYSTPLTFGQGTKLEIK        | 113 |

图 20A

| 名称     | SEQ ID NO.: |                                                              |     |
|--------|-------------|--------------------------------------------------------------|-----|
| 3D3VH  | 18          | EVQLQQSVAELVRPGASVTLSCKASGYIFTDYEIHWVKQTPVHGLEWIGVIDPETGNTAF | 60  |
|        |             | EVQL QS AE+ +PGASV +SCKASGYIFTDYEIHWV+Q P GLEW+GVIDPETGNTAF  |     |
| h3D3VH | 179         | EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVIDPETGNTAF | 60  |
|        |             |                                                              |     |
| 3D3VH  | 18          | NQKFKGKATLTADISSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCMGYSDYWGQGTTLTVSS        | 113 |
|        |             | NQKFKG+ T+TAD S+STAYMELSSLTSED+AVYYCMGYSDYWGQGT +TVSS        |     |
| h3D3VH | 179         | NQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCMGYSDYWGQGTTLTVSS        | 113 |

图 20B

| 名称     | SEQ ID NO.: |                                                             |     |
|--------|-------------|-------------------------------------------------------------|-----|
| 3C4VL  | 24          | DIVMSQSPSSMYASLGERVTITCKASQDIHNFLNWFQKPGKSPKTLIFRANRLVDGVPS | 60  |
|        |             | DIVM+QSPSS+ AS+G+RVTITCKASQDIHNFLNWFQKPGK+PKTLIFRANRLVDGVPS |     |
| H3C4VL | 182         | DIVMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDIHNFLNWFQKPGKAPKTLIFRANRLVDGVPS  | 60  |
|        |             |                                                             |     |
| 3C4VL  | 24          | RFSGSGSGQDYSLTISSLEFEDLGIYSCLODYDEIPLTFGAGTKLELR            | 107 |
|        |             | RFSGSGSG DY+LTISSL+ ED YSCLODYDEIPLTFG GTKLE++              |     |
| H3C4VL | 182         | RFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYSCLODYDEIPLTFGQGTKLEIK             | 107 |

图 21A

| 名称     | SEQ ID NO.: |                                                             |     |
|--------|-------------|-------------------------------------------------------------|-----|
| 3C4VH  | 26          | EVQLQESGPDLVKPSQSLTCTVTGFSITSGYGWHWIRQFPGNKLEWMGYINVDGHNDY  | 60  |
|        |             | EVQLQESGP LVKPSQ+LSLTCTV+GFSITSGYGWHWIRQ PG LEW+GYINVDGHNDY |     |
| H3C4VH | 183         | EVQLQESGPGLVKPSQTLTCTVSGFSITSGYGWHWIRQHPGKGLEWIGYINVDGHNDY  | 60  |
|        |             |                                                             |     |
| 3C4VH  | 26          | NPSLKSRISITQDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCASSYDGLFAYWGQGTTLTVSA   | 117 |
|        |             | NPSLKSR++I+QDTSKNQF L+L+SVT DTA YYCASSYDGLFAYWGQGTTLTVS     |     |
| H3C4VH | 183         | NPSLKSRVTISQDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASSYDGLFAYWGQGTTLTVS    | 116 |

图 21B