



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107325183 B

(45) 授权公告日 2021.06.04

(21) 申请号 201710690014.4

(22) 申请日 2013.08.20

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107325183 A

(43) 申请公布日 2017.11.07

(30) 优先权数据
61/691522 2012.08.21 US

(62) 分案原申请数据
201380054998.7 2013.08.20

(73) 专利权人 詹森药业有限公司
地址 比利时·比尔斯·特恩豪特斯路30号

(72) 发明人 E.赫伊霍伦科 B.桑卡兰
T.R.德科里 T.图布斯 L.科特
B.M.雷梅里伊 R.萨特 R.林

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 彭昶 周李军

(51) Int.Cl.
C07K 16/44 (2006.01)
G01N 33/94 (2006.01)

审查员 夏颖

权利要求书3页 说明书22页
序列表28页 附图12页

(54) 发明名称

阿立哌唑的抗体及其用途

(57) 摘要

本发明公开了一种结合至阿立哌唑的抗体，该抗体可用于检测样品中的阿立哌唑，诸如在竞争性免疫测定方法中。该抗体可用于阿立哌唑的床旁检测所使用的侧流测定装置中，包括在单个侧流测定装置中的阿立哌唑、奥氮平、喹硫平和利培酮的多重检测。

1. 一种结合至阿立哌唑的分离的抗体或其结合片段,其包含

a) 包含SEQ ID NO:43的CDR1、CDR2和CDR3的轻链可变区和包含SEQ ID NO:44的CDR1、CDR2和CDR3的重链可变区,其中轻链CDR1序列是SEQ ID NO:43的氨基酸残基46至55;轻链CDR2序列是SEQ ID NO:43的氨基酸残基71至77;轻链CDR3序列是SEQ ID NO:43的氨基酸残基110至118;重链CDR1序列是SEQ ID NO:44的氨基酸残基45至54;重链CDR2序列是SEQ ID NO:44的氨基酸残基69至85;和重链CDR3序列是SEQ ID NO:44的氨基酸残基118至125;

b) 包含SEQ ID NO:47的CDR1、CDR2和CDR3的轻链可变区和包含SEQ ID NO:48的CDR1、CDR2和CDR3的重链可变区,其中轻链CDR1序列是SEQ ID NO:47的氨基酸残基44至54;轻链CDR2序列是SEQ ID NO:47的氨基酸残基70至76;轻链CDR3序列是SEQ ID NO:47的氨基酸残基109至117;重链CDR1序列是SEQ ID NO:48的氨基酸残基45至54;重链CDR2序列是SEQ ID NO:48的氨基酸残基69至85;和重链CDR3序列是SEQ ID NO:48的氨基酸残基118至126;

c) 包含SEQ ID NO:51的CDR1、CDR2和CDR3的轻链可变区和包含SEQ ID NO:52的CDR1、CDR2和CDR3的重链可变区,其中轻链CDR1序列是SEQ ID NO:51的氨基酸残基44至58;轻链CDR2序列是SEQ ID NO:51的氨基酸残基74至80;轻链CDR3序列是SEQ ID NO:51的氨基酸残基113至121;重链CDR1序列是SEQ ID NO:52的氨基酸残基45至54;重链CDR2序列是SEQ ID NO:52的氨基酸残基69至85;和重链CDR3序列是SEQ ID NO:52的氨基酸残基118至130;或者

d) 包含SEQ ID NO:55的CDR1、CDR2和CDR3的轻链可变区和包含SEQ ID NO:56的CDR1、CDR2和CDR3的重链可变区,其中轻链CDR1序列是SEQ ID NO:55的氨基酸残基44至54;轻链CDR2序列是SEQ ID NO:55的氨基酸残基70至76;轻链CDR3序列是SEQ ID NO:55的氨基酸残基109至117;重链CDR1序列是SEQ ID NO:56的氨基酸残基45至54;重链CDR2序列是SEQ ID NO:56的氨基酸残基69至85;和重链CDR3序列是SEQ ID NO:56的氨基酸残基118至122。

2. 根据权利要求1所述的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段包含:

包含SEQ ID NO:43的CDR1、CDR2和CDR3的轻链可变区和包含SEQ ID NO:44的CDR1、CDR2和CDR3的重链可变区,其中轻链CDR1序列是SEQ ID NO:43的氨基酸残基46至55;轻链CDR2序列是SEQ ID NO:43的氨基酸残基71至77;轻链CDR3序列是SEQ ID NO:43的氨基酸残基110至118;重链CDR1序列是SEQ ID NO:44的氨基酸残基45至54;重链CDR2序列是SEQ ID NO:44的氨基酸残基69至85;和重链CDR3序列是SEQ ID NO:44的氨基酸残基118至125。

3. 根据权利要求1所述的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段包含:

包含SEQ ID NO:47的CDR1、CDR2和CDR3的轻链可变区和包含SEQ ID NO:48的CDR1、CDR2和CDR3的重链可变区,其中轻链CDR1序列是SEQ ID NO:47的氨基酸残基44至54;轻链CDR2序列是SEQ ID NO:47的氨基酸残基70至76;轻链CDR3序列是SEQ ID NO:47的氨基酸残基109至117;重链CDR1序列是SEQ ID NO:48的氨基酸残基45至54;重链CDR2序列是SEQ ID NO:48的氨基酸残基69至85;和重链CDR3序列是SEQ ID NO:48的氨基酸残基118至126。

4. 根据权利要求1所述的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段包含:

包含SEQ ID NO:51的CDR1、CDR2和CDR3的轻链可变区和包含SEQ ID NO:52的CDR1、CDR2和CDR3的重链可变区,其中轻链CDR1序列是SEQ ID NO:51的氨基酸残基44至58;轻链CDR2序列是SEQ ID NO:51的氨基酸残基74至80;轻链CDR3序列是SEQ ID NO:51的氨基酸残基113至121;重链CDR1序列是SEQ ID NO:52的氨基酸残基45至54;重链CDR2序列是SEQ ID NO:52的氨基酸残基69至85;和重链CDR3序列是SEQ ID NO:52的氨基酸残基118至130。

5. 根据权利要求1所述的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段包含:
包含SEQ ID NO:55的CDR1、CDR2和CDR3的轻链可变区和包含SEQ ID NO:56的CDR1、CDR2和CDR3的重链可变区,其中轻链CDR1序列是SEQ ID NO:55的氨基酸残基44至54;轻链CDR2序列是SEQ ID NO:55的氨基酸残基70至76;轻链CDR3序列是SEQ ID NO:55的氨基酸残基109至117;重链CDR1序列是SEQ ID NO:56的氨基酸残基45至54;重链CDR2序列是SEQ ID NO:56的氨基酸残基69至85;和重链CDR3序列是SEQ ID NO:56的氨基酸残基118至122。
6. 根据权利要求1所述的抗体或其结合片段,其中所述抗体结合片段选自Fv、F(ab')、F(ab')₂、微抗体和双抗体片段。
7. 根据权利要求1所述的抗体或其结合片段,其中所述抗体结合片段是scFv。
8. 根据权利要求1所述的抗体或其结合片段,其中所述抗体为单克隆抗体。
9. 一种包含权利要求1所述的抗体或其结合片段的测定试剂盒。
10. 一种包含权利要求1所述的抗体或其结合片段的测定装置。
11. 根据权利要求10所述的测定装置,其中所述装置为侧流测定装置。
12. 一种检测样品中的阿立哌唑的方法,所述方法包括:
 - (i) 使样品与用可检测标记物标记的权利要求1所述的抗体或其结合片段接触,其中所述标记抗体或其结合片段和存在于所述样品中的阿立哌唑形成标记复合物;以及
 - (ii) 检测所述标记复合物以便检测所述样品中的阿立哌唑。
13. 一种用于检测样品中的阿立哌唑的竞争性免疫测定方法,所述方法包括:
 - (i) 使样品与权利要求1所述的抗体或其结合片段和阿立哌唑或阿立哌唑的竞争性结合配偶体接触,其中用可检测标记物标记所述抗体或其结合片段和所述阿立哌唑或其竞争性结合配偶体中的一者,并且其中样品阿立哌唑与所述阿立哌唑或其竞争性结合配偶体竞争结合至所述抗体或其结合片段以形成复合物;以及
 - (ii) 检测所述标记的量以便检测样品阿立哌唑。
14. 根据权利要求13所述的方法,其中用所述可检测标记物标记所述阿立哌唑或其竞争性结合配偶体。
15. 根据权利要求13所述的方法,其中用可检测标记物标记所述抗体或其结合片段。
16. 根据权利要求13所述的方法,其中在侧流测定装置上执行所述免疫测定,并且将所述样品施加至所述装置。
17. 根据权利要求12或13所述的方法,所述方法还包括检测除阿立哌唑之外的一种或多种分析物的存在。
18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述一种或多种分析物为阿立哌唑之外的抗精神病药物。
19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述阿立哌唑之外的抗精神病药物选自由下列物质组成的组:利培酮、帕潘立酮、喹硫平、奥氮平、以及它们的代谢物。
20. 根据权利要求12或13所述的方法,其中阿立哌唑的检测指示患者依从被处方的阿立哌唑治疗。
21. 根据权利要求12或13所述的方法,其中阿立哌唑的检测用于确定患者是否应从口服阿立哌唑方案转变到可注射阿立哌唑方案。
22. 根据权利要求12或13所述的方法,其中阿立哌唑的检测用于确定是否应增大或减

小口服或可注射阿立哌唑的剂量水平或给药间隔以确保达到或维持有效或安全药物水平。

23. 根据权利要求12或13所述的方法, 其中阿立哌唑的检测是通过提供达到最小pK水平的证据而发起阿立哌唑治疗的辅助。

24. 根据权利要求12或13所述的方法, 其中阿立哌唑的检测用于确定多种制剂中或来自多种来源的阿立哌唑的生物等效性。

25. 根据权利要求12或13所述的方法, 其中阿立哌唑的检测用于评估复方用药和潜在药物-药物相互作用的影响。

26. 根据权利要求12或13所述的方法, 其中阿立哌唑的检测指示患者应被排除或被包括在临床试验, 并且是对临床试验药物要求的遵从性的后续监测的辅助。

阿立哌唑的抗体及其用途

[0001] 本申请是申请日为2013年8月20日,申请号为201380054998.7 (PCT/US2013/055787),发明名称为“阿立哌唑的抗体及其用途”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2012年8月21日提交的美国临时申请61/691,522的权益。

技术领域

[0004] 本发明涉及免疫测定领域,并且具体地涉及结合至阿立哌唑的抗体,这些抗体可用于检测阿立哌唑的免疫测定中。

背景技术

[0005] 精神分裂症为一种慢性且使人衰弱的精神疾病,影响了约0.45%-1%的世界人口(van Os, J. Kapur, S.; “Schizophrenia” Lancet 2009, 374, 635-645)。治疗的主要目的是实现对精神症状的持续缓解、降低复发的风险和后果、以及改善患者机能和总体生活质量。虽然许多患有精神分裂症的患者能够用可用的抗精神病药物实现症状稳定性,但对药物的低遵从性是在每日施用的口服药物下复发的常见原因。若干探索不依从性的后果的研究(Abdel-Baki, A.; Ouellet-Plamondon, C.; Malla, A. “Pharmacotherapy Challenges in Patients with First-Episode Psychosis” Journal of Affective Disorders 2012, 138, S3-S14)显示不按处方服用其药物的患有精神分裂症的患者具有较高的复发率、入院率和自杀率以及增加的死亡率。据估计,40%至75%患有精神分裂症的患者难以遵从每日口服治疗方案(Lieberman, J. A.; Stroup, T. S.; McEvoy, J. P.; Swartz, M. S.; Rosenheck, R. A.; Perkins, D. O.; Keefe, R. S. E.; Davis, S. M.; Davis, C. E.; Lebowitz, B. D.; Severe, J.; Hsiao, J. K. “Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia” New England Journal of Medicine 2005, 353(12), 1209-1223)。

[0006] 治疗药物监测(TDM)是对药物,包括抗精神病药物的血清或血浆浓度的量化,目的是治疗监测和优化。这种监测允许例如识别未遵从其药物方案、未达到治疗剂量、在治疗剂量下无应答、具有次优耐药性、具有药代动力学药物-药物相互作用或具有导致不适当的血浆浓度的异常代谢的患者。患者吸收、分布、代谢以及排出抗精神病药物的能力存在相当大的个体差异。这种不同可由并发疾病、年龄、伴随药物或遗传特性引起。不同的药物制剂也可影响抗精神病药物的代谢。TDM允许针对个体患者进行剂量优化,改善治疗和功能结果。TDM还允许处方临床医生确保对方剂量的依从性且确保达到有效血清浓度。

[0007] 至今,用于确定抗精神病药物的血清或血浆浓度的水平的方法涉及具有UV的液相色谱(LC)或质谱检测以及放射免疫测定的使用(参见例如,Woestenborghs等人,1990 “On the selectivity of some recently developed RIA's”, Methodological Surveys in Biochemistry and Analysis 20:241-246; Analysis of Drugs and Metabolites, Including Anti-infective Agents; Heykants等人,1994 “The Pharmacokinetics of Risperidone in Humans: A Summary”, J Clin Psychiatry 55/5, 增刊:13-17; Huang等人,

1993“Pharmacokinetics of the novel anti-psychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects”, Clin Pharmacol Ther 54:257-268)。放射免疫测定检测利培酮和帕潘立酮之一或二者。在美国专利8,088,594中Salamone等人公开了使用检测利培酮和帕潘立酮二者,但不检测药理学上非活性代谢物的抗体,用于利培酮的竞争性免疫测定。针对特定免疫原开发了竞争性免疫测定中使用的抗体。ID Labs Inc. (London, Ontario, Canada) 出售针对另一种精神病药物奥氮平的ELISA, 它也利用了竞争格式。使用说明指示测定被设计用于筛选目的并且旨在用于法医或研究用途, 并且具体地不旨在用于治疗用途。使用说明推荐使用气相色谱/质谱 (GC-MS) 来确认所有阳性样品, 并且指示所使用的抗体检测奥氮平和氯氮平 (参见ID Labs Inc., “Instructions For Use Data Sheet IDEL-F083”, 修订日期2011年8月8日)。这些方法中的一些, 即HPLC和GC/MS可能是昂贵且劳动密集型的, 并且通常仅在具有适当设备的大型或专业实验室中执行。

[0008] 存在对用于确定抗精神病药物的水平的其它方法的需要, 具体地讲是能够在处方临床医生办公室 (在这里可相应地以更加及时的方式调整对个体患者的治疗) 和缺乏LC或GC/MS设备或需要快速测试结果的其它医疗设施中执行的方法。

发明内容

[0009] 本发明涉及分离的抗体或其结合片段, 所述分离的抗体或其结合片段结合至阿立哌唑, 并且所述分离的抗体或其结合片段: (i) 为选自由下列项组成的组的抗体: a) 包含轻链可变区的分离的抗体或其片段, 该轻链可变区包含氨基酸序列SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:55; b) 包含重链可变区的分离的抗体或其片段, 该重链可变区包含氨基酸序列SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:52或SEQ ID NO:56; c) 包含轻链可变区和重链可变区的分离的抗体或其片段, 该轻链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:43, 该重链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:44; d) 包含轻链可变区和重链可变区的分离的抗体或其片段, 该轻链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:47, 该重链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:48; e) 包含轻链可变区和重链可变区的分离的抗体或其片段, 该轻链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:51, 该重链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:52; f) 包含轻链可变区和重链可变区的分离的抗体或其片段, 该轻链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:55, 该重链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:56; 或 (ii) 竞争与 (i) 的抗体所结合的表位相同的表位。

[0010] 主题发明的抗体可提供于测定试剂盒和测定装置中, 其中目前优选的装置为提供床旁 (point-of-care) 分析的侧流测定装置。

[0011] 本发明还提供一种检测样品中阿立哌唑的方法。该方法包括: (i) 使样品与根据主题发明的抗体接触, 该抗体用可检测标记物标记, 其中标记抗体和存在于样品中的阿立哌唑形成标记复合物; 以及 (ii) 检测标记复合物以便检测样品中的阿立哌唑。

[0012] 还提供了一种用于检测样品中阿立哌唑的竞争性免疫测定方法。该方法包括: (i) 使样品与根据主题发明的抗体和阿立哌唑或阿立哌唑的竞争性结合配偶体接触, 其中用可检测标记物标记抗体和阿立哌唑或其竞争性结合配偶体中的一者, 并且其中样品阿立哌唑与该阿立哌唑或其竞争性结合配偶体竞争结合至抗体; 以及 (ii) 检测标记以便检测样品阿立哌唑。

[0013] 由下文的优选实施例的详细描述,本发明更多的目的、特征和优点对于本领域技术人员而言是显而易见的。

附图说明

[0014] 图1示出了由杂交瘤3C1生成的竞争性ELISA结果;

[0015] 图2示出了由杂交瘤3D7生成的竞争性ELISA结果;

[0016] 图3示出了在侧流测定装置上使用的竞争性免疫测定格式;

[0017] 图4示出了根据主题发明的侧流测定装置的芯片设计;

[0018] 图5示出了由抗体5C7和标记阿立哌唑竞争性结合配偶体生成的针对阿立哌唑阳性对照的典型剂量反应曲线;

[0019] 图6示出了由抗体4G9-1和标记奥氮平竞争性结合配偶体生成的针对奥氮平阳性对照的典型剂量反应曲线;

[0020] 图7示出了由抗体11和标记喹硫平竞争性结合配偶体生成的针对喹硫平阳性对照的典型剂量反应曲线;

[0021] 图8示出了由抗体5-9和标记利培酮竞争性结合配偶体生成的针对利培酮阳性对照的典型剂量反应曲线;

[0022] 图9示出了在标记阿立哌唑竞争性结合配偶体的存在下,由阿立哌唑抗体5C7生成的针对包含阿立哌唑的样品的典型剂量反应曲线,对于奥氮平、喹硫平或利培酮在其各自的标记竞争性结合配偶体的存在下无剂量反应曲线;

[0023] 图10示出了在标记奥氮平竞争性结合配偶体的存在下,由奥氮平抗体4G9-1生成的针对包含奥氮平的样品的典型剂量反应曲线,对于阿立哌唑、喹硫平或利培酮在其各自的标记竞争性结合配偶体的存在下无剂量反应曲线;

[0024] 图11示出了在标记喹硫平竞争性结合配偶体的存在下,由喹硫平抗体11生成的针对包含喹硫平的样品的典型剂量反应曲线,对于阿立哌唑、奥氮平或利培酮在其各自的标记竞争性结合配偶体的存在下无剂量反应曲线;

[0025] 图12示出了在标记利培酮竞争性结合配偶体的存在下,由利培酮抗体5-9生成的针对包含利培酮的样品的典型剂量反应曲线,对于阿立哌唑、奥氮平或喹硫平在其各自的标记竞争性结合配偶体的存在下无剂量反应曲线;

[0026] 图13示出了在标记阿立哌唑竞争性结合配偶体的存在下,由阿立哌唑抗体5C7生成的针对包含阿立哌唑的样品的典型剂量反应曲线,对于奥氮平、喹硫平或利培酮在其各自的抗体和标记竞争性结合配偶体的存在下无剂量反应曲线;

[0027] 图14示出了在标记奥氮平竞争性结合配偶体的存在下,由奥氮平抗体4G9-1生成的针对包含奥氮平的样品的典型剂量反应曲线,对于阿立哌唑、喹硫平或利培酮在其各自的抗体和标记竞争性结合配偶体的存在下无剂量反应曲线;

[0028] 图15示出了在标记喹硫平竞争性结合配偶体的存在下,由喹硫平抗体11生成的针对包含喹硫平的样品的典型剂量反应曲线,对于阿立哌唑、奥氮平或利培酮在其各自的抗体和标记竞争性结合配偶体的存在下无剂量反应曲线;

[0029] 图16示出了在标记利培酮竞争性结合配偶体的存在下,由利培酮抗体5-9生成的针对包含利培酮的样品的典型剂量反应曲线,对于阿立哌唑、奥氮平或喹硫平在其各自的

抗体和标记竞争性结合配偶体的存在下无剂量反应曲线；

[0030] 图17示出了作为阳性对照生成的阿立哌唑剂量反应曲线与在多重格式中生成的阿立哌唑剂量反应曲线的比较结果；

[0031] 图18示出了作为阳性对照生成的奥氮平剂量反应曲线与在多重格式中生成的奥氮平剂量反应曲线的比较结果；

[0032] 图19示出了作为阳性对照生成的喹硫平剂量反应曲线与在多重格式中生成的喹硫平剂量反应曲线的比较结果；并且

[0033] 图20示出了作为阳性对照生成的利培酮剂量反应曲线与在多重格式中生成的利培酮剂量反应曲线的比较结果。

具体实施方式

[0034] 使用以下术语描述两个或更多个多核苷酸或氨基酸序列之间的序列关系：“参考序列”、“比较窗”、“序列同一性”、“序列同一性百分比”、“基本上相同”、“相似性”和“同源”。“参考序列”是用作序列比较的基础的限定序列；参考序列可以是较大序列的子集，例如序列表中给定的全长cDNA或基因序列的片段，或可包含完整的cDNA或基因序列；参考序列可包含如序列表中给定的编码蛋白质的完整氨基酸序列的片段，或可包含编码蛋白质的完整氨基酸序列。一般来讲，参考序列为至少18个核苷酸或6个氨基酸的长度，通常为至少24个核苷酸或8个氨基酸的长度，并且经常为至少48个核苷酸或16个氨基酸的长度。因为两个多核苷酸或氨基酸序列可各自 (1) 包含在两个分子之间类似的序列 (即，完整的核苷酸或氨基酸序列的一部分)，以及 (2) 还可包含在两个多核苷酸或氨基酸序列之间存在分歧的序列，所以典型地通过在“比较窗”上比较两个分子的序列来进行两个 (或更多个) 分子之间的序列比较，以鉴定和比较具有序列相似性的局部区域。如本文所用，“比较窗”是指至少18个连续核苷酸位置或6个氨基酸的概念性片段，其中多核苷酸序列或氨基酸序列可与至少18个连续核苷酸或6个氨基酸的参考序列进行比较，并且其中在比较窗中的多核苷酸序列或氨基酸序列的部分与参考序列 (其不包含添加或缺失) 相比，可包含20%或更少的添加、缺失、置换等 (即，空位)，从而对两个序列进行最佳比对。用于比对比较窗的最佳序列比对可通过以下算法进行：Smith and Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981) 的局部同源性算法，Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970) 的同源比对算法，Pearson and Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988) 的相似性方法研究，这些算法的计算机化具体实施 (Wisconsin Genetics Software Package Release 7.0 (Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI) 中的GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA, Geneworks或MacVector软件包)，或检查，并且选择通过各种方法生成的最佳比对 (即，导致比较窗上的最高同一性百分比)。

[0035] 术语“序列同一性”是指比较窗上，两个多核苷酸或氨基酸序列是相同的 (即，在逐个核苷酸或逐个氨基酸残基的基础上)。术语“序列同一性百分比”是通过以下来计算：在比较窗上比较两个最佳比对的序列，确定在两个序列中出现相同核酸碱基 (例如，A、T、C、G或U) 或氨基酸残基的位置数目以获得匹配位置的数目，将匹配位置的数目除以比较窗中的总位置数目 (即，窗的大小)，并且将结果乘以100，从而得到序列同一性百分比。如本文所用，术语“基本上相同”表示多核苷酸或氨基酸序列的特征，其中在至少18个核苷酸 (6个氨

基酸)位置、经常在至少24-48个核苷酸(8-16个氨基酸)位置的窗上,与参考序列相比时,多核苷酸或氨基酸序列包含具有至少85%的序列同一性、优选地至少90%-95%的序列同一性、更常见地至少99%的序列同一性的序列,其中序列同一性百分比是通过在比较窗上比较参考序列与可包括总计为参考序列的20%或更少的缺失或添加的序列而计算得到的。参考序列可以是较大序列的子集。术语“相似性”当用于描述多肽时,可通过比较一个多肽的氨基酸序列和保守氨基酸置换与第二个多肽的序列来确定。术语“同源”当用于描述多核苷酸时,是指两个多核苷酸或其指定的序列在最佳比对和比较时,在至少70%的核苷酸、通常约75%至99%且更优选地至少约98%至99%的核苷酸中是相同的,同时具有适当的核苷酸插入或缺失。

[0036] 如本文所用,“标记”、“检测分子”、“报告基因”或“可检测标记物”是产生或能诱导产生可检测信号的任何分子。标记可以缀合至分析物、免疫原、抗体或其它分子诸如受体或可结合至受体的分子,诸如配体,特别是半抗原或抗体。标记可直接附接或使用连接或桥联部分间接附接。标记的非限制性例子包括放射性同位素(例如, ^{125}I)、酶(例如 β -半乳糖苷酶、过氧化物酶)、酶片段、酶底物、酶抑制剂、辅酶、催化剂、荧光团(例如,罗丹明、荧光素异硫氰酸酯或FITC,或Dylight 649)、染料、化学发光剂和发光剂(例如,二氧杂环丁烷、虫荧光素)或敏化剂。

[0037] 本发明提供了一种结合至阿立哌唑的分离的抗体。本发明还提供了包含该抗体的测定试剂盒和测定装置。还提供了检测样品中阿立哌唑的方法,包括竞争性免疫测定方法。

[0038] 在一个实施例中,本发明涉及分离的抗体或其结合片段,所述分离的抗体或其结合片段结合至阿立哌唑,并且所述分离的抗体或其结合片段:(i)为选自由下列项组成的组的抗体:a)包含轻链可变区的分离的抗体或其片段,该轻链可变区包含氨基酸序列SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:55;b)包含重链可变区的分离的抗体或其片段,该重链可变区包含氨基酸序列SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:52或SEQ ID NO:56;c)包含轻链可变区和重链可变区的分离的抗体或其片段,该轻链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:43,该重链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:44;d)包含轻链可变区和重链可变区的分离的抗体或其片段,该轻链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:47,该重链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:48;e)包含轻链可变区和重链可变区的分离的抗体或其片段,该轻链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:51,该重链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:52;f)包含轻链可变区和重链可变区的分离的抗体或其片段,该轻链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:55,该重链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:56;或(ii)竞争与(i)的抗体所结合的表位相同的表位。

[0039] 在另一个实施例中,本发明涉及分离的抗体或其结合片段,该分离的抗体或其结合片段结合至阿立哌唑并且包含轻链可变区,该轻链可变区包含与SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:55具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。

[0040] 在另一个实施例中,本发明涉及分离的抗体或其结合片段,该分离的抗体或其结合片段结合至阿立哌唑并且包含重链可变区,该重链可变区包含与SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:52或SEQ ID NO:56具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。

[0041] 主题发明的抗体的当前优选实施例为:一种包含轻链可变区和重链可变区的抗体,该轻链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:43,该重链可变区具有氨基酸序列SEQ ID

NO:44;一种包含轻链可变区和重链可变区的抗体,该轻链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:47,该重链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:48;一种包含轻链可变区和重链可变区的抗体,该轻链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:51,该重链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:52;一种包含轻链可变区和重链可变区的抗体,该轻链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:55,该重链可变区具有氨基酸序列SEQ ID NO:56。

[0042] 主题发明的抗体的另外的当前优选实施例为:1)一种包含轻链CDR1序列、轻链CDR2序列、轻链CDR3序列、重链CDR1序列、重链CDR2序列和重链CDR3序列的抗体,该轻链CDR1序列包含SEQ ID NO:43的氨基酸残基46至55,该轻链CDR2序列包含SEQ ID NO:43的氨基酸残基71至77,该轻链CDR3序列包含SEQ ID NO:43的氨基酸残基110至118,该重链CDR1序列包含SEQ ID NO:44的氨基酸残基45至54,该重链CDR2序列包含SEQ ID NO:44的氨基酸残基69至85,该重链CDR3序列包含SEQ ID NO:44的氨基酸残基118至125;2)一种包含轻链CDR1序列、轻链CDR2序列、轻链CDR3序列、重链CDR1序列、重链CDR2序列和重链CDR3序列的抗体,该轻链CDR1序列包含SEQ ID NO:47的氨基酸残基44至54,该轻链CDR2序列包含SEQ ID NO:47的氨基酸残基70至76,该轻链CDR3序列包含SEQ ID NO:47的氨基酸残基109至117,该重链CDR1序列包含SEQ ID NO:48的氨基酸残基45至54,该重链CDR2序列包含SEQ ID NO:48的氨基酸残基69至85,该重链CDR3序列包含SEQ ID NO:48的氨基酸残基118至126;3)一种包含轻链CDR1序列、轻链CDR2序列、轻链CDR3序列、重链CDR1序列、重链CDR2序列和重链CDR3序列的抗体,该轻链CDR1序列包含SEQ ID NO:51的氨基酸残基44至58,该轻链CDR2序列包含SEQ ID NO:51的氨基酸残基74至80,该轻链CDR3序列包含SEQ ID NO:51的氨基酸残基113至121,该重链CDR1序列包含SEQ ID NO:52的氨基酸残基45至54,该重链CDR2序列包含SEQ ID NO:52的氨基酸残基69至85,该重链CDR3序列包含SEQ ID NO:52的氨基酸残基118至130;4)一种包含轻链CDR1序列、轻链CDR2序列、轻链CDR3序列、重链CDR1序列、重链CDR2序列和重链CDR3序列的抗体,该轻链CDR1序列包含SEQ ID NO:55的氨基酸残基44至54,该轻链CDR2序列包含SEQ ID NO:55的氨基酸残基70至76,该轻链CDR3序列包含SEQ ID NO:55的氨基酸残基109至117,该重链CDR1序列包含SEQ ID NO:56的氨基酸残基45至54,该重链CDR2序列包含SEQ ID NO:56的氨基酸残基69至85,该重链CDR3序列包含SEQ ID NO:56的氨基酸残基118至122。

[0043] 主题发明的抗体的进一步细节提供于下方标题为“抗体”的节段中。

[0044] 主题发明还提供了包含抗体的测定试剂盒以及包含抗体的测定装置。优选地,测定装置为侧流测定装置。测定试剂盒和测定装置的进一步的细节提供于在下方标题为“测定试剂盒和装置”的节段中。

[0045] 本发明还提供一种检测样品中阿立哌唑的方法。该方法包括:(i)使样品与根据主题发明的抗体接触,该抗体用可检测标记物标记,其中标记抗体和存在于样品中的阿立哌唑形成标记复合物;以及(ii)检测标记复合物以便检测样品中的阿立哌唑。根据主题发明的检测阿立哌唑的方法的进一步细节提供于下方标题为“免疫测定”的节段中。

[0046] 还提供了一种用于检测样品中阿立哌唑的竞争性免疫测定方法。该方法包括:(i)使样品与根据主题发明的抗体和阿立哌唑或阿立哌唑的竞争性结合配偶体接触,其中用可检测标记物标记抗体和阿立哌唑或其竞争性结合配偶体中的一者,并且其中样品阿立哌唑与该阿立哌唑或其竞争性结合配偶体竞争结合至抗体;以及(ii)检测标记以便检测样品阿

立哌唑。根据主题发明的检测阿立哌唑的竞争性免疫测定方法的进一步细节提供于下方标题为“免疫测定”的节段中。

[0047] 在主题发明的一个优选的实施例中,阿立哌唑的检测伴有阿立哌唑之外的一种或多种分析物的检测。优选地,该一种或多种分析物为阿立哌唑之外的抗精神病药物,并且更优选地,阿立哌唑之外的抗精神病药物选自由下列物质组成的组:利培酮、帕潘立酮、喹硫平、奥氮平、以及它们的代谢物。

[0048] 如以上所讨论,主题发明的抗体可用于检测患者样品中抗精神病药物的存在和/或量的测定中。这种检测允许治疗药物监测,从而实现其所有的益处。抗精神病药物的水平检测可用于许多目的,每个目的代表主题发明的另一个实施例,包括:患者对方治疗的遵从性或依从性的确定;用作确定患者是否应从口服抗精神病药方案转变到长效可注射抗精神病药方案的决策工具;用作确定是否应增大或减小口服或可注射抗精神病药的剂量水平或给药间隔以确保达到或维持有效或安全药物水平的决策工具;用作通过提供达到最小pK水平的证据而发起抗精神病药物治疗的辅助手段;用于确定多种制剂中或来自多种来源的抗精神病药物的生物等效性;用于评估复方用药和潜在药物-药物相互作用的影响;以及用作患者应被排除或被包括在临床试验中的指示,并且用作对临床试验药物要求的遵从性的后续监测的辅助手段。

[0049] 抗体

[0050] 本发明提供了一种结合至阿立哌唑的分离的抗体。术语“抗体”是指能够结合抗原或其部分(根据本发明,能够结合至抗精神病药物或其代谢物)的特异性蛋白质。抗体是响应于通过注射被引入到宿主,例如动物或人体内的免疫原而产生。通用术语“抗体”包括多克隆抗体、单克隆抗体和抗体片段。

[0051] “抗体”或“抗原结合抗体片段”是指完整的抗体或其与完整的抗体竞争结合的片段。一般而言,当解离常数小于或等于 $1\mu\text{M}$,优选地小于或等于 100nM ,并且最优选地小于或等于 10nM 时,据称抗体或抗原结合抗体片段特异地结合抗原。可通过本领域的技术人员已知的方法来测量结合,其例子为使用BIAcore™器械。

[0052] 抗体由两条重链和两条轻链组成。每条重链都具有一个可变域或区(V_H),之后是恒定域或区(C_H1)、铰链区以及再两个恒定域或区(C_H2 和 C_H3)。每条轻链都具有一个可变域或区(V_L)和一个恒定域或区(C_L)。重链和轻链的可变域或区形成了抗体的互补位(类似于锁的结构),其特异于特定的表位(相似地类似于钥匙),从而允许互补位和表位精确地结合在一起。在可变域内,每轻链和重链上三个的 β 链的可变环负责结合至抗原。这些环也被称作互补决定区(CDR,即CDR1、CDR2和CDR3)。

[0053] 抗体片段包括抗体的一部分,优选地,完整抗体的抗原结合区或可变区。结合片段包括Fab、Fab'、 $F(ab')_2$ 和Fv片段;双抗体;微抗体;线性抗体;单链抗体分子(例如,scFV);以及由抗体片段形成的多特异性抗体。“双特异性”或“双功能”抗体之外的抗体应理解为其的每一个结合位点是相同的。

[0054] 如本文所用,“表位”包括能够特异性结合至免疫球蛋白或T细胞受体的任何蛋白决定簇。表位决定簇通常由分子的化学活性表面基团诸如氨基酸或糖侧链组成,并且通常具有特定的三维结构特征,以及比电荷特征。通过本领域的技术人员熟知的任何方法(诸如上述的BIAcore™方法),如果一种抗体在竞争结合测定中表现出与第二抗体竞争,则两种抗

体被称为“结合相同的表位”（“竞争”）。参考半抗原（诸如阿立哌唑或其它抗精神病药物），可通过将半抗原缀合至免疫原性载体而针对非抗原性的半抗原分子生成抗体。然后生成识别由半抗原所限定的“表位”的抗体。

[0055] 当用于抗体的语境中时，“分离的”是指“人为地”从任何天然状态改变；即意指，如果它存在于自然界中，那么它已被从原始环境中改变或去除，或以上两者。例如，以其天然状态天然地存在于活体动物中的天然存在的抗体不是“分离的”，但是与其天然状态的共存材料分开的相同的抗体是“分离的”，如该术语在本文的使用。抗体可存在于不是天然存在的组合物的组合物诸如免疫测定试剂中，且在其中保持如本文所用的该术语的含义内的分离的抗体。

[0056] “交叉反应性”是指抗体与并非用于诱导该抗体的抗原的反应。

[0057] 优选地，主题发明的抗体将结合至药物和任何期望的药理学上活性的代谢物。通过改变药物缀合物中免疫原性载体的衔接位置，可工程化抗体对代谢物的选择性和交叉反应性。对于阿立哌唑而言，与脱氢阿立哌唑的交叉反应性可能是期望的。可生成检测阿立哌唑和脱氢阿立哌唑两者的抗体，或者可生成单独地检测每一个的抗体（由此定义抗体“特异性结合”特性）。当抗体对一种或多种化合物的结合为克分子数相等或基本上克分子数相等的时，该抗体特异性结合这一种或多种化合物。

[0058] 通过其可变域的核苷酸和氨基酸序列来描述本文的抗体。每个抗体是通过用包含缀合至免疫原性载体的抗精神病药物的缀合物接种宿主而生成的。虽然现已提供其核苷酸和氨基酸序列，但可通过诸如美国专利4,166,452中描述的重组方法来产生抗体。

[0059] 也可生成包含针对抗精神病药物的特异性结合位点的抗体片段。此类片段包括但不限于可通过抗体分子的胃蛋白酶消化产生的 $F(ab')_2$ 片段和可通过还原 $F(ab')_2$ 片段的二硫键桥生成的Fab片段。另选地，Fab表达文库可被构造成允许快速且容易识别具有期望的特异性的单克隆Fab片段（Huse等人，Science 256:1270-1281（1989））。Fab、Fv和ScFv抗体片段均可在大肠杆菌中表达且分泌，从而允许这些片段的大量产生。另选地，可将Fab'-SH片段从大肠杆菌中直接回收且进行化学偶联以形成 $F(ab')_2$ 片段（Carter等人，BioTechnology 10:163-167（1992））。对于本领域的技术人员，用于抗体片段的产生的其它技术是已知的。还可想到单链Fv片段（scFv）（参见美国专利5,761,894和5,587,458）。Fv和sFv片段是仅有的具有缺乏恒定区的完整结合位点的物质，因此，它们可能表现出降低的非特异性结合。抗体片段也可以是“线性抗体”，例如，如美国专利5,642,870中所述（例如）。此类线性抗体片段可为单特异性或双特异性的。

[0060] 测定试剂盒和装置

[0061] 还可提供包含如上所述的抗体的测定试剂盒（也称为试剂盒）。代表性的试剂盒可包括结合至抗精神病药物阿立哌唑的抗体，即包含抗精神病药物的类似物或其与标记部分偶联的衍生物的复合物，并且可任选地包含一种或多种校准品，该校准品包含已知量的抗精神病药物或相关标准品。

[0062] 短语“测定试剂盒”是指用于执行测定的材料和试剂的组件。试剂可以包装组合的形式提供在相同或分开的容器中，这取决于它们的交叉反应性和稳定性以及是液体或是冻干形式。可选择提供在试剂盒中的试剂的量和比例以提供针对特定应用的最佳结果。体现本发明特征的测定试剂盒包括结合阿立哌唑的抗体。试剂盒还可包括阿立哌唑的竞争结合

配偶体以及校准和对照材料。

[0063] 短语“校准和对照材料”是指包含已知量的分析物的任何标准或参考材料。在类似的条件下测定怀疑包含分析物的样品和对应的校准材料。通过比较未知标本获得的结果与标准品获得的结果来计算分析物的浓度。这常常通过构造校准曲线来进行。

[0064] 体现本发明的特征的抗体可连同它们的使用说明被包括在试剂盒、容器、包装或分配器中。当抗体在试剂盒中提供时,免疫测定的不同组分可被封装于分开的容器中且在使用前混合。这种对于组分的单独封装可允许长期储存而基本上不减少活性组分的功能。此外,试剂可封装在惰性环境下,例如封装在氮气、氩气等的正压下,这对于对空气和/或水分敏感的试剂是特别优选的。

[0065] 体现本发明的特征的被包括在试剂盒中的试剂可在所有方式的容器中提供,使得不同组分的活性得以实质性保存,同时组分本身基本上不被容器的材料吸附或改变。合适的容器包括但不限于安瓿、瓶、试管、小瓶、烧瓶、注射器、封袋例如带金属薄片衬里的等。容器可由任何合适的材料构成,该材料包括但不限于玻璃、有机聚合物例如聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚乙烯等、陶瓷、金属例如铝、金属合金例如钢、软木等。此外,容器可包括一个或多个无菌进出口,例如用于针的进入,诸如可由隔膜提供的那样。用于隔膜的优选材料包括橡胶和由DuPont (Wilmington, DE) 以商品名TEFLON出售的类型的聚四氟乙烯。此外,容器可包括由可去除以允许组分混合的隔板或膜分开的两个或更多个隔室。

[0066] 体现本发明的特征的试剂盒还可同说明性材料一起提供。说明可例如印刷在纸上并且/或者提供于电子可读介质中。可选地,可通过将用户引导至例如由试剂盒的制造商或分销商所指定的互联网站,和/或通过电子邮件来提供说明。

[0067] 抗体也可作为测定装置的一部分提供。此类测定装置包括侧流测定装置。一种常见类型的一次性侧流测定装置包括用于接收液体样品的区或区域、缀合区和反应区。这些测定装置通常称为侧流测试条。它们采用多孔材料,如硝化纤维,从而限定能够支持毛细流动的流体流动路径。例子包括在美国专利5,559,041、5,714,389、5,120,643和6,228,660中示出的那些,这些专利均以引用方式全文并入本文。

[0068] 另一种类型的测定装置为具有突出部以引起毛细流动的无孔测定装置。此类测定装置的例子包括开放侧流装置,如在PCT国际公布W0 2003/103835、W0 2005/089082、W0 2005/118139和W0 2006/137785中所公开,这些专利均以引用方式全文并入本文。

[0069] 在无孔测定装置中,测定装置通常具有至少一个样品添加区、至少一个缀合区、至少一个反应区和至少一个芯吸区。这些区形成流动路径,样品通过该流动路径从样品添加区流至芯吸区。还包括反应区中的捕获元件诸如抗体,其能够结合到分析物、任选地沉积在装置上(诸如通过涂覆);和标记的缀合物材料,其沉积在缀合区中的装置上,也能够参与能确定分析物浓度的反应,其中所述标记的缀合物材料携带在反应区中的检测所用的标记。当样品流过缀合区时,缀合物材料被溶解,形成溶解的标记缀合物材料的缀合物羽流和向下游流至反应区的样品。当缀合物羽流流入反应区时,缀合的材料将诸如通过缀合的材料与分析物的复合物(如在“夹心”测定中)或直接地(如在“竞争性”测定中)被捕获元件所捕获。未结合的溶解的缀合物材料将快速经过反应区进入至少一个芯吸区。此类装置可在流动路径中包括突出部或微柱。

[0070] 诸如美国专利公布US20060289787A1和US 20070231883A1以及美国专利7,416,

700和6,139,800中所公布的器械,能够在反应区中检测结合的缀合材料,这些专利均以引用方式全文并入本文。常见的标记包括可由器械检测的荧光染料,该器械激发荧光染料并且结合了能够检测荧光染料的检测器。

[0071] 免疫测定

[0072] 由此产生的抗体可用于免疫测定以识别/结合至抗精神病药物,从而检测药物在患者样品中的存在和/或量。优选地,测定格式为竞争性免疫测定格式。此类测定格式和其它测定描述于(除了别的以外)Hampton等人(Serological Methods, A Laboratory Manual, APS Press, St. Paul, MN 1990)和Maddox等人(J. Exp. Med. 158:12111, 1983)。

[0073] 术语“分析物”是指其存在或量为待确定的任何一种物质或一组物质。代表性抗精神病药物分析物包括但不限于利培酮、帕潘立酮、奥氮平、阿立哌唑和喹硫平。

[0074] 术语“竞争性结合配偶体”是指诸如可在竞争性免疫测定中采用的,相对于与抗体的结合亲和力,其行为与分析物相似的一种物质或一组物质。代表性竞争性结合配偶体包括但不限于抗精神病药物衍生物等。

[0075] 术语“检测”当与分析物一同使用时,是指任何定量、半定量或定性方法,以及用于总体确定分析物且具体地确定抗精神病药物的所有其它方法。例如,仅检测样品中抗精神病药物的存在或不存在的方法在本发明的范围内,提供关于样品中抗精神病药物的量或浓度的数据的方法也在本发明的范围内。术语“检测”、“确定”、“识别”等在本文中同义使用,并且全部在本发明的范围内。

[0076] 主题发明的优选实施例为竞争性免疫测定,其中结合抗精神病药物的抗体、或药物或其竞争性结合配偶体,被附接至固体支持体(诸如侧流测定装置中的反应区),并且使相应地标记药物或其竞争性结合配偶体或标记抗体和来源于宿主的样品通过固体支持体,并且所检测的附接至固体支持体的标记的量可与样品中药物的量相关联。

[0077] 可根据当前优选实施例的方法来分析怀疑包含分析物例如抗精神病药物的任何样品。如果需要,可预处理样品,并且可在不妨碍测定的任何方便的培养基中制备。优选地,样品包含水性培养基诸如来自宿主的体液,最优选地为血浆或血清。

[0078] 应当理解,采用抗体的所有方式的免疫测定均可预期根据当前优选实施例来使用,包括抗体结合至固相的测定和抗体处于液体培养基中的测定。用于使用体现本发明的特征的抗体来检测分析物的免疫测定的方法包括但不限于:竞争性(限制试剂)测定,其中标记的分析物(分析物类似物)和样品中的分析物竞争抗体;和单位点免疫测定,其中抗体是经标记的;等等。

[0079] 使用为本领域的技术人员所熟知且常规的标准技术进行所有实例,除非另有详细描述。可如标准实验室手册中所述来进行以下实例的常规分子生物学技术,标准实验室手册诸如:Sambrook等人Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第2版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (1989)。

[0080] 名称为“Haptens of Aripiprazole”的共同待审查申请(代理人案卷号PRD3265USPSP, 美国临时申请61/691,450, 2012年8月21日提交), “Haptens of Olanzapine” (代理人案卷号PRD3266USPSP, 美国临时申请61/691,454, 2012年8月21日提交), “Haptens of Paliperidone” (代理人案卷号PRD3267USPSP, 美国临时申请61/691,459, 2012年8月21日提交), “Haptens of Quetiapine” (代理人案卷号PRD3268USPSP, 美国

临时申请61/691,462,2012年8月21日提交),“Haptens of Risperidone and Paliperidone”(代理人案卷号PRD3269USPSP,美国临时申请61/691,469,2012年8月21日提交),“Antibodies to Aripiprazole Haptens and Use Thereof”(代理人案卷号CDS5128USPSP,美国临时申请61/691,544,2012年8月21日提交),“Antibodies to Olanzapine Haptens and Use Thereof”(代理人案卷号CDS5132USPSP,美国临时申请61/691,572,2012年8月21日提交),“Antibodies to Paliperidone Haptens and Use Thereof”(代理人案卷号CDS5126USPSP,美国临时申请61/691,634,2012年8月21日提交),“Antibodies to Quetiapine Haptens and Use Thereof”(代理人案卷号CDS5134USPSP,美国临时申请61/691,598,2012年8月21日提交),“Antibodies to Risperidone Haptens and Use Thereof”(代理人案卷号CDS5130USPSP,美国临时申请61/691,615,2012年8月21日提交),“Antibodies to Olanzapine and Use Thereof”(代理人案卷号CDS5133USPSP,美国临时专利申请61/691,645,2012年8月21日提交),“Antibodies to Paliperidone and Use Thereof”(代理人案卷号CDS5127USPSP,美国临时专利申请61/691,692,2012年8月21日提交),“Antibodies to Quetiapine and Use Thereof”(代理人案卷号CDS5135USPSP,美国临时专利申请61/691,659,2012年8月21日提交),“Antibodies to Risperidone and Use Thereof”(代理人案卷号CDS5131USPSP,美国临时申请61/691,675,2012年8月21日提交),以及“Antibodies to Risperidone and Use Thereof”(代理人案卷号CDS5145USPSP,美国临时申请61/790,880,2013年3月15日提交)全部全文以引用方式并入本文中。

[0081] 实例1

[0082] 阿立哌唑的抗体

[0083] 抗体17.3克隆3D7

[0084] 指定为17.3克隆3D7的杂交瘤分泌特异于阿立哌唑的单克隆抗体(mAb)。将该抗体指定为17.3克隆3D7。将mAb 17.3克隆3D7的轻链可变区(V_L)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:41并且将重链可变区(V_H)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:42。在mAb 17.3克隆3D7的 V_L 内,SEQ ID NO:41的核苷酸136-165代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:41的核苷酸211-231代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:41的核苷酸328-354代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 17.3克隆3D7的 V_H 内,SEQ ID NO:42的核苷酸133-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:42的核苷酸205-255代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:42的核苷酸352-375代表第三互补决定区(CDR3)。

[0085] 也确定了mAb 17.3克隆3D7的可变链区的对应的预测氨基酸序列,并且将其指定为SEQ ID NO:43(轻链)和SEQ ID NO:44(重链)。在mAb 17.3克隆3D7的 V_L 内,SEQ ID NO:43的氨基酸残基46-55代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:43的氨基酸残基71-77代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:43的氨基酸残基110-118代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 17.3克隆3D7的 V_H 内,SEQ ID NO:44的氨基酸残基45-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:44的氨基酸残基69-85代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:44的氨基酸残基118-125代表第三互补决定区(CDR3)。

[0086] 抗体17.3克隆5C7(第一)

[0087] 指定为17.3克隆5C7(第一)的杂交瘤分泌特异于阿立哌唑的单克隆抗体(mAb)。将该抗体指定为17.3克隆5C7(第一)。将mAb 17.3克隆5C7(第一)的轻链可变区(V_L)的核苷酸

序列指定为SEQ ID NO:45并且将重链可变区(V_H)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:46。在mAb 17.3克隆5C7(第一)的 V_L 内,SEQ ID NO:45的核苷酸130-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:45的核苷酸208-228代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:45的核苷酸325-351代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 17.3克隆5C7(第一)的 V_H 内,SEQ ID NO:46的核苷酸133-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:46的核苷酸205-255代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:46的核苷酸352-378代表第三互补决定区(CDR3)。

[0088] 也确定了mAb 17.3克隆5C7(第一)的可变链区的对应的预测氨基酸序列,并且将其指定为SEQ ID NO:47(轻链)和SEQ ID NO:48(重链)。在mAb 17.3克隆5C7(第一)的 V_L 内,SEQ ID NO:47的氨基酸残基44-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:47的氨基酸残基70-76代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:47的氨基酸残基109-117代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 17.3克隆5C7(第一)的 V_H 内,SEQ ID NO:48的氨基酸残基45-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:48的氨基酸残基69-85代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:48的氨基酸残基118-126代表第三互补决定区(CDR3)。

[0089] 抗体17.3克隆5C7(第二)

[0090] 指定为17.3克隆5C7(第二)的杂交瘤分泌特异于阿立哌唑的单克隆抗体(mAb)。将该抗体指定为17.3克隆5C7(第二)。将mAb 17.3克隆5C7(第二)的轻链可变区(V_L)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:49并且将重链可变区(V_H)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:50。在mAb 17.3克隆5C7(第二)的 V_L 内,SEQ ID NO:49的核苷酸130-174代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:49的核苷酸220-240代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:49的核苷酸337-363代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 17.3克隆5C7(第二)的 V_H 内,SEQ ID NO:50的核苷酸133-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:50的核苷酸205-255代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:50的核苷酸352-390代表第三互补决定区(CDR3)。

[0091] 也确定了mAb 17.3克隆5C7(第二)的可变链区的对应的预测氨基酸序列,并且将其指定为SEQ ID NO:51(轻链)和SEQ ID NO:52(重链)。在mAb 17.3克隆5C7(第二)的 V_L 内,SEQ ID NO:51的氨基酸残基44-58代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:51的氨基酸残基74-80代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:51的氨基酸残基113-121代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 17.3克隆5C7(第二)的 V_H 内,SEQ ID NO:52的氨基酸残基45-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:52的氨基酸残基69-85代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:52的氨基酸残基118-130代表第三互补决定区(CDR3)。

[0092] 抗体17.3克隆5C7(第三)

[0093] 指定为17.3克隆5C7(第三)的杂交瘤分泌特异于阿立哌唑的单克隆抗体(mAb)。将该抗体指定为17.3克隆5C7(第三)。将mAb 17.3克隆5C7(第三)的轻链可变区(V_L)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:53并且将重链可变区(V_H)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:54。在mAb 17.3克隆5C7(第三)的 V_L 内,SEQ ID NO:53的核苷酸130-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:53的核苷酸208-228代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:53的核苷酸325-351代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 17.3克隆5C7(第三)的 V_H 内,SEQ ID NO:54的核苷酸133-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:54的核苷酸205-255代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:54的核苷酸352-366代表第三互补决定区(CDR3)。

[0094] 也确定了mAb 17.3克隆5C7(第三)的可变链区的对应的预测氨基酸序列,并且将

其指定为SEQ ID NO:55(轻链)和SEQ ID NO:56(重链)。在mAb 17.3克隆5C7(第三)的 V_L 内,SEQ ID NO:55的氨基酸残基44-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:55的氨基酸残基70-76代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:55的氨基酸残基109-117代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 17.3克隆5C7(第三)的 V_H 内,SEQ ID NO:56的氨基酸残基45-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:56的氨基酸残基69-85代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:56的氨基酸残基118-122代表第三互补决定区(CDR3)。

[0095] 实例2

[0096] 奥氮平的抗体

[0097] 抗体11.1克隆35

[0098] 指定为11.1克隆35的杂交瘤分泌特异于奥氮平的单克隆抗体(mAb)。将该抗体指定为11.1克隆35。将mAb 11.1克隆35的轻链可变区(V_L)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:9并且将重链可变区(V_H)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:10。在mAb 11.1克隆35的 V_L 内,SEQ ID NO:9的核苷酸130-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:9的核苷酸208-228代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:9的核苷酸325-351代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 11.1克隆35的 V_H 内,SEQ ID NO:10的核苷酸133-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:10的核苷酸205-255代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:10的核苷酸352-366代表第三互补决定区(CDR3)。

[0099] 也确定了mAb 11.1克隆35的可变链区的对应的预测氨基酸序列,并且将其指定为SEQ ID NO:11(轻链)和SEQ ID NO:12(重链)。在mAb 11.1克隆35的 V_L 内,SEQ ID NO:11的氨基酸残基44-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:11的氨基酸残基70-76代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:11的氨基酸残基109-117代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 11.1克隆35的 V_H 内,SEQ ID NO:12的氨基酸残基45-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:12的氨基酸残基69-85代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:12的氨基酸残基118-122代表第三互补决定区(CDR3)。

[0100] 抗体11.1克隆61

[0101] 指定为11.1克隆61的杂交瘤分泌特异于奥氮平的单克隆抗体(mAb)。将该抗体指定为11.1克隆61。将mAb 11.1克隆61的轻链可变区(V_L)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:13并且将重链可变区(V_H)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:14。在mAb 11.1克隆61的 V_L 内,SEQ ID NO:13的核苷酸130-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:13的核苷酸208-228代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:13的核苷酸325-351代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 11.1克隆61的 V_H 内,SEQ ID NO:14的核苷酸133-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:14的核苷酸205-255代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:14的核苷酸352-366代表第三互补决定区(CDR3)。

[0102] 也确定了mAb 11.1克隆61的可变链区的对应的预测氨基酸序列,并且将其指定为SEQ ID NO:15(轻链)和SEQ ID NO:16(重链)。在mAb 11.1克隆61的 V_L 内,SEQ ID NO:15的氨基酸残基44-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:15的氨基酸残基70-76代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:15的氨基酸残基109-117代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 11.1克隆61的 V_H 内,SEQ ID NO:16的氨基酸残基45-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:16的氨基酸残基69-85代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:16的氨基

酸残基118-122代表第三互补决定区(CDR3)。

[0103] 抗体15.5克隆3F11(第一)

[0104] 指定为15.5克隆3F11(第一)的杂交瘤分泌特异于奥氮平的单克隆抗体(mAb)。将该抗体指定为15.5克隆3F11(第一)。将mAb 15.5克隆3F11(第一)的轻链可变区(V_L)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:29并且将重链可变区(V_H)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:30。在mAb 15.5克隆3F11(第一)的 V_L 内,SEQ ID NO:29的核苷酸130-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:29的核苷酸208-228代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:29的核苷酸325-351代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 15.5克隆3F11(第一)的 V_H 内,SEQ ID NO:30的核苷酸130-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:30的核苷酸205-252代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:30的核苷酸355-381代表第三互补决定区(CDR3)。

[0105] 也确定了mAb 15.5克隆3F11(第一)的可变链区的对应的预测氨基酸序列,并且将其指定为SEQ ID NO:31(轻链)和SEQ ID NO:32(重链)。在mAb 15.5克隆3F11(第一)的 V_L 内,SEQ ID NO:31的氨基酸残基44-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:31的氨基酸残基70-76代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:31的氨基酸残基109-117代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 15.5克隆3F11(第一)的 V_H 内,SEQ ID NO:32的氨基酸残基44-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:32的氨基酸残基69-84代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:32的氨基酸残基119-127代表第三互补决定区(CDR3)。

[0106] 抗体15.5克隆3F11(第二)

[0107] 指定为15.5克隆3F11(第二)的杂交瘤分泌特异于奥氮平的单克隆抗体(mAb)。将该抗体指定为15.5克隆3F11(第二)。将mAb 15.5克隆(第二)的3F11轻链可变区(V_L)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:33并且将重链可变区(V_H)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:34。在mAb 15.5克隆3F11(第二)的 V_L 内,SEQ ID NO:33的核苷酸130-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:33的核苷酸208-228代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:33的核苷酸325-351代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 15.5克隆3F11(第二)的 V_H 内,SEQ ID NO:34的核苷酸133-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:34的核苷酸205-261代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:34的核苷酸358-381代表第三互补决定区(CDR3)。

[0108] 也确定了mAb 15.5克隆3F11(第二)的可变链区的对应的预测氨基酸序列,并且将其指定为SEQ ID NO:35(轻链)和SEQ ID NO:36(重链)。在mAb 15.5克隆3F11(第二)的 V_L 内,SEQ ID NO:35的氨基酸残基44-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:35的氨基酸残基70-76代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:35的氨基酸残基109-117代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 15.5克隆3F11(第二)的 V_H 内,SEQ ID NO:36的氨基酸残基45-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:36的氨基酸残基69-87代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:36的氨基酸残基120-127代表第三互补决定区(CDR3)。

[0109] 抗体15.5亚克隆4G9-1

[0110] 指定为15.5亚克隆4G9-1的杂交瘤分泌特异于奥氮平的单克隆抗体(mAb)。将抗体指定为15.5亚克隆4G9-1。将mAb 15.5亚克隆4G9-1的轻链可变区(V_L)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:37并且将重链可变区(V_H)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:38。在mAb 15.5亚克隆4G9-1的 V_L 内,SEQ ID NO:37的核苷酸130-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:37的核苷酸208-228代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:37的核苷酸325-351代表

第三互补决定区 (CDR3)。在mAb 15.5亚克隆4G9-1的 V_H 内,SEQ ID NO:38的核苷酸130-162代表第一互补决定区 (CDR1);SEQ ID NO:38的核苷酸205-252代表第二互补决定区 (CDR2);并且SEQ ID NO:38的核苷酸358-381代表第三互补决定区 (CDR3)。

[0111] 也确定了mAb 15.5亚克隆4G9-1的可变链区的对应的预测氨基酸序列,并且将其指定为SEQ ID NO:39(轻链)和SEQ ID NO:40(重链)。在mAb 15.5亚克隆4G9-1的 V_L 内,SEQ ID NO:39的氨基酸残基44-54代表第一互补决定区 (CDR1);SEQ ID NO:39的氨基酸残基70-76代表第二互补决定区 (CDR2);并且SEQ ID NO:39的氨基酸残基109-117代表第三互补决定区 (CDR3)。在mAb 15.5亚克隆4G9-1的 V_H 内,SEQ ID NO:40的氨基酸残基44-54代表第一互补决定区 (CDR1);SEQ ID NO:40的氨基酸残基69-84代表第二互补决定区 (CDR2);并且SEQ ID NO:40的氨基酸残基120-127代表第三互补决定区 (CDR3)。

[0112] 实例3

[0113] 喹硫平的抗体

[0114] 抗体13.2亚克隆89-3(第一)

[0115] 指定为13.2亚克隆89-3(第一)的杂交瘤分泌特异于喹硫平的单克隆抗体(mAb)。将该抗体指定为13.2亚克隆89-3(第一)。将mAb 13.2亚克隆89-3(第一)的轻链可变区(V_L)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:17并且将重链可变区(V_H)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:18。在mAb 13.2亚克隆89-3(第一)的 V_L 内,SEQ ID NO:17的核苷酸127-174代表第一互补决定区 (CDR1);SEQ ID NO:17的核苷酸220-240代表第二互补决定区 (CDR2);并且SEQ ID NO:17的核苷酸337-363代表第三互补决定区 (CDR3)。在mAb 13.2亚克隆89-3(第一)的 V_H 内,SEQ ID NO:18的核苷酸133-162代表第一互补决定区 (CDR1);SEQ ID NO:18的核苷酸205-255代表第二互补决定区 (CDR2);并且SEQ ID NO:18的核苷酸352-387代表第三互补决定区 (CDR3)。

[0116] 也确定了mAb 13.2亚克隆89-3(第一)的可变链区的对应的预测氨基酸序列,并且将其指定为SEQ ID NO:19(轻链)和SEQ ID NO:20(重链)。在mAb 13.2亚克隆89-3(第一)的 V_L 内,SEQ ID NO:19的氨基酸残基43-58代表第一互补决定区 (CDR1);SEQ ID NO:19的氨基酸残基74-80代表第二互补决定区 (CDR2);并且SEQ ID NO:19的氨基酸残基113-121代表第三互补决定区 (CDR3)。在mAb 13.2亚克隆89-3(第一)的 V_H 内,SEQ ID NO:20的氨基酸残基45-54代表第一互补决定区 (CDR1);SEQ ID NO:20的氨基酸残基69-85代表第二互补决定区 (CDR2);并且SEQ ID NO:20的氨基酸残基118-129代表第三互补决定区 (CDR3)。

[0117] 抗体13.2亚克隆89-3(第二)

[0118] 指定为13.2亚克隆89-3(第二)的杂交瘤分泌特异于喹硫平的单克隆抗体(mAb)。将该抗体指定为13.2亚克隆89-3(第二)。将mAb 13.2亚克隆89-3(第二)的轻链可变区(V_L)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:21并且将重链可变区(V_H)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:22。在mAb 13.2亚克隆89-3(第二)的 V_L 内,SEQ ID NO:21的核苷酸127-174代表第一互补决定区 (CDR1);SEQ ID NO:21的核苷酸220-240代表第二互补决定区 (CDR2);并且SEQ ID NO:21的核苷酸337-363代表第三互补决定区 (CDR3)。在mAb 13.2亚克隆89-3(第二)的 V_H 内,SEQ ID NO:22的核苷酸133-162代表第一互补决定区 (CDR1);SEQ ID NO:22的核苷酸205-255代表第二互补决定区 (CDR2);并且SEQ ID NO:22的核苷酸367-387代表第三互补决定区 (CDR3)。

[0119] 也确定了mAb 13.2亚克隆89-3(第二)的可变链区的对应的预测氨基酸序列,并且将其指定为SEQ ID NO:23(轻链)和SEQ ID NO:24(重链)。在mAb 13.2亚克隆89-3(第二)的 V_L 内,SEQ ID NO:23的氨基酸残基43-58代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:23的氨基酸残基74-80代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:23的氨基酸残基113-121代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 13.2亚克隆89-3(第二)的 V_H 内,SEQ ID NO:24的氨基酸残基45-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:24的氨基酸残基69-85代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:24的氨基酸残基123-129代表第三互补决定区(CDR3)。

[0120] 抗体13.2亚克隆89-5

[0121] 指定为13.2亚克隆89-5的杂交瘤分泌特异于噻硫平的单克隆抗体(mAb)。将该抗体指定为13.2亚克隆89-5。将mAb 13.2亚克隆89-5的轻链可变区(V_L)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:25并且将重链可变区(V_H)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:26。在mAb 13.2亚克隆89-5的 V_L 内,SEQ ID NO:25的核苷酸127-174代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:25的核苷酸220-240代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:25的核苷酸337-363代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 13.2亚克隆89-5的 V_H 内,SEQ ID NO:26的核苷酸133-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:26的核苷酸205-255代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:26的核苷酸367-387代表第三互补决定区(CDR3)。

[0122] 也确定了mAb 13.2亚克隆89-5的可变链区的对应的预测氨基酸序列,并且将其指定为SEQ ID NO:27(轻链)和SEQ ID NO:28(重链)。在mAb 13.2亚克隆89-5的 V_L 内,SEQ ID NO:27的氨基酸残基43-58代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:27的氨基酸残基74-80代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:27的氨基酸残基113-121代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 13.2亚克隆89-5的 V_H 内,SEQ ID NO:28的氨基酸残基45-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:28的氨基酸残基69-85代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:28的氨基酸残基123-129代表第三互补决定区(CDR3)。

[0123] 实例4

[0124] 利培酮/帕潘立酮的抗体

[0125] 抗体5_9

[0126] 指定为5_9的杂交瘤分泌特异于利培酮(以及它的代谢物帕潘立酮)的单克隆抗体(mAb)。将该抗体指定为5-9。将mAb 5-9的轻链可变区(V_L)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:1并且将重链可变区(V_H)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:2。在mAb 5-9的 V_L 内,SEQ ID NO:1的核苷酸130-180代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:1的核苷酸226-246代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:1的核苷酸343-369代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 5-9的 V_H 内,SEQ ID NO:2的核苷酸133-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:2的核苷酸205-255代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:2的核苷酸352-366代表第三互补决定区(CDR3)。

[0127] 也确定了mAb 5-9的可变链区的对应的预测氨基酸序列,并且将其指定为SEQ ID NO:3(轻链)和SEQ ID NO:4(重链)。在mAb 5-9的 V_L 内,SEQ ID NO:3的氨基酸残基44-60代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:3的氨基酸残基76-82代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:3的氨基酸残基115-123代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 5-9的 V_H 内,SEQ ID NO:4的氨基酸残基45-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:4的氨基酸残基

69-85代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:4的氨基酸残基118-122代表第三互补决定区(CDR3)。

[0128] 抗体5_5

[0129] 指定为5_5的杂交瘤分泌特异于利培酮(以及它的代谢物帕潘立酮)的单克隆抗体(mAb)。将该抗体指定为5-5。将mAb 5-5的轻链可变区(V_L)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:5并且将重链可变区(V_H)的核苷酸序列指定为SEQ ID NO:6。在mAb 5-5的 V_L 内,SEQ ID NO:5的核苷酸130-180代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:5的核苷酸226-246代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:5的核苷酸343-369代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 5-9的 V_H 内,SEQ ID NO:6的核苷酸133-162代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:6的核苷酸205-255代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:6的核苷酸352-366代表第三互补决定区(CDR3)。

[0130] 也确定了mAb 5-5的可变链区的对应的预测氨基酸序列,并且将其指定为SEQ ID NO:7(轻链)和SEQ ID NO:8(重链)。在mAb 5-5的 V_L 内,SEQ ID NO:7的氨基酸残基44-60代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:7的氨基酸残基76-82代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:7的氨基酸残基115-123代表第三互补决定区(CDR3)。在mAb 5-5的 V_H 内,SEQ ID NO:8的氨基酸残基45-54代表第一互补决定区(CDR1);SEQ ID NO:8的氨基酸残基69-85代表第二互补决定区(CDR2);并且SEQ ID NO:8的氨基酸残基118-122代表第三互补决定区(CDR3)。

[0131] 实例5

[0132] 用于阿立哌唑的竞争性免疫测定和用于阿立哌唑、奥氮平、喹硫平和利培酮/帕潘立酮的多重竞争性免疫测定

[0133] 在用阿立哌唑免疫原进行的一系列免疫后,使用ELISA测试小鼠尾部血液的反应性。还测试了杂交瘤上清液,并且下方表1中示出的ELISA数据显示了若干杂交瘤的反应性(融合配偶体为NS0细胞)。

[0134] 表1

[0135]

稀释度	平板1				
	1	2	3	4	5
400	3C1	3D7	5C6	5C7	5H11
400					
1200					
1200					
3600					
3600					
10800					
10800					
400	0.8165	0.7299	0.196	3.2953	0.0373
400	0.7057	0.5671	0.1525	2.9591	0.0371
1200	0.2413	0.2186	0.0701	1.9242	0.0348
1200	0.2474	0.2278	0.0653	1.7829	0.0336
3600	0.102	0.0963	0.0472	0.739	0.0288
3600	0.099	0.0954	0.051	0.7225	0.0281
10800	0.0534	0.0526	0.0381	0.2878	0.0215
10800	0.0644	0.0588	0.0411	0.2799	0.0326

[0136] 然后通过竞争性ELISA测试上清液以确定信号是否特定于阿立哌唑或脱氢阿立哌

唑。图1和2示出了两个代表性杂交瘤3C1和3D7的结果。数据示出了对阿立哌唑和脱氢阿立哌唑两者的反应性。

[0137] 图3示出了在侧流测定装置上使用的竞争性免疫测定格式,其中捕获抗体,即阿立哌唑克隆5C7连同由阿立哌唑缀合至荧光团组成的检测缀合物被沉积于芯片上。在如图3所示的这种竞争格式中,低水平的分析物(阿立哌唑)产生高信号,而高水平的分析物(阿立哌唑)产生低信号。

[0138] 图4示出了根据主题发明的一个实施例的侧流测定装置的芯片设计。该装置包括用于接收样品的区或区域、缀合区(包含期望的标记的竞争性结合配偶体)和反应区(显示了反应区内八个区域;每个区域可包含独立的期望的抗体)。样品从样品区流经缀合区并且流至反应区。

[0139] 图5-8示出了用沉积在反应区2的抗体5C7和缀合区中的标记阿立哌唑竞争性结合配偶体生成的针对阿立哌唑阳性对照(包含阿立哌唑的样品)(图5)、由沉积在反应区4中的抗体4G9-1和缀合区中的标记奥氮平竞争性结合配偶体生成的针对奥氮平阳性对照(包含奥氮平的样品)(图6)、由沉积在反应区6中的抗体11和缀合区中的标记喹硫平竞争性结合配偶体生成的针对喹硫平阳性对照(包含喹硫平的样品)(图7)、以及由沉积在反应区8中的抗体5-9和缀合区中的标记利培酮竞争性结合配偶体生成的针对利培酮阳性对照(包含利培酮的样品)(图8)的典型剂量反应曲线。缀合区中的标记竞争性结合配偶体与存在于样品中的药物竞争结合至抗体。检测标记的量并且该量为存在于样品中的药物量的指示(信号的量与样品中药物的量成反比-见图3)。

[0140] 为了确认标记竞争性结合配偶体的缀合物未结合至沉积于反应区中的抗体,使用不包含药物的样品进行阴性对照。参见表2,不包含阿立哌唑的样品沉积在样品区中,并且通过毛细管作用移动通过缀合区(此次包含标记奥氮平、标记喹硫平和标记利培酮,但不包含标记阿立哌唑)并移动至反应区。反应区再次将阿立哌唑抗体(5C7)包含在反应区2中。下方表2示出了结果,确认不存在剂量反应并且通过毛细管作用移动通过反应区的奥氮平、喹硫平和利培酮缀合物未结合至阿立哌唑抗体。

[0141] 表2

阿立哌唑-克隆5C7-数学模型1 (0ng/mL浓度)						
测定-数学模型	缀合物	反应区	读取位置	峰平均面积	峰平均高度	平均背景
阿立哌唑-数学模型1	奥氮平、喹硫平、利培酮	阿立哌唑	2	0.77	1.56	3.99
阿立哌唑-数学模型1	奥氮平、喹硫平、利培酮		4	-0.02	0.06	4.14
阿立哌唑-数学模型1	奥氮平、喹硫平、利培酮		6	0.09	0.10	4.29
阿立哌唑-数学模型1	奥氮平、喹硫平、利培酮		8	0.13	0.12	4.61
其它缀合物未结合至阿立哌唑						

[0143] 参见表3,不包含奥氮平的样品沉积在样品区中并且通过毛细管作用移动通过缀合区(此次包含标记阿立哌唑、标记喹硫平和标记利培酮,但不包含标记奥氮平)并移动至反应区。反应区再次将奥氮平抗体(4G9-1)包含在反应区4中。下方表3示出了结果,确认不存在剂量反应并且通过毛细管作用移动通过反应区的阿立哌唑、喹硫平和利培酮缀合物未结合至奥氮平抗体。

[0144] 表3

[0145]

奥氮平-克隆4G9-1-数学模型1 (0ng/mL浓度)						
测定-数学模型	缀合物	反应区	读取位置	峰平均面积	峰平均高度	平均背景
奥氮平-数学模型1	阿立哌唑、喹硫平、利培酮		2	-0.03	0.05	4.38
奥氮平-数学模型1	阿立哌唑、喹硫平、利培酮	奥氮平	4	0.74	1.10	4.56
奥氮平-数学模型1	阿立哌唑、喹硫平、利培酮		6	0.06	0.09	4.79
奥氮平-数学模型1	阿立哌唑、喹硫平、利培酮		8	0.11	0.13	5.17
其它缀合物未结合至奥氮平						

[0146] 参见表4,不包含喹硫平的样品沉积在样品区中并且通过毛细管作用移动通过缀合区(此次包含标记阿立哌唑、标记奥氮平和标记利培酮,但不包含标记喹硫平)并移动至反应区。反应区再次将喹硫平抗体(11)包含在反应区6中。下方表4示出了结果,确认不存在剂量反应并且通过毛细管作用移动通过反应区的阿立哌唑、奥氮平和利培酮缀合物未结合至喹硫平抗体。

[0147] 表4

[0148]

喹硫平-克隆11-数学模型1 (0ng/mL浓度)						
测定-数学模型	缀合物	反应区	读取位置	峰平均面积	峰平均高度	平均背景
喹硫平-数学模型1	阿立哌唑、奥氮平、利培酮		2	-0.01	0.07	3.85
喹硫平-数学模型1	阿立哌唑、奥氮平、利培酮		4	0.01	0.12	4.01
喹硫平-数学模型1	阿立哌唑、奥氮平、利培酮	喹硫平	6	0.03	0.08	4.24
喹硫平-数学模型1	阿立哌唑、奥氮平、利培酮		8	0.04	0.07	4.56
其它缀合物未结合至喹硫平						

[0149] 参见表5,不包含利培酮的样品沉积在样品区中并且通过毛细管作用移动通过缀合区(此次包含标记阿立哌唑、标记奥氮平和标记喹硫平,但不包含标记利培酮)并移动至反应区。反应区再次将利培酮抗体(5-9)包含在反应区8中。下方表5示出了结果,确认不存在剂量反应并且通过毛细管作用移动通过反应区的阿立哌唑、奥氮平和喹硫平缀合物未结合至利培酮抗体。

[0150] 表5:

[0151]

利培酮-克隆5-9-数学模型1 (0ng/mL浓度)						
测定-数学模型	缀合物	反应区	读取位置	峰平均面积	峰平均高度	平均背景
利培酮-数学模型1	阿立哌唑、奥氮平、喹硫平		2	0.02	0.11	7.43
利培酮-数学模型1	阿立哌唑、奥氮平、喹硫平		4	0.05	0.14	7.73
利培酮-数学模型1	阿立哌唑、奥氮平、喹硫平		6	0.20	0.19	8.11
利培酮-数学模型1	阿立哌唑、奥氮平、喹硫平	利培酮	8	1.97	3.23	8.85
其它缀合物未结合至利培酮						

[0152] 为了确认标记竞争性结合配偶体的缀合物仅结合至它们沉积在反应区的相应的抗体,再次使用不含药物的样品进行另外的阴性对照。参见表6,不包含阿立哌唑的样品沉积在样品区中并且通过毛细管作用移动通过缀合区(此次包含标记阿立哌唑)并且移动至反应区。反应区再次将阿立哌唑抗体(5C7)包含在反应区2中,以及奥氮平抗体(4G9-1)包含在反应区4中,喹硫平抗体(11)包含在反应区6中并且利培酮抗体(5-9)包含在反应区8中。下方表6示出了结果,确认不存在除了阿立哌唑抗体5C7(在反应区2中)之外的剂量反应。

[0153] 表6:

[0154]

阿立哌唑-克隆5C7-数学模型1 (0ng/mL浓度)						
测定-数学模型	缀合物	反应区	读取位置	峰平均面积	峰平均高度	平均背景
阿立哌唑-数学模型1	阿立哌唑, 奥氮平, 喹硫平, 利培酮	阿立哌唑	2	60.34	97.53	5.44
阿立哌唑-数学模型1	阿立哌唑, 奥氮平, 喹硫平, 利培酮		4	2.86	3.91	11.66
阿立哌唑-数学模型1	阿立哌唑, 奥氮平, 喹硫平, 利培酮		6	1.12	1.23	11.03
阿立哌唑-数学模型1	阿立哌唑, 奥氮平, 喹硫平, 利培酮		8	3.14	4.19	12.94
仅阿立哌唑反应区符合						

[0155] 参见表7, 不包含奥氮平的样品沉积在样品区中并且通过毛细管作用移动通过缀合区 (此次包含标记奥氮平) 并移动至反应区。反应区再次将阿立哌唑抗体 (5C7) 包含在反应区2中, 以及奥氮平抗体 (4G9-1) 包含在反应区4中, 喹硫平抗体 (11) 包含在反应区6中并且利培酮抗体 (5-9) 包含在反应区8中。下方表7示出了结果, 确认不存在除了奥氮平抗体 4G9-1 (在反应区4中) 之外的剂量反应。

[0156] 表7

[0157]

奥氮平-克隆4G9-1-数学模型1 (0ng/mL浓度)						
测定-数学模型	缀合物	反应区	读取位置	峰平均面积	峰平均高度	平均背景
奥氮平-数学模型1	阿立哌唑, 奥氮平, 喹硫平, 利培酮		2	0.02	0.08	4.86
奥氮平-数学模型1	阿立哌唑, 奥氮平, 喹硫平, 利培酮	奥氮平	4	34.23	51.80	5.39
奥氮平-数学模型1	阿立哌唑, 奥氮平, 喹硫平, 利培酮		6	0.22	0.32	5.39
奥氮平-数学模型1	阿立哌唑, 奥氮平, 喹硫平, 利培酮		8	0.15	0.17	5.59
仅奥氮平反应区符合						

[0158] 参见表8, 不包含喹硫平的样品沉积在样品区中并且通过毛细管作用移动通过缀合区 (此次包含标记喹硫平) 并移动至反应区。反应区再次将阿立哌唑抗体 (5C7) 包含在反应区2中, 以及奥氮平抗体 (4G9-1) 包含在反应区4中, 喹硫平抗体 (11) 包含在反应区6中并且利培酮抗体 (5-9) 包含在反应区8中。下方表8示出了结果, 确认不存在除了喹硫平抗体11 (在反应区6中) 之外的剂量反应。

[0159] 表8

[0160]

喹硫平-克隆11-数学模型1 (0ng/mL浓度)						
测定-数学模型	缀合物	反应区	读取位置	峰平均面积	峰平均高度	平均背景
喹硫平-数学模型1	阿立哌唑, 奥氮平, 喹硫平, 利培酮		2	0.13	0.41	10.02
喹硫平-数学模型1	阿立哌唑, 奥氮平, 喹硫平, 利培酮		4	0.08	0.23	10.47
喹硫平-数学模型1	阿立哌唑, 奥氮平, 喹硫平, 利培酮	喹硫平	6	140.35	181.33	7.91
喹硫平-数学模型1	阿立哌唑, 奥氮平, 喹硫平, 利培酮		8	1.58	2.61	11.53
仅喹硫平反应区符合						

[0161] 参见表9, 不包含利培酮的样品沉积在样品区中并且通过毛细管作用移动通过缀合区 (此次包含标记利培酮) 并移动至反应区。反应区再次将阿立哌唑抗体 (5C7) 包含在反应区2中, 以及奥氮平抗体 (4G9-1) 包含在反应区4中, 喹硫平抗体 (11) 包含在反应区6中并且利培酮抗体 (5-9) 包含在反应区8中。下方表9示出了结果, 确认不存在除了利培酮抗体5-9 (在反应区8中) 之外的剂量反应。

[0162] 表9

[0163]

利培酮-克隆5-9-数学模型1 (0ng/mL浓度)						
测定-数学模型	缀合物	反应区	读取位置	峰平均面积	峰平均高度	平均背景
利培酮-数学模型1	阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮		2	1.03	1.51	9.07
利培酮-数学模型1	阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮		4	0.65	0.91	9.60
利培酮-数学模型1	阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮		6	2.61	6.39	10.48
利培酮-数学模型1	阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮	利培酮	8	55.98	100.91	11.58
利培酮反应区结合						

[0164] 上方示出的结果确认标记竞争性结合配偶体的缀合物在反应区中仅结合至它们相应的抗体。

[0165] 图9-12示出了具体抗体反应区中的典型剂量反应曲线,和在其它缀合物的存在下每个具体测定的剂量反应低/高浓度的证据。在图9中,包含阿立哌唑的样品沉积在样品区中并且通过毛细管作用移动通过缀合区(此次包含标记阿立哌唑、标记奥氮平、标记喹硫平和标记利培酮)并移动至反应区。反应区再次将阿立哌唑抗体(5C7)包含在反应区2中。如图9所示,仅生成阿立哌唑而没有奥氮平、喹硫平或利培酮的典型剂量反应曲线。

[0166] 在图10中,包含奥氮平的样品沉积在样品区中并且通过毛细管作用移动通过缀合区(此次包含标记阿立哌唑、标记奥氮平、标记喹硫平和标记利培酮)并移动至反应区。反应区再次将奥氮平抗体(4G9-1)包含在反应区4中。如图10所示,仅生成奥氮平而没有阿立哌唑、喹硫平或利培酮的典型剂量反应曲线。

[0167] 在图11中,包含喹硫平的样品沉积在样品区中并且通过毛细管作用移动通过缀合区(此次包含标记阿立哌唑、标记奥氮平、标记喹硫平和标记利培酮)并移动至反应区。反应区再次将喹硫平抗体(11)包含在反应区6中。如图10所示,仅生成喹硫平而没有阿立哌唑、奥氮平或利培酮的典型剂量反应曲线。

[0168] 在图12中,包含利培酮的样品沉积在样品区中并且通过毛细管作用移动通过缀合区(此次包含标记阿立哌唑、标记奥氮平、标记喹硫平和标记利培酮)并移动至反应区。反应区再次将利培酮抗体(5-9)包含在反应区8中。如图12所示,仅生成利培酮而没有阿立哌唑、奥氮平或喹硫平的典型剂量反应曲线。

[0169] 图13-16示出了在其它缀合物和抗体的存在下,每个测定的典型剂量反应曲线。在图13中,包含阿立哌唑的样品沉积在样品区中并且通过毛细管作用移动通过缀合区(再次包含标记阿立哌唑、标记奥氮平、标记喹硫平和标记利培酮)并移动至反应区。反应区再次将阿立哌唑抗体(5C7)包含在反应区2中,以及奥氮平抗体(4G9-1)包含在反应区4中,喹硫平抗体(11)包含在反应区6中并且利培酮抗体(5-9)包含在反应区8中。生成了阿立哌唑的典型剂量反应曲线,如图13所示。当包含奥氮平的样品在此芯片的样品区中沉积时,生成奥氮平的典型剂量反应曲线,如图14所示。当包含喹硫平的样品在此芯片的样品区中沉积时,生成喹硫平的典型剂量反应曲线,如图15所示。当包含利培酮的样品在此芯片的样品区中沉积时,生成利培酮的典型剂量反应曲线,如图16所示。

[0170] 图17-20示出了作为阳性对照生成的剂量反应曲线(图5-8)与多重格式中生成的剂量反应曲线(图13-16)的比较结果。阿立哌唑的比较结果在图17中示出;奥氮平的比较结果在图18中;喹硫平的比较结果在图19中;以及利培酮的比较结果在图20中。这些图显示出阳性对照曲线与多重曲线类似。

[0171] 这些数据显示,可使用主题发明的侧流测定装置,在一种便携式床旁装置上使用

患者的单个样品,检测多种抗精神病药物。

[0001]	序列表		
[0002]	<110>	Ortho-Clinical Diagnostics, Inc.	
[0003]		Janssen Pharmaceutica NV	
[0004]	<120>	阿立哌唑的抗体及其用途	
[0005]	<130>	CDS5129WOPCT	
[0006]	<150>	US 61/691,522	
[0007]	<151>	2012-08-21	
[0008]	<160>	56	
[0009]	<170>	PatentIn 版本 3.5	
[0010]	<210>	1	
[0011]	<211>	399	
[0012]	<212>	DNA	
[0013]	<213>	人工序列	
[0014]	<220>		
[0015]	<223>	抗体序列	
[0016]	<400>	1	
[0017]		atggaatcac agactcaggt cctcatgtcc ctgctgctct ggatatctgg tacctatggg	60
[0018]		gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctgagtgtgg caacaggaga taaggtcact	120
[0019]		atgagctgca agtccagtc gagtctgttc aacagtagaa accaaaagag ctacttggcc	180
[0020]		tggtaccagc agaagccatg gcagcctcct aaactgctga tctacggggc atccactagg	240
[0021]		gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc	300
[0022]		atcagcagtg tgcaggctga agacctggca atttattact gtcagaatga ttatagttat	360
[0023]		ccattcacgt tgggcacggg gacaaaattg gaaataaga	399
[0024]	<210>	2	
[0025]	<211>	399	
[0026]	<212>	DNA	
[0027]	<213>	人工序列	
[0028]	<220>		
[0029]	<223>	抗体序列	
[0030]	<400>	2	
[0031]		atgggattca gcaggatctt tctcttctc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccactcccag	60
[0032]		gcttttctac aacaatctgg ggctgagctg gtgaggcctg gggcctcagt gaagatgtcc	120
[0033]		tgcaaggcct ctggctccac atttaccagt tacaatatac actgggtcaa gcagacacct	180
[0034]		agacagggcc tggaatggat tggagctatt tatccaggaa atgggtgatac ttcctacaat	240
[0035]		cagaagtcca agggcagggc cacactgact atagacaaat cctccagcac agcctacatg	300
[0036]		cagctcagca gcctgacatc tgaagactct gcggtctatt tctgtgctaa ctggggcttt	360
[0037]		gagtactggg gtcaaggcac cactctctca gtctcctca	399
[0038]	<210>	3	

[0039]	<211>	133														
[0040]	<212>	PRT														
[0041]	<213>	人工序列														
[0042]	<220>															
[0043]	<223>	抗体序列														
[0044]	<400>	3														
[0045]	Met	Glu	Ser	Gln	Thr	Gln	Val	Leu	Met	Ser	Leu	Leu	Leu	Trp	Ile	Ser
[0046]	1				5					10					15	
[0047]	Gly	Thr	Tyr	Gly	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser
[0048]					20					25					30	
[0049]	Val	Ala	Thr	Gly	Asp	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser
[0050]					35					40					45	
[0051]	Leu	Phe	Asn	Ser	Arg	Asn	Gln	Lys	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln
[0052]					50					55					60	
[0053]	Lys	Pro	Trp	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg
[0054]	65						70					75				80
[0055]	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp
[0056]						85					90					95
[0057]	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Ile	Tyr
[0058]					100					105					110	
[0059]	Tyr	Cys	Gln	Asn	Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr
[0060]					115					120				125		
[0061]	Lys	Leu	Glu	Ile	Arg											
[0062]					130											
[0063]	<210>	4														
[0064]	<211>	133														
[0065]	<212>	PRT														
[0066]	<213>	人工序列														
[0067]	<220>															
[0068]	<223>	抗体序列														
[0069]	<400>	4														
[0070]	Met	Gly	Phe	Ser	Arg	Ile	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Val	Thr	Thr	Gly
[0071]	1				5					10					15	
[0072]	Val	His	Ser	Gln	Ala	Phe	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg
[0073]					20					25					30	
[0074]	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe
[0075]					35					40					45	
[0076]	Thr	Ser	Tyr	Asn	Ile	His	Trp	Val	Lys	Gln	Thr	Pro	Arg	Gln	Gly	Leu
[0077]					50					55					60	

[0078]	Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn	
[0079]	65	70 75 80
[0080]	Gln Lys Phe Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ile Asp Lys Ser Ser Ser	
[0081]		85 90 95
[0082]	Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val	
[0083]		100 105 110
[0084]	Tyr Phe Cys Ala Asn Trp Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr	
[0085]		115 120 125
[0086]	Leu Ser Val Ser Ser	
[0087]	130	
[0088]	<210>	5
[0089]	<211>	399
[0090]	<212>	DNA
[0091]	<213>	人工序列
[0092]	<220>	
[0093]	<223>	抗体序列
[0094]	<400>	5
[0095]	atggaatcac agactcaggt cctcatgtcc ctgctgctct ggatatctgg tacctatggg	60
[0096]	gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctgagtgtgg caacaggaga taaggctact	120
[0097]	atgagctgca agtccagtca gagtctgttc aacagtagaa accaaaagag ctacttggcc	180
[0098]	tggtaccagc agaagccatg gcagcctcct aaactgctga tctacggggc atccactagg	240
[0099]	gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc	300
[0100]	atcagcagtg tgcaggctga agacctggca atttattact gtcagaatga ttatagttat	360
[0101]	ccattcacgt tcggcacggg gacaaaattg gaaataaga	399
[0102]	<210>	6
[0103]	<211>	399
[0104]	<212>	DNA
[0105]	<213>	人工序列
[0106]	<220>	
[0107]	<223>	抗体序列
[0108]	<400>	6
[0109]	atgggattca gcaggatctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccaactcccag	60
[0110]	gctttttctac aacaatctgg ggctgagctg gtgaggcctg gggcctcagt gaagatgtcc	120
[0111]	tgcaaggcct ctggtctcac atttaccagt tacaatatac actgggtcaa gcagacacct	180
[0112]	agacagggcc tggaatggat tggagctatt tatccaggaa atggtgatac ttcctacaat	240
[0113]	cagaagtcca agggcagggc cacactgact atagacaaat cctccagcac agcctacatg	300
[0114]	cagctcagca gcctgacatc tgaagactct gcggtctatt tctgtgctaa ctggggcttt	360
[0115]	gagtactggg gtcaaggcac cactctctca gtctctca	399
[0116]	<210>	7

[0117]	<211>	133
[0118]	<212>	PRT
[0119]	<213>	人工序列
[0120]	<220>	
[0121]	<223>	抗体序列
[0122]	<400>	7
[0123]	Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Met Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser	
[0124]	1 5 10 15	
[0125]	Gly Thr Tyr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser	
[0126]	20 25 30	
[0127]	Val Ala Thr Gly Asp Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser	
[0128]	35 40 45	
[0129]	Leu Phe Asn Ser Arg Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln	
[0130]	50 55 60	
[0131]	Lys Pro Trp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg	
[0132]	65 70 75 80	
[0133]	Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp	
[0134]	85 90 95	
[0135]	Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Ile Tyr	
[0136]	100 105 110	
[0137]	Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr	
[0138]	115 120 125	
[0139]	Lys Leu Glu Ile Arg	
[0140]	130	
[0141]	<210>	8
[0142]	<211>	133
[0143]	<212>	PRT
[0144]	<213>	人工序列
[0145]	<220>	
[0146]	<223>	抗体序列
[0147]	<400>	8
[0148]	Met Gly Phe Ser Arg Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Thr Gly	
[0149]	1 5 10 15	
[0150]	Val His Ser Gln Ala Phe Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg	
[0151]	20 25 30	
[0152]	Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Thr Phe	
[0153]	35 40 45	
[0154]	Thr Ser Tyr Asn Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu	
[0155]	50 55 60	

[0156]	Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn	
[0157]	65	70 75 80
[0158]	Gln Lys Phe Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ile Asp Lys Ser Ser Ser	
[0159]	85	90 95
[0160]	Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val	
[0161]	100	105 110
[0162]	Tyr Phe Cys Ala Asn Trp Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr	
[0163]	115	120 125
[0164]	Leu Ser Val Ser Ser	
[0165]	130	
[0166]	<210>	9
[0167]	<211>	381
[0168]	<212>	DNA
[0169]	<213>	人工序列
[0170]	<220>	
[0171]	<223>	抗体序列
[0172]	<400>	9
[0173]	atggagtcac agactcaggt ctttgtattc gtgttgctct ggttgtctgg tggagatgga	60
[0174]	gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cactaggaga cagggtcagc	120
[0175]	atcacctgca aggccagtca gaatgtggga atttatgttt cctggtatca acagaaacca	180
[0176]	gggaaatctc cttaaagcact aatttactgg tcttcaaacc ggttcactgg agtcctgat	240
[0177]	cgtttcacag gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcaccga tgtgcagtct	300
[0178]	gaagacttgg cagattatct ctgtgagcaa tatagcagcg atccgtatac gttcggatcg	360
[0179]	gggaccaagc tggaaataaa a	381
[0180]	<210>	10
[0181]	<211>	399
[0182]	<212>	DNA
[0183]	<213>	人工序列
[0184]	<220>	
[0185]	<223>	抗体序列
[0186]	<400>	10
[0187]	atggaaagac actggatctt tctcttcctg ttgtcagtaa ctgcaggtgt ccaactcccag	60
[0188]	gtccaactgc agcagtctgc ggctgaactg gcaagacctg gggcctcagt gaagatgtcc	120
[0189]	tgcaagactt ctggtacac cttcactagc gaccggatgc actgggtaat acagaggcct	180
[0190]	ggacagggtc tggagtggat tggatacatt cttcctagaa atgtttatac taaatacaat	240
[0191]	aaaaagtcca aggacaaggc cacattgact gcagacacat cctccagtat agcctacatc	300
[0192]	caactgagca gcctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgtaaa gtctgacggg	360
[0193]	ggctactggg gccaaggcac cactctcaca gtctctca	399
[0194]	<210>	11

[0234]	Lys Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser	
[0235]	85	90 95
[0236]	Ile Ala Tyr Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val	
[0237]	100	105 110
[0238]	Tyr Tyr Cys Val Lys Ser Asp Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr	
[0239]	115	120 125
[0240]	Leu Thr Val Ser Ser	
[0241]	130	
[0242]	<210> 13	
[0243]	<211> 381	
[0244]	<212> DNA	
[0245]	<213> 人工序列	
[0246]	<220>	
[0247]	<223> 抗体序列	
[0248]	<400> 13	
[0249]	atggagtcac agactcaggt ctttgtattc gtgttgctct ggttgtctgg tggatgatga	60
[0250]	gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cactaggaga cagggtcagc	120
[0251]	atcacctgca aggccagtc gaatgtggga atttatgtat cctggtatca acagaaacca	180
[0252]	gggaaatctc cttaaagcact aattttattgg gcatcaaacc ggttcactgg agtcctgat	240
[0253]	cgcttcacag gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcaccaa tgtgcagtct	300
[0254]	gaagacttgg cagaatattt ctgtgaacaa tatagcagcg atccgtatac gttcggatcg	360
[0255]	gggaccaagc tagaaataaa a	381
[0256]	<210> 14	
[0257]	<211> 399	
[0258]	<212> DNA	
[0259]	<213> 人工序列	
[0260]	<220>	
[0261]	<223> 抗体序列	
[0262]	<400> 14	
[0263]	atggaaaggc actggatctt tctcttctg ttgtcagtaa ctgcaggtgt ccaactccag	60
[0264]	gtccaactgc agcagtctgc ggctgaactg gtaagacctg gggcctcagt gaagatgtcc	120
[0265]	tgcaagactt ctggctacat cttcactagc gaccggatgc actgggtaaa acagaggcct	180
[0266]	ggacagggtc tggagtggat tggatacatt attcctagaa atttttatac taaatacaat	240
[0267]	cagaaattca aggacaagge cacattgact gcagacacat cctccaatac agcctacatg	300
[0268]	cagttgagca gcctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgtgaa atctgacggg	360
[0269]	gcctactggg gccaaaggcac cactctcaca gtctctca	399
[0270]	<210> 15	
[0271]	<211> 127	
[0272]	<212> PRT	

[0273]	<213>	人工序列
[0274]	<220>	
[0275]	<223>	抗体序列
[0276]	<400>	15
[0277]	Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Phe Val Leu Leu Trp Leu Ser	
[0278]	1	5 10 15
[0279]	Gly Gly Asp Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser	
[0280]		20 25 30
[0281]	Thr Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn	
[0282]		35 40 45
[0283]	Val Gly Ile Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro	
[0284]		50 55 60
[0285]	Lys Ala Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp	
[0286]		65 70 75 80
[0287]	Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr	
[0288]		85 90 95
[0289]	Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Glu Gln Tyr Ser	
[0290]		100 105 110
[0291]	Ser Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[0292]		115 120 125
[0293]	<210>	16
[0294]	<211>	133
[0295]	<212>	PRT
[0296]	<213>	人工序列
[0297]	<220>	
[0298]	<223>	抗体序列
[0299]	<400>	16
[0300]	Met Glu Arg His Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly	
[0301]	1	5 10 15
[0302]	Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Ala Ala Glu Leu Val Arg	
[0303]		20 25 30
[0304]	Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ile Phe	
[0305]		35 40 45
[0306]	Thr Ser Asp Arg Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu	
[0307]		50 55 60
[0308]	Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ile Pro Arg Asn Phe Tyr Thr Lys Tyr Asn	
[0309]		65 70 75 80
[0310]	Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn	
[0311]		85 90 95

[0312]	Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val	
[0313]	100	105 110
[0314]	Tyr Tyr Cys Val Lys Ser Asp Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr	
[0315]	115	120 125
[0316]	Leu Thr Val Ser Ser	
[0317]	130	
[0318]	<210>	17
[0319]	<211>	393
[0320]	<212>	DNA
[0321]	<213>	人工序列
[0322]	<220>	
[0323]	<223>	抗体序列
[0324]	<400>	17
[0325]	atgaagttgc ctgttaggct gttgggtgctg atgttctgga ttcttgcctc cagtagtgat	60
[0326]	gttgtgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc	120
[0327]	tcttgttggt ctagtcagag ccttgtagac agttatggaa acacctatctt acattgggtat	180
[0328]	ctgcagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct	240
[0329]	gggggtcccag acaggttcag tggcagtggg tcaggacag atttcacact caagatcagc	300
[0330]	agagtggagg ctgaggatct gggaatttac ttttgcctc aaactacata tgttccgtat	360
[0331]	acgttcggat cggggacca gctggaaatg aaa	393
[0332]	<210>	18
[0333]	<211>	420
[0334]	<212>	DNA
[0335]	<213>	人工序列
[0336]	<220>	
[0337]	<223>	抗体序列
[0338]	<400>	18
[0339]	atggaatgga cctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctgcaggtgt ccaactcccag	60
[0340]	gttcagctgc accagtctgg agctgagctg atgaagcctg gggcctcagt gaagatatcc	120
[0341]	tgcaaggcta cgggctacac atttagtagg tactggatag agtggataaa acagaggcct	180
[0342]	ggccatggcc ttgagtggat tggagagttt ctacctggaa gtggaaattc taactacaat	240
[0343]	gctaaattca agggcaaggc caccttcaact gcagcaacat cctccaacac agcctacatg	300
[0344]	caactcagca gtgtgacatc tgaagactct gccgtctatt tctgtgcaac ctggtacgat	360
[0345]	gttaactacc gctatcttat ggactattgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca	420
[0346]	<210>	19
[0347]	<211>	131
[0348]	<212>	PRT
[0349]	<213>	人工序列
[0350]	<220>	

[0351]	<223>	抗体序列
[0352]	<400>	19
[0353]	Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala	
[0354]	1	5 10 15
[0355]	Ser Ser Ser Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val	
[0356]	20	25 30
[0357]	Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Trp Ser Ser Gln Ser Leu	
[0358]	35	40 45
[0359]	Val Asp Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro	
[0360]	50	55 60
[0361]	Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser	
[0362]	65	70 75 80
[0363]	Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[0364]	85	90 95
[0365]	Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Phe Cys	
[0366]	100	105 110
[0367]	Ser Gln Thr Thr Tyr Val Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu	
[0368]	115	120 125
[0369]	Glu Met Lys	
[0370]	130	
[0371]	<210>	20
[0372]	<211>	140
[0373]	<212>	PRT
[0374]	<213>	人工序列
[0375]	<220>	
[0376]	<223>	抗体序列
[0377]	<400>	20
[0378]	Met Glu Trp Thr Trp Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly	
[0379]	1	5 10 15
[0380]	Val His Ser Gln Val Gln Leu His Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys	
[0381]	20	25 30
[0382]	Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe	
[0383]	35	40 45
[0384]	Ser Arg Tyr Trp Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu	
[0385]	50	55 60
[0386]	Glu Trp Ile Gly Glu Phe Leu Pro Gly Ser Gly Asn Ser Asn Tyr Asn	
[0387]	65	70 75 80
[0388]	Ala Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Ala Thr Ser Ser Asn	
[0389]	85	90 95

[0390]	Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Val Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val	
[0391]	100	105 110
[0392]	Tyr Phe Cys Ala Thr Trp Tyr Asp Val Asn Tyr Arg Tyr Leu Met Asp	
[0393]	115	120 125
[0394]	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	
[0395]	130	135 140
[0396]	<210>	21
[0397]	<211>	393
[0398]	<212>	DNA
[0399]	<213>	人工序列
[0400]	<220>	
[0401]	<223>	抗体序列
[0402]	<400>	21
[0403]	atgaagttgc ctgtaggct gttggtgctg atgttctgga ttcttcttc cagcagtgat	60
[0404]	attgtgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc	120
[0405]	tcttgcaggt ctagtcagag ccttgtacgc agtaatggga acacctatctt acattggtac	180
[0406]	ctgcagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct	240
[0407]	ggggtcccg acaggttcag tggcagtggga tcaggacag atttcacact caagatcagc	300
[0408]	agagtggagg ctgaggatct gggagtttat ttctgtcttc aaagtacaca tgttccgtat	360
[0409]	acgttcggat cggggaccaa gctggaata aaa	393
[0410]	<210>	22
[0411]	<211>	420
[0412]	<212>	DNA
[0413]	<213>	人工序列
[0414]	<220>	
[0415]	<223>	抗体序列
[0416]	<400>	22
[0417]	atggaatgga cctgggtctt tctcttctc ctgtcagtaa ccgcagggtgt ccaactcccag	60
[0418]	gttcagctgc agcagtctgg agctgtactg atgaagcctg gggcctcagt gaagatatcc	120
[0419]	tgcaaggcta ctggctacac attcattagg tactggatag agtgggtaaa gaagaggcct	180
[0420]	ggacatggcc ttgactggat tggagaaatt ttacctggaa gtggaagttc taactacaat	240
[0421]	gagaacttca aggtcaaggc cactttcact gtagatactt cctccaacac agcctacatg	300
[0422]	caactcaaca gcctgacatc tcaggactct gccgtctatt actgtgcaat ttggtacgat	360
[0423]	ggtaattacc gctctcttat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca	420
[0424]	<210>	23
[0425]	<211>	131
[0426]	<212>	PRT
[0427]	<213>	人工序列
[0428]	<220>	

[0429]	<223>	抗体序列
[0430]	<400>	23
[0431]	Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala	
[0432]	1	5 10 15
[0433]	Ser Ser Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val	
[0434]	20	25 30
[0435]	Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu	
[0436]	35	40 45
[0437]	Val Arg Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro	
[0438]	50	55 60
[0439]	Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser	
[0440]	65	70 75 80
[0441]	Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[0442]	85	90 95
[0443]	Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys	
[0444]	100	105 110
[0445]	Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu	
[0446]	115	120 125
[0447]	Glu Ile Lys	
[0448]	130	
[0449]	<210>	24
[0450]	<211>	140
[0451]	<212>	PRT
[0452]	<213>	人工序列
[0453]	<220>	
[0454]	<223>	抗体序列
[0455]	<400>	24
[0456]	Met Glu Trp Thr Trp Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly	
[0457]	1	5 10 15
[0458]	Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Val Leu Met Lys	
[0459]	20	25 30
[0460]	Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe	
[0461]	35	40 45
[0462]	Ile Arg Tyr Trp Ile Glu Trp Val Lys Lys Arg Pro Gly His Gly Leu	
[0463]	50	55 60
[0464]	Asp Trp Ile Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn	
[0465]	65	70 75 80
[0466]	Glu Asn Phe Lys Val Lys Ala Thr Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Asn	
[0467]	85	90 95

[0468]	Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Gln Asp Ser Ala Val	
[0469]	100	105 110
[0470]	Tyr Tyr Cys Ala Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Tyr Arg Ser Leu Met Asp	
[0471]	115	120 125
[0472]	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	
[0473]	130	135 140
[0474]	<210>	25
[0475]	<211>	393
[0476]	<212>	DNA
[0477]	<213>	人工序列
[0478]	<220>	
[0479]	<223>	抗体序列
[0480]	<400>	25
[0481]	atgaagttgc ctgttaggct gttgggtgctg atgtttctgga ttcttgccttc cagcagtgat	60
[0482]	attgtgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc	120
[0483]	tcttgcaggt ctagtcagag ccttgtacgc agtaatggaa acacctatctt acattgggtac	180
[0484]	ctgcagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct	240
[0485]	gggggtccccg acaggttcag tggcagtgga tcaggacag atttcacact caagatcagc	300
[0486]	agagtggagg ctgaggatct gggagtttat ttctgtcttc aaagtacaca tgttccgtat	360
[0487]	acgttcggat cggggaccaa gctggaaata aaa	393
[0488]	<210>	26
[0489]	<211>	420
[0490]	<212>	DNA
[0491]	<213>	人工序列
[0492]	<220>	
[0493]	<223>	抗体序列
[0494]	<400>	26
[0495]	atggaatgga cctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ccgcaggtgt ccaactcccag	60
[0496]	gttcagctgc agcagtctgg agctgtactg atgaagcctg gggcctcagt gaagatatcc	120
[0497]	tgcaaggcta ctggctacac attcattagg tactggatag agtgggtaaa gaagaggcct	180
[0498]	ggacatggcc ttgactggat tggagaaatt ttacctggaa gtggaagttc taactacaat	240
[0499]	gagaacttca aggtcaaggc cactttcact gtagatactt cctccaacac agcctacatg	300
[0500]	caactcaaca gcctgacatc tcaggactct gccgtctatt actgtgcaat ttggtacgat	360
[0501]	ggtaattacc gctctcttat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca	420
[0502]	<210>	27
[0503]	<211>	131
[0504]	<212>	PRT
[0505]	<213>	人工序列
[0506]	<220>	

[0507]	<223>	抗体序列
[0508]	<400>	27
[0509]	Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala	
[0510]	1	5 10 15
[0511]	Ser Ser Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val	
[0512]	20	25 30
[0513]	Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu	
[0514]	35	40 45
[0515]	Val Arg Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro	
[0516]	50	55 60
[0517]	Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser	
[0518]	65	70 75 80
[0519]	Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[0520]	85	90 95
[0521]	Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys	
[0522]	100	105 110
[0523]	Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu	
[0524]	115	120 125
[0525]	Glu Ile Lys	
[0526]	130	
[0527]	<210>	28
[0528]	<211>	140
[0529]	<212>	PRT
[0530]	<213>	人工序列
[0531]	<220>	
[0532]	<223>	抗体序列
[0533]	<400>	28
[0534]	Met Glu Trp Thr Trp Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly	
[0535]	1	5 10 15
[0536]	Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Val Leu Met Lys	
[0537]	20	25 30
[0538]	Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe	
[0539]	35	40 45
[0540]	Ile Arg Tyr Trp Ile Glu Trp Val Lys Lys Arg Pro Gly His Gly Leu	
[0541]	50	55 60
[0542]	Asp Trp Ile Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn	
[0543]	65	70 75 80
[0544]	Glu Asn Phe Lys Val Lys Ala Thr Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Asn	
[0545]	85	90 95

[0546]	Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Gln Asp Ser Ala Val	
[0547]	100	105 110
[0548]	Tyr Tyr Cys Ala Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Tyr Arg Ser Leu Met Asp	
[0549]	115	120 125
[0550]	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	
[0551]	130	135 140
[0552]	<210>	29
[0553]	<211>	381
[0554]	<212>	DNA
[0555]	<213>	人工序列
[0556]	<220>	
[0557]	<223>	抗体序列
[0558]	<400>	29
[0559]	atgagtgtgc ccactcaggt cctggcattg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt	60
[0560]	gatatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc	120
[0561]	atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag	180
[0562]	ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcgggaagg tgtgccatca	240
[0563]	aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct	300
[0564]	gaggattttg ggacttatta ctgtcttcat tattacaata ttccgctcac gttcgggtgct	360
[0565]	gggaccacgc tggagctgaa a	381
[0566]	<210>	30
[0567]	<211>	414
[0568]	<212>	DNA
[0569]	<213>	人工序列
[0570]	<220>	
[0571]	<223>	抗体序列
[0572]	<400>	30
[0573]	atgagagtgc tgattctttt gtggctgttc acagcctttc ctggtttcct gtctgatgtg	60
[0574]	cagcttcagg agtcaggacc tggcctgggtg aaaccttctc agtctctgtc cgtcacctgc	120
[0575]	actgtcactg gctactccat catcagtgggt tattactgga actggatccg gcagtttcca	180
[0576]	ggaaacaaac tggagtggct gggctccata cacaacagtg gtcgcactaa ctacaatcca	240
[0577]	tctctcaaaa gtcgaatctc tatcagtcga gacacatcca agaaccaatt cttcctgcag	300
[0578]	ctggattctg tgactactga ggacacagcc acatattact gtcacttggg ggacgatggt	360
[0579]	acctactctg ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca	414
[0580]	<210>	31
[0581]	<211>	127
[0582]	<212>	PRT
[0583]	<213>	人工序列
[0584]	<220>	

[0585]	<223>	抗体序列
[0586]	<400>	31
[0587]	Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr	
[0588]	1	5 10 15
[0589]	Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser	
[0590]		20 25 30
[0591]	Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn	
[0592]		35 40 45
[0593]	Ile His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro	
[0594]	50	55 60
[0595]	Gln Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser	
[0596]	65	70 75 80
[0597]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn	
[0598]		85 90 95
[0599]	Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Leu His Tyr Tyr	
[0600]		100 105 110
[0601]	Asn Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Thr Leu Glu Leu Lys	
[0602]		115 120 125
[0603]	<210>	32
[0604]	<211>	138
[0605]	<212>	PRT
[0606]	<213>	人工序列
[0607]	<220>	
[0608]	<223>	抗体序列
[0609]	<400>	32
[0610]	Met Arg Val Leu Ile Leu Leu Trp Leu Phe Thr Ala Phe Pro Gly Phe	
[0611]	1	5 10 15
[0612]	Leu Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro	
[0613]		20 25 30
[0614]	Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Ile	
[0615]		35 40 45
[0616]	Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu	
[0617]	50	55 60
[0618]	Glu Trp Leu Gly Ser Ile His Asn Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro	
[0619]	65	70 75 80
[0620]	Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln	
[0621]		85 90 95
[0622]	Phe Phe Leu Gln Leu Asp Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr	
[0623]		100 105 110

[0624]	Tyr Cys His Leu Gly Asp Asp Gly Thr Tyr Ser Ala Met Asp Tyr Trp	
[0625]	115	120 125
[0626]	Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	
[0627]	130	135
[0628]	<210>	33
[0629]	<211>	381
[0630]	<212>	DNA
[0631]	<213>	人工序列
[0632]	<220>	
[0633]	<223>	抗体序列
[0634]	<400>	33
[0635]	atgaggaccc ctgctcagtt tcttggaaac ttgttgctct ggtttccagg tatcaagtgt	60
[0636]	gacatcaaga tgaccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact	120
[0637]	atctcttgca aggcgagtc ggacattaat cgctatttaa gctggttcct gcagaaacca	180
[0638]	gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt acaaacagat tagtagatgg ggtcccatca	240
[0639]	aggttcagtg gcagtggatc tggacaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtat	300
[0640]	gaagatttgg gaatttatta ttgtctacat tatgctgagt ttctccac gttcggtgct	360
[0641]	gggactaagc tggagctgaa a	381
[0642]	<210>	34
[0643]	<211>	414
[0644]	<212>	DNA
[0645]	<213>	人工序列
[0646]	<220>	
[0647]	<223>	抗体序列
[0648]	<400>	34
[0649]	atgtacttgg gactgaactg tgtattcata gtttttctct taaaagggtgt ccagagtga	60
[0650]	gtgaaacttg aggagtctgg aggaggcttg gtacaacctg gaggatccat gaaactctcc	120
[0651]	tgtgttgcct ctggattcat ttctagtaac tactggatgg actggatccg ccagtctcca	180
[0652]	gagaaggac ttgagtgggt tgctcaaatt agattgagat ctaataatta tgcgacacat	240
[0653]	tatgcgagtg ctttgaaagg gaggttcacc atctcaagag atgattccaa aagtactgtc	300
[0654]	tacctgcaaa tgaacagttt aagaactgaa gactctggca ttattactg tacgaggact	360
[0655]	atgattacga caccagcta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca	414
[0656]	<210>	35
[0657]	<211>	127
[0658]	<212>	PRT
[0659]	<213>	人工序列
[0660]	<220>	
[0661]	<223>	抗体序列
[0662]	<400>	35

[0663]	Met Arg Thr Pro Ala Gln Phe Leu Gly Ile Leu Leu Leu Trp Phe Pro
[0664]	1 5 10 15
[0665]	Gly Ile Lys Cys Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr
[0666]	20 25 30
[0667]	Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp
[0668]	35 40 45
[0669]	Ile Asn Arg Tyr Leu Ser Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro
[0670]	50 55 60
[0671]	Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Thr Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser
[0672]	65 70 75 80
[0673]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
[0674]	85 90 95
[0675]	Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu His Tyr Ala
[0676]	100 105 110
[0677]	Glu Phe Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[0678]	115 120 125
[0679]	<210> 36
[0680]	<211> 138
[0681]	<212> PRT
[0682]	<213> 人工序列
[0683]	<220>
[0684]	<223> 抗体序列
[0685]	<400> 36
[0686]	Met Tyr Leu Gly Leu Asn Cys Val Phe Ile Val Phe Leu Leu Lys Gly
[0687]	1 5 10 15
[0688]	Val Gln Ser Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[0689]	20 25 30
[0690]	Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe
[0691]	35 40 45
[0692]	Ser Asn Tyr Trp Met Asp Trp Ile Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu
[0693]	50 55 60
[0694]	Glu Trp Val Ala Gln Ile Arg Leu Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His
[0695]	65 70 75 80
[0696]	Tyr Ala Glu Ser Leu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
[0697]	85 90 95
[0698]	Lys Ser Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Ser
[0699]	100 105 110
[0700]	Gly Ile Tyr Tyr Cys Thr Arg Thr Met Ile Thr Thr Pro Ser Tyr Trp
[0701]	115 120 125

[0702]	Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser	
[0703]	130	135
[0704]	<210>	37
[0705]	<211>	381
[0706]	<212>	DNA
[0707]	<213>	人工序列
[0708]	<220>	
[0709]	<223>	抗体序列
[0710]	<400>	37
[0711]	atgagtgtgc ccactcaggt cctggcattg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt	60
[0712]	gatatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc	120
[0713]	atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag	180
[0714]	ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat acaaaatcct tggcggaagg tgtgccatca	240
[0715]	aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatctacag cctgcagcct	300
[0716]	gcggattttg gggcttatta ctgtcttcat tattataata ctccgctcac tttcggtgct	360
[0717]	gggaccaagc tagagctgag a	381
[0718]	<210>	38
[0719]	<211>	414
[0720]	<212>	DNA
[0721]	<213>	人工序列
[0722]	<220>	
[0723]	<223>	抗体序列
[0724]	<400>	38
[0725]	atgagagtgc tgattctttt gtggctgttc acagcctttc ctggtatcct gtctgatgtg	60
[0726]	cagcttcagg agtcaggacc tggcctgggtg aaaccttctc agtctctgtc cgtcacctgc	120
[0727]	actgtcactg gcttctccat caccagtgggt tattactgga actggatccg gcagtttcca	180
[0728]	ggaaacaaac tggagtggat gggctacata cacaacagtg gtcgcactaa ctacaatcca	240
[0729]	tctctcaaaa gtcgaatctc tatcactcga gacacatcca aaaaccagtt cttcctgcag	300
[0730]	ttgagttctg tgactaatgc ggacacagcc acatattact gtcacttggg ggacgatgggt	360
[0731]	acctcctatg ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca	414
[0732]	<210>	39
[0733]	<211>	127
[0734]	<212>	PRT
[0735]	<213>	人工序列
[0736]	<220>	
[0737]	<223>	抗体序列
[0738]	<400>	39
[0739]	Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr	
[0740]	1	5 10 15

[0741]	Asp	Ala	Arg	Cys	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ser
[0742]				20					25					30		
[0743]	Ala	Ser	Val	Gly	Glu	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Asn
[0744]			35					40					45			
[0745]	Ile	His	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Gln	Gly	Lys	Ser	Pro
[0746]		50					55					60				
[0747]	Gln	Leu	Leu	Val	Tyr	Asn	Thr	Lys	Ser	Leu	Ala	Glu	Gly	Val	Pro	Ser
[0748]	65					70					75				80	
[0749]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Tyr	Ser	Leu	Lys	Ile	Tyr
[0750]				85						90					95	
[0751]	Ser	Leu	Gln	Pro	Ala	Asp	Phe	Gly	Ala	Tyr	Tyr	Cys	Leu	His	Tyr	Tyr
[0752]				100					105					110		
[0753]	Asn	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Arg	
[0754]				115				120					125			
[0755]	<210>	40														
[0756]	<211>	138														
[0757]	<212>	PRT														
[0758]	<213>	人工序列														
[0759]	<220>															
[0760]	<223>	抗体序列														
[0761]	<400>	40														
[0762]	Met	Arg	Val	Leu	Ile	Leu	Leu	Trp	Leu	Phe	Thr	Ala	Phe	Pro	Gly	Ile
[0763]	1			5					10					15		
[0764]	Leu	Ser	Asp	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro
[0765]			20						25				30			
[0766]	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Cys	Thr	Val	Thr	Gly	Phe	Ser	Ile	Thr
[0767]		35						40				45				
[0768]	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Phe	Pro	Gly	Asn	Lys	Leu
[0769]		50					55					60				
[0770]	Glu	Trp	Met	Gly	Tyr	Ile	His	Asn	Ser	Gly	Arg	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro
[0771]	65					70					75				80	
[0772]	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Ile	Ser	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln
[0773]				85						90					95	
[0774]	Phe	Phe	Leu	Gln	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Asn	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr
[0775]				100						105				110		
[0776]	Tyr	Cys	His	Leu	Gly	Asp	Asp	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp
[0777]				115					120				125			
[0778]	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[0779]		130							135							

[0780]	<210>	41	
[0781]	<211>	384	
[0782]	<212>	DNA	
[0783]	<213>	人工序列	
[0784]	<220>		
[0785]	<223>	抗体序列	
[0786]	<400>	41	
[0787]		atggattttc aggtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt catactgtcc	60
[0788]		agaggacaaa ttgtttctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatctct gggggaggag	120
[0789]		atcacccctaa cctgcagtgcc cagctcgagt gtaaattaca tgcactggta ccagcagaag	180
[0790]		tcaggcactt ctcccaact cttgatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccct	240
[0791]		tctcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc ttttattctc tcacaatcag cagtgtggag	300
[0792]		gctgaagatg ctgccgatta ttactgccat cagtggagta gttatccgta cacgttcgga	360
[0793]		ggggggacca agctggaaat aaaa	384
[0794]	<210>	42	
[0795]	<211>	408	
[0796]	<212>	DNA	
[0797]	<213>	人工序列	
[0798]	<220>		
[0799]	<223>	抗体序列	
[0800]	<400>	42	
[0801]		atggaatgga gttggatatt tctctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag	60
[0802]		gtccagttgc agcagctctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc	120
[0803]		tgcaaggctt ctggatacac attcactaac tatgttattt actgggtgaa gcagaagcct	180
[0804]		gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatggtac taagtacaat	240
[0805]		gagaagttca aaggcaaggc cacactgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg	300
[0806]		gagctcagta gcctgacctc tgaggactct gcggtctatt actgtgcctg taacttcctc	360
[0807]		tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctca	408
[0808]	<210>	43	
[0809]	<211>	128	
[0810]	<212>	PRT	
[0811]	<213>	人工序列	
[0812]	<220>		
[0813]	<223>	抗体序列	
[0814]	<400>	43	
[0815]		Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser	
[0816]		1 5 10 15	
[0817]		Val Ile Leu Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile	
[0818]		20 25 30	

[0819]	Met Ser Ala Ser Leu Gly Glu Glu Ile Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser
[0820]	35 40 45
[0821]	Ser Ser Val Asn Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser
[0822]	50 55 60
[0823]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
[0824]	65 70 75 80
[0825]	Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Phe Tyr Ser Leu Thr Ile
[0826]	85 90 95
[0827]	Ser Ser Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Trp
[0828]	100 105 110
[0829]	Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0830]	115 120 125
[0831]	<210> 44
[0832]	<211> 136
[0833]	<212> PRT
[0834]	<213> 人工序列
[0835]	<220>
[0836]	<223> 抗体序列
[0837]	<400> 44
[0838]	Met Glu Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
[0839]	1 5 10 15
[0840]	Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
[0841]	20 25 30
[0842]	Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
[0843]	35 40 45
[0844]	Thr Asn Tyr Val Ile Tyr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu
[0845]	50 55 60
[0846]	Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn
[0847]	65 70 75 80
[0848]	Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
[0849]	85 90 95
[0850]	Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
[0851]	100 105 110
[0852]	Tyr Tyr Cys Ala Cys Asn Phe Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[0853]	115 120 125
[0854]	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[0855]	130 135
[0856]	<210> 45
[0857]	<211> 381

[0858]	<212>	DNA	
[0859]	<213>	人工序列	
[0860]	<220>		
[0861]	<223>	抗体序列	
[0862]	<400>	45	
[0863]		atggagtcac agattcaggc atttgtattc gtgtttctct ggttgtcttg tgttgacgga	60
[0864]		gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc	120
[0865]		atcacctgca aggccagtca ggatgtgaat actgctgtag cctggatatca aaaaaaatta	180
[0866]		ggacaatctc cttaaactgct gattttattgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgat	240
[0867]		cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag tgtgcaggct	300
[0868]		gaagacctgg cactttatta ctgtcagcaa cattatagca ctccgtacac gttcggaggg	360
[0869]		gggaccaagc tggaaataaa a	381
[0870]	<210>	46	
[0871]	<211>	411	
[0872]	<212>	DNA	
[0873]	<213>	人工序列	
[0874]	<220>		
[0875]	<223>	抗体序列	
[0876]	<400>	46	
[0877]		atgggatgga gctatatcat cctctttttg gtagcaacag ctacagatgt ccactcccag	60
[0878]		gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagctgtcc	120
[0879]		tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagc tactggatgc actgggtgaa gcagaggcct	180
[0880]		ggacaaggcc ttgagtggat tggagagatt aatcctggca acggtcgtac taactacaat	240
[0881]		gataatttca tgatcagggc cacttgact gtggacaaat cctccagcac agcctacatg	300
[0882]		caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aagcctctac	360
[0883]		ggtaccctct ttgcttcctg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a	411
[0884]	<210>	47	
[0885]	<211>	127	
[0886]	<212>	PRT	
[0887]	<213>	人工序列	
[0888]	<220>		
[0889]	<223>	抗体序列	
[0890]	<400>	47	
[0891]		Met Glu Ser Gln Ile Gln Ala Phe Val Phe Val Phe Leu Trp Leu Ser	
[0892]		1 5 10 15	
[0893]		Gly Val Asp Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser	
[0894]		20 25 30	
[0895]		Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp	
[0896]		35 40 45	

[0897]	Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Leu Gly Gln Ser Pro
[0898]	50 55 60
[0899]	Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp
[0900]	65 70 75 80
[0901]	Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
[0902]	85 90 95
[0903]	Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
[0904]	100 105 110
[0905]	Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0906]	115 120 125
[0907]	<210> 48
[0908]	<211> 137
[0909]	<212> PRT
[0910]	<213> 人工序列
[0911]	<220>
[0912]	<223> 抗体序列
[0913]	<400> 48
[0914]	Met Gly Trp Ser Tyr Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Asp
[0915]	1 5 10 15
[0916]	Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Thr
[0917]	20 25 30
[0918]	Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
[0919]	35 40 45
[0920]	Thr Ser Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
[0921]	50 55 60
[0922]	Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn
[0923]	65 70 75 80
[0924]	Asp Asn Phe Met Ile Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
[0925]	85 90 95
[0926]	Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
[0927]	100 105 110
[0928]	Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu Tyr Gly Thr Leu Phe Ala Ser Trp Gly
[0929]	115 120 125
[0930]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
[0931]	130 135
[0932]	<210> 49
[0933]	<211> 393
[0934]	<212> DNA
[0935]	<213> 人工序列

[0936]	<220>	
[0937]	<223>	抗体序列
[0938]	<400>	49
[0939]	atggagacag acacactcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ttccactggt	60
[0940]	gacattgtac tgacacagtc tcctgtttcc ttaactatct ctctgggcca gagggccacc	120
[0941]	atctcatgca gggccagcca aagtgtcagt gcatctagct atagttatat gcactgggtac	180
[0942]	caacagaaag caggacagcc acccaaactc ctcatcaagt atgcatccaa cctagaatct	240
[0943]	gggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat	300
[0944]	cctgtggagg aggcggatac tgcaacatac tactgtcaac acaattggga gggttcctccg	360
[0945]	acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aag	393
[0946]	<210>	50
[0947]	<211>	423
[0948]	<212>	DNA
[0949]	<213>	人工序列
[0950]	<220>	
[0951]	<223>	抗体序列
[0952]	<400>	50
[0953]	atggactcca ggctcaatct agttttcctt gtccttggtt taaaagggtg ccagtgtgat	60
[0954]	gtgcagtttg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gaggtcccg gaaactctcc	120
[0955]	tgtgcagcct ctggattcac gttcagtagc tttggaatgc actgggttcg tcaggctcca	180
[0956]	gagaaggggc tggaatgggt cgcatatatt agtagtggca gtagtaccat ctactataga	240
[0957]	gacacagtga agggccgatt caccatctcc agagacaatc ccaagaacac cctgttcctg	300
[0958]	caaatgacca gtctaaggtc tgaggacacg gccatgtatt actgtgcaag agggggggta	360
[0959]	gtagtttcga aagatggaaa ctttgactac tggggccaag gcaccactct cgcagtctcc	420
[0960]	tca	423
[0961]	<210>	51
[0962]	<211>	131
[0963]	<212>	PRT
[0964]	<213>	人工序列
[0965]	<220>	
[0966]	<223>	抗体序列
[0967]	<400>	51
[0968]	Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro	
[0969]	1 5 10 15	
[0970]	Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Val Ser Leu Thr	
[0971]	20 25 30	
[0972]	Ile Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser	
[0973]	35 40 45	
[0974]	Val Ser Ala Ser Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ala	

[0975]	50	55	60
[0976]	Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser		
[0977]	65	70	75
[0978]	Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr		
[0979]	85	90	95
[0980]	Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys		
[0981]	100	105	110
[0982]	Gln His Asn Trp Glu Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu		
[0983]	115	120	125
[0984]	Glu Ile Lys		
[0985]	130		
[0986]	<210> 52		
[0987]	<211> 141		
[0988]	<212> PRT		
[0989]	<213> 人工序列		
[0990]	<220>		
[0991]	<223> 抗体序列		
[0992]	<400> 52		
[0993]	Met Asp Ser Arg Leu Asn Leu Val Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly		
[0994]	1	5	10
[0995]	Val Gln Cys Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln		
[0996]	20	25	30
[0997]	Pro Gly Gly Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe		
[0998]	35	40	45
[0999]	Ser Ser Phe Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu		
[1000]	50	55	60
[1001]	Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Arg		
[1002]	65	70	75
[1003]	Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn		
[1004]	85	90	95
[1005]	Thr Leu Phe Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met		
[1006]	100	105	110
[1007]	Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val Val Val Ser Lys Asp Gly Asn Phe		
[1008]	115	120	125
[1009]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Ala Val Ser Ser		
[1010]	130	135	140
[1011]	<210> 53		
[1012]	<211> 381		
[1013]	<212> DNA		

[1014]	<213>	人工序列	
[1015]	<220>		
[1016]	<223>	抗体序列	
[1017]	<400>	53	
[1018]		atgatgtcct ctgctcagtt ccttggycct ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt	60
[1019]		gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc	120
[1020]		aycagttgca gtgcaagtca gggcattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca	180
[1021]		gatggaactg ttaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca	240
[1022]		aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct	300
[1023]		gaagatatgg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtacac gttcggaggg	360
[1024]		gggaccaaac tggaaataaa a	381
[1025]	<210>	54	
[1026]	<211>	399	
[1027]	<212>	DNA	
[1028]	<213>	人工序列	
[1029]	<220>		
[1030]	<223>	抗体序列	
[1031]	<400>	54	
[1032]		atggaaaggc actggatctt tctcttcctg ttgtcagtaa ctgcagggtg ccactcccag	60
[1033]		gtccaactgc agcagtcctgc ggctgaactg gtaagacctg gggcctcagt gaagatgtcc	120
[1034]		tgcaagactt ctggctacat cttcactagc gaccggatgc actgggtaaa acagaggcct	180
[1035]		ggacagggtc tggagtggat tggatacatt attcctagaa atttttatac taaatacaat	240
[1036]		cagaaattca aggacaaggc cacattgact gcagacacat cctccaatac agcctacatg	300
[1037]		cagttgagca gcctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgtgaa atctgacggg	360
[1038]		gcctactggg gccaaggcac cactctcaca gtctctca	399
[1039]	<210>	55	
[1040]	<211>	127	
[1041]	<212>	PRT	
[1042]	<213>	人工序列	
[1043]	<220>		
[1044]	<223>	抗体序列	
[1045]	<220>		
[1046]	<221>	尚未归类的特性	
[1047]	<222>	(41) .. (41)	
[1048]	<223>	Xaa可为任何天然存在的氨基酸	
[1049]	<400>	55	
[1050]		Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln	
[1051]		1 5 10 15	
[1052]		Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser	

[1053]	20	25	30
[1054]	Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Xaa Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly		
[1055]	35	40	45
[1056]	Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val		
[1057]	50	55	60
[1058]	Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser		
[1059]	65	70	75
[1060]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser		
[1061]	85	90	95
[1062]	Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser		
[1063]	100	105	110
[1064]	Lys Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[1065]	115	120	125
[1066]	<210> 56		
[1067]	<211> 133		
[1068]	<212> PRT		
[1069]	<213> 人工序列		
[1070]	<220>		
[1071]	<223> 抗体序列		
[1072]	<400> 56		
[1073]	Met Glu Arg His Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly		
[1074]	1	5	10
[1075]	Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Ala Ala Glu Leu Val Arg		
[1076]	20	25	30
[1077]	Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ile Phe		
[1078]	35	40	45
[1079]	Thr Ser Asp Arg Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu		
[1080]	50	55	60
[1081]	Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ile Pro Arg Asn Phe Tyr Thr Lys Tyr Asn		
[1082]	65	70	75
[1083]	Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn		
[1084]	85	90	95
[1085]	Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val		
[1086]	100	105	110
[1087]	Tyr Tyr Cys Val Lys Ser Asp Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr		
[1088]	115	120	125
[1089]	Leu Thr Val Ser Ser		
[1090]	130		

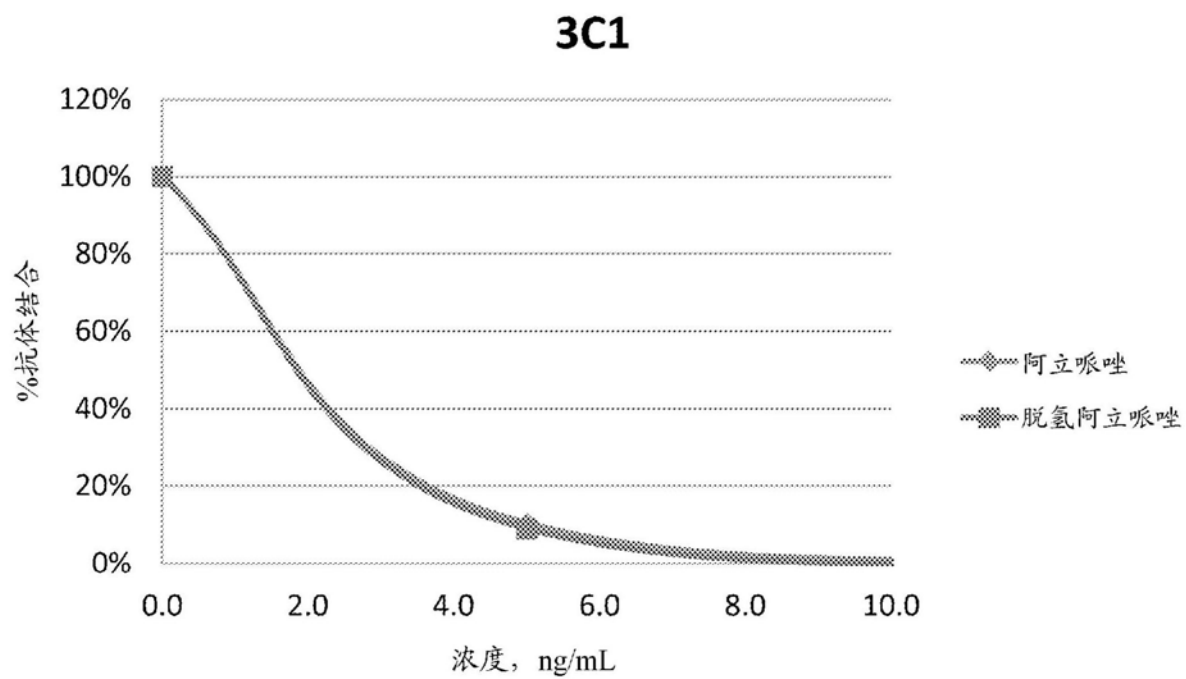


图1

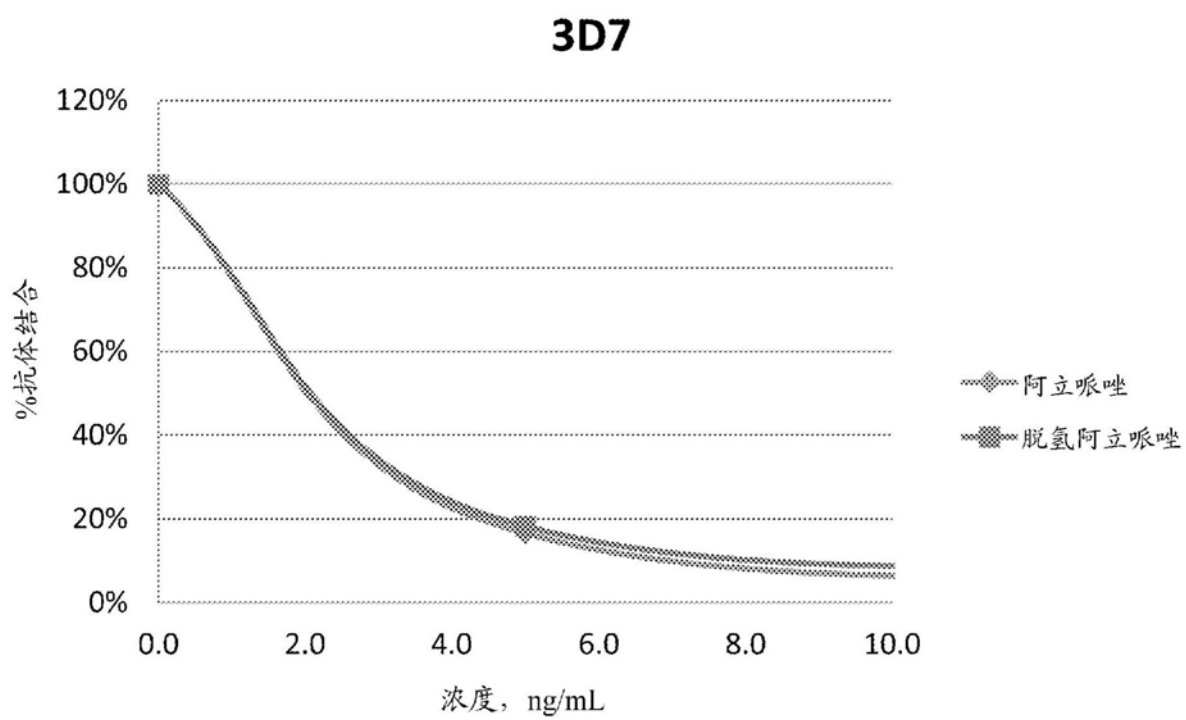


图2

竞争格式：抗体在下

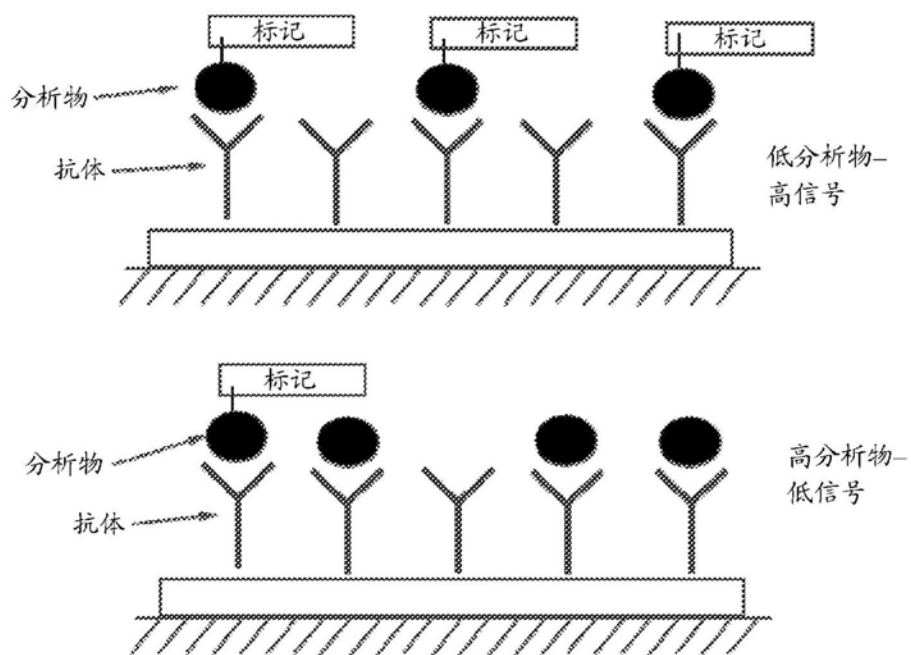


图3

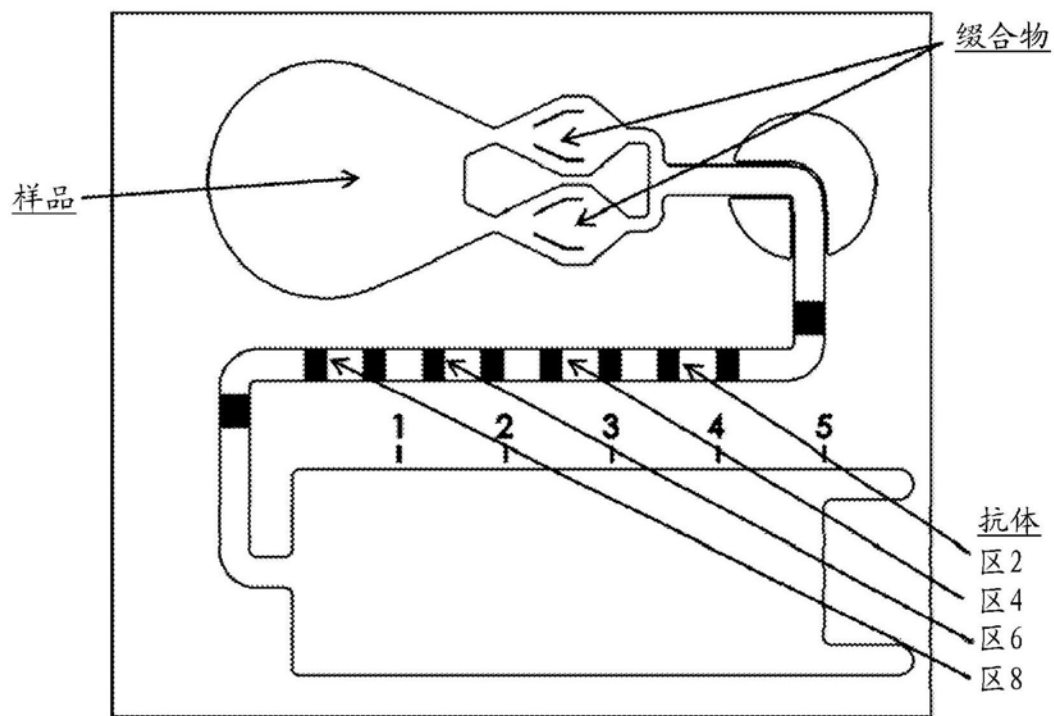


图4

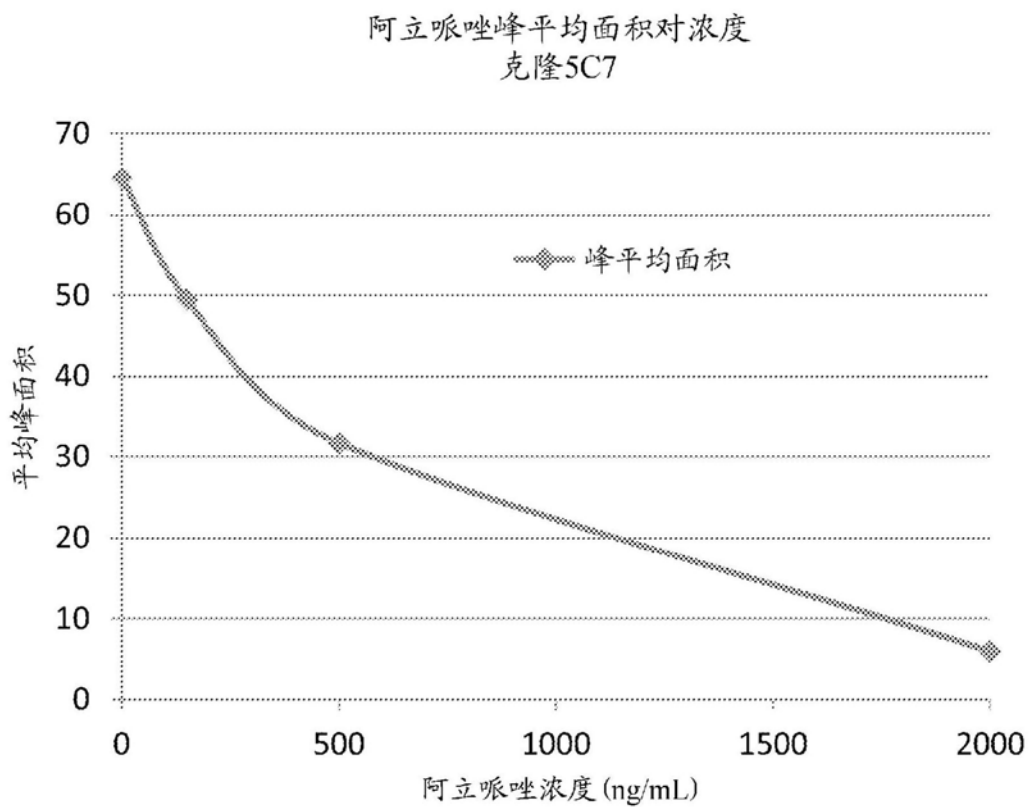


图5

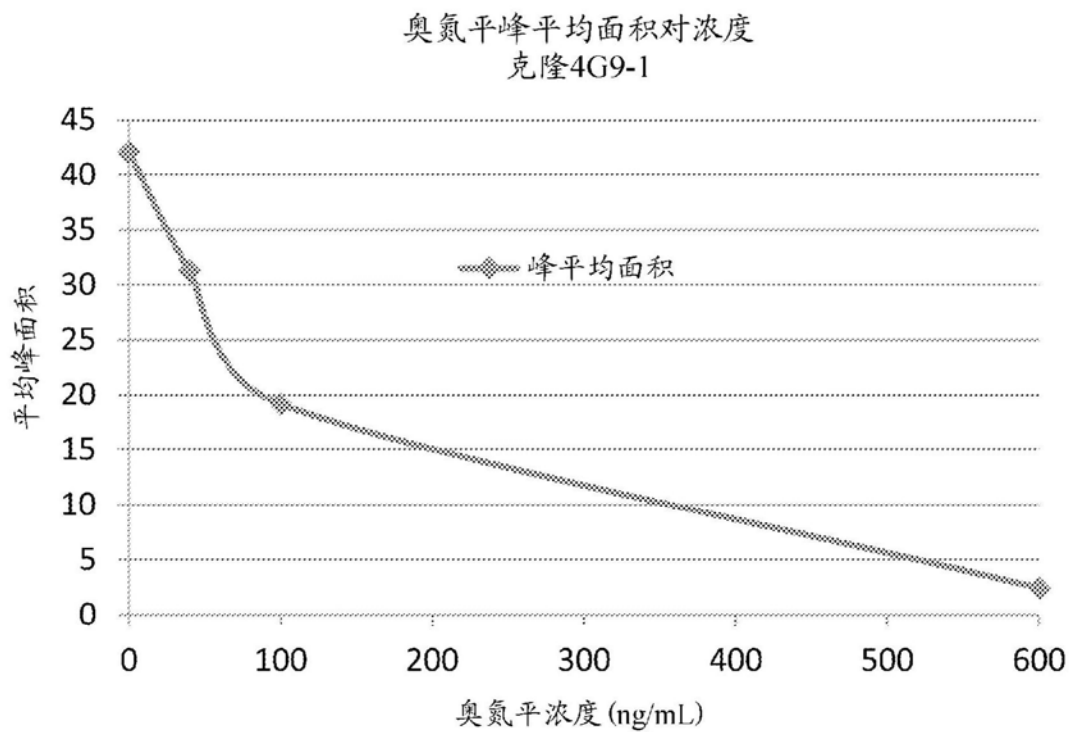


图6

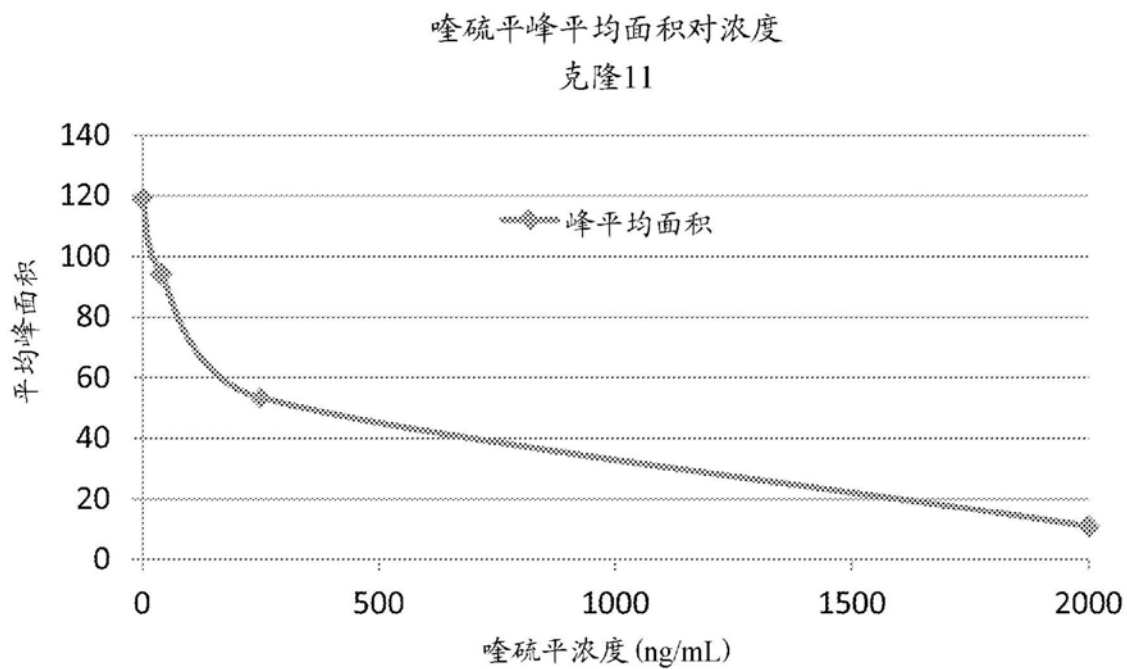


图7

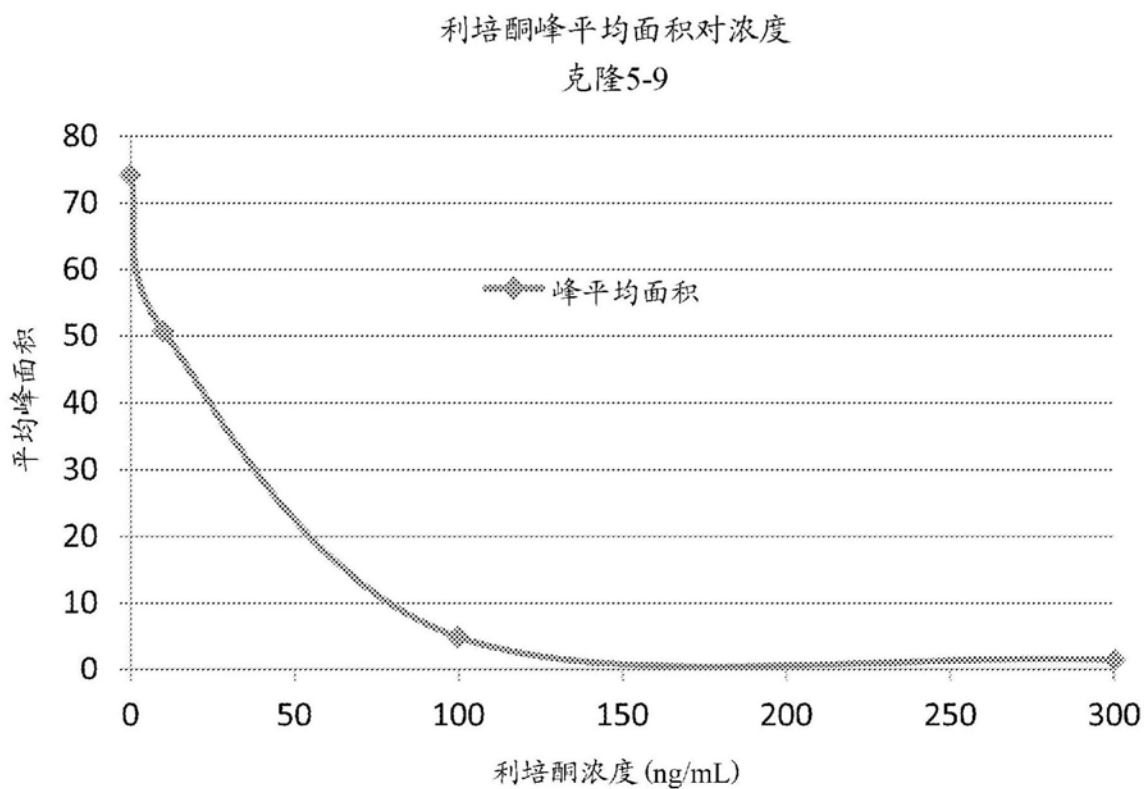


图8

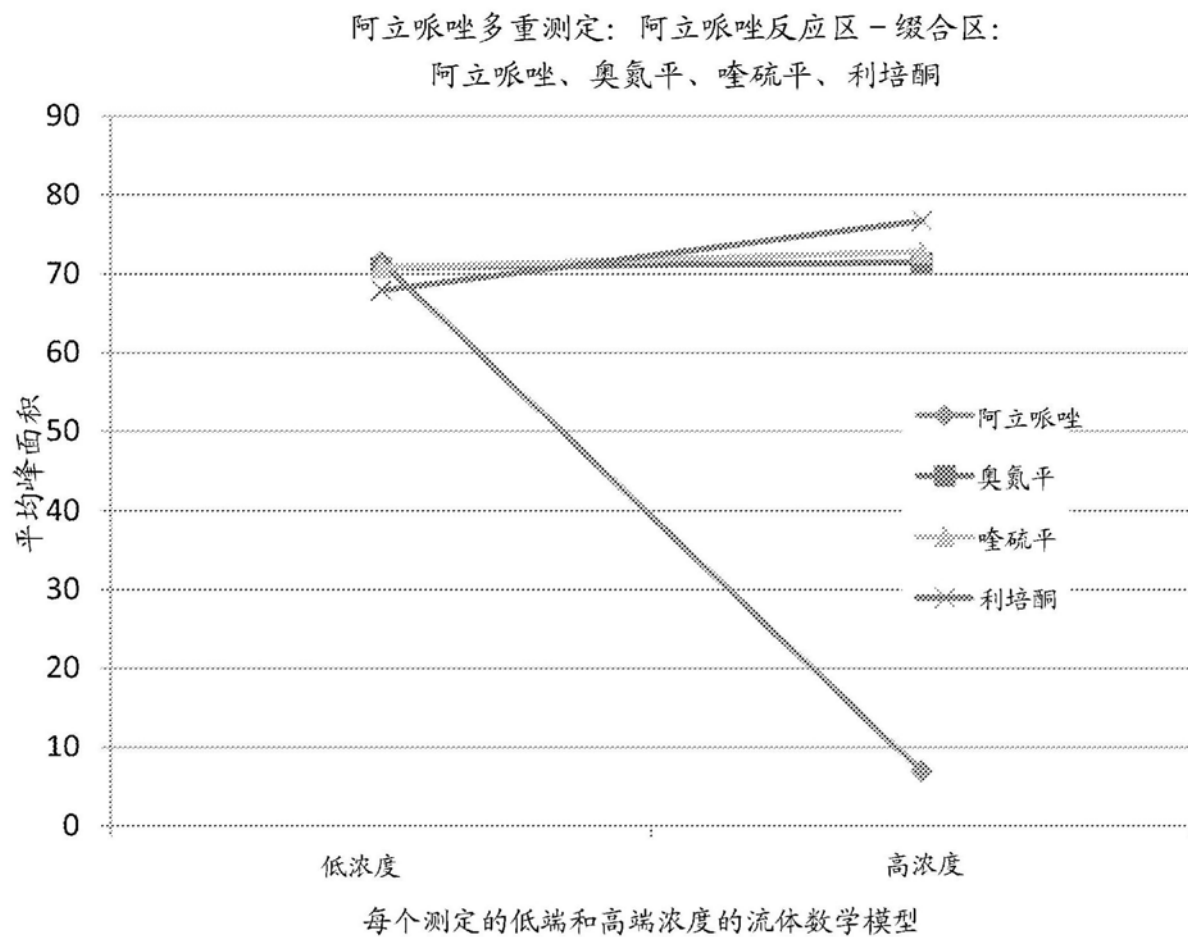


图9

奥氮平多重测定：奥氮平反应区—缀合区：
阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮

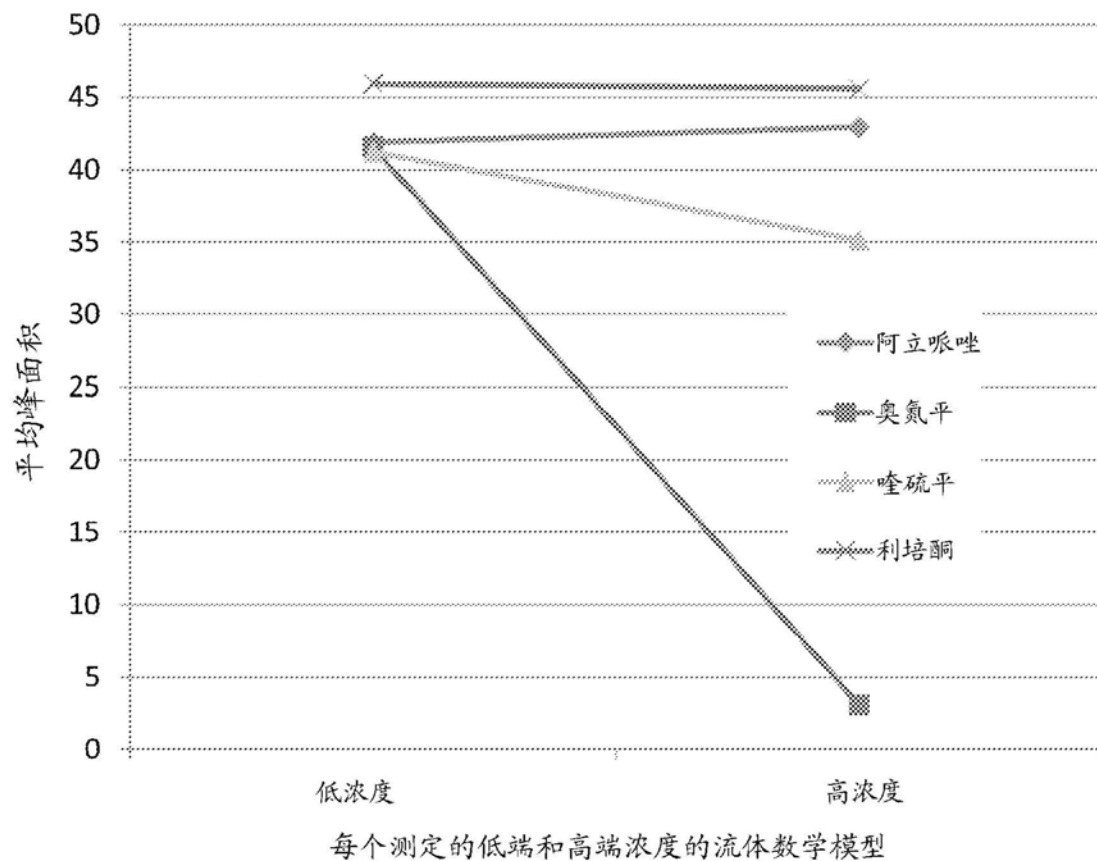


图10

喹硫平多重测定：喹硫平反应区 - 缀合区：
阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮

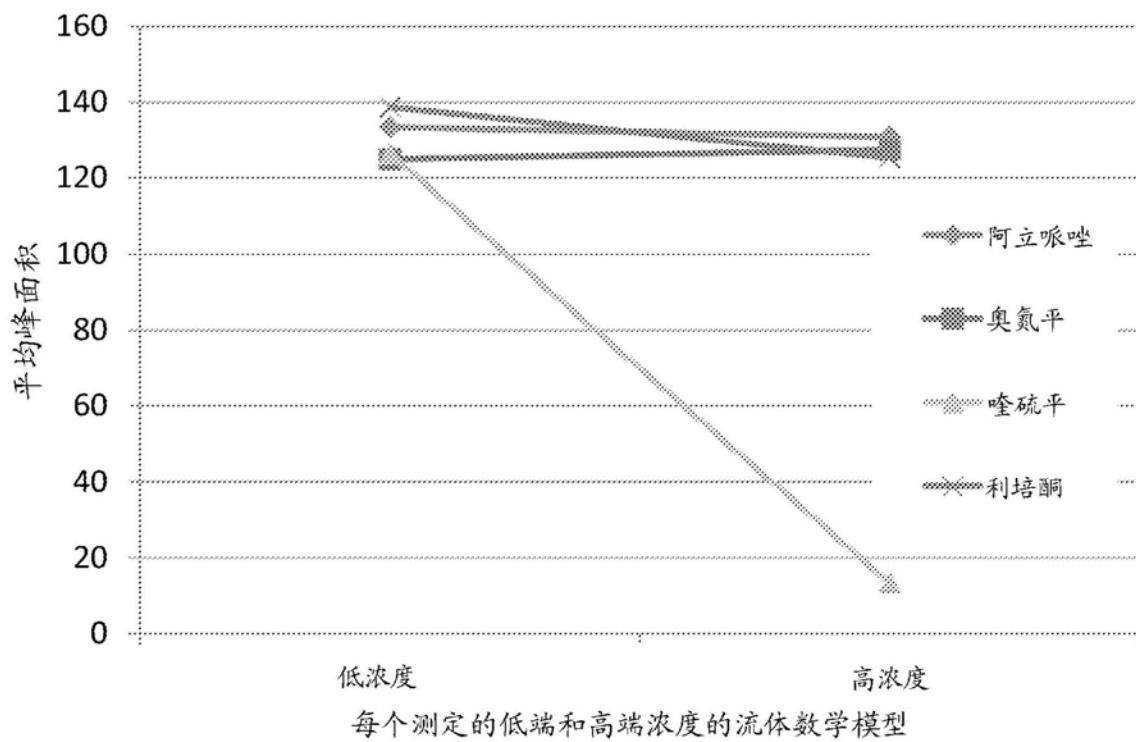


图11

利培酮多重测定：利培酮反应区－级合区：
阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮

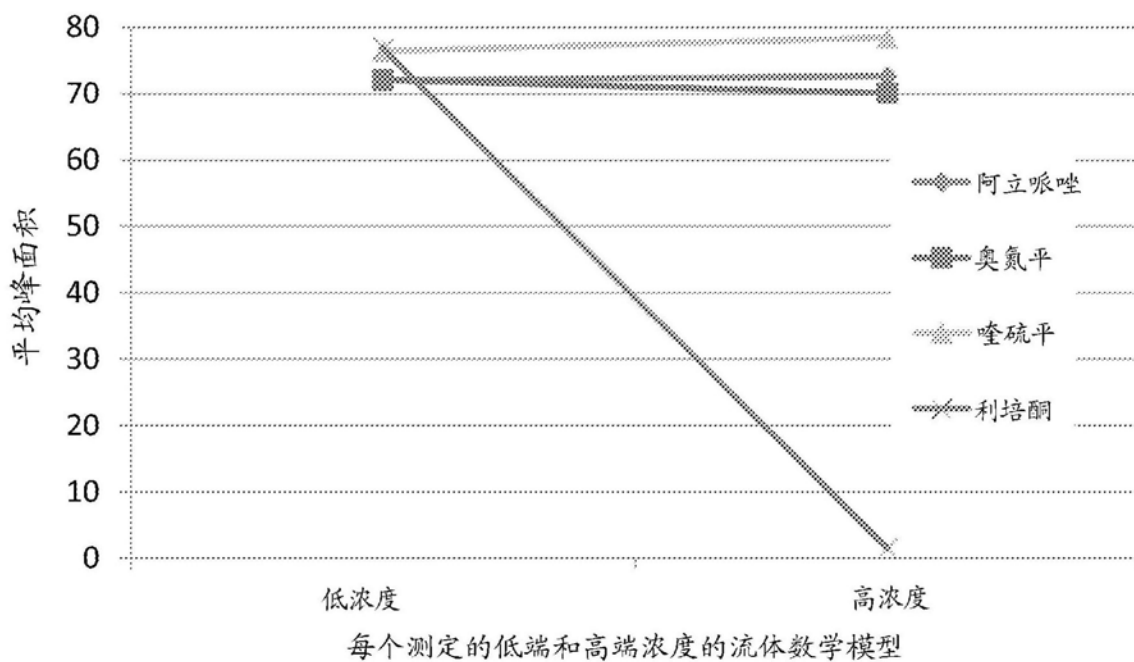


图12

阿立哌唑：全多重=反应区：阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、
利培酮－级合区：阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮

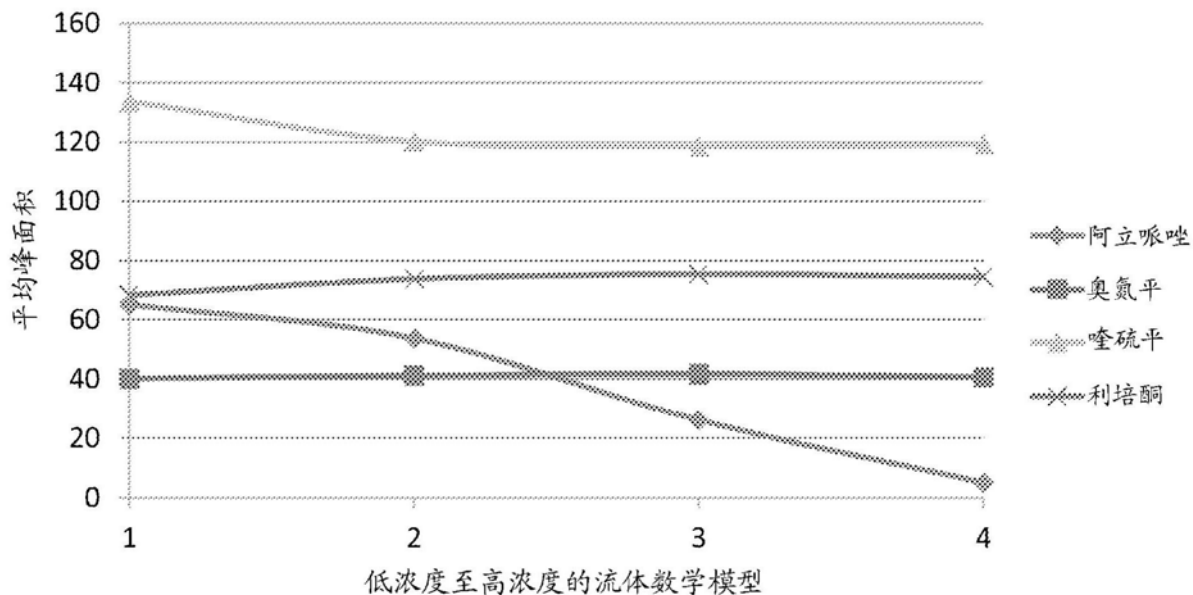


图13

奥氮平：全多重=反应区：阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、
利培酮-缀合区：阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮

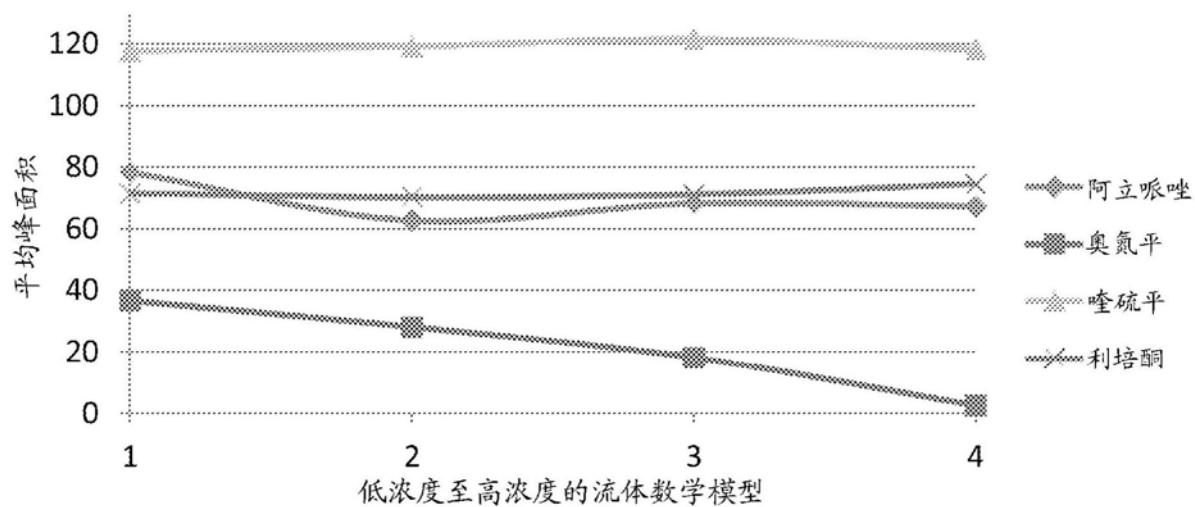


图14

喹硫平：全多重=反应区：阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、
利培酮-缀合区：阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮

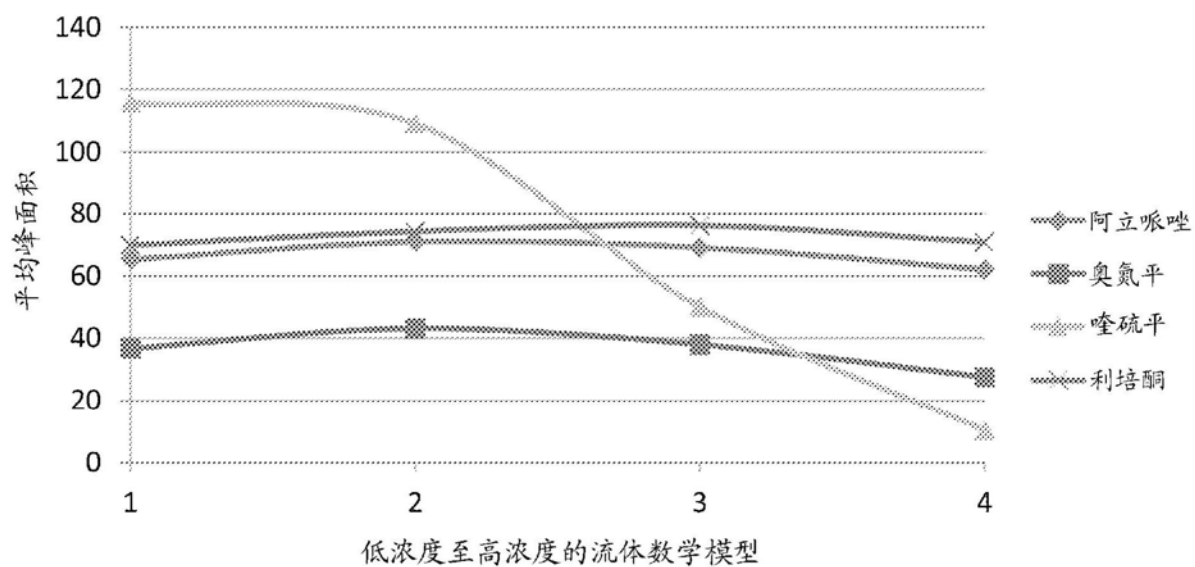


图15

利培酮: 全多重=反应区: 阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、
利培酮-缀合区: 阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮

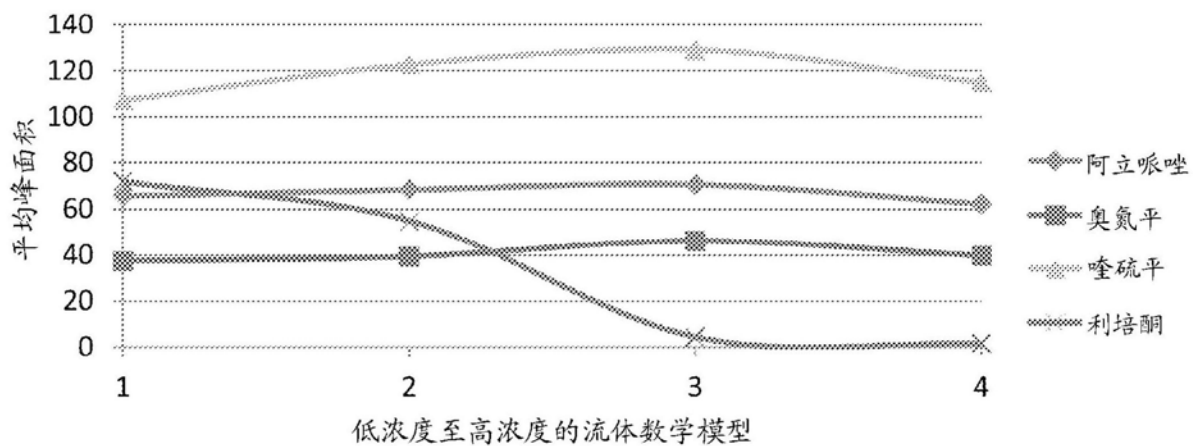


图16

仅阿立哌唑芯片对全多重克隆5C7

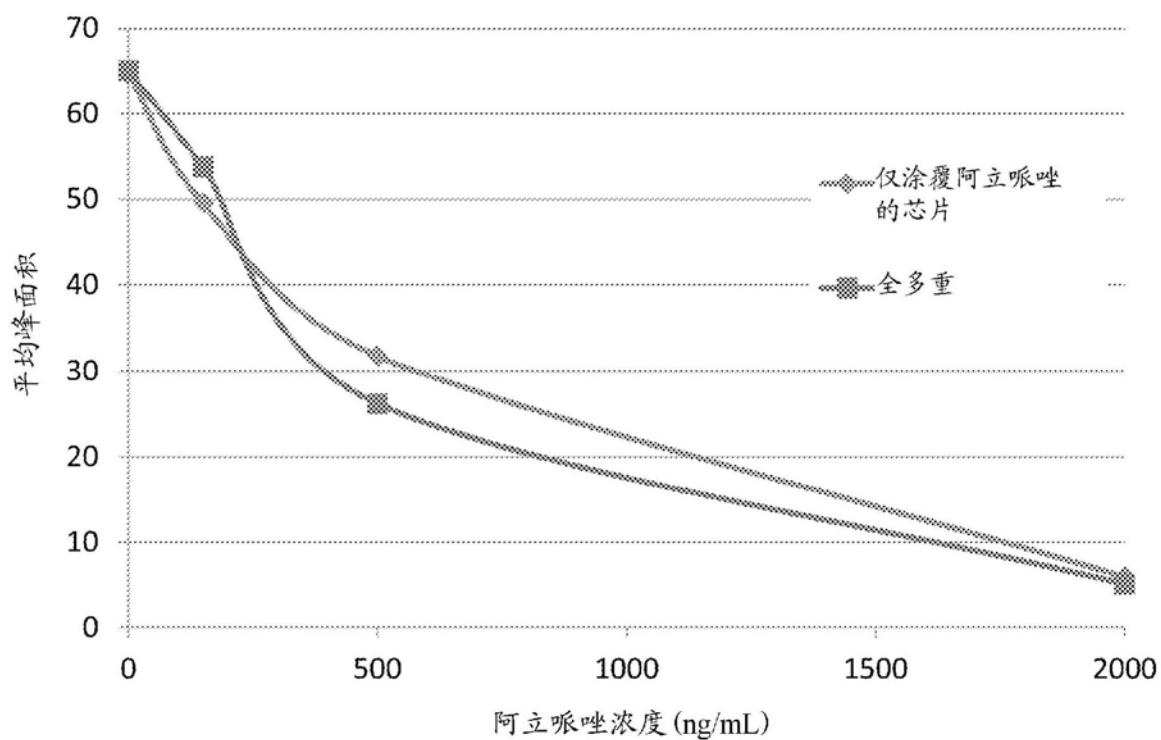


图17

仅奥氮平芯片对全多重4G9-1

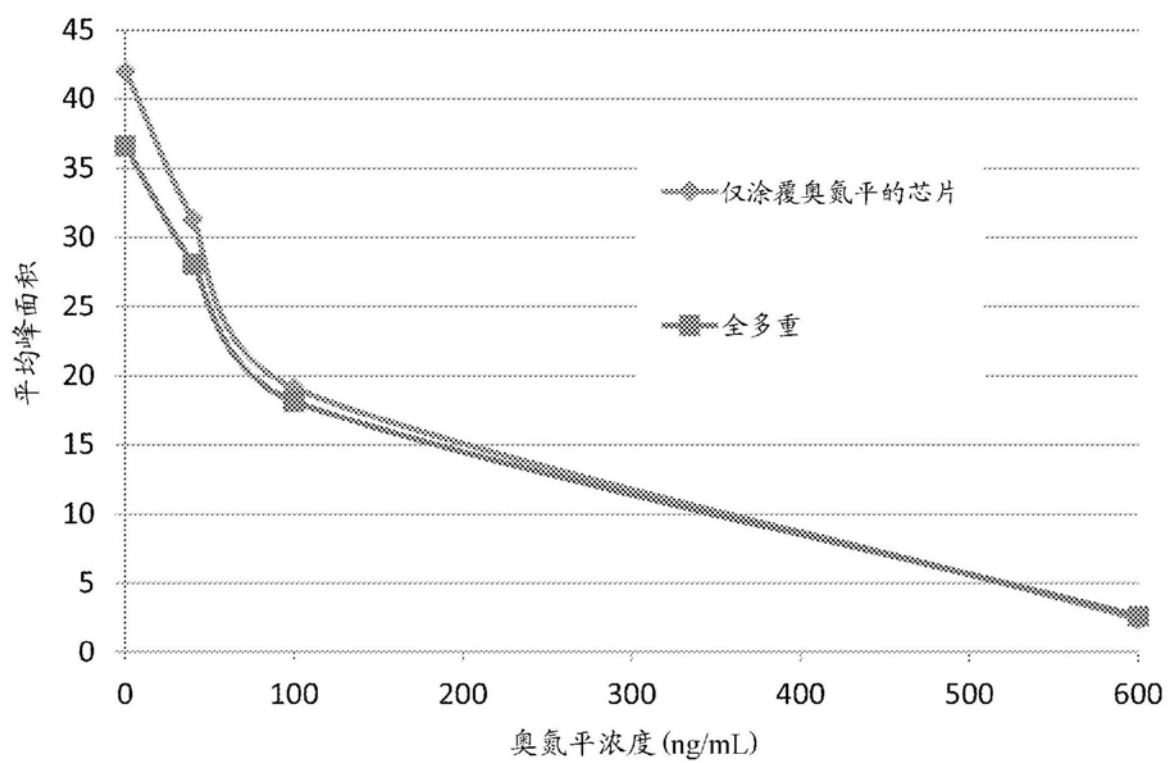


图18

仅喹硫平芯片对全多重克隆11

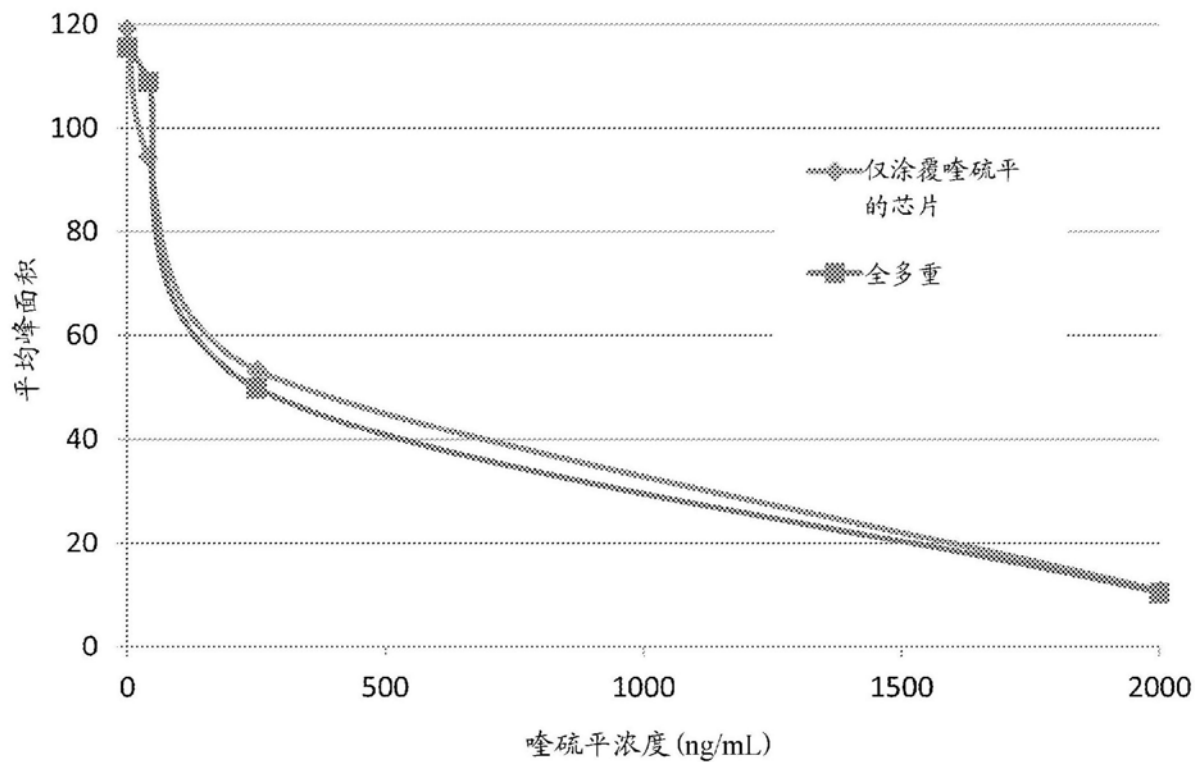


图19

仅利培酮芯片对全多重克隆5-9

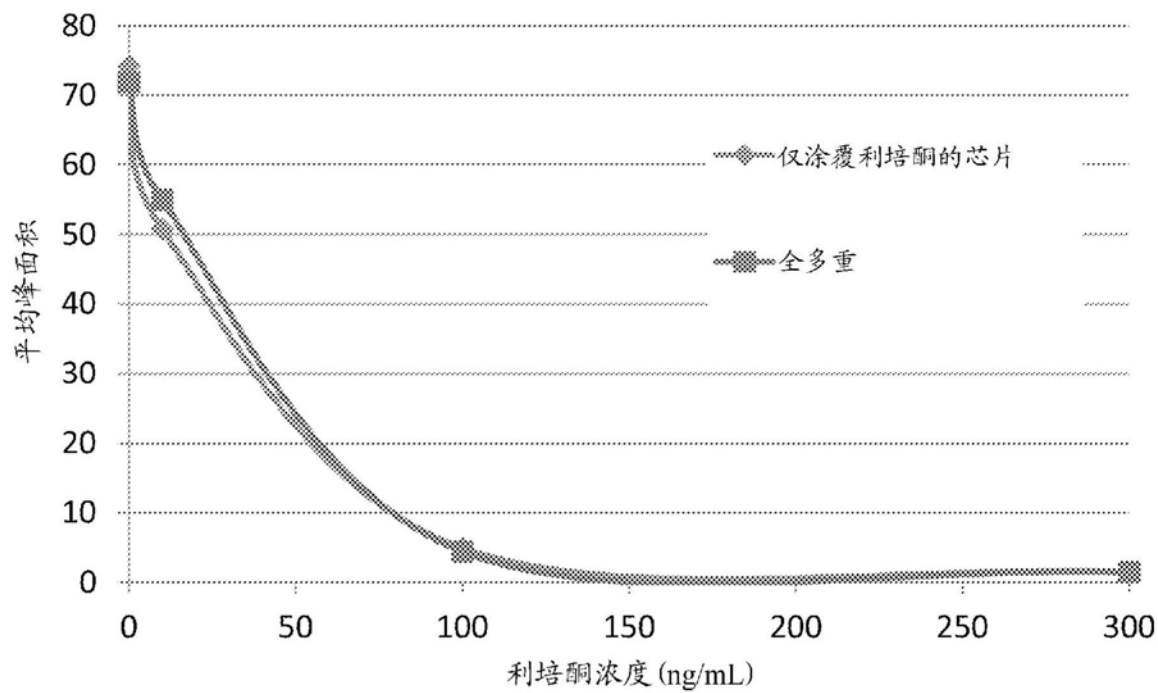


图20