



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111298119 A

(43)申请公布日 2020.06.19

(21)申请号 202010098137.0

A61K 39/395(2006.01)

(22)申请日 2013.01.09

A61K 45/06(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 35/00(2006.01)

61/584,629 2012.01.09 US

(62)分案原申请数据

201380005017.X 2013.01.09

(71)申请人 ADC治疗股份有限公司

地址 瑞士埃帕灵斯

(72)发明人 G·B·特伦布利 A·N·莫莱提斯

M·菲利翁

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李程达

(51)Int.Cl.

A61K 45/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书90页

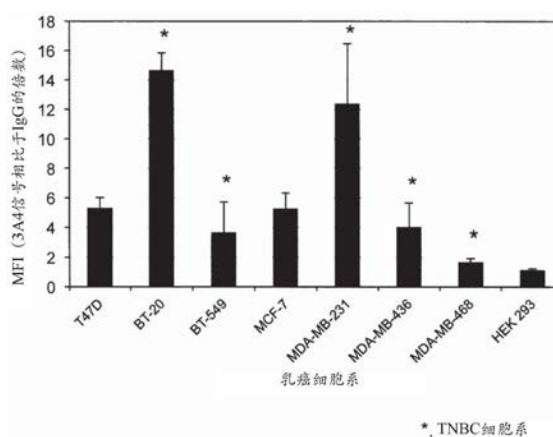
序列表154页 附图23页

(54)发明名称

用于通过使用肾相关抗原1(KAAG1)的抑制剂来治疗三阴性乳癌和基底样乳癌的方法

(57)摘要

缺乏ER蛋白质表达、PgR蛋白质表达和/或显示不存在HER2蛋白质过度表达的乳癌细胞(即三阴性乳癌细胞,基底样)可以用一种抗KAAG1抗体有效地靶向并且在一种治疗性部分的递送之后被杀死。特异性地结合至KAAG1的抗体和抗原结合片段因此可以被用于针对这些标记中的至少一个是阴性的乳癌细胞的检测和治疗性治疗。在此披露了抗体结合物在三阴性乳癌和/或基底样乳癌的治疗方面的用途。



1. 一种治疗乳癌的方法,该方法包括向一个患有一种乳癌的个体给予一种肾相关抗原1抑制剂(KAAG1抑制剂),该乳癌具有雌激素受体(ER)的、孕酮受体(PgR)的和/或Her2的低表达。

2. 如权利要求1所述的方法,其中该KAAG1抑制剂是一种能够特异性结合至肾相关抗原1(KAAG1;SEQ ID NO.:2)的抗体或抗原结合片段。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中该个体患有一种乳癌,该乳癌的特征在于针对雌激素受体(ER)表达、孕酮受体(PgR)表达和/或针对Her2过度表达是阴性的。

4. 一种治疗三阴性乳癌或基底样乳癌的方法,该方法包括向一个有需要的个体给予一种肾相关抗原1抑制剂(KAAG1抑制剂)。

5. 如权利要求4所述的方法,其中该KAAG1抑制剂是一种能够结合至KAAG1的抗体或抗原结合片段。

6. 如权利要求2、3或5中任一项所述的方法,其中该抗体或抗原结合片段是与一种治疗性部分结合。

7. 如权利要求2、3、5或6中任一项所述的方法,其中该抗体或抗原结合片段结合至癌细胞的表面。

8. 如权利要求2、3或5到7中任一项所述的方法,其中该抗体或抗原结合片段结合一种表位,该表位被包含在KAAG1的氨基酸30到84之间。

9. 如权利要求2、3或5到8中任一项所述的方法,其中该抗体是单克隆抗体、嵌合抗体、人抗体或人源化抗体或其抗原结合片段。

10. 如权利要求1到9中任一项所述的方法,其中该KAAG1抑制剂是与一种化学治疗剂或一种细胞毒性剂组合给予。

用于通过使用肾相关抗原1 (KAAG1) 的抑制剂来治疗三阴性乳癌和基底样乳癌的方法

[0001] 本申请是申请号为201380005017.X的中国专利申请的分案申请。

[0002] 背景

[0003] 全球每年有超过1百万女性诊断出乳癌。乳癌乳房癌是一种十足的异质性疾病,该疾病由几十种不同类型组成,这些类型是使用一种组织学分类系统加以区分。一大类亚型和大多数案例在组织学上被鉴定为管状A型或管状B型,可以将管状A型或管状B型对应地大概表征为展现具有低级或更高级组织学的雌激素受体(ER)表达(桑塔纳·戴维拉(Santana-Davila)和佩雷兹(Perez),2010)。使用免疫组织化学方法来测量孕酮受体(PgR)的表达,当与ER阳性状态相结合时,孕酮受体的表达允许将肿瘤分类为激素反应性。此外,人类表皮生长因子受体2(HER2)的过度表达或扩增可以用或者免疫组织化学或者荧光原位杂交(FISH)来监测。总体上,这三种标记在乳房肿瘤中的表达是与更佳临床结果相关的,因为存在若干种靶向这些蛋白质的可用于患者的治疗选择方案(德·勒伊特(de Ruijter)等人,2011),这些治疗选择方案包括他莫昔芬、Arimidex™(阿那曲唑)、Aromasin™(依西美坦)、Femara™(来曲唑)、Faslodex™(氟维司群)、Herceptin™(曲妥珠单抗)或Tykerb™(拉帕替尼)。

[0004] 乳癌乳房癌的另一个组织学亚型由基底样癌症组成,这些基底样癌症尤其与更高的组织学分级相关,增加有丝分裂指数和高Ki67表达(桑塔纳·戴维拉和佩雷兹,2010)。绝大部分的基底样癌症包括三阴性乳癌(TNBC)案例,三阴性乳癌占有所有诊断乳癌案例的15%-20%之间(伊斯梅尔·卡恩(Ismail-Khan)和布伊(Bui),2010)。TNBC是通过缺乏ER、PgR的蛋白质表达和不存在HER2蛋白质过度表达加以定义。基底样癌症与TNBC之间的关系不容易描述,因为不是所有的TNBC都是基底样并且不是所有的基底样癌症都是TNBC,但是这些类别当中约75%的案例共享两者的特征。TNBC是与不良预后相关的,不良预后由低五年存活率和高复发组成。

[0005] 相比于其他乳癌亚型,患有TNBC的患者在一生中更早地发展其疾病并且通常在绝经前期被诊断出(凯里(Carey)等人,2006)。三阴性乳癌显示一种增加的治疗后复发倾向,并且似乎比其他乳癌亚型更具侵袭性(诺菲彻·摩泽斯(Nofech-Mozes)等人,2009),类似于基底样乳癌亚型的那些癌症。因此,TNBC患者的总体五年存活率比诊断患有其他亚型乳癌的那些患者显著更低。目前不存在针对TNBC的可接受的特异性分子标记。虽然有此缺陷,但这些肿瘤确实对化学疗法起反应(克里格(Kriege)等人,2009)。在辅助情况下以及在新辅助情况下,当给予药剂(如5-氟尿嘧啶、多柔比星以及环磷酰胺)时,患者已经显示出对细胞毒性剂的更佳反应(柔兹尔(Rouzier)等人,2005)。已经显示出一些疗效的其他药剂包括基于铂的化合物(如顺铂)和抗微管蛋白化合物(如紫杉烷)(桑塔纳·戴维拉和佩雷兹,2010)。

[0006] 如上文所提及,不存在针对TNBC的特异性靶标,但这并不妨碍靶药剂的试验,如抑制聚[ADP-核糖]聚合酶1(PARP1)。PARP1是一种酶,该酶通过将损坏的DNA链联合在一起并介导为了修复单链断裂所需酶的募集,参与DNA单链断裂的修复(德·勒伊特等人,2011)。

因此,策略一直是抑制PARP1活性作为允许癌细胞积累更多的DNA单链断裂的一种方式,更多的DNA单链断裂最终导致遗传不稳定性、有丝分裂阻滞以及细胞凋亡。在显示出BRCA1和/或BRCA2突变的患者中获得了有前景的临床结果,BRCA1和/或BRCA2是恰当的细胞分裂所需的遗传维护和同源重组的重要介体。实际上,具有BRCA1突变的患者可能在这些遗传稳定性路径中有缺陷,相比于野生型BRCA1患者,显示出对PARP1抑制剂更大的反应(方(Fong)等人,2009)。很明显,靶向作为BRCA突变的载体的TNBC患者中的PARP1代表了一种有前景的策略。ER/PgR/HER2状态与BRCA1/2基因的遗传概况的状态的组合也许提供了用于决定TNBC患者的恰当治疗选择方案的最佳表征。

[0007] 其他策略也检查了EGFR抑制剂的用途,或者作为单克隆抗体或者小分子抑制剂或者抗血管生成化合物用于靶向VEGF。若干临床试验已经评估了这些化合物的疗效,但是当单独给予时,这些化合物当中没有一个显示出显著的反应。然而,在用这些抑制剂与其他细胞毒性剂的组合治疗的患者中观察到了轻微的疗效(桑塔纳·戴维拉和佩雷兹,2010)。

[0008] 不管对乳癌的了解和治疗的最新进展如何,化学疗法的使用总是与严重的不良反应相关,这限制了它的使用。因此,对于更具特异性的策略(如抗原组织特异性与单克隆抗体的选择性相组合)的需要将允许脱靶相关的副作用的显著减少。目前在调查研究中不存在TNBC特异性抗原作为单克隆抗体的治疗靶标。因此,TNBC患者具有极少的选择方案,因为不能靶向在这些肿瘤中表达的蛋白质的特异性标记。为了应用,存在以下迫切需要:鉴定在TNBC中表达的新蛋白质作为新诊断标记和新颖的靶向疗法。

[0009] 肾相关抗原1(KAAG1)的蛋白质序列在此被鉴定为SEQ ID NO.:2,最初从来源于组织相容性白细胞抗原-B7肾癌细胞系的cDNA文库克隆,作为呈递到细胞毒性T淋巴细胞的抗原肽(范·登·艾恩德(Van den Eynde)等人,1999;基因库寄存编号Q9UBP8,该cDNA序列由SEQ ID NO.:1的核苷酸738-992表示)。发现含有KAAG1的基因座编码沿相反链上的两个方向转录的两个基因。发现有义链编码一种转录物,该转录物编码称为DCDC2的蛋白质。这些作者的表达研究发现,KAAG1反义转录物具有肿瘤特异性并且在正常组织中展现出极少表达而DCDC2有义转录物被泛表达(范·登·艾恩德等人,1999)。KAAG1转录物在癌症,并且尤其是卵巢癌、肾癌、肺癌、结肠癌、乳癌以及黑素瘤中的表达披露于2007年12月27日在编号WO 2007/147265下公布的国际申请第PCT/CA2007/001134号中。范·登·艾恩德等人在肾癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、肉瘤、白血病、脑肿瘤、甲状腺肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、食道癌、膀胱肿瘤、肺癌以及头颈部肿瘤中还观察到了RNA表达。近来,通过连锁不平衡研究获得的有力的遗传证据发现,VMP/DCDC2/KAAG1基因座与诵读困难相关(舒马赫(Schumacher)等人,2006;科普(Cope)等人,2005)。这些报导中的一个指向DCDC2标记为诵读困难患者的罪魁祸首,因为此蛋白质在皮质神经元迁移中的功能符合这些患者的症状,这些患者通常展现异常的神经元迁移和成熟(舒马赫等人,2006)。

[0010] 本申请人已经获得了结合至KAAG1蛋白质的一组抗体和抗原结合片段。这些抗体或抗原结合片段据显示靶向该蛋白质的三个区域:氨基酸1到35、氨基酸36到60、氨基酸61到84。本申请人发现,靶向介于氨基酸30到84之间的一个区域的抗体出于治疗目的是最有利的,因为这些抗体识别位于肿瘤细胞表面的KAAG1。本申请人已经展示,这些抗体和抗原结合片段中的一些可以介导抗体依赖性细胞细胞毒性和/或被肿瘤细胞内化,这使其成为向肿瘤细胞递送有效载荷的良好候选物。本申请人也已经基于所选择的抗体候选物产生了

嵌合抗体和人源化抗体并且已经展示,这些抗体可以抑制肿瘤细胞形成和侵袭(参见2010年6月3日在编号W02010/060186下公布的PCT/CA2009/001586和2011年5月12日在编号W02011/054112下公布的PCT/CA2010/001785)。最后,本申请人发现,这些抗体可以被用于治疗和诊断卵巢癌、皮肤癌、肾癌、结直肠癌、肉瘤、白血病、脑肿瘤、甲状腺肿瘤、乳癌、前列腺癌、食道肿瘤、膀胱肿瘤、肺肿瘤以及头颈部肿瘤以及这些癌症的转移形式。

[0011] 本申请人现在谈到以下意外发现:可以用特异性地结合至KAAG1的抗体或抗原结合片段有效地靶向缺乏ER蛋白质表达、PgR蛋白质表达和/或显示不存在HER2蛋白质过度表达的乳癌细胞(即三阴性乳癌细胞,基底样)。抗KAAG1抗体因此可以被用来检测和治疗性治疗对这些标记中的至少一个是阴性的乳癌细胞。

[0012] 附图简要说明

[0013] 图1a是鼠和人源化轻链的3A4可变结构域的一个氨基酸序列比对。该轻链具有两种人源化变体(Lh1和Lh2)。CDR显示为粗体,并且由CDRL1、CDRL2以及CDRL3指示。在人源化序列中,是鼠氨基酸的、在人框架区内的回复突变加有下划线。

[0014] 图1b是鼠和人源化重链的3A4可变结构域的一个氨基酸序列比对。该重链具有四种人源化变体(Hh1到Hh4)。CDR显示为粗体,并且由CDRH1、CDRH2以及CDRH3指示。在人源化序列中,是鼠氨基酸的、在人框架区内的回复突变加有下划线。

[0015] 图2a是鼠3A4轻链可变区(SEQ ID NO.:4)与轻链可变区变体(SEQ ID NO.:33)使用ClustalW2程序(拉金M.A. (Larkin M.A.) 等人, (2007) ClustalW和ClustalX第2版.《生物信息学》(Bioinformatics) 2007 23 (21):2947-2948)的一个比对,其中“*” (星号)表示具有单一完全保守残基的位置,其中“:”(冒号)表示保守介于强类似特性的群组之间,即在Gonnet PAM 250矩阵中评分>0.5,并且其中“.” (句点)表示保守介于弱类似特性的群组之间,即在Gonnet PAM 250矩阵中评分=<0.5。

[0016] 图2b是鼠3A4重链可变区(SEQ ID NO.:2)与轻链可变区变体(SEQ ID NO.:38)使用ClustalW2程序(拉金M.A. 等人, (2007) ClustalW和ClustalX第2版.《生物信息学》2007 23 (21):2947-2948)的一个比对,其中“*” (星号)表示具有单一完全保守残基的位置,其中“:”(冒号)表示保守介于强类似特性的群组之间,即在Gonnet PAM 250矩阵中评分>0.5,并且其中“.” (句点)表示保守介于弱类似特性的群组之间,即在Gonnet PAM 250矩阵中评分=<0.5。

[0017] 图3a代表pKCR5-3A4-HC-变体1的质粒图谱。人源化3A4变体的重链以相同方式被克隆到pK-CR5的HindIII位点中。因此,所得质粒与pKCR5-3A4-HC变体1相同,除了重链免疫球蛋白可变结构域的序列之外。

[0018] 图3b代表pMPG-CR5-3A4-LC-变体1的质粒图谱。3A4抗体的人源化变体1和2的轻链以相同方式被克隆到pMPG-CR5的BamHI位点中。因此,所得质粒与pMPG-CR5-3A4-LC-变体1相同,除了轻链免疫球蛋白可变结构域的序列之外。

[0019] 图4代表在CHO细胞中瞬时转染之后的抗体产量分析。通过蛋白质印迹法来分析用人源化3A4抗体的轻链和重链的不同组合转染的CHOcTA细胞的上清液(转染后13天)。在上清液中产生的抗体的定量是在针对已知标准品(纯化的人类IgG抗体)的稀释物的蛋白质印迹的带扫描之后确定的。Mr分子量标记(kDa)。

[0020] 图5是重组KAAG1样品的Superdex G75凝胶过滤图。在凝胶过滤期间注射KAAG1并

相隔0.4ml/min。最大峰介于部分15-19之间。

[0021] 图6是一张表,列举了3A4抗体的鼠和人源化变体的速率和亲和常数。

[0022] 图7a是一个直方图,展示了人源化抗体的结合速率(K_a)。

[0023] 图7b是一个直方图,展示了人源化抗体的解离速率(K_d)。

[0024] 图7c是一个直方图,展示了人源化抗体的亲和常数(K_D)。

[0025] 图8a展示了在ELISA中,结合至KAAG1的人源化3A4变体。这个图示出了3A4人源化抗体变体和鼠3A4的对比结合。与Lh1轻链变体组装的人源化重链(Hh1、Hh2、Hh3以及Hh4)的浓度依赖性结合曲线。

[0026] 图8b展示了在ELISA中,结合至KAAG1的人源化3A4变体。这个图示出了3A4人源化抗体变体和鼠3A4的对比结合。与Lh2轻链变体组装的人源化重链(Hh1、Hh2、Hh3以及Hh4)的浓度依赖性结合曲线。

[0027] 图9展示了结合至癌细胞表面上的KAAG1的人源化3A4变体。这个图解示出了人源化和鼠3A4抗体在未透性化的SKOV-3卵巢癌细胞上的对比结合活性。

[0028] 图10示出了含有139个从乳癌患者获得的生检样品的组织微阵列的扫描。样品用3A4抗KAAG1抗体进行印迹并显示出绝大部分乳房肿瘤表达了极高水平的KAAG1抗原。确诊TNBC样品用星号标记。

[0029] 图11示出了使用MDA-MB-231、MDA-MB-436、MDA-MB-468、BT-20、BT-549、T47D、MCF-7以及293-6E细胞系进行的流式细胞术的结果,这些细胞系与3A4抗KAAG1抗体(直方图的蓝色条)对比对照IgG(红色条)一起孵育。这是以一式三份形式进行的实验的一个代表性结果。TNBC细胞系用星号标记。

[0030] 图12代表通过用3A4抗KAAG1抗体的流式细胞术来检测在MDA-MB-231细胞表面上的KAAG1抗原。当细胞在37℃下孵育时,荧光信号随时间降低,这表明当这些细胞与3A4一起孵育时,KAAG1/抗体复合物在孵育期间内化。

[0031] 图13代表通过用3A4抗KAAG1抗体的流式细胞术来检测在MDA-MB-436细胞表面上的KAAG1抗原。当细胞在37℃下孵育时,荧光信号随时间降低,这表明当这些细胞与3A4一起孵育时,KAAG1/抗体复合物在孵育期间内化。

[0032] 图14代表通过用3A4抗KAAG1抗体的流式细胞术来检测在BT-20细胞表面上的KAAG1抗原。当细胞在37℃下孵育时,荧光信号随时间降低,这表明当这些细胞与3A4一起孵育时,KAAG1/抗体复合物在孵育期间内化。

[0033] 图15代表通过用3A4抗KAAG1抗体的流式细胞术来检测在T47D细胞表面上的KAAG1抗原。当细胞在37℃下孵育时,荧光信号随时间降低,这表明当这些细胞与3A4一起孵育时,KAAG1/抗体复合物在孵育期间内化。

[0034] 图16代表用3A4抗KAAG1抗体和抗LAMP1抗体对活的MDA-MB-231细胞进行的免疫荧光数据。与抗KAAG1抗体相关的免疫荧光信号示出在左图中,与LAMP1相关的免疫荧光信号示出在中图中,并且两个图像的合并示出在右图中。这些数据展示了KAAG1和LAMP1在核周区域附近的共定位。

[0035] 图17代表用3A4抗KAAG1抗体和抗LAMP1抗体对活的MDA-MB-231细胞进行的免疫荧光数据。与抗KAAG1抗体相关的免疫荧光信号示出在左图中,与LAMP1相关的免疫荧光信号示出在中图中,并且两个图像的合并示出在右图中。这些数据展示了KAAG1与LAMP1(晚期内

体/溶酶体的标记)的定位。

[0036] 发明概述

[0037] 本发明提供了一种治疗或检测有需要的个体中的癌症或癌细胞(体外或体内)的方法。

[0038] 根据本发明,治疗或检测方法可以用一种抗体进行,该抗体能够结合至KAAG1或其抗原结合片段。

[0039] 有需要的个体可以包括例如患有或疑似患癌症的个体。这类个体可以具有源于乳癌的癌症或癌细胞。

[0040] 癌症或癌细胞可以更具具体而言源于其特征在于是三阴性或基底样的乳癌。

[0041] 因此,可以受益于在此所述的治疗或检测方法的个体可以包括罹患乳癌的那些个体。

[0042] 乳癌可以包含显示雌激素受体的表达减少或丧失的肿瘤细胞。

[0043] 乳癌可以包含显示孕酮受体的表达减少或丧失的肿瘤细胞。

[0044] 乳癌可以包含显示Her2表达减少或丧失的肿瘤细胞。

[0045] 乳癌可以包含显示Her2过度表达减少或丧失的肿瘤细胞。

[0046] 更具具体而言,乳癌可以包含肿瘤细胞,这些肿瘤细胞显示或者1) 雌激素受体和孕酮受体的表达减少或丧失,2) 雌激素受体的表达减少或丧失并且Her2过度表达减少或丧失,3) 孕酮受体的表达减少或丧失并且Her2过度表达减少或丧失,或者4) 雌激素受体的表达减少或丧失,孕酮受体的表达减少或丧失以及Her2过度表达减少或丧失。

[0047] 甚至更具具体而言,乳癌可以包含肿瘤细胞,这些肿瘤细胞显示或者1) 雌激素受体和孕酮受体的表达丧失,2) 雌激素受体的表达丧失并且Her2表达丧失,3) 孕酮受体的表达丧失并且Her2表达丧失,或者4) 雌激素受体的表达丧失,孕酮受体的表达丧失以及Her2表达丧失。

[0048] 根据本发明,该个体可以携带其特征为三阴性的乳癌细胞,或可以具有被分类为三阴性乳癌的肿瘤。

[0049] 根据本发明,该个体可以携带其特征为基底样的乳癌细胞,或可以具有被分类为基底样乳癌的肿瘤。

[0050] 将受益于用抗KAAG1治疗的其他个体包括患有癌瘤的那些个体,该癌瘤包含肿瘤细胞,这些肿瘤细胞展现上皮细胞向间叶细胞转化(EMT)表型。

[0051] EMT的常用分子标记包括例如E-钙粘素、细胞角蛋白以及 β -连环蛋白(在细胞膜中)的表达减少和/或Snail、Slug、Twist、ZEB1、ZEB2、N-钙粘素、波形蛋白、 α -平滑肌肌动蛋白、基质金属蛋白酶等的表达增加。(参见例如卡卢里(Kalluri)和温伯格(Weinberg),《临床调查杂志》(The Journal of Clinical Investigation),119(6),第1420页到第1428页;2009;法希纳(Fassina)等人,《现代病理学》(Modern Pathology),25;第86页到第99页;2012;李(Lee)等人,《细胞生物学杂志》(JCB);172;第973页到第981页;2006)。EMT表型还可以以增加的迁移、侵袭能力或以对失巢凋亡/细胞凋亡的抗性来区分。经历上皮细胞向间叶细胞转化的细胞因此可以通过上皮细胞标记的减少和间叶细胞标记或EMT表型的出现来检测。

[0052] 根据本发明,该方法因此可以包括例如向有需要的个体给予一种能够特异性地结

合至KAAG1的抗体或抗原结合片段。有需要的个体是基于其缺乏ER表达、PgR表达和/或不存在于HER2蛋白质过度表达的肿瘤进行优先地选择。这些标记的临床测试通常是使用组织病理学方法(免疫组织化学、FISH等)和/或通过基因表达研究(参见例如登特(Dent)等人,2007;伯恩斯坦(Bernstein)和莱西(Lacey),2011)来进行。有需要的个体因此可以是已经收到了三阴性乳癌或基底样乳癌的诊断为的个体。有需要的个体可以是对激素疗法和/或对曲妥珠单抗疗法(或其他抗Her2抗体)无反应的个体。可替代地,有需要的个体可以是携带肿瘤细胞的个体,这些肿瘤细胞具有经历上皮细胞向间叶细胞转化的能力或已经获得间叶细胞表型。

[0053] 本发明因此提供一种通过向有需要的个体给予KAAG1活性或表达的抑制剂来治疗三阴性乳癌或基底样乳癌的方法。

[0054] 根据本发明,该KAAG1抑制剂因此可以包括在此所述的抗体或其抗原结合片段。

[0055] 同样根据本发明,该KAAG1抑制剂可以包含与SEQ ID NO.:1或与其片段互补的核苷酸序列。更具体而言,该KAAG1抑制剂可以包含与SEQ ID NO.:1的核苷酸738到992(包括端点)或与其片段互补的核苷酸序列。举例来说,该抑制剂可以包含至少10个(至少15个、至少20个)连续核苷酸,这些核苷酸与SEQ ID NO.:1或与SEQ ID NO.:1的核苷酸738到992(包括端点)互补。更具体类型的KAAG1抑制剂包含siRNA,该siRNA抑制SEQ ID NO.:1的表达。

[0056] 合适的抗体或抗原结合片段包括能够结合至在肿瘤细胞表面处的KAAG1的那些。这些抗体或其抗原结合片段可以优先地结合被包含在KAAG1的氨基酸30到84(包括端点)内的表位。

[0057] 可替代地,这些抗体或其抗原结合片段可以结合位于KAAG1的氨基酸36到60(包括端点)内或氨基酸61到84(包括端点)内的表位。

[0058] 该表位可以特别地位于或包含在氨基酸50到70、50到65、51到65、52到65、53到65、54到65、54到64、54到63、54到62、54到61、54到60、50到62、50到61或50到60(包括端点或不包括端点)内。

[0059] 根据本发明的一个实施例,该抗体或抗原结合片段可以结合被包含在KAAG1的氨基酸50到70内的表位。

[0060] 在本发明的又一个实施例中,该抗体或抗原结合片段可以结合被包含在KAAG1的氨基酸50到62内的表位。

[0061] 在又一个实施例中,该抗体或抗原结合片段可以结合被包含在KAAG1的氨基酸54到65内的表位。

[0062] 用于治疗性治疗的合适的抗体包括例如介导抗体依赖性细胞细胞毒性的那些。

[0063] 用于治疗性治疗的其他甚至更合适的抗体包括与治疗性部分结合的那些。

[0064] 根据本发明,该抗体可以是例如单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体、人抗体或其抗原结合片段。

[0065] 发明详细说明

[0066] 治疗方法

[0067] 如在此所表明,本发明涵盖了向患有乳癌的个体给予一种抗体或抗原结合片段,该乳癌的特征在于“三阴性乳癌”或“基底样乳癌”。

[0068] 乳癌亚型分类为“三阴性乳癌”或“基底样乳癌”是本领域中已知的(参见例如福克

斯(Foulkes)等人,《新英格兰医学杂志》(N.Engl.J.Med.),2010;363:1938-1948)并且包括例如以下定义:

[0069] “基底样乳癌”可以包括例如包括一组异质肿瘤的乳癌亚型,这些肿瘤的特征是不存在或低水平的雌激素受体表达,Her2过度表达和通常发现于人类乳房的基底或肌上皮细胞中的基因的表达的极低流行率。这类表达可以通过微阵列分析来测定。

[0070] “三阴性乳癌”可以包括例如特征是缺乏雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)以及Her2表达的肿瘤。一些研究者只有当小于1%的细胞对ER或PR表达是阳性的时候才接受肿瘤对ER或PR的表达是阴性的;其他人则认为当最多10%的细胞对表达是阳性的时,肿瘤对ER或PR表达是阴性的。已经使用了HER2-阴性的不同定义。最常用的两个包括免疫组织化学评分是0/1+或2+的肿瘤,这些肿瘤在原位杂交之后缺乏HER2基因扩增。这类表达尤其可以通过免疫组织化学染色来测定。

[0071] 根据本发明,治疗方法包括向有需要的个体给予一种KAAG1抑制剂。这类KAAG1抑制剂包括例如与KAAG1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段。

[0072] 最强效的抗体或抗原结合片段可能会是对KAAG1具有高亲和力的那些。最强效的抗体或抗原结合片段也可能是是在细胞区室(例如溶酶体或内体)内被内化的那些。

[0073] 因此,本发明尤其涵盖了对KAAG1具有高亲和力的抗体或抗原结合片段。

[0074] 合适的抗体或抗原结合片段包括能够以高亲和力结合至在肿瘤细胞表面处的KAAG1的那些。这些高亲和力抗体或其抗原结合片段可以优先地结合被包含在KAAG1的氨基酸30到84(包括端点)内的表位。

[0075] 可替代地,这些高亲和力抗体或其抗原结合片段可以结合位于KAAG1的氨基酸36到60(包括端点)内或氨基酸61到84(包括端点)内的表位。

[0076] 这些高亲和力抗体或抗原结合片段可以结合例如表位,该表位可以特别地位于或被包含在氨基酸50到70、50到65、51到65、52到65、53到65、54到65、54到64、54到63、54到62、54到61、54到60、50到62、50到61或50到60内(包括端点或不包括端点)。

[0077] 根据本发明的一个实施例,该高亲和力抗体或抗原结合片段可以结合被包含在KAAG1的氨基酸50到70内的表位。

[0078] 在本发明的又一个实施例中,该高亲和力抗体或抗原结合片段可以结合被包含在KAAG1的氨基酸50到62内的表位。

[0079] 在又一个实施例中,该高亲和力抗体或抗原结合片段可以结合被包含在KAAG1的氨基酸54到65内的表位。

[0080] 优选的抗体包括高亲和力抗体,是可以在细胞或细胞区室(例如溶酶体或内体)中被内化的那些。抗体被内化的能力可以通过本领域中已知的方法测定,该方法例如并且不限于类似于在此进行的那些免疫荧光研究的免疫荧光研究。

[0081] 本发明特别地涵盖具有与3A4抗体的那些CDR一致的CDR的抗体。因此,本发明涵盖了一些抗体,这些抗体所具有的轻链可变区和/或重链可变区共有序列在SEQ ID NO.:186到188和191到193中的任一个中阐明并且特异性序列在SEQ ID No.:46、48、189、190或194到198中阐明。除那些之外,特别地涵盖了一些抗体,这些抗体所具有的轻链可变区和/或重链可变区共有序列在SEQ ID NO.:188和196中的任一个中阐明或特异性序列在SEQ ID NO.:46、48、189、190或194到198中阐明。

[0082] 抗体或其抗原结合片段可以优选地结合至治疗性部分。

[0083] 抗体或其抗原结合片段可以具有人恒定区。优选地,这些抗体或其抗原结合片段可以具有人IgG1恒定区。可替代地,这些抗体或其抗原结合片段可以具有IgG2恒定区。

[0084] 本发明方法还可以包括给予一种KAAG1抑制剂,如抗体(例如结合至治疗性部分)或抗原结合片段;以及抗癌剂,例如小分子药物、结合至除了KAAG1之外的靶标的抗体或抗原结合片段、化学治疗剂或细胞毒性剂。可以与KAAG1抑制剂一起给予的抗癌剂的实例可以包括例如多柔比星、紫杉烷、抗血管生成剂、铂盐、PARP抑制剂。

[0085] 由本发明所涵盖的其他治疗方法包括给予其他类型的KAAG1抑制剂,如基于反义的治疗剂(siRNA、反义物、核酶等)。

[0086] 结合至KAAG1的抗体和抗原结合片段

[0087] 术语“抗体或抗原结合片段”或类似术语,如“抗体和抗原结合片段”涵盖例如“变体抗体或抗原结合片段”,例如“人源化抗体或抗原结合片段”。

[0088] 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”还涵盖多特异性抗体,如双特异性抗体。人抗体通常是由各自包含可变区和恒定区的两条轻链和两条重链组成。轻链可变区包括3个CDR,在此被鉴定为由框架区侧接的CDRL1、CDRL2以及CDRL3。重链可变区包括3个CDR,在此被鉴定为由框架区侧接的CDRH1、CDRH2以及CDRH3。

[0089] 如在此所用的术语“抗原结合片段”是指保留结合至抗原(例如,KAAG1、KAAG1的分泌形式或其变体)的能力的抗体的一个或多个片段。已经显示抗体的抗原结合功能可以由完整抗体的片段执行。涵盖在术语抗体的“抗原结合片段”内的结合片段的实例包括(i) Fab片段,由V_L、V_H、C_L以及C_{H1}结构域组成的单价片段;(ii) F(ab')₂片段,包含两个在铰链区由二硫桥键连接的Fab片段的二价片段;(iii) Fd片段,由V_H和C_{H1}结构域组成;(iv) Fv片段,由抗体的单臂的V_L和V_H结构域组成;(v) dAb片段(沃德(Ward)等人,(1989)《自然》(Nature) 341: 544-546),该片段由V_H结构域组成;以及(vi) 分离的互补决定区(CDR),例如V_H CDR3。此外,虽然Fv片段的两个结构域(V_L和V_H)是通过分开的基因编码的,但是这两个结构域可以使用重组方法通过合成连接子接合,该连接子能够使其制造成V_L和V_H区配对以形成单价分子的单多肽链(称为单链Fv(scFv);参见,例如伯德(Bird)等人,(1988)《科学》(Science) 242: 423-426;和休斯顿(Huston)等人,(1988)《美国国家科学院院刊》(Proc.Natl.Acad.Sci.USA) 85:5879-5883)。这样的单链抗体还旨在被涵盖在术语抗体的“抗原结合片段”之内。此外,抗原结合片段包括结合结构域免疫球蛋白融合蛋白,这些结合结构域免疫球蛋白融合蛋白包含(i) 与免疫球蛋白铰链区多肽融合的结合结构域多肽(如重链可变区、轻链可变区、或通过接头肽而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,以及(iii) 与CH2恒定区融合的免疫球蛋白重链CH3恒定区。铰链区可以通过将一个或多个半胱氨酸残基用丝氨酸残基替换而被修饰,从而防止二聚化。这些结合结构域免疫球蛋白融合蛋白进一步披露于US 2003/0118592和US 2003/0133939中。这些抗体片段是使用本领域的普通技术人员已知的常规技术获得的,并且以与完整抗体相同的方式来就效用对片段进行筛选。

[0090] 典型的抗原结合位点包含由轻链免疫球蛋白与重链免疫球蛋白配对形成的可变区。抗体可变区的结构是非常一致的并且展现非常相似的结构。这些可变区典型地包含相对同源的框架区(FR),这些框架区被三个称为互补决定区(CDR)的高变区间隔开。抗原结合

片段的整体结合活性常常由CDR的序列决定。FR对于最优的抗原结合而言常常起着CDR的三维上的正确定位和比对的作用。

[0091] 如在此所用,术语“高亲和力”是指10nM或更低的亲和力。术语“高亲和力”尤其包括具有5nM或更低的亲和力的抗体。术语“高亲和力”甚至更具体而言包括具有1nM或更低,或0.1nM或更低的亲和力的抗体。

[0092] 本发明的抗体和/或抗原结合片段可以例如源于小鼠、大鼠或任何其他哺乳动物或源于其他来源(如通过重组DNA技术)。

[0093] 最初将抗KAAG1抗体针对其对感兴趣的抗原的特异性从Fab文库中分离。在此提供了关于如何将Fab转化成全免疫球蛋白的示例性方法。

[0094] 在此所述的可变区可以与所希望的物种的恒定区融合,由此允许通过所希望的物质的效应细胞识别抗体。恒定区可以例如源于IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亚型。克隆或合成框内恒定区与可变区在本领域的技术人员范围之内,并且可以例如通过重组DNA技术来进行。

[0095] 在本发明的某些实施例中,结合至KAAG1的抗体可以具有IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亚型。本发明的更具体实施例涉及一种具有IgG1亚型或尤其是人IgG1亚型的抗体。本发明的其他具体实施例涉及一种具有IgG2亚型或尤其是人IgG2亚型的抗体。

[0096] 该抗体可以是具有IgG1亚型或尤其是人IgG1亚型的人源化抗体。可替代地,该抗体可以是具有IgG2亚型或尤其是人IgG2亚型的人源化抗体。

[0097] 该抗体可以例如在介导抗体依赖性细胞细胞毒性(ADCC)、补体介导的细胞毒性(CMC)方面具有生物活性或与免疫复合物相关。典型的ADCC涉及自然杀伤(NK)细胞的活化并且依赖于通过NK细胞表面上的Fc受体识别抗体包被的细胞。Fc受体识别抗体的Fc结构域(如存在于IgG1上的),这些抗体结合至靶细胞、尤其是表达抗原(如KAAG1)的癌细胞的表面。一旦结合至IgG的Fc受体,该NK细胞即释放出细胞因子和细胞毒性颗粒,这些细胞因子和细胞毒性颗粒进入该靶细胞并通过触发细胞凋亡促进细胞死亡。

[0098] 本发明描述了结合至KAAG1或结合至KAAG1变体的抗体的集合。在某些实施例中,这些抗体可以选自下组,该组由以下各项组成:多克隆抗体、单克隆抗体(如嵌合抗体或人源化抗体)、抗体片段(如抗原结合片段)、单链抗体、结构域抗体以及具有抗原结合区的多肽。

[0099] 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可以能够诱导表达KAAG1的肿瘤细胞或表达KAAG1变体的肿瘤细胞(例如以一种ADCC依赖性方式)的杀伤(消除、损伤、溶解)。

[0100] 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尤其可以是其降低表达KAAG1或KAAG1变体的肿瘤细胞的扩散的能力。

[0101] 在本发明的一个另外的方面,本发明的分离的抗体或抗原结合片段的特征可以是其减少或削弱表达KAAG1或KAAG1变体的肿瘤的形成的能力。

[0102] 在本发明的示例性实施例中,该分离的抗体或抗原结合片段可以包含恒定区的氨基酸,该分离的抗体或抗原结合片段可以源于例如人抗体。

[0103] 在本发明的另一个示例性实施例中,该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。

[0104] 在不限于在此所提出的示例性实施例的情况下,本申请人产生了可以适用于在此所述的目的的特异性抗体和抗原结合片段。

[0105] 以下是所产生的并且据显示以一种特异性方式结合至KAAG1的抗体的清单:3D3、3A4、3C4、3G10、3A2、3F6、3E8、3E10、3A9、3B1、3G5、3B2、3B8、3G8、3F7、3E9、3G12、3C3、3E12、4A2、3F10、3F4、3B11、3D1、3C2、3E6以及3H3。抗体轻链或重链、可变区或互补决定区(CDR)的序列在2010年6月3日在编号W02010/060186A8下公布的国际申请第PCT/CA2009/001586号中、在2011年5月12日在编号W02011/054112A1下公布的国际申请第PCT/CA2010/001795号中或在2012年10月4日在编号W02012/129668A1下公布的国际申请第PCT/CA2012/000296号中是可获得的。

[0106] 在大多数情况下,CDR的序列已经分开地提供或以粗体形式示出在此。

[0107] 在这些抗体中,选择3D3、3A4、3G10以及3C4用于体外和/或体内生物测试。3A4抗体似乎具有最佳特征。基于我们的实验,3A4抗体当与治疗性部分(例如细胞毒性剂)结合时在杀伤癌细胞方面比其非结合形式更有效。

[0108] 在一个示例性实施例中,抗体或抗原结合片段可以包含轻链可变区的任何单独的CDR或者CDR1、CDR2和/或CDR3的组合。可以更具具体地选择CDR3。组合可以包括例如CDRL1和CDRL3,CDRL1和CDRL2,CDRL2和CDRL3以及,CDRL1、CDRL2和CDRL3。

[0109] 在另一个示例性实施例中,抗体或抗原结合片段可以包含重链可变区的任何单独的CDR或者CDR1、CDR2和/或CDR3的组合。可以更具具体地选择CDR3。组合可以包括例如CDRH1和CDRH3,CDRH1和CDRH2,CDRH2和CDRH3以及,CDRH1、CDRH2和CDRH3。

[0110] 根据本发明,抗体或抗原结合片段可以包含CDRL1、CDRL2或CDRL3中的至少两个CDR。

[0111] 同样,根据本发明,抗体或抗原结合片段可以包含一个CDRL1、一个CDRL2和一个CDRL3。

[0112] 进一步根据本发明,抗体或抗原结合片段可以包含:

[0113] a. CDRL1、CDRL2或CDRL3中的至少两个CDR;和

[0114] b. CDRH1、一个CDRH2或一个CDRH3中的至少两个CDR。

[0115] 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。

[0116] 抗体或抗原结合片段也可以更优选地包含一个CDRH1、一个CDRH2和一个CDRH3。

[0117] 当轻链可变区或重链可变区中仅一个是可获得的时,抗体或抗原结合片段可以通过使用本领域中已知的方法筛选互补可变区的文库进行复原(波特拉诺(Portolano)等人,《免疫学杂志》(The Journal of Immunology) (1993) 150:880-887;克拉克森(Clarkson)等人,《自然》(1991) 352:624-628)。

[0118] 本发明的示例性实施例涵盖具有以下抗体的轻链和/或重链的CDR的抗体或抗原结合片段:3D3、3A4、3C4、3G10、3A2、3F6、3E8、3E10、3A9、3B1、3G5、3B2、3B8、3G8、3F7、3E9、3G12、3C3、3E12、4A2、3F10、3F4、3B11、3D1、3C2、3E6或3H3抗体。本发明的更具具体实施例包括具有3D3、3A4、3C4或3G10抗体的轻链和/或重链的CDR的抗体或抗原结合片段。本发明的甚至更具具体的实施例包括具有3A4抗体的轻链和/或重链的CDR的抗体或抗原结合片段。本发明因此涵盖包含3A4抗体的一个或多个CDR的任一单克隆抗体、嵌合抗体、人抗体或人源化抗体。

[0119] 可以用于本发明方法中的抗体或抗原结合片段包括具有3A4抗体的CDR的那些,并且可以包含例如如SEQ ID NO.:49中所阐明的一个CDRH1、如SEQ ID NO.:50中或SEQ ID NO.:212中所阐明的一个CDRH2、如SEQ ID NO.:51中所阐明的一个CDRH3、如SEQ ID NO.:52中所阐明的一个CDRL1、如SEQ ID NO.:53中所阐明的一个CDRL2以及如SEQ ID NO.:54中所阐明的一个CDRL3。

[0120] 本发明因此涵盖能够特异性结合至KAAG1并且可以包含选自下组的序列的抗体和抗原结合片段,该组由以下各项组成:

[0121] a. SEQ ID NO.:16中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:18中所定义的重链可变区的3CDR;

[0122] b. SEQ ID NO.:20中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:22中所定义的重链可变区的3CDR;

[0123] c. SEQ ID NO.:24中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:26中所定义的重链可变区的3CDR;

[0124] d. SEQ ID NO.:48中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:46中所定义的重链可变区的3CDR;

[0125] e. SEQ ID NO.:103中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:126中所定义的重链可变区的3CDR;

[0126] f. SEQ ID NO.:104中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:127中所定义的重链可变区的3CDR;

[0127] g. SEQ ID NO.:105中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:128中所定义的重链可变区的3CDR;

[0128] h. SEQ ID NO.:106中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:145中所定义的重链可变区的3CDR;

[0129] i. SEQ ID NO.:107中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:129中所定义的重链可变区的3CDR;

[0130] j. SEQ ID NO.:108中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:130中所定义的重链可变区的3CDR;

[0131] k. SEQ ID NO.:109中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:141中所定义的重链可变区的3CDR;

[0132] l. SEQ ID NO.:110中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:131中所定义的重链可变区的3CDR;

[0133] m. SEQ ID NO.:111中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:134中所定义的重链可变区的3CDR;

[0134] n. SEQ ID NO.:112中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:135中所定义的重链可变区的3CDR;

[0135] o. SEQ ID NO.:113中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:136中所定义的重链可变区的3CDR;

[0136] p. SEQ ID NO.:114中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:133中所定义的重链可变区的3CDR;

[0137] q.SEQ ID NO.:115中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:140中所定义的重链可变区的3CDR;

[0138] r.SEQ ID NO.:116中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:137中所定义的重链可变区的3CDR;

[0139] s.SEQ ID NO.:117中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:144中所定义的重链可变区的3CDR;

[0140] t.SEQ ID NO.:118中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:139中所定义的重链可变区的3CDR;

[0141] u.SEQ ID NO.:119中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:132中所定义的重链可变区的3CDR;

[0142] v.SEQ ID NO.:120中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:142中所定义的重链可变区的3CDR;

[0143] w.SEQ ID NO.:121中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:138中所定义的重链可变区的3CDR;

[0144] x.SEQ ID NO.:122中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:146中所定义的重链可变区的3CDR;

[0145] y.SEQ ID NO.:123中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:153中所定义的重链可变区的3CDR;

[0146] z.SEQ ID NO.:124中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:143中所定义的重链可变区的3CDR;

[0147] aa.SEQ ID NO.:189中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:194中所定义的重链可变区的3CDR;

[0148] bb.SEQ ID NO.:189中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:195中所定义的重链可变区的3CDR;

[0149] cc.SEQ ID NO.:189中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:196中所定义的重链可变区的3CDR;

[0150] dd.SEQ ID NO.:189中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:197中所定义的重链可变区的3CDR;

[0151] ee.SEQ ID NO.:190中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:194中所定义的重链可变区的3CDR;

[0152] ff.SEQ ID NO.:190中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:195中所定义的重链可变区的3CDR;

[0153] gg.SEQ ID NO.:190中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:196中所定义的重链可变区的3CDR;或

[0154] hh.SEQ ID NO.:190中所定义的轻链可变区的3CDR和/或SEQ ID NO.:197中所定义的重链可变区的3CDR。

[0155] 本发明的其他示例性实施例涵盖具有以下抗体的轻链和/或重链的抗体或抗原结合片段:3D3、3A4、3C4、3G10、3A2、3F6、3E8、3E10、3A9、3B1、3G5、3B2、3B8、3G8、3F7、3E9、3G12、3C3、3E12、4A2、3F10、3F4、3B11、3D1、3C2、3E6或3H3抗体。本发明的更具体实施例包括

具有3D3、3A4、3C4或3G10抗体的轻链和/或重链的抗体或抗原结合片段。本发明的甚至更具体的实施例包括具有3A4抗体(人源化和非人源化)的轻链和/或重链的抗体或抗原结合片段。

[0156] 本发明因此涵盖能够特异性结合至KAAG1并且可以包含选自下组的序列的抗体和抗原结合片段,该组由以下各项组成:

[0157] a. SEQ ID NO.:16中所定义的轻链可变区(由SEQ ID NO.:15编码)和/或SEQ ID NO.:18中所定义的重链可变区(由SEQ ID NO.:17编码);

[0158] b. SEQ ID NO.:20中所定义的轻链可变区(由SEQ ID NO.:19编码)和/或SEQ ID NO.:22中所定义的重链可变区(由SEQ ID NO.:21编码);

[0159] c. SEQ ID NO.:24中所定义的轻链可变区(由SEQ ID NO.:23编码)和/或SEQ ID NO.:26中所定义的重链可变区(由SEQ ID NO.:25编码);

[0160] d. SEQ ID NO.:48中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:46中所定义的重链可变区;

[0161] e. SEQ ID NO.:103中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:126中所定义的重链可变区;

[0162] f. SEQ ID NO.:104中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:127中所定义的重链可变区;

[0163] g. SEQ ID NO.:105中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:128中所定义的重链可变区;

[0164] h. SEQ ID NO.:106中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:145中所定义的重链可变区;

[0165] i. SEQ ID NO.:107中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:129中所定义的重链可变区;

[0166] j. SEQ ID NO.:108中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:130中所定义的重链可变区;

[0167] k. SEQ ID NO.:109中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:141中所定义的重链可变区;

[0168] l. SEQ ID NO.:110中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:131中所定义的重链可变区;

[0169] m. SEQ ID NO.:111中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:134中所定义的重链可变区;

[0170] n. SEQ ID NO.:112中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:135中所定义的重链可变区;

[0171] o. SEQ ID NO.:113中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:140中所定义的重链可变区;

[0172] p. SEQ ID NO.:114中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:133中所定义的重链可变区;

[0173] q. SEQ ID NO.:115中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:140中所定义的重链可变区;

[0174] r.SEQ ID NO.:116中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:137中所定义的重链可变区;

[0175] s.SEQ ID NO.:117中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:144中所定义的重链可变区;

[0176] t.SEQ ID NO.:118中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:139中所定义的重链可变区;

[0177] u.SEQ ID NO.:119中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:132中所定义的重链可变区;

[0178] v.SEQ ID NO.:120中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:142中所定义的重链可变区;

[0179] w.SEQ ID NO.:121中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:138中所定义的重链可变区;

[0180] x.SEQ ID NO.:122中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:146中所定义的重链可变区;

[0181] y.SEQ ID NO.:123中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:147中所定义的重链可变区;

[0182] z.SEQ ID NO.:124中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:144中所定义的重链可变区;

[0183] aa.SEQ ID NO.:189中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:194中所定义的重链可变区;

[0184] bb.SEQ ID NO.:189中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:195中所定义的重链可变区;

[0185] cc.SEQ ID NO.:190中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:194中所定义的重链可变区;

[0186] dd.SEQ ID NO.:190中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:195中所定义的重链可变区;

[0187] ee.SEQ ID NO.:190中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:196中所定义的重链可变区;或

[0188] ff.SEQ ID NO.:190中所定义的轻链可变区和/或SEQ ID NO.:197中所定义的重链可变区。

[0189] 在此所述的重链和/或轻链的框架区可以源于在此所述的抗体中所示出的框架区中的一个或多个。抗体或抗原结合片段因此可以包含在此所述的CDR(例如选自SEQ ID NO.:72到88的特异性CDR或共有CDR或SEQ ID NO.:89-102的CDR变体)和源于在此所述的那些框架区的框架区中的一个或多个。在SEQ ID No.103-154中,预期的CDR显示为粗体,而框架区不是。

[0190] 表1是指选择用于生物测试的抗KAAG1抗体中的一些的轻链和重链的全序列。

[0191] 表1.

[0192]

抗体名称	链类型	核苷酸序列 (SEQ ID NO.:)	氨基酸序列 (SEQ ID NO.:)
3D3	轻链 (L)	3	4
3D3	重链 (H)	5	6
3G10	轻链	7	8
3G10	重链	9	10
3C4	轻链	11	12
3C4	重链	13	14
人源化 3D3	轻链		166
人源化 3D3	重链		167
人源化 3C4	轻链		170
人源化 3C4	重链		171
人源化 3A4	轻链 (Lh1)		199
人源化 3A4	轻链 (Lh2)		200
人源化 3A4	重链 (Hh1)		202
人源化 3A4	重链 (Hh2)		203
人源化 3A4	重链 (Hh3)		204
人源化 3A4	重链 (Hh4)		205

[0193] 表位作图研究显示3D3抗体与横跨氨基酸36到60(包括端点)的KAAG1表位相互作用。3G10和3A4抗体与横跨氨基酸61到84(包括端点)的KAAG1表位相互作用并且3C4抗体与横跨氨基酸1到35的KAAG1表位相互作用。虽然,3G10和3A4结合类似区域,但是3G10抗体不如3A4抗体那般有效地结合KAAG1。

[0194] 在此应该了解,以上所提供的特定组合的轻链可变区可以换成任何其他轻链可变区。类似地,以上所提供的特定组合的重链可变区可以换成任何其他重链可变区。

[0195] 所选择的结合至KAAG1的抗体的轻链和重链可变区的序列披露于表2中。

[0196] 表2

[0197]

抗体名称	可变区类型	核苷酸 (SEQ ID NO.:	氨基酸 (SEQ ID NO.:
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
3A2	轻链		103
3A2	重链		126
3E10	轻链		106
3E10	重链		145
3G12	轻链		121
3G12	重链		138
3A4	轻链	47	48
3A4	重链	45	46
人源化 3D3	轻链		168
人源化 3D3	重链		169
人源化 3C4	轻链		172
人源化 3C4	重链		173
人源化 3A4	轻链 (Lvhl)		189
人源化 3A4	轻链 (Lvhl)		190
人源化 3A4	重链 (Hvhl)		194
人源化 3A4	重链 (Hvhl)		195
人源化 3A4	重链 (Hvhl)		197
人源化 3A4	重链 (Hvhl)		198

[0198] SEQ ID NO.103-154相应于据显示结合KAAG1的其他抗体的轻链和重链可变区。

[0199] 所选择的结合至KAAG1的抗体的轻链和重链可变区的CDR序列披露于表3中。

[0200] 表3

[0201]

抗体名称	链类型	CDR	SEQ ID NO.:	氨基酸序列
3D3	轻链 (L)	CDR L1	27	KSSQSLLNSNFQKNFLA
3D3	轻链	CDR L2	28	FASTRES
3D3	轻链	CDR L3	29	QQHYSTPLT
3D3	重链 (H)	CDR H1	30	GYIFTDYEIH
3D3	重链	CDR H2	31	VIDPETGNTA
3D3	重链	CDR H3	32	MGYSDY
3G10	轻链	CDR L1	33	RSSQSLLHSNGNTYLE
3G10	轻链	CDR L2	34	KVSNRFS
3G10	轻链	CDR L3	35	FQGSHVPLT
3G10	重链	CDR H1	36	GYTFTDNMYMN
3G10	重链	CDR H2	37	DINPYYGTTT
3G10	重链	CDR H3	38	ARDDWFDY
3C4	轻链	CDR L1	39	KASQDIHNFLN
3C4	轻链	CDR L2	40	RANRLVD
3C4	轻链	CDR L3	41	LQYDEIPLT
3C4	重链	CDR H1	42	GFSITSGYGWH
3C4	重链	CDR H2	43	YINYDGHND
3C4	重链	CDR H3	44	ASSYDGLFAY
3A2	轻链	CDR L1	148	KSSQSLLHSDGKTYLN
3A2	轻链	CDR L2	149	LVSKLDS
3A2	轻链	CDR L3	150	WQGTHFPRT
3A2	重链	CDR H1	151	GYTFTD YNMH
3A2	重链	CDR H2	152	YINPYNDVTE
3A2	重链	CDR H3	153	AWFGL RQ
3E10	轻链	CDR L1	154	RSSKSLLHSNGN TYLY
3E10	轻链	CDR L2	155	RMSNLAS
3E10	轻链	CDR L3	156	MQHLEYPYT
3E10	重链	CDR H1	157	GDTFTD YYMN
3E10	重链	CDR H2	158	DINPNYGGIT
3E10	重链	CDR H3	159	QAYYRNS DY
3G12	轻链	CDR L1	160	KASQDVGTAVA
3G12	轻链	CDR L2	161	WTSTRHT
3G12	轻链	CDR L3	162	QQHYSIPLT
3G12	重链	CDR H1	163	GYIFTDYEIH
3G12	重链	CDR H2	164	VIDPETGNTA
3G12	重链	CDR H3	165	MGYSDY
3A4	轻链	CDR L1	52	RSSQSLLHSNGNTYLE

[0202]	3A4	轻链	CDR L2	53	TVSNRFS
	3A4	轻链	CDR L3	54	FQGSHVPLT
	3A4	重链	CDR H1	49	GYTFTDDYMS
	3A4	重链	CDR H2	50 或 212	DINPYNGDTNYNQKFK G 或 DINPYNGDTN
	3A4	重链	CDR H3	51	DPGAMDY

[0203] 变体抗体和抗原结合片段

[0204] 本发明还涵盖了在此所述的抗体或抗原结合片段的变体。所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异的那些。举例来说,所包括的变体抗体或抗原结合片段是具有至少一个变体CDR(两个、三个、四个、五个或六个变体CDR等或甚至十二个变体CDR)、变体轻链可变区、变体重链可变区、变体轻链和/或变体重链的那些。包括在本发明中的变体抗体或抗原结合片段是具有例如与原始抗体或抗原结合片段相比较类似的或改进的结合亲和力的那些。

[0205] 如在此所用的术语“变体”适用于在此所述的任何序列,并且包括例如变体CDR(或者CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2和/或CDRH3)、变体轻链可变区、变体重链可变区、变体轻链、变体重链、变体抗体、变体抗原片段以及KAAG1变体。

[0206] 用于置换诱变的最感兴趣的位点包括高变区(CDR),但也考虑了在框架区中或甚至在恒定区中的修饰。CDR变体的示例性实施例提供在SEQ ID NO.:72-102中。

[0207] 可以通过将来自以下列出的组(1到6组)中之一的(CDR、可变链、抗体等的)氨基酸用相同组的另一个氨基酸交换而产生保守性置换。

[0208] 保守性置换的其他示例性实施例示于表1A中“优选的置换”标题之下。如果这样的置换导致所不希望的特性,则可以将表1A中命名为“示例性置换”的、或如在下文进一步参考氨基酸类别所述的更多实质性改变引入,并且筛选产物。

[0209] 本领域中已知的是变体可以通过置换诱变而产生,并且保留本发明的多肽的生物活性。这些变体在其氨基酸序列中的至少一个氨基酸残基被去除并且在其位置中插入一个不同的残基。举例来说,用于置换诱变的感兴趣的一个位点可以包括这样一个位点:在该位点中从不同物种获得的特定残基是相同的。被鉴定为“保守性置换”的置换的实例示于表1A中。如果这样的置换导致所不希望的改变,则可以将表1A中命名为“示例性置换”的、或如在下文进一步参考氨基酸类别所述的其他类型的置换引入,并且筛选产物。

[0210] 通过选择置换而完成在功能或免疫身份方面的实质性修饰,这些置换在它们对维持以下各项的作用方面显著不同:(a)在置换区域中的多肽主链的结构,例如,如片层或螺旋构象。(b)分子在靶位点处的电荷或疏水性,或(c)侧链的体积。基于共同的侧链特性将天然存在的残基分组:

[0211] (第1组)疏水性:正亮氨酸、甲硫氨酸(Met)、丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)

[0212] (第2组)中性亲水性:半胱氨酸(Cys)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)

[0213] (第3组)酸性:天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)

[0214] (第4组)碱性:天冬酰胺(Asn)、谷氨酰胺(Gln)、组氨酸(His)、赖氨酸(Lys)、精氨酸(Arg)

- [0215] (第5组) 影响链取向的残基: 甘氨酸 (Gly)、脯氨酸 (Pro); 以及
- [0216] (第6组) 芳香族: 色氨酸 (Trp)、酪氨酸 (Tyr)、苯丙氨酸 (Phe)
- [0217] 非保守性置换将需要将这些类别之一的一个成员用另一个交换。
- [0218] 表1A. 氨基酸置换

[0219]

原始残基	示例性置换	保守性置换
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
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

[0220] 变体抗体或抗原结合片段的氨基酸序列中的变异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中的一种或多种修饰, 或向一个或多个氨基酸(侧链或主链)中添加一个基团或另一个分子。

[0221] 与原始抗体或抗原结合片段氨基酸序列相比, 变体抗体或抗原结合片段可以在其氨基酸序列中具有实质上的序列相似性和/或序列一致性。在两种序列之间的相似性的程度是基于一致性(一致的氨基酸)和保守性置换的百分比。

[0222] 总体上, 可变链之间的相似性和一致性的程度在此已经使用Blast2序列程序(塔蒂阿娜A. 塔图索瓦(Tatiana A. Tatusova)、托马斯L. 马登(Thomas L. Madden) (1999), “Blast 2序列——一种用于比较蛋白质和核苷酸序列的新工具 (Blast 2sequences—a new

tool for comparing protein and nucleotide sequences)”,《FEMS微生物学通讯》(FEMS MicrobiolLett.) 174:247-250),使用默认设置,即blastp程序,BLOSUM62矩阵(开放空位11和延伸空位罚分1;空位x减少(gapx dropoff) 50,期望10.0,字长3)以及活性过滤器来测定。

[0223] 一致性百分比因此将指示与原始肽相比是一致的并且可以占据相同或相似位置的氨基酸。相似性百分比将指示与在相同或相似位置的原始肽相比是一致的氨基酸和被保守性氨基酸置换替换的那些。

[0224] 因此,本发明的变体包括可以具有与原始序列或原始序列的一部分至少70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列一致性的那些变体。

[0225] 变体的示例性实施例是具有与在此所述序列的至少81%的序列一致性并且具有与原始序列或原始序列的一部分81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列相似性的那些变体。

[0226] 变体的其他示例性实施例是具有与在此所述序列的至少82%的序列一致性并且具有与原始序列或原始序列的一部分82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列相似性的那些变体。

[0227] 变体的进一步的示例性实施例是具有与在此所述序列的至少85%的序列一致性并且具有与原始序列或原始序列的一部分85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列相似性的那些变体。

[0228] 变体的其他示例性实施例是具有与在此所述序列的至少90%的序列一致性并且具有与原始序列或原始序列的一部分90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列相似性的那些变体。

[0229] 变体的另外的示例性实施例是具有与在此所述序列的至少95%的序列一致性并且具有与原始序列或原始序列的一部分95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列相似性的那些变体。

[0230] 变体的又另外的示例性实施例是具有与在此所述序列的至少97%的序列一致性并且具有与原始序列或原始序列的一部分97%、98%、99%或100%的序列相似性的那些变体。

[0231] 出于简明的目的,本申请人在此提供了表1B,该表展示了被本发明涵盖的并且包含指定的序列一致性%和序列相似性%的单独变体的示例性实施例。每个“X”应理解为定义一种给定的变体。

[0232]

表 1B		序列一致性百分比 (%)																				
序列相似性百分比 (%)		80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
	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	X		
100	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0233] 本发明涵盖包含与在此所述的序列的至少70%一致性或至少80%一致性的CDR、轻链可变区、重链可变区、轻链、重链、抗体和/或抗原结合片段。

[0234] 本发明因此涵盖能够特异性结合至KAAG1并且可以包含选自下组的序列的抗体和抗原结合片段,该组由以下各项组成:

[0235] a.具有与SEQ ID NO.:16的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:18的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0236] b.具有与SEQ ID NO.:20的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:22的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0237] c.具有与SEQ ID NO.:24的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:26的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0238] d.具有与SEQ ID NO.:48的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:46的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0239] e.具有与SEQ ID NO.:103的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:126的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0240] f.具有与SEQ ID NO.:104的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:127的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0241] g.具有与SEQ ID NO.:105的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:128的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0242] h.具有与SEQ ID NO.:106的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:145的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0243] i.具有与SEQ ID NO.:107的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:128的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0244] j.具有与SEQ ID NO.:108的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:130的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0245] k.具有与SEQ ID NO.:109的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:141的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0246] l.具有与SEQ ID NO.:110的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:131的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0247] m.具有与SEQ ID NO.:111的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:134的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0248] n.具有与SEQ ID NO.:112的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:135的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0249] o.具有与SEQ ID NO.:113的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:136的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0250] p.具有与SEQ ID NO.:114的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:133的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0251] q.具有与SEQ ID NO.:115的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:140的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0252] r.具有与SEQ ID NO.:116的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:137的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0253] s.具有与SEQ ID NO.:117的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:144的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0254] t.具有与SEQ ID NO.:118的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:139的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0255] u.具有与SEQ ID NO.:119的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:132的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0256] v.具有与SEQ ID NO.:120的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:142的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0257] w.具有与SEQ ID NO.:121的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:138的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0258] x.具有与SEQ ID NO.:122的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:146的至少70%序列一致性的重链可变区;

[0259] y.具有与SEQ ID NO.:123的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:147的至少70%序列一致性的重链可变区;或

[0260] z.具有与SEQ ID NO.:124的至少70%序列一致性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO.:143的至少70%序列一致性的重链可变区。

[0261] 根据本发明,变体抗体或抗原结合片段可以包含与相对应的轻链和/或重链可变区的那些CDR一致的CDR。在其他情况下,变体抗体或抗原结合片段可以包含变体CDR(多个)。

[0262] 因此,本发明的变体抗体或抗原结合片段的示例性实施例是包含一个轻链可变区的那些,该轻链可变区包含与SEQ ID NO.:16、20、24、103、106或121至少70%、75%、80%一

致的序列。这样的变体的CDR可以与相对应的非变体(野生型序列)抗体或抗原结合片段的那些CDR一致或可以变化1-3个氨基酸。

[0263] 变体抗体轻链可变区的另一个示例性实施例涵盖一个轻链可变区,该轻链可变区具有与SEQ ID NO.:16的CDR氨基酸序列100%一致的CDR氨基酸序列并且与SEQ ID NO.:16的框架区相比,在其框架区中具有例如从1个到22个氨基酸修饰(例如保守性或非保守性氨基酸置换)。SEQ ID NO.:16变体提供在SEQ ID NO.:168中。

[0264] 变体抗体轻链可变区的一个示例性实施例涵盖一个轻链可变区,该轻链可变区具有与SEQ ID NO.:20的CDR氨基酸序列100%一致的CDR氨基酸序列并且与SEQ ID NO.:20的框架区相比,在其框架区中具有例如从1个到22个氨基酸修饰(例如保守性或非保守性氨基酸置换)。

[0265] 变体抗体轻链可变区的一个示例性实施例涵盖一个轻链可变区,该轻链可变区具有与SEQ ID NO.:24的CDR氨基酸序列100%一致的CDR氨基酸序列并且与SEQ ID NO.:24的框架区相比,在其框架区中具有例如从1个到21个氨基酸修饰(例如保守性或非保守性氨基酸置换)。SEQ ID NO.:24变体提供在SEQ ID NO.:172中。

[0266] 变体抗体轻链可变区的一个示例性实施例涵盖一个轻链可变区,该轻链可变区具有与SEQ ID NO.:103的CDR氨基酸序列100%一致的CDR氨基酸序列并且与SEQ ID NO.:103的框架区相比,在其框架区中具有例如从1个到22个氨基酸修饰(例如保守性或非保守性氨基酸置换)。

[0267] 变体抗体轻链可变区的一个示例性实施例涵盖一个轻链可变区,该轻链可变区具有与SEQ ID NO.:106的CDR氨基酸序列100%一致的CDR氨基酸序列并且与SEQ ID NO.:106的框架区相比,在其框架区中具有例如从1个到22个氨基酸修饰(例如保守性或非保守性氨基酸置换)。

[0268] 变体抗体轻链可变区的一个示例性实施例涵盖一个轻链可变区,该轻链可变区具有与SEQ ID NO.:121的CDR氨基酸序列100%一致的CDR氨基酸序列并且与SEQ ID NO.:121的框架区相比,在其框架区中具有例如从1个到21个氨基酸修饰(例如保守性或非保守性氨基酸置换)。

[0269] 在一些情况下,变体抗体轻链可变区可以包含氨基酸缺失或添加(与或不与氨基酸置换组合)。常常可以容许1、2、3、4或5个氨基酸缺失或添加。

[0270] 本发明的变体抗体或抗原结合片段的其他示例性实施例是包含一个重链可变区的那些,该重链可变区包含与18、22、26、126、138或145至少70%、75%、80%一致的序列。这样的变体的CDR可以与相对应的非变体(野生型序列)抗体或抗原结合片段的那些CDR一致或可以变化1-3个氨基酸。

[0271] 变体抗体重链可变区的一个示例性实施例涵盖一个重链可变区,该重链可变区具有与SEQ ID NO.:18的CDR氨基酸序列100%一致的CDR氨基酸序列并且与SEQ ID NO.:18的框架区相比,在其框架区中具有例如从1个到22个氨基酸修饰(例如保守性或非保守性氨基酸置换)。SEQ ID NO.:18变体提供在SEQ ID NO.:169中。

[0272] 变体抗体重链可变区的一个示例性实施例涵盖一个重链可变区,该重链可变区具有与SEQ ID NO.:22的CDR氨基酸序列100%一致的CDR氨基酸序列并且与SEQ ID NO.:22的框架区相比,在其框架区中具有例如从1个到23个氨基酸修饰(例如保守性或非保守性氨基

酸置换)。

[0273] 变体抗体重链可变区的一个示例性实施例涵盖一个重链可变区,该重链可变区具有与SEQ ID NO.:26的CDR氨基酸序列100%一致的CDR氨基酸序列并且与SEQ ID NO.:26的框架区相比,在其框架区中具有例如从1个到23个氨基酸修饰(例如保守性或非保守性氨基酸置换)。SEQ ID NO.:26变体提供在SEQ ID NO.:173中。

[0274] 变体抗体重链可变区的一个示例性实施例涵盖一个重链可变区,该重链可变区具有与SEQ ID NO.:126的CDR氨基酸序列100%一致的CDR氨基酸序列并且与SEQ ID NO.:126的框架区相比,在其框架区中具有例如从1个到23个氨基酸修饰(例如保守性或非保守性氨基酸置换)。

[0275] 变体抗体重链可变区的一个示例性实施例涵盖一个重链可变区,该重链可变区具有与SEQ ID NO.:145的CDR氨基酸序列100%一致的CDR氨基酸序列并且与SEQ ID NO.:145的框架区相比,在其框架区中具有例如从1个到23个氨基酸修饰(例如保守性或非保守性氨基酸置换)。

[0276] 变体抗体重链可变区的一个示例性实施例涵盖一个重链可变区,该重链可变区具有与SEQ ID NO.:138的CDR氨基酸序列100%一致的CDR氨基酸序列并且与SEQ ID NO.:138的框架区相比,在其框架区中具有例如从1个到22个氨基酸修饰(例如保守性或非保守性氨基酸置换)。

[0277] 在一些情况下,变体抗体重链可变区可以包含氨基酸缺失或添加(与或不与氨基酸置换组合)。常常可以容许1、2、3、4或5个氨基酸缺失或添加。

[0278] 变体CDR

[0279] 本发明还涵盖了包含可变链的多肽、抗体或抗原结合片段,这些可变链具有在此所述的CDR中的至少一个中的至少一个保守性氨基酸置换(与原始CDR相比)。

[0280] 本发明还涵盖了包含可变链的多肽、抗体或抗原结合片段,这些可变链具有在这些CDR中的至少两个中的至少一个保守性氨基酸置换(与原始CDR相比)。

[0281] 本发明还涵盖了包含可变链的多肽、抗体或抗原结合片段,这些可变链具有在3个CDR中的至少一个保守性氨基酸置换(与原始CDR相比)。

[0282] 本发明还涵盖了包含可变链的多肽、抗体或抗原结合片段,这些可变链具有在这些CDR中的至少一个中的至少两个保守性氨基酸置换(与原始CDR相比)。

[0283] 本发明还涵盖了包含可变链的多肽、抗体或抗原结合片段,这些可变链具有在这些CDR中的至少两个中的至少两个保守性氨基酸置换(与原始CDR相比)。

[0284] 本发明还涵盖了包含可变链的多肽、抗体或抗原结合片段,这些可变链具有在3个CDR中的至少两个保守性氨基酸置换(与原始CDR相比)。

[0285] 显示最大特征的抗体的轻链可变区或重链可变区的氨基酸序列的比较允许我们推导出在这些CDR内和在这些可变区内的共有序列。CDR的共有序列提供在SEQ ID No:72到88中。

[0286] 本发明因此在一个示例性实施例中提供了包含一个轻链可变区的一种分离的抗体或抗原结合片段,该轻链可变区具有:

[0287] a. 一个CDRL1序列,该序列选自下组,该组由以下各项组成:SEQ ID NO.:72和SEQ ID NO.:73;

[0288] b. 一个CDRL2序列, 该序列选自下组, 该组由以下各项组成: SEQ ID NO.: 74、SEQ ID NO.: 75以及SEQ ID NO.: 76, 或;

[0289] c. 一个CDRL3序列, 该序列选自下组, 该组由以下各项组成: SEQ ID NO.: 77、SEQ ID NO.: 78以及SEQ ID NO.: 79。

[0290] 本发明因此在一个示例性实施例中提供了包含一个重链可变区的一种分离的抗体或抗原结合片段, 该重链可变区具有:

[0291] a. 一个CDRH1序列, 该序列包含SEQ ID NO.: 80;

[0292] b. 一个CDRH2序列, 该序列选自下组, 该组由以下各项组成: SEQ ID NO.: 81、SEQ ID NO.: 82、SEQ ID NO.: 83、SEQ ID NO.: 84以及SEQ ID NO.: 85, 或;

[0293] c. 一个CDRH3序列, 该序列选自下组, 该组由以下各项组成: SEQ ID NO.: 86、SEQ ID NO.: 87以及SEQ ID NO.: 88。

[0294] 根据本发明, 该抗体可以包含一个CDRL1序列, 该序列包括或其组成为下式:

[0295] $X_{1a}SSX_{2a}SLLX_{3a}X_{4a}X_{5a}X_{6a}X_{7a}X_{8a}X_{9a}X_{10a}LX_{11a}$ (SEQ ID NO.: 72)

[0296] 其中 X_{1a} 可以是一种碱性氨基酸;

[0297] 其中 X_{2a} 可以是一种碱性氨基酸;

[0298] 其中 X_{3a} 可以是H、Y或N;

[0299] 其中 X_{4a} 可以是S、T、N或R;

[0300] 其中 X_{5a} 可以是不存在、S或N;

[0301] 其中 X_{6a} 可以是D、F或N;

[0302] 其中 X_{7a} 可以是G或Q;

[0303] 其中 X_{8a} 可以是K、L或N;

[0304] 其中 X_{9a} 可以是T或N;

[0305] 其中 X_{10a} 可以是一种芳香族氨基酸, 以及;

[0306] 其中 X_{11a} 可以是A、N、E或Y。

[0307] 在本发明的一个示例性实施例中, X_{1a} 可以是K或R。

[0308] 在本发明的又一个实施例中, X_{2a} 可以是Q或K。

[0309] 在本发明的又一个实施例中, X_{3a} 可以是N或H。

[0310] 在本发明的另一个实施例中, X_{10a} 可以是Y或F。

[0311] 本发明的更特定实施例包括SEQ ID NO.: 72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。

[0312] 根据本发明, 该抗体可以包含一个CDRL1序列, 该序列包括或其组成为下式:

[0313] $KASQDX_{1b}X_{2b}X_{3b}X_{4b}X_{5b}X_{6b}$ (SEQ ID NO.: 73)

[0314] 其中 X_{1b} 可以是一种疏水性氨基酸;

[0315] 其中 X_{2b} 可以是G或H;

[0316] 其中 X_{3b} 可以是T、N或R;

[0317] 其中 X_{4b} 可以是F、Y或A;

[0318] 其中 X_{5b} 可以是一种疏水性氨基酸, 以及;

[0319] 其中 X_{6b} 可以是N或A。

- [0320] 在本发明的一个示例性实施例中, X_{1b}可以是V或I。
- [0321] 在本发明的另一个示例性实施例中, X_{5b}可以是V或L。
- [0322] 本发明的更特定实施例包括SEQ ID NO.:73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。
- [0323] CDRL1的其他示例性实施例提供在SEQ ID NO.89和90中。
- [0324] 根据本发明, 该抗体可以包含一个CDRL2序列, 该序列包括或其组成为下式:
- [0325] FX_{1c}STX_{2c}X_{3c}S (SEQ ID NO.:74)
- [0326] 其中X_{1c}是A或G;
- [0327] 其中X_{2c}是R或T, 以及;
- [0328] 其中X_{3c}是E、K或A。
- [0329] 在本发明的一个示例性实施例中, X_{1c}可以是A并且X_{2c}可以是T。
- [0330] 在本发明的另一个示例性实施例中, X_{1c}可以是A并且X_{2c}可以是R。
- [0331] 本发明的其他特定实施例包括SEQ ID NO.:74的CDRL2, 其中X_{1c}是A; X_{2c}是R或X_{3c}是E。
- [0332] 根据本发明, 该抗体可以包含一个CDRL2序列, 该序列包括或其组成为下式:
- [0333] X_{1d}VSX_{2d}X_{3d}X_{4d}S (SEQ ID NO.:75)
- [0334] 其中X_{1d}可以是L或K;
- [0335] 其中X_{2d}可以是一种碱性氨基酸;
- [0336] 其中X_{3d}可以是L或R, 以及;
- [0337] 其中X_{4d}可以是D或F。
- [0338] 在本发明的一个示例性实施例中, X_{2d}可以是K或N。
- [0339] 本发明的其他特定实施例包括SEQ ID NO.:75的CDRL2, 其中X_{1d}是L; X_{2d}是K; X_{3d}是L或X_{4d}是D。
- [0340] 根据本发明, 该抗体可以包含一个CDRL2序列, 该序列包括或其组成为下式:
- [0341] X_{1e}ANRLVX_{2e} (SEQ ID NO.:76)
- [0342] 其中X_{1e}可以是一种碱性氨基酸, 以及;
- [0343] 其中X_{2e}可以是D或A。
- [0344] 在本发明的一个示例性实施例中, X_{1e}可以是R或H。
- [0345] 本发明的其他特定实施例包括SEQ ID NO.:76的CDRL2, 其中X_{1e}是R或X_{2e}是D。
- [0346] CDRL2的其他示例性实施例提供在SEQ ID NO.:91-93中。
- [0347] 根据本发明, 该抗体可以包含一个CDRL3序列, 该序列包括或其组成为下式:
- [0348] X_{1f}QX_{2f}X_{3f}X_{4f}X_{5f}PLT (SEQ ID NO.:77)
- [0349] 其中X_{1f}可以是Q或L;
- [0350] 其中X_{2f}可以是一种芳香族氨基酸;
- [0351] 其中X_{3f}可以是D、F或Y;
- [0352] 其中X_{4f}可以是E、A、N或S, 以及;
- [0353] 其中X_{5f}可以是I、F或T。
- [0354] 在本发明的一个示例性实施例中, X_{2f}可以是Y或H。
- [0355] 在本发明的另一个示例性实施例中, X_{3f}可以是Y或D。

- [0356] 在本发明的又一个示例性实施例中, X_{5f}可以是I或T。
- [0357] 本发明的其他特定实施例包括SEQ ID NO.:77的CDRL3, 其中X_{1f}是Q; X_{2f}是H; X_{3f}是D; X_{3f}是Y; X_{4f}是S; X_{4f}是E; X_{4f}是A; X_{5f}是T, 或X_{5f}是I。
- [0358] 根据本发明, 该抗体可以包含一个CDRL3序列, 该序列包括或其组成为下式:
- [0359] QQHX_{1g}X_{2g}X_{3g}PLT (SEQ ID NO.:78)
- [0360] 其中X_{1g}可以是一种芳香族氨基酸;
- [0361] 其中X_{2g}可以是N或S, 以及;
- [0362] 其中X_{3g}可以是I或T。
- [0363] 在本发明的一个示例性实施例中, X_{1g}可以是F或Y。
- [0364] 本发明的其他特定实施例包括SEQ ID NO.:78的CDRL3, 其中X_{2g}是S或X_{3g}是T。
- [0365] 根据本发明, 该抗体可以包含一个CDRL3序列, 该序列包括或其组成为下式:
- [0366] X_{1h}QGX_{2h}HX_{3h}PX_{4h}T (SEQ ID NO.:79)
- [0367] 其中X_{1h}可以是一种芳香族氨基酸;
- [0368] 其中X_{2h}可以是一种中性亲水性氨基酸;
- [0369] 其中X_{3h}可以是F或V, 以及;
- [0370] 其中X_{4h}可以是R或L。
- [0371] 在本发明的一个示例性实施例中, X_{1h}可以是W或F。
- [0372] 在本发明的又一个示例性实施例中, X_{2h}可以是S或T。
- [0373] 本发明的其他特定实施例包括SEQ ID NO.:79的CDRL3, 其中X_{1h}是W; X_{2h}是T; X_{3h}是F, 或X_{4h}是R。
- [0374] CDRL3的其他示例性实施例提供在SEQ ID NO.94和95中。
- [0375] 根据本发明, 该抗体可以包含一个CDRH1序列, 该序列包括或其组成为下式:
- [0376] GYX_{1i}FX_{2i}X_{3i}YX_{4i}X_{5i}H (SEQ ID NO.:80)
- [0377] 其中X_{1i}可以是T、I或K;
- [0378] 其中X_{2i}可以是一种中性亲水性氨基酸;
- [0379] 其中X_{3i}可以是一种酸性氨基酸;
- [0380] 其中X_{4i}可以是E、N或D, 以及;
- [0381] 其中X_{5i}可以是疏水性氨基酸。
- [0382] 在本发明的一个示例性实施例中, X_{2i}可以是T或S。
- [0383] 在本发明的另一个示例性实施例中, X_{3i}可以是D或E。
- [0384] 在本发明的又一个示例性实施例中, X_{4i}可以是N或E。
- [0385] 在本发明的另一个示例性实施例中, X_{5i}可以是M、I或V。
- [0386] 本发明的其他特定实施例包括SEQ ID NO.:80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。
- [0387] CDRH1的其他示例性实施例提供在SEQ ID NO.:96和97中。
- [0388] 根据本发明, 该抗体可以包含一个CDRH2序列, 该序列包括或其组成为下式:
- [0389] X_{1j}X_{2j}DPX_{3j}TGX_{4j}TX_{5j} (SEQ ID NO.:81)
- [0390] 其中X_{1j}可以是V或G;
- [0391] 其中X_{2j}可以是一种疏水性氨基酸;

- [0392] 其中X_{3j}可以是A、G或E；
- [0393] 其中X_{4j}可以是R、G、D、A、S、N或V，以及；
- [0394] 其中X_{5j}可以是一种疏水性氨基酸。
- [0395] 在本发明的一个示例性实施例中，X_{2j}可以是I或L。
- [0396] 在本发明的另一个示例性实施例中，X_{5j}可以是A或V。
- [0397] 本发明的其他特定实施例包括SEQ ID NO.:81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。
- [0398] 根据本发明，该抗体可以包含一个CDRH2序列，该序列包括或其组成为下式：
- [0399] VX_{1k}DPX_{2k}TGX_{3k}TA (SEQ ID NO.:82)
- [0400] 其中X_{1k}可以是一种疏水性氨基酸；
- [0401] 其中X_{2k}可以是A、E或G；
- [0402] 其中X_{3k}可以是R、G、A、S、N V或D。
- [0403] 在本发明的一个示例性实施例中，X_{1k}可以是L或I。
- [0404] 本发明的其他特定实施例包括SEQ ID NO.:82的CDRH2，其中X_{1k}是I；X_{2k}是E，或X_{3k}是D。
- [0405] 根据本发明，该抗体可以包含一个CDRH2序列，该序列包括或其组成为下式：
- [0406] YIX₁₁X₂₁X₃₁GX₄₁X₅₁X₆₁ (SEQ ID NO.:83)
- [0407] 其中X₁₁可以是S或N；
- [0408] 其中X₂₁可以是一种芳香族氨基酸；
- [0409] 其中X₃₁可以是D、E或N；
- [0410] 其中X₄₁可以是D或H；
- [0411] 其中X₅₁可以是Y、S或N；
- [0412] 其中X₆₁可以是D、E或N。
- [0413] 在本发明的一个示例性实施例中，X₃₁可以是D或N。
- [0414] 在本发明的另一个示例性实施例中，X₆₁可以是D或N。
- [0415] 本发明的其他特定实施例包括SEQ ID NO.:83的CDRH2，其中X₂₁是F或Y，X₃₁是N，X₄₁是D或X₆₁是N。
- [0416] 根据本发明，该抗体可以包含一个CDRH2序列，该序列包括或其组成为下式：
- [0417] X_{1m}INPYNX_{2m}VTE (SEQ ID NO.:84)
- [0418] 其中X_{1m}可以是N或Y，以及；
- [0419] 其中X_{2m}可以是E、D或N。
- [0420] 在本发明的一个示例性实施例中，X_{2m}可以是D或N。
- [0421] 本发明的其他特定实施例包括SEQ ID NO.:84的CDRH2，其中X_{1m}是N或X_{2m}是D。
- [0422] 根据本发明，该抗体可以包含一个CDRH2序列，该序列包括或其组成为下式：
- [0423] DINPX_{1n}YGX_{2n}X_{3n}T (SEQ ID NO.:85)
- [0424] 其中X_{1n}可以是N或Y；
- [0425] 其中X_{2n}可以是G或T，以及；
- [0426] 其中X_{3n}可以是I或T。
- [0427] CDRH2的其他示例性实施例提供在SEQ ID NO.98和99中。

- [0428] 根据本发明,该抗体可以包含一个CDRH3序列,该序列包括或其组成为下式:
- [0429] $MX_{1o}X_{2o}X_{3o}DY$ (SEQ ID NO.:86)
- [0430] 其中 X_{1o} 可以是G或S;
- [0431] 其中 X_{2o} 可以是Y或H,以及;
- [0432] 其中 X_{3o} 可以是A或S。
- [0433] 本发明的其他特定实施例包括SEQ ID NO.:86的CDRH3,其中 X_{1o} 是G; X_{2o} 是Y或 X_{3o} 是S。
- [0434] 根据本发明,该抗体可以包含一个CDRH3序列,该序列包括或其组成为下式:
- [0435] $IX_{1p}YAX_{2p}DY$ (SEQ ID NO.:87)
- [0436] 其中 X_{1p} 可以是G或S,以及;
- [0437] 其中 X_{2p} 可以是不存在或M。
- [0438] 本发明的其他特定实施例包括SEQ ID NO.:87的CDRH3,其中 X_{1p} 是S或 X_{2p} 是M。
- [0439] 根据本发明,该抗体可以包含一个CDRH3序列,该序列包括或其组成为下式:
- [0440] $AX_{1q}X_{2q}GLRX_{3q}$ (SEQ ID NO.:88)
- [0441] 其中 X_{1q} 可以是R或W;
- [0442] 其中 X_{2q} 可以是一种芳香族氨基酸,以及;
- [0443] 其中 X_{3q} 可以是一种碱性氨基酸。
- [0444] 在本发明的一个示例性实施例中, X_{2q} 可以是W或F。
- [0445] 在本发明的另一个示例性实施例中, X_{3q} 可以是Q或N。
- [0446] 本发明的其他特定实施例包括SEQ ID NO.:88的CDRH3,其中 X_{1q} 是R; X_{2q} 是W或 X_{3q} 是N。
- [0447] 由本发明所涵盖的变体抗体或抗原结合片段包括可以包含一种插入、一种缺失或一种氨基酸置换(保守性或非保守性)的那些。这些变体在其氨基酸序列中的至少一个氨基酸残基可以被去除并且在其位置中插入一个不同的残基。
- [0448] 人源化抗体
- [0449] 本发明的变体抗体和抗原结合片段的示例性实施例是一组能够结合至KAAG1并且在此其特征在人源化的抗体和抗原结合片段。
- [0450] 本发明的人源化抗体和抗原结合片段更具体而言包括人源化3D3、3A4或3C4抗体和抗原结合片段。与单克隆3D3、3A4或3C4抗体相比,这些人源化3D3、3A4或3C4抗体在框架区中具有至少一个氨基酸差异。
- [0451] 产生并测试具有与单克隆3A4抗体(VL:SEQ ID NO.:48,VH:SEQ ID NO.:46)的那些CDR一致的CDR的人源化3A4抗体。与单克隆3A4抗体相比,这些人源化抗体包含在可变轻链框架区中的最多11个氨基酸置换(从一个到十一个)和在可变重链框架区中的最多23个氨基酸置换(从一个到二十三个)。本申请人已经展示,这些人源化3A4抗体如单克隆3A4抗体般有效地结合至KAAG1。
- [0452] 变体抗体或抗原结合片段的示例性实施例包括具有如SEQ ID NO.:186中所阐明的轻链可变区的那些:
- [0453] SEQ ID NO.:186
- [0454] DXVMTQTPLSLVXXGXXASISCRSSQSLLSNGNTYLEWYLQKPGQSPXLLIHTVSNRFSGVDPDRFS

GS GSGTDFTLKISRVEAEDXGVYYCFQGSHVPLTFGXGTXLEXK,

[0455] 其中由X标识的氨基酸中的至少一个是与SEQ ID NO.:48中所阐明的多肽中的一种相对应的氨基酸相比的一个氨基酸置换(保守性或非保守性)。氨基酸置换可以是例如发现于天然人抗体或人抗体共有序列的相对应的位置处的氨基酸。氨基酸置换可以是例如保守性的。

[0456] 变体抗体或抗原结合片段的另一个示例性实施例包括具有如SEQ ID NO.:187中所阐明的轻链可变区的那些:

[0457] SEQ ID NO.:187

[0458] DX_{E1}VMTQTPLSLX_{E2}VX_{E3}X_{E4}GX_{E5}X_{E6}ASISCRSSQSLLHSNGNTYLEWYLQKPGQSPX_{E7}LLIHTVSNR
FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDX_{E8}GVYYCFQGSHVPLTFGX_{E9}GTX_{E10}LEX_{E11}K,

[0459] 其中X_{E1}可以是一种疏水性氨基酸;

[0460] 其中X_{E2}可以是A或P;

[0461] 其中X_{E3}可以是中性亲水性氨基酸;

[0462] 其中X_{E4}可以是L或P;

[0463] 其中X_{E5}可以是一种酸性氨基酸;

[0464] 其中X_{E6}可以是Q或P;

[0465] 其中X_{E7}可以是一种碱性氨基酸;

[0466] 其中X_{E8}可以是一种疏水性氨基酸;

[0467] 其中X_{E9}可以是A或Q;

[0468] 其中X_{E10}可以是一种碱性氨基酸;或

[0469] 其中X_{E11}可以是一种疏水性氨基酸,

[0470] 其中由X标识的氨基酸中的至少一个是与SEQ ID NO.:48中所阐明的多肽中的一种相对应的氨基酸相比的一个氨基酸置换(保守性或非保守性)。

[0471] 变体抗体或抗原结合片段的一个另外的示例性实施例包括具有如SEQ ID NO.:188中所阐明的轻链可变区的那些:

[0472] SEQ ID NO.:188

[0473] DX_{E1}VMTQTPLSLX_{E2}VX_{E3}X_{E4}GX_{E5}X_{E6}ASISCRSSQSLLHSNGNTYLEWYLQKPGQSPX_{E7}LLIHTVSNR
FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDX_{E8}GVYYCFQGSHVPLTFGX_{E9}GTX_{E10}LEX_{E11}K

[0474] 其中X_{E1}可以是V或I

[0475] 其中X_{E2}可以是A或P

[0476] 其中X_{E3}可以是S或T

[0477] 其中X_{E4}可以是L或P

[0478] 其中X_{E5}可以是D或E

[0479] 其中X_{E6}可以是Q或P

[0480] 其中X_{E7}可以是K或Q

[0481] 其中X_{E8}可以是L或V

[0482] 其中X_{E9}可以是A或Q

[0483] 其中X_{E10}可以是R或K或

[0484] 其中X_{E11}可以是L或I,

[0485] 其中由X标识的氨基酸中的至少一个是与SEQ ID NO.:48中所阐明的多肽中的一种相对应的氨基酸相比的一个氨基酸置换(保守性或非保守性)。

[0486] 根据一个实施例,轻链可变结构域变体可以具有如SEQ ID NO.:189或190中所阐明的序列:

[0487] SEQ ID NO.:189

[0488] DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYTVSNRFSGVPDRFS
GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCFQGSHVPLTFGQGTKLEIK。

[0489] SEQ ID NO.:190

[0490] DVVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYTVSNRFSGVPDRFS
GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCFQGSHVPLTFGQGTKLEIK。

[0491] 变体抗体或抗原结合片段的示例性实施例包括具有如SEQ ID NO.:191中所阐明的重链可变区的那些:

[0492] SEQ ID NO.:191

[0493] QXQLVQSGXEXXKPGASVKXSCKASGYTFTDDYMSWVXQXXGXXLEWXXGDIINPYNGDTNYNQKFKGXX
XXTXDXSXSTAYMXLXSLXSEDXAVYYCARDPGAMDYWGQGTXTVTVSS,

[0494] 其中由X标识的氨基酸中的至少一个是与SEQ ID NO.:46中所阐明的多肽中的一种相对应的氨基酸相比的一个氨基酸置换(保守性或非保守性)。氨基酸置换可以是例如发现于天然人抗体或人抗体共有序列的相对应的位置处的氨基酸。氨基酸置换可以是例如保守性的。

[0495] 变体抗体或抗原结合片段的另一个示例性实施例包括具有如SEQ ID NO.:192中所阐明的重链可变区的那些:

[0496] SEQ ID NO.:192

[0497] QX_{f1}QLVQSGX_{f2}EX_{f3}X_{bf4}KPGASVKX_{f5}SCKASGYTFTDDYMSWVX_{f6}QX_{f7}X_{f8}GX_{f9}X_{f10}LEWX_{f11}GDI
NPYNGDTNYNQKFKGX_{f12}X_{f13}X_{b14}X_{f15}TX_{f16}DX_{f17}SX_{f18}STAYMX_{f19}LX_{f20}SLX_{f21}SEDX_{f22}AVYYCARDPGAMDY
WGQGTXT_{f23}TVTVSS,

[0498] 其中X_{f1}可以是一种疏水性氨基酸;

[0499] 其中X_{bf2}可以是P或A;

[0500] 其中X_{f3}可以是一种疏水性氨基酸;

[0501] 其中X_{f4}可以是V或K;

[0502] 其中X_{f5}可以是一种疏水性氨基酸;

[0503] 其中X_{f6}可以是一种碱性氨基酸;

[0504] 其中X_{f7}可以是S或A;

[0505] 其中X_{f8}可以是H或P;

[0506] 其中X_{f9}可以是一种碱性氨基酸;

[0507] 其中X_{f10}可以是S或G;

[0508] 其中X_{f11}可以是一种疏水性氨基酸;

[0509] 其中X_{f12}可以是一种碱性氨基酸;

[0510] 其中X_{f13}可以是一种疏水性氨基酸;

[0511] 其中X_{f14}可以是I或T;

- [0512] 其中X_{f15}可以是一种疏水性氨基酸；
- [0513] 其中X_{f16}可以是一种疏水性氨基酸；
- [0514] 其中X_{f17}可以是K或T；
- [0515] 其中X_{f18}可以是一种中性亲水性氨基酸；
- [0516] 其中X_{f19}可以是Q或E；
- [0517] 其中X_{f20}可以是N或S；
- [0518] 其中X_{f21}可以是T或R；
- [0519] 其中X_{f22}可以是一种中性亲水性氨基酸；或
- [0520] 其中X_{f23}可以是S或L，
- [0521] 其中由X标识的氨基酸中的至少一个是与SEQ ID NO.:46中所阐明的多肽中的一种相对应的氨基酸相比的一个氨基酸置换(保守性或非保守性)。
- [0522] 变体抗体或抗原结合片段的一个另外的示例性实施例包括具有如SEQ ID NO.:193中所阐明的重链可变区的那些：
- [0523] SEQ ID NO.:193
- [0524] QX_{F1}QLVQSGX_{F2}EX_{F3}X_{F4}KPGASVKX_{F5}SCKASGYTFTDDYMSWVX_{F6}QX_{F7}X_{F8}GX_{F9}X_{F10}LEWX_{F11}GDIN
PYNGDTNYNQKFKGX_{F12}X_{F13}X_{F14}X_{F15}TX_{F16}DX_{F17}SX_{F18}STAYMX_{F19}LX_{F20}SLX_{F21}SDX_{F22}AVYYCARDPGAMDYW
GQGTXX_{F23}VTVSS
- [0525] 其中X_{F1}可以是I或V；
- [0526] 其中X_{F2}可以是P或A；
- [0527] 其中X_{F3}可以是M或V；
- [0528] 其中X_{F4}可以是V或K；
- [0529] 其中X_{F5}可以是M或V；
- [0530] 其中X_{F6}可以是K或R；
- [0531] 其中X_{F7}可以是S或A；
- [0532] 其中X_{F8}可以是H或P；
- [0533] 其中X_{F9}可以是K或Q；
- [0534] 其中X_{F10}可以是S或G；
- [0535] 其中X_{F11}可以是I或M；
- [0536] 其中X_{F12}可以是K或R；
- [0537] 其中X_{F13}可以是A或V；
- [0538] 其中X_{F14}可以是I或T；
- [0539] 其中X_{F15}可以是L或I；
- [0540] 其中X_{F16}可以是V或A；
- [0541] 其中X_{F17}可以是K或T；
- [0542] 其中X_{F18}可以是S或T；
- [0543] 其中X_{F19}可以是Q或E；
- [0544] 其中X_{F20}可以是N或S；
- [0545] 其中X_{F21}可以是T或R；
- [0546] 其中X_{F22}可以是S或T；或

[0547] 其中X_{F23}是S或L,

[0548] 其中由X标识的氨基酸中的至少一个是与SEQ ID NO.:46中所阐明的多肽中的一种相对应的氨基酸相比的一个氨基酸置换(保守性或非保守性)。

[0549] 根据一个实施例,重链可变结构域变体可以具有如SEQ ID NO.194到197中的任一个中所阐明的序列:

[0550] SEQ ID NO.:194

[0551] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDDYMSWVRQAPGQGLEWMGDINPYNGDTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGAMDYWGQGTLLVTVSS。

[0552] SEQ ID NO.:195

[0553] QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDDYMSWVRQAPGQGLEWMGDINPYNGDTNYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGAMDYWGQGTLLVTVSS。

[0554] SEQ ID NO.:196

[0555] QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDDYMSWVRQAPGQGLEWIGDINPYNGDTNYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGAMDYWGQGTLLVTVSS。

[0556] SEQ ID NO.:197

[0557] QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDDYMSWVRQAPGQGLEWIGDINPYNGDTNYNQKFKGKATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGAMDYWGQGTLLVTVSS。

[0558] 根据本发明的一个实施例,人源化3D3抗体可以具有下式的轻链可变区:

[0559] DIVMTQSPXSLAVSXGXXXTXNCKSSQSLNSNFQKNFLAWYQQKPGQXPKEIIYFASTRESSXPDRFXGSGSGTDFTLTISXQAEDXAXYXCQQHYSTPLTFGXGKLEKX (SEQ ID NO.:174);

[0560] 其中由X标识的氨基酸中的至少一个是与SEQ ID NO.:16中所阐明的多肽中的一种相对应的氨基酸相比的一个氨基酸置换(保守性或非保守性)。氨基酸置换可以是例如保守性的。

[0561] 根据一个更特定的实施例,人源化3D3抗体可以具有下式的轻链可变区:

[0562] DIVMTQSPXA₁SLAVSX_{A2}GXA₃X_{A4}X_{A5}TX_{A6}NCKSSQSLNSNFQKNFLAWYQQKPGQXA₇PKLLIYFASTRESSXA₈PDRFX_{A9}GSGSGTDFTLTISXA₁₀QAEDXA₁₁AX_{A12}YXA₁₃CQQHYSTPLTFGX_{A14}GTKLEX_{A15}K (SEQ ID NO.:175);

[0563] 其中X_{A1}可以是例如D或S;

[0564] 其中X_{A2}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是L或I;

[0565] 其中X_{A3}可以是例如E或Q;

[0566] 其中X_{A4}可以是例如一种碱性氨基酸或更具体而言是R或K;

[0567] 其中X_{A5}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是A或V;

[0568] 其中X_{A6}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是I或M;

[0569] 其中X_{A7}可以是例如P或S;

[0570] 其中X_{A8}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是V或I;

[0571] 其中X_{A9}可以是例如S或I;

[0572] 其中X_{A10}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是L或V;

[0573] 其中X_{A11}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是V或L;

[0574] 其中X_{A12}可以是例如V或D;

[0575] 其中X_{A13}可以是例如一种芳香族氨基酸或更具体而言是Y或F;

[0576] 其中X_{A14}可以是例如Q或A,以及;

[0577] 其中X_{A15}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是I或L。

[0578] 根据一个甚至更特定的实施例,人源化3D3抗体可以具有下式的轻链可变区:

[0579] DIVMTQSPX_{a1}SLAVSX_{a2}GX_{a3}X_{a4}X_{a5}TX_{a6}NCKSSQSLLSNFQKNFLAWYQQKPGQX_{a7}PKLLIYFAST
RESSX_{a8}PDRFX_{a9}GSGSGTDFTLTISX_{a10}QAEDX_{a11}AX_{a12}YX_{a13}CQQHYSTPLTFGX_{a14}GTKLEX_{a15}K (SEQ ID
NO.:176);

[0580] 其中X_{a1}可以是例如D或S;

[0581] 其中X_{a2}可以是例如L或I;

[0582] 其中X_{a3}可以是例如E或Q;

[0583] 其中X_{a4}可以是例如R或K;

[0584] 其中X_{a5}可以是例如A或V;

[0585] 其中X_{a6}可以是例如I或M;

[0586] 其中X_{a7}可以是例如P或S;

[0587] 其中X_{a8}可以是例如V或I;

[0588] 其中X_{a9}可以是例如S或I;

[0589] 其中X_{a10}可以是例如L或V;

[0590] 其中X_{a11}可以是例如V或L;

[0591] 其中X_{a12}可以是例如V或D;

[0592] 其中X_{a13}可以是例如Y或F;

[0593] 其中X_{a14}可以是例如Q或A,以及;

[0594] 其中X_{a15}是例如I或L。

[0595] 根据本发明的一个实施例,人源化3D3抗体可以具有下式的重链可变区:

[0596] EVQLXQ_{SXA}EXXXPGASVXXSCKASGYIFTDYEIHWVXQXPXXGLEWXGVIDPETGNTAFNQKFKGXX
TXTADXSXSTAYMELSSLTSEDXAVYYCMGYSDYWGQGTXTVSS (SEQ ID NO.:177);其中由X标识的氨
基酸中的至少一个是与SEQ ID NO.:18中所阐明的多肽中的一种相对应的氨基酸相比的一个
氨基酸置换(保守性或非保守性)。氨基酸置换可以是例如保守性的。

[0597] 根据一个更特定的实施例,人源化3D3抗体可以具有下式的重链可变区:

[0598] EVQLXB₁Q_{SXB2}AEX_{B3}X_{B4}X_{B5}PGASVX_{B6}X_{B7}SCKASGYIFTDYEIHWVXB₈QX_{B9}PXB₁₀X_{B11}GLEWX_{B12}GV
IDPETGNTAFNQKFKGX_{B13}X_{B14}TX_{B15}TADX_{B16}SXB₁₇STAYMELSSLTSEDX_{B18}AVYYCMGYSDYWGQGTXB₁₉X_{B20}T
VSS (SEQ ID NO.:178),

[0599] 其中X_{B1}可以是例如V或Q;

[0600] 其中X_{B2}可以是例如G或V;

[0601] 其中X_{B3}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是V或L;

[0602] 其中X_{B4}可以是例如K或V;

[0603] 其中X_{B5}可以是例如一种碱性氨基酸或更具体而言是K或R;

[0604] 其中X_{B6}可以是例如K或T;

[0605] 其中X_{B7}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是V或L;

[0606] 其中X_{B8}可以是例如一种碱性氨基酸或更具体而言是R或K;

- [0607] 其中X_{B9}可以是例如A或T；
- [0608] 其中X_{B10}可以是例如G或V；
- [0609] 其中X_{B11}可以是例如Q或H；
- [0610] 其中X_{B12}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是M或I；
- [0611] 其中X_{B13}可以是例如一种碱性氨基酸或更具体而言是R或K；
- [0612] 其中X_{B14}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是V或A；
- [0613] 其中X_{B15}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是I或L；
- [0614] 其中X_{B16}可以是例如T或I；
- [0615] 其中X_{B17}可以是例如一种中性亲水性氨基酸或更具体而言是T或S；
- [0616] 其中X_{B18}可以是例如一种中性亲水性氨基酸或更具体而言是T或S；
- [0617] 其中X_{B19}可以是例如L或T,以及；
- [0618] 其中X_{B20}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是V或L。
- [0619] 根据一个更特定的实施例,人源化3D3抗体可以具有下式的重链可变区：
- [0620] EVQLX_{b1}Q_{b2}XSX_{b3}AEX_{b4}X_{b5}PGASVX_{b6}X_{b7}SCKASGYIFTDYEIHWVX_{b8}QX_{b9}PX_{b10}X_{b11}GLEWX_{b12}GV
IDPETGNTAFNQKFKGX_{b13}X_{b14}TX_{b15}TADX_{b16}SX_{b17}STAYMELSSLTSEDX_{b18}AVYYCMGYSDYWGQGT_{b19}X_{b20}T
VSS (SEQ ID NO.:179)；
- [0621] 其中X_{b1}可以是例如V或Q；
- [0622] 其中X_{b2}可以是例如G或V；
- [0623] 其中X_{b3}可以是例如V或L；
- [0624] 其中X_{b4}可以是例如K或V；
- [0625] 其中X_{b5}可以是例如K或R；
- [0626] 其中X_{b6}可以是例如K或T；
- [0627] 其中X_{b7}可以是例如V或L；
- [0628] 其中X_{b8}可以是例如R或K；
- [0629] 其中X_{b9}可以是例如A或T；
- [0630] 其中X_{b10}可以是例如G或V；
- [0631] 其中X_{b11}可以是例如Q或H；
- [0632] 其中X_{b12}可以是例如M或I；
- [0633] 其中X_{b13}可以是例如R或K；
- [0634] 其中X_{b14}可以是例如V或A；
- [0635] 其中X_{b15}可以是例如I或L；
- [0636] 其中X_{b16}可以是例如T或I；
- [0637] 其中X_{b17}可以是例如T或S；
- [0638] 其中X_{b18}可以是例如T或S；
- [0639] 其中X_{b19}可以是例如L或T；
- [0640] 其中X_{b20}可以是例如V或L。
- [0641] 根据本发明的一个实施例,人源化3C4抗体可以具有下式的轻链可变区：
- [0642] DIVMXQSPSSXXASXGXRVTITCKASQDIHNFLNWFQQKPGKXPKTLIFRANRLVDGVPSRFSGSGSG
XDYXLTISSLXXEDXXXYSCLQYDEIPLTFGXGTKLEX (SEQ ID NO.:180)；其中由X标识的氨基酸中

的至少一个是与SEQ ID NO.:24中所阐明的多肽中的一种相对应的氨基酸相比的一个氨基酸置换(保守性或非保守性)。氨基酸置换可以是例如保守性的。

[0643] 根据一个更特定的实施例,人源化3C4抗体可以具有下式的轻链可变区:

[0644] DIVMX_{C1}QSPSSX_{C2}X_{C3}ASX_{C4}GX_{C5}RVTITCKASQDIHNFLNWFQQKPGKX_{C6}PKTLIFRANRLVDGVPS
RFSGSGSGX_{C7}DYX_{C8}LTISLX_{C9}X_{C10}EDX_{C11}X_{C12}X_{C13}YSCLQYDEIPLTFGX_{C14}GTKLEX_{C15}X_{C16}(SEQ ID NO.:
181);

[0645] 其中X_{C1}可以是例如一种中性亲水性氨基酸或更具体而言是T或S;

[0646] 其中X_{C2}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是L或M;

[0647] 其中X_{C3}可以是例如S或Y;

[0648] 其中X_{C4}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是V或L;

[0649] 其中X_{C5}可以是例如一种酸性氨基酸或更具体而言是D或E;

[0650] 其中X_{C6}可以是例如A或S;

[0651] 其中X_{C7}可以是例如T或Q;

[0652] 其中X_{C8}可以是例如一种中性亲水性氨基酸或更具体而言是T或S;

[0653] 其中X_{C9}可以是例如Q或E;

[0654] 其中X_{C10}可以是例如P或F;

[0655] 其中X_{C11}可以是例如F或L;

[0656] 其中X_{C12}可以是例如A或G;

[0657] 其中X_{C13}可以是例如T或I;

[0658] 其中X_{C14}可以是例如Q或A;

[0659] 其中X_{C15}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是I或L,以及;其中X_{C16}可以是例如一种碱性氨基酸或更具体而言是K或R。

[0660] 根据一个更特定的实施例,人源化3C4抗体可以具有下式的轻链可变区:

[0661] DIVMX_{C1}QSPSSX_{C2}X_{C3}ASX_{C4}GX_{C5}RVTITCKASQDIHNFLNWFQQKPGKX_{C6}PKTLIFRANRLVDGVPS
RFSGSGSGX_{C7}DYX_{C8}LTISLX_{C9}X_{C10}EDX_{C11}X_{C12}X_{C13}YSCLQYDEIPLTFGX_{C14}GTKLEX_{C15}X_{C16}(SEQ ID NO.:
182);

[0662] 其中X_{C1}可以是例如T或S;

[0663] 其中X_{C2}可以是例如L或M;

[0664] 其中X_{C3}可以是例如S或Y;

[0665] 其中X_{C4}可以是例如V或L;

[0666] 其中X_{C5}可以是例如D或E;

[0667] 其中X_{C6}可以是例如A或S;

[0668] 其中X_{C7}可以是例如T或Q;

[0669] 其中X_{C8}可以是例如T或S;

[0670] 其中X_{C9}可以是例如Q或E;

[0671] 其中X_{C10}可以是例如P或F;

[0672] 其中X_{C11}可以是例如F或L;

[0673] 其中X_{C12}可以是例如A或G;

[0674] 其中X_{C13}可以是例如T或I;

[0675] 其中X_{c14}可以是例如Q或A;

[0676] 其中X_{c15}可以是例如I或L,以及;

[0677] 其中X_{c16}可以是例如K或R。

[0678] 根据本发明的一个实施例,人源化3C4抗体可以具有下式的重链可变区:

[0679] EVQLQESGPXLVKPSQXLSLTCTVXGFSITSGYGWHWIRQXPGXXLEWXGYINYDGHNDYNPSLKSRX
XIXQDTSKNQFXLXLXSVTXXDTAXYYCASSYDGLFAYWGQGLTVTVSX (SEQ ID NO.:183);其中由X标识
的氨基酸中的至少一个是与SEQ ID NO.:26中所阐明的多肽中的一种相对应的氨基酸相比
的一个氨基酸置换(保守性或非保守性)。氨基酸置换可以是例如保守性的。

[0680] 根据一个更特定的实施例,人源化3C4抗体可以具有下式的重链可变区:

[0681] EVQLQESGPX_{D1}LVKPSQX_{D2}LSLTCTVX_{D3}GFSITSGYGWHWIRQX_{D4}PGX_{D5}X_{D6}LEWX_{D7}GYINYDGHND
YNPSLKSRX_{D8}X_{D9}IX_{D10}QDTSKNQFX_{D11}LX_{D12}LX_{D13}SVTX_{D14}X_{D15}DTAX_{D16}YYCASSYDGLFAYWGQGLTVTVSX_{D17}
(SEQ ID NO.:184);

[0682] 其中X_{D1}可以是例如G或D;

[0683] 其中X_{D2}可以是例如一种中性亲水性氨基酸或更具体而言是T或S;

[0684] 其中X_{D3}可以是例如一种中性亲水性氨基酸或更具体而言是S或T;

[0685] 其中X_{D4}可以是例如H或F;

[0686] 其中X_{D5}可以是例如K或N;

[0687] 其中X_{D6}可以是例如G或K;

[0688] 其中X_{D7}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是I或M;

[0689] 其中X_{D8}可以是例如一种疏水性氨基酸或更具体而言是V或I;

[0690] 其中X_{D9}可以是例如一种中性亲水性氨基酸或更具体而言是T或S;

[0691] 其中X_{D10}可以是例如一种中性亲水性氨基酸或更具体而言是S或T;

[0692] 其中X_{D11}可以是例如一种中性亲水性氨基酸或更具体而言是S或F;

[0693] 其中X_{D12}可以是例如一种碱性氨基酸或更具体而言是K或Q;

[0694] 其中X_{D13}可以是例如S或N;

[0695] 其中X_{D14}可以是例如A或T;

[0696] 其中X_{D15}可以是例如A或E;

[0697] 其中X_{D16}可以是例如V或T,以及;

[0698] 其中X_{D17}可以是任一氨基酸、A或不存在。

[0699] 根据一个更特定的实施例,人源化3C4抗体可以具有下式的重链可变区:

[0700] EVQLQESGPX_{d1}LVKPSQX_{d2}LSLTCTVX_{d3}GFSITSGYGWHWIRQX_{d4}PGX_{d5}X_{d6}LEWX_{d7}GYINYDGHND
YNPSLKSRX_{d8}X_{d9}IX_{d10}QDTSKNQFX_{d11}LX_{d12}LX_{d13}SVTX_{d14}X_{d15}DTAX_{d16}YYCASSYDGLFAYWGQGLTVTVSX_{d17}
(SEQ ID NO.:185);

[0701] 其中X_{d1}可以是例如G或D;

[0702] 其中X_{d2}可以是例如T或S;

[0703] 其中X_{d3}可以是例如S或T;

[0704] 其中X_{d4}可以是例如H或F;

[0705] 其中X_{d5}可以是例如K或N;

[0706] 其中X_{d6}可以是例如G或K;

- [0707] 其中X_{d7}可以是例如I或M；
[0708] 其中X_{d8}可以是例如V或I；
[0709] 其中X_{d9}可以是例如T或S；
[0710] 其中X_{d10}可以是例如S或T；
[0711] 其中X_{d11}可以是例如S或F；
[0712] 其中X_{d12}可以是例如K或Q；
[0713] 其中X_{d13}可以是例如S或N；
[0714] 其中X_{d14}可以是例如A或T；
[0715] 其中X_{d15}可以是例如A或E；
[0716] 其中X_{d16}可以是例如V或T，以及；
[0717] 其中X_{d17}，A或不存在。

[0718] 因此，在一个方面，本发明提供了一种能够特异性结合至肾相关抗原1 (KAAG1) 的抗体或其抗原结合片段，该抗体或其抗原结合片段可以具有与SEQ ID NO.:16至少70%一致的轻链可变区和/或与SEQ ID NO.:18至少70%一致的重链可变区。该抗体或其抗原结合片段也可以包括与SEQ ID NO.:16或SEQ ID NO.:18相比的至少一个氨基酸置换。

[0719] 在另一个方面，本发明也提供了一种抗体或其抗原结合片段，该抗体或其抗原结合片段可以具有与SEQ ID NO.:24至少70%一致的轻链可变区和/或与SEQ ID NO.:26至少70%一致的重链可变区。该抗体或其抗原结合片段也可以包括与SEQ ID NO.:24或SEQ ID NO.:26相比的至少一个氨基酸置换。

[0720] 在另一个方面，本发明也提供了一种抗体或其抗原结合片段，该抗体或其抗原结合片段可以具有与SEQ ID NO.:48至少70%一致的轻链可变区和/或与SEQ ID NO.:46至少70%一致的重链可变区。该抗体或其抗原结合片段也可以包括与SEQ ID NO.:48或SEQ ID NO.:46相比的至少一个氨基酸置换。

[0721] 根据本发明的一个实施例，氨基酸置换可以是在互补决定区 (CDR) 之外。具有这样的氨基酸序列的抗体或抗原结合片段涵盖例如人源化抗体或抗原结合片段。

[0722] 如在此所用，术语“从一个到二十五个”包括每一个单独的值和范围，例如1、2、3并且直到25；1到25、1到24、1到23、1到22、1到21、1到20、1到19、1到18、1到17、1到16、1到15等等；2到25、2到24、2到23、2到22、2到21、2到20、2到19、2到18、2到17等等；3到25、3到24、3到23、3到22、3到21、3到20、3到19、3到18等等；4到25、4到24、4到23、4到22、4到21、4到20、4到19、4到18、4到17、4到16等等；5到25、5到24、5到23、5到22、5到21、5到20、5到19、5到18、5到17等等；等。

[0723] 如在此所用，术语“从一个到二十三个”包括每一个单独的值和范围，例如1、2、3并且直到23；1到23、1到22、1到21、1到20、1到19、1到18、1到17、1到16、1到15等等；2到23、2到22、2到21、2到20、2到19、2到18、2到17等等；3到23、3到22、3到21、3到20、3到19、3到18等等；4到23、4到22、4到21、4到20、4到19、4到18、4到17、4到16等等；5到25、5到24、5到23、5到22、5到21、5到20、5到19、5到18、5到17等等；等。

[0724] 如在此所用，术语“从一个到二十个”包括每一个单独的值和范围，例如1、2、3并且直到20；1到20、1到19、1到18、1到17、1到16、1到15等等；2到20、2到19、2到18、2到17等等；3到20、3到19、3到18等等；4到20、4到19、4到18、4到17、4到16等等；5到20、5到19、5到18、5到

17等等;等。

[0725] 同样地,术语“从一个到十五个”包括每一个单独的值和范围,例如1、2、3并且直到15;1到15、1到14、1到13、1到12、1到11、1到10等等;2到15、2到14、2到13、2到12等等;3到15、3到14、3到13等等;4到15、4到14、4到13、4到12、4到11等等;5到15、5到14、5到13、5到12等等;等。

[0726] 同样地,术语“从一个到十一个”包括每一个单独的值和范围,例如1、2、3并且直到11;1到11、1到10、1到9、1到8、1到7等等;2到11、2到10、2到9、2到8等等;3到11、3到10、3到9等等;4到11、4到10、4到9、4到8、4到7等等;5到11、5到10、5到9、5到8等等;等。

[0727] 在本发明的一个更特定实施例中,在源于SEQ ID NO.:16的人源化轻链可变区中可以容纳的氨基酸置换的数量可以是例如从1个到15个氨基酸置换。

[0728] 在本发明的又一个更特定实施例中,在源于SEQ ID NO.:18的人源化重链可变区中可以容纳的氨基酸置换的数量可以是例如从1个到20个氨基酸置换。在一些情况下,当考虑人源化形式SEQ ID NO.:18时,具有至少三个氨基酸置换可以是适用的。

[0729] 在本发明的另一个更特定实施例中,在源于SEQ ID NO.:24的人源化轻链可变区中可以容纳的氨基酸置换的数量可以是例如从1个到16个氨基酸置换。

[0730] 在本发明的又另一个更特定实施例中,在源于SEQ ID NO.:26的人源化重链可变区中可以容纳的氨基酸置换的数量可以是例如从1个到17个氨基酸置换。

[0731] 在本发明的另一个更特定实施例中,在源于SEQ ID NO.:48的人源化轻链可变区中可以容纳的氨基酸置换的数量可以是例如从1个到11个氨基酸置换。

[0732] 在本发明的又另一个更特定实施例中,在源于SEQ ID NO.:46的人源化重链可变区中可以容纳的氨基酸置换的数量可以是例如从1个到23个氨基酸置换。

[0733] 根据本发明的一个实施例,一个到二十个氨基酸置换可以是例如在轻链可变区中。

[0734] 根据本发明的一个实施例,一个到二十个氨基酸置换可以是例如在重链可变区中。

[0735] 人源化抗体或抗原结合片段因此可以具有一个轻链可变区,该轻链可变区具有与SEQ ID NO.:16或SEQ ID NO.:24相比的最多二十个氨基酸置换;并且可以具有一个重链可变区,该重链可变区具有与SEQ ID NO.:18或SEQ ID NO.:26相比的最多二十个氨基酸置换。人源化抗体或抗原结合片段因此可以具有一个轻链可变区,该轻链可变区具有与SEQ ID NO.:48相比的最多二十五个氨基酸置换;并且可以具有一个重链可变区,该重链可变区具有与SEQ ID NO.:46相比的最多二十五个氨基酸置换。

[0736] 在此应该了解,当人源化抗体或抗原结合片段具有两个轻链可变区和两个重链可变区时,轻链可变区中的每一个可以独立地具有最多二十五、二十四、二十三、二十二、二十一、二十、十九、十八、十七、十六、十五、十四、十三、十二、十一、十、九、八、七、六、五、四、三、二、一个氨基酸置换,并且重链可变区中的每一个可以具有最多二十五、二十四、二十三、二十二、二十一、二十、十九、十八、十七、十六、十五、十四、十三、十二、十一、十、九、八、七、六、五、四、三、二、一个氨基酸置换。

[0737] 如在此所论述,氨基酸置换可以是保守性的或非保守性的。在一个示例性实施例中,氨基酸置换可以是保守性的。

[0738] 在此应该了解,本发明的人源化抗体或抗原结合片段也可以具有与以下各项相比显示一个缺失的轻链可变区和/或重链可变区:SEQ ID NO.:16、SEQ ID NO.:18、SEQ ID NO.:189、SEQ ID NO.:190、SEQ ID NO.:194、SEQ ID NO.:195、SEQ ID NO.:196、SEQ ID NO.:197、SEQ ID NO.:24和/或SEQ ID NO.:26。这样的缺失可以发现于例如轻链可变区和/或重链可变区的氨基或羧基末端。

[0739] 本发明的人源化抗体或抗原结合片段的另一个示例性实施例包括例如具有一个轻链可变区的抗体或抗原结合片段,该轻链可变区可以包含以下各项中的任一个的至少90个连续氨基酸:SEQ ID NO.:186、SEQ ID NO.:187、SEQ ID NO.:188、SEQ ID NO.:189或SEQ ID NO.:190。

[0740] 如在此所用,术语“SEQ ID NO.:186的至少90个连续氨基酸”也包括术语“至少91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111或至少112个连续氨基酸”。术语“SEQ ID NO.:186的至少90个连续氨基酸”涵盖了具有在SEQ ID NO.:186中所发现的至少90个连续氨基酸的任一可能序列,并且尤其是包含SEQ ID NO.:186的3个CDR的那些序列,例如包含SEQ ID NO.:186的氨基酸6到108、5到109、13到103、14到111的序列等等。

[0741] 如在此所用,术语“SEQ ID NO.:187的至少90个连续氨基酸”也包括术语“至少91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111或至少112个连续氨基酸”。术语“SEQ ID NO.:187的至少90个连续氨基酸”涵盖了具有在SEQ ID NO.:187中所发现的至少90个连续氨基酸的任一可能序列,并且尤其是包含SEQ ID NO.:187的3个CDR的那些序列,例如包含SEQ ID NO.:187的氨基酸7到109、12到104、22到113、18到112的序列等等。

[0742] 术语“SEQ ID NO.:188的至少90个连续氨基酸”、“SEQ ID NO.:189的至少90个连续氨基酸”或“SEQ ID NO.:190的至少90个连续氨基酸”具有一个相似的含义。

[0743] 根据本发明,本发明的抗体或抗原结合片段可以具有例如如SEQ ID NO.:189或190中所阐明的轻链可变区。

[0744] 本发明的人源化抗体或抗原结合片段包含(或进一步包含)例如一个重链可变区,该重链可变区可以包含SEQ ID NO.:191、192、193、194、195、196或197中的任一个的至少90个连续氨基酸。

[0745] 如在此所用,术语“SEQ ID NO.:191的至少90个连续氨基酸”也包括术语“至少91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115或至少116个连续氨基酸”。术语“SEQ ID NO.:191的至少90个连续氨基酸”涵盖了具有在SEQ ID NO.:191中所发现的至少90个连续氨基酸的任一可能序列,并且尤其是包含SEQ ID NO.:191的3个CDR的那些序列,例如包含SEQ ID NO.:191的氨基酸1到106、2到112、11到113、7到102的序列等等。

[0746] 如在此所用,术语“SEQ ID NO.:192的至少90个连续氨基酸”也包括术语“至少91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115或至少116个连续氨基酸”。术语“SEQ ID NO.:192的至少90个连续氨基酸”涵盖了具有在SEQ ID NO.:192中所发现的至少90个连续氨基酸的任一可能序列,并且尤其是包含SEQ ID NO.:192的3个CDR的那些序列,例如包含SEQ ID NO.:192的氨基酸6到109、8到

113、1到102、2到105的序列等等。

[0747] 术语“SEQ ID NO.:193的至少90个连续氨基酸”、“SEQ ID NO.:194的至少90个连续氨基酸”、“SEQ ID NO.:195的至少90个连续氨基酸”、“SEQ ID NO.:196的至少90个连续氨基酸”或“SEQ ID NO.:197的至少90个连续氨基酸”具有一个相似的含义。

[0748] 根据本发明,本发明的抗体或抗原结合片段可以具有例如如SEQ ID NO.:194、195、196或197中所阐明的重链可变区。

[0749] 根据本发明,该抗体或抗原结合片段可以包含例如

[0750] a) 一个轻链可变区,该轻链可变区可以包含SEQ ID NO.:186的至少90个连续氨基酸;和一个重链可变区,该重链可变区可以包含以下各项中的任一个的至少90个连续氨基酸:SEQ ID NO.:191、SEQ ID NO.:192、SEQ ID NO.:193、SEQ ID NO.:194、SEQ ID NO.:195、SEQ ID NO.:196或SEQ ID NO.:197;

[0751] b) 一个轻链可变区,该轻链可变区可以包含SEQ ID NO.:187的至少90个连续氨基酸;和一个重链可变区,该重链可变区可以包含以下各项中的任一个的至少90个连续氨基酸:SEQ ID NO.:191、SEQ ID NO.:192、SEQ ID NO.:193、SEQ ID NO.:194、SEQ ID NO.:195、SEQ ID NO.:196或SEQ ID NO.:197;

[0752] c) 一个轻链可变区,该轻链可变区可以包含SEQ ID NO.:188的至少90个连续氨基酸;和一个重链可变区,该重链可变区可以包含以下各项中的任一个的至少90个连续氨基酸:SEQ ID NO.:191、SEQ ID NO.:192、SEQ ID NO.:193、SEQ ID NO.:194、SEQ ID NO.:195、SEQ ID NO.:196或SEQ ID NO.:197;

[0753] d) 一个轻链可变区,该轻链可变区可以包含SEQ ID NO.:189的至少90个连续氨基酸;和一个重链可变区,该重链可变区可以包含以下各项中的任一个的至少90个连续氨基酸:SEQ ID NO.:191、SEQ ID NO.:192、SEQ ID NO.:193、SEQ ID NO.:194、SEQ ID NO.:195、SEQ ID NO.:196或SEQ ID NO.:197;或

[0754] e) 一个轻链可变区,该轻链可变区可以包含SEQ ID NO.:190的至少90个连续氨基酸;和一个重链可变区,该重链可变区可以包含以下各项中的任一个的至少90个连续氨基酸:SEQ ID NO.:191、SEQ ID NO.:192、SEQ ID NO.:193、SEQ ID NO.:194、SEQ ID NO.:195、SEQ ID NO.:196或SEQ ID NO.:197。

[0755] 根据本发明的一个更特定实施例,轻链可变区可以包含SEQ ID NO.:189或190的至少90个连续氨基酸并且重链可变区可以包含SEQ ID NO.:194、195、196或197的至少90个连续氨基酸。

[0756] 根据本发明的一个甚至更特定实施例,轻链可变区可以如在SEQ ID NO.:189中所阐明并且重链可变区可以如在SEQ ID NO.:194中所阐明。

[0757] 根据本发明的一个甚至更特定实施例,轻链可变区可以如在SEQ ID NO.:189中所阐明并且重链可变区可以如在SEQ ID NO.:195中所阐明。

[0758] 根据本发明的一个甚至更特定实施例,轻链可变区可以如在SEQ ID NO.:189中所阐明并且重链可变区可以如在SEQ ID NO.:196中所阐明。

[0759] 根据本发明的一个甚至更特定实施例,轻链可变区可以如在SEQ ID NO.:189中所阐明并且重链可变区可以如在SEQ ID NO.:197中所阐明。

[0760] 根据本发明的一个甚至更特定实施例,轻链可变区可以如在SEQ ID NO.:190中所

阐明并且重链可变区可以如在SEQ ID NO.:194中所阐明。

[0761] 根据本发明的一个甚至更特定实施例,轻链可变区可以如在SEQ ID NO.:190中所阐明并且重链可变区可以如在SEQ ID NO.:195中所阐明。

[0762] 根据本发明的一个甚至更特定实施例,轻链可变区可以如在SEQ ID NO.:190中所阐明并且重链可变区可以如在SEQ ID NO.:196中所阐明。

[0763] 根据本发明的一个甚至更特定实施例,轻链可变区可以如在SEQ ID NO.:190中所阐明并且重链可变区可以如在SEQ ID NO.:197中所阐明。

[0764] 本发明的人源化抗体或抗原结合片段的另一个示例性实施例包括例如具有一个轻链可变区的抗体或抗原结合片段,该轻链可变区可以包含以下各项中的任一个的至少90个连续氨基酸:SEQ ID NO.:174、SEQ ID NO.:175、SEQ ID NO.:176或SEQ ID NO.:168。

[0765] 如在此所用,术语“SEQ ID NO.:174的至少90个连续氨基酸”也包括术语“至少91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112或至少113个连续氨基酸”。术语“SEQ ID NO.:174的至少90个连续氨基酸”涵盖了具有在SEQ ID NO.:174中所发现的至少90个连续氨基酸的任一可能序列,并且尤其是包含SEQ ID NO.:174的3个CDR的那些序列,例如包含SEQ ID NO.:174的氨基酸6到108、5到109、13到103、14到111的序列等等。

[0766] 如在此所用,术语“SEQ ID NO.:175的至少90个连续氨基酸”也包括术语“至少91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112或至少113个连续氨基酸”。术语“SEQ ID NO.:175的至少90个连续氨基酸”涵盖了具有在SEQ ID NO.:175中所发现的至少90个连续氨基酸的任一可能序列,并且尤其是包含SEQ ID NO.:175的3个CDR的那些序列,例如包含SEQ ID NO.:175的氨基酸7到109、12到104、22到113、18到112的序列等等。

[0767] 术语“SEQ ID NO.:176的至少90个连续氨基酸”或“SEQ ID NO.:168的至少90个连续氨基酸”具有一个相似的含义。

[0768] 根据本发明,本发明的抗体或抗原结合片段可以具有例如如SEQ ID NO.:168中所阐明的轻链可变区。

[0769] 本发明的人源化抗体或抗原结合片段包含(或进一步包含)例如一个重链可变区,该重链可变区可以包含SEQ ID NO.:177、178、179或169中的任一个的至少90个连续氨基酸。

[0770] 如在此所用,术语“SEQ ID NO.:177的至少90个连续氨基酸”也包括术语“至少91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112或至少113个连续氨基酸”。术语“SEQ ID NO.:177的至少90个连续氨基酸”涵盖了具有在SEQ ID NO.:177中所发现的至少90个连续氨基酸的任一可能序列,并且尤其是包含SEQ ID NO.:177的3个CDR的那些序列,例如包含SEQ ID NO.:177的氨基酸1到106、2到112、11到113、7到102的序列等等。

[0771] 如在此所用,术语“SEQ ID NO.:178的至少90个连续氨基酸”也包括术语“至少91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112或至少113个连续氨基酸”。术语“SEQ ID NO.:178的至少90个连续氨基酸”涵盖了具有在SEQ ID NO.:178中所发现的至少90个连续氨基酸的任一可能序列,并且尤其是包含SEQ ID

NO.:178的3个CDR的那些序列,例如包含SEQ ID NO.:178的氨基酸6到109、8到113、1到102、2到105的序列等等。

[0772] 术语“SEQ ID NO.:179的至少90个连续氨基酸”或“SEQ ID NO.:169的至少90个连续氨基酸”具有一个相似的含义。

[0773] 根据本发明,本发明的抗体或抗原结合片段可以具有例如如SEQ ID NO.:169中所阐明的重链可变区。

[0774] 根据本发明,该抗体或抗原结合片段可以包含例如

[0775] f) 一个轻链可变区,该轻链可变区可以包含SEQ ID NO.:174的至少90个连续氨基酸;和一个重链可变区,该重链可变区可以包含以下各项中的任一个的至少90个连续氨基酸:SEQ ID NO.:177、SEQ ID NO.:178、SEQ ID NO.:179或SEQ ID NO.:169;

[0776] g) 一个轻链可变区,该轻链可变区可以包含SEQ ID NO.:175的至少90个连续氨基酸;和一个重链可变区,该重链可变区可以包含以下各项中的任一个的至少90个连续氨基酸:SEQ ID NO.:177、SEQ ID NO.:178、SEQ ID NO.:179或SEQ ID NO.:169;

[0777] h) 一个轻链可变区,该轻链可变区可以包含SEQ ID NO.:176的至少90个连续氨基酸;和一个重链可变区,该重链可变区可以包含以下各项中的任一个的至少90个连续氨基酸:SEQ ID NO.:177、SEQ ID NO.:178、SEQ ID NO.:179或SEQ ID NO.:169,或;

[0778] i) 一个轻链可变区,该轻链可变区可以包含SEQ ID NO.:168的至少90个连续氨基酸;和一个重链可变区,该重链可变区可以包含以下各项中的任一个的至少90个连续氨基酸:SEQ ID NO.:177、SEQ ID NO.:178、SEQ ID NO.:179或SEQ ID NO.:169。

[0779] 根据本发明的一个更特定实施例,轻链可变区可以包含SEQ ID NO.:168的至少90个连续氨基酸并且重链可变区可以包含SEQ ID NO.:169的至少90个连续氨基酸。

[0780] 根据本发明的一个甚至更特定实施例,轻链可变区可以如在SEQ ID NO.:168中所阐明并且重链可变区可以如在SEQ ID NO.:169中所阐明。

[0781] 本发明的人源化抗体或抗原结合片段的其他示例性实施例是可以包含一个轻链可变区的那些,该轻链可变区可以包含SEQ ID No.180、181、182或172中的任一个的至少90个连续氨基酸。

[0782] 如在此所用,术语“SEQ ID NO.:180的至少90个连续氨基酸”也包括术语“至少91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106或至少107个连续氨基酸”。术语“SEQ ID NO.:180的至少90个连续氨基酸”涵盖具有在SEQ ID NO.:180中所发现的至少90个连续氨基酸的任一可能序列,并且尤其是包含SEQ ID NO.:180的3个CDR的那些序列,例如包含SEQ ID NO.:180的氨基酸6到102、11到106、1到106、3到95、5到95的序列等等。

[0783] 如在此所用,术语“SEQ ID NO.:181的至少90个连续氨基酸”也包括术语“至少91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106或至少107个连续氨基酸”。术语“SEQ ID NO.:181的至少90个连续氨基酸”涵盖在具有SEQ ID NO.:181中所发现的至少90个连续氨基酸的任一可能序列,并且尤其是包含SEQ ID NO.:181的3个CDR的那些序列,例如包含SEQ ID NO.:181的氨基酸9到106、10到101、1到98、3到99、7到107的序列等等。

[0784] 术语“SEQ ID NO.:182的至少90个连续氨基酸”或“SEQ ID NO.:172的至少90个连续氨基酸”具有一个相似的含义。

[0785] 根据本发明,本发明的抗体或抗原结合片段可以具有例如如SEQ ID NO.:172中所

阐明的轻链可变区。

[0786] 本发明的人源化抗体或抗原结合片段包含(或进一步包含)例如一个重链可变区,该重链可变区可以包含SEQ ID NO.:183、184、185或173中的任一个的至少90个连续氨基酸。

[0787] 如在此所用,术语“SEQ ID NO.:183的至少90个连续氨基酸”也包括术语“至少91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115或至少116个连续氨基酸”。术语“SEQ ID NO.:183的至少90个连续氨基酸”涵盖具有在SEQ ID NO.:183中所发现的至少90个连续氨基酸的任一可能序列,并且尤其是包含SEQ ID NO.:183的3个CDR的那些序列,例如包含SEQ ID NO.:183的氨基酸6到111、1到106、2到104、5到106、10到107的序列等等。

[0788] 如在此所用,术语“SEQ ID NO.:185的至少90个连续氨基酸”也包括术语“至少91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115或至少116个连续氨基酸”。术语“SEQ ID NO.:185的至少90个连续氨基酸”涵盖具有在SEQ ID NO.:185中所发现的至少90个连续氨基酸的任一可能序列,并且尤其是包含SEQ ID NO.:185的3个CDR的那些序列,例如包含SEQ ID NO.:185的氨基酸3到107、1到115、1到110、22到116、20到115的序列等等。

[0789] 术语“SEQ ID NO.:184的至少90个连续氨基酸”或“SEQ ID NO.:173的至少90个连续氨基酸”具有一个相似的含义。

[0790] 根据本发明,本发明的抗体或抗原结合片段可以具有例如如SEQ ID NO.:173中所阐明的重链可变区。

[0791] 根据本发明,该抗体或抗原结合片段可以包含例如

[0792] a) 一个轻链可变区,该轻链可变区可以包含SEQ ID NO.:180的至少90个连续氨基酸;和一个重链可变区,该重链可变区可以包含以下各项中的任一个的至少90个连续氨基酸:SEQ ID NO.:183、SEQ ID NO.:184、SEQ ID NO.:185或SEQ ID NO.:173;

[0793] b) 一个轻链可变区,该轻链可变区可以包含SEQ ID NO.:181的至少90个连续氨基酸;和一个重链可变区,该重链可变区可以包含以下各项中的任一个的至少90个连续氨基酸:SEQ ID NO.:183、SEQ ID NO.:184、SEQ ID NO.:185或SEQ ID NO.:173;

[0794] c) 一个轻链可变区,该轻链可变区可以包含SEQ ID NO.:182的至少90个连续氨基酸;和一个重链可变区,该重链可变区可以包含以下各项中的任一个的至少90个连续氨基酸:SEQ ID NO.:183、SEQ ID NO.:184、SEQ ID NO.:185或SEQ ID NO.:173,或;

[0795] d) 一个轻链可变区,该轻链可变区可以包含SEQ ID NO.:172的至少90个连续氨基酸;和一个重链可变区,该重链可变区可以包含以下各项中的任一个的至少90个连续氨基酸:SEQ ID NO.:183、SEQ ID NO.:184、SEQ ID NO.:185或SEQ ID NO.:173。

[0796] 根据本发明的一个更特定实施例,轻链可变区可以具有SEQ ID NO.:172的至少90个连续氨基酸并且重链可变区可以具有SEQ ID NO.:173的至少90个连续氨基酸。

[0797] 根据本发明的一个甚至更特定实施例,轻链可变区可以如在SEQ ID NO.:172中所阐明并且重链可变区可以如在SEQ ID NO.:173中所阐明。

[0798] 本发明的抗体或抗原结合片段可以具有如上所述的轻链可变区和/或重链可变区,并且可以进一步包含恒定区的氨基酸,例如人抗体恒定区的氨基酸。

[0799] 在一个示例性实施例中,本发明的抗体或抗原结合片段可以包含例如人IgG1恒定区。

[0800] 根据本发明的另一个示例性实施例,抗原结合片段可以是例如scFv、Fab、Fab'或(Fab')₂。

[0801] 抗体在细胞中的产生

[0802] 可以通过对于本领域的技术人员熟悉的多种方法制造在此披露的抗KAAG1抗体,例如,杂交瘤方法或通过重组DNA方法。

[0803] 在本发明的一个示例性实施例中,可以通过常规的杂交瘤技术产生抗KAAG1抗体,其中用抗原对小鼠进行免疫,分离脾细胞并与缺乏HGPRT表达的骨髓瘤细胞融合,并且通过含有次黄嘌呤、氨基嘌呤以及胸腺嘧啶(HAT)的培养基选择杂交细胞。

[0804] 在本发明的一个另外的示例性实施例中,可以通过重组DNA方法产生抗KAAG1抗体。

[0805] 为了表达抗KAAG1抗体,可以将能够编码在此所述的轻和重免疫球蛋白链的任何一者的核苷酸序列或任何其他核苷酸序列插入表达载体(即,含有用于在特定宿主中的插入编码序列的转录和翻译控制的元件的载体)中。这些元件可以包括调节序列,如增强子、组成型和诱导型启动子、以及5'和3'非翻译区。可以使用本领域的技术人员熟知的方法来构建这样的表达载体。这些方法包括体外重组DNA技术、合成技术以及体内遗传重组。

[0806] 可以利用本领域的技术人员已知的多种表达载体/宿主细胞系统来表达源于能够编码在此所述的轻和重免疫球蛋白链中的任何一者的核苷酸序列的多肽或RNA。这些包括但不限于微生物,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。为了重组蛋白在哺乳动物系统中的长期产生,在细胞系中稳定的表达会受到影响。举例来说,可以使用表达载体(这些表达载体可以含有病毒复制起点和/或内源性表达元件、以及在相同或分开的载体上的可选择或可见的标记基因)将能够编码在此所述的轻和重免疫球蛋白链的任何一者的核苷酸序列转化到细胞系中。本发明并不限于所采用的载体或宿主细胞。在本发明的某些实施例中,可以将能够编码在此所述的轻和重免疫球蛋白链的任何一者的核苷酸序列各自连接到分开的表达载体中,并且将每个链分开地表达。在另一个实施例中,可以将能够编码在此所述的轻和重免疫球蛋白链的任何一者的轻和重链两者连接到单一表达载体中,并且将它们同时表达。

[0807] 可替代地,RNA和/或多肽可以对应地使用体外转录系统或耦合的体外转录/翻译系统从一个载体表达,该载体包含能够编码在此所述的轻和重免疫球蛋白链中的任何一者的核苷酸序列。

[0808] 总体而言,包含能够编码在此所述的轻和重免疫球蛋白链中的任何一者的核苷酸序列和/或表达由能够编码在此所述的轻和重免疫球蛋白链中的任何一者的核苷酸序列编码的多肽或其一部分的宿主细胞可以通过本领域的普通技术人员已知的多种程序鉴定。这些程序包括但不限于DNA/DNA或DNA/RNA杂交、PCR扩增以及蛋白质生物测定或免疫测定技术,这些技术包括用于检测和/或定量核酸或氨基酸序列的基于膜、溶液或芯片的技术。使用或者特异性多克隆或者单克隆抗体来检测和测量多肽的表达的免疫方法是本领域中已知的。这些技术的实例包括酶联免疫吸附测定(ELISA)、放射免疫测定(RIA)以及荧光激活

细胞分选术 (FACS)。本领域的技术人员可以容易地使这些方法适应于本发明。

[0809] 包含能够编码在此所述的轻和重免疫球蛋白链中的任何一者的核苷酸序列的宿主细胞因此可以在用于从细胞培养物转录相对应的RNA (mRNA、siRNA、shRNA等) 和/或表达多肽的条件下培养。取决于所使用的序列和/或载体,由细胞产生的多肽可以分泌或可以保留在细胞内。在一个示例性实施例中,可以将包含能够编码在此所述的轻和重免疫球蛋白链的任何一者的核苷酸序列的表达载体设计为包含信号序列,这些信号序列指导多肽穿过原核或真核细胞膜的分泌。

[0810] 由于遗传密码的固有的简并性,可以产生并使用编码相同的、基本上相同的或功能相当的氨基酸序列的其他DNA序列,例如,以便表达由能够编码在此所述的轻和重免疫球蛋白链的任何一者的核苷酸序列所编码的多肽。可以使用本领域中通常已知的方法将本发明的核苷酸序列工程化,以便出于多种目的而更改核苷酸序列,这些目的包括但不限于基因产物的克隆、加工、和/或表达的修饰。可以使用通过随机断裂以及基因片段和合成寡核苷酸的再组装PCR的DNA改组而将核苷酸序列工程化。举例来说,寡核苷酸介导的定点诱变可以用于引入突变,这些突变创造新的限制位点、更改糖基化模式、改变密码子偏爱性、产生剪接变体,等等。

[0811] 另外,可以针对其调节插入序列的表达或以所希望的方式加工所表达的多肽的能力而选择宿主细胞株。这样的多肽修饰包括但不限于乙酰化、羧基化、糖基化、磷酸化、脂化以及酰化。在一个示例性实施例中,包含特定糖基化结构或模式的抗KAAG1抗体可以是所希望的。切割多肽的“前体原”(“prepro”)形式的翻译后加工还可以用于指定蛋白质靶向、折叠和/或活性。具有用于翻译后活性的特定细胞机器和特征性机理的不同宿主细胞(例如,CHO、海拉细胞(HeLa)、MDCK、HEK293以及W138)是可商购的,并且来自美国典型培养物保藏中心(ATCC),并且可以被选择为确保所表达多肽的正确修饰和加工。

[0812] 本领域的技术人员将易于理解的是,可以将天然的、修饰的或重组的核酸序列连接到异源序列,导致含有在以上提及的任何宿主系统中的异源多肽部分的融合多肽的翻译。这样的异源多肽部分可以通过使用可商购的亲基质而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、血球凝集素(HA)以及抗体表位(如单克隆抗体表位)。

[0813] 在又一个另外的方面,本发明涉及一种可以包含编码融合蛋白的核苷酸序列的多核苷酸。融合蛋白可以包含融合伴侣(例如,HA、Fc等等),该融合伴侣与在此所述的多肽(例如,完整轻链、完整重链、可变区、CDR等等)融合。

[0814] 本领域的普通技术人员也将容易地认识到,可以使用在本领域中众所周知的化学或酶促方法完全或部分地合成核酸和多肽序列。举例来说,肽合成可以使用不同的固相技术和机器进行,如可以使用ABI 431A肽合成器(PE生物系统(PE Biosystems))进行自动合成。如果希望的话,可以在合成期间更改氨基酸序列和/或将氨基酸序列与来自其他蛋白质的序列结合,从而产生变体蛋白质。

[0815] 抗体结合物

[0816] 本发明的抗体或抗原结合片段可以与一个可检测部分(即为了检测或诊断目的)或与一个治疗性部分(为了治疗目的)结合。

[0817] “可检测部分”是通过光谱的、光化学的、生物化学的、免疫化学的、化学的和/或其

他物理学手段可检测的部分。可检测部分可以使用在本领域中众所周知的方法与本发明的抗体和其抗原结合片段或者直接地和/或间接地(例如通过连接物,如不限于DOTA或NHS连接物)偶联。可以使用多种多样的可检测部分,并且该选择取决于所需要的灵敏度、结合简易性、稳定性需求以及可获得的仪器。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}I 、 In^{111} 、 Tc^{99} 、 I^{131} 以及包括用于PET扫描仪的正电子发射同位素等)、核磁共振活性标记、发光标记、化学发光标记、发色团标记、酶标记(例如并且不限于辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等)、量子点和/或纳米颗粒。可检测部分可以引起和/或产生可检测信号,由此允许来自可检测部分的信号被检测到。

[0818] 在本发明的另一个示例性实施例中,抗体或其抗原结合片段可以与治疗性部分(例如药物、细胞毒性部分)偶联(修饰)。

[0819] 在一个示例性实施例中,抗KAAG1抗体和抗原结合片段可以包括抑制剂、化学治疗剂或细胞毒性剂。举例来说,抗体和抗原结合片段可以与化学治疗剂或细胞毒性剂结合。这样的化学治疗剂或细胞毒性剂包括但不限于钇-90、钆-47、镱-186、碘-131、碘-125以及本领域的普通技术人员所认可的许多其他化学治疗剂或细胞毒性剂(例如镥(例如 Lu^{177})、铋(例如 Bi^{213})、铜(例如 Cu^{67}))。在其他情况下,化学治疗剂或细胞毒性剂可以包括但不限于5-氟尿嘧啶、阿霉素、伊立替康、基于铂的化合物(如顺铂)和抗微管蛋白或抗有丝分裂化合物(如紫杉烷)、多柔比星以及环磷酰胺、假单胞菌内毒素、蓖麻毒素以及其他毒素。在具有在0.001nM到150nM、0.001nM到100nM、0.001nM到50nM、0.001nM到20nM或0.001nM到10nM(包括端点)范围内的 IC_{50} 的那些当中选择合适的抗体药物结合物。用于结合的细胞毒性药物因此基于这些准则选择。

[0820] 可替代地,为了进行本发明的方法,并且如在本领域中已知的,可以将本发明的抗体或抗原结合片段(结合的或未结合的)与一种第二分子(例如,第二抗体,等等)组合使用,该第二分子能够特异性地结合至本发明的抗体或抗原结合片段并且可以携带一个所希望的可检测的、诊断性或治疗性的部分。

[0821] 抗体的药物组合物和其用途

[0822] 本发明还涵盖了抗KAAG1抗体或抗原结合片段(结合的或未结合的)的药物组合物。该药物组合物可以包含抗KAAG1抗体或抗原结合片段,并且还可以包含药学上可接受的载体。

[0823] 本发明的其他方面涉及一种组合物,该组合物可以包含在此所述的抗体或抗原结合片段以及一种载体。

[0824] 本发明还涉及一种药物组合物,该药物组合物可以包含在此所述的抗体或抗原结合片段以及一种药学上可接受的载体。

[0825] 除了活性成分之外,药物组合物还可以包含药学上可接受的载体(这些载体包括水、PBS、盐溶液、明胶、油、醇类以及其他赋形剂)以及促进将活性化合物加工为药学上可使用的制剂的助剂。在其他情况下,这样的制剂可以是灭菌的。

[0826] 如在此所用,“药物组合物”意指治疗有效量的药剂连同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。如在此使用的“治疗有效量”是指对于给定病状和给药方案而言提供治疗效果的数量。这样的组合物是液体或冻干的或另外地是干燥的制剂,并且包含:具有不同的缓冲内容物(例如,Tris-HCl、乙酸盐、磷酸盐)、pH和离子强度的稀释

剂,添加剂(如白蛋白或明胶,以预防吸附至表面),洗涤剂(例如,吐温(Tween) 20、吐温80、普朗尼克(Pluronic) F68、胆汁酸盐)。增溶剂(例如甘油、聚乙二醇)、抗氧化剂(例如,抗坏血酸、焦亚硫酸钠)、防腐剂(例如硫柳汞、苯甲醇、对羟基苯甲酸酯)、增量物质或张度调节剂(例如乳糖、甘露醇)、聚合物(例如聚乙二醇)与蛋白质的共价附接、与金属离子的络合、或材料的结合(该材料结合在聚合化合物,如聚乳酸、聚乙醇酸、水溶胶等的微粒制剂中或微粒制剂上或结合在脂质体、微乳液、胶束、单层或多层囊泡、红细胞血影或原生质球上)。这样的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。控制释放或持续释放组合物包括在亲脂性储库(例如,脂肪酸、蜡、油)中的制剂。还被本发明涵盖的是用聚合物(例如,泊洛沙姆或泊洛沙胺)包被的微粒组合物。本发明的组合物的其他实施例结合微粒形式保护性包衣、蛋白酶抑制剂或渗透促进剂,以用于不同的给药途径,包括经肠胃外、肺、鼻、口、阴道、直肠的途径。在一个实施例中,药物组合物是经肠胃外、癌旁、经粘膜、透皮、肌内、静脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内、颅内以及瘤内给予的。

[0827] 另外,如在此使用的“药学上可接受的载体”或“药用载体”在本领域中是已知的,并且包括但不限于0.01-0.1M或0.05M磷酸盐缓冲液或0.8%盐水。另外,这样的药学上可接受的载体可以是水性的或非水性的溶液、悬浮液以及乳液。非水性溶剂的实例是丙二醇、聚乙二醇、植物油(如橄榄油)以及可注射的有机酯(如油酸乙酯)。水性载体包括水、醇/水性溶液、乳液或悬浮液,包括盐水和缓冲介质。肠胃外媒介物包括氯化钠溶液、林格氏右旋糖、右旋糖和氯化钠、乳酸化林格氏液或不挥发性油。静脉内媒介物包括流体和营养补充剂、电解质补充剂,如基于林格氏右旋糖的那些,等等。还可以存在防腐剂和其他添加剂,如,例如抗微生物剂、抗氧化剂、整理剂(collating agent)、惰性气体,等等。

[0828] 对于任何化合物,可以或者在细胞培养测定中或者在动物模型(如小鼠、大鼠、兔、狗或猪)中初步估算治疗有效剂量。还可以使用动物模型来确定浓度范围和给药途径。这种信息可以进而用来确定对于在人类中给药有用的剂量和途径。这些技术对于本领域的技术人员是熟知的,并且治疗有效剂量是指改善症状或病状的活性成分的量。治疗效果和毒性可以通过标准药物程序在细胞培养物中或用实验性动物,如通过计算并对比ED₅₀(在50%群体中治疗有效的剂量)和LD₅₀(对50%的群体具杀伤性的剂量)统计来测定。可以将以上所述的任何治疗组合物应用至对这种治疗有需要的任何受试者,包括但不限于哺乳动物,如狗、猫、牛、马、兔、猴子以及人。

[0829] 可以通过任何数目的途径给予在此发明中利用的药物组合物,这些途径包括但不限于:口服、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、心室内、经皮、皮下、腹膜内、鼻内、肠内、局部、舌下或直肠的方式。

[0830] 使用方法

[0831] 出于本披露的目的,术语“治疗”是指治疗性治疗和防治性或预防性测量两者,其中目的是为了预防或减缓(减轻)目标病理性病状或病症。需要治疗的那些包括已经患有该病症的那些以及倾向于患有该病症的那些或要预防该病症的那些。

[0832] 本发明在其一个方面提供了一种用能够特异性结合至KAAG1的抗体或抗原结合片段来治疗患有或疑似患有乳癌的个体的方法。

[0833] 根据本发明,该个体可以患有对雌激素受体表达、孕酮受体表达和/或Her2表达(或过度表达)是阴性的乳癌。

[0834] 同样根据本发明,该个体可以患有针对雌激素受体、孕酮受体和/或Her2中的至少一个具有低表达的乳癌。

[0835] 举例来说,该肿瘤可以是针对雌激素受体表达和孕酮受体表达两者阴性的(或具有其低表达)。

[0836] 根据本发明,该个体可以患有特征在于是三阴性或基底样的乳癌。

[0837] 本发明的又其他方面涉及使用在此所述的分离的抗体或抗原结合片段来治疗或诊断乳癌,该乳癌的特征是缺乏雌激素受体表达、孕酮受体表达和/或Her2过度表达或其特征是这三种标记中的至少一个的低表达。

[0838] 根据本发明,该方法可以包括例如向有需要的个体给予一种能够特异性结合至KAAG1的抗体或抗原结合片段。有需要的个体是基于缺乏ER表达、PgR表达和/或通过不存在HER2蛋白质过度表达进行优先地选择。这些标记的临床测试通常是使用组织病理学方法(免疫组织化学、FISH等)和/或通过基因表达研究(参见例如登特等人,2007;伯恩斯坦和莱西,2011)来进行。有需要的个体因此可以是已经收到了三阴性乳癌或基底样乳癌的诊断的个体。

[0839] 本发明因此特别地涉及用抗KAAG1抗体治疗性治疗患有三阴性乳癌或基底样癌症的个体。

[0840] 合适的抗体或抗原结合片段包括能够特异性结合至在肿瘤细胞表面处的KAAG1的那些。这样的抗体可以优先地结合被包含在KAAG1的氨基酸30到84(包括端点)内(例如在KAAG1的氨基酸36到60(包括端点)内或在氨基酸61到84(包括端点)内)的表位。

[0841] 合适的抗体可以是介导抗体依赖性细胞细胞毒性的那些和与治疗性部分结合的那些。

[0842] 根据本发明,该抗体可以是例如一种单克隆抗体、一种嵌合抗体或一种人源化抗体或其一种抗原结合片段。

[0843] 本发明方法可以包括给予该抗体或抗原结合片段与抑制剂、化学治疗剂或细胞毒性剂的组合。

[0844] 由本发明所涵盖的其他治疗方法包括给予其他类型的KAAG1抑制剂,如基于反义的治疗剂(siRNA、反义物、核酶等)。

[0845] 本发明因此提供一种通过向有需要的个体给予KAAG1活性或表达的抑制剂来治疗三阴性乳癌或基底样乳癌的方法。

[0846] 抑制剂可以包含与SEQ ID NO.:1或与其片段互补的核苷酸序列。更具体而言,该抑制剂可以包含与SEQ ID No.:1的核苷酸738到992(包括端点)或与其片段互补的核苷酸序列。举例来说,该抑制剂可以包含至少10个(至少15个、至少20个)连续核苷酸,这些核苷酸与SEQ ID No.:1或与SEQ ID No.:1的核苷酸738到992(包括端点)互补。

[0847] 在某些情况下,抗KAAG1抗体和片段可以与表达KAAG1的癌细胞相互作用,并且通过介导ADCC诱导免疫反应。在其他情况下,抗KAAG1抗体和片段可以阻断KAAG1与其蛋白质伴侣的相互用。

[0848] 在某些情况下,抗KAAG1抗体和其抗原结合片段可以与针对相同病状给定的其他治疗剂(抑制剂、化学治疗剂或细胞毒性剂)并行地给予。因此,这些抗体可以与以下各项一起给予:PARP1抑制剂、EGFR抑制剂、抗有丝分裂剂(例如紫杉烷)、基于铂的药剂(例如顺

铂)、DNA损伤剂(例如多柔比星)以及本领域的普通技术人员已知的其他抗癌疗法。在其他情况下,抗KAAG1抗体和其抗原结合片段可以与其他治疗性抗体一起给予。这些包括但不限于靶向EGFR、CD-20以及Her2的抗体。

[0849] 本发明在其另一个方面涉及一种用于抑制雌激素受体阴性(ER-)、孕酮受体阴性(PgR-)和/或缺乏Her2过度表达(Her2-)的表达KAAG1的细胞的生长的方法,该方法可以包括使该细胞与有效量的在此所述的抗体或抗原结合片段接触。

[0850] 本发明还涵盖了治疗哺乳动物中的癌症或抑制雌激素受体阴性(ER-)、孕酮受体阴性(PgR-)和/或缺乏Her2过度表达(Her2-)的表达KAAG1的细胞的生长的方法,该方法可以包括向有需要的哺乳动物给予在此所述的抗体或抗原结合片段。

[0851] 在另外的方面,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、诊断方法以及检测方法,以及这些抗体或抗原结合片段在用于这种目的的药物组合物或药物的制造中的用途。

[0852] 本发明所涵盖的治疗方法包括向有需要的哺乳动物,并且尤其是向患有或易患其特征在于雌激素受体阴性(ER-)、孕酮受体阴性(PgR-)和/或缺乏Her2过度表达(Her2-)的癌症的患者给予在此所述的抗体或抗原结合片段。

[0853] 本发明在其他方面还提供了用于减少肿瘤扩散、肿瘤侵袭、肿瘤形成或用于诱导肿瘤溶解的方法,这些方法可以包括向有需要的哺乳动物给予分离的抗体或抗原结合片段。

[0854] 本发明因此涉及使用在此所述的分离的抗体或抗原结合片段来(制造药物组合物,该药物组合物用于)治疗癌症、减少肿瘤扩散、肿瘤侵袭、肿瘤形成或用于诱导雌激素受体阴性(ER-)、孕酮受体阴性(PgR-)和/或缺乏Her2过度表达(Her2-)的表达KAAG1的肿瘤细胞的肿瘤溶解。

[0855] 抗体或抗原结合片段可以更具体而言适用于恶性肿瘤,包括例如具有转移能力的恶性肿瘤和/或特征是锚定非依赖性生长的肿瘤细胞。本发明的抗体或抗原结合片段还可以用于癌症的诊断中。癌症的诊断可以通过向患有或疑似患有癌症的哺乳动物给予本发明的抗体或抗原结合片段体内进行。该诊断也可以通过使从哺乳动物获得的样品与抗体或抗原结合片段接触并确定表达KAAG1或KAAG1变体的细胞(肿瘤细胞)的存在或不存在离体进行。

[0856] 本发明还涵盖了检测哺乳动物中的癌症或检测雌激素受体阴性(ER-)、孕酮受体阴性(PgR-)和/或缺乏Her2过度表达(Her2-)的表达KAAG1的细胞的方法,该方法可以包括向有需要的哺乳动物给予在此所述的抗体或抗原结合片段。

[0857] 本发明在其另一个方面涉及一种用于检测表达KAAG1或KAAG1变体的细胞的方法,该方法可以包括使该细胞与在此所述的抗体或抗原结合片段接触,并且检测由抗体和表达KAAG1或KAAG1变体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例是能够结合至KAAG1的细胞外区的那些。

[0858] 在检测方法中使用的抗体或抗原结合片段的其他示例性实施例是结合到在肿瘤细胞表面表达的KAAG1或KAAG1变体的那些,这些肿瘤细胞是雌激素受体阴性的(ER-)、孕酮受体阴性的(PgR-)和/或缺乏Her2过度表达(Her2-)。

[0859] 本发明的另一个方面涉及一种用于检测KAAG1(SEQ ID NO.:2)、具有与SEQ ID

NO.:2的至少80%序列一致性的KAAG1变体、或KAAG1或KAAG1变体的循环形式的分泌形式的方法,该方法可以包括使表达KAAG1或KAAG1变体的细胞或包含或疑似包含KAAG1或KAAG1变体的样品(生检、血清、血浆、尿液等)与在此所述的抗体或抗原结合片段接触并且测量结合。该样品可以源于哺乳动物(例如人),该哺乳动物可以患有癌症(例如特征在于是雌激素受体阴性(ER-)、孕酮受体阴性(PgR-)和/或缺乏Her2过度表达(Her2-)的乳癌,如基底样乳癌或三阴性乳癌)或可以疑似患有癌症。该样品可以是从小哺乳动物或细胞培养上清液获得的组织样品。

[0860] 根据本发明,该样品可以是从小哺乳动物获得的血清样品、血浆样品、血液样品或腹水液。在此所述的抗体或抗原结合片段可以有利地检测KAAG1的分泌或循环形式(在血液中循环)。

[0861] 该方法可以包括将结合至KAAG1或KAAG1变体的抗体或抗原结合片段所形成的复合物进行定量。

[0862] 抗体结合至抗原将引起预期的抗原的分子量的增加。因此,在抗体或抗原结合片段与抗原特异性结合后发生物理变化。

[0863] 这样的变化可以使用例如电泳,接着蛋白质印迹和凝胶或印迹着色、质谱、与计算机连接的HPLC或其他方法来检测。能够计算分子量变化的装置是本领域中已知的并且包括例如Phosphorimager™。

[0864] 当抗体包括例如可检测标记时,可以通过由标记发射的荧光、标记的辐射发射、与其底物一起提供的标记的酶活性或其他方式来检测抗原-抗体复合物。

[0865] 抗体或抗原结合片段与抗原之间的结合的检测和/或测量可以通过本领域中已知的不同的方法进行。抗体或抗原结合片段与抗原之间的结合可以用一种能够检测由可检测标记所发射的信号(辐射发射、荧光、颜色变化等)的装置来监测。这样的装置提供了指示如所发生的结合的数据,并且还提供了关于结合至抗原的抗体的量的指示。装置(通常与计算机连接)可能还能够计算在背景信号(例如,在不存在抗原-抗体结合的情况下获得的信号)或背景噪声与在特异性的抗体-抗原结合后获得的信号之间的差。因此这样的装置可以给用户提供关于抗原是否已经被检测的指示和结论。

[0866] 本发明的另外的方面涉及试剂盒,这些试剂盒可以包括一个或多个含有在此所述的一个或多个抗体或抗原结合片段的容器。

[0867] 核酸、载体以及细胞

[0868] 抗体通常是在允许表达轻链和重链的细胞中产生的,该轻链和重链是从一种包含编码轻链和/或重链的核酸序列的载体(多种)表达的。

[0869] 因此本发明涵盖能够编码在此所述的CDR、轻链可变区、重链可变区、轻链、重链中任何一个的核酸。

[0870] 因此本发明在一个另外的方面涉及一种编码能够特异性结合至KAAG1的抗体的轻链可变区和/或重链可变区的核酸。

[0871] 由本发明所涵盖的核酸的示例性实施例包括一种选自下组的核酸,该组由以下各项组成:具有与SEQ ID NO.:3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、45以及47、其片段(例如具有至少10个、至少15个、至少20个连续核苷酸的片段)以及互补序列中的任何一个的至少70%序列一致性(即至少75%、至少80%序列一致性)的核酸。

[0872] 根据本发明的一个实施例,该核酸尤其可以编码可以能够诱导表达KAAG1或KAAG1变体的肿瘤细胞的杀伤(消除、损伤、溶解)的抗体的轻链可变区和/或重链可变区。

[0873] 根据本发明的另一个实施例,该核酸尤其可以编码可以能够降低表达KAAG1或KAAG1变体的肿瘤细胞的扩散的抗体的轻链可变区和/或重链可变区。

[0874] 根据本发明的又一个实施例,该核酸可以特别地编码可以能够减少或削弱表达KAAG1或KAAG1变体的肿瘤的形成的抗体的轻链可变区和/或重链可变区。

[0875] 本发明的核酸的示例性实施例包括编码轻链可变区的核酸,该轻链可变区包含:

[0876] a. 一个CDRL1序列,该序列选自下组,该组由以下各项组成:SEQ ID NO.:72和SEQ ID NO.:73;

[0877] b. 一个CDRL2序列,该序列选自下组,该组由以下各项组成:SEQ ID NO.:74、SEQ ID NO.:75以及SEQ ID NO.:76,或;

[0878] c. 一个CDRL3序列,该序列选自下组,该组由以下各项组成:SEQ ID NO.:77、SEQ ID NO.:78以及SEQ ID NO.:79。

[0879] 根据本发明,该核酸可以编码可以包含CDRL1、CDRL2或CDRL3中的至少两个CDR的轻链可变区。

[0880] 同样根据本发明,该核酸可以编码可以包含一个CDRL1、一个CDRL2以及一个CDRL3的轻链可变区。

[0881] 本发明还涉及一种编码重链可变区的核酸,该重链可变区包含:

[0882] a. 一个CDRH1序列,该序列包含SEQ ID NO.:80;

[0883] b. 一个CDRH2序列,该序列选自下组,该组由以下各项组成:SEQ ID NO.:81、SEQ ID NO.:82、SEQ ID NO.:83、SEQ ID NO.:84以及SEQ ID NO.:85,或;

[0884] c. 一个CDRH3序列,该序列选自下组,该组由以下各项组成:SEQ ID NO.:86、SEQ ID NO.:87以及SEQ ID NO.:88。

[0885] 根据本发明,该核酸可以编码可以包含CDRH1、CDRH2或CDRH3中的至少两个CDR的重链可变区。

[0886] 根据本发明,该核酸可以编码可以包含一个CDRH1、一个CDRH2以及一个CDRH3的重链可变区。

[0887] 还被本发明涵盖的是编码具有至少一个保守性氨基酸置换的抗体变体的核酸。

[0888] 根据本发明,该核酸可以编码包含至少一个保守性氨基酸置换的CDR。

[0889] 根据本发明,该核酸可以编码包含在这些CDR的至少两个中的至少一个保守性氨基酸置换的CDR。

[0890] 根据本发明,该核酸可以编码包含在3个CDR中的至少一个保守性氨基酸置换的CDR。

[0891] 根据本发明,该核酸可以编码包含在至少一个CDR中的至少两个保守性氨基酸置换的CDR。

[0892] 根据本发明,该核酸可以编码包含在这些CDR中的至少两个中的至少两个保守性氨基酸置换的CDR。

[0893] 根据本发明,该核酸可以编码包含在3个CDR中的至少两个保守性氨基酸置换的CDR。

[0894] 本发明的其他方面涉及一种编码轻链可变区的核酸,该轻链可变区具有与选自下组的序列的至少70%、75%、80%序列一致性,该组由以下各项组成:SEQ ID NO.:16、SEQ ID NO.:20、SEQ ID NO.:24、SEQ ID NO.:103、SEQ ID NO.:104、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以及SEQ ID NO.:125。

[0895] 本发明的又其他方面涉及一种编码重链可变区的核酸,该重链可变区具有与选自下组的序列的至少70%、75%、80%序列一致性,该组由以下各项组成:SEQ ID NO.:18、SEQ ID NO.:22、SEQ ID NO.:26、SEQ ID NO.:126、SEQ ID NO.:127、SEQ ID NO.:128、SEQ ID NO.:129、SEQ ID NO.:130、SEQ ID NO.:131、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以及SEQ ID NO.:147。

[0896] 在又另一个方面,本发明涉及一种包含在此所述的核酸的载体。

[0897] 根据本发明,该载体可以是表达载体。

[0898] 含有用于在特定宿主中的插入编码序列的转录和翻译控制的元件的载体是本领域中已知的。这些元件可以包括调节序列,如增强子、组成型和诱导型启动子、以及5'和3'非翻译区。可以使用本领域的技术人员熟知的方法来构建这样的表达载体。这些方法包括体外重组DNA技术、合成技术以及体内遗传重组。

[0899] 在另一个方面,本发明涉及一种分离的细胞,该细胞可以包含在此所述的核酸。

[0900] 该分离的细胞可以包含或者在分开的载体上或者在相同的载体上编码轻链可变区的核酸和编码重链可变区的核酸。该分离的细胞还可以包含或者在分开的载体上或者在相同的载体上编码轻链的核酸和编码重链的核酸。

[0901] 根据本发明,该细胞可以能够表达、组装和/或分泌一种抗体或其抗原结合片段。

[0902] 在另一个方面,本发明提供了一种可以包含和/或可以表达在此所述的抗体的细胞。

[0903] 根据本发明,该细胞可以包含编码轻链可变区的核酸和编码重链可变区的核酸。

[0904] 该细胞可以能够表达、组装和/或分泌一种抗体或其抗原结合片段。

[0905] 呈现了以下实例以进一步概述本发明的细节。

[0906] 实例实例1

[0907] 此实例披露了用于将Fab转化到全IgG1嵌合单克隆抗体中的方法。

[0908] 除了执行Fab单克隆抗体与KAAG1蛋白质之间的相互相用研究的可能性以外,Fab的使用还可以相对于执行用于验证抗原的生物功能的有意义的体外和体内研究而受到限制。因此,必需将Fab中所包含的轻链和重链可变区转移到全抗体支架,从而产生小鼠-人嵌合IgG1。构建用于轻和重免疫球蛋白链两者的表达载体,使得i) Fab表达载体的原始细菌信号肽序列上游被替换为哺乳动物信号肽,并且ii) 在小鼠抗体中的轻链和重链恒定区被替换为人恒定区。完成这个转移的方法利用了本领域的技术人员熟悉的标准分子生物学技术。

[0909] 轻链表达载体——一种现有的哺乳动物表达质粒，称作pTTVH8G(迪罗谢(Durocher)等人,2002)，被设计用于293E瞬时转染系统中，被修饰以容纳小鼠轻链可变区。所得小鼠-人嵌合轻链包含小鼠可变区、之后为人 κ 恒定结构域。编码人 κ 恒定结构域的cDNA序列通过PCR，用引物OGS1773和OGS1774(对应地是SEQ ID NO:55和56)扩增。用于人 κ 恒定区的核苷酸序列和一种相对应的氨基酸序列对应地示出在SEQ ID NO:57和58中。将所得321个碱基对的PCR产物连接到pTTVH8G中，使其刚好在人VEGF A(NM_003376)的信号肽序列的下游。这个克隆步骤还定位了独特的限制性核酸内切酶位点，这些限制性核酸内切酶位点容许编码小鼠轻链可变区的cDNA的精确定位。称作pTTVK1的最终表达质粒的序列示出在SEQ ID NO.:59中。基于表2中所披露的序列，设计了对抗体3D3、3G10、3C4以及3A4的轻链可变区(对应地是SEQ ID NO:15、19、23以及47)具有特异性的PCR引物，这些PCR引物在其5'末端结合有一个与VEGF A信号肽的后20个碱基对一致的序列。这些引物的序列示出在SEQ ID NO:60、61、62以及213中。使用相同的反向引物来扩增3D3、3G10以及3C4的所有三个轻链可变区，因为远端3'末端是一致的。此引物(SEQ ID NO.:63)在其3'末端结合有一个与人 κ 恒定结构域的前20个碱基对一致的序列。引物SE ID NO.:214被用于扩增3A4轻链可变区。将PCR片段和消化的pTTVK1两者用T4 DNA聚合酶的3'-5'核酸外切酶活性处理，产生通过退火连接的互补末端。将退火反应转化到感受态大肠杆菌中并且通过测序验证表达质粒，从而确保小鼠轻链可变区被正确地插入到pTTVK1表达载体中。本领域的普通技术人员将容易地认识到，用于构建轻链表达质粒的方法适用于原始Fab文库中所包含的所有抗KAAG1抗体。

[0910] 重链表达载体——产生重链免疫球蛋白的表达载体，以与上文所述的pTTVK1类似的方式设计用于产生轻链免疫球蛋白。通过连接编码人恒定CH1区的cDNA序列将包含人IgGK信号肽序列以及IgG1的人Fc结构域的CH2和CH3区的质粒pYD11(迪罗谢等人,2002)进行修饰。PCR引物OGS1769和OGS1770(SEQ ID NO:64和65)被设计成包含独特的限制性核酸内切酶位点，被用于扩增含有在SEQ ID NO:66和67中所示的核苷酸序列和一种相对应的氨基酸序列的人IgG1 CH1区。在将人CH1的309个碱基对片段连接到刚好在IgGK信号肽序列的下游之后，所修饰的质粒(SEQ ID NO.:68)被命名为pYD15。当将选择的重链可变区连接到这个载体时，所得的质粒编码具有人恒定区的全IgG1重链免疫球蛋白。基于表2中所披露的序列，设计了对抗体3D3、3G10、3C4以及3A4的重链可变区(对应地是SEQ ID NO:17、21、25以及45)具有特异性的PCR引物，这些PCR引物在其5'末端结合有一个与IgGK信号肽的后20个碱基对一致的序列。关于3A4，这些引物的序列示出在SEQ ID NO:69(3D3和3G10具有相同的5'末端序列)、SEQ ID NO.:70或SEQ ID NO.:215中。使用相同的反向引物来扩增3D3、3G10以及3C4的所有三个重链可变区，因为远端3'末端是一致的。此引物(SEQ ID NO.:71)在其3'末端结合有一个与人CH1恒定结构域的前20个碱基对一致的序列。关于3A4重链可变区，使用SEQ ID NO.:216。将PCR片段和消化的pYD15两者用T4 DNA聚合酶的3'-5'核酸外切酶活性处理，产生通过退火连接的互补末端。将退火反应转化到感受态大肠杆菌中并且通过测序验证表达质粒，从而确保小鼠重链可变区被正确地插入到pYD15表达载体中。本领域的普通技术人员将容易地认识到，用于构建重链表达质粒的方法适用于原始Fab文库中所包含的所有抗KAAG1抗体。

[0911] 人IgG1在293E细胞中的表达——以上所制备的编码轻和重链免疫球蛋白的表达载体是在293E细胞中使用瞬时转染系统表达的(迪罗谢等人,2002)。可以使用瞬时或稳定

表达的其他方法。将轻链与重链的比率进行优化以便实现在组织培养基中抗体的最大产率,并且发现它是9:1 (L:H)。抗KAAG1抗体(单克隆的、嵌合的或人源化的)结合至重组Fc-KAAG1的能力通过ELISA来测量并且与原始小鼠Fab相比较。

[0912] 用于将其他Fab转化到完整IgG (包括3A4) 中并且用于表达这些抗体的方案更详细地描述在国际申请第PCT/CA2012/000296号中,该申请的全部内容通过引用结合在此。

[0913] 实例2

[0914] 3A4小鼠单克隆抗体的人源化

[0915] 国际专利第PCT/CA2009/001586号、PCT/CA2010/001795以及第PCT/CA2012/000296号描述了用于产生人源化轻链和重链可变区的示例性方法。

[0916] 为了100%框架人源化,3A4抗体轻链可变区的人源化涉及对其所提出的人源化框架的11种突变。为了100%框架人源化,3A4抗体重链可变区的人源化涉及对其所提出的人源化框架的23种突变。这些100%人源化可变区序列对应地被标记为Lvhl和Hvhl (SEQ ID NO:189和194)。另外的人源化序列还被设计为:其中将若干来自3A4小鼠序列的残基基于谨慎的结构和比较序列分析而保留,这些分析指示如果在这些位置将突变引入则有高的更改抗原结合亲和力的概率。可变区的这些序列被标记为Lvhl2、Hvhl2、Hvhl3以及Hvhl4 (SEQ ID NO:190、195、196以及197)。

[0917] 二种人源化轻链变体(包括恒定区)在此被鉴定为Lh1 (SEQ ID NO.:199) 和Lh2 (SEQ ID NO.:200)。四种人源化重链变体(包括恒定区)在此被鉴定为Hh1 (SEQ ID NO.:202)、Hh2 (SEQ ID NO.:203)、Hh3 (SEQ ID NO.:204) 以及Hh4 (SEQ ID NO.:205)。两种人源化轻链和4种人源化重链可以组装为8种人源化抗体 (Lh1Hh1、Lh1Hh2、Lh1Hh3、Lh1Hh4、Lh2Hh1、Lh2Hh2、Lh2Hh3以及Lh2Hh4)。

[0918] 在3A4轻链人源化序列Lvhl2 (SEQ ID NO:190) 的情况下,框架残基Val-L2和Lys-L45从小鼠序列保留,因为残基L2是半隐蔽的,接触CDR-L1和CDR-L3两者,并具有抗原接触倾向,而残基L45接近重链。我们注意到这些鼠残基两者均可以出现在人框架中。在3A4重链人源化序列Hvhl2 (SEQ ID NO:195) 的情况下,框架残基Ile-H2和Lys-L73从小鼠序列保留,因为残基H2是半隐蔽的,接触CDR-H1和CDR-H3两者,并具有抗原接触倾向,而残基H73属于支撑CDR-H2的游标区,并且这些鼠残基两者均可以出现在人框架中。在3A4重链人源化序列Hvhl3 (SEQ ID NO:196) 的情况下,Ile-H2和Lys-L73回复突变被保留并且除了这些之外,框架残基Ile-H48、Ala-H67、Leu-H69以及Val-H71也从小鼠序列保留,因为所有这些另外的鼠残基都是隐蔽残基并且属于支撑CDR-H2的游标区,以及鼠残基H71可以出现在人框架中。在3A4重链人源化序列Hvhl4 (SEQ ID NO:197) 的情况下,包括Hvhl3人源化变体的所有6种回复突变外加另外的两个小鼠框架残基Lys-H38和Lys-H66,因为它们表示靠近CDR-H2的半隐蔽式残基。鼠和人源化链的所得氨基酸序列被列举在表1中。鼠和人源化轻链可变区的比对示出在图1a中并且鼠和人源化重链可变区的比对示出在图1b中。

[0919] 图2a和2b对应地是鼠轻链可变区与100%人源化轻链可变区以及鼠重链可变区与100%人源化重链可变区的比对。这个图展示了保留的氨基酸以及已经被选择用于置换的那些氨基酸。

[0920] 实例3.

[0921] 3A4人源化变体抗体的组装和表达

[0922] 这些研究的目的是确定抗凝聚素抗体的动力学参数。具体而言,是为了确定3A4抗KAAG1单克隆抗体的人源化是否影响它与人KAAG1结合的动力学参数。为此,使用来自伯乐(BioRad)的ProteOn XPR36仪器开发动力学分析方法。将人KAAG1固定在传感器芯片上。注射全长抗体或Fab片段并且允许其与固定的KAAG1相互作用。

[0923] 编码3A4的嵌合(鼠)重链和轻链的质粒的构建

[0924] 嵌合抗体的重链和轻链通过PCR,从原始的鼠免疫球蛋白链,使用以下寡核苷酸引物对扩增:重链,由SEQ ID NO:206编码的5'-寡核苷酸和由SEQ ID NO:207编码的3'-寡核苷酸;轻链,由SEQ ID NO:208编码的5'-寡核苷酸和由SEQ ID NO:209编码的3'-寡核苷酸。所得PCR产物通过Hind III消化并被克隆到预先用Hind III消化的pK-CR5(SEQ ID NO:210)中。

[0925] 编码人源化重链3A4变体1、2、3和4的质粒的构建

[0926] 编码抗体3A4的人源化重链区(Hh1、Hh2、Hh3和Hh4)的片段订购自GenScript(皮斯卡塔韦(Piscataway),美国)。将包含kozak序列和终止密码子序列的DNA片段用HindIII消化,并且克隆到质粒pK-CR5的HindIII位点中,该质粒被预先用小牛肠磷酸酶(NEB)脱磷酸化以防止重新环化。图3a示出了质粒pK-CR5-3A4-HC-变体1的图谱。将人源化3A4的所有重链变体以一种相似的方式进行构建。

[0927] 编码人源化轻链3A4变体1和2的质粒的构建

[0928] 编码抗体3A4的人轻链区(Lh1和Lh2)的片段订购自GenScript。将包含kozak序列和终止密码子序列的DNA片段用BamHI消化,并且克隆到质粒pMPG-CR5(SEQ ID NO:211)的BamHI位点中,该质粒被预先用小牛肠磷酸酶(NEB)脱磷酸化以防止重新环化。图3b示出了质粒pMPG-CR5-3A4-LC-变体1的图谱。将人源化3A4的所有轻链变体以一种相似的方式进行构建。

[0929] 瞬时转染研究

[0930] 根据制造商的建议,使用小量制备试剂盒(安大略省米西索加的凯杰公司(Qiagen Inc, Mississauga, ON)),从大肠杆菌的少量培养物中分离出质粒DNA。简单来说,将含有100 µg/ml氨苄西林的2ml LB培养基用在连接和转化之后采集单一菌落接种。将培养物在37℃在剧烈震荡(250RPM)下孵育过夜。然后使用由试剂盒提供的方案、缓冲液以及柱子将质粒从1.5ml的培养物分离。使用50µl无菌水洗脱DNA。根据制造商的建议,使用Plasmid Plus Maxi试剂盒(安大略省米西索加的凯杰公司),从大肠杆菌的大量培养物中分离质粒DNA。将含有100µg/mL氨苄西林的200mL LB培养基用大肠杆菌的单一新鲜菌落接种,并且在37℃在剧烈震荡(250RPM)下孵育过夜。使细菌(针对重链为130mL培养物,而针对轻链为180mL培养物)通过在6000×g、在4℃离心持续15分钟而沉淀,并且使用由试剂盒提供的方案、缓冲液和柱子将质粒分离。将纯质粒再悬浮于无菌的50mM Tris(pH 8)中,并通过在260nm下测量光学密度进行定量。在转染之前,将纯化的质粒通过用苯酚/氯仿萃取而灭菌,随后进行乙醇沉淀。将质粒再悬浮于无菌的50mM Tris(pH 8)中,并通过在260nm下的光学密度来定量。

[0931] 在转染之前,细胞(CHO-cTA)用PBS洗涤并以 4.0×10^6 个细胞/毫升的浓度再悬浮于不含硫酸葡聚糖的生长培养基(CD-CHO, 茵维特罗根(Invitrogen))中,在悬浮液培养物中持续3小时。关于每种质粒组合,通过缓慢地添加5ml补充有10µg/ml每种质粒和50µg/ml聚乙烯亚胺(PEI Max;波利塞斯公司(Polysciences))的CDCHO培养基来转染45ml细胞。最

终浓度是：每种质粒为1 μ g/ml，并且PEI为5 μ g/ml。2小时后，在30℃下转移细胞。接下来的几天，向细胞中添加50 μ g/mL硫酸葡聚糖和3.75ml每种补充剂（茵维特罗根的高效饲料A和B），并使其在30℃下孵育13天。在第4天、第6天、第8天和第11天添加2.5ml饲料A和2.5ml饲料B。在第13天，上清液通过离心澄清并通过0.22 μ m过滤器过滤。

[0932] CHO细胞(CHOcTA)用编码通过CR5启动子调节的3A4抗体的人源化重链和轻链的不同变体的质粒转染。进行用轻链和重链的不同组合的转染。作为对照，还用编码嵌合/鼠抗体的质粒转染细胞。

[0933] 抗体的纯化

[0934] 通过在1500rpm下使用Amicon Ultra (Ultracell-50k) 盒离心，将来自CHO细胞转染的15ml上清液浓缩。根据制造商的建议，使用Nab spin试剂盒蛋白A加（赛默科学(Thermo Scientific)），将浓缩抗体(550 μ l)纯化。然后使用PBS以及浓缩Amicon Ultra (Ultracel-10K) 盒在2500rpm下将纯化抗体脱盐至250 μ l的最终体积。纯化抗体通过使用Nanodrop分光光度计读出OD₂₈₀定量并保持冷冻在-20℃下。将纯化抗体的等分试样再悬浮到相同体积的Laemmli 2 $\times$ 中并在95℃下加热5分钟，并且在冰上冷却。使用已知量的从人骨髓瘤血浆纯化的人IgG1 κ (Athens Research) 制作标准曲线。在聚丙烯酰胺诺维克斯(Novex) 10%Tris-甘氨酸凝胶(安大略省伯林顿的茵维特罗根加拿大公司(Invitrogen Canada Inc., Burlington, ON) 上分离样品并将其转移到Hybond-N硝酸纤维素膜(魁北克省Baie d'Urfée的安玛西亚生物科学公司(Amersham Bioscience Corp., Baie d'Urfée, QC) 上，在275mA下持续1小时。将膜在PBS中的0.15%吐温20、5%脱脂乳中封闭1小时，并且用结合至Cy5的山羊抗-人IgG (H+L) (杰克逊公司(Jackson)，目录号109-176-099) 孵育1小时。通过用Typhoon Trio+扫描仪(通用医疗(GE Healthcare)) 扫描来对信号进行揭示和定量。如图4中所示，3A4人源化抗体变体的所有组合都在CHO细胞中表达。

[0935] 实例4.

[0936] 鼠和人源化3A4抗体的动力学分析

[0937] 辅助材料

[0938] GLM传感器芯片、伯乐ProteOn氨基偶联试剂盒(EDC、sNHS和乙醇胺) 以及10mM乙酸钠缓冲液是从伯乐实验室(安大略省米西索加) 购买的。HEPES缓冲液、EDTA以及NaCl是从西格玛-奥德里奇(Sigma-Aldrich) (安大略省奥克维尔(Oakville, ON)) 购买的。10%的吐温20溶液是从Teknova(加利福尼亚州霍利斯特(Hollister, CA)) 购买的。山羊抗-人IgG Fc片段特异性抗体是从杰克逊免疫研究公司(Jackson ImmunoResearch) 购买的。凝胶过滤柱Superdex 75 10/300 GL是从通用医疗购买的。

[0939] 凝胶过滤

[0940] 将浓度为3.114mg/ml并且体积为220 μ L的KAAG1蛋白质注射到Superdex G75柱上。在不含吐温20的HBST运行缓冲液(参见以下) 中，以0.4ml/min进行分离。所收集的部分的体积是500 μ L。每个部分中KAAG1的浓度使用5500的延伸系数和8969的MW，通过OD₂₈₀来测定。图5代表KAAG1的凝胶过滤的曲线。潜在聚集体的小峰是在11ml左右处洗脱出。将在13ml处洗脱的蛋白质用作SPR测定的分析物(部分15-19)。

[0941] SPR生物传感器测定

[0942] 使用伯乐ProteOn XPR36仪器(安大略省米西索加的伯乐实验室有限公司)，用

HBST运行缓冲液(10mM HEPES、150mM NaCl、3.4mM EDTA以及0.05%吐温20, pH 7.4), 在25℃的温度下进行所有表面等离子共振测定。使用GLM传感器芯片产生抗小鼠Fc捕获表面, 通过在分析物(水平)方向上以30μL/min注射标准伯乐sNHS/EDC溶液的1:5稀释液持续300秒进行活化。在活化之后立即在分析物方向上以25μL/min的流速注射抗人IgG Fc特异性片段于10mM NaOAc (pH 4.5) 中的13μg/mL溶液直到约8000个共振单位(RU) 被固定为止。将剩余的活性基团通过在分析物方向上以30μL/min注射1M乙醇胺(持续300秒) 进行淬灭, 并且这还确保产生用于空白参照的模拟活化的中间点(mock-activated interspot)。结合至KAAG1的3A4变体的筛选发生在两个步骤中: 在配体方向(垂直) 上将3A4变体从细胞上清液间接捕获到抗人IgG Fc片段特异性表面上, 接着在分析物方向上注射KAAG1。首先, 在配体方向上, 将一种缓冲液以100μL/min注射持续30秒, 用于稳定基线。对于每个3A4捕获物, 将在细胞培养基中未纯化的3A4变体在HBST中稀释至4%, 或使用在HBST中的约1.25μg/mL的纯化3A4。在单独的配体通道中, 以25μL/min的流速同时注射四到五种3A4变体连同野生型3A4一起, 持续240秒。这使得约400-700个RU的饱和3A4捕获到抗人IgG Fc片段特异性表面上。将第一配体通道留空以用作空白对照(如果需要的话)。这个3A4捕获步骤之后立即进行在分析物方向上的两次缓冲液注射, 以稳定基线, 并且然后注射凝胶过滤纯化的KAAG1。关于一个典型的筛选, 在单独的分析物通道中, 以50μL/min同时注射五种KAAG1浓度(8、2.66、0.89、0.29和0.098nM) 和缓冲液对照, 持续120秒, 其中有600秒解离阶段, 产生一组结合传感图, 其中以缓冲液作为捕获3A4变体中的每一个的参照。抗人IgG Fc片段特异性-3A4复合物通过0.85%磷酸的18秒脉冲以100μL/min持续18秒再生, 用以制备抗人IgG Fc片段特异性表面, 用于下一个注射周期。使用缓冲液空白注射和中间点对传感图进行对准和双重参照, 并且使用ProteOn Manager软件3.0版分析所得传感图。通过使用局部 R_{max} , 将参照传感图与1:1朗缪尔(Langmuir) 结合模型进行拟合来确定动力学和亲和力值, 并且亲和常数(K_D) 源于所得速率常数(k_d s⁻¹/ k_a M⁻¹s⁻¹)。

[0943] 速率常数和亲和常数的确定

[0944] 图6概述了KAAG1与纯化的鼠3A4、瞬时表达为嵌合变体和瞬时表达为人源化变体的鼠3A4的相互作用的缔合(k_a , 1/Ms) 和解离(k_d , 1/s) 速率常数以及亲和(K_D , M) 常数。这些常数以图形方式展现在图7a-c中。缔合速率常数对于纯亲本的、嵌合的以及人源化的3A4变体来说是非常相似的(图7a)。解离速率常数对于瞬时表达的嵌合体与纯亲本3A4相比是相似的, 表明转染程序并未更改KAAG1与抗体的相互作用的参数(图7b)。然而, 所有人源化变体似乎具有略微地更改的解离速率, 即更快的解离速率(图7b)。这反映在亲和常数中(图7c)。总之, 在人源化变体的结合亲和力(log K_D) 与在亲本抗体(LcHc) 中进行的回复突变的数量之间存在线性相关性, 其中结合亲和力随着突变数量增加而减少。然而, 在没有保留小鼠残基的较差的变体(H1L1, 0.47nM) 与保留了10个小鼠残基的最佳变体(H4L2, 0.1nM) 之间在结合亲和力方面的差异仅差4倍。最后, 发现所有变体针对KAAG1的结合亲和力是纳摩尔之下的, 并且最佳变体(H4L2, 0.1nM) 展现出比鼠(LcHc, 0.057nM) 大约弱6倍的亲和力。总的来说, 这些结果表明人源化是成功的, 因为所有变体都展现出针对KAAG1的高亲和力。

[0945] 实例5.

[0946] 在ELISA中3A4人源化变体结合至KAAG1

[0947] 还使用ELISA方法来比较人源化3A4变体的结合活性与鼠3A4抗体的结合活性。将

重组人KAAG1隔夜 (0/N) 包被在96-孔板中,洗涤,并且在室温下与渐增量的鼠的或人源化的3A4变体孵育1小时。在另一轮洗涤步骤之后,向各孔中添加结合到HRP的抗人抗体并且在Abs₄₅₀下用测热量的方式测量所结合的3A4抗体。如图8a中所示,当与具有0.016nM的高亲和力的鼠3A4 (LcHc) 相比时,人源化变体 (Lh1Hh1、Lh1Hh2、Lh1Hh3和Lh1Hh4) 展现出非常相似的结合至KAAG1。这个结果表明,当与人源化轻链的L1变体组装时,所有四种人源化重链变体相对原始的h3A4重链而言是相当的。图8a示出了当重链变体与3A4人源化轻链的Lh2变体组装时的结果。在这种情况下,变体的结合有差异。举例来说,Lh2hh4是与鼠3A4相比较具有最接近的曲线的变体。这与SPR数据一致,SPR数据显示重链的变体4具有针对KAAG1的最高亲和力。综上所述,这些结合结果显示,在这个测定中,所有人源化变体均与人KAAG1相互作用。虽然有细微差异,但ELISA的结合与SPR结果相符。

[0948] 实例6.

[0949] 在癌细胞表面上3A4人源化变体的结合

[0950] 使用流式细胞术来评估人源化3A4变体与在癌细胞表面上表达的KAAG1相互作用的能力。为此,将SKOV-3卵巢癌细胞(先前我们已经通过流式细胞术显示这些卵巢癌细胞有效地被3A4结合)与八种人源化变体以及原始鼠抗体孵育。简单来说,用EDTA从板分离SKOV-3细胞并在冰上与或者3.0mg/ml、0.3mg/ml或者0.3mg/ml的抗体孵育1小时。在三次洗涤步骤之后,将细胞与第二抗体(结合至FITC的抗人IgG)在冰上孵育1小时。在流式细胞仪中测量细胞表面荧光并且值示出在图9的直方图中。如所描绘,所有变体可以检测在未透性化的表面上的KAAG1并且在3A4抗体的最高浓度(3mg/ml)下获得最强信号并且最强信号随着抗体浓度减小而减小。在不同变体中,具有最多鼠回复突变的变体(图9,参见Lh1Hh4和Lh2Hh4)以最高的活性与细胞表面上的KAAG1相互作用。事实上,与鼠3A4抗体(LcHc)相比较,Lh1Hh4和Lh2hh4表现为略微改进的与KAAG1的细胞表面结合。

[0951] 实例7

[0952] 这个实例描述了使用抗KAAG1抗体来检测KAAG1在TNBC中的表达。

[0953] 作为确定TNBC样品中是否存在KAAG1抗原的一种手段,进行免疫组织化学。获得包含139个从患者活检产生的乳房肿瘤样品的组织微阵列。将石蜡包埋的上皮细胞乳房肿瘤样品放在载玻片上并且在50℃下固定15分钟。通过用二甲苯处理2次,接着在100%、80%和70%乙醇中连续洗涤5分钟脱水,进行去石蜡化。在PBS中洗涤载片3次,持续5分钟并用抗原修复溶液(1mM EDTA,pH 8.0)处理以揭露抗原。通过在甲醇中与H₂O₂孵育载片去除内源性过氧化氢反应性物质,并通过载片与不含血清的封闭溶液(圣克鲁兹生物技术(Santa Cruz Biotech))在室温下孵育5分钟进行封闭。在室温下添加初级抗体(抗KAAG1 3A4),持续1小时。KAAG1反应性抗原通过相继与结合有生物素的小鼠抗κ、链霉亲和素-HRP三级抗体孵育来检测。通过用DAB-过氧化氢底物处理载片不到5分钟并接着用苏木素复染来显示阳性染色。发现KAAG1蛋白质在绝大部分乳房肿瘤样品中以非常高的水平表达。含有139个肿瘤的代表性阵列描绘在图10中。具体来说,为了KAAG1表达与3A4抗体,对15/20个确诊是TNBC的生检样品(图10,由星号标识的样品)进行强烈地染色。综上所述,这些免疫组织化学研究说明了用单克隆抗体检测乳癌、特别是TNBC中的KAAG1的效用。

[0954] 实例8

[0955] 这个实例描述了使用抗KAAG1抗体来检测KAAG1在TNBC细胞系中的表达。

[0956] 来自编码KAAG1的cDNA的一级结构的生物信息学分析、生物化学研究以及上皮细胞中的蛋白质的免疫组织化学检测的组合结果表明KAAG1抗原位于细胞表面处。然而,需要更直接的证据来证明KAAG1的确是在TNBC细胞的表面上表达的。为了执行这个分析,从一个商业供应商(弗吉尼亚州马纳萨斯的ATCC(ATCC,Manassas,VA))获得乳癌细胞系并将其用于流式细胞术实验。先前使用KAAG1 mRNA特异性引物的RT-PCR表达分析显示某些乳癌细胞系表达KAAG1 mRNA(参见PCT/CA2007/001134)。因此,选择这些细胞系中的一些来确定在其表面的KAAG1抗原的存在。为了验证这个,使用3A4抗KAAG1抗体针对KAAG1的表面表达对三阴性MDA-MB-231、MDA-MB-436、MDA-MB-468、BT-20以及BT-549细胞系进行测试。另外,不是三阴性的乳癌细胞系,即T47D和MCF-7也包括在该分析中。最后,包括一个展现不可检测的KAAG1抗原表达水平的对照细胞系293-6E作为流式细胞术实验(FCM)的阴性对照。出于FCM分析的目的,使用5mM EDTA收集细胞,用血细胞计数器计数,并且以 2×10^6 个细胞/毫升的一个细胞密度再悬浮于FCM缓冲液(含0.5%BSA、0.01%山羊血清的 $1 \times$ PBS)中。向100 μ l最终浓度是0.5 μ g/ml的细胞中添加嵌合的3A4抗KAAG1抗体或对照IgG并且在冰上孵育1小时。在冷FCM缓冲液中洗涤细胞以去除未结合的抗体,将这些细胞再悬浮于含有结合到FITC二级抗体(以1:200稀释)的抗人IgG的100 μ l FCM缓冲液中并在冰上孵育45分钟。在冷FCM缓冲液中的另一个洗涤步骤之后,将细胞再悬浮于300 μ l FCM缓冲液中,并用流式细胞仪分析。向每个样品中添加10 μ g/ml碘化丙啶以允许选通死细胞。来自三个独立实验的结果示出在图11中,其中平均荧光强度(MFI)倍数诱导代表当这些细胞与3A4抗体一起孵育时获得的信号高出阴性人IgG对照的信号几何平均值,将阴性人IgG对照的信号任意地设定成1。抗体与对照293-6EHEK-293细胞的孵育产生了类似于当不存在初级抗体的情况下孵育细胞时获得的信号的荧光信号。此外,用3A4获得的信号与对照IgG相比不存在显著差异。此外,当对照IgG是与乳癌细胞系孵育时,信号非常类似于用对照293-6E细胞获得的那些。相比之下,当3A4抗体是与所有乳癌细胞系孵育时,观察到了可检测的荧光信号。虽然观察到了可变量的荧光,但是最高量的KAAG1是在两个TNBC细胞系(参见图11,TNBC细胞系用星号表示)MDA-MB-231和BT-20细胞系的表面上检测到的。实际上,在这些条件下,所有五个TNBC细胞系针对KAAG1表达都是阳性的。T47 D和MCF-7细胞也表达KAAG1。综上所述,这个流式细胞术分析显示,TNBC细胞系在其细胞表面上表达了高水平的KAAG1。

[0957] 实例9

[0958] 用于使用3A4抗KAAG1抗体作为抗体结合物的方法

[0959] 如上所证明,使用流式细胞术在癌细胞表面上通过3A4检测KAAG1抗原。有一些不同的分子事件,这些事件可以在抗体结合至其在细胞表面上的靶标后发生。这些包括i)阻断对另一个细胞表面抗原/受体或配体的可及性,ii)形成相对稳定的抗体-抗原复合物,从而允许细胞通过ADCC或CDC而被靶向,iii)信号转导事件可以如由激动性抗体所例示而发生,iv)该复合物可以被内化,或v)该复合物可以从细胞表面脱落。为了解决这个问题,我们检查了3A4抗体-KAAG1复合物在细胞表面上的行为。使用卵巢癌细胞系SKOV3作为这个实验中的阳性对照,因为它被成功地用于先前的内化实验中(参见PCT/CA2009/001586)。涂布MDA-MB-231TNBC细胞,洗涤,并与0.5 μ g/ml如实例3中所述的嵌合的3A4抗体一起孵育。洗涤之后,添加完全培养基并将细胞放在37 $^{\circ}$ C,持续长达60分钟。在指定的时间下移出细胞(参见图12),快速地冷却,准备好用FITC结合的抗人IgG进行流式细胞术,并且结果表示为相比

于在时间0分钟时的信号,细胞表面上所剩余的平均荧光强度的百分比(参见图12,表面信号(在0分钟时的剩余%)。如图12中所示,当3A4与MDA-MB-231细胞一起孵育时荧光信号快速地减小(图12,黑色条,在该图中表示MDA-231)并且似乎通过30-45分钟获得了最大信号丢失。该信号丢失与当3A4与SKOV3细胞一起孵育时观察到的信号丢失(图12,灰色条)相当。这个结果表明,3A4/KAAG1复合物从细胞中消失,这表明该复合物可能发生了内化。解释造成在细胞表面荧光中这个降低的机理的初级研究已经揭示该复合物似乎被内化了。人源化3A4抗体预期有类似结果。

[0960] 在两个另外的TNBC细胞系,即MDA-MB-436(图13)和BT-20(图14)中观察到了类似的结果,证实了3A4/KAAG1复合物在多个TNBC细胞系表面上的内化。相比之下,不管在MDA-MB-436和T47D的表面上3A4结合的MFI水平有多类似(图11),当3A4与T47D细胞系一起孵育时,在细胞表面处没有观察到信号丢失。这个发现表明以下可能性:3A4/KAAG1复合物可能在TNBC细胞(图15)相比于不是三阴性的细胞中发生了更高层次的内化。

[0961] 通过在活细胞上进行免疫荧光法以判断这种内化是否可以用显微镜观察而进一步证实了这些发现。将MDA-MB-231细胞接种于盖玻片上,并且一旦细胞恰当地粘附之后,即添加10 μ g/ml含有3A4抗KAAG1嵌合抗体的新鲜培养基,并且在37 $^{\circ}$ C下孵育4小时。将这些细胞在PBS中洗涤,然后固定在4%多聚甲醛(在PBS中)中,持续20分钟。洗涤之后,用含0.1% Triton X-100的PBS对细胞进行透性化,持续5分钟。用含1.5%奶粉的PBS进行封闭,持续1小时。通过在含1.5%奶的PBS中与抗LAMP1(圣克鲁兹(Santa Cruz), sc-18821,以1:100稀释)一起孵育2小时来检测溶酶体相关膜蛋白1(LAMP1,常(Chang)等人,2002)。在PBS中洗涤之后,将二级抗体一起添加在1.5%的奶中,并且孵育1小时。关于抗KAAG1嵌合抗体,二级抗体是一种若丹明红色-X结合的驴抗-人IgG(H+L),以1:300稀释。关于抗LAMP1抗体,二级抗体是一种DyLight488结合的山羊抗-小鼠IgG(H+L),以1:300稀释。两种二级抗体均是来自杰克逊免疫研究(Jackson ImmunoResearch)。将盖玻片在PBS中洗涤,并且封固在具有DAPI的ProLong Gold抗荧光衰减封片剂(antifade reagent)中。如图7中所见,在37 $^{\circ}$ C下在MDA-MB-231癌细胞的存在下孵育4小时之后,能够在主要在核周区域附近的复合物中检测到3A4抗体(箭头,参见图16左图中的红色染色),这是典型的基于内体-溶酶体的内化路径。当溶酶体标记LAMP1被观测到并发现也在这些区域中表达时,这个观察结果得到进一步验证(箭头,参见图16中图中的绿色染色)。重要地,这两个图像的合并产生了黄橙色结构的外观,表明3A4和抗LAMP1抗体存在于相同结构中(箭头,参见图16右图中的黄色染色)。3A4(与癌细胞表面上的KAAG1结合)与LAMP1(晚期内体/溶酶体的标记)的共定位显示抗体/抗原复合物被内化,并且它遵循适合于将要结合至3A4抗体上的有效载荷的释放的一种途径。在另一个细胞系BT-20中观察到了一致的结果(参见图17)。

[0962] 综上所述,这些研究表明对KAAG1具有特异性的抗体(如3A4)可以具有作为一种抗体结合物,尤其是作为一种抗体-药物结合物(ADC)的用途。因此,KAAG1的TNBC特异性的高水平以及这个靶标在细胞中被内化的能力支持作为一种ADC的应用的发展。

[0963] 实例10

[0964] 为了证明抗KAAG1抗体可以有效地靶向并杀死缺乏ER蛋白质表达、PgR蛋白质表达和/或显示不存在HER2蛋白质过度表达的细胞,我们产生了两种抗体药物结合物(ADC): 3A4-ADC1和3A4-ADC2。

[0965] 为了那种效果,我们使用嵌合的3A4抗体并通过一个高度稳定的肽连接子结合至细胞毒性药物,该肽连接子在内化之后被溶酶体酶选择性地裂解(3A4-ADC1);或通过一个不可裂解的连接子与另一种抗有丝分裂药物结合(3A4-ADC2)。细胞毒性药物可以在细胞中被内化之后即变成活性的。

[0966] 3A4 ADC检测TNBC细胞表面上的KAAG1的能力是使用流式细胞术,使用在此所描述的方法来测定。简单来说,未结合的3A4、3A4-ADC1、3A4-ADC2以及对照IgG在MDA-231TNBC细胞(这些细胞是KAAG1阳性的)存在下孵育。结果表明,3A4与任一种药物的结合不会影响其结合至三阴性乳腺癌细胞,如MDA-231(数据未显示)。

[0967] 已经证实了3A4 ADC可以结合至在TNBC细胞表面上表达的KAAG1,在细胞增殖测定中评估其抵抗这些细胞的细胞毒性。如在上文的前述实例中所述培养MDA-231或TOV-112D细胞。在37℃下,在5%CO₂中,将这些细胞以3000个细胞/孔接种于96孔板中每孔200μl培养基中,过夜。第二天,用含有抗体(浓度是在从0.122nM到500nM的范围内)的新鲜培养基替换培养基,并在37℃下孵育72小时。在一式三份的孔中进行所有条件。通过使用CellTiter 96 Aqueous One Solution(威斯康星州麦迪逊的普洛麦格(Promega, Madison, WI)),遵循制造商的方案,进行细胞增殖分析,测定存活细胞的数量。在原始数据的收集之后,结果表示为与用PBS处理的孔中的细胞数量(把它设定成100%)相比的百分比存活率。结果表明,未结合的3A4不会影响MDA-231细胞在所有测试浓度下的增殖。相比之下,所测试的3A4 ADC显示出显著的细胞毒性。

[0968] 这些结果表明,3A4抗体结合物可以被用于患有三阴性乳腺癌或基底样乳腺癌的患者的一种可替代的治疗方法。关于基于人源化3A4抗体的结合物预期类似的结果。

[0969] 本发明说明书涉及多个文献,这些文献的内容通过引用以其全文结合在此。

[0970] 在说明书中引用的序列

[0971] SEQ ID NO.:1

[0972] GAGGGGCATCAATCACACCGAGAAGTCACAGCCCCCTCAACCACTGAGGTGTGGGGGGGTAGGGATCTGCATTTCTTCATATCAACCCACACTATAGGGCACCTAAATGGGTGGGCGGTGGGGGAGACCGACTCACTTGAGTTTCTTGAAGGCTTCCTGGCCTCCAGCCACGTAATTGCCCGCTCTGGATCTGTCTAGCTTCCGATTTCGGTGGCCAGTCCGCGGGGTGTAGATGTTCTGACGGCCCCAAAGGGTGCTGAACGCCGCGGTACCTCCTTCAGGAAGACTTCGAAGCTGGACACCTTCTTCTCATGGATGACGACGCGGCGCCCCGCGTAGAAGGGGTCCCCGTTGCGGTACACAAGCACGCTCTTACGACGGGCTGAGACAGGTGGCTGGACCTGGCGCTGCTGCCGCTCATCTTCCCCGCTGGCCGCGCCTCAGCTCGCTGCTTCGCGTCGGGAGGCACCTCCGCTGTCCAGCGGCCTCACCGCACCCAGGGCGCGGGATCGCCTCCTGAAACGAACGAGAACTGACGAATCCACAGGTGAAAGAGAAGTAACGGCCGTGCGCCTAGGCGTCCACCCAGAGGAGACACTAGGAGCTTGCAGGACTCGGAGTAGACGCTCAAGTTTTTCA CCGTGGCGTGCACAGCCAATCAGGACCCGAGTGC GCGCACCACACAGGTTACCTGCTACGGGCAGAATCAAGGTGGACAGCTTCTGAGCAGGAGCCGAAACGCGCGGGGCCCTTCAAACAGGCACGCCTAGTGAGGGCAGGAGAGAGGAGGACGCACACACACACACACACAAATATGGTGAAACCCAATTCTTACATCATATCTGTGCTACCCTTTCCAAACAGCCTA

[0973] SEQ ID NO.:2

[0974] MDDDAAPRVEGVPVAVHKHALHDGLRQVAGPGAAAAHLPRWPPQLAASRREAPPLSQRPHTQGAGSPPETNEKLTPQVKEK

[0975] SEQ ID NO.:3

- [0976] GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGGCTGTGTCAATAGGACAGAAGGTCACATGAACTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTAAATAGTAACTTTCAAAGAAGCTTTTGGCCTGGTACCAGCAGAAAACCAGGCCAGTCTCCTAAACTTCTGATATACTTTGCATCCACTCGGGAATCTAGTATCCCTGATCGCTTCATAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAGACCTGGCAGATTACTTCTGTCAGCAACATTATAGCACTCCGCTCACGTTCCGGTGTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAAGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
- [0977] SEQ ID NO.:4
- [0978] DIVMTQSPSSLAVSIGQKVTMNCSSQSLNSNFQKNFLAWYQQKPGQSPKLLIYFASTRESSIPDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLELKAVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
- [0979] SEQ ID NO.:5
- [0980] GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGTAGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGACGCTGTCTGCAAGGCTTCGGGCTACATATTTACTGACTATGAGATACACTGGGTGAAGCAGACTCCTGTGCATGGCTGGAATGGATTGGGGTTATTGATCCTGAAACTGGTAATACTGCCTTCAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACATATCCTCCAGCACAGCCTACATGGAAGTTCAGCAGTTTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTATGGGTATTCTGATTATTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCAGCCTCAACGAAGGGCCCCTCTGTCTTTCCCCTGGCCCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGCGGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTAATTCATCTACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTACGCTCCTCACCCTCCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGAAA
- [0981] SEQ ID NO.:6
- [0982] EVQLQQSVAELVRPGASVTLSCKASGYIFTDYEIHVVKQTPVHGLEWIGVIDPETGNTAFNQKFGKATLTADISSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCMGYSDYWQGTTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCEFTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0983] SEQ ID NO.:7

- [0984] GATGTTTTGATGACCCAACTCCACGCTCCCTGTCTGTCTGAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTC
TTGTAGATCGAGTCAGAGCCTTTTACATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTATTTGCAGA
AACCAGGCCAGCCTCCAAAGGTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGAC
AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTACACTCAAGATCAGCGGAGTGGAGGCTGAGGA
TCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGTTTCTCTCACGTTCCGGTGTGGGACCAAGC
TGGAGCTGAAAGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA
TCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGG
ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC
TACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA
GTGT
- [0985] SEQ ID NO.:8
- [0986] DVLMTQTPRSLSVSLGDQASISCRSSQSLLSHNGNTYLEWYLQKPGQPPKVLIIKVSNRFSGVDP
RFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDLGVYYCFQGS HVPLTFGAGTKLELKAVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV
YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
- [0987] SEQ ID NO.:9
- [0988] GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGTTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTG
TAAGGCTTCTGGATACACCTTCACTGACAACCTACATGAAGTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGA
GCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTTACTATGGTACTACTACCTACAACCAGAAGTTCAAG
GGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCCGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCGGCCCTGAC
ATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGATGACTGGTTTGATTATTGGGGCCAAGGGA
CTCTGGTCACTGTCTCTGCAGCCTCAACGAAGGGGCCATCTGTCTTTCCCTGGCCCCCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
GACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGT
CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATC
TTGTGAATTCACTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTTGGGGGGACCGTCAGTCT
TCCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT
GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCC
TCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC
CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA
CACCTTGCCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCACGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAG
ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAA
GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT
ACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGAAA
- [0989] SEQ ID NO.:10
- [0990] EIQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDNYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPYYGTTTTYNQKFK
GKATLTVDKSSRTAYMELRGLTSEDSAVYYCARDWFDYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCEFTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0991] SEQ ID NO.:11

- [0992] GACATCGTTATGTCTCAGTCTCCATCTTCCATGTATGCATCTCTAGGAGAGAGAGTCACTATCAC
TTGCAAGGCGAGTCAGGACATTCATAACTTTTTAAACTGGTTCAGCAGAAACCAGGAAAATCTC
CAAAGACCCTGATCTTTCGTGCAAACAGATTGGTAGATGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGT
GGATCTGGGCAAGATTATCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAGTTTGAAGATTTGGGAATTTATTC
TTGTCTACAGTATGATGAGATTCCGCTCACGTTCCGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAGAGCTG
TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCT
GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC
CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCC
TCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
- [0993] SEQ ID NO.:12
- [0994] DIVMSQSPSSMYASLGERVTITCKASQDIHNFLNWFQKPGKSPKTLIFRANRLVDGVPSRFSGS
GSGQDYSLTISSLEFEDLGIYSLQYDEIPLTFGAGTKLELRAVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC
- [0995] SEQ ID NO.:13
- [0996] GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGACCTGGTGAACCTTCTCAGTCACTTTCACCTCACCTG
CACTGTCACTGGCTTCTCCATCACCAGTGGTTATGGCTGGCACTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAA
ACAACTGGAGTGGATGGGCTACATAAACTACGATGGTCACAATGACTACAACCCATCTCTCAAA
AGTCGAATCTCTATCACTCAAGACACATCCAAGAACCAGTTCTTCTGCAAGTTGAATTCTGTGAC
TACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGCAAGCAGTTACGACGGCTTATTTGCTTACTGGGGCC
AAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGCCTCAACGAAGGGCCCATCTGTCTTTCCCTGGCCCCC
TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA
ACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCC
TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC
CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGTTGAGCC
CAAATCTTGTGAATTCACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGT
CAGTCTTCTCTTCCCCC AAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAAGTTGAGTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA
GCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
AAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA
GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGG
TCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAAC
TACAAGACCACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGT
GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA
ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGAAA
- [0997] SEQ ID NO.:14
- [0998] EVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGFSITSGYGWHWIRQFPGNKLEWMGYINYDGHNDYNPSLK
SRISITQDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCASSYDGLFAYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCEFTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0999] SEQ ID NO.:15
- [1000] GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGGCTGTGTCAATAGGACAGAAGGTCACTATGAA
CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTAAATAGTAACCTTTCAAAGAAGCTTTTGGCCTGGTACCAGC
AGAAACCAGGCCAGTCTCCTAAACTTCTGATATACCTTGCATCCACTCGGGAATCTAGTATCCCT
GATCGCTTCATAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGA
AGACCTGGCAGATTACTTCTGTGCAACATTATAGCACTCCGCTCACGTTCCGTGCTGGGACCA
AGCTGGAGCTGAAA
- [1001] SEQ ID NO.:16

- [1002] DIVMTQSPSSLAWSIGQKVTMCKSSQSLNNSNFQKNFLAWYQQKPGQSPKLLIYFASTRESSIP
DRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLELK
- [1003] SEQ ID NO.:17
- [1004] GAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGTAGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGACGCTGTCCTG
CAAGGCTTCGGGCTACATATTTACTGACTATGAGATACACTGGGTGAAGCAGACTCCTGTGCATG
GCCTGGAATGGATTGGGGTTATTGATCCTGAAACTGGTAATACTGCCTTCAATCAGAAGTTCAAG
GGCAAGGCCACACTGACTGCAGACATATCCTCCAGCACAGCCTACATGGAACCTCAGCAGTTTGAC
ATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTATGGGTATTCTGATTATTGGGGCCAAGGCACCACTC
TCACAGTCTCCTCA
- [1005] SEQ ID NO.:18
- [1006] EVQLQQSVAELVRPGASVTLSCKASGYIFTDYEIHWVKQTPVHGLEWIGVIDPETGNTAFNQKFK
GKATLTADISSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCMGYSDYWGQGTTTLTVSS
- [1007] SEQ ID NO.:19
- [1008] GATGTTTTGATGACCCAACTCCACGCTCCCTGTCTGTCTAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTC
TTGTAGATCGAGTCAGAGCCTTTTACATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTATTTGCAGA
AACCAGGCCAGCCTCCAAAGGTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGAC
AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTACACTCAAGATCAGCGGAGTGGAGGCTGAGGA
TCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGTTCTCTCACGTTCCGTGCTGGGACCAAGC
TGGAGCTGAAA
- [1009] SEQ ID NO.:20
- [1010] DVLMTQTPRSLSVSLGDQASISCRSSQSLHNSNGNTYLEWYLQKPGQPPKVLIIYKVSNRFSGVPD
RFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDLGVIYCFQGSFVPLTFGAGTKLELK
- [1011] SEQ ID NO.:21
- [1012] GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGTTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTG
TAAGGCTTCTGGATACACCTTCACTGACAACTACATGAAGTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGA
GCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTTACTATGGTACTACTACCTACAACCAGAAGTTCAAG
GGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCCGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCGGCCTGAC
ATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGATGACTGGTTTGATTATTGGGGCCAAGGGA
CTCTGGTCACTGTCTCTGCA
- [1013] SEQ ID NO.:22
- [1014] EIQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDNMWNWVKQSHGKSLEWIGDINPYYGTTTYNQKFK
GKATLTVDKSSRTAYMELRGLTSEDSAVYYCARDWFDYWGQGLVTVSA
- [1015] SEQ ID NO.:23
- [1016] GACATCGTTATGTCTCAGTCTCCATCTTCCATGTATGCATCTCTAGGAGAGAGAGTCACTATCAC
TTGCAAGGCGAGTCAGGACATTCATAACTTTTAACTGGTTCCAGCAGAAACCAGGAAAATCTC
CAAAGACCCTGATCTTTCGTGCAACAGATTGGTAGATGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGT
GGATCTGGGCAAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAGTTTGAAGATTGGGAATTTATTC
TTGTCTACAGTATGATGAGATTCCGCTCACGTTCCGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAGA
- [1017] SEQ ID NO.:24
- [1018] DIVMSQSPSSMYASLGERVTITCKASQDIHNFLNWFQKPGKSPKTLIFRANRLVDGVPSRFSGS
GSGQDYSLTISSEFEDLGIYSCLQYDEIPLTFGAGTKLELR
- [1019] SEQ ID NO.:25
- [1020] GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGACCTGGTGAACCTTCTCAGTCACTTTCACTCACCTG
CACTGTCACTGGCTTCTCCATCACCAGTGGTTATGGCTGGCACTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAA
ACAACTGGAGTGGATGGGCTACATAAACTACGATGGTCACAATGACTACAACCCATCTCTCAAA
AGTCGAATCTCTATCACTCAAGACACATCCAAGAACCAGTTCTTCTGTCAGTTGAATTCTGTGAC
TACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGCAAGCAGTTACGACGGCTTATTTGCTTACTGGGGCC
AAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
- [1021] SEQ ID NO.:26

- [1022] **EVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGFSITSGYGWHWIRQFPGNKLEWMGYINYDGHNDYNPSLK
SRISITQDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCASSYDGLFAYWGQGTILVTVSA**
- [1023] SEQ ID NO.:27
- [1024] **KSSQSLLNSNFQKNFLA**
- [1025] SEQ ID NO.:28
- [1026] **FASTRES**
- [1027] SEQ ID NO.:29
- [1028] **QQHYSTPLT**
- [1029] SEQ ID NO.:30
- [1030] **GYIFTDYEIH**
- [1031] SEQ ID NO.:31
- [1032] **VIDPETGNTA**
- [1033] SEQ ID NO.:32
- [1034] **MGYSDY**
- [1035] SEQ ID NO.:33
- [1036] **RSSQSLLHSNGNTYLE**
- [1037] SEQ ID NO.:34
- [1038] **KVSNRFS**
- [1039] SEQ ID NO.:35
- [1040] **FQGSHVPLT**
- [1041] SEQ ID NO.:36
- [1042] **GYTFTDNMYN**
- [1043] SEQ ID NO.:37
- [1044] **DINPYYGTTT**
- [1045] SEQ ID NO.:38
- [1046] **ARDDWFDY**
- [1047] SEQ ID NO.:39
- [1048] **KASQDIHNFLN**
- [1049] SEQ ID NO.:40
- [1050] **RANRLVD**
- [1051] SEQ ID NO.:41
- [1052] **LQYDEIPLT**
- [1053] SEQ ID NO.:42
- [1054] **GFSITSGYGWH**
- [1055] SEQ ID NO.:43
- [1056] **YINYDGHND**
- [1057] SEQ ID NO.:44
- [1058] **ASSYDGLFAY**

- [1059] SEQ ID NO.:45-3A4重链可变区核苷酸序列
CAGATCCAGTTGGTGCAATCTGGACCTGAGATGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTG
TAAGGCTTCTGGATACACATTCACCTGACGACTACATGAGCTGGGTGAAACAGAGCCATGGAAAGA
[1060] GCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTTACAACGGTGATACTAACTACAACCAGAAGTTCAAG
GGCAAGGCCATATTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGAC
ATCGGAAGACTCAGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGACCCGGGGGCTATGGACTACTGGGGTCAAG
GAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA
- [1061] SEQ ID NO.:46-3A4重链可变区多肽序列
QIQLVQSGPEMVKPGASVKMSCKASGYTFTDDYMSWVKQSHGKSLEWIGDINPYNGDTNYNQKFK
[1062] GKAILTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARDPGAMDYWGQGTSVTVSS
- [1063] SEQ ID NO.:47-3A4轻链可变区核苷酸序列
GATGTTGTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGGCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTC
TTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTCTACATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTTCAGA
[1064] AACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCCACACAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGAC
AGATTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGA
TCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGTTCCGCTCACGTTCCGGTGCTGGGACCAGGC
TGGAGCTGAAA
- [1065] SEQ ID NO.:48-3A4轻链可变区多肽序列
DVVMTQTPLSLAVSLGDQASISCRSSQSLLSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIHTVSNRFSGVDP
[1066] RFGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQGS HVPLTFGAGTRLELK
- [1067] SEQ ID NO.:49-3A4重链CDR1多肽序列
[1068] GYTFTDDYMS
- [1069] SEQ ID NO.:50-3A4重链CDR2多肽序列
[1070] DINPYNGDTNYNQKFKG
- [1071] SEQ ID NO.:51-3A4重链CDR3多肽序列
[1072] DPGAMDY
- [1073] SEQ ID NO.:52-3A4轻链CDR1多肽序列
[1074] RSSQSLLSNGNTYLE
- [1075] SEQ ID NO.:53-3A4轻链CDR2多肽序列
[1076] TVSNRFS
- [1077] SEQ ID NO.:54-3A4轻链CDR3多肽序列
[1078] FQGSHVPLT
- [1079] SEQ ID NO.:55
[1080] GTAAGCAGCGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
- [1081] SEQ ID NO.:56
[1082] GTAAGCGCTAGCCTAACACTCTCCCCTGTTGAAGC
- [1083] SEQ ID NO.:57
GCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC
CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATA
[1084] ACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTAC
AGCCTCAGCAGACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGA
AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
- [1085] SEQ ID NO.:58

- [1086] AVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
- [1087] SEQ ID NO.:59
- [1088] CTTGAGCCGGCGGATGGTCGAGGTGAGGTGTGGCAGGCTTGAGATCCAGCTGTTGGGGTGAGTAC
TCCCTCTCAAAGCGGGCATTACTTCTGCGCTAAGATTGTCAGTTTCCAAAAACGAGGAGGATTT
GATATTCACCTGGCCCGATCTGGCCATACACTTGAGTGACAATGACATCCACTTTGCCTTTCTCT
CCACAGGTGTCCACTCCCAGGTCCAAGTTTAAACGGATCTCTAGCGAATTCATGAACTTTCTGCT
GTCTTGGGTGCATTGGAGCCTTGCCTTGCTGCTCTACCTCCACCATGCCAAGTGGTCCCAGGCTT
GAGACGGAGCTTACAGCGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG
TTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGT

[1089]

ACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACA
GCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG
GGGAGAGTGTAGGGTACCGCGGCCGCTTCAATGAGATCCCCGACCTCGACCTCTGGCTAATA
AAGGAAATTTATTTTTCATTGCAATAGTGTGTGGAAATTTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGGACAT
ATGGGAGGGCAAATCATTTGGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGCCCCGCCGCCGGAC
GAACTAAACCTGACTACGGCATCTCTGCCCTTCTTCGCGGGGAGTGCATGTAATCCCTTCAGT
TGGTTGGTACAACCTTGCCAACCTGGGCCCTGTTCCACATGTGACACGGGGGGGGACCAACACAAA
GGGGTTCTCTGACTGTAGTTGACATCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACCTGAGTGGC
TTTCATCCTGGAGCAGACTTTGCAGTCTGTGGACTGCAACACAACATTGCCTTTATGTGTAACCTC
TTGGCTGAAGCTCTTACACCAATGCTGGGGGACATGTACCTCCCAGGGGCCAGGAAGACTACGG
GAGGCTACACCAACGTCAATCAGAGGGGCTGTGTAGCTACCGATAAGCGGACCCTCAAGAGGGC
ATTAGCAATAGTGTATAAGGCCCTTGTAAACCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTA
GTAGTATATACTATCCAGACTAACCCTAATTCAATAGCATATGTTACCAACGGGAAGCATATGC
TATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCTAAGGAACAGCGATATCTCCACCCCATGAGCTGTCA
CGGTTTTATTTACATGGGGTCAGGATTCCACGAGGGTAGTGAACCATTTTAGTCAACAAGGGCAGT
GGCTGAAGATCAAGGAGCGGGCAGTGAACCTCTCTGAATCTTCGCTGCTTCTTCATTCTCCTTC
GTTTAGCTAATAGAATAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAAGGTGTATGTGAGGTGCTCGAAAACAA
GGTTTCAGGTGACGCCCCCAGAATAAAATTTGGACGGGGGGTTTCAGTGGTGGCATTGTGCTATGA
CACCAATATAACCTCACAACCCCTTGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTCTGAA
TATCTTTAACAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAGCCGTAAAGACTGGATGTCCATCTCACAC
GAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGTGCAATATGATACTGGGGTTATTAAGATGTGT
CCCAGGCAGGGACCAAGACAGGTGAACCATGTTGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAAGAGA
GTGGACGCCGACAGCAGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTAACACCCCCGAAAATTAACGGGGCTC
CACGCCAATGGGGCCCATAAACAAAGACAAGTGGCCACTCTTTTTTTTGAATTTGTGGAGTGGGG
GCACGCGTCAGCCCCCACACGCCGCCCTGCGGTTTTGGACTGTAAAATAAGGGTGTAAATAACTTG
GCTGATTGTAACCCCGCTAACCACTGCGGTCAAACCACTTGCCACAAAACCACTAATGGCACCC
CGGGGAATACCTGCATAAGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGATCTGGAGG
ACAAATTACACACACTTGCCTGAGCGCCAAGCACAGGGTTGTTGGTCCCTCATATTCACGAGGT
CGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATGGGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCA
TATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGC
TATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCC
TAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATC
TGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAATAGAGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATAT
CTGGGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGC
ATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATG
CTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATC
CTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAAT
CTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTACGATGATAAGCTGTCAAACATGAGAATTAATCTTG
AAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTAAATGTGATGATAATAATGGTTCTT
AGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATA
CATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAG
GAAGAGTATGAGTATCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTC
CTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGA
GTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAAGC
TTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTGACGCCG
GGCAAGAGCAACTCGGTGCGCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTC
ACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGTGCCATAACCATGAG
TGATAACACTGCGGCCAATTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCCTTTTT
TGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATA
CCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAAC
TGCGCAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTG
CAGGACCACCTCTGCGCTCGGCCCTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGT

- GAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGT
TATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTG
CCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTGACACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTA
AAACTTCATTTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATAATCTCATGACCAAAAT
CCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTT
GAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTG
GTTTGTTCGCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCA
GATACCAAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCAC
CGCTTACATACCTCGCTCTGCTAATCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGT
CTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGGCTGAACGGGGGG
TTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGC
ATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCAGGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTC
GGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCTGTGCGG
GTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGA
AAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCTTGGCCTTTTTGCTGGCCTTTTTGCTCACATGTTCT
TTTCCTGCGTTATCCCTTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGC
TCGCCGCGAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATAC
GCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCAATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGAC
TGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGC
[1090] TTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAG
GAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTCTAGCTAGAGGTGACCAATTTCTCATGTTTGACA
GCTTATCATCGCAGATCCGGGCAACGTTGTTGCATTGCTGCAGGCGCAGAACTGGTAGGTATGGC
AGATCTATACATTGAATCAATATTGGCAATTAGCCATATTAGTCATTGGTTATATAGCATAAAATC
AATATTGGCTATTGGCCATTGCATACGTTGTATCTATATCATAATATGTACATTTATATTGGCTC
ATGTCCAATATGACCGCCATGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGG
GGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGTTACATAAATTACGGTAAATGGCCCCGCT
GGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCC
AATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTAC
ATCAAGTGTATCATATGCCAAGTCCGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGG
CATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCAT
CGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTTGGCAGTACACCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCAC
GGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGGCACCAAAATCAACGG
GACTTTCCAAAATGTCGTAATAACCCCGCCCCGTTGACGCAATGGGCGGTAGGCGGTGACGGTG
GGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTTAGTGAACCGTCAGATCCTCACTCTCTTCCGCATCGCTG
TCTGCGAGGGCCAGCTGTTGGGCTCGCGGTTGAGGACAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTACTCT
TGGATCGGAAACCCGTCGCGCTCCGAACGGTACTCCGCCACCGAGGGACCTGAGCGAGTCCGCAT
CGACCGGATCGGAAAACCTCTCGAGAAAGGCGTCTAACCAGTCACAGTCGCAAGGTAGGCTGAGC
ACCGTGCGGGGCGGCAGCGGTGGCGGTGCGGGTGTGTTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTA
ATTAAAGTAGGCGGT
- [1091] SEQ ID NO.:60
- [1092] **ATGCCAAGTGGTCCCAGGCTGACATTGTGATGACCCAGTCTCC**
- [1093] SEQ ID NO.:61
- [1094] **ATGCCAAGTGGTCCCAGGCTGATGTTTTGATGACCCAAACTCC**
- [1095] SEQ ID NO.:62
- [1096] **ATGCCAAGTGGTCCCAGGCTGACATCGTTATGTCTCAGTCTCC**
- [1097] SEQ ID NO.:63
- [1098] **GGGAAGATGAAGACAGATGGTGCAGCCACAGC**
- [1099] SEQ ID NO.:64
- [1100] **GTAAGCGCTAGCGCCTCAACGAAGGGCCCATCTGTCTTTCCCCTGGCCCC**
- [1101] SEQ ID NO.:65
- [1102] **GTAAGCGAATTCACAAGATTTGGGCTCAACTTTCTTG**
- [1103] SEQ ID NO.:66

- [1104] GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCAGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAG
GCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA
CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT
- [1105] SEQ ID NO.:67
- [1106] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
- [1107] SEQ ID NO.:68
- [1108] CTTGAGCCGGCGGATGGTCGAGGTGAGGTGTGGCAGGCTTGAGATCCAGCTGTTGGGGTGAGTAC
TCCCTCTCAAAGCGGGCATTACTTCTGCGCTAAGATTGTCAGTTTCCAAAAACGAGGAGGATTT
GATATTACCTGGCCCGATCTGGCCATACACTTGAGTGACAATGACATCCACTTTGCCTTTCTCT
CCACAGGTGTCCACTCCCAGGTCCAAGTTTGCCGCCACCATGGAGACAGACACACTCCTGCTATG
GGTACTGCTGCTCTGGGTTCAGGTTCCACTGGCGGAGACGGAGCTTACGGGCCCATCTGTCTTT
CCCCTGGCCCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA
CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCT
TCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA
GAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAATTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCC
TGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA
CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
ACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCTTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTACGCC
TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG
CCGGAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG
CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG
AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGGAAATGATCCCCGAC
CTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTTCATTGCAATAGTGTGTGGAATTTTTTGTGTC
TCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATTTGGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCT
AGAGCCCCGCCGCGGACGAACATAACCTGACTACGGCATCTCTGCCCCCTTCTCGCGGGGCAGT
GCATGTAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACCTGCCAAGTGAACCCTAAACGGGTAGCATATGCT
TCCCGGGTAGTAGTATATACTATCCAGACTAACCTAATTCAATAGCATATGTTACCCAACGGGA
AGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCTAAGGAACAGCGATGTAGGTGGGCGGGC
CAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGATCTGGAGGACAAATTACACACACTTGCGCCTGAGCGCCAA
GCACAGGGTTGTTGGTCTCATATTCACGAGGTGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATG
GGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATA
GGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTA
TCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTA
ATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAATAGA
GATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGAT
AGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCAT
AGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCT
ATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCT

- AATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCACGA
TGATAAGCTGTCAAACATGAGAATTAATTCCTTGAAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCATTTT
TATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTG
CGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATA
ACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCG
CCCTTATTCCCTTTTTTGGCGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAA
GTAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGG
TAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAAGCTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGC
TATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGGCATACACTAT
TCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGT
AAGAGAATTATGCAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAA
CGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTT
GATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGC
AGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACCTATTAACGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAAC
AATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCCTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCT
GGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACT
GGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGG
ATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACCTGTCAGAC
CAAGTTTACTCATATATACCTTTAGATTGATTTAAAACCTTCATTTTTTAATTTAAAGGATCTAGGT
GAAGATCCTTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGT
CAGACCCCGTAGAAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGC
TTGCAAAACAAAAAACACCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCT
TTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGT
AGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTA
CCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCAGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACC
GGATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGA
CCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGA
AAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGG
GGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTT
TGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTC
CTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCTGATTCTGTGGATAA
CCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACGCCAAGCAGCCGAGCGCAGCGAGT
CAGTGAGCGAGGAAGCGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAATATGACCGCCATGTTGACATTGA
TTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTT
CCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCATTTGA
CGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTG
GAGTATTTACGGTAAACTGCCACTTGGCAGCTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTCCGCCCTT
TATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTTATGCCAGTACATGACCTTACGGGACT
TTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTTGGCAG
TACACCAATGGGCGTGATAGCGTTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTTGACGT
CAATGGGAGTTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTGCTAATAACCCCGCCC
CGTTGACGCAATGGGCGGTAGGCGGTGACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTTAGTG
AACCGTCAGATCCTCACTCTCTTCCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGTTGGGCTCGCGGTT
GAGGACAACTCTTCGCGGTCTTTCAGTACTCTTGGATCGGAAACCCGTCGGCCTCCGAACGGT
ACTCCGCCACCGAGGGACCTGAGCGAGTCCGCATCGACCGGATCGGAAAACCTCTCGAGAAAGGC
GTCTAACCAGTCACAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGCAGCGGGTGGCGGTGCGG
GGTTGTTTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTAAAGTAGGCGGT
- [1109] AGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTA
CCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCAGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACC
GGATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGA
CCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGA
AAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGG
GGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTT
TGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTC
CTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCTGATTCTGTGGATAA
CCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACGCCAAGCAGCCGAGCGCAGCGAGT
CAGTGAGCGAGGAAGCGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAATATGACCGCCATGTTGACATTGA
TTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTT
CCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCATTTGA
CGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTG
GAGTATTTACGGTAAACTGCCACTTGGCAGCTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTCCGCCCTT
TATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTTATGCCAGTACATGACCTTACGGGACT
TTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTTGGCAG
TACACCAATGGGCGTGATAGCGTTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTTGACGT
CAATGGGAGTTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTGCTAATAACCCCGCCC
CGTTGACGCAATGGGCGGTAGGCGGTGACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTTAGTG
AACCGTCAGATCCTCACTCTCTTCCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGTTGGGCTCGCGGTT
GAGGACAACTCTTCGCGGTCTTTCAGTACTCTTGGATCGGAAACCCGTCGGCCTCCGAACGGT
ACTCCGCCACCGAGGGACCTGAGCGAGTCCGCATCGACCGGATCGGAAAACCTCTCGAGAAAGGC
GTCTAACCAGTCACAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGCAGCGGGTGGCGGTGCGG
GGTTGTTTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTAAAGTAGGCGGT
- [1110] SEQ ID NO.:69
- [1111] GGGTTCCAGGTTCCACTGGCGAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGT
- [1112] SEQ ID NO.:70
- [1113] GGGTTCCAGGTTCCACTGGCGAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGG
- [1114] SEQ ID NO.:71
- [1115] GGGGCCAGGGGAAAGACAGATGGGCCCTTCGTTGAGGC
- [1116] SEQ ID NO.:89:CDRL1的示例性实施例

- [1117] **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**
- [1118] SEQ ID NO.:90:CDRL1的示例性实施例
- [1119] **K-A-S-Q-D-I-H-N/T-Y/F-L-N**
- [1120] SEQ ID NO.:91:CDRL2的示例性实施例
- [1121] **F-A-S-T-R-E-S**
- [1122] SEQ ID NO.:92:CDRL2的示例性实施例
- [1123] **L-V-S-K-L-D-S**
- [1124] SEQ ID NO.:93:CDRL2的示例性实施例
- [1125] **R-A-N-R-L-V-D**
- [1126] SEQ ID NO.:94:CDRL3的示例性实施例
- [1127] **Q-Q-H-Y-S-T-P-L-T**
- [1128] SEQ ID NO.:95:CDRL3的示例性实施例
- [1129] **W/L-Q-Y/G-D/T-A/E/H-F-P-R-T**
- [1130] SEQ ID NO.:96:CDRH1 1的示例性实施例
- [1131] **G-Y-T/I-F-T-D/E-Y-E/N-M/I/V-H**
- [1132] SEQ ID NO.:97:CDRH1的示例性实施例
- [1133] **G-F-T/S-I-T-S-G-Y-G-W-H**
- [1134] SEQ ID NO.:98:CDRH2的示例性实施例
- [1135] **V/N/G-I/L-D-P-E/A/G-T/Y-G-X-T-A**
- [1136] SEQ ID NO.:99:CDRH2的示例性实施例
- [1137] **Y-I-N/S-F/Y-N/D-G**
- [1138] SEQ ID NO.:100:CDRH3的示例性实施例
- [1139] **M-G-Y-S/A-D-Y**
- [1140] SEQ ID NO.:101:CDRH3的示例性实施例
- [1141] **A-S-S-Y-D-G-F-L-A-Y**
- [1142] SEQ ID NO.:102:CDRH3 3的示例性实施例
- [1143] **A-R/W-W/F-G-L-R-Q/N**
- [1144] SEQ ID NO.103-3A2轻链可变区
- [1145] **DAVMTQIPLTLSVTIGQPASLSCKSSQSLLHSDGKTYLNWLLQRPQGQSPKRLISLVSKLDSGVPD**
RFTGSGSGTDFTLTKISRVEAEDLGLYYCWQGTHFPRTFAGGTNLEIK
- [1146] SEQ ID NO.104-3F6轻链可变区
- [1147] **SIVMTQTPLTLSVTIGQPASITCKSSQSLLYSDGKTYLNWLLQRPQGQSPKRLISLVSKLDSGVPD**
GFTGSGSGTDFTLTKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGGTKLEIK
- [1148] SEQ ID NO.105-3E8轻链可变区
- [1149] **DAVMTQIPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLHSDGKTYLNWLLQRPQGQSPKRLIYLVSKLDSGVPD**
RFTGSGSGTDFTLTKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGGTKLEIK
- [1150] SEQ ID NO.106-3E10轻链可变区
- [1151] **DIVMTQAAPSVPTPGESVVISCRSSKSLHNSGNTYLYWFLQRPQGQSPQLLIYRMSNLASGVPD**
RFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPTYFGGGTKLEIK

- [1152] SEQ ID NO.107-3A9轻链可变区
- [1153] DIVMTQSPSSLAMSLGQKVTMSCKSSQSLLNSNNQLNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRKSGVP
DRFIGSGSGTDFTLTITSVQAEDLADYFCQQHFNTPLTFGAGTKLELK
- [1154] SEQ ID NO.108-3B1轻链可变区
- [1155] DIVMTQSPSSLAISVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVFFASTRESGVP
DRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSIPLTFGAGTKLELK
- [1156] SEQ ID NO.109-3G5轻链可变区
- [1157] DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVFFASTRESGVP
DRFIGSGSGTDFTLTITSVQAEDLADYFCQQHYSIPLTFGSGTKLELK
- [1158] SEQ ID NO.110-3B2轻链可变区
- [1159] DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRESGVP
DRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSIPLTFGAGTKLELK
- [1160] SEQ ID NO.111-3B8轻链可变区
- [1161] DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRESGVP
DRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLELK
- [1162] SEQ ID NO.112-3G8轻链可变区
- [1163] DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRESGVP
DRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLELK
- [1164] SEQ ID NO.113-3F7轻链可变区
- [1165] DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYFASTRESGVP
DRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLELK
- [1166] SEQ ID NO.114-3E9轻链可变区
- [1167] DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRESGVP
DRFIGSGSGTEFTLTITSVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLELK
- [1168] SEQ ID NO.115-3C3轻链可变区
- [1169] DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFGSTRESGVP
DRFIGSGSGTDFTLTISGVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLELK
- [1170] SEQ ID NO.116-3E12轻链可变区
- [1171] DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMCKSSQSLLNRSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRESGVP
DRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSIPLTFGAGTKLELK
- [1172] SEQ ID NO.117-4A2轻链可变区
- [1173] DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMCKSSQSLLNNSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLLYFASTRESGVP
DRFIGSGSGTYFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLDLK
- [1174] SEQ ID NO.118-3F10轻链可变区
- [1175] DIVMTQSPSSLTMSVGQKVTMSCKSSQSLLNTSNQLNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTTESGVP
DRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLELK
- [1176] SEQ ID NO.119-3F4轻链可变区
- [1177] DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNTSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRASGVP
DRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLELK
- [1178] SEQ ID NO.120-3B11轻链可变区
- [1179] DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRESGVP
DRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLELK
- [1180] SEQ ID NO.121-3G12轻链可变区

- [1181] DIVMTQSPKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPPELLIYWTSTRHTGVPDRFSGS
GSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSIPLTFGAGTKLELR
- [1182] SEQ ID NO.122-3D1轻链可变区
- [1183] DIKMTQSPSSMYASLGERTITCKASQDIHTYLNWFQQKPGKSPETLIYRANRLVDGVPSRFSGS
GSGQDYSLTISSEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELK
- [1184] SEQ ID NO.123-3C2轻链可变区
- [1185] DIQMTQSPSSMYASLGERTLTCKASQDIHNYLNWFQQKPGKSPKTLIHRANRLVAGVPSRFSGS
GSGQDYSLTISSEYEDLGIYYCLQYDAFPLTFGAGTKLELK
- [1186] SEQ ID NO.124-3E6轻链可变区
- [1187] DIQMTQSPSSMYASLGERTLTCKASQDIHNYLNWFQQKPGKSPKTLIHRANRLVAGVPSRFSGS
GSGQDYSLTISSEYEDLGIYYCLQYDAFPLTFGAGTKLELK
- [1188] SEQ ID NO.125-3H3轻链可变区
- [1189] DIVMSQSPSSMYASLGERTITCKASQDIHRFLNWFQQKPGKSPKTLIFHANRLVDGVPSRFSGS
GSGLDYSLTISSEYEDMGIYFCLQYDAFPLTFGAGTKLELK
- [1190] SEQ ID NO.126-3A2重链可变区
- [1191] HEIQLQQSGPELVKPGASVKMSCKTSGYTFSTDYNMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDVTEYNEKF
KGRATLTSDKSSSTAYMDLSSLTSDSAVYFCAWFGLRQWGQGTTLTVST
- [1192] SEQ ID NO.127-3F6重链可变区
- [1193] HEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFTEYNIHWVKQKPGQGPWIGNINPYNDVTEYNEKF
KGKATLTSDKASSTAYMDLSSLTSEDSAVYYCARWGLRNWGQGTTLTVSA
- [1194] SEQ ID NO.128-3E8重链可变区
- [1195] HEVQLQQSVPELVKPGASVKMSCKTSGYTFTEYNMHWVKQKPGQGPWIGNINPYNNVTEYNEKF
KGKATLTSDKSSSTAYLDLSSLTSEDSAVYYCARWGLRNWGQGTTLTVSA
- [1196] SEQ ID NO.129-3A9重链可变区
- [1197] HQVQVQQPGAELVRPGASVTLSCASGYIFTDYEVHWVRQRPVHGLEWIGVIDPETGDTAYNQKF
KGKATLTADKSSSTAYMELSSLTAEADSAVYYCIGYADYWGQGTTLTVSS
- [1198] SEQ ID NO.130-3B1重链可变区
- [1199] HQVQLQQPGAELVRPGASVTLSCASGYTFTDYEIHWVKQTPVHGLEWIGVIDPETGGTAYNQKF
KGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCMGYSDYWGQGTTLTVSS
- [1200] SEQ ID NO.131-3B2重链可变区
- [1201] HEVQLQQSGAELVRPGASVTLSCASGYTFTDYEIHWVKQTPVHGLEWIGVIDPETGATAYNQKF
KGKATLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCMGYSDYWGQGTTLTVSS
- [1202] SEQ ID NO.132-3F4重链可变区
- [1203] HEVQLQQSGAELVRPGASVTLSCASGYTFTDYEIHWVKQTPVHGLEWIGVIDPETGSTAYNQKF
KGKATLTADKASSTAYMELSSLTSEDSAVYYCMGYSDYWGQGTTLTVSS
- [1204] SEQ ID NO.133-3E9重链可变区
- [1205] HEVQLQQSGAELVRPGASATLSCASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLEWIGVIDPETGSTAYNQKF
KGKATLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCMGYADYWGQGTTLTVSS
- [1206] SEQ ID NO.134-3B8重链可变区
- [1207] HEVQLQQSGAELVRPGASVTLSCASGYTFTDYEIHWVKQTPVHGLEWIGVIDPETGDTAYNQNF
TGKATLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCMGYADYWGQGTTLTVSS
- [1208] SEQ ID NO.135-3G8重链可变区

- [1209] HQVQLKQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEIVHWKQTPVHGLEWIGVIDPATGDTAYNQKF
KGKATLTADKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCMGYSDYWGQGTTTLTVSS
- [1210] SEQ ID NO.136-3F7重链可变区
- [1211] HQAYLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEIHWKQTPVHGLEWIGVIDPETGDTAYNQKF
KDKATLTADKASSTAYMELSSLTSEDSAVYYCMGYSDYWGQGTTTLTVSS
- [1212] SEQ ID NO.137-3E12重链可变区
- [1213] HQVQLQQSEAELVKPGASVKLSCKASGYTFTDYEIHWKQTPVHGLEWIGVIDPETGDTAYNQKF
KGKATLTADKSSSTAYMELSRSLTSEDSAVYYCMGHSYDYWGQGTTTLTVSS
- [1214] SEQ ID NO.138-3G12重链可变区
- [1215] HEVQLQQSVAELVRPGASVTVSCKASGYIFTDYEIHWKQTPAHGLEWIGVIDPETGNTAFNQKF
KGKATLTADISSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCMGYSDYWGQGTTTLTVSS
- [1216] SEQ ID NO.139-3F10重链可变区
- [1217] HEVQLQQSVAELVRPGAPVTLSCKASGYTFTDYEIVHWKQTPVHGLEWIGVIDPETGATAYNQKF
KGKATLTADKSSSAAYMELSRSLTSEDSAVYYCMSYSDYWGQGTTTLTVSS
- [1218] SEQ ID NO.140-3C3重链可变区
- [1219] HEVQLQQSVAEVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEIHWKQTPVHGLEWIGVIDPETGVTAYNQRF
RDKATLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYFCMGYSDYWGQGTTTLTVSS
- [1220] SEQ ID NO.141-3G5重链可变区
- [1221] HQVQLQQPGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEIHWKQTPVHGLEWIGVLDPGTGRTAYNQKF
KDKATLSADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCMSYSDYWGPGTTTLTVSS
- [1222] SEQ ID NO.142-3B11重链可变区
- [1223] HEVQLQQSVAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEIMHWKQTPVRGLEWIGVIDPATGDTAYNQKF
KGKATLTADKSSSAAFMELSSLTSEDSAVYYCMGYSDYWGQGTTTLTVSS
- [1224] SEQ ID NO.143-3E6重链可变区
- [1225] HQVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEIMHWKQTPVHGLEWIGGIDPETGDTVYNQKF
KGKATLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCISYAMDYWGQGTSTVTVSS
- [1226] SEQ ID NO.144-4A2重链可变区
- [1227] HQVKLQQSGTELVRPGASVTLSCKASGYKFTDYEIMHWKQTPVHGLEWIGGIDPETGGTAYNQKF
KGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCISYAMDYWGQGTSTVTVSS
- [1228] SEQ ID NO.145-3E10重链可变区
- [1229] HEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGDTFTDYIMNWVKQSHGKSLEWIGDINPNYGGITYNQKF
KGKATLTVDTSSTAYMELRGLTSEDSAVYYCQAYYRNSDYWGQGTTTLTVSS
- [1230] SEQ ID NO.146-3D1重链可变区
- [1231] HEVQLQESGPD LVKPSQSLSLTCTVTGFSITSGYGWHWIRQFPQDKLEWMGYISFNGDYNPNPSL
KSRISITRDTSKNQFFLQLSSVTTEDTATYYCASSYDGLFAYWGQGTPLTVSA
- [1232] SEQ ID NO.147-3C2重链可变区
- [1233] HDVQLQESGPD LVKPSQSLSLTCTVTGFSITSGYGWHWIRQFPQGNKLEWMGYISFNGDSNPNPSL
KSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTSEDATATYYCASSYDGLFAYWGQGPLTVSA
- [1234] A
- [1235] SEQ ID NO.:148
- [1236] KSSQSLLHSDGKTYLN
- [1237] SEQ ID NO.:149
- [1238] LVSKLDS

- [1239] SEQ ID NO.:150
- [1240] **WQGTHFPRT**
- [1241] SEQ ID NO.:151
- [1242] **GYTFTD YNMH**
- [1243] SEQ ID NO.:152
- [1244] **YINPYNDVTE**
- [1245] SEQ ID NO.:153
- [1246] **AWFGL RQ**
- [1247] SEQ ID NO.:154
- [1248] **RSSKSLLSNGN TYLY**
- [1249] SEQ ID NO.:155
- [1250] **RMSNLAS**
- [1251] SEQ ID NO.:156
- [1252] **MQHLEYPYT**
- [1253] SEQ ID NO.:157
- [1254] **GDFTFD YYMN**
- [1255] SEQ ID NO.:158
- [1256] **DINPNYGGIT**
- [1257] SEQ ID NO.:159
- [1258] **QAYYRNS DY**
- [1259] SEQ ID NO.:160
- [1260] **KASQDVGTA**
- [1261] SEQ ID NO.:161
- [1262] **WTSTRHT**
- [1263] SEQ ID NO.:162
- [1264] **QQHYSIPLT**
- [1265] SEQ ID NO.:163
- [1266] **GYIFTDYEIH**
- [1267] SEQ ID NO.:164
- [1268] **VIDPETGNTA**
- [1269] SEQ ID NO.:165
- [1270] **MGYSDY**
- [1271] SEQ ID NO.:166
- [1272] **MVLQTQVFISLLWISGAYGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSNFQKNFLAWYQQK
PGQPPKLLIYFASTRESSVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYSTPLTFGQGTKL
EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**
- [1273] SEQ ID NO.:167

- [1274] MDWTWRILFLVAAATGTHAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTDYEIHWVRQAPGQGLE
WMGVIDPETGNTAFNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLTSEDVAVYYCMGYSDYWGQGTLLTVV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKS
LSLSPGK
- [1275] SEQ ID N:168
- [1276] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSNFQKNFLAWYQQKPGQPPKLLIYFASTRESSVP
DRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQAEDVAVYYCQQHYSTPLTFGQGTKLEIK
- [1277] SEQ ID NO.:169
- [1278] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVDPETGNTAFNQKFK
GRVTITADTSTSTAYMELSSLTSEDVAVYYCMGYSDYWGQGTLLTVVSS
- [1279] SEQ ID NO.:170
- [1280] MVLQTQVFISLLWISGAYGDIVMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDIHNFLNWFQQKPGKAPK
TLIFRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDYTLTITSSSLQPEDFATYSCLQYDEIPLTFGQGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
- [1281] SEQ ID NO.:171
- [1282] MDWTWRILFLVAAATGTHAEVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSITSGYGWHWIRQHPGKGL
EWIGYINYDGHNDYNPSLKSRTVISQDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASSYDGLFAYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHY
TQKSLSLSPGK
- [1283] SEQ ID No.:172
- [1284] DIVMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDIHNFLNWFQQKPGKAPKTLIFRANRLVDGVPSRFSGS
GSGTDYTLTITSSSLQPEDFATYSCLQYDEIPLTFGQGTKLEIK
- [1285] SEQ ID NO.:173
- [1286] EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSITSGYGWHWIRQHPGKGLEWIGYINYDGHNDYNPSLK
SRVTISQDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASSYDGLFAYWGQGTLLTVS
- [1287] SEQ ID NO.:186 (3A4变体轻链可变区共有序列1)
- [1288] DXVMTQTPLSLXVXXGXXASISCRSSQSLLHSNGNTYLEWYLQKPGQSPXLLIHTVSNRFSGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDXGVYYCFQGSHVPLTFGXGTXLEXK
- [1289] 其中由X标识的氨基酸中的至少一个是与SEQ ID NO.:48中所阐明的多肽中的一
种相对应的氨基酸相比的一个氨基酸置换(保守性或非保守性)。氨基酸置换可以是例如保
守性的。
- [1290] SEQ ID NO.:187 (3A4变体轻链可变区共有序列2)
- [1291] DX_{a1}VMTQTPLSLX_{a2}VX_{a3}X_{a4}GX_{a5}X_{a6}ASISCRSSQSLLHSNGNTYLEWYLQKPGQSPX_{a7}LLIHTVS
NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDX_{a8}GVYYCFQGSHVPLTFGX_{a9}GTX_{a10}LEX_{a11}K
- [1292] 其中X_{a1}可以是一种疏水性氨基酸;
- [1293] 其中X_{a2}可以是A或P;
- [1294] 其中X_{a3}可以是中性亲水性氨基酸;

- [1295] 其中X_{a4}可以是L或P;
- [1296] 其中X_{a5}可以是一种酸性氨基酸;
- [1297] 其中X_{a6}可以是Q或P;
- [1298] 其中X_{a7}可以是一种碱性氨基酸;
- [1299] 其中X_{a8}可以是一种疏水性氨基酸;
- [1300] 其中X_{a9}可以是A或Q;
- [1301] 其中X_{a10}可以是一种碱性氨基酸;或
- [1302] 其中X_{a11}可以是一种疏水性氨基酸,
- [1303] 其中由X标识的氨基酸中的至少一个是与SEQ ID NO.:48中所阐明的多肽中的一种相对应的氨基酸相比的一个氨基酸置换(保守性或非保守性)。
- [1304] SEQ ID NO.:188 (3A4变体轻链可变区共有序列3)
- [1305] **DX_{A1}VMTQTPLSLX_{A2}VX_{A3}X_{A4}GX_{A5}X_{A6}ASISCRSSQSLLHSNGNTYLEWYLQKPGQSPX_{A7}LLIHTV
SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDX_{A8}GVYYCFQGSHVPLTFGX_{A9}GTX_{A10}LEX_{A11}K**
- [1306] 其中X_{A1}可以是V或I
- [1307] 其中X_{A2}可以是A或P
- [1308] 其中X_{A3}可以是S或T
- [1309] 其中X_{A4}可以是L或P
- [1310] 其中X_{A5}可以是D或E
- [1311] 其中X_{A6}可以是Q或P
- [1312] 其中X_{A7}可以是K或Q
- [1313] 其中X_{A8}可以是L或V
- [1314] 其中X_{A9}可以是A或Q
- [1315] 其中X_{A10}可以是R或K或
- [1316] 其中X_{A11}可以是L或I,
- [1317] 其中由X标识的氨基酸中的至少一个是与SEQ ID NO.:48中所阐明的多肽中的一种相对应的氨基酸相比的一个氨基酸置换(保守性或非保守性)。
- [1318] SEQ ID NO.:189 (3A4变体1轻链可变区:Lvh1)
- [1319] **DIVMTQTPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYTVSNRFSGVPD
RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPLTFGQGTKLEIK**
- [1320] SEQ ID NO.:190 (3A4变体2轻链可变区:Lvh2)
- [1321] **DVMTQTPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYTVSNRFSGVPD
RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPLTFGQGTKLEIK**
- [1322] SEQ ID NO.:191 (3A4变体重链可变区共有序列1)
- [1323] **QXQLVQSGXEXXKPGASVKXSCKASGYTFTDDYMSWVXQXXGXXLEWXGDIINPYNGDTNYNQ
KFKGXXXXTXDXSXSTAYMXLXSLXSEDXAVYYCARDPGAMDYWGQGTXTVTVSS**
- [1324] 其中由X标识的氨基酸中的至少一个是与SEQ ID NO.:46中所阐明的多肽中的一种相对应的氨基酸相比的一个氨基酸置换(保守性或非保守性)。氨基酸置换可以是例如保守性的。
- [1325] SEQ ID NO.:192 (3A4变体重链可变区共有序列2)

QX_{b1}QLVQSGX_{b2}EX_{b3}X_{b4}KPGASVKX_{b5}SCKASGYTFTDDYMSWVX_{b6}QX_{b7}X_{b8}GX_{b9}X_{b10}LEWX_{b11}G
[1326] DINPYNGDTNYNQKFKGX_{b12}X_{b13}X_{b14}X_{b15}TX_{b16}DX_{b17}SX_{b18}STAYMX_{b19}LX_{b20}SLX_{b21}SEDX_{b22}AVYY
CARDPGAMDYWGQGTXX_{b23}VTVSS

[1327] 其中X_{b1}可以是一种疏水性氨基酸；

[1328] 其中X_{b2}可以是P或A；

[1329] 其中X_{b3}可以是一种疏水性氨基酸；

[1330] 其中X_{b4}可以是V或K；

[1331] 其中X_{b5}可以是一种疏水性氨基酸；

[1332] 其中X_{b6}可以是一种碱性氨基酸；

[1333] 其中X_{b7}可以是S或A；

[1334] 其中X_{b8}可以是H或P；

[1335] 其中X_{b9}可以是一种碱性氨基酸；

[1336] 其中X_{b10}可以是S或G；

[1337] 其中X_{b11}可以是一种疏水性氨基酸；

[1338] 其中X_{b12}可以是一种碱性氨基酸；

[1339] 其中X_{b13}可以是一种疏水性氨基酸；

[1340] 其中X_{b14}可以是I或T；

[1341] 其中X_{b15}可以是一种疏水性氨基酸；

[1342] 其中X_{b16}可以是一种疏水性氨基酸；

[1343] 其中X_{b17}可以是K或T；

[1344] 其中X_{b18}可以是一种中性亲水性氨基酸；

[1345] 其中X_{b19}可以是Q或E；

[1346] 其中X_{b20}可以是N或S；

[1347] 其中X_{b21}可以是T或R；

[1348] 其中X_{b22}可以是一种中性亲水性氨基酸；或

[1349] 其中X_{b23}可以是S或L，

[1350] 其中由X标识的氨基酸中的至少一个是与SEQ ID NO.:46中所阐明的多肽中的一种相对应的氨基酸相比的一个氨基酸置换(保守性或非保守性)。

[1351] SEQ ID NO.:193 (3A4变体重链可变区共有序列3)

QX_{B1}QLVQSGX_{B2}EX_{B3}X_{B4}KPGASVKX_{B5}SCKASGYTFTDDYMSWVX_{B6}QX_{B7}X_{B8}GX_{B9}X_{B10}LEWX_{B11}
[1352] GDINPYNGDTNYNQKFKGX_{B12}X_{B13}X_{B14}X_{B15}TX_{B16}DX_{B17}SX_{B18}STAYMX_{B19}LX_{B20}SLX_{B21}SEDX_{B22}AV
YYCARDPGAMDYWGQGTXX_{B23}VTVSS

[1353] 其中X_{B1}可以是I或V；

[1354] 其中X_{B2}可以是P或A；

[1355] 其中X_{B3}可以是M或V；

[1356] 其中X_{B4}可以是V或K；

[1357] 其中X_{B5}可以是M或V；

[1358] 其中X_{B6}可以是K或R；

[1359] 其中X_{B7}可以是S或A；

- [1360] 其中X_{B8}可以是H或P;
- [1361] 其中X_{B9}可以是K或Q;
- [1362] 其中X_{B10}可以是S或G;
- [1363] 其中X_{B11}可以是I或M;
- [1364] 其中X_{B12}可以是K或R;
- [1365] 其中X_{B13}可以是A或V;
- [1366] 其中X_{B14}可以是I或T;
- [1367] 其中X_{B15}可以是L或I;
- [1368] 其中X_{B16}可以是V或A;
- [1369] 其中X_{B17}可以是K或T;
- [1370] 其中X_{B18}可以是S或T;
- [1371] 其中X_{B19}可以是Q或E;
- [1372] 其中X_{B20}可以是N或S;
- [1373] 其中X_{B21}可以是T或R;
- [1374] 其中X_{B22}可以是S或T;或
- [1375] 其中X_{B23}可以是S或L,
- [1376] 其中由X标识的氨基酸中的至少一个是与SEQ ID NO.:46中所阐明的多肽中的一种相对应的氨基酸相比的一个氨基酸置换(保守性或非保守性)。
- [1377] SEQ ID NO.:194 (3A4变体1重链可变区:Hvh1)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDDYMSWVRQAPGQGLEWMGDINPYNGDTNYN
- [1378] **QKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDPGAMDYWGQGTLVTVSS**
- [1379] SEQ ID NO.:195 (3A4变体2重链可变区:Hvh2)
QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDDYMSWVRQAPGQGLEWMGDINPYNGDTNYNQ
- [1380] **KFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDPGAMDYWGQGTLVTVSS**
- [1381] SEQ ID NO.:196 (3A4变体3重链可变区:Hvh3)
QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDDYMSWVRQAPGQGLEWIGDINPYNGDTNYNQK
- [1382] **FKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDPGAMDYWGQGTLVTVSS**
- [1383] SEQ ID NO.:197 (3A4变体4重链可变区:Hvh4)
QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDDYMSWVKQAPGQGLEWIGDINPYNGDTNYNQK
- [1384] **FKGKATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDPGAMDYWGQGTLVTVSS**
- [1385] SEQ ID NO:198 3A4鼠轻(κ)链
DVVMQTPLSLAVSLGDQASISCRSSQSLLHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIHTVSNRFGVP
- [1386] **DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPLTFGAGTRLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQ**
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK
HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
- [1387] SEQ ID NO:199 3A4人源化轻(κ)链变体1;Lh1

- [1388] DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYTVSNRFSGVDP
RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK
HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
- [1389] SEQ ID NO:200 3A4人源化轻(κ)链变体2;Lh2
DVVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYTVSNRFSGVDP
RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
- [1390] KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK
HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
- [1391] SEQ ID NO:201 3A4鼠重(IgG1)链
QIQLVQSGPEMVKPGASVKMSCKASGYTFTDDYMSWVKQSHGKSLEWIGDINPYNGDTNYNQ
KFKGKAILTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARDPGAMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVF
PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
- [1392] SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K
- [1393] SEQ ID NO:202 3A4人源化重(IgG1)链变体1;Hh1
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDDYMSWVRQAPGQGLEWMGDINPYNGDTNYN
QKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGAMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVF
PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
- [1394] SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K
- [1395] SEQ ID NO:203 3A4人源化重(IgG1)链变体2;Hh2
QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDDYMSWVRQAPGQGLEWMGDINPYNGDTNYNQ
KFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGAMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFP
LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
- [1396] SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [1397] SEQ ID NO:204 3A4人源化重(IgG1)链变体3;Hh3

- QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDDYMSWVRQAPGQGLEWIGDINPYNGDTNYNQK
FKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFP
LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
[1398] SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [1399] SEQ ID NO:205 3A4人源化重(Igg1)链变体4:Hh4
QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDDYMSWVKQAPGQGLEWIGDINPYNGDTNYNQK
FKGKATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFP
LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
[1400] SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [1401] SEQ ID NO:206
- [1402] ATACCCAAGCTTGCCACCATGGAGACAGACACAC
- [1403] SEQ ID NO:207
- [1404] ATACCCAAGCTTCATTTCCCGGGAGACAGGGAG
- [1405] SEQ ID NO:208
- [1406] ATACCCAAGCTTGGGCCACCATGAACTTTCTGCTGTCTTGG
- [1407] SEQ ID NO:209
- [1408] ATACCCAAGCTTCTAACACTCTCCCCTGTTGAAG
- [1409] SEQ ID NO:210 pK-CR5

[1410]

CTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAATTCGCGTTAAATTTTGTAAATCAGCTCATTTT
TTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGG
TTGAGTGTGTTCCAGTTTGGAAACAAGAGTCCACTATTAAGAAGCTGGACTCCAACGTCAA
AGGGCGAAAAACCGTCTATCAGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCTAATCAAGT
TTTTTGGGGTCGAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCCCGATTTA
GAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAAAGCGAAAGGA
GCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTACGCTGCGCGTAACCACCACACCCGCC
GCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTCCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGG
AAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTG
CAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGTAAAACGACGGC
CAGTGAGCGCGCGTAATACGACTCACTATAGGGCGAATTGGAGCTCCACCGCGGTGGCGG
CCGCTCTAGAACTAGTGGATCCACATCGGCGCGCCAAATGATTTGCCCTCCCATATGTCCTT
CCGAGTGAGAGACACAAAAATTCCAACACACTATTGCAATGAAAATAAATTTCTTTATTAG
CCAGAGGTCGAGATTTAAATAAGCTTGCTAGCAGATCTTTGGACCTGGGAGTGGACACCTGT
GGAGAGAAAGGCAAAGTGGATGTCATTGTCACTCAAGTGTATGGCCAGATCGGGCCAGGTG
AATATCAAATCCTCCTCGTTTTTGGAAACTGACAATCTTAGCGCAGAAGTAATGCCCGCTTTT
GAGAGGGAGTACTACCCCAACAGCTGGATCTCAAGCCTGCCACACCTCACCTCGACCATC
CGCCGTCTCAAGACCGCCTACTTTAATTACATCATCAGCAGCACCTCCGCCAGAAACAACCC
CGACCGCCACCCGCTGCCGCCCCGCCACGGTGCTCAGCCTACCTTGCGACTGTGACTGGTT
AGACGCCTTTCTCGAGAGGTTTTCCGATCCGGTCGATGCGGACTCGCTCAGGTCCCTCGGT
GGCGGAGTACCGTTTCGGAGGCCGACGGGTTCCGATCCAAGAGTACTGGAAAGACCGCGA
AGAGTTTGTCTCAACCGCGAGCCCAACAGCTGGCCCTCGCAGACAGCGATGCGGAAGAG
AGTGACCGCGGAGGCTGGATCGGTCCCGGTGTCTTCTATGGAGGTCAAACAGCGTGGATG
GCGTCTCCAGGCGATCTGACGGTTCATAACGAGCTCTGCTTATATAGGCCTCCCACCGTA
CACGCCTACCTCGACCCGGGTACCAATCTTATAATACAAACAGACCAGATTGTCTGTTTGTTA
TAATACAAACAGACCAGATTGTCTGTTTGTTATAATACAAACAGACCAGATTGTCTGTTTGTTA
TAATACAAACAGACCAGATTGTCTGTTTGTTAAGGTTGTCGAGTGAAGACGAAAGGGTTCATT
AAGGCGCGCCGTCGACCTCGAGGGGGGGCCCGGTACCCAGCTTTTGTCCCTTTAGTGAG
GGTTAATTGCGCGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCG
CTCACAATTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAGCCTGGGGTGCCTAATG
AGTGAGCTAACTACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGT
CGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTGCCTATTGGGC
GCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTCGGCTGCGGCGAGCGGT
ATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAG
AACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGT
TTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTG
GCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTTCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGC

- TCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGT
GGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGC
TGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCG
TCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGG
ATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACG
GCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAA
AGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTG
CAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGG
GGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAA
AGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAAATGAAGTTTAAATCAATCTAAAGTATATATG
AGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGT
CTATTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGG
CTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGAT
[1411] TTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTAT
CCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAAT
AGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTAT
GGCTTCATTACAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCATGTTGTGCA
AAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTTA
TCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTATGCCATCCGTAAGATGCTTT
TCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTG
CTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAAGTTTAAAAGTGCTCA
TCATTGGAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGT
TCGATGTAACCCACTCGTGACCCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCT
GGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAAT
GTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCAT
GAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCC
CCGAAAAGTGCCAC
- [1412] SEQ ID NO:211 pMPG-CR5
GTCGACGATACCGTGCACTTAATTAAGCGCGCTCGACCAAATGATTTGCCCTCCCATATGTC
CTTCCGAGTGAGAGACACAAAAAATTCCAACACACTATTGCAATGAAAATAAATTTCTTTATT
AGCCAGAGGTGAGAGTTCGGGGGATCCGTTTAACTTGGACCTGGGAGTGGACACCTGTGG
AGAGAAAGGCAAAGTGGATGTCATTGTCACTCAAGTGTATGGCCAGATCGGGCCAGGTGAA
- [1413] TATCAAATCCTCCTCGTTTTTGGAACTGACAATCTTAGCGCAGAAGTAATGCCCGCTTTTGA
GAGGGAGTACTACCCCCAACAGCTGGATCTCAAGCCTGCCACACCTCACCTCGACCATCCG
CCGTCTCAAGACCGCCTACTTTAATTACATCATCAGCAGCACCTCCGCCAGAAACAACCCCG
ACCGCCACCCGCTGCCGCCGCCACGGTGCTCAGCCTACCTTGCGACTGTGACTGGTTAGA
CGCCTTTCTCGAGAGGTTTTCCGATCCGGTTCGATGCGGACTCGCTCAGGTCCCTCGGTGGC

[1414]

GGAGTACCGTTCGGAGGCCGACGGGTTTCCGATCCAAGAGTACTGGAAAGACCGCGAAGA
GTTTGTCTCAACCGCGAGCCCAACAGCTGGCCCTCGCAGACAGCGATGCGGAAGAGAGT
GACCGCGGAGGCTGGATCGGTCCCGGTGTCTTCTATGGAGGTCAAAACAGCGTGGATGGC
GTCTCCAGGCGATCTGACGGTTCACTAAACGAGCTCTGCTTATATAGGCCTCCCACCGTACA
CGCCTACCTCGACCCGGGTACCAATCTTATAATAACAAACAGACCAGATTGTCTGTTTGTATA
ATACAAACAGACCAGATTGTCTGTTTGTATAATAACAAACAGACCAGATTGTCTGTTTGTATA
ATACAAACAGACCAGATTGTCTGTTTGTATAATAACAAACAGACCAGATTGTCTGTTTGTATA
ATACAAACAGACCAGATTGTCTGTTTGTAAAGTTGTCTGAGTGAAGACGAAAGGGTTAATTAA
GGCGCGCCGTCGACTAGCTTGGCAGGCCAGAAATCCGCGCGGTGGTTTTTGGGGGTCGGG
GGTGTGGGCGCCACAGACGCCCCGGTGTTCGTGTCGCGCCAGTACATGCGGTCCATGCC
CAGGCCATCCAAAAACCATGGGTCTGTCTGCTCAGTCCAGTCTGTTGACCAGACCCACGCA
ACGCCCCAAAATAATAACCCCCACGAACCATAAACCATTCCTCCATGGGGGACCCCGTCCCTAA
CCCACGGGGGCCAGTGGCTATGGCAGGGCCTGCCGCCCCGACGTTGGCTGCGAGCCCTGG
GCCTTCACCCGAACCTGGGGGGTGGGGTGGGGAAAAGGAAGAAACGCGGGCGTATTGGCC
CCAATGGGGTCTCGGTGGGGTATCGACAGAGTGCCAGCCCTGGGACCGAACCCCGCGTTT
ATGAACAAACGACCCAACACCCGTGCGTTTTATTCTGTCTTTTTATTGCCGTATAGCGCGG
GTTCTTCCGGTATTGTCTCCTTCCGTGTTTTCAGTTAGCCTCCCCATCTCCCTATTCTTT
GCCCTCGGACGAGTGCTGGGGCGTCGGTTTCCACTATCGGCGAGTACTTCTACACAGCCAT
CGGTCCAGACGGCCGCGCTTCTGCGGGCGATTTGTGTACGCCCCGACAGTCCCGGCTCCGG
ATCGGACGATTGCGTCGCATCGACCCTGCGCCCAAGCTGCATCATCGAAATTGCCGTCAAC
CAAGCTCTGATAGAGTTGGTCAAGACCAATGCGGAGCATATACGCCCCGAGCCGCGGCGAT
CCTGCAAGCTCCGGATGCCTCCGCTCGAAGTAGCGCGTCTGCTGCTCCATACAAGCCAACC
ACGGCCTCCAGAAGAAGATGTTGGCGACCTCGTATTGGGAATCCCCGAACATCGCCTCGCT
CCAGTCAATGACCGCTGTTATGCGGCCATTGTCCGTGAGGACATTGTTGGAGCCGAAATCC
GCGTGACGAGGTGCCGGACTTCGGGGCAGTCCTCGGCCCAAAGCATCAGCTCATCGAGA
GCCTGCGCGACGGACGCACTGACGGTGTCTGTCATCACAGTTTGCCAGTGATACACATGGG
GATCAGCAATCGCGCATATGAAATCACGCCATGTAGTGTATTGACCGATTCTTGCGGTCCG
AATGGGCCGAACCCGCTCGTCTGGCTAAGATCGGCCGAGCGATCGCATCCATGGCCTCC
GCGACCGGCTGCAGAACAGCGGGCAGTTTCGGTTTCAGGCAGGTCTTGCAACGTGACACCC
TGTGCACGGCGGGAGATGCAATAGGTCAGGCTCTCGCTGAATTCCTCAATGTCAAGCACTT
CCGGAATCGGGAGCGCGGCCGATGCAAAGTGCCGATAAACATAACGATCTTTGTAGAAACC
ATCGGCGCAGCTATTTACCCGCAGGACATATCCACGCCCTCTACATCGAAGCTGAAAGCA
CGAGATTCTTCGCCCTCCGAGAGCTGCATCAGGTCGGAGACGCTGTCGAACTTTTCGATCA
GAACTTCTCGACAGACGTCGCGGTGAGTTTCAGGCTTTTTTCATATCTCATTGCCCGGGATCT
GCGGCACGCTGTTGACGCTGTAAAGCGGGTCGCTGCAGGGTCGCTCGGTGTTTCGAGGCCA
CACGCGTCACCTTAATATGCGAAGTGGACCTGGGACCGCGCCGCCCCGACTGCATCTGCGT
GTTTCAATTTCGCAATGACAAGACGCTGGGCGGGGTTTGTGTATCATAGAACTAAAGACAT
GCAAATATATTTCTTCCGGGGACACCGCCAGCAAACGCGAGCAACGGGCCACGGGGATGAA

[1415]

GCAGGGCATGGCGGCCGACGCGCTGGGCTACGTCTTGCTGGCGTTCGCGACGCGAGGCT
GGATGGCCTTCCCCATTATGATTCTTCTCGCTTCCGGCGGCATCGGGATGCCCGCGTTGCA
GGCCATGCTGTCCAGGCAGGTAGATGACGACCATCAGGGACAGCTTCAAGGATCGCTCGC
GGCTCTTACCAGCCTAACTTCGATCACTGGACCGCTGATCGTCACGGCGATTTATGCCGCCT
CGGCGAGCACATGGAACGGGTTGGCATGGATTGTAGGCGCCGCCCTATACCTTGTCTGCCT
CCCCGCGTTGCGTCGCGGTGCATGGAGCCGGGCCACCTCGACCTGAATGGAAGCCGGCG
GCACCTCGCTAACGGATTCACCACTCCAAGAATTGGAGCCAATCAATTCTTGCGGAGAACTG
TGAATGCGCAAACCAACCCTTGGCAGAACATATCCATCGCGTCCGCCATCTCCAGCAGCCG
CACGCGGCGCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATA
GGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCAAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCC
GACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTC
CGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTC
TCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTG
TGCACGAACCCCCGTTTCCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTC
CAACCCGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGA
GCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTA
GAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGT
AGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTGCAAGCAGCA
GATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACG
CTCAGTGAACGAAAACTCACGTAAAGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCA
CCTAGATCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACTTG
GTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTGTTT
ATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTG
GCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAAT
AAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATC
CAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCCGCAGTTAATAGTTTGCGCAA
CGTTGTTGCCATTGCTGCAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCA
GCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTT
AGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAAGTAAGTTGGCCGACGTGTTATCACTCATGGT
TATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGG
TGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGG
CGTCAACACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAA
CGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACC
CACTCGTGCACCCACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAA
AACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTC
ATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACA
TATTTGAATGTATTTAGAAAAATAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGC
CACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAAATAGGCGTATCACGA

- GGCCCTTTCGTCTTCAAGAATTCTCATGTTTGACAGCTTATCTCTAGCAGATCCGGAATTCCC
CTCCCCAATTTAAATGAGGACCTAACCTGTGGAAATCTACTGATGTGGGAGGCTGTAACGTG
ACAAACAGAGGTTATTGGAATAACTAGCATGCTTAACCTTCATGCAGGGTCACAAAAAGTGC
ATGACGATGGTGGAGGAAAACCTATTCAAGGCAGTAATTTCCACTTCTTTGCTGTTGGTGGGA
GACCCCTTGGAATGCAGGGAGTGCTAATGAATTACAGGACAAAGTACCCAGATGGTACTAT
AACCCCTAAAAACCAACAGCCCAGTCCCAGGTAATGAATACTGACCATAAGGCCTATTTGG
ACAAAAACAATGCTTATCCAGTTGAGTGCTGGGTTCCCTGATCCTAGTAGAAATGAAAATACTA
GGTATTTTGGGACTTTCACAGGAGGGGAAAATGTTCCCCCAGTACTTCATGTGACCAACACA
GCTACCACAGTGTTGCTAGATGAACAGGGTGTGGGGCCTCTTTGTAAAGCTGATAGCCTGTA
TGTTCAGCTGCTGATATTTGTGGCCTGTTTACTAACAGCTCTGGAACACAACAGTGGAGAG
[1416] GCCTTGCAAGATATTTTAAGATCCGCCTGAGAAAAAGATCTGTAAAGAATCCTTACCTAATTT
CCTTTTGTCTAAGTGACCTTATAAACAGGAGAACCCAGAGAGTGGATGGGCAGCCTATGTAT
GGTATGGAATCCCAGGTAGAAGAGGTTAGGGTGTTTGATGGCACAGAAAGACTTCCAGGGG
ACCCAGATATGATAAGATATATTGACAAACAGGGACAATTGCAAACCAAATGCTTTAAACAG
GTGCTTTTATTGTACATATACATTTAATAAATGCTGCTTTTGTATAAGCCACTTTTAAGCTTGT
GTTATTTTGGGGGTGGTGTTTTAGGCCTTTTAAAACACTGAAAGCCTTTACACAAATGCAACT
CTTGACTATGGGGGTCTGACCTTTGGGAATGTTTCAGCAGGGGCTGAAGTATCTGAGACTTG
GGAAGAGCATTGTGATTGGGATTGAGTGCTTGATCCATGTCCAGAGTCTTCAGTTTCTGAAT
CCTCTTCTCTTGTAATATCAAGAATACATTTCCCATGCATATATTATTTTCATCCTTGAAAAA
GTATACATACTTATCTCAGAATCCAGCCTTTCTTCCATTCAACAATTCTAGAAGTTAAACTG
GGGTAGATGCTATTACAGAGGTAGAATGCTTCCTAAACCCAGAAATGGGGGATCTGC
- [1417] SEQ ID NO.:212-3A4人源化重链CDR2多肽序列
- [1418] **DINPYNGDTN**
- [1419] SEQ ID NO.:213-OGS18500
- [1420] **ATGCCAAGTGGTCCCAGGCTGATGTTGTGATGACCCAAACTCC**
- [1421] SEQ ID NO.:214-OGS2084
- [1422] **GGGAAGATGAAGACAGATGGTGCAGCCACAGTCCG**
- [1423] SEQ ID NO.:215-OGS1879
- [1424] **GGGTTCCAGGTTCCACTGGCCAGATCCAGTTGGTGCAATCTGG**
- [1425] EQ ID NO.:216-OGS1810
- [1426] **GGGGCCAGGGGAAAGACAGATGGGGCCCTTCGTTGAGGC**
- [1427] 参考文献
- [1428] 桑塔纳·戴维拉R.和佩雷兹E.A. (2010) “患有三阴性乳癌的患者的治疗选择方案 (Treatment options for patients with triple-negative breast cancer)”《血液学与肿瘤学杂志》(J Hematol Oncol.)27:42。
- [1429] 德·勒伊特T.C.、维克J. (Veeck J.) 等人 (2011) “三阴性乳癌的特征. (Characteristics of triple-negative breast cancer.)”《癌症研究与临床肿瘤学杂志》(J Cancer Res Clin Oncol.)137:183。
- [1430] 伊斯梅尔·卡恩R.和布伊M.M. (2010) “三阴性乳癌的综述 (A review of Triple-negative breast cancer)”《癌症控制》(Cancer Control)17:173。

- [1431] 凯里L.A.、佩鲁C.M. (Perou C.M.) 等人 (2006) “在卡罗莱纳州乳癌研究中的人种、乳癌亚型和存活率. (Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study.)”《美国医学会杂志》(JAMA) 295:2492。
- [1432] 克里格M. (Krieg M.)、塞纳艾夫C. (Seynaeve C.) 等人 (2009) “转移性乳癌在BRCA1和BRCA2突变载体中对一线化学疗法的敏感性. (Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.)”《临床肿瘤学杂志》(J Clin Oncol) 27:3764。
- [1433] 柔兹尔R.、佩鲁C.M. 等人 (2005) “乳癌分子亚型对手术前化学疗法不同地起反应 (Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy)”《临床癌症研究》(Clin Cancer Res) 11:5678。
- [1434] 方P.C.、博斯D.S. (Boss D.S.) 等人 (2009) “从BRCA突变载体抑制肿瘤中的聚 (ADP-核糖) 聚合酶. (Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers.)”《新英格兰医学杂志》361:123。
- [1435] 登特R.、特鲁多M (Trudeau M) 等人 (2007) “三阴性乳癌:复发的临床特征和模式 (Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Feature and Patterns of Recurrence)”《临床癌症研究》13:4429。
- [1436] 伯恩斯坦L和J.V. 莱西Jr. (2011) “通过乳癌亚型:阳性或阴性的受体、相关性和风险因素差异 (Receptors, Associations, and Risk Factor Differences by Breast Cancer Subtypes: Positive or Negative?)”《国立癌症研究所杂志》(J Natl Cancer Inst) 103 (6) :451-453 (2011年2月23日提前出版)。
- [1437] 诺菲彻·摩泽斯S. 等人, (2009) “三阴性乳癌的基底和非基底亚型中的复发模式 (Patterns of recurrence in the basal and non-basal subtypes of triple-negative breast cancers)”《癌症研究与治疗》(Cancer Res. Treat.) 118:131-137。

序列表

<110> ALETHIA BIOTHERAPEUTICS INC.

TREMBLAY, Gilles Bernard

MORAITIS, Anna N.

FILION, Mario

<120> 用于通过使用肾相关抗原1(KAAG1)的抑制剂
来治疗三阴性乳癌和基底样乳癌的方法

<130> 11504-134

<140> PCT/CA2013/000011

<141> 2013-01-09

<150> US61/584,629

<151> 2012-01-09

<160> 216

<170> PatentIn versions 3.5

<210> 1

<211> 885

<212> DNA

<213> 智人

<300>

<308> UniProtKB/Q9UBP8

<309> 1999-12-20

<313> (1) .. (885)

<400> 1

```

gaggggcatc aatcacaccg agaagtcaca gccctcaac cactgaggtg tgggggggta 60
gggatctgca tttcttcata tcaacccac actatagggc acctaatgg gtgggcggtg 120
ggggagaccg actcacttga gtttcttgaa ggcttcctgg cctccagcca cgtaattgcc 180
cccgtcttgg atctggtcta gttccggat tcgggtggcca gtccgcgggg tgtagatgtt 240
cctgacggcc ccaaagggtg cctgaacgcc gccggtcacc tccttcagga agacttcgaa 300
gctggacacc ttcttctcat ggatgacgac gcggcgcccc gcgtagaagg ggtccccgtt 360
gcggtacaca agcacgctct tcacgacggg ctgagacagg tggctggacc tggcgctgct 420
gccgtcatc ttccccgtg gccgccgct cagctcgctg cttcgcgctg ggaggcacct 480
ccgctgtccc agcggcctca ccgcaccag ggcgcgggat cgctctctga aacgaacgag 540
aaactgacga atccacaggt gaaagagaag taacggcgt gcgcctaggc gtccaccag 600
aggagacact aggagcttgc aggactcgga gtagacgctc aagtttttca ccgtggcggtg 660
cacagccaat caggacccgc agtgcgcgca ccacaccagg ttcacctgct acgggcagaa 720
tcaagggtga cagcttctga gcaggagccg gaaacgcgcg gggccttcaa acaggcacgc 780
ctagtgaggg caggagagag gaggacgcac acacacacac acacacaaat atggtgaaac 840
ccaatttctt acatcatatc tgtgctaccc tttccaaaca gccta 885

```

<210> 2

<211> 84

<212> PRT

<213> 智人

<300>

<308> UniProtKB/Q9UBP8

<309> 1999-12-20

<313> (1) .. (84)

<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轻链

<400> 3

```

gacattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctggctgtgt caataggaca gaaggtcact 60
atgaactgca agtccagtc gagcctttta aatagtaact ttcaaaagaa ctttttggcc 120
tggtaccagc agaaaccagg ccagtctcct aaacttctga tatactttgc atccactcgg 180
gaatctagta tccctgatcg cttcataggc agtggatctg ggacagattt cactcttacc 240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gattacttct gtcagcaaca ttatagcact 300
ccgctcacgt tcggtgctgg gaccaagctg gagctgaaag ctgtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

```

<210> 4

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3D3轻链

<400> 4

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	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					160
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
				165						170				175	
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
			180						185					190	
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
		195					200						205		
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
		210					215								

<210> 5

<211> 1329

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 3D3重链

<400> 5

gaggttcagc tgcagcagtc tgtagctgag 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 tctgccgtct attactgtat gggttattct 300
 gattattggg gccaaggcac cactctcaca gtctcctcag cctcaacgaa gggcccatct 360
 gtctttcccc tggccccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 420
 ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 480
 agcggcgtgc acaccttccc ggetgtccta cagtctcag gactctactc cctcagcagc 540
 gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac 600
 aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa gttgagccca aatcttgtga attcactcac 660
 acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc 720
 ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg 780
 gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 840
 cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 900
 gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc 960
 aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1020
 gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1080
 ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg cctgggagtg ggagagcaat 1140
 gggcagccgg agaacaacta caagaccag cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1200
 ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1260
 tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1320
 cccgggaaa 1329

<210> 6

<211> 443

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3D3重链

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

<400> 7

gatgttttga tgacccaaac tccacgtccc ctgtctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
 atctcttgta gatcgagtca gagcctttta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120
 tatttgcaga aaccaggcca gcctccaaag gtcttgatct acaaagtttc caaccgattt 180
 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240
 agcggagtgaggaggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttcct 300
 ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaagctg tggctgcacc atctgtcttc 360
 atcttccccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420
 aataacttct atccagaga ggccaaagta cagtgggaagg tggataacgc cctccaatcg 480
 ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540
 agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600
 acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 8

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G10轻链

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

<210> 9

<211> 1335

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G10重链

<400> 9

```

gagatccagc tgcagcagtc tggacctgag ttggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
tcctgtaagg cttctggata caccttcaact gacaactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
catggaaaga gccttgagt gattggagat attaatectt actatggtac tactacctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctcccg cacagcctac 240
atggagctcc gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgac 300
tggtttgatt attggggcca agggactctg gtcactgtct ctgcagcctc aacgaagggc 360
ccatctgtct ttccccctggc cccctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 420
ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 480

```

ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 540
 agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600
 aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttg agcccaaadc ttgtgaattc 660
 actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 720
 ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 780
 gtgggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
 gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 900
 gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag 960
 gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccattcccggg atgagctgac caagaaccag 1080
 gtcagcctga cctgcctggt caaaggettc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200
 tcctttcttc tctacagaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260
 ttctcatgct ccgtgatgca tgaggtcttg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1320
 ctgtctcccc ggaaa 1335

<210> 10

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G10重链

<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
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
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
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
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轻链

<400> 11

```

gacatcgtta tgtctcagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60
atcacttgca aggcgagtcg ggacattcat aactttttta actggttcca gcagaaacca 120
ggaaaatctc caaagaccct gatctttcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctetca ccatcagcag cctggagttt 240
gaagatttgg gaatttattc ttgtctacag tatgatgaga ttccgctcac gttcggtgct 300
gggaccaagc tggagctgag agctgtggct gcaccatctg tcttcattct cccgccatct 360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg 600
agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

```

<210> 12

<211> 213

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C4轻链

<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

<211> 1341

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C4重链

<400> 13

gaggtgcagc ttcaggagtc aggacctgac ctggtgaaac cttctcagtc actttcactc 60
 acctgcactg tcactggcctt ctccatcacc agtgggttatg gctggcactg gatccggcag 120
 tttccaggaa acaaactgga gtggatgggc tacataaact acgatgggtca caatgactac 180
 aacccatctc tcaaaagtcg aatctctatc actcaagaca catccaagaa ccagttcttc 240
 ctgcagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aagcagttac 300
 gacggcttat ttgcttactg gggccaaggg actctgtgtca ctgtctctgc agcctcaacg 360
 aagggcccat ctgtctttcc cctggccccc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
 gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgttc tacagtctc aggactctac 540
 tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 600
 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660
 gaattcactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc 720
 ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
 tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
 ggcggtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
 cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
 tgcaaggtct ccaacaaaag cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 1080

aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
 ctctccctgt ctcccgggaa a 1341

<210> 14

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C4重链

<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		
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
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
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
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
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轻链可变区

<400> 15

gacattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctggctgtgt caataggaca gaaggtcact 60
atgaactgca agtccagtc gagcctttta aatagtaact ttcaaaagaa ctttttggcc 120
tggtaccagc agaaaccagg ccagtctcct aaacttctga tatactttgc atccactcgg 180

gaatctagta tccctgatcg ctcataggc agtggatctg ggacagattt cactcttacc 240
 atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gattacttct gtcagcaaca ttatagcact 300
 ccgctcacgt tcgggtgctgg gaccaagctg gagctgaaa 339

<210> 16

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3D3轻链可变区

<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	
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重链可变区

<400> 17

gaggttcagc tgcagcagtc tgtagctgag ctggtgagge ctggggcttc agtgacgctg 60
 tcttgcaagg cttcgggcta catatttact gactatgaga tacactgggt gaagcagact 120
 cctgtgcatg gcctggaatg gattgggggtt attgatcctg aaactggtaa tactgccttc 180
 aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca tatectccag cacagcctac 240
 atggaactca gcagtttgac atctgaggac tctgccgtct attactgtat gggttattct 300
 gattattggg gccaaaggcag cactctcaca gtctctca 339

<210> 18

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3D3重链可变区

<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

<210> 19

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G10轻链可变区

<400> 19

gatgttttga tgacccaaac tccacgtcc ctgtctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgta gatcgagtca gagcctttta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120

tatttgcaga aaccaggcca gcctccaaag gtctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagga 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轻链可变区

<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重链可变区

<400> 21

```

gagatccagc tgcagcagtc tggacctgag ttggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
tcctgtaagg cttctggata caccttcact gacaactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
catggaaaga gccttgagtg gattggagat attaatcctt actatggtac tactacctac 180
aaccagaagt tcaagggaag ggccacattg actgtagaca agtcctcccg cacagcctac 240
atggagctcc gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgac 300
tggttttgatt attggggcca agggactctg gtcactgtct ctgca 345

```

<210> 22

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G10重链可变区

<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
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轻链可变区

<400> 23

gacatcggtta tgtctcagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60
 atcacttgca aggcgagtc ggacattcat aactttttaaa actggttcca gcagaaacca 120
 ggaaaatctc caaagaccct gatctttcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggagttt 240
 gaagatttgg gaatttattc ttgtctacag tatgatgaga ttccgctcac gttcggtgct 300
 gggaccaagc tggagctgag a 321

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C4轻链可变区

<400> 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

<210> 25

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C4重链可变区

<400> 25

gagggtgcagc ttcaggagtc aggacctgac ctggtgaaac cttctcagtc actttcactc 60
 acctgcactg tcactggctt ctccatcacc agtgggttatg gctggcactg gatccggcag 120
 tttccaggaa acaaactgga gtggatgggc tacataaact acgatgggtca caatgactac 180
 aacccatctc tcaaaagtcg aatctctatc actcaagaca catccaagaa ccagttcttc 240
 ctgcagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aagcagttac 300
 gacggcttat ttgcttactg gggccaaggg actctgtgtca ctgtctctgc a 351

<210> 26

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C4重链可变区

<400> 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
 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		
<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		
<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		
<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		

<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

<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

<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

<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

<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

<400> 35

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G10重链CDR1

<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

<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

<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

<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

<400> 40

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp

1 5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C4轻链CDR3

<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

<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

<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

<400> 44

Ala Ser Ser Tyr Asp Gly Leu Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 45

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4重链可变区

<400> 45

cagatccagt tgggtgcaatc tggacctgag atggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcttgtaagg cttctggata cacattcact gacgactaca tgagctgggt gaaacagagc 120
 catggaaaga gccttgagtg gattggagat attaatcctt acaacgggtga tactaactac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccatattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
 atgcagctca acagcctgac atcggaagac tcagcagtct attactgtgc aagagaccgc 300
 ggggctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctca 348

<210> 46

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4重链可变区

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

Ser Arg 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 Arg Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 49

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4重链CDR1

<400> 49

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asp Tyr Met Ser
1 5 10

<210> 50

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4重链CDR2

<400> 50

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 51

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4重链CDR3

<400> 51

Asp Pro Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 52

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4轻链CDR1

<400> 52

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4轻链CDR2

<400> 53

Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 54

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4轻链CDR3

<400> 54

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 55

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物OSG 1773

<400> 55

gtaagcagcg ctgtggctgc accatctgtc ttc 33

<210> 56

<211> 35

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物OSG 1774

<400> 56

gtaagcgcta gcctaacact ctccccctgtt gaagc 35

<210> 57

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人κ恒定区

<400> 57

```
gctgtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
aaggtggata acgcccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgtga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
ttcaacaggg gagagtgtta g 321
```

<210> 58

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人κ恒定区

<400> 58

```
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> 59

<211> 6385

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 质粒pTTVK1

<400> 59

```
cttgagccgg cggatggtcg aggtgaggtg tggcaggctt gagatccagc tgttgggggtg 60
```

```

agtactccct ctcaaaagcg ggcattactt ctgcgctaag attgtcagtt tccaaaaacg 120
aggaggatatt gatattcacc tggcccgatc tggccataca cttgagtgc aatgacatcc 180
actttgcctt tctctccaca ggtgtccact cccaggtcca agtttaaagc gatctctagc 240
gaattcatga actttctgct gtcttgggtg cattggagcc ttgccttgct gctctacctc 300
caccatgcca agtgggtccca ggcttgagac ggagcttaca gcgctgtggc tgcaccatct 360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtga taacgcctc 480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660
taggtaccg cggccgcttc gaatgagatc ccccgacctc gacctctggc taataaagga 720
aatattttt cattgcaata gtgtgttga atttttgtg tctctactc ggaaggacat 780
atgggagggc aaatcatttg gtcgagatc ctcggagatc tctagctaga gccccgcgc 840
cggacgaact aaacctgact acggcatctc tgccccctt tgcgggggca gtgcatgtaa 900
tcccttcagt tggttggtac aacttgccaa ctgggccctg ttccacatgt gacacggggg 960
gggaccaaac acaaaggggt tctctgactg tagttgacat cttataaat ggatgtgcac 1020
atttgccaac actgagtggc tttcatcctg gagcagactt tgcagtctgt ggactgcaac 1080
acaacattgc ctttatgtgt aactcttggc tgaagctctt acaccaatgc tgggggacat 1140
gtacctcca gggggccagg aagactacgg gaggtacac caacgtcaat cagaggggcc 1200
tgtgtagcta ccgataagcg gacctcaag agggcattag caatagtgtt tataaggccc 1260
ccttgtaaac cctaaacggg tagcatatgc ttcccggtg tagtatata ctatccagac 1320
taaccctaata tcaatagcat atgttaccca acgggaagca tatgctatcg aattagggtt 1380
agtaaaaggg tcctaaggaa cagcgatata tcccaccca tgagctgtca cggttttatt 1440
tacatggggg caggattcca cgagggtagt gaaccatttt agtcacaagg gcagtggctg 1500
aagatcaagg agcgggcagt gaactctcct gaactctcgc ctgcttcttc attctccttc 1560
gtttagctaa tagaataact gctgagtgt gaacagtaag gtgtatgtga ggtgctcgaa 1620
aacaagggtt caggtgacgc cccagaata 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 agacaggtga accatgttgt 1920
tacactctat ttgtaacaag gggaaagaga gtggacgccg acagcagcgg actccactgg 1980
ttgtctctaa ccccccgaa aattaaacgg ggctccacgc caatggggcc cataaacaaa 2040
gacaagtggc cactcttttt tttgaaattg tggagtgggg gcacgcgtca gccccacac 2100
gccgccctgc ggttttgac tgtaaaataa ggggtgtaata acttggtga ttgtaacccc 2160
gtaaacact gcggtcaaac cacttgccca caaaaccact aatggcacc cggggaatac 2220
ctgcataagt aggtgggcgg gccaaagatag gggcgcgatt gctgcgatct ggaggacaaa 2280
ttacacacac ttgcgcctga gcgccaagca cagggttgtt ggtcctcata ttcacaggt 2340
cgctgagagc acggtgggct aatgttgcca tgggtagcat atactacca aatatctgga 2400

```

```

tagcatatgc tatcctaadc tatatctggg tagcataggc tatcctaadc tatatctggg 2460
tagcatatgc tatcctaadc tatatctggg tagtatatgc tatcctaatt tatatctggg 2520
tagcataggc tatcctaadc tatatctggg tagcatatgc tatcctaadc tatatctggg 2580
tagtatatgc tatcctaadc tgtatccggg tagcatatgc tatcctaata gagattaggg 2640
tagtatatgc tatcctaatt tatatctggg tagcatatac tacccaaata tctggatagc 2700
atatgctatc ctaatctata tctgggtagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagc 2760
ataggctatc ctaatctata tctgggtagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagt 2820
atatgctatc ctaatttata tctgggtagc ataggctatc ctaatctata tctgggtagc 2880
atatgctatc ctaatctata tctgggtagt atatgctatc ctaatctgta tccgggtagc 2940
atatgctatc ctcacgatga taagctgtca aacatgagaa ttaattcttg aagacgaaag 3000
ggcctcgtga tacgcctatt tttataggtt aatgtcatga taataatggg ttcttagacg 3060
tcaggtggca cttttcgggg aaatgtgcgc ggaacccta tttgtttatt tttctaaata 3120
cattcaaata tgtatccgct catgagacaa taacctgat aaatgcttca ataatttga 3180
aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc cgtgtcgccc ttattccctt ttttgcggca 3240
ttttgccttc ctgtttttgc tcaccagaa acgctggtga aagtaaaaga tgctgaagat 3300
cagttgggtg cacgagtggt ttacatcgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag 3360
agttttcgcc ccgaagaacg ttttccaatg atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc 3420
gcggtattat cccgtgttga cgccgggcaa gagcaactcg gtcgccgat acactattct 3480
cagaatgact tgggtgagta ctcaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca 3540
gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc atgagtata aactgcggc caacttactt 3600
ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat gggggatcat 3660
gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag ccataccaaa cgacgagcgt 3720
gacaccacga tgctgcagc aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaacta 3780
cttactctag cttcccggca acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga 3840
ccacttctgc gctcggccct tccggctggc tggtttattg ctgataaatc tggagccggt 3900
gagcgtgggt ctcgcggtat cattgcagca ctggggccag atggtaagcc ctcccgtatc 3960
gtagttatct acacgacggg gagtcaggca actatggatg aacgaaatag acagatcgct 4020
gagataggtg cctcactgat taagcattgg taactgtcag accaagttaa ctcatatata 4080
ctttagattg atttaaaaact tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt 4140
gataatctca tgacaaaaat 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 tctgtagcac cgctacata cctcgctctg 4440
ctaactctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttgac 4500
tcaagacgat agttaccgga taaggcgag cggtcgggt gaacgggggg ttcgtgcaca 4560
cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagcattga 4620
gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaaag gcggacaggt atccggtgag cggcagggtc 4680
ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaacg cctggtatct ttatagtcct 4740

```

gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc aggggggscgg 4800
 agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct 4860
 tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc 4920
 tttgagttag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagtgage 4980
 gaggaagcgg aagagcgccc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat 5040
 taatgcagct ggcacgacag gtttcccgac tggaaagcgg gcagtgagec caacgcaatt 5100
 aatgtgagtt agctcactca ttaggcaccc caggctttac actttatgct tccggctcgt 5160
 atgttggttg gaattgtgag cggataacaa tttcacacag gaaacagcta tgaccatgat 5220
 tacgccaagc tctagctaga ggtcgaccaa ttctcatggt tgacagctta tcatcgcaga 5280
 tccgggcaac gttgttgcat tgctgcaggc gcagaactgg taggtatggc agatctatac 5340
 attgaatcaa tattggcaat tagccatatt agtcattggt tatatagcat aaatcaatat 5400
 tggctatttg ccattgcata cgttgatatc atatcataat atgtacattt atattggctc 5460
 atgtccaata tgaccgccaat gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat 5520
 tacgggggtca ttagttcata gcccataatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa 5580
 tggcccgctt ggctgaccgc ccaacgaccc ccgccattg acgtcaataa tgacgtatgt 5640
 tcccatagta acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta 5700
 aactgcccac ttggcagtag atcaagtgtg tcatatgccg agtccgcccc ctattgacgt 5760
 caatgacggg aaatggcccc cctggcatta tgcccagtag atgaccttac gggactttcc 5820
 tacttggcag tacatctacg tattagtcac cgctattacc atggtgatgc ggttttggca 5880
 gtacaccaat gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat 5940
 tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa 6000
 taacccccgc ccgttgacgc aaatgggcgg taggcgtgta cgggtggagg tctatataag 6060
 cagagctcgt ttagtgaacc gtcagatcct cactctcttc cgcacgcgtg tctgcgagg 6120
 ccagctgttg ggctcgcggt tgaggacaaa ctcttcgcgg tctttccagt actcttgat 6180
 cggaaccccc tcggcctccg aacggtactc cgccaccgag ggacctgagc gaggccgat 6240
 cgaccggatc ggaaaacctc tcgagaaagg cgtctaacca gtcacagtcg caaggtaggc 6300
 tgagcaccgt ggcgggcggc agcgggtggc ggtcgggggtt gtttctggcg gaggtgctgc 6360
 tgatgatgta attaaagtag gcggt 6385

<210> 60

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 60

atgccaaagt gtcccaggct gacattgtga tgaccagtc tcc 43

<210> 61

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> 引物
<400> 61
atgcccaagtg gtcccaggct gatgttttga tgacccaaac tcc 43
<210> 62
<211> 43
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 引物
<400> 62
atgcccaagtg gtcccaggct gacatcgta tgtctcagtc tcc 43
<210> 63
<211> 32
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 引物
<400> 63
gggaagatga agacagatgg tgcagccaca gc 32
<210> 64
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 引物
<400> 64
gtaagcgcta gcgcctcaac gaagggccca tctgtctttc ccctggcccc 50
<210> 65
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 引物
<400> 65
gtaagcgaat tcacaagatt tgggctcaac tttcttg 37
<210> 66
<211> 309

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人IgG1 CH1区

<400> 66

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcag ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcggtg cacacettcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300
aaatcttgt 309

<210> 67

<211> 103

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人IgG1 CH1区

<400> 67

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> 68

<211> 5379

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 质粒pYD15

<400> 68

cttgagccgg cggatgggtcg aggtgaggtg tggcaggctt gagatccagc tgttgggggtg 60
 agtactccct ctcaaaagcg ggcattactt ctgcgctaag attgtcagtt tccaaaaacg 120
 aggaggattt gatattcacc tggcccgatc tggccataca cttgagtac aatgacatcc 180
 actttgcctt tctctccaca ggtgtccact cccagggtcca agtttgccgc caccatggag 240
 acagacacac tcctgtctatg ggtactgctg ctctgggttc caggttccac tggcggagac 300
 ggagcttacg ggcccatctg tctttcccct ggccccctcc tccaagagca cctctggggg 360
 cacagcggcc ctgggctgcc tgggtcaagga ctacttcccc gaaccgggtga cggtgtcgtg 420
 gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg 480
 actctactcc ctcagcagcg tgggtaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta 540
 catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaaag ttgagcccaa 600
 atcttgtgaa ttactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc 660
 gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga 720
 ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta 780
 cgtggacggc gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag 840
 cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga 900
 gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa 960
 agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct 1020
 gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc 1080
 cgtggagtg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct 1140
 ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca 1200
 gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggt ctgcacaacc actacacgca 1260
 gaagagcctc tccctgtctc ccgggaaatg atccccgac ctcgacctct ggctaataaa 1320
 ggaaatttat ttctattgca atagtgtgtt ggaatttttt gtgtctctca ctcggaagga 1380
 catatgggag ggcaaatcat ttggtcgaga tcctcggag atctctagct agagccccgc 1440
 cgccggacga actaaacctg actacggcat ctctgcccct tcttcgcggg gcagtgcag 1500
 taatcccttc agttggttgg tacaacttgc caactgaacc ctaaacgggt agcatatgct 1560
 tcccgggtag tagtatatac tatccagact aaccctaatt caatagcata tgttacccaa 1620
 cggaagcat atgctatcga attagggtta gtaaaagggt cctaaggaac agcgatgtag 1680
 gtgggcgggc caagataggc gcgcgattgc tgcgatctgg aggacaaatt acacacactt 1740
 gcgcctgagc gccaagcaca gggttgttgg tcctcatatt cacgaggtcg 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 tcctaataga gattagggta gtatatgcta 2100
 tcctaattta tatctgggta gcatatacta cccaaatata tggatagcat atgctatcct 2160
 aatctatatac tgggtagcat atgctatcct aatctatatac tgggtagcat aggctatcct 2220
 aatctatatac tgggtagcat atgctatcct aatctatatac tgggtagtat atgctatcct 2280
 aatttatatac tgggtagcat aggctatcct aatctatatac tgggtagcat atgctatcct 2340

```

aatctatatc tgggtagtat atgctatcct aatctgtatc cgggtagcat atgctatcct 2400
cacgatgata agctgtcaaa catgagaatt aattcttgaa gacgaaaggg cctcgtgata 2460
cgcctatttt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact 2520
tttcggggaa atgtgcgcgg aaccctattt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg 2580
tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt 2640
atgagtattc aacatttccg tgtcgccctt attccctttt ttgcggcatt ttgccttcct 2700
gtttttgctc acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca 2760
cgagtgggtt acatcgaaact ggatctcaac agcggtaaga tccttgagag ttttcgcccc 2820
gaagaacgtt ttccaatgat gagcactttt aaagtctgc tatgtggcgc ggtattatcc 2880
cgtgttgacg ccgggcaaga gcaactcggc cgccgcatc actattctca gaatgacttg 2940
gttgagtact caccagtcac agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt aagagaatta 3000
tgcagtgtg ccataacccat gagtataac actgcggcca acttacttct gacaacgac 3060
ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactcgcctt 3120
gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaacg acgagcgtga caccacgatg 3180
cctgcagcaa tggcaacaac gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct 3240
tcccggcaac aattaataga ctggatggag gcggataaag ttgcaggacc acttctgcgc 3300
tcggcccttc cggctggctg gtttattgct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct 3360
cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat ggtaagccct cccgtatcgt agttatctac 3420
acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaaatagac agatcgtga gataggtgcc 3480
tactgatta agcattggta actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat 3540
ttaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tcctttttga taatctcatg 3600
acaaaaatcc cttaacgtga gttttcgtt cactgagcgt cagaccccgat agaaaagatc 3660
aaaggatctt cttgagatcc ttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa 3720
ccaccgctac cagcgggtgt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag 3780
gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgtcc ttctagtgtg gccgtagtta 3840
ggccaccact tcaagaactc ttagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta 3900
ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttgactc aagacgatag 3960
ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggggtt cgtgcacaca gccagcttg 4020
gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agcattgaga aagcggcacg 4080
cttcccgaag ggagaaaaggc ggacaggtat ccggtaaagc gcagggtcgg aacaggagag 4140
cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggatatctt atagtcctgt cgggtttcgc 4200
cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa 4260
aacgccagca acgcggcctt ttacgggtc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg 4320
ttctttcctg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagttagct 4380
gataccgctc gccgcagccg aacgaccgag cgcagcagat cagtgagcga ggaagcgtac 4440
atttatattg gctcatgtcc aatatgaccg ccatgttgac attgattatt gactagtatt 4500
taatagtaat caattacggg gtcattagtt catagcccat atatggagtt ccgcgttaca 4560
taacttacgg taaatggccc gcctggctga ccgccaacg acccccgcct attgacgtca 4620
ataatgacgt atgttcccat agtaacgcca atagggactt tccattgacg tcaatgggtg 4680

```

gagtattttac ggtaaactgc ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat gccaaagtccg 4740
ccccctattg acgtcaatga cggtaaatgg cccgcctggc attatgcca gtacatgacc 4800
ttacgggact ttcctacttg gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat taccatggtg 4860
atgcgggtttt ggaggtacac caatgggagc ggatagcggc ttgactcacg gggatttcca 4920
agtctccacc ccattgacgt caatgggagc ttgttttggc accaaaatca acgggacttt 4980
ccaaaatgtc gtaataaccc cgccccgtg acgcaaattg gcggtaggcg tgtacggtgg 5040
gaggtctata taagcagagc tcgttttagt aaccgtcaga tcctcactct cttccgcac 5100
gctgtctgcg agggccagct gttgggctcg cggttgagga caaactcttc gcggtctttc 5160
cagtactctt ggatcggaac cccgtcggcc tccgaacggc actccgccac cgaggacac 5220
gagcgagtc gcacgcaccg gatcggaac cctctcgaga aaggcgtcta accagtcaca 5280
gtcgcaaggt aggtgagca ccgtggcggg cggcagcggg tggcggtcgg ggttggttct 5340
ggcgaggtg ctgctgatga tgtaattaaa gtaggcggc 5379

<210> 69

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 69

gggttccagg ttccactggc gaggttcagc tgcagcagtc tgt 43

<210> 70

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 70

gggttccagg ttccactggc gaggtgcagc ttcaggagtc agg 43

<210> 71

<211> 38

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 71

ggggccagg gaaagacaga tgggcccttc gttgagc 38

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 轻链CDR1共有序列
<220>
<221> MISC_特征
<222> (1) .. (1)
<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (4) .. (4)
<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (8) .. (8)
<223> Xaa可以是H、Y或N
<220>
<221> MISC_特征
<222> (9) .. (9)
<223> Xaa可以是S、T、N或R
<220>
<221> MISC_特征
<222> (10) .. (10)
<223> Xaa可以是不存在、S或N
<220>
<221> MISC_特征
<222> (11) .. (11)
<223> Xaa可以是D、F或N
<220>
<221> MISC_特征
<222> (12) .. (12)
<223> Xaa可以是G或Q
<220>
<221> MISC_特征
<222> (13) .. (13)
<223> Xaa可以是K、L或N
<220>
<221> MISC_特征
<222> (14) .. (14)
<223> Xaa可以是T或N

<220>

<221> MISC_特征

<222> (15) .. (15)

<223> Xaa可以是一种芳香族氨基酸

<220>

<221> MISC_特征

<222> (17) .. (17)

<223> Xaa可以是A、N、E或Y

<400> 72

Xaa Ser Ser Xaa Ser Leu Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu

1

5

10

15

Xaa

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链CDR1共有序列

<220>

<221> MISC_特征

<222> (6) .. (6)

<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸

<220>

<221> MISC_特征

<222> (7) .. (7)

<223> Xaa可以是G或H

<220>

<221> MISC_特征

<222> (8) .. (8)

<223> Xaa可以是T、N或R

<220>

<221> MISC_特征

<222> (9) .. (9)

<223> Xaa可以是F、Y或A

<220>

<221> MISC_特征

<222> (10) .. (10)

<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸

<220>

<221> MISC_特征

<222> (11) .. (11)

<223> Xaa可以是N或A

<400> 73

Lys Ala Ser Gln Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 74

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链CDR2共有序列

<220>

<221> MISC_特征

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa可以是A或G

<220>

<221> MISC_特征

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa可以是R或T

<220>

<221> MISC_特征

<222> (6) .. (6)

<223> Xaa可以是E、K或A

<400> 74

Phe Xaa Ser Thr Xaa Xaa Ser

1 5

<210> 75

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链CDR2共有序列

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa可以是L或K

<220>

<221> MISC_特征

<222> (4) .. (4)
<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是L或R
<220>
<221> MISC_特征
<222> (6) .. (6)
<223> Xaa可以是D或F
<400> 75
Xaa Val Ser Xaa Xaa Xaa Ser
1 5
<210> 76
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 轻链CDR2共有序列
<220>
<221> MISC_特征
<222> (1) .. (1)
<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (7) .. (7)
<223> Xaa可以是D或A
<400> 76
Xaa Ala Asn Arg Leu Val Xaa
1 5
<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 轻链CDR3共有序列
<220>
<221> MISC_特征
<222> (1) .. (1)

<223> Xaa可以是Q或L
<220>
<221> MISC_特征
<222> (3) .. (3)
<223> Xaa可以是一种芳香族氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (4) .. (4)
<223> Xaa可以是D、F或Y
<220>
<221> MISC_特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是E、A、N或S
<220>
<221> MISC_特征
<222> (6) .. (6)
<223> Xaa可以是I、F或T
<400> 77
Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Leu Thr
1 5
<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 轻链CDR3共有序列
<220>
<221> MISC_特征
<222> (4) .. (4)
<223> Xaa可以是一种芳香族氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是N或S
<220>
<221> MISC_特征
<222> (6) .. (6)
<223> Xaa可以是I或T
<400> 78

Gln Gln His Xaa Xaa Xaa Pro Leu Thr

1 5

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链CDR3共有序列

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa可以是一种芳香族氨基酸

<220>

<221> MISC_特征

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa可以是一种中性亲水性氨基酸

<220>

<221> MISC_特征

<222> (6) .. (6)

<223> Xaa可以是F或V

<220>

<221> MISC_特征

<222> (8) .. (8)

<223> Xaa可以是R或L

<400> 79

Xaa Gln Gly Xaa His Xaa Pro Xaa Thr

1 5

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重链CDR1共有序列

<220>

<221> MISC_特征

<222> (3) .. (3)

<223> Xaa可以是T、I或K

<220>

<221> MISC_特征

<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是一种中性亲水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (6) .. (6)
<223> Xaa可以是一种酸性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (8) .. (8)
<223> Xaa可以是E,N或D
<220>
<221> MISC_特征
<222> (9) .. (9)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<400> 80
Gly Tyr Xaa Phe Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa His
1 5 10
<210> 81
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 重链CDR2共有序列
<220>
<221> MISC_特征
<222> (1) .. (1)
<223> Xaa可以是V或G
<220>
<221> MISC_特征
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是A,G或E
<220>
<221> MISC_特征
<222> (8) .. (8)
<223> Xaa可以是R,G,D,A,S,N或V

<220>
<221> MISC_特征
<222> (10) .. (10)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<400> 81
Xaa Xaa Asp Pro Xaa Thr Gly Xaa Thr Xaa
1 5 10
<210> 82
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 重链CDR2共有序列
<220>
<221> MISC_特征
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是A、E或G
<220>
<221> MISC_特征
<222> (8) .. (8)
<223> Xaa可以是R、G、A、S、N、V或D
<400> 82
Val Xaa Asp Pro Xaa Thr Gly Xaa Thr Ala
1 5 10
<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 重链CDR2共有序列
<220>
<221> MISC_特征
<222> (3) .. (3)
<223> Xaa可以是S或N
<220>

<221> MISC_特征

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa可以是一种芳香族氨基酸

<220>

<221> MISC_特征

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa可以是D、E或N

<220>

<221> MISC_特征

<222> (7) .. (7)

<223> Xaa可以是D或H

<220>

<221> MISC_特征

<222> (8) .. (8)

<223> Xaa可以是Y、S或N

<220>

<221> MISC_特征

<222> (9) .. (9)

<223> Xaa可以是D、E或N

<400> 83

Tyr Ile Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 84

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重链CDR2共有序列

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa可以是N或Y

<220>

<221> MISC_特征

<222> (7) .. (7)

<223> Xaa可以是E、D或N

<400> 84

Xaa Ile Asn Pro Tyr Asn Xaa Val Thr Glu

1 5 10

<210> 85
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 重链CDR2共有序列
<220>
<221> MISC_特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是N或Y
<220>
<221> MISC_特征
<222> (8) .. (8)
<223> Xaa可以是G或T
<220>
<221> MISC_特征
<222> (9) .. (9)
<223> Xaa可以是I或T
<400> 85
Asp Ile Asn Pro Xaa Tyr Gly Xaa Xaa Thr
1 5 10
<210> 86
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 重链CDR3共有序列
<220>
<221> MISC_特征
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa可以是G或S
<220>
<221> MISC_特征
<222> (3) .. (3)
<223> Xaa可以是Y或H
<220>
<221> MISC_特征
<222> (4) .. (4)
<223> Xaa可以是A或S

<400> 86

Met Xaa Xaa Xaa Asp Tyr

1 5

<210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重链CDR3共有序列

<220>

<221> MISC_特征

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa可以是G或S

<220>

<221> MISC_特征

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa可以是不存在或M

<400> 87

Ile Xaa Tyr Ala Xaa Asp Tyr

1 5

<210> 88

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重链CDR3共有序列

<220>

<221> MISC_特征

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa可以是R或W

<220>

<221> MISC_特征

<222> (3) .. (3)

<223> Xaa可以是一种芳香族氨基酸

<220>

<221> MISC_特征

<222> (7) .. (7)

<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸

<400> 88

Ala Xaa Xaa Gly Leu Arg Xaa

1 5

<210> 89

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRL1共有序列

<220>

<221> MISC_特征

<222> (8) .. (8)

<223> Xaa可以是N或H

<220>

<221> MISC_特征

<222> (9) .. (9)

<223> Xaa可以是S或T

<220>

<221> MISC_特征

<222> (10) .. (10)

<223> Xaa可以是S、N或D

<220>

<221> MISC_特征

<222> (11) .. (11)

<223> Xaa可以是N或G

<220>

<221> MISC_特征

<222> (12) .. (12)

<223> Xaa可以是Q、N或K

<220>

<221> MISC_特征

<222> (13) .. (13)

<223> Xaa可以是K或L

<400> 89

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 90

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列
 <220>
 <223> CDRL1共有序列
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa可以是N或T
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa可以是Y或F
 <400> 90
 Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Xaa Xaa Leu Asn
 1 5 10
 <210> 91
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDRL2共有序列
 <400> 91
 Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5
 <210> 92
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDRL2共有序列
 <400> 92
 Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
 1 5
 <210> 93
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDRL2共有序列
 <400> 93

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp

1 5

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRL3共有序列

<400> 94

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRL3共有序列

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa可以是W或L

<220>

<221> MISC_特征

<222> (3) .. (3)

<223> Xaa可以是Y或G

<220>

<221> MISC_特征

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa可以是D或T

<220>

<221> MISC_特征

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa可以是A、E或H

<400> 95

Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 96

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> CDRH1共有序列
<220>
<221> MISC_特征
<222> (3) .. (3)
<223> Xaa可以是T或I
<220>
<221> MISC_特征
<222> (6) .. (6)
<223> Xaa可以是D或E
<220>
<221> MISC_特征
<222> (8) .. (8)
<223> Xaa可以是E或N
<220>
<221> MISC_特征
<222> (9) .. (9)
<223> Xaa可以是M,I或V
<400> 96
Gly Tyr Xaa Phe Thr Xaa Tyr Xaa Xaa His
1 5 10
<210> 97
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDRH1共有序列
<220>
<221> MISC_特征
<222> (3) .. (3)
<223> Xaa可以是T或S
<400> 97
Gly Phe Xaa Ile Thr Ser Gly Tyr Gly Trp His
1 5 10
<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2共有序列
<220>
<221> MISC_特征
<222> (1) .. (1)
<223> Xaa可以是V、N或G
<220>
<221> MISC_特征
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa可以是I或L
<220>
<221> MISC_特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是E、A或G
<220>
<221> MISC_特征
<222> (6) .. (6)
<223> Xaa可以是T或Y
<220>
<221> misc_特征
<222> (8) .. (8)
<223> Xaa可以是任一天然产生的氨基酸
<400> 98
Xaa Xaa Asp Pro Xaa Xaa Gly Xaa Thr Ala
1 5 10
<210> 99
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDRH2共有序列
<220>
<221> MISC_特征
<222> (3) .. (3)
<223> Xaa可以是N或S
<220>
<221> MISC_特征
<222> (4) .. (4)
<223> Xaa可以是F或Y

<220>
<221> MISC_特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是N或D
<400> 99
Tyr Ile Xaa Xaa Xaa Gly
1 5
<210> 100
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDRH3共有序列
<220>
<221> MISC_特征
<222> (4) .. (4)
<223> Xaa可以是S或A
<400> 100
Met Gly Tyr Xaa Asp Tyr
1 5
<210> 101
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDRH3共有序列
<400> 101
Ala Ser Ser Tyr Asp Gly Phe Leu Ala Tyr
1 5 10
<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDRH3共有序列
<220>
<221> MISC_特征
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa可以是R或W

<220>

<221> MISC_特征

<222> (3) .. (3)

<223> Xaa可以是W或F

<220>

<221> MISC_特征

<222> (7) .. (7)

<223> Xaa可以是Q或N

<400> 102

Ala Xaa Xaa Gly Leu Arg Xaa

1 5

<210> 103

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A2轻链可变区

<400> 103

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> 104

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3F6轻链可变区

<400> 104

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

<210> 105

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3E8轻链可变区

<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 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> 106

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3E10轻链可变区

<400> 106

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> 107

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A9轻链可变区

<400> 107

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		

Lys

<210> 108

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3B1轻链可变区

<400> 108

```

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> 109

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G5轻链可变区

<400> 109

```

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

```

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> 110

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3B2轻链可变区

<400> 110

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> 111

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3B8轻链可变区

<400> 111

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
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln		80
85	90	95
His Tyr Ser Thr 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> 3G8轻链可变区

<400> 112

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly		
1	5	10
Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		15
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
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln		80
85	90	95
His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu		
100	105	110

Lys

<210> 113

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3F7轻链可变区

<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	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> 114

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3E9轻链可变区

<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			
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> 115

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C3轻链可变区

<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	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> 116

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3E12轻链可变区

<400> 116

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

<210> 117

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 4A2轻链可变区

<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 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> 118

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3F10轻链可变区

<400> 118

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
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln		80
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> 3F4轻链可变区

<400> 119

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> 120

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3B11轻链可变区

<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	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> 121

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G12轻链可变区

<400> 121

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> 122

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3D1轻链可变区

<400> 122

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> 123

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C2轻链可变区

<400> 123

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> 124

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3E6轻链可变区

<400> 124

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> 125

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3H3轻链可变区

<400> 125

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	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					

<210> 127
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3F6重链可变区
<400> 127

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			

<400> 129

159

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> 130

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3B1重链可变区

<400> 130

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

Ser Ser

<210> 131

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3B2重链可变区

<400> 131

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> 132

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3F4重链可变区

<400> 132

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				
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

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
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> 137

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3E12重链可变区

<400> 137

His Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Glu Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly		
1	5	10
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
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> 138

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G12重链可变区

<400> 138

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
			100					105					110		

Ser Ser

<210> 139

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3F10重链可变区

<400> 139

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> 140

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C3重链可变区

<400> 140

```

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> 141

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G5重链可变区

<400> 141

```

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 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> 142

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3B11重链可变区

<400> 142

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> 143

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3E6重链可变区

<400> 143

His Gln 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 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
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> 144

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 4A2重链可变区

<400> 144

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> 145

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3E10重链可变区

<400> 145

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> 146

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3D1重链可变区

<400> 146

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> 147

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C2重链可变区

<400> 147

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

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> 148

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A2轻链CDR1

<400> 148

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 149

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A2轻链CDR2
<400> 149
Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5
<210> 150
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3A2轻链CDR3
<400> 150
Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Arg Thr
1 5
<210> 151
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3A2重链CDR1
<400> 151
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His
1 5 10
<210> 152
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3A2重链CDR2
<400> 152
Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Glu
1 5 10
<210> 153
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3A2重链CDR3
<400> 153
Ala Trp Phe Gly Leu Arg Gln

1 5
<210> 154
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3E10轻链CDR1
<400> 154
Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15
<210> 155
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3E10轻链CDR2
<400> 155
Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser
1 5
<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3E10轻链CDR3
<400> 156
Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Tyr Thr
1 5
<210> 157
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3E10重链CDR1
<400> 157
Gly Asp Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Asn
1 5 10
<210> 158
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3E10重链CDR2
<400> 158
Asp Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Gly Ile Thr
1 5 10
<210> 159
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3E10重链CDR3
<400> 159
Gln Ala Tyr Tyr Arg Asn Ser Asp Tyr
1 5
<210> 160
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G12轻链CDR1
<400> 160
Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10
<210> 161
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3G12轻链CDR2
<400> 161
Trp Thr Ser Thr Arg His Thr
1 5
<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 3G12轻链CDR3

<400> 162

Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr

1 5

<210> 163

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G12重链CDR1

<400> 163

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His

1 5 10

<210> 164

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G12重链CDR2

<400> 164

Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asn Thr Ala

1 5 10

<210> 165

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3G12重链CDR3

<400> 165

Met Gly Tyr Ser Asp Tyr

1 5

<210> 166

<211> 240

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化3D3轻链

<400> 166

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								
<210> 167																				
<211> 462																				
<212> PRT																				
<213> 人工序列																				
<220>																				
<223> 人源化3D3重链																				
<400> 167																				
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
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
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
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		
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
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> 168

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化3D3轻链可变区

<400> 168

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
 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> 169

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化3D3重链可变区

<400> 169

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> 170

<211> 234

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化3C4轻链

<400> 170

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	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	
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> 171																
<211> 466																
<212> PRT																
<213> 人工序列																
<220>																
<223> 人源化3C4重链																
<400> 171																
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	
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		
370						375						380					
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp		
385						390						395					
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> 172

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化3C4轻链可变区

<400> 172

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> 173

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化3C4重链可变区

<400> 173

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 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> 174

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化3D3轻链可变区共有序列1

<220>

<221> MISC_特征

<222> (9) .. (9)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:16相比的氨基酸置换

<220>

<221> MISC_特征

<222> (15) .. (15)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:16相比的氨基酸置换

<220>

<221> MISC_特征

<222> (17) .. (17)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:16相比的氨基酸置换

<220>

<221> MISC_特征

<222> (18) .. (18)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:16相比的氨基酸置换

<220>

<221> MISC_特征

<222> (19) .. (19)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:16相比的氨基酸置换

<220>
<221> MISC_特征
<222> (21) .. (21)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:16相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (49) .. (49)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:16相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (64) .. (64)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:16相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (69) .. (69)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:16相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (84) .. (84)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:16相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (89) .. (89)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:16相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (91) .. (91)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:16相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (93) .. (93)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:16相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (106) .. (106)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:16相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (112) .. (112)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:16相比的氨基酸置换

<400> 174

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Xaa	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Xaa	Gly
1				5				10						15	
Xaa	Xaa	Xaa	Thr	Xaa	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				
Xaa	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Ser	Xaa
	50				55					60					
Pro	Asp	Arg	Phe	Xaa	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65				70					75					80	
Ile	Ser	Ser	Xaa	Gln	Ala	Glu	Asp	Xaa	Ala	Xaa	Tyr	Xaa	Cys	Gln	Gln
			85				90						95		
His	Tyr	Ser	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Xaa	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Xaa
			100				105						110		

Lys

<210> 175

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化3D3轻链可变区共有序列2

<220>

<221> MISC_特征

<222> (9) .. (9)

<223> Xaa可以是D或S

<220>

<221> MISC_特征

<222> (15) .. (15)

<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸

<220>

<221> MISC_特征

<222> (17) .. (17)

<223> Xaa可以是E或Q

<220>

<221> MISC_特征

<222> (18) .. (18)

<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸

<220>
<221> MISC_特征
<222> (19) .. (19)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (21) .. (21)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (49) .. (49)
<223> Xaa可以是P或S
<220>
<221> MISC_特征
<222> (64) .. (64)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (69) .. (69)
<223> Xaa可以是S或I
<220>
<221> MISC_特征
<222> (84) .. (84)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (89) .. (89)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (91) .. (91)
<223> Xaa可以是V或D
<220>
<221> MISC_特征
<222> (93) .. (93)
<223> Xaa可以是一种芳香族氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (106) .. (106)

<223> Xaa可以是Q或A

<220>

<221> MISC_特征

<222> (112) .. (112)

<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸

<400> 175

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Xaa	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Xaa	Gly
1				5				10					15		
Xaa	Xaa	Xaa	Thr	Xaa	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					
Xaa	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Ser	Xaa
	50				55					60					
Pro	Asp	Arg	Phe	Xaa	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65				70					75					80	
Ile	Ser	Ser	Xaa	Gln	Ala	Glu	Asp	Xaa	Ala	Xaa	Tyr	Xaa	Cys	Gln	Gln
			85					90					95		
His	Tyr	Ser	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Xaa	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Xaa
			100					105					110		

Lys

<210> 176

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化3D3轻链可变区共有序列3

<220>

<221> MISC_特征

<222> (9) .. (9)

<223> Xaa可以是D或S

<220>

<221> MISC_特征

<222> (15) .. (15)

<223> Xaa可以是L或I

<220>

<221> MISC_特征

<222> (17) .. (17)

<223> Xaa可以是E或Q

<220>
<221> MISC_特征
<222> (18) .. (18)
<223> Xaa可以是R或K
<220>
<221> MISC_特征
<222> (19) .. (19)
<223> Xaa可以是A或V
<220>
<221> MISC_特征
<222> (21) .. (21)
<223> Xaa可以是I或M
<220>
<221> MISC_特征
<222> (49) .. (49)
<223> Xaa可以是P或S
<220>
<221> MISC_特征
<222> (64) .. (64)
<223> Xaa可以是V或I
<220>
<221> MISC_特征
<222> (69) .. (69)
<223> Xaa可以是S或I
<220>
<221> MISC_特征
<222> (84) .. (84)
<223> Xaa可以是L或V
<220>
<221> MISC_特征
<222> (89) .. (89)
<223> Xaa可以是v或L
<220>
<221> MISC_特征
<222> (91) .. (91)
<223> Xaa可以是V或D
<220>
<221> MISC_特征
<222> (93) .. (93)

<223> Xaa可以是Y或F

<220>

<221> MISC_特征

<222> (106) .. (106)

<223> Xaa可以是Q或A

<220>

<221> MISC_特征

<222> (112) .. (112)

<223> Xaa可以是I或L

<400> 176

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Xaa	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Xaa	Gly
1				5				10					15		
Xaa	Xaa	Xaa	Thr	Xaa	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					
Xaa	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Ser	Xaa
	50				55					60					
Pro	Asp	Arg	Phe	Xaa	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65				70						75				80	
Ile	Ser	Ser	Xaa	Gln	Ala	Glu	Asp	Xaa	Ala	Xaa	Tyr	Xaa	Cys	Gln	Gln
			85					90					95		
His	Tyr	Ser	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Xaa	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Xaa
			100					105					110		

Lys

<210> 177

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化3D3重链可变区共有序列1

<220>

<221> MISC_特征

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换

<220>

<221> MISC_特征

<222> (8) .. (8)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换

<220>
<221> MISC_特征
<222> (11) .. (11)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (12) .. (12)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (13) .. (13)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (19) .. (19)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (20) .. (20)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (38) .. (38)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (40) .. (40)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (42) .. (42)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (43) .. (43)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (48) .. (48)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (67) .. (67)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (68) .. (68)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (70) .. (70)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (74) .. (74)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (76) .. (76)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (91) .. (91)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (108) .. (108)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (109) .. (109)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:18相比的氨基酸置换
 <400> 177

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

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

Ser

<210> 178

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化3D3重链可变区共有序列2

<220>

<221> MISC_特征

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa可以是V或Q

<220>

<221> MISC_特征

<222> (8) .. (8)

<223> Xaa可以是G或V

<220>

<221> MISC_特征

<222> (11) .. (11)

<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸

<220>

<221> MISC_特征

<222> (12) .. (12)

<223> Xaa可以是K或V

<220>

<221> MISC_特征

<222> (13) .. (13)

<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸

<220>

<221> MISC_特征

<222> (19) .. (19)

<223> Xaa可以是K或T
<220>
<221> MISC_特征
<222> (20) .. (20)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (38) .. (38)
<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (40) .. (40)
<223> Xaa可以是A或T
<220>
<221> MISC_特征
<222> (42) .. (42)
<223> Xaa可以是G或V
<220>
<221> MISC_特征
<222> (43) .. (43)
<223> Xaa可以是Q或H
<220>
<221> MISC_特征
<222> (48) .. (48)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (67) .. (67)
<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (68) .. (68)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (70) .. (70)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征

<222> (74) .. (74)

<223> Xaa可以是T或I

<220>

<221> MISC_特征

<222> (76) .. (76)

<223> Xaa可以是一种中性亲水性氨基酸

<220>

<221> MISC_特征

<222> (91) .. (91)

<223> Xaa可以是一种中性亲水性氨基酸

<220>

<221> MISC_特征

<222> (108) .. (108)

<223> Xaa可以是L或T

<220>

<221> MISC_特征

<222> (109) .. (109)

<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Ile His Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Xaa Xaa Gly Leu Glu Trp Xaa

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Xaa Xaa Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Gly Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Xaa Xaa Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 179

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化3D3重链可变区共有序列3

<220>

<221> MISC_特征

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa可以是V或Q

<220>

<221> MISC_特征

<222> (8) .. (8)

<223> Xaa可以是G或V

<220>

<221> MISC_特征

<222> (11) .. (11)

<223> Xaa可以是v或L

<220>

<221> MISC_特征

<222> (12) .. (12)

<223> Xaa可以是K或V

<220>

<221> MISC_特征

<222> (13) .. (13)

<223> Xaa可以是K或R

<220>

<221> MISC_特征

<222> (19) .. (19)

<223> Xaa可以是K或T

<220>

<221> MISC_特征

<222> (20) .. (20)

<223> Xaa可以是v或L

<220>

<221> MISC_特征

<222> (38) .. (38)

<223> Xaa可以是R或K

<220>

<221> MISC_特征

<222> (40) .. (40)

<223> Xaa可以是A或T

<220>

<221> MISC_特征

<222> (42) .. (42)
<223> Xaa可以是G或V
<220>
<221> MISC_特征
<222> (43) .. (43)
<223> Xaa可以是Q或H
<220>
<221> MISC_特征
<222> (48) .. (48)
<223> Xaa可以是M或I
<220>
<221> MISC_特征
<222> (67) .. (67)
<223> Xaa可以是R或K
<220>
<221> MISC_特征
<222> (68) .. (68)
<223> Xaa可以是V或A
<220>
<221> MISC_特征
<222> (70) .. (70)
<223> Xaa可以是I或L
<220>
<221> MISC_特征
<222> (74) .. (74)
<223> Xaa可以是T或I
<220>
<221> MISC_特征
<222> (76) .. (76)
<223> Xaa可以是T或S
<220>
<221> MISC_特征
<222> (91) .. (91)
<223> Xaa可以是T或S
<220>
<221> MISC_特征
<222> (108) .. (108)
<223> Xaa可以是L或T
<220>

<221> MISC_特征
<222> (109) .. (109)
<223> Xaa可以是v或L
<400> 179
Glu Val Gln Leu Xaa Gln Ser Xaa Ala Glu Xaa Xaa Xaa Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Xaa Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Glu Ile His Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Xaa Xaa Gly Leu Glu Trp Xaa
35 40 45
Gly Val Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asn Thr Ala Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Xaa Xaa Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Met Gly Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Xaa Xaa Thr Val Ser
100 105 110
Ser
<210> 180
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人源化3C4轻链可变区共有序列1
<220>
<221> MISC_特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:24相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (11) .. (11)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:24相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (12) .. (12)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:24相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征

<222> (15) .. (15)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:24相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (17) .. (17)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:24相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (43) .. (43)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:24相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (69) .. (69)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:24相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (72) .. (72)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:24相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (79) .. (79)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:24相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (80) .. (80)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:24相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (83) .. (83)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:24相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (84) .. (84)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:24相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (85) .. (85)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:24相比的氨基酸置换
<220>

<221> MISC_特征
 <222> (100) .. (100)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:24相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (106) .. (106)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:24相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> misc_特征
 <222> (107) .. (107)
 <223> Xaa可以是任一天然产生的氨基酸
 <400> 180
 Asp Ile Val Met Xaa Gln Ser Pro Ser Ser Xaa Xaa Ala Ser Xaa Gly
 1 5 10 15
 Xaa 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 Xaa 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 Xaa Asp Tyr Xaa Leu Thr Ile Ser Ser Leu Xaa Xaa
 65 70 75 80
 Glu Asp Xaa Xaa Xaa Tyr Ser Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Ile Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Xaa
 100 105
 <210> 181
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人源化3C4轻链可变区共有序列2
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (5) .. (5)
 <223> Xaa可以是一种中性亲水性氨基酸
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (11) .. (11)

<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (12) .. (12)
<223> Xaa可以是S或Y
<220>
<221> MISC_特征
<222> (15) .. (15)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (17) .. (17)
<223> Xaa可以是一种酸性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (43) .. (43)
<223> Xaa可以是A或S
<220>
<221> MISC_特征
<222> (69) .. (69)
<223> Xaa可以是T或Q
<220>
<221> MISC_特征
<222> (72) .. (72)
<223> Xaa可以是一种中性亲水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (79) .. (79)
<223> Xaa可以是Q或E
<220>
<221> MISC_特征
<222> (80) .. (80)
<223> Xaa可以是P或F
<220>
<221> MISC_特征
<222> (83) .. (83)
<223> Xaa可以是F或L
<220>
<221> MISC_特征

<222> (84) .. (84)

<223> Xaa可以是A或G

<220>

<221> MISC_特征

<222> (85) .. (85)

<223> Xaa可以是T或I

<220>

<221> MISC_特征

<222> (100) .. (100)

<223> Xaa可以是Q或A

<220>

<221> MISC_特征

<222> (106) .. (106)

<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸

<220>

<221> MISC_特征

<222> (107) .. (107)

<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸

<400> 181

Asp	Ile	Val	Met	Xaa	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Xaa	Xaa	Ala	Ser	Xaa	Gly
1				5					10					15	
Xaa	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	Xaa	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	Xaa	Asp	Tyr	Xaa	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Xaa	Xaa
65					70					75				80	
Glu	Asp	Xaa	Xaa	Xaa	Tyr	Ser	Cys	Leu	Gln	Tyr	Asp	Glu	Ile	Pro	Leu
				85						90				95	
Thr	Phe	Gly	Xaa	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Xaa	Xaa					
			100							105					

<210> 182

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化3C4轻链可变区共有序列3

<220>
<221> MISC_特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是T或S
<220>
<221> MISC_特征
<222> (11) .. (11)
<223> Xaa可以是L或M
<220>
<221> MISC_特征
<222> (12) .. (12)
<223> Xaa可以是S或Y
<220>
<221> MISC_特征
<222> (15) .. (15)
<223> Xaa可以是v或L
<220>
<221> MISC_特征
<222> (17) .. (17)
<223> Xaa可以是D或E
<220>
<221> MISC_特征
<222> (43) .. (43)
<223> Xaa可以是A或S
<220>
<221> MISC_特征
<222> (69) .. (69)
<223> Xaa可以是T或Q
<220>
<221> MISC_特征
<222> (72) .. (72)
<223> Xaa可以是T或S
<220>
<221> MISC_特征
<222> (79) .. (79)
<223> Xaa可以是Q或E
<220>
<221> MISC_特征
<222> (80) .. (80)

<223> Xaa可以是P或F

<220>

<221> MISC_特征

<222> (83) .. (83)

<223> Xaa可以是F或L

<220>

<221> MISC_特征

<222> (84) .. (84)

<223> Xaa可以是A或G

<220>

<221> MISC_特征

<222> (85) .. (85)

<223> Xaa可以是T或I

<220>

<221> MISC_特征

<222> (100) .. (100)

<223> Xaa可以是Q或A

<220>

<221> MISC_特征

<222> (106) .. (106)

<223> Xaa可以是I或L

<220>

<221> MISC_特征

<222> (107) .. (107)

<223> Xaa可以是K或R

<400> 182

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

1 5 10 15

Xaa 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 Xaa 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 Xaa Asp Tyr Xaa Leu Thr Ile Ser Ser Leu Xaa Xaa

65 70 75 80

Glu Asp Xaa Xaa Xaa Tyr Ser Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Ile Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Xaa

100	105
<210> 183	
<211> 117	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人源化3C4重链可变区共有序列1	
<220>	
<221> MISC_特征	
<222> (10) .. (10)	
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换	
<220>	
<221> MISC_特征	
<222> (17) .. (17)	
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换	
<220>	
<221> MISC_特征	
<222> (25) .. (25)	
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换	
<220>	
<221> MISC_特征	
<222> (41) .. (41)	
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换	
<220>	
<221> MISC_特征	
<222> (44) .. (44)	
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换	
<220>	
<221> MISC_特征	
<222> (45) .. (45)	
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换	
<220>	
<221> MISC_特征	
<222> (49) .. (49)	
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换	
<220>	
<221> MISC_特征	
<222> (68) .. (68)	
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换	

<220>
<221> MISC_特征
<222> (69) .. (69)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (71) .. (71)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (80) .. (80)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (82) .. (82)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (84) .. (84)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (88) .. (88)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (89) .. (89)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (93) .. (93)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (117) .. (117)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:26相比的氨基酸置换
<400> 183

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

1

5

10

15

Xaa Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Xaa Gly Phe Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Gly Trp His Trp Ile Arg Gln Xaa Pro Gly Xaa Xaa Leu Glu Trp
35 40 45
Xaa Gly Tyr Ile Asn Tyr Asp Gly His Asn Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Xaa Xaa Ile Xaa Gln Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Xaa
65 70 75 80
Leu Xaa Leu Xaa Ser Val Thr Xaa Xaa Asp Thr Ala Xaa 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 Xaa
115

<210> 184

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化3C4重链可变区共有序列2

<220>

<221> MISC_特征

<222> (10) .. (10)

<223> xaa可以是G或D

<220>

<221> MISC_特征

<222> (17) .. (17)

<223> Xaa可以是一种中性亲水性氨基酸

<220>

<221> MISC_特征

<222> (25) .. (25)

<223> Xaa可以是一种中性亲水性氨基酸

<220>

<221> MISC_特征

<222> (41) .. (41)

<223> Xaa可以是H或F

<220>

<221> MISC_特征

<222> (44) .. (44)

<223> Xaa可以是K或N
<220>
<221> MISC_特征
<222> (45) .. (45)
<223> Xaa可以是G或K
<220>
<221> MISC_特征
<222> (49) .. (49)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (68) .. (68)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (69) .. (69)
<223> Xaa可以是一种中性亲水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (71) .. (71)
<223> Xaa可以是一种中性亲水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (80) .. (80)
<223> Xaa可以是一种中性亲水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (82) .. (82)
<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (84) .. (84)
<223> Xaa可以是S或N
<220>
<221> MISC_特征
<222> (88) .. (88)
<223> Xaa可以是A或T
<220>
<221> MISC_特征

<222> (89) .. (89)

<223> Xaa可以是A或E

<220>

<221> MISC_特征

<222> (93) .. (93)

<223> Xaa可以是V或T

<220>

<221> MISC_特征

<222> (117) .. (117)

<223> Xaa可以是任一氨基酸、A或不存在

<400> 184

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

<210> 185

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化3C4重链可变区共有序列3

<220>

<221> MISC_特征

<222> (10) .. (10)

<223> xaa可以是G或D

<220>

<221> MISC_特征

<222> (17) .. (17)
<223> Xaa可以是T或S
<220>
<221> MISC_特征
<222> (25) .. (25)
<223> Xaa可以是S或T
<220>
<221> MISC_特征
<222> (41) .. (41)
<223> Xaa可以是H或F
<220>
<221> MISC_特征
<222> (44) .. (44)
<223> Xaa可以是K或N
<220>
<221> MISC_特征
<222> (45) .. (45)
<223> Xaa可以是G或K
<220>
<221> MISC_特征
<222> (49) .. (49)
<223> Xaa可以是I或M
<220>
<221> MISC_特征
<222> (68) .. (68)
<223> Xaa可以是V或I
<220>
<221> MISC_特征
<222> (69) .. (69)
<223> Xaa可以是T或S
<220>
<221> MISC_特征
<222> (71) .. (71)
<223> Xaa可以是S或T
<220>
<221> MISC_特征
<222> (80) .. (80)
<223> Xaa可以是S或F
<220>

<221> MISC_特征
 <222> (82) .. (82)
 <223> Xaa可以是K或Q
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (84) .. (84)
 <223> Xaa可以是S或N
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (88) .. (88)
 <223> Xaa可以是A或T
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (89) .. (89)
 <223> Xaa可以是A或E
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (93) .. (93)
 <223> Xaa可以是V或T
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (117) .. (117)
 <223> Xaa可以是A或不存在
 <400> 185

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

115

- <210> 186
- <211> 112
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 3A4变体轻链可变区共有序列1
- <220>
- <221> MISC_特征
- <222> (2) .. (2)
- <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:48相比的氨基酸置换
- <220>
- <221> MISC_特征
- <222> (12) .. (12)
- <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:48相比的氨基酸置换
- <220>
- <221> MISC_特征
- <222> (14) .. (14)
- <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:48相比的氨基酸置换
- <220>
- <221> MISC_特征
- <222> (15) .. (15)
- <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:48相比的氨基酸置换
- <220>
- <221> MISC_特征
- <222> (17) .. (17)
- <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:48相比的氨基酸置换
- <220>
- <221> MISC_特征
- <222> (18) .. (18)
- <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:48相比的氨基酸置换
- <220>
- <221> MISC_特征
- <222> (50) .. (50)
- <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:48相比的氨基酸置换
- <220>
- <221> MISC_特征
- <222> (88) .. (88)
- <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:48相比的氨基酸置换

<220>
 <221> MISC_特征
 <222> (105) .. (105)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:48相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (108) .. (108)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:48相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (111) .. (111)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:48相比的氨基酸置换
 <400> 186
 Asp Xaa Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Xaa Val Xaa Xaa Gly
 1 5 10 15
 Xaa Xaa 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 Ser
 35 40 45
 Pro Xaa Leu Leu Ile His Thr 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 Arg Val Glu Ala Glu Asp Xaa Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Xaa Leu Glu Xaa Lys
 100 105 110
 <210> 187
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 3A4变体轻链可变区共有序列2
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
 <220>
 <221> MISC_特征

<222> (12) .. (12)
<223> Xaa可以是A或P
<220>
<221> MISC_特征
<222> (14) .. (14)
<223> Xaa可以是一种中性亲水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (15) .. (15)
<223> Xaa可以是L或P
<220>
<221> MISC_特征
<222> (17) .. (17)
<223> Xaa可以是一种酸性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (18) .. (18)
<223> Xaa可以是Q或P
<220>
<221> MISC_特征
<222> (50) .. (50)
<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (88) .. (88)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (105) .. (105)
<223> Xaa可以是A或Q
<220>
<221> MISC_特征
<222> (108) .. (108)
<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (111) .. (111)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<400> 187

Asp	Xaa	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Xaa	Val	Xaa	Xaa	Gly
1				5					10					15	
Xaa	Xaa	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	Ser
		35					40					45			
Pro	Xaa	Leu	Leu	Ile	His	Thr	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	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Xaa	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Gly
			85					90					95		
Ser	His	Val	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Xaa	Gly	Thr	Xaa	Leu	Glu	Xaa	Lys
		100						105					110		

<210> 188

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4变体轻链可变区共有序列3

<220>

<221> MISC_特征

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa可以是V或I

<220>

<221> MISC_特征

<222> (12) .. (12)

<223> Xaa可以是A或P

<220>

<221> MISC_特征

<222> (14) .. (14)

<223> Xaa可以是S或T

<220>

<221> MISC_特征

<222> (15) .. (15)

<223> Xaa可以是L或P

<220>

<221> MISC_特征

<222> (17) .. (17)

<223> Xaa可以是D或E

<220>

<221> MISC_特征

<222> (18) .. (18)

<223> Xaa可以是Q或P

<220>

<221> MISC_特征

<222> (50) .. (50)

<223> Xaa可以是K或Q

<220>

<221> MISC_特征

<222> (88) .. (88)

<223> Xaa可以是L或V

<220>

<221> MISC_特征

<222> (105) .. (105)

<223> Xaa可以是A或Q

<220>

<221> MISC_特征

<222> (108) .. (108)

<223> Xaa可以是R或K

<220>

<221> MISC_特征

<222> (111) .. (111)

<223> Xaa可以是L或I

<400> 188

Asp Xaa Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Xaa Val Xaa Xaa Gly

1 5 10 15

Xaa Xaa 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 Ser

35 40 45

Pro Xaa Leu Leu Ile His Thr 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 Arg Val Glu Ala Glu Asp Xaa Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Xaa Leu Glu Xaa Lys

100	105	110
<210> 189		
<211> 112		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 3A4变体-1轻链可变区:Lvh1		
<400> 189		
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
1 5 10 15		
Glu Pro 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 Ser		
35 40 45		
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Thr 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 Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly		
85 90 95		
Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100 105 110		
<210> 190		
<211> 112		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 3A4变体-2轻链可变区:Lvh2		
<400> 190		
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
1 5 10 15		
Glu Pro 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 Ser		
35 40 45		
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr 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	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Gly	
				85					90					95		
Ser	His	Val	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
				100					105					110		

<210> 191

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4变体重链可变区共有序列1

<220>

<221> MISC_特征

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换

<220>

<221> MISC_特征

<222> (9) .. (9)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换

<220>

<221> MISC_特征

<222> (11) .. (11)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换

<220>

<221> MISC_特征

<222> (12) .. (12)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换

<220>

<221> MISC_特征

<222> (20) .. (20)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换

<220>

<221> MISC_特征

<222> (38) .. (38)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换

<220>

<221> MISC_特征

<222> (40) .. (40)

<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换

<220>

<221> MISC_特征
<222> (41) .. (41)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (43) .. (43)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (44) .. (44)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (48) .. (48)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (67) .. (67)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (68) .. (68)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (69) .. (69)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (70) .. (70)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (72) .. (72)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换
<220>
<221> MISC_特征
<222> (74) .. (74)
<223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换

<220>
 <221> MISC_特征
 <222> (76) .. (76)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (82) .. (82)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (84) .. (84)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (87) .. (87)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (91) .. (91)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (111) .. (111)
 <223> Xaa可以是一种与SEQ ID NO.:46相比的氨基酸置换
 <400> 191

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

Thr Val Ser Ser
115
<210> 192
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3A4变体重链可变区共有序列2
<220>
<221> MISC_特征
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (9) .. (9)
<223> Xaa可以是P或A
<220>
<221> MISC_特征
<222> (11) .. (11)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (12) .. (12)
<223> Xaa可以是V或K
<220>
<221> MISC_特征
<222> (20) .. (20)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (38) .. (38)
<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (40) .. (40)
<223> Xaa可以是S或A
<220>
<221> MISC_特征
<222> (41) .. (41)

<223> Xaa可以是H或P
<220>
<221> MISC_特征
<222> (43) .. (43)
<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (44) .. (44)
<223> Xaa可以是S或G
<220>
<221> MISC_特征
<222> (48) .. (48)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (67) .. (67)
<223> Xaa可以是一种碱性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (68) .. (68)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (69) .. (69)
<223> Xaa可以是I或T
<220>
<221> MISC_特征
<222> (70) .. (70)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (72) .. (72)
<223> Xaa可以是一种疏水性氨基酸
<220>
<221> MISC_特征
<222> (74) .. (74)
<223> Xaa可以是K或T
<220>
<221> MISC_特征

<222> (76) .. (76)
 <223> Xaa可以是一种中性亲水性氨基酸
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (82) .. (82)
 <223> Xaa可以是Q或E
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (84) .. (84)
 <223> Xaa可以是N或S
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (87) .. (87)
 <223> Xaa可以是T或R
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (91) .. (91)
 <223> Xaa可以是一种中性亲水性氨基酸
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (111) .. (111)
 <223> Xaa可以是S或L
 <400> 192

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

<210> 193
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 3A4变体重链可变区共有序列3
<220>
<221> MISC_特征
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa可以是I或V
<220>
<221> MISC_特征
<222> (9) .. (9)
<223> Xaa可以是P或A
<220>
<221> MISC_特征
<222> (11) .. (11)
<223> Xaa可以是M或V
<220>
<221> MISC_特征
<222> (12) .. (12)
<223> Xaa可以是V或K
<220>
<221> MISC_特征
<222> (20) .. (20)
<223> Xaa可以是M或V
<220>
<221> MISC_特征
<222> (38) .. (38)
<223> Xaa可以是K或R
<220>
<221> MISC_特征
<222> (40) .. (40)
<223> Xaa可以是S或A
<220>
<221> MISC_特征
<222> (41) .. (41)
<223> Xaa可以是H或P
<220>

<221> MISC_特征
<222> (43) .. (43)
<223> Xaa可以是K或Q
<220>
<221> MISC_特征
<222> (44) .. (44)
<223> Xaa可以是S或G
<220>
<221> MISC_特征
<222> (48) .. (48)
<223> Xaa可以是I或M
<220>
<221> MISC_特征
<222> (67) .. (67)
<223> Xaa可以是K或R
<220>
<221> MISC_特征
<222> (68) .. (68)
<223> Xaa可以是A或V
<220>
<221> MISC_特征
<222> (69) .. (69)
<223> Xaa可以是I或T
<220>
<221> MISC_特征
<222> (70) .. (70)
<223> Xaa可以是L或I
<220>
<221> MISC_特征
<222> (72) .. (72)
<223> Xaa可以是V或A
<220>
<221> MISC_特征
<222> (74) .. (74)
<223> Xaa可以是K或T
<220>
<221> MISC_特征
<222> (76) .. (76)
<223> Xaa可以是S或T

<220>
 <221> MISC_特征
 <222> (82) .. (82)
 <223> Xaa可以是Q或E
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (84) .. (84)
 <223> Xaa可以是N或S
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (87) .. (87)
 <223> Xaa可以是T或R
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (91) .. (91)
 <223> Xaa可以是S或T
 <220>
 <221> MISC_特征
 <222> (111) .. (111)
 <223> Xaa可以是S或L

<400> 193

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

<210> 194

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4变体-1重链可变区:Hvh1

<400> 194

Gln	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	Thr	Phe	Thr	Asp	Asp
			20					25						30	
Tyr	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35				40						45		
Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	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	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Asp	Pro	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100						105					110	
Thr	Val	Ser	Ser												
			115												

<210> 195

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4变体-2重链可变区:Hvh2

<400> 195

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

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

<210> 196

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4变体-3重链可变区:Hvh3

<400> 196

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

<210> 197

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4变体-4重链可变区:Hvh4

<400> 197

Gln	Ile	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	Thr	Phe	Thr	Asp	Asp				
			20				25						30						

Tyr	Met	Ser	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
	35						40					45			
Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Asp	Pro	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser												
			115												
<210> 198															
<211> 219															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 3A4鼠轻(κ)链															
<400> 198															
Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Ala	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	Ser
	35						40					45			
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	His	Thr	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	Arg	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	Arg	Leu	Glu	Leu	Lys
			100					105					110		
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
		115					120					125			
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
	130					135					140				
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
145					150					155					160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 199
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 3A4人源化轻(κ)链变体1:Lh1
 <400> 199
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro 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 Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Thr 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 Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 200
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 3A4人源化轻(κ)链变体2:Lh2
 <400> 200
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro 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 Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr 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 Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 201

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4鼠重(IgG1)链

<400> 201

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

Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	
			260						265						270	
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	
			275						280						285	
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	
			290						295						300	
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	
305						310						315			320	
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	
			325						330						335	
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	
			340						345						350	
Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	
			355						360						365	
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	
			370						375						380	
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	
385						390						395			400	
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	
			405						410						415	
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	
			420						425						430	
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys			
			435						440						445	
<210> 202																
<211> 446																
<212> PRT																
<213> 人工序列																
<220>																
<223> 3A4人源化重(Igg1)链变体1:Hh1																
<400> 202																
Gln	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	Thr	Phe	Thr	Asp	Asp	
			20			25			30							
Tyr	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
			35			40			45							
Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	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	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Asp	Pro	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
		115					120					125			
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
	130					135					140				
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
145				150					155						160
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
				165				170						175	
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
		180						185					190		
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
		195					200					205			
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
	210					215					220				
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
225					230					235					240
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
				245					250					255	
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
		260						265					270		
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
		275					280					285			
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
	290					295					300				
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
305					310					315					320
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
				325					330					335	
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
		340						345					350		
Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
		355					360					365			
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly

370	375	380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
385	390	395
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		400
	405	410
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		415
	420	425
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		430
	435	440
		445
<210> 203		
<211> 446		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 3A4人源化重(Igg1)链变体2:Hh2		
<400> 203		
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asp		15
	20	25
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		30
	35	40
Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe		45
	50	55
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		60
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
	85	90
Ala Arg Asp Pro Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		95
	100	105
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		110
	115	120
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		125
	130	135
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		140
145	150	155
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		160
	165	170
		175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		

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

<210> 204

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4人源化重(Igg1)链变体3:Hh3

<400> 204

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

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

<210> 205

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4人源化重(Igg1)链变体4:Hh4

<400> 205

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

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

420	425	430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu	Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
435	440	445

<210> 206

<211> 34

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 206

atacccaagc ttgccaccat ggagacagac acac 34

<210> 207

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 207

atacccaagc ttcatttccc gggagacagg gag 33

<210> 208

<211> 41

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 208

atacccaagc ttgggccacc atgaactttc tgctgtcttg g 41

<210> 209

<211> 34

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 209

atacccaagc ttctaact ctccccctgtt gaag 34

<210> 210

<211> 3962

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 质粒pK-CR5

<400> 210

ctaaattgta agcgttaata ttttgttaaa attcgcgtta aatttttgtt aaatcagctc 60
attttttaac caataggccg aaatcggcaa aatcccttat aaatcaaaag aatagaccga 120
gataggggtg agtgttggtc cagtttgga caagagtcca ctattaaaga acgtggactc 180
caacgtcaaaa gggcgaaaaa ccgtctatca gggcgatggc ccactacgtg aaccatcacc 240
ctaatcaagt tttttggggt cgaggtgccg taaagcacta aatcggaacc ctaaaggag 300
cccccgattt agagcttgac ggggaaagcc ggcgaaactg gcgagaaagg aagggaagaa 360
agcgaaaagga gcgggcgcta gggcgctggc aagtgtagcg gtcacgctgc gcgtaaccac 420
cacacccgcc gcgcttaatg cgccgtaca gggcgctgcc cattcgccat tcaggctgcg 480
caactgttgg gaagggcgat cgggtcgggc ctcttcgcta ttacgccagc tggcgaaagg 540
gggatgtgct gcaaggcgat taagttgggt aacgccaggg ttttccagt cagcagcttg 600
taaaacgacg gccagtgagc gcgcgtaata cgactcacta tagggcgaat tggagctcca 660
ccgcggtggc ggccgctcta gaactagtgg atccacatcg gcgcgccaaa tgatttgccc 720
tcccatatgt ccttccgagt gagagacaca aaaaattcca acacactatt gcaatgaaaa 780
taaatttcct ttattagcca gaggtcgaga tttaaataag cttgctagca gatctttgga 840
cctgggagtg gacacctgtg gagagaaagg caaagtggat gtcattgtca ctcaagtgt 900
tggccagatc gggccagggt aatatcaaat cctcctcggt tttggaaact gacaatctta 960
gcgcagaagt aatgcccgt tttgagagg agtactcacc ccaacagctg gatctcaagc 1020
ctgccacacc tcacctgac catccgccgt ctcaagaccg cctactttaa ttacatcatc 1080
agcagcacct ccgccagaaa caaccccgac cgccaccgcg tgccgcccgc caggtgctc 1140
agcctacctt gcgactgtga ctggttagac gcctttctcg agaggttttc cgatccggtc 1200
gatgcggact cgctcaggtc cctcggtggc ggagtaccgt tcggaggccg acgggtttcc 1260
gatccaagag tactggaaag accgcgaaga gtttgtcctc aaccgcgagc ccaacagctg 1320
gccctcgcag acagcgatgc ggaagagagt gaccgcggag gctggatcgg tcccgggtgc 1380
ttctatggag gtcaaaacag cgtggatggc gtctccaggc gatctgacgg ttactaaac 1440
gagctctgct tatataggcc tcccaccgta cagcctacc tcgaccggg taccaatctt 1500
ataatacaaaa cagaccagat tgtctgtttg ttataataca aacagaccag attgtctgtt 1560
tgttataata caaacagacc agattgtctg tttgttataa taaaacaga ccagattgtc 1620
tgttttgttat aatacaaaac gaccagattg tctgtttgtt ataatacaaaa cagaccagat 1680
tgtctgtttg ttaaggttgt cgagtgaaga cgaaagggtt cattaaggcg cgccgtcgac 1740
ctcgaggggg ggcccgttac ccagcttttg ttccctttag tgagggttaa ttgcgcgctt 1800
ggcgtaatca tggatcatagc tgtttcctgt gtgaaattgt tatccgctca caattccaca 1860
caacatacga gccggaagca taaagtgtaa agcctggggg gcctaagtag tgagctaact 1920
cacattaatt gcgttgcgct cactgcccgc tttccagtcg ggaaacctgt cgtgccagct 1980
gcattaatga atcgccaac gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc gctcttccgc 2040
ttcctcgtc actgactcgc tgcgctcggt cgttcggtcg cggcgagcgg tatcagctca 2100
ctcaaaggcg gtaatacggg tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa agaacaatgtg 2160

```

agcaaaaggc cagcaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg cgtttttcca 2220
taggctccgc cccctgacg agcatcacia aaatcgacgc tcaagtcaga ggtggcgaaa 2280
cccgacagga ctataaagat accaggcggt tccccctgga agctccctcg tgcgctctcc 2340
tggtccgacc ctgccgctta ccggatacct gtccgccttt ctcccttcgg gaagcgtggc 2400
gctttctcat agctcacgct gtaggtatct cagttcgggt taggtcggtt gctccaagct 2460
gggctgtgtg cacgaacccc ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg gtaactatcg 2520
tcttgagtcc aacccggtaa gacacgactt atcgccactg gcagcagcca ctggtaacag 2580
gattagcaga gcgaggtatg taggcgggtg tacagagttc ttgaagtggg ggcctaacta 2640
cggctacact agaaggacag tatttggtat ctgcgctctg ctgaagccag ttaccttcgg 2700
aaaaagagtt gtagctctt gatccggcaa acaaccacc gctggtagcg gtggtttttt 2760
tgtttgcaag cagcagatta cgcgagaaa aaaaggatct caagaagatc ctttgatctt 2820
ttctacgggg tctgacgctc agtggaacga aaactcacgt taagggattt tggatcatgag 2880
attatcaaaa aggatcttca cctagatcct tttaaattaa aatgaagtt ttaaataaat 2940
ctaaagtata tatgagtaaa cttggtctga cagttaccaa tgcttaatca gtgaggcacc 3000
tatctcagcg atctgtctat ttcgttcate catagttgcc tgactccccg tcgtgtagat 3060
aactacgata cgggagggct taccatctgg cccagtgct gcaatgatac cgcgagacc 3120
acgctcaccg gctccagatt tatcagcaat aaaccagcca gccggaaggg ccgagcgag 3180
aagtggctct gcaactttat ccgcctccat ccagtctatt aattgttgcc gggaagctag 3240
agtaagtagt tcgccagtta atagtttgcg caacgttggt gccattgcta caggcatcgt 3300
ggtgtcacgc tcgtcgtttg gtatggcttc attcagctcc ggttcccaac gatcaaggcg 3360
agttacatga tccccatgt tgtgcaaaaa agcggtagc tccttcggtc ctccgatcgt 3420
tgtcagaagt aagttggccg cagtgttatc actcatggtt atggcagcac tgcataattc 3480
tcttactgtc atgccatccg taagatgctt ttctgtgact ggtgagtact caaccaagtc 3540
attctgagaa tagtgtatgc ggcgaccgag ttgctcttgc ccggcgtaaa tacgggataa 3600
taccgcgcca catagcagaa ctttaaaagt gtcatacatt ggaaaacgtt ctccggggcg 3660
aaaactctca aggatcttac cgctgttgag atccagttcg atgtaacca ctcgtgcacc 3720
caactgatct tcagcatctt ttactttcac cagcgtttct gggtagagcaa aaacaggaag 3780
gcaaaatgcc gcaaaaaagg gaataagggc gacacggaaa tgttgaatac tcatactctt 3840
cctttttcaa tattattgaa gcatttatca gggttattgt ctcagtagcg gatacatatt 3900
tgaatgtatt tagaaaaata aacaaatagg ggttcgcgc acatttcccc gaaaagtgcc 3960
ac 3962
<210> 211
<211> 6530
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 质粒pMPG-CR5
<400> 211
gtcgacgata ccgtgcactt aattaagcgc gctcgaccaa atgatttgcc ctcccatatg 60

```

```

tccttccgag tgagagacac aaaaaattcc aacacactat tgcaatgaaa ataaatttcc 120
tttattagcc agaggctcgag gtcgggggat ccgtttaaac ttggacctgg gagtggacac 180
ctgtggagag aaaggcaaag tggatgtcat tgtcactcaa gtgtatggcc agatcgggcc 240
aggatgaatat caaatcctcc tcgttttttg aaactgacaa tcttagcgca gaagtaatgc 300
ccgcttttga gagggagtac tcacccaac agctggatct caagcctgcc acacctcacc 360
tcgaccatcc gccgtctcaa gaccgcctac ttttaattaca tcatcagcag cacctccgcc 420
agaaacaacc ccgaccgcca cccgtgccc cccgccacgg tgctcagcct accttgcgac 480
tgtgactggg tagacgcctt tctcgagagg ttttccgatc cggtcgatgc ggactcgctc 540
aggatccctcg gtggcggagt accgttcgga ggccgacggg tttccgatcc aagagtactg 600
gaaagaccgc gaagagtttg tcctcaaccg cgagcccaac agctggccct cgcagacagc 660
gatgcggaag agagtgaccg cggaggettg atcgggtccc gtgtcttcta tggaggtcaa 720
aacagcgtgg atggcgtctc caggcgatct gacggttcac taaacgagct ctgcttatat 780
aggcctccca ccgtacacgc ctacctcgac ccgggtacca atcttataat acaaacagac 840
cagattgtct gtttgttata atacaacag accagattgt ctgtttgtta taatacaaac 900
agaccagatt gtctgtttgt tataatacaa acagaccaga ttgtctgttt gttataatac 960
aaacagacca gattgtctgt ttgttataat acaaacagac cagattgtct gtttgttaag 1020
gttgtcgagt gaagacgaaa gggtaatta aggcgcgccg tcgactagct tggcacgcca 1080
gaaatccgcg cgggtggttt tgggggtcgg ggggtgtttg cagccacaga cggccgtgt 1140
tcgtgtcgcg ccagtacatg cgggtccatg ccaggccatc caaaaacat ggggtctgtct 1200
gctcagtcca gtcgtggacc agacccacg caacgcccac aataataacc cccacgaacc 1260
ataaaccatt ccccatgggg gaccccgctc ctaaccacg gggccagtgg ctatggcagg 1320
gcctgccgcc ccgacgttgg ctgcgagccc tgggccttca cccgaacttg gggggtgggg 1380
tggggaaaag gaagaaacgc gggcgtattg gcccacatgg ggtctcggtg gggatatgac 1440
agagtgccag ccctgggacc gaaccccgcg tttatgaaca aacgacccaa caccctgctg 1500
ttttattctg tctttttatt gccgtcatag cgcgggttcc ttccggtatt gtctccttcc 1560
gtgtttcagt tagcctcccc catctcccct attcctttgc cctcggacga gtgctggggc 1620
gtcggtttcc actatcggcg agtacttcta cacagccatc ggtccagacg gccgcgcttc 1680
tgccggcgat ttgtgtacgc ccgacagtcc cggtccgga tcggacgatt gcgtcgcatc 1740
gaccctgcgc ccaagctgca tcatcgaaat tgccgtcaac caagctctga tagagttggt 1800
caagaccaat gcggagcata tacgccgga gccgcggcga tcctgcaagc tccgatgcc 1860
tccgctcgaa gtagcgcgtc tgctgtcca tacaagccaa ccacggcctc cagaagaaga 1920
tgttggcgac ctcgtattgg gaatccccga acatcgctc gctccagtca atgaccgctg 1980
ttatgcggcc attgtccgtc aggacattgt tggagccgaa atccgcgtgc acgaggtgcc 2040
ggacttcggg gcagtcctcg gcccacagca tcagctcatc gagagcctgc gcgacggacg 2100
cactgacggg gtcgtccatc acagtttgcc agtgatacac atggggatca gcaatcgcg 2160
atatgaaatc acgccatgta gtgtattgac cgattccttg cgggtccgaat gggccgaacc 2220
cgctcgtctg gctaagatcg gccgcagcga tcgcatccat ggcctccgcg accggctgca 2280
gaacagcggg cagttcggtt tcaggcaggt cttgcaacgt gacaccctgt gcacggcggg 2340
agatgcaata ggtcaggctc tcgctgaatt ccccaatgtc aagcacttcc ggaatcggga 2400

```

gcgcggccga tgcaaagtgc cgataaacat aacgatcttt gtagaaacca tcggcgcagc 2460
 tatttaccgc caggacatat ccacgccctc ctacatcgaa gctgaaagca cgagattctt 2520
 cgccctccga gagctgcatc aggtcggaga cgctgtcgaa cttttcgatc agaaacttct 2580
 cgacagacgt cgcggtgagt tcaggctttt tcatatctca ttgcccggga tctgcggcac 2640
 gctgttgacg ctgttaagcg ggtcgcctga gggcgcctcg gtgttcgagg ccacacgcgt 2700
 caccttaata tgcgaagtgg acctgggacc gcgccgcccc gactgcatct gcgtgttcga 2760
 attcgccaat gacaagacgc tgggcgggggt ttgtgtcatc atagaactaa agacatgcaa 2820
 atatatttct tccggggaca ccgccagcaa acgcgagcaa cgggccacgg ggatgaagca 2880
 gggcatggcg gccgacgcgc tgggctacgt cttgctggcg ttcgcgacgc gaggctggat 2940
 ggccttcccc attatgattc ttctcgcttc cggcggcatc gggatgcccc cgttgcaggc 3000
 catgctgtcc aggcaggtag atgacgacca tcagggacag cttcaaggat cgctcgcggc 3060
 tcttaccagc ctaacttcga tcaactggacc gctgatcgtc acggcgattt atgccgcctc 3120
 ggcgagcaca tggaaacgggt tggcatggat tgtaggcgc gccctatacc ttgtctgcct 3180
 ccccgcggtg cgtcgcggtg catggagccg ggccacctcg acctgaatgg aagccggcgg 3240
 cacctcgcta acgattcac cactccaaga attggagcca atcaattctt gcggaagaact 3300
 gtgaatgcgc aaaccaaccc ttggcagaac atatccatcg cgtccgccat ctccagcagc 3360
 cgcacgcggc gcagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg gcgtttttcc 3420
 ataggctccg cccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag aggtggcgaa 3480
 acccgacagg actataaaga taccaggcgt ttccccctgg aagctccctc gtgcgctctc 3540
 ctgttccgac cctgccgctt accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg ggaagcgtgg 3600
 cgctttctca tagctcacgc ttaggtatc tcagttcggt gtaggtcggt cgctccaagc 3660
 tgggctgtgt gcacgaaccc ccggttcagc ccgaccgctg cgccttatcc ggtaactatc 3720
 gtcttgagtc caaccggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc actggtaaca 3780
 ggattagcag agcgaggat gtaggcgggt ctacagagtt cttgaagtgg tggcctaact 3840
 acggctacac tagaaggaca gtatttggt tctgcgctct gctgaagcca gttaccttcg 3900
 gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca acaaaccac cgctggtagc ggtggttttt 3960
 ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat cttttgatct 4020
 tttctacggg gtctgacgct cagtggaacg aaaactcacg ttaaggatt ttggtcatga 4080
 gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc ttttaatta aaaatgaagt tttaaatcaa 4140
 tctaaagtat atatgagtaa acttggtctg acagttacca atgcttaatc agtgaggcac 4200
 ctatctcagc gatctgtcta tttcgttcat ccatagttgc ctgactcccc gtcgtgtaga 4260
 taactacgat acgggagggc ttaccatctg gcccagtcg tgcaatgata ccgcgagacc 4320
 cacgctcacc ggctccagat ttatcagcaa taaaccagcc agccggaagg gccgagcgca 4380
 gaagtgtcc tgcaacttta tccgctcca tccagtctat taattgttgc cgggaagcta 4440
 gagtaagtag ttcgccagtt aatagtttgc gcaacgttgt tgccattgct gcaggcatcg 4500
 tgggtgcacg ctcgtcgttt ggtatggctt cattcagctc cggttcccaa cgatcaaggc 4560
 gagttacatg atccccatg ttgtgcaaaa aagcggttag ctcttcggt cctccgatcg 4620
 ttgtcagaag taagtggcc gcagtgttat cactcatggt tatggcagca ctgcataatt 4680
 ctcttactgt catgccatcc gtaagatgct tttctgtgac tggtagtac tcaaccaagt 4740

cattctgaga atagtgtatg cggcgaccga gttgctcttg cccggcggtca acacgggata 4800
 ataccgcgcc acatagcaga actttaaaag tgctcatcat tggaaaacgt tcttcggggc 4860
 gaaaactctc aaggatctta ccgctgttga gatccagttc gatgtaaccc actcgtgcac 4920
 ccaactgatc ttcagcatct tttactttca ccagcgtttc tgggtgagca aaaacaggaa 4980
 ggcaaaaatgc cgcaaaaaag ggaataaggg cgacacggaa atgttgaata ctcatactct 5040
 tcctttttca atattattga agcatttatc agggttattg tctcatgagc ggatacatat 5100
 ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg cacatttccc cgaaaagtgc 5160
 cacctgacgt ctaagaaaacc attattatca tgacattaac ctataaaaaat aggcgtatca 5220
 cgaggccctt tcgtcttcaa gaattctcat gtttgacagc ttatctctag cagatccgga 5280
 attccccctc ccaattttaa tgaggaccta acctgtggaa atctactgat gtgggaggct 5340
 gtaactgtac aaacagaggt tattggaata actagcatgc ttaaccttca tgcagggtca 5400
 caaaaagtgc atgacgatgg tggaggaaaa cctattcaag gcagtaattt ccacttcttt 5460
 gctgttggtg gagacccctt ggaaatgcag ggagtgctaa tgaattacag gacaaagtac 5520
 ccagatggta ctataacccc taaaaaccca acagcccagt cccaggtaat gaatactgac 5580
 cataaggcct atttgacaaa aaacaatgct tatccagttg agtgctgggt tcctgacctt 5640
 agtagaaatg aaaatactag gtattttggg actttcacag gaggggaaaa tgttccccca 5700
 gtacttcatg tgaccaacac agctaccaca gtgttgctag atgaacaggg tgtggggcct 5760
 ctttgtaaag ctgatagcct gtatgtttca gctgctgata tttgtgcctt gtttactaac 5820
 agctctggaa cacaacagtg gagaggcctt gcaagatatt ttaagatccg cctgagaaaa 5880
 agatctgtaa agaatcctta cctaatttcc tttttgctaa gtgaccttat aaacaggaga 5940
 acccagagag tggatgggca gcctatgtat ggtatggaat cccaggtaga agaggttagg 6000
 gtgtttgatg gcacagaaag acttccaggg gaccagata tgataagata tattgacaaa 6060
 cagggacaat tgcaaaccaa aatgctttaa acagggtgctt ttattgtaca tatacattta 6120
 ataaatgctg cttttgtata agccactttt aagcttgtgt tattttgggg gtggtgtttt 6180
 aggcccttta aaacactgaa agcctttaca caaatgcaac tcttgactat gggggtctga 6240
 cctttgggaa tgttcagcag gggctgaagt atctgagact tgggaagagc attgtgattg 6300
 ggattcagtg cttgatccat gtccagagtc ttcagtttct gaatcctctt ctcttgtaat 6360
 atcaagaata catttcccc tgcataatatt atatttcac cttgaaaaag tatacatact 6420
 tatctcagaa tccagccttt cttccattc aacaattcta gaagttaaaa ctggggtaga 6480
 tgctattaca gaggtagaat gcttcctaaa cccagaaatg ggggatctgc 6530

<210> 212

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3A4重链CDR2

<400> 212

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

1

5

10

15

Gly

<210> 213

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 213

atgccaaagtg gtcccaggct gatgttgtga tgacccaaac tcc 43

<210> 214

<211> 35

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 214

gggaagatga agacagatgg tgcagccaca gtccg 35

<210> 215

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 215

gggttccagg ttccactggc cagatccagt tgggtgcaatc tgg 43

<210> 216

<211> 38

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 216

ggggccaggg gaaagacaga tgggcccttc gttgaggc 38

355

360

365

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

370

375

380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385

390

395

400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

				405					410					415			
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His		
				420					425					430			
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys				
				435					440					445			
<210>	202																
<211>	446																
<212>	PRT																
<213>	人工序列																
<220>																	
<223>	3A4人源化重(Igg1)链变体1:Hh1																
<400>	202																
Gln	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	Thr	Phe	Thr	Asp	Asp		
				20					25					30			
Tyr	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met		
				35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	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			
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
Ala	Arg	Asp	Pro	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val		
				100					105					110			
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala		
				115					120					125			
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu		
				130					135					140			
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly		
145									150					155			
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser		
				165					170					175			
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu		
				180					185					190			
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr		
				195					200					205			
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr		

210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
	245	250
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
	260	265
Lys Phe		270

3A4-VL

鼠
人源化1
人源化2

DVVMQTPTPLSLAVSLGDAQASISCRSSQSLLHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIHTVSNRFSGVDPDRFSGSGSGCTDFTLKISRVEAEDLGVVYCFQGS	11/80 (86.3%)
SHVPLTFGAGTRLELK	
DIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQQLLIYTVSNRFSGVDPDRFSGSGSGCTDFTLKISRVEAEDVGVVYCFQGS	0/80 (100%)
SHVPLTFGGCTKLEIK	
DVVMQTPTPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYTVSNRFSGVDPDRFSGSGSGCTDFTLKISRVEAEDVGVVYCFQGS	2/80 (97.5%)
SHVPLTFGGCTKLEIK	
CDR-L1 CDR-L2 CDR-L3	

图1a

3A4-VH

小鼠	QIQLVQSGPENVKPCASVKNSCKASGYTFTDDTHSWYKQSHGKSLWIGDINPYNGDTNYNQKFKGKAILTVDKSSSTAYMQNLSTSESAVYYCARDPGANDYWGQGSTVTVSS	21/82 (74.4%)
人源化1	QVQLVQSGAEVKKPCASVKVSKASGYTFTDDTHSWYRQAPQGLEWNGDINPYNGDTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGANDYWGQGLTVTVSS	0/82 (100%)
人源化2	QIQLVQSGAEVKKPCASVKVSKASGYTFTDDTHSWYRQAPQGLEWNGDINPYNGDTNYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGANDYWGQGLTVTVSS	2/82 (97.5%)
人源化3	QIQLVQSGAEVKKPCASVKVSKASGYTFTDDTHSWYRQAPQGLEWIGDINPYNGDTNYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGANDYWGQGLTVTVSS	6/82 (92.7%)
人源化4	QIQLVQSGAEVKKPCASVKVSKASGYTFTDDTHSWYKQAPQGLEWIGDINPYNGDTNYNQKFKGKATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGANDYWGQGLTVTVSS	8/82 (90.2%)
	<u>CDR-H1</u>	
	<u>CDR-H2</u>	
	<u>CDR-H3</u>	

图1b

可变换链比対

小鼠 VL
SEQ ID NO.33

DVVMQTPLSLAVSLGDQASISCRSSQSLHHSNGNTYLEWYLKPGQSPKLLIHTVSNRF 60
DIVMTQTPLSPLVPTPGEPASISCRSSQSLHHSNGNTYLEWYLKPGQSPQLLIYTVSNRF 60
*:*****.*:*:*****:*****:***:*****
SGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQGSHVPLTFGAGTRLELK 112
SGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCFQGSHVPLTFGGGTKLEIK 112
*****:*****:***** **:*:

图2a

可变重链比对	
小鼠 VH SEQ ID NO.38	QIQLVQSGPEMVKPGASVKMSCKASGYTFTDDYMSWVKQSHGKSLEWIGDINPYNGDTNY 60 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTDDYMSWVRQAPGQGLEWMGDINPYNGDTNY 60 *:*****.*:*****:*****:*.*****:*****:***** NQKFKGKAILTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARDPGAMDYWGQGTSVTVSS 116 NQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGAMDYWGQGTLVTVSS 116 *****.:*.*.*:*****:*.**.*:*****:*****:*****

图2b

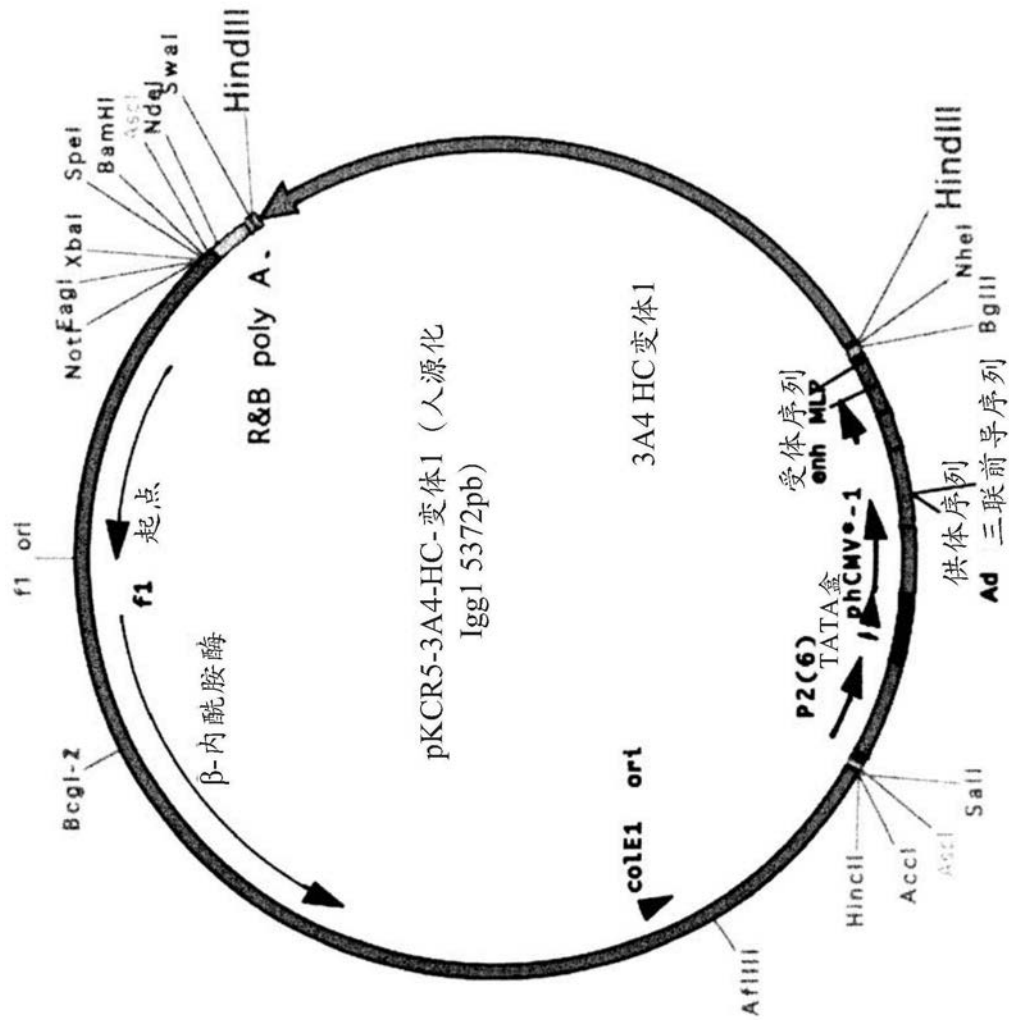


图3a

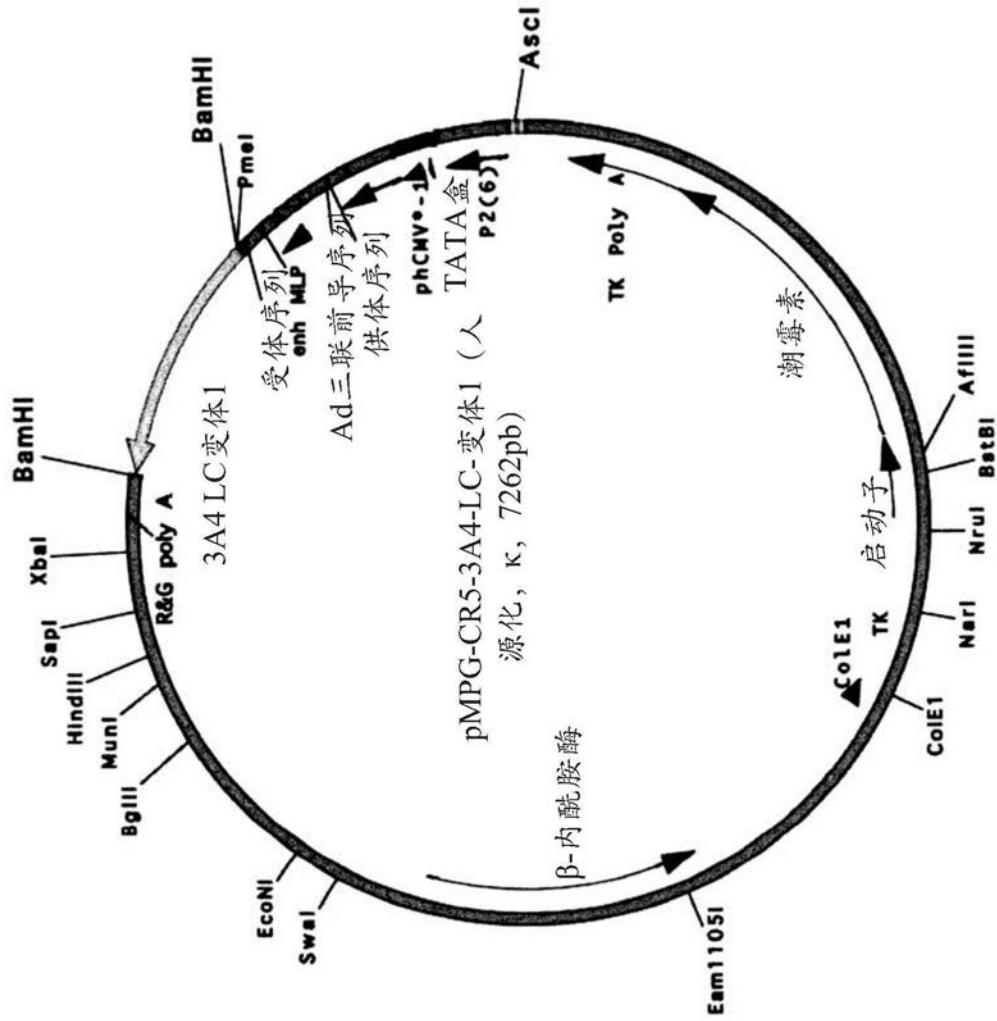


图3b

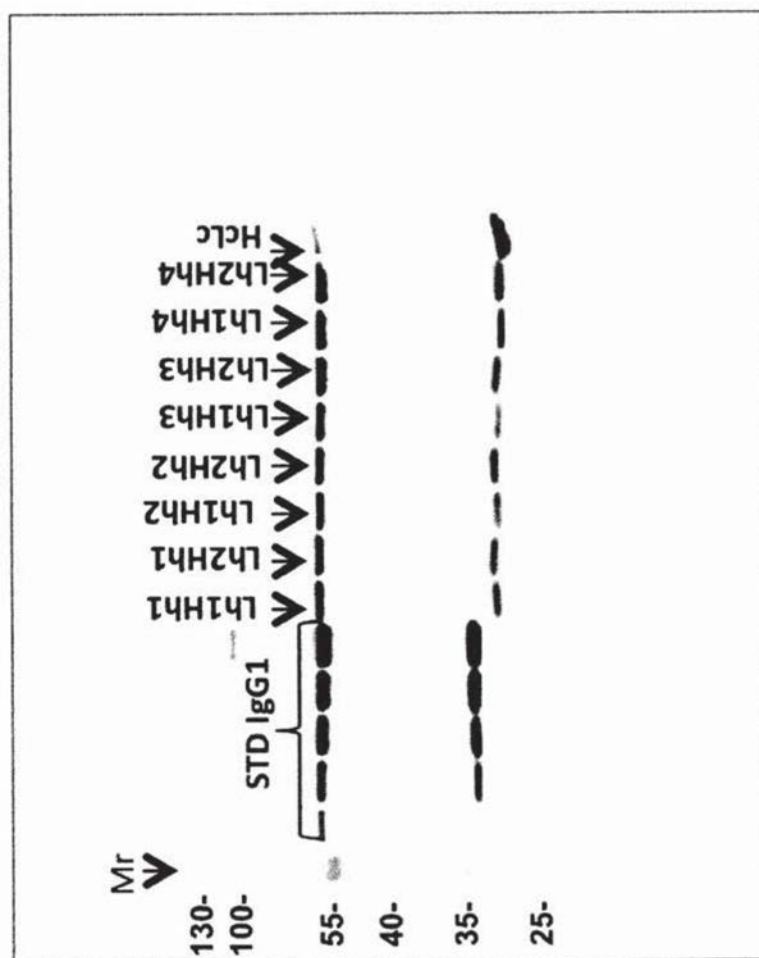


图4

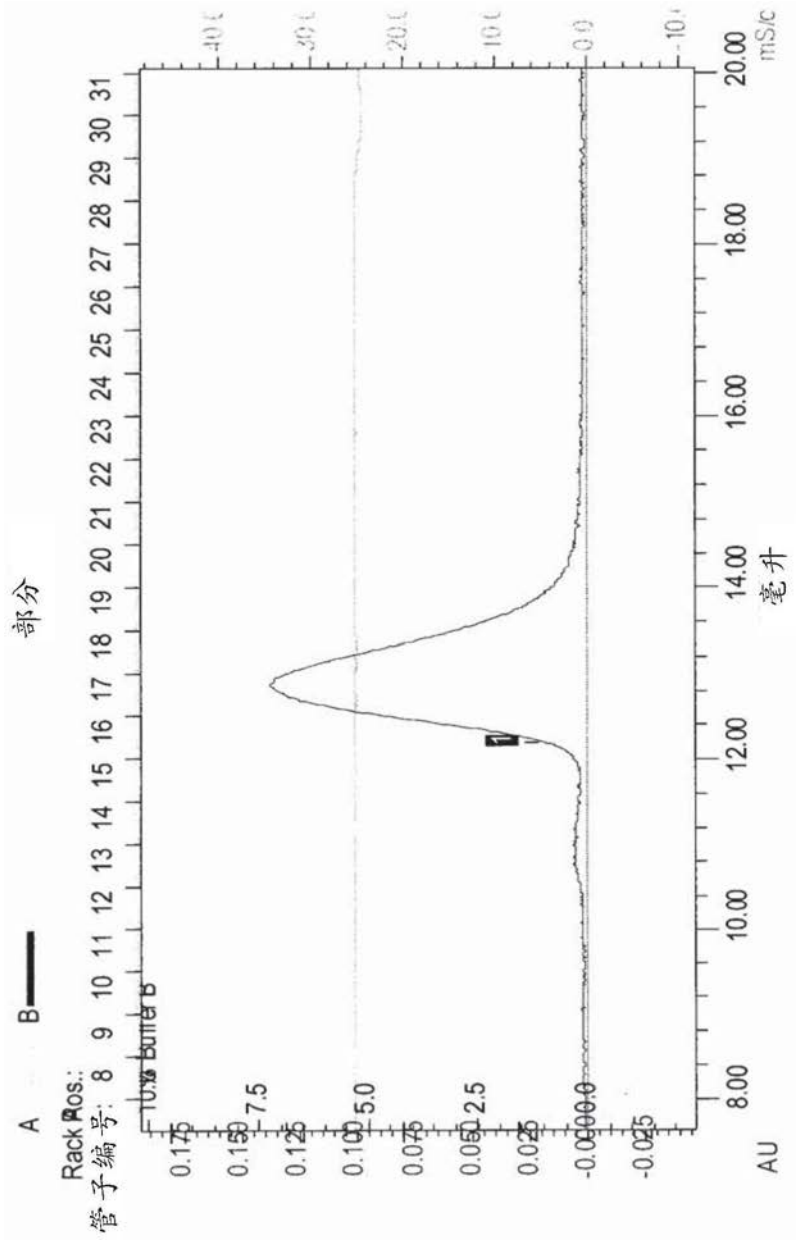


图5

抗体	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	相差倍数
LcHc	7.72×10^6	1.21×10^{-4}	0.016	-
Lh1Hh1	6.93×10^6	3.28×10^{-3}	0.474	29.6
Lh2Hh1	6.97×10^6	2.37×10^{-3}	0.341	21.3
Lh1Hh2	5.65×10^6	1.19×10^{-3}	0.211	13.2
Lh2Hh2	7.40×10^6	1.81×10^{-3}	0.245	15.3
Lh1Hh3	6.46×10^6	9.60×10^{-4}	0.149	9.3
Lh2Hh3	4.46×10^6	1.02×10^{-3}	0.228	14.3
Lh1Hh4	5.14×10^6	7.64×10^{-4}	0.149	9.3
Lh2Hh4	4.57×10^6	4.70×10^{-4}	0.103	6.4

图6

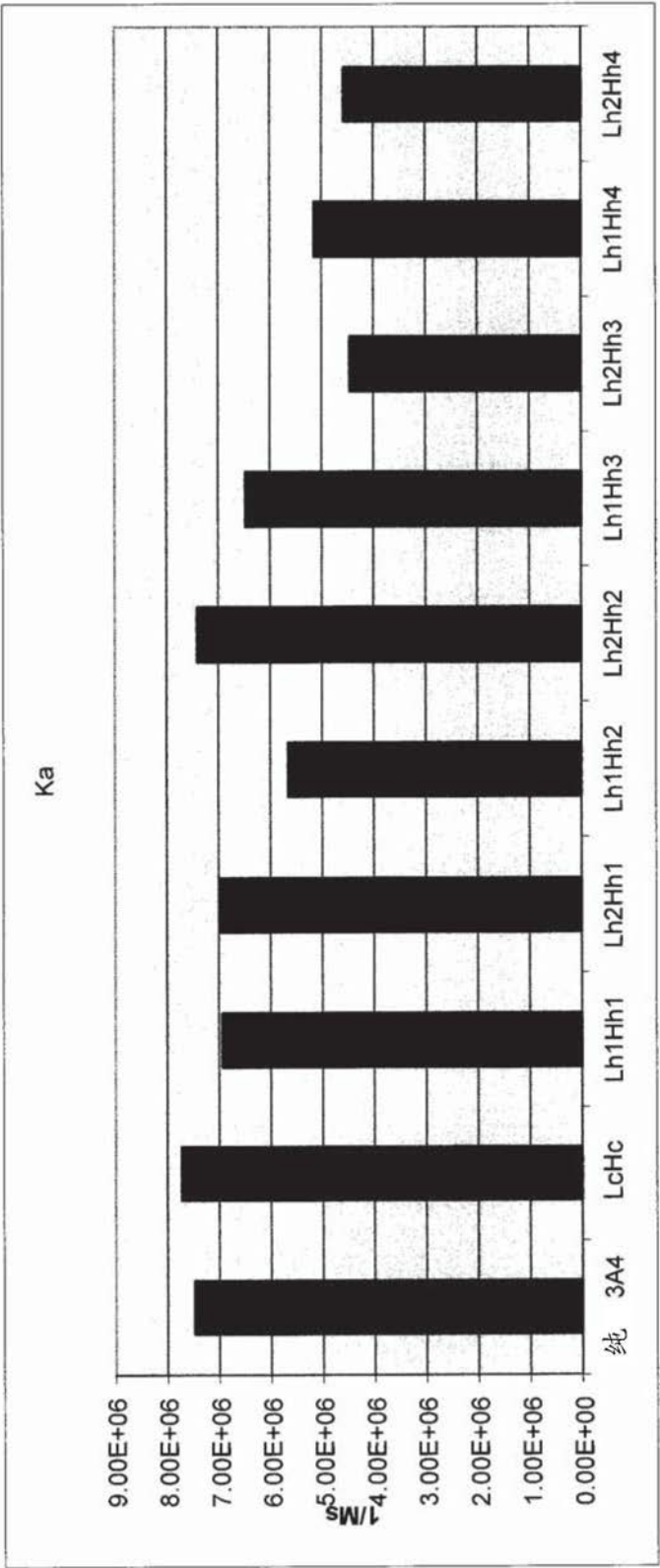


图7a

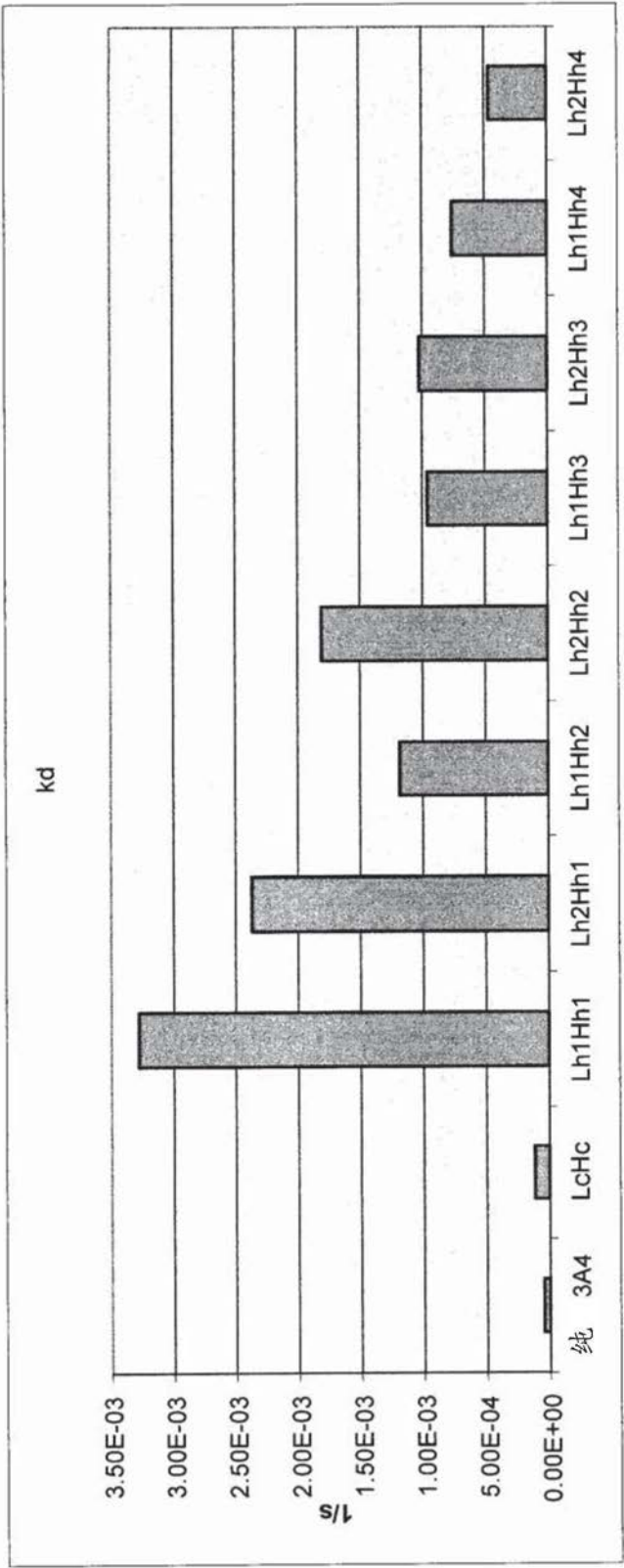


图7b

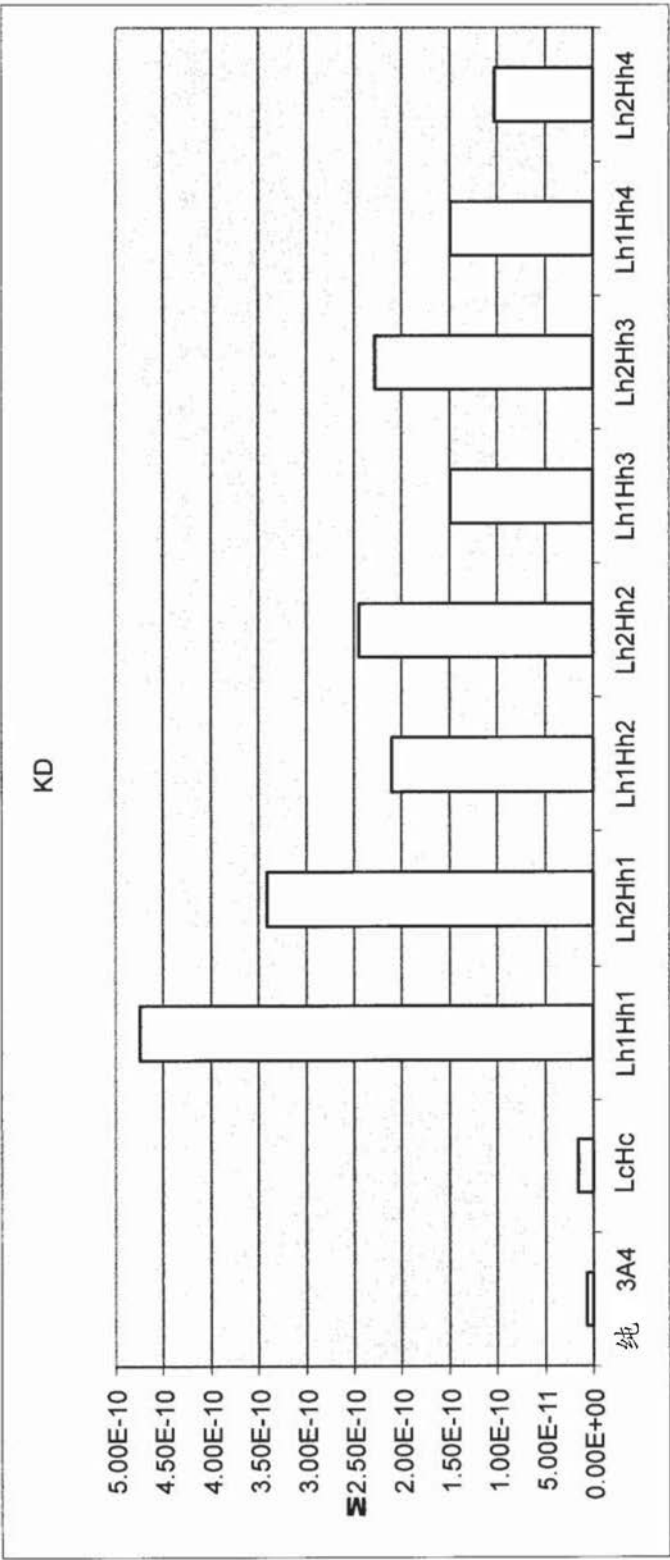


图7c

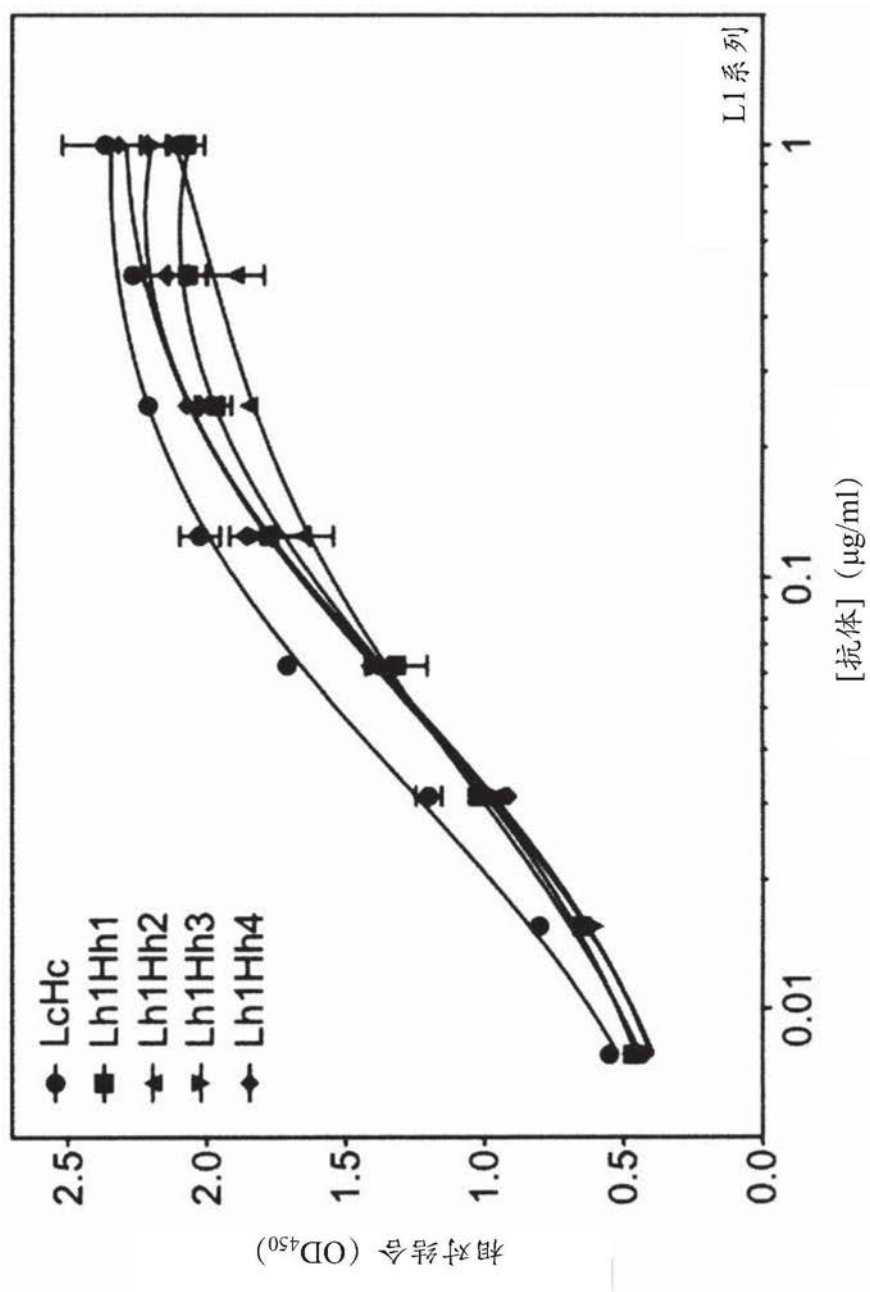


图8a

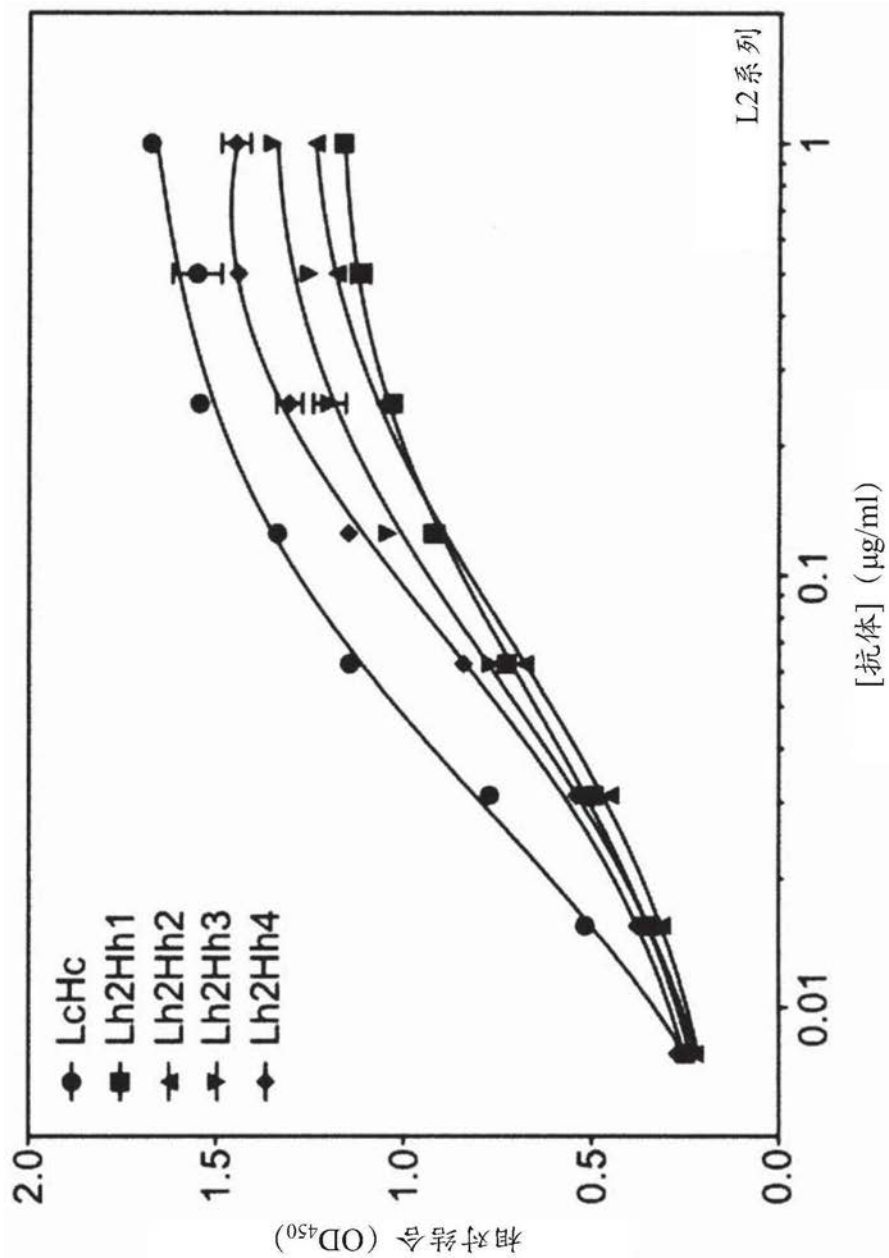


图8b

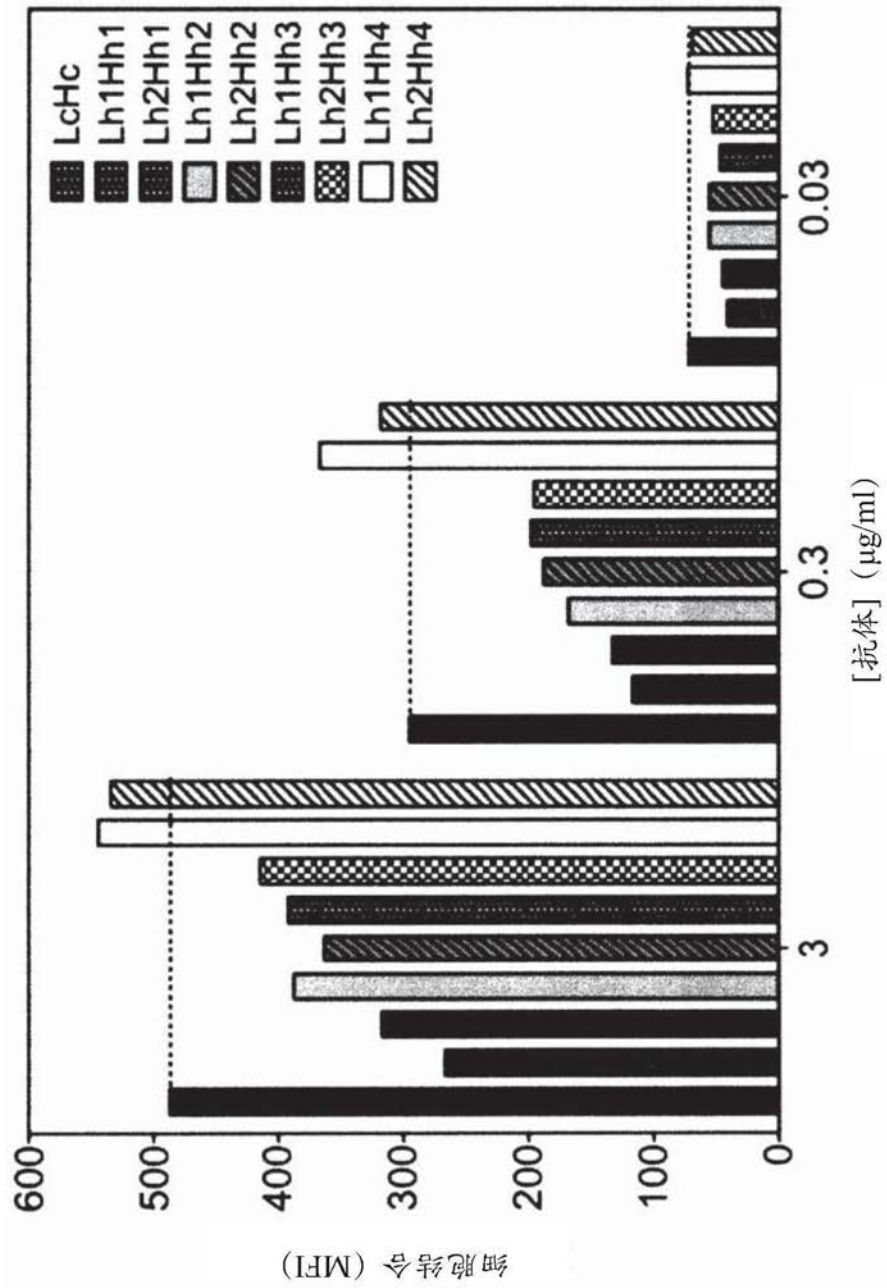


图9

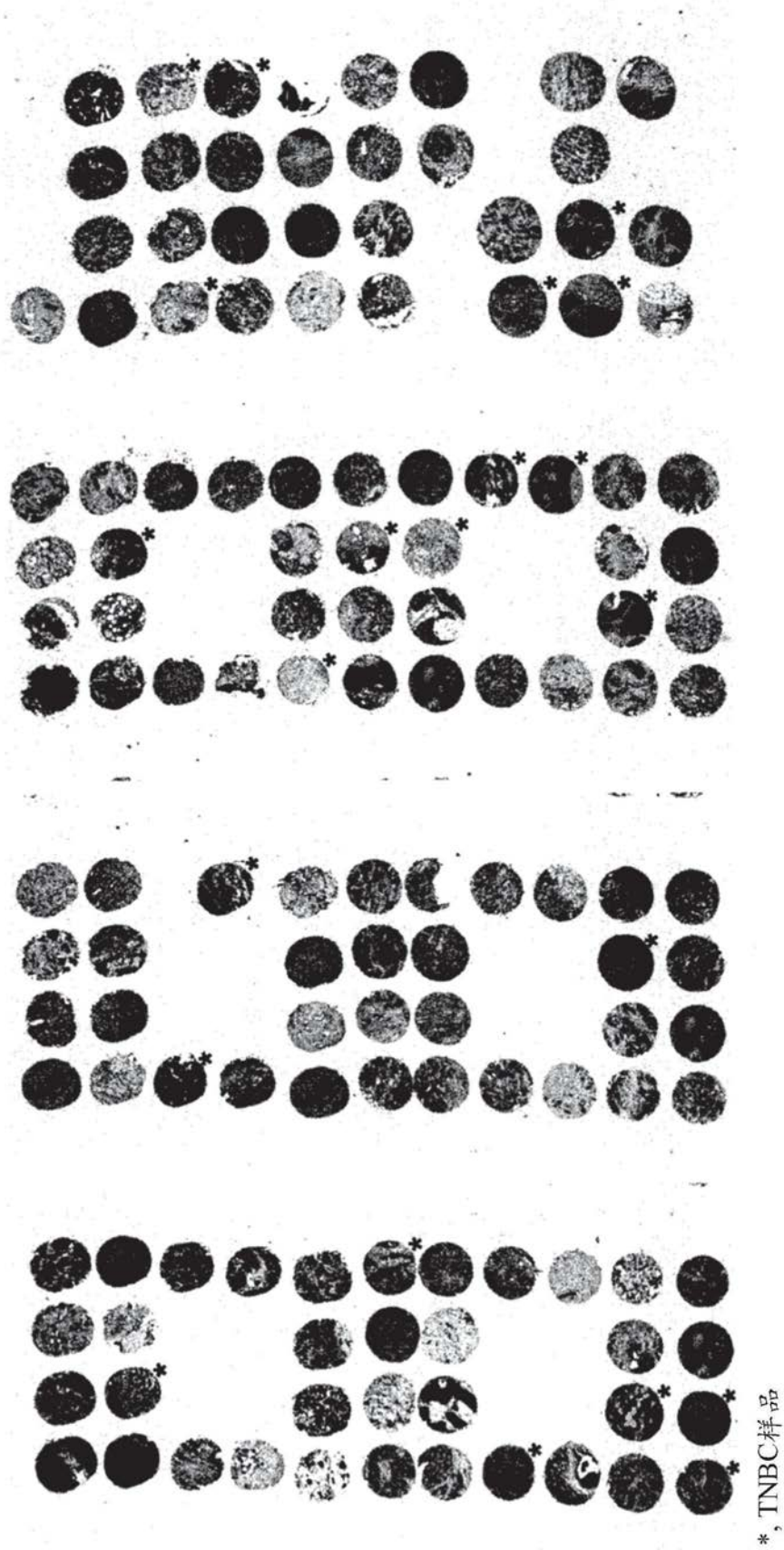


图10

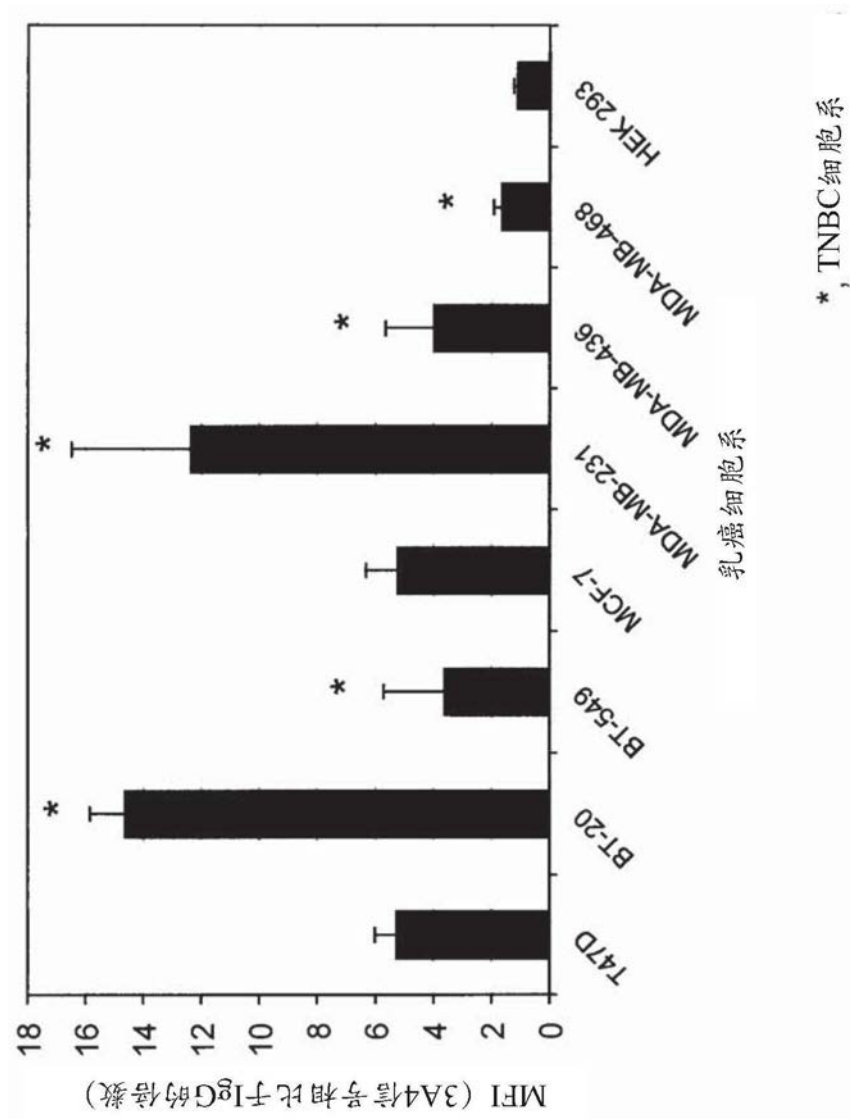


图11

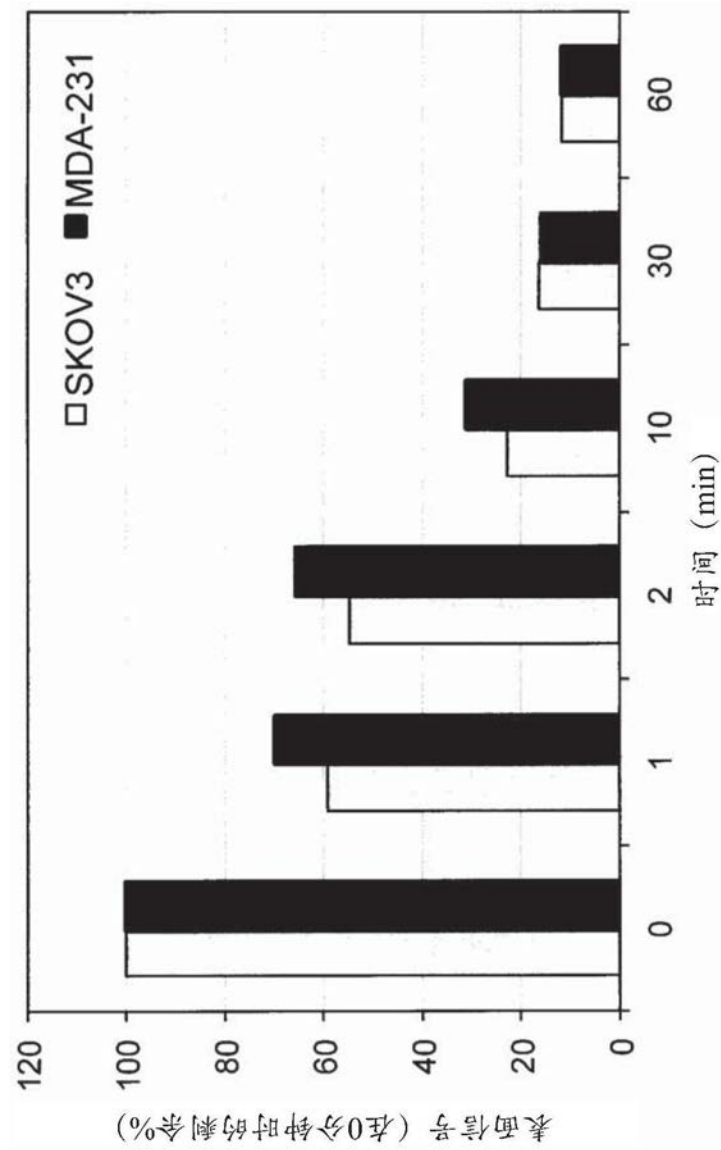


图12

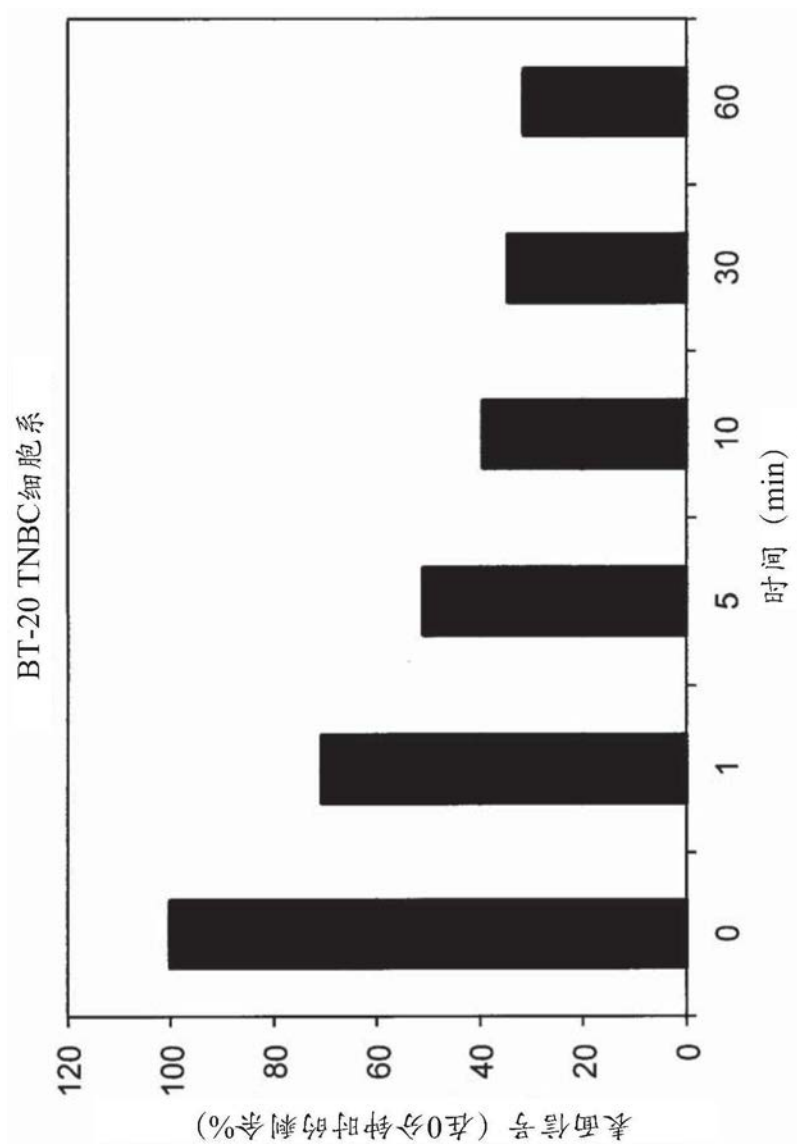


图13

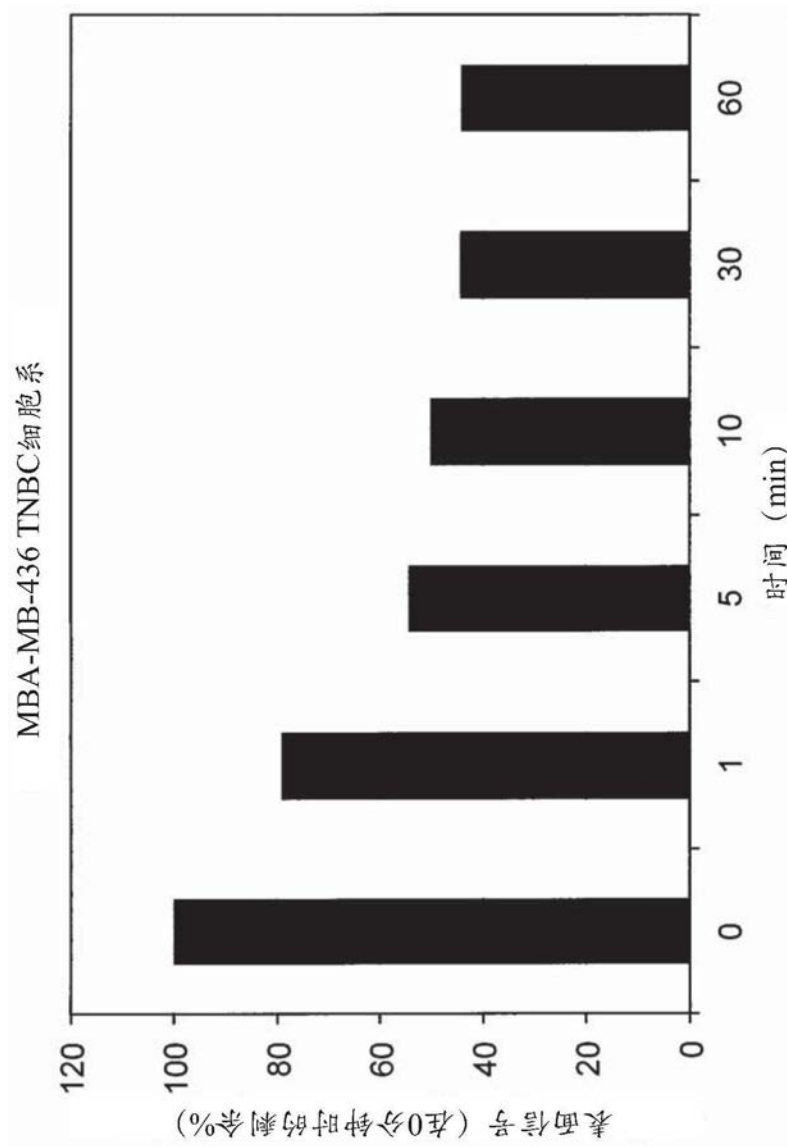


图14

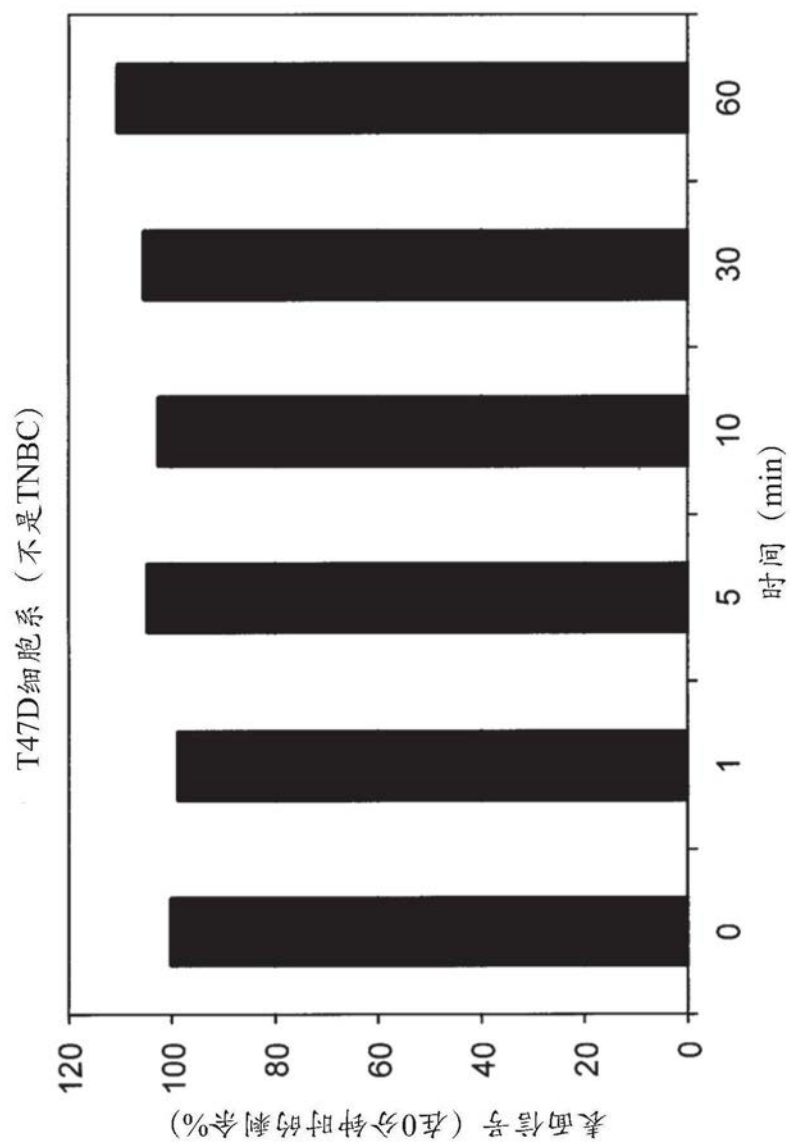


图15

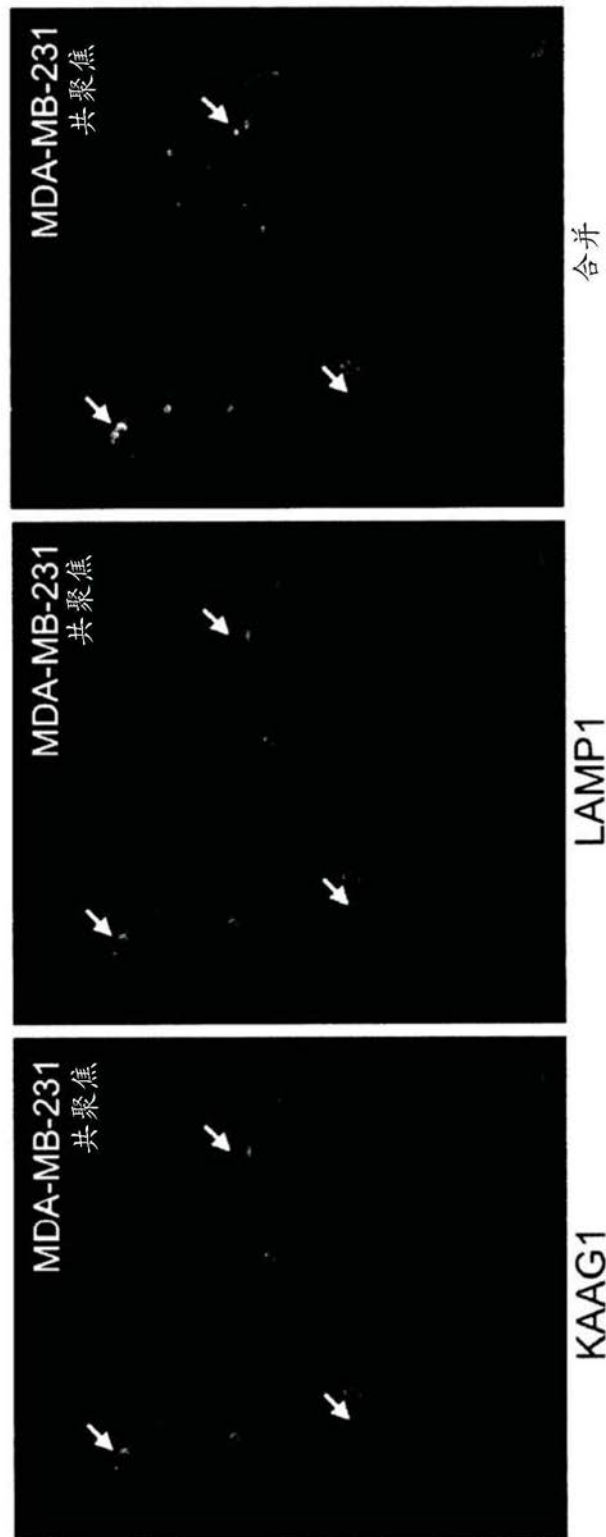


图16

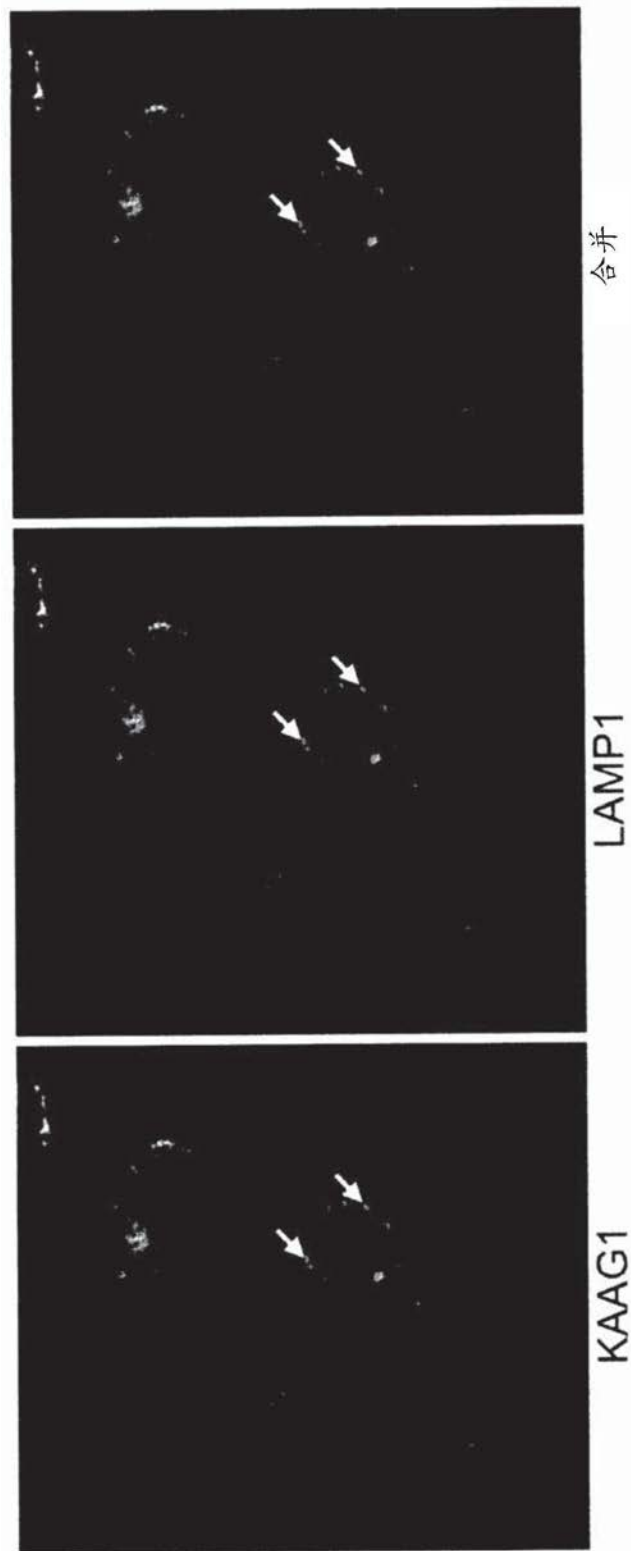


图17