



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102239182 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 09

(21) 申请号 200980148911. 6

(22) 申请日 2009. 10. 06

(30) 优先权数据

61/103, 204 2008. 10. 06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 06. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/059754 2009. 10. 06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/042562 EN 2010. 04. 15

(73) 专利权人 米纳瓦生物技术公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 辛西娅·巴姆达德 桑吉乌·马汉塔

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 李丙林 张英

(51) Int. Cl.

C07K 16/30 (2006. 01)

C12P 21/08 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1675245 A, 2005. 09. 28, 全文.

US 20060222637 A1, 2006. 10. 05, 全文.

US 20030235868 A1, 2006. 12. 25, 摘要, 说明书第 9、12、29、45、46、48.

审查员 吕健

权利要求书5页 说明书44页

序列表104页 附图23页

(54) 发明名称

MUC1* 抗体

(57) 摘要

本发明描述了 MUC1* 的单克隆抗体。

1. 一种分离的 MUC1* 单克隆抗体,所述单克隆抗体

对于 MUC1* 是多价的、二价的或单价的,所述单克隆抗体特异性结合于 SEQ ID NO:1 的氨基酸序列,其中所述单克隆抗体由在重链可变区内的以下的氨基酸序列:

在 CDR1 区中的作为 NYGMN(SEQ ID NO:330)、GYAMS(SEQ ID NO:331) 或 R/GYA/GMS(SEQ ID NO:332) 的序列;在 CDR2 区中的作为 WINTYTGEPTYA/VG/DDFKG(SEQ ID NO:333) 或 TISSGGTYIYPDSVKG(SEQ ID NO:334) 的序列;以及在 CDR3 区中的的作为 S/TGT/DT/AXXY/FYA(SEQ ID NO:335)、TGTTAILNG(SEQ ID NO:336)、SGDGYWYYA(SEQ ID NO:337) 或 DNYGXXYDYG/A(SEQ ID NO:338) 的序列;以及

在 κ 链可变区内的以下的氨基酸序列构成:

在 CDR1 区中的作为 SASSSV/ISYM/IH/Y(SEQ ID NO:339) 或 RASKSVSTSGYSYMH(SEQ ID NO:340) 的序列;在 CDR2 区中的作为 S/GTSNLAS(SEQ ID NO:341) 或 LASNLES(SEQ ID NO:342) 的序列;以及在 CDR3 区中的作为 QQRSS/NYPS/FT(SEQ ID NO:343) 或 QHSRELPFT(SEQ ID NO:344) 的序列。

2. 根据权利要求 1 所述的单克隆抗体,由以下构成:

(a)在重链可变区内的在 CDR1 区中的作为 SEQ ID NO:331,在 CDR2 区中的作为 SEQ ID NO:334 以及在 CDR3 区中的作为 SEQ ID NO:374 的氨基酸序列,以及

在轻链可变区内的在 CDR1 区中的作为 SEQ ID NO:340,在 CDR2 区中的作为 SEQ ID NO:342 以及在 CDR3 区中的作为 SEQ ID NO:344 的氨基酸序列;或者

(b)在重链可变区内的在 CDR1 区中的作为 SEQ ID NO:332,在 CDR2 区中的作为 SEQ ID NO:334 以及在 CDR3 区中的作为 SEQ ID NO:338 的氨基酸序列,以及

在轻链可变区内的在 CDR1 区中的作为 SEQ ID NO:339,在 CDR2 区中的作为 SEQ ID NO:341 以及在 CDR3 区中的作为 SEQ ID NO:343 的氨基酸序列。

3. 根据权利要求 1 所述的单克隆抗体,包含人 FWR 序列,所述人 FWR 序列由以下构成:

(a)在人重链中的作为 SEQ ID NO:353 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:355 的 FWR2 序列、作为 SEQ ID NO:357 的 FWR3 序列、或作为 SEQ ID NO:359 的 FWR4 序列,以及

在人轻链中的作为 SEQ ID NO:345 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:347 的 FWR2 序列、作为 SEQ ID NO:349 的 FWR3 序列、或作为 SEQ ID NO:351 的 FWR4 序列;

(b)在人重链中的作为 SEQ ID NO:362 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:363 的 FWR2 序列、或作为 SEQ ID NO:364 的 FWR3 序列,以及

在人轻链中的作为 SEQ ID NO:365 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:366 的 FWR2 序列、或作为 SEQ ID NO:367 的 FWR3 序列;

(c)在人重链中的作为 SEQ ID NO:353 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:355 的 FWR2 序列、作为 SEQ ID NO:357 的 FWR3 序列、或作为 SEQ ID NO:359 的 FWR4 序列,以及

在人轻链中的作为 SEQ ID NO:345 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:347 的 FWR2 序列、作为 SEQ ID NO:349 的 FWR3 序列、或作为 SEQ ID NO:351 的 FWR4 序列;

(d)在人重链中的作为 SEQ ID NO:362 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:363 的 FWR2 序列、或作为 SEQ ID NO:364 的 FWR3 序列,以及

在人轻链中的作为 SEQ ID NO:365 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:366 的 FWR2 序列、或作为 SEQ ID NO:367 的 FWR3 序列;

(e) 在人重链中的作为 SEQ ID NO:353 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:355 的 FWR2 序列、作为 SEQ ID NO:357 的 FWR3 序列、或作为 SEQ ID NO:359 的 FWR4 序列,以及

在人轻链中的作为 SEQ ID NO:345 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:347 的 FWR2 序列、作为 SEQ ID NO:349 的 FWR3 序列、或作为 SEQ ID NO:351 的 FWR4 序列;

(f) 在人重链中的作为 SEQ ID NO:353 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:355 的 FWR2 序列、作为 SEQ ID NO:357 的 FWR3 序列、或作为 SEQ ID NO:359 的 FWR4 序列,以及

在人轻链中的作为 SEQ ID NO:345 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:347 的 FWR2 序列、作为 SEQ ID NO:349 的 FWR3 序列、或作为 SEQ ID NO:351 的 FWR4 序列;

(g) 在人重链中的作为 SEQ ID NO:362 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:363 的 FWR2 序列、或作为 SEQ ID NO:364 的 FWR3 序列,以及

在人轻链中的作为 SEQ ID NO:365 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:366 的 FWR2 序列、或作为 SEQ ID NO:367 的 FWR3 序列;

(h) 在人重链中的作为 SEQ ID NO:362 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:363 的 FWR2 序列、或作为 SEQ ID NO:364 的 FWR3 序列,以及

在人轻链中的作为 SEQ ID NO:365 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:366 的 FWR2 序列、或作为 SEQ ID NO:367 的 FWR3 序列;

(i) 在人重链中的作为 SEQ ID NO:368 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:369 的 FWR2 序列、或作为 SEQ ID NO:370 的 FWR3 序列,以及

在人轻链中的作为 SEQ ID NO:371 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:372 的 FWR2 序列、或作为 SEQ ID NO:373 的 FWR3 序列;或

(j) 在人重链中的作为 SEQ ID NO:368 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:369 的 FWR2 序列、或作为 SEQ ID NO:370 的 FWR3 序列,以及

在人轻链中的作为 SEQ ID NO:371 的 FWR1 序列、作为 SEQ ID NO:372 的 FWR2 序列、或作为 SEQ ID NO:373 的 FWR3 序列。

4. 根据权利要求 1 所述的单克隆抗体,所述单克隆抗体被人源化。

5. 根据权利要求 1 所述的单克隆抗体,所述单克隆抗体被人源化,其中,框架区是已知的人框架序列。

6. 一种分离的核酸,编码根据权利要求 1 所述的单克隆抗体。

7. 一种分离的杂交瘤,表达根据权利要求 1 所述的单克隆抗体。

8. 根据权利要求 1 所述的抗体,为 Fab、IgM 抗体或单链单价抗体。

9. 根据权利要求 1 所述的抗体,所述抗体是双特异性的,其中,一个识别面结合于 SEQ ID NO:1 的肽,而另一个识别面识别另一个表位。

10. 根据权利要求 9 所述的抗体,其中,另一个表位是 HER2 或 DLL4。

11. 一种特异于 MUC1* 的 scFv 融合蛋白,其中,类免疫球蛋白 VH 域连接于类免疫球蛋白 VL 域,其中,所述 VH 链和所述 VL 链经由肽接头连接。

12. 根据权利要求 1 所述的单价单克隆抗体,用于抑制细胞增殖,包括与表达 MUC1* 的细胞接触。

13. 根据权利要求 12 所述的单价单克隆抗体,其中,所述细胞是癌细胞。

14. 根据权利要求 1 所述的二价单克隆抗体,用于提高细胞增殖,包括与表达 MUC1* 的

细胞接触。

15. 根据权利要求 14 所述的二价单克隆抗体,其中,所述细胞是:

- (a) 多能细胞 ;或
- (b) 祖细胞。

16. 一种分离的 MUC1* 单克隆抗体,所述单克隆抗体对于 MUC1* 是多价的、二价的或单价的,所述单克隆抗体特异性结合于 SEQ ID NO:1 的氨基酸序列,其中所述单克隆抗体由在重链可变区内的由以下组成的氨基酸序列:

在 CDR1 区中的选自 SEQ ID NOS:172-184 中的氨基酸序列;

在 CDR2 区中的选自 SEQ ID NOS:198-210 中的氨基酸序列 ;和

在 CDR3 区中的选自 SEQ ID NOS:224-236 中的氨基酸序列 ;以及

在轻链可变区内的由以下组成的氨基酸序列构成:

在 CDR1 区中的选自 SEQ ID NOS:108-110 和 SEQ ID NOS:112-118 中的氨基酸序列;

在 CDR2 区中的选自 SEQ ID NOS:129-138 中的氨基酸序列 ;和

在 CDR3 区中的选自 SEQ ID NOS:149-158 中的氨基酸序列。

17. 根据权利要求 16 所述的单克隆抗体,其中,

在重链可变区内的氨基酸序列由以下构成:

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:172;

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:198 ;和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:224 ;以及

在轻链可变区内的氨基酸序列由以下构成:

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:108;

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:129 ;和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:149。

18. 根据权利要求 16 所述的单克隆抗体,其中,

在重链可变区内的氨基酸序列由以下构成:

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:173;

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:199 ;和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:225 ;以及

在轻链可变区内的氨基酸序列由以下构成:

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:109;

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:130 ;和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:150。

19. 根据权利要求 16 所述的单克隆抗体,其中,

在重链可变区内的氨基酸序列由以下构成:

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:174;

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:200 ;和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:226 ;以及

在轻链可变区内的氨基酸序列由以下构成:

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:109;

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:130 ;和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:150。

20. 根据权利要求 16 所述的单克隆抗体,其中,

在重链可变区内的氨基酸序列由以下构成:

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:175 ;

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:201 ;和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:227 ;以及

在轻链可变区内的氨基酸序列由以下构成:

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:110 ;

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:131 ;和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:151。

21. 根据权利要求 16 所述的单克隆抗体,其中

在重链可变区内的氨基酸序列由以下构成:

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:176 ;

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:202 ;和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:228 ;以及

在轻链可变区内的氨基酸序列由以下构成:

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:112 ;

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:132 ;和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:152。

22. 根据权利要求 16 所述的单克隆抗体,其中,

在重链可变区内的氨基酸序列由以下构成:

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:177 ;

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:203 ;和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:229 ;以及

在轻链可变区内的氨基酸序列由以下构成:

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:113 ;

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:133 ;和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:153。

23. 根据权利要求 16 所述的单克隆抗体,其中

在重链可变区内的氨基酸序列由以下构成:

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:178 ;

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:204 ;和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:230 ;以及

在轻链可变区内的氨基酸序列由以下构成:

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:114 ;

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:134 ;和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:154。

24. 根据权利要求 16 所述的单克隆抗体,其中,

在重链可变区内的氨基酸序列由以下构成：

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:179；

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:205；和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:231；以及

在轻链可变区内的氨基酸序列由以下构成：

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:115；

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:135；和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:155。

25. 根据权利要求 16 所述的单克隆抗体，其中，

在重链可变区内的氨基酸序列由以下构成：

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:180；

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:206；和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:232；以及

在轻链可变区内的氨基酸序列由以下构成：

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:116；

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:136；和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:156。

26. 根据权利要求 16 所述的单克隆抗体，其中，

在重链可变区内的氨基酸序列由以下构成：

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:181；

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:207；和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:233；以及

在轻链可变区内的氨基酸序列由以下构成：

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:117；

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:137；和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:157。

27. 根据权利要求 16 所述的单克隆抗体，其中，

在重链可变区内的氨基酸序列由以下构成：

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:182；

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:208；和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:234；以及

在轻链可变区内的氨基酸序列由以下构成：

在 CDR1 区中的 SEQ ID NO:118；

在 CDR2 区中的 SEQ ID NO:138；和

在 CDR3 区中的 SEQ ID NO:158。

MUC1* 抗体

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请要求于 2008 年 10 月 6 日提交的美国临时专利申请号 61/103,204 的权益, 将其全部内容结合于本文中以供参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及 MUC1* 的单克隆抗体及其用途。

背景技术

[0004] MUC1 受体是来自在许多癌症中有牵连的粘蛋白家族的 I 型跨膜糖蛋白。据估计, 所有固体肿瘤中约 75% 都异常表达 MUC1 受体。MUC1+ 癌症的组包括超过 90% 的乳腺癌, 47% 的前列腺肿瘤和高百分比的卵巢癌、直肠癌、肺癌和胰腺癌。存在这样一些证据, 在 MUC1 受体的正常功能中具有细胞粘附、繁殖和免疫响应作用。MUC1 受体在癌症中的作用在文献中还没有被确定。然而, 在细胞表面表达中的主要差异和在癌症中的受体模式已经被很好地证明。MUC1 在健康细胞上的表达和在癌细胞上的表达之间最令人显著的差异是, 在健康细胞上, 受体在顶边界成簇, 而在癌细胞上受体是均匀分布于细胞的整个表面上。另外, 还存在这样一些证据, 这种受体除了模式异常之外在肿瘤细胞上是过表达的。

[0005] MUC1 的正常功能以及其与癌症的联系还没有明确确定。其中已知的是 MUC1 胞外域部分脱落或分裂并且能够在乳腺癌患者的血清中检测到。在乳腺癌患者中, 脱落的 MUC1 在血清中的水平有时被测量以监控患者对治疗的反应。MUC1 的细胞质尾对于许多信号传输蛋白在基序中是丰富的。已经在文献中报道, 作为常见的信号传输蛋白的 Grb2 和 SOS, 都与 MUC1 的细胞质尾有关。在科学文献中注意到, 在癌细胞中, 胞外域是低糖基化的。

[0006] 膜结合 MUC1 分裂产物, MUC1*, 是在培养的癌细胞上和癌组织上这种蛋白的主要形式。MUC1* 由细胞质尾、跨膜域和胞外域 (ECD) 的约 45 个氨基酸组成。尽管分裂的精确位点仍然还有些不确定。

[0007] MUC1* 在受到配体诱导的二聚作用活化时会刺激细胞生长。还存在几种情况是当期望增强一些细胞的生长并为此用于这样做的方便方法是通过加入二价抗 -MUC1* 抗体, 这会刺激二聚配体。在其它情况下, 期望抑制 MUC1*- 阳性细胞生长。例如, 许多癌细胞表达 MUC1*。MUC1- 阳性癌细胞的生长在单价试剂结合于 MUC1* 并防止二聚时受到抑制。用于阻止 MUC1* 介导细胞生长的方便单价试剂是单价抗体。单价抗体能够是作为酶消化产物的抗体片段, 或它们能够被设计以仅仅具有一个抗原结合位点。单价结合 MUC1* 的抗体还包括双特异性抗体, 因为它们也抑制 MUC1* 的胞外域的二聚作用。采用多克隆抗体的 MUC1*- 介导的细胞生长的刺激 (二价) 和抑制 (单价) 识别 MUC1 生长因子受体 (PSMGFR) 序列 (SEQ ID NO :1) 及其变体的一级序列。这里, 我们公开了识别 PSMGFR 序列及变体的单克隆抗体的产生。

[0008] 对于识别单克隆抗体还存在许多理由。例如, 产生单抗体物种的杂交瘤提供了单抗体、单克隆的可再生供给, 而不是具有各种亲和力的抗体的集合, 其特异性和产生不完全

是可再生的。每一批次的抗体来自不同的动物和不同的免疫化作用。相比而言,一旦识别产生具有所期望特性抗体的杂交瘤,那么通过维持该杂交瘤,就具有可再生的单物种抗体的无限供给。另外,一旦抗体的单克隆或单物种被识别,则就能够确定抗体或其可变区的序列。这能够激活许多形式的蛋白设计和重组 DNA 技术,其能够例如用于制备抗体衍生物,包括但不限于单链、双特异性的双特异抗体和抗体化学融合或抗体蛋白融合。例如,已知抗体序列能够产生由通过接头序列连接的可变轻和重链区组成的单价单链抗体。根据靶,这也可能期望产生其中每一可变区(重和轻链)识别不同靶的双特异性抗体。

发明内容

[0009] 本发明包括使用的 MUC1* 抗体和抗体衍生物。本发明进一步包括使用的编码 MUC1* 抗体的基因,其可以用于重组刺激物种如 MMP-14 或 TACE 或其它 MUC1 分裂酶如 NM23 这种针对 MUC1* 的天然配体的其它 MUC1* 的基因等。这些基因用于刺激 MUC1* 生长因子受体在细胞内或在宿主动物或人中的活性。

[0010] 在一个实施方式中,编码 MUC1* 抗体的核酸插入到组织特异性启动子的下游并正好在卵和精子完全融合以产生转基因动物之前注射到原核或类似物中。这将产生会自发形成肿瘤或会是更易于形成肿瘤的小鼠或其它转基因动物。类似地,编码抗-MUC1* 抗体的基因同时注射或插入到也编码另一个促进肿瘤基因以加强肿瘤形成的质粒中。

[0011] 通过将 MUC1、MUC1* 或 MUC1* 刺激剂的基因引入而提高对类干细胞生长刺激的方法用于接收动物或人以及体外细胞培养基中。在一个实施方式中,编码 MUC1* 抗体的质粒外源性加入或转染到抗体产生杂交瘤中以便经由 MUC1* 刺激通过提高细胞生长速率并赋予细胞对细胞死亡的耐受性而提高抗体产生。在本发明的这个方面,抗体产生细胞的生长被增强而没有污染作为期望抗体的产物。抗体产生细胞典型地生长于包含减少血清的培养基中,因为血清组分自身包含许多抗体。在细胞培养基中减少血清量使继续污染减到最小而且还降低了细胞生长和期望抗体的总产率。加入外源性抗-MUC1* 或转染编码抗-MUC1* 的质粒提高了细胞生长和存活,同时单个已知抗体能够选择性地从作为期望抗体的产物中纯化出来。加入使配体如 NM23 二聚的 MUC1* 可以可替换地使用。

[0012] 在一个实施方式中,将 MUC1* 刺激抗体给予患者用于脓毒症治疗。许多细胞类型响应于应激而提高 MUC1* 的表达。患者因为大量细胞死亡而迅速招致脓毒症。向患者给予 MUC1* 二聚剂如其天然配体 NM23 或其同源抗体会提高细胞存活,同时患者用杀死感染剂的制剂治疗而由此提高患者存活率。

[0013] 在另一个实施方式中,将 MUC1* 刺激抗体给予患有其中期望降低细胞死亡数量的感染的患者。例如,一些病原局部作用且迅速地破坏组织。MUC1* 刺激抗体或者全身性给药或者局部给药以降低或防止病原诱导的细胞死亡。

[0014] 在另一个实施方式中,编码 MUC1* 刺激抗体的基因能够插入到新受精卵中以制成原生细胞,如干细胞,其中所得到的细胞产生其自身的 MUC1* 刺激配体,这加强或诱导多能性和其它类干细胞性质。

[0015] 在本发明的一个方面,本发明涉及一种分离的 MUC1* 的单克隆抗体。该抗体对于 MUC1* 可以是二价的或单价的。这种抗体可以特异性地结合于 SEQ ID NO:1 的氨基酸序列。这种单克隆抗体可以具有在 CDR1 区中的重链可变区内的与 NYGMN(SEQ ID NO:330)、

GYAMS(SEQ ID NO:331) 或 R/GYA/GMS(SEQ ID NO:332) 至少 90% 同一性或选自 SEQ ID NOS:172-184 中的序列至少 90% 同一性的氨基酸序列;在 CDR2 区中的与 WINTYTGEPTYA/VG/DDFKG(SEQ ID NO:333) 或 TISSGGTYIYPPDSVKG(SEQ ID NO:334) 至少 90% 同一性或选自 SEQ ID NOS:198-210 中的序列至少 90% 同一性的氨基酸序列;在 CDR3 区中的与 S/TGT/DT/AXXY/FYA(SEQ ID NO:335)、TGTTAILNG(SEQ ID NO:336)、SGDGYWYYA(SEQ ID NO:337) 或 DNYGXXYDYG/A(SEQ ID NO:338) 至少 90% 同一性或选自 SEQ ID NOS:224-236 中的序列至少 90% 同一性的氨基酸序列。

[0016] 在另一个方面,本发明涉及一种单克隆抗体,所述单克隆抗体具有在重链可变区内的由下述组成的氨基酸序列:(i) 在 CDR1 区中的与 NYGMN(SEQ ID NO:330)、GYAMS(SEQ ID NO:331) 或 R/GYA/GMS(SEQ ID NO:332) 至少 90% 同一性的序列;以及 (ii) 在 CDR2 区中的与 WINTYTGEPTYA/VG/DDFKG(SEQ ID NO:333) 或 TISSGGTYIYPPDSVKG(SEQ ID NO:334) 至少 90% 同一性的序列。这种单克隆抗体可以具有在重链可变区内的由下述组成的氨基酸序列:(i) 在 CDR1 区中的与 NYGMN(SEQ ID NO:330)、GYAMS(SEQ ID NO:331) 或 R/GYA/GMS(SEQ ID NO:332) 至少 90% 同一性的序列;以及 (ii) 在 CDR3 区中的与 S/TGT/DT/AXXY/FYA(SEQ ID NO:335)、TGTTAILNG(SEQ ID NO:336)、SGDGYWYYA(SEQ ID NO:337) 或 DNYGXXYDYG/A(SEQ ID NO:338) 至少 90% 同一性的序列。这种单克隆抗体可以具有在重链可变区内的由下述组成的氨基酸序列:(i) 在 CDR2 区中的与 WINTYTGEPTYA/VG/DDFKG(SEQ ID NO:333) 或 TISSGGTYIYPPDSVKG(SEQ ID NO:334) 至少 90% 同一性的序列;以及 (ii) 在 CDR3 区中的与 S/TGT/DT/AXXY/FYA(SEQ ID NO:335)、TGTTAILNG(SEQ ID NO:336)、SGDGYWYYA(SEQ ID NO:337) 或 DNYGXXYDYG/A(SEQ ID NO:338) 至少 90% 同一性的序列。这种单克隆抗体可以具有在重链可变区内的由下述组成的氨基酸序列:(i) 在 CDR1 区中的与 NYGMN(SEQ ID NO:330)、GYAMS(SEQ ID NO:331) 或 R/GYA/GMS(SEQ ID NO:332) 至少 90% 同一性的序列;(ii) 在 CDR2 区中的与 WINTYTGEPTYA/VG/DDFKG(SEQ ID NO:333) 或 TISSGGTYIYPPDSVKG(SEQ ID NO:334) 至少 90% 同一性的序列;以及 (iii) 在 CDR3 区中的与 S/TGT/DT/AXXY/FYA(SEQ ID NO:335)、TGTTAILNG(SEQ ID NO:336)、SGDGYWYYA(SEQ ID NO:337) 或 DNYGXXYDYG/A(SEQ ID NO:338) 至少 90% 同一性的序列。

[0017] 在另一个方面,本发明涉及一种单克隆抗体,所述单克隆抗体具有在 CDR1 区中的 κ 链(卡帕链)可变区内的与 SASSSV/ISYM/IH/Y(SEQ ID NO:339) 或 RASKSVSTSGYSYMH(SEQ ID NO:340) 至少 90% 同一性的氨基酸序列。这种单克隆抗体可以具有在 CDR1 区中的 κ 链可变区内的选自 SEQ ID NOS:108-110 和 SEQ ID NOS:112-118 中的氨基酸序列。这种单克隆抗体可以具有在 CDR2 区中的 κ 链可变区内的与 S/GTSNLAS(SEQ ID NO:341) 或 LASNLES(SEQ ID NO:342) 至少 90% 同一性或选自 SEQ ID NOS:129-138 中的区域至少 90% 同一性的氨基酸序列;在 CDR3 区中的与 QQRSS/NYPS/FT(SEQ ID NO:343) 或 QHSRELPFT(SEQ ID NO:344) 至少 90% 同一性或选自 SEQ ID NOS:149-158 中的序列的至少 90% 同一性的氨基酸序列。

[0018] 在另一个方面,本发明涉及一种单克隆抗体,所述单克隆抗体具有在 κ 链可变区内的由下述组成的氨基酸序列:(i) 在 CDR1 区中的与 SASSSV/ISYM/IH/Y(SEQ ID NO:339) 或 RASKSVSTSGYSYMH(SEQ ID NO:340) 至少 90% 同一性的序列;以及 (ii) 在 CDR2 区中的与 S/GTSNLAS(SEQ ID NO:341) 或 LASNLES(SEQ ID NO:342) 至少 90% 同一性的序列。这种

单克隆抗体可以具有在 κ 链可变区内的由下述组成的氨基酸序列:(i) 在 CDR1 区中的与 SASSSV/ISYM/IH/Y(SEQ ID NO:339) 或 RASKSVSTSGYSYMH(SEQ ID NO:340) 至少 90% 同一性的序列;以及(ii) 在 CDR3 区中的与 QQRSS/NYPS/FT(SEQ ID NO:343) 或 QHSRELPFT(SEQ ID NO:344) 至少 90% 同一性的序列。这种单克隆抗体可以具有在 κ 链可变区内的由下述组成的氨基酸序列:(i) 在 CDR2 区中的与 S/GTSNLAS(SEQ ID NO:341) 或 LASNLES(SEQ ID NO:342) 至少 90% 同一性的序列;以及(ii) 在 CDR3 区中的与 QQRSS/NYPS/FT(SEQ ID NO:343) 或 QHSRELPFT(SEQ ID NO:344) 至少 90% 同一性的序列。根据权利要求 1 所述的单克隆抗体可以具有在 κ 链可变区内的由下述组成的氨基酸序列:(i) 在 CDR1 区中的与 SASSSV/ISYM/IH/Y(SEQ ID NO:339) 或 RASKSVSTSGYSYMH(SEQ ID NO:340) 至少 90% 同一性的序列;(ii) 在 CDR2 区中在 CDR2 区中的与 S/GTSNLAS(SEQ ID NO:341) 或 LASNLES(SEQ ID NO:342) 至少 90% 同一性的序列;以及(III) 在 CDR3 区中的与 QQRSS/NYPS/FT(SEQ ID NO:343) 或 QHSRELPFT(SEQ ID NO:344) 至少 90% 同一性的序列。

[0019] 在另一方面,本发明涉及一种单克隆抗体,所述单克隆抗体具有在重链可变区内的由下述组成的氨基酸序列:(i) 在 CDR1 区中的与 NYGMN(SEQ ID NO:330)、GYAMS(SEQ ID NO:331) 或 R/GYA/GMS(SEQ ID NO:332) 至少 90% 同一性的序列;(ii) 在 CDR2 区中的与 WINTYTGEPTYA/VG/DDFKG(SEQ ID NO:333) 或 TISSGGTYIYYPDSVKG(SEQ ID NO:334) 至少 90% 同一性的序列;和(III) 在 CDR3 区中的与 S/TGT/DT/AXXY/FYA(SEQ ID NO:335)、TGTTAILNG(SEQ ID NO:336)、SGDGYWYYA(SEQ ID NO:337) 或 DNYGXXYDYG/A(SEQ ID NO:338) 至少 90% 同一性的序列;以及在 κ 链可变区内的由下述组成的氨基酸序列:(i) 在 CDR1 区中的与 SASSSV/ISYM/IH/Y(SEQ ID NO:339) 或 RASKSVSTSGYSYMH(SEQ ID NO:340) 至少 90% 同一性的序列;(ii) 在 CDR2 区中在 CDR2 区中的与 S/GTSNLAS(SEQ ID NO:341) 或 LASNLES(SEQ ID NO:342) 至少 90% 同一性的序列;和(iii) 在 CDR3 区中的与 QQRSS/NYPS/FT(SEQ ID NO:343) 或 QHSRELPFT(SEQ ID NO:344) 至少 90% 同一性的序列。

[0020] 在又一个方面,本发明涉及一种单克隆抗体,所述单克隆抗体具有在 CDR1 区中的与 SEQ ID NO:331 至少 90% 同一性、在 CDR2 区中的与 SEQ ID NO:334 至少 90% 同一性、和在 CDR3 区中的与 SEQ ID NO:374 至少 90% 同一性的在重链可变区内的氨基酸序列;以及在 CDR1 区中的与 SEQ ID NO:340 至少 90% 同一性、在 CDR2 区中的与 SEQ ID NO:342 至少 90% 同一性、和在 CDR3 区中的与 SEQ ID NO:344 至少 90% 同一性的在轻链可变区内的氨基酸序列。

[0021] 在另一个方面,这种单克隆抗体可以具有在 CDR1 区中的与 SEQ ID NO:332 至少 90% 同一性、在 CDR2 区中的与 SEQ ID NO:334 至少 90% 同一性、和在 CDR3 区中的与 SEQ ID NO:338 至少 90% 同一性的在重链可变区内的氨基酸序列;以及在 CDR1 区中的与 SEQ ID NO:339 至少 90% 同一性、在 CDR2 区中的与 SEQ ID NO:341 至少 90% 同一性、和在 CDR3 区中的与 SEQ ID NO:343 至少 90% 同一性的在轻链可变区内的氨基酸序列。

[0022] 在又一个方面,本发明涉及一种单克隆抗体,所述单克隆抗体包含人 FWR 序列,所述人 FWR 序列包括:在人重链中的与 SEQ ID NO:353 至少 90% 同一性的 FWR1 序列、与 SEQ ID NO:355 至少 90% 同一性的 FWR2 序列、与 SEQ ID NO:357 至少 90% 同一性的 FWR3 序列、或与 SEQ ID NO:359 90% 同一性的 FWR4 序列;以及在人轻链中的与 SEQ ID NO:345 至少 90% 同一性的 FWR1 序列、与 SEQ ID NO:347 至少 90% 同一性的 FWR2 序列、与 SEQ ID NO:

349 至少 90% 同一性的 FWR3 序列、或与 SEQ ID NO :351 至少 90% 同一性的 FWR4 序列。

[0023] 在又一个方面,本发明涉及一种单克隆抗体,所述单克隆抗体包含人 FWR 序列,所述人 FWR 序列包括:在人重链中的与 SEQ ID NO :362 至少 90% 同一性的 FWR1 序列、与 SEQ ID NO :363 至少 90% 同一性的 FWR2 序列、或与 SEQ ID NO :364 至少 90% 同一性的 FWR3 序列;以及在人轻链中的与 SEQ ID NO :365 至少 90% 同一性的 FWR1 序列、与 SEQ ID NO :366 至少 90% 同一性的 FWR2 序列、或与 SEQ ID NO :367 至少 90% 同一性的 FWR3 序列。

[0024] 在另一个方面,本发明涉及一种抗体,所述抗体进一步包含人 FWR 序列,所述人 FWR 序列包括:在人重链中的与 SEQ ID NO :353 至少 90% 同一性的 FWR1 序列、与 SEQ ID NO :355 至少 90% 同一性的 FWR2 序列、与 SEQ ID NO :357 至少 90% 同一性的 FWR3 序列、或与 SEQ ID NO :359 至少 90% 同一性的 FWR4 序列;以及在人轻链中的与 SEQ ID NO :345 至少 90% 同一性的 FWR1 序列、与 SEQ ID NO :347 至少 90% 同一性的 FWR2 序列、与 SEQ ID NO :349 至少 90% 同一性的 FWR3 序列、或与 SEQ ID NO :351 至少 90% 同一性的 FWR4 序列。

[0025] 在另一个方面,本发明涉及一种抗体,所述抗体包含人 FWR 序列,所述人 FWR 序列包括:在人重链中的与 SEQ ID NO :368 至少 90% 同一性的 FWR1 序列、与 SEQ ID NO :369 至少 90% 同一性的 FWR2 序列、或与 SEQ ID NO :370 至少 90% 同一性的 FWR3 序列;以及在人轻链中的与 SEQ ID NO :371 至少 90% 同一性的 FWR1 序列、与 SEQ ID NO :372 至少 90% 同一性的 FWR2 序列、或与 SEQ ID NO :373 至少 90% 同一性的 FWR3 序列。

[0026] 在另一个方面,本发明涉及人源化的单克隆抗体,其中优选框架区是已知的人框架序列。

[0027] 在另一个方面,本发明涉及一种编码以上描述的单克隆抗体的分离的核酸。

[0028] 本发明进一步涉及一种表达以上描述的单克隆抗体的分离的杂交瘤。这种抗体可以是 Fab 或单链单价抗体。这种抗体可以是双特异性的,其中一个识别面结合于 SEQ ID NO :1 的肽,而另一个识别面识别另一个表位。另一个表位可以是 HER2 或 DLL4。

[0029] 本发明还涉及特异于 MUC1* 的 scFv 融合蛋白,其中,类免疫球蛋白 VH 域连接于类免疫球蛋白 VL 域,其中所述 VH 链和所述 VL 链经由肽接头连接。

[0030] 在另一方面,本发明涉及一种抑制细胞增殖的方法,包括使表达 MUC1* 的细胞与以上描述的单价单克隆抗体接触。这种细胞可以是癌细胞。

[0031] 在又一个方面,本发明涉及一种提高细胞增殖的方法,包括使表达 MUC1* 的细胞与以上描述的二价单克隆抗体接触。这种细胞可以是多能细胞或祖细胞。

[0032] 本发明的这些和其它目的由以下本发明的描述、所附的参考附图以及所附的权利要求要求将更加全面理解。

附图说明

[0033] 本发明由本文以下所给出的详细描述和仅以举例说明的方式给出而由此并非限制本发明的附图会变得更加全面地理解,其中:

[0034] 图 1 示出了所选择杂交瘤克隆的上清液通过标准 ELISA 特异性结合至免疫肽 (GT INVHDTVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQ SGA (SEQ ID NO :1))。

[0035] 图 2 示出了 MIN-C2 抗体特异性结合于细胞表面上的 MUC1*:将来自 MIN-C2 杂交瘤克隆的纯化抗体 1 : 100 稀释,随后对结合于活细胞表面进行测试。荧光活化的细胞分

选 (FACS) 显示 MIN-C2 并未结合于 MUC1 阴性细胞,用任一个空载体 (HCT-VEC8) 转染的 HCT-116 细胞,但是确实结合于用 MUC1*(HCT-MUC1*-10 :胞外域仅仅由 GTINVHDTVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVDVPFPFSAQSGA (SEQ ID NO :1 组成) 转染的 HCT-116 细胞。MIN-C2 类似地结合于 MUC1- 阳性乳腺癌细胞 ZR-75-1。

[0036] 图 3 示出了 MIN-E6 抗体特异性结合于细胞表面上的 MUC1* :对来自 MIN-E6 杂交瘤克隆的上清液进行结合于活细胞表面的测试。荧光活化的细胞分选 (FACS) 显示 MIN-E6 并未结合于 MUC1 阴性细胞,用任一个空载体 (HCT-VEC8) 转染的 HCT-116 细胞,但是确实结合于用 MUC1*(HCT-MUC1*-10 :胞外域仅仅由 GTINVHDTVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVDVPFPFSAQSGA (SEQ ID NO :1 组成) 转染的 HCT-116 细胞。MIN-E6 类似地结合于 MUC1- 阳性乳腺癌细胞 ZR-75-1。

[0037] 图 4 示出了通过 MIN-C2 单克隆抗体刺激细胞增殖 :在基于细胞的分析中,显示出单克隆抗体 MIN-C2 基本上具有与采用免疫肽 SEQ ID NO :1 或 2 产生的多克隆抗体相同的功能。当纯化的 MIN-C2 在分析开始时加入细胞培养物中时 MUC1 阳性乳腺癌细胞系 T47D 的生长按照浓度依赖性方式受到刺激,随后 48h 之后再次受到刺激。钟形曲线是受体的配体诱导二聚作用的特性 ;在过量时,抗体结合于每一个受体而不是一个抗体二聚化每两个受体。

[0038] 图 5 示出了通过 MIN-E6 单克隆抗体刺激细胞增殖 :在基于细胞的分析中,显示出单克隆抗 -MUC1* 抗体 MIN-E6 基本上具有与采用免疫肽 SEQ ID NO :1 或 2 产生的多克隆抗体相同的功能。当纯化的 MIN-E6 在分析开始时加入细胞培养物中时 MUC1 阳性乳腺癌细胞系 T47D 的生长按照浓度依赖性方式受到刺激,随后 48h 之后再次受到刺激。钟形曲线是受体的配体诱导二聚作用的特性 ;在过量时,抗体结合于每一个受体而不是一个抗体二聚化每两个受体。

[0039] 图 6 示出了由 MINC-2 和 MIN-E6 抗体通过木瓜蛋白酶消化制备 Fab 片段。消化的抗体运行于 4%~20% 的非减少 SDS-PAGE 上。这种消化由 MIN-C2 和 MIN-E6 (条带 (Lane) 2 和 4) 两者产生 Fab 的预期尺寸 (~ 50kD)。

[0040] 图 7A-7B 示出了 A. MIN-C2 和 B. MIN-E6 单克隆抗体的 Fab 片段与结合于靶肽的整个抗体竞争 :在 ELISA 竞争分析中,将对应于 MUC1*(SEQ ID NO :1) 的胞外域的序列的合成肽吸附到孔板上,随后通过母体的、完整的单克隆抗体结合。为了测试通过木瓜蛋白酶消化产生的 Fab 与母体抗体结合于 MUC1* 肽竞争的能力,加入了改变浓度的 Fab。在冲洗步骤之后,ELISA 通过标准方法进行处理。图示出了 Fab 与母体抗体结合于同源肽的竞争。

[0041] 图 8 示出了 MUC1- 阳性癌细胞增殖通过 MIN-C2 Fab 的抑制 :检测了 MIN-C2 的单价形式,即 MIN-C2 Fab 抑制 MUC1 阳性乳腺癌细胞系 T47D 增殖的能力。该实验在 96h 的时间内采用生长于含 3% 血清的培养基中的细胞完成 ;Fab 在实验开始时加入并在 48h 之后再次加入。细胞在血细胞计数器上计数。

[0042] 图 9 示出了通过 MIN-E6 Fab 抑制 MUC1- 阳性癌细胞增殖 :检测了 MIN-E6 的单价形式,即 MIN-E6 Fab 抑制 MUC1 阳性乳腺癌细胞系 T47D 增殖的能力。该实验在 96h 的时间内采用生长于含 3% 血清的培养基中的细胞完成 ;Fab 在实验开始时加入并在 48h 之后再次加入。细胞在血细胞计数器上计数。测试了 Fab 的聚乙二醇化 (MIN-E6 PEG) 以及未聚乙二醇化形式。MIN-E6 PEG 显示了由于半衰期升高推测的活性升高。

[0043] 图 10A-10D 示出了重组抗体变体的草图。A) 示出了由通过接头连接的重链和轻链的可变区构成的单链可变区 (scFv) 抗体片段 ;B) 示出了除了可变域之外的单链 Fab(scFab), 其包含至少部分重链和轻链恒定区 ;重链和轻链通过接头连接 ;C) 示出了重链和轻链通过接头连接的单链 Fab(scFab)。重链和轻链通常在相同的细胞内分开表达。重链和轻链自发结合或能够将半胱氨酸引入以有助于结合 ;D) 示出了由可变域构成的双特异性单链抗体变体 (bscFv)。所示的 bscFv 识别 MUC1* 和 HER2 受体。

[0044] 图 11 示出了抗 -MUC1*IgG 单克隆抗体轻链可变区序列。

[0045] 图 12 示出了抗 -MUC1*IgG 单克隆抗体重链可变区序列。

[0046] 图 13 示出了抗 -MUC1*IgM 单克隆抗体轻链可变区序列。

[0047] 图 14 示出了抗 -MUC1*IgM 单克隆抗体重链可变区序列。

[0048] 图 15 示出了 MIN-C2(单链片段可变)设计(重链可变-接头-轻链可变)氨基酸序列。这种 scFv 构建体表达于细菌中并采用 C-端多-组氨酸 (HHHHHH) 标记纯化。

[0049] 图 16 示出了 MIN-E6 scFv(单链片段可变)设计重链可变(MIN-E6VH7)-接头-轻链可变)的氨基酸序列。这种 scFv 构建体表达于细菌中并利用 C-端多-组氨酸 (HHHHHH) 标记进行纯化。

[0050] 图 17 示出了确证表达于细菌中随后通过 NTA-Ni⁺⁺ 亲和色谱纯化的 MIN-C2 scFv 纯化的 SDS-PAGE 凝胶。

[0051] 图 18A 和 18B 示出了亲和纯化的重折叠 (refolded)MIN-C2 scFv 改善特异性结合超过 10 倍 ;重折叠 MIN-C2 scFv 通过非变性条件下流过包含 MUC1* 胞外域肽 (SEQ ID NO :1) 的柱子进行亲和纯化。MIN-C2scFv's 在重折叠蛋白纯化之前和之后都通过 ELISA 以抗原亲和色谱对结合至吸附到 ELISA 板上的 SEQ ID NO :1 肽的能力进行测试。亲和纯化蛋白具有大约 10 倍的较高特异性活性。

[0052] 图 19 示出了 MIN-C2 scFv 识别活细胞上的 MUC1*(FACS) ;MIN-C2scFv, + 结合于 Alexa 488(Qiagen) 的二级抗体抗 -Penta-His, 用 MUC1- 阳性乳腺癌细胞 (ZR-75-1/1500) 细胞培养并通过 FACS 分析。MUC1- 阴性对照细胞, HCT-116-VEC8 细胞并不通过 MIN-C2 scFv 进行染色。

[0053] 图 20 示出了通过靶肽亲和纯化的 MIN-C2 scFv 抑制癌细胞生长 ;MUC1- 阳性乳腺癌细胞系 ZR-75-1 (aka 1500) 和 MUC1- 阴性 HCT-116 结肠癌细胞系采用已经在包含对应于 MUC1* 胞外域的肽的柱子上亲和纯化的 MIN-C2 scFv 的改变浓度进行处理。实验在 96h 的时间内以 3% 含血清培养基实施。scFv 两次加入。

[0054] 图 21A-21B 示出了 2 片 MIN-C2 Fab 构建体和表达的蛋白 ;MIN-C2 重链区和轻链区分别克隆到细菌表达载体中。A. 来自细胞 RNA 的 MIN-C2 重链和 κ 链的 PCR 产物 ;和 B. MIN-C2 Fab 重链的细菌蛋白表达。

[0055] 图 22 示出了以上 MIN-C2 Fab 多肽的 N-端与 Ig κ 前导序列 (METDTLLLWVLLWVPGSTGD(SEQ ID NO :328)) 对于有效分泌的融合。C-端与 myc 标记 (EQKLISEEDL(SEQ ID NO :329)) 和多组氨酸 (HHHHHH) 标记融合而有助于纯化。由此组装的 MIN-C2 FAb 采用允许高复制的游离型复制的载体, pCEP4 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 表达于哺乳动物细胞中。

[0056] 图 23 示出了具有对应于正确 MIN-C2 scFab(单链 Fab)DNA 组装的分子量带的 DNA

凝胶。

[0057] 图 24 示出了对于刺激人胚胎干细胞多能性生长的抗-MUC1*兔多克隆抗体与小鼠单克隆 MIN-C2 的对比;荧光显示细胞多能性。实验表明单克隆 MIN-C2 在二者刺激多能干细胞生长方面类似于多克隆抗体发生作用。

具体实施方式

[0058] 在所述本申请中,“一个”和“一种”用于指代单数和复数两种对象。

[0059] 如本文中所使用的,“MUC1 生长因子受体”(MGFR)是与活化配体相互作用的 MUC1 受体部分的功能定义意义,如生长因子或改性酶如裂解酶。MUC1 的 MGFR 区是最接近于细胞表面的胞外部分并由大多数或所有 PSMGFR 定义,如下定义。MGFR 既包括未改性的肽又包括已经经过酶修饰,如例如,磷酸化、糖基化等的肽。

[0060] 如本文中所使用的,“MUC1 生长因子受体的基本序列”(PSMGFR)是指在一些情况下限定大多数或所有 MGFR 的肽序列、以及该肽序列的功能变体和片段。PSMGFR 定义为 SEQ ID NO:1,而其所有功能变体和片段具有可达 20(即 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19 或 20)的任何整数值的氨基酸取代和/或在其 N-端和/或 C-端可达 20 的任何整数值的氨基酸添加或缺失。在以上的上下文中的“功能变体或片段”是指具有特异性结合于配体或以其他方式特异性地与配体相互作用的能力的这样的变体或片段,所述配体特异性结合于 SEQ ID NO:1 的肽或以其他方式特异性地与 SEQ ID NO:1 的肽相互作用,而所述变体或片段不会强力结合于其它与自身有同一性的肽分子的同一性区域,使得肽分子会具有与其它同一性肽分子聚集(即自我聚集)的能力。作为 SEQ ID NO:1 的 PSMGFR 肽的功能性变体的 PSMGFR 的一个实例是 SEQ ID NO:2,其通过包含一个-SPY-序列代替-SRY-而不同于 SEQ ID NO:1。

[0061] 如本文中所使用的,“MUC1*”是指 N-端截短而使得胞外域基本上由 PSMGFR(SEQ ID NO:1)组成的 MUC1 蛋白。

[0062] 无文本序列列表

[0063] 关于除了 a、g、c、t 之外的核苷酸符号的使用,它们遵循在 WIPO 标准 ST. 25,附录 2,表 1 中所列出的约定,其中 k 表示 t 或 g;n 表示 a,c,t 或 g;m 表示 a 或 c;r 表示 a 或 g;s 表示 c 或 g;w 表示 a 或 t,而 y 表示 c 或 t。

[0064] GTINVHDTVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:1)描述了从氨基酸 1110 至 1155 的 MUC1 的膜近端胞外区。

[0065] GTINVHDTVETQFNQYKTEAASPYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:2)描述了从氨基酸 1110 至 1155 的 MUC1 的膜近端胞外区的变体。

[0066] 5'-ggaaagcttatagacagatgggggtgtcgttttggc-3'(SEQ ID NO:3)描述了包含 HindIII 限制位点的 PCR 引物,IgG1 恒定区反向引物。

[0067] 5'-ggaaagcttcttgaccaggcatcctagagtca-3'(SEQ ID NO:4)描述了包含 HindIII 限制位点的 PCR 引物,IgG2A 恒定区反向引物。

[0068] 5'-ggaaagcttaggggccagtggatagactgatgg-3'(SEQ ID NO:5)描述了包含 HindIII 限制位点的 PCR 引物,IgG2B 恒定区反向引物。

[0069] 5'-cttccggaattcsargtnmagctgsagsagtc-3'(SEQ ID NO:6)描述了包含 EcoRI 限

制位点的 PCR 引物,重链 FR1 区正向引物 1。

[0070] 5'-cttccggaattcsargtnmagctgsagsagtcwgg-3' (SEQ ID NO :7) 描述了包含 EcoRI 限制位点的 PCR 引物,重链 FR1 区正向引物 2。

[0071] 5'-gggtgtcgacggatacagttgggtgcagcatc-3' (SEQ ID NO :8) 描述了包含 SalI 限制位点的 PCR 引物,κ 链恒定区反向引物。

[0072] 5'-gggagctcgayattgtgmtsacmcarwctmca-3' (SEQ ID NO :9) 描述了包含 SacI 限制位点的 PCR 引物,κ 链 FR1 区通用简并正向引物。

[0073] gaggtccagctggaggagtcagggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgc agcctctggattcactttcagtggtatgccatgtcttgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggt t cgcaaccatttagtagtggtggtacttatactactatccagacagtggtgaaggggcgattcaccatctccagaga c aatgccagaacaccctgtacctgcaaatgagcagctctgaggctctgaggacacggccatgtattactgtgcaa g acttgggggggataattactacgaatacttcgatgtctggggcgagggaccacggtcaccgtctcctccgcca aaacgacacccccatctgtctat (SEQ ID NO :10) 描述了 MIN-C2 重链可变区。

[0074] EVQLEESGGGLVKPGSLKLSAASGFTFSGYAMSWVRQTPEKR LEWATISSGGTYIYYPDSVKGRF TISRDNKNTLYLQMSSLRSED TAM YYCARLGGDNYEYFDVWGAGTTVTVSSAKTTPPSVY (SEQ ID NO :11) 描述了 MIN-C2 重链可变区。

[0075] gacattgtgatcacacagctctacagcttccttaggtgtatctctggggcagagggccaccatctcatgc ag ggccagcaaaagtgtcagtacatctggctatagttatatgcactgggtaccaacagagaccaggacagccacca aactcctcatctatcttgcacccaacctagaatctgggggtccctgccaggttcagtggtcagtggtctgggacaga cttcaccctcaacatccatcctgtggaggaggaggatgctgcaacctattactgtcagcacagtagggagcttcc g ttcacgttcggaggggggaccaagctggagataaaacgggctgatgctgcaccaactgtatcc (SEQ ID NO :12) 描述了 MIN-C2 κ 链可变区。

[0076] DIVITQSTASLGVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHWYQQRPG QPPKLLIYLASNLESGVPARF SGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHS RELPFTFGGGTKLEIKRADAAPTVS (SEQ ID NO :13) 描述了 MIN-C2 κ 链可变区。

[0077] ggtggaggcggatcaggtggaggcggatcaggtggaggcggatca (SEQ ID NO :14) 描述了接头。

[0078] gaggtccagctggaggagtcagggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgc agcctctggattcactttcagtggtatgccatgtcttgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggt c gcaaccatttagtagtggtggtacttatactactatccagacagtggtgaaggggcgattcaccatctccagagac a atgccagaacaccctgtacctgcaaatgagcagctctgaggctctgaggacacggccatgtattactgtgcaag act tgggggggataattactacgaatacttcgatgtctggggcgagggaccacggtcaccgtctcctccgcca aaacg acacccccatctgtctatgggtggaggcggatcaggtggaggcggatcaggtggaggcggatcagaca ttgtgatca cacagtctacagcttccttaggtgtatctctggggcagagggccaccatctcatgcaggggcagca aaagtgtcag tacatctggctatagttatatgcactgggtaccaacagagaccaggacagccacccaaactcctca tctatcttgcac tccaacctagaatctgggggtccctgccaggttcagtggtcagtggtctgggacagacttcaccct caacatccatc ctgtggaggaggaggatgctgcaacctattactgtcagcacagtagggagcttccgttcacgtt cggaggggggac caagctggagataaaacgggctgatgctgcaccaactgtatcc (SEQ ID NO :15) 描述了 MIN-C2 重链-接头-轻链。

[0079] gaggtccagctggaggagtcagggggaggcttagtgaagcctggaggggccctgaaactctcctgtgc agcctctggattcactttcagtggtatgccatgtcttgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggt c gcaaccattagtagtggtggtacttatactactatccagacagtgtgaagggcgattcaccatctccagagac a atgccaagaacaccctgtacctgcaaatgagcagctctgaggctctgaggacacggccatgtattactgtgcaag act tgggggggataattactacgaatacttcgatgtctggggcgagggaccacggtcaccgtctcctccgcca aaacg acacccccatctgtctatggtggaggcggatcaggtggaggcggatcaggtggaggcggatcagaca ttgtgatca cacagtctacagcttccttaggtgtatctctggggcagagggccaccatctcatgcagggccagca aaagtgtcag tacatctggctatagttatatgcactgggtaccaacagagaccaggacagccacccaaactcctca tctatcttgca tccaacctagaatctgggggccctgccaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcaccct caacatccat cctgtggaggaggaggtatgctgcaacctattactgtcagcacagtagggagcttcggttcaggtt cggagggggga ccaagctggagataaaacgggctgatgctgcaccaactgtatcctgt (SEQ ID NO:16) 描述了 MIN-C2 重链 - 接头 - 轻链 -Cys。

[0080] EVQLEESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSGYAMSWVRQTPEKR LEWVATISSGGTYIYYPDSVKGRF TISRDNANTLYLQMSSLRSEDAM YYCARLGGDNYEYFDVWGAGTTVTVS SAKTTPPSVYGGGSGGGG SGG GGS DIVITQSTASLGVS LGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHYQQR PGQPPKLLIYLASNLESGV PARFSGSGSGT DFTLNIHPVEEEDAATYYCQ HSREL PFTFGG TKLEIKRADAAPT VSD (SEQ ID NO:17) 描述了 MIN-C2 重链 - 接头 - 轻链。

[0081] EVQLEESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTF SGYAMSWVRQTPEKR LEWVATISSGGTYIYYPDSVKGR FTISRDNANTLYLQMSSLRSEDAM YYCARLGGDNYEYFDVWGAGTTVTVS SAKTTPPSVYGGGSGGGG SG GGS DIVITQSTASLGVS LGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHYQQR PGQPPKLLIYLASNLESGV PARFSGSGSG TDFTLNIHPVEEEDAATYYCQ HSREL PFTFGG TKLEIKRADAAPT VSC (SEQ ID NO:18) 描述了 MIN-C2 重链 - 接头 - 轻链 -Cys。

[0082] gaggttaagctggaggagctctgggggagacttagtgaagcctggaggggccctgaaactctcctgtg c agcctctggattcactttcagtagatatggcatgtcttgggttcgccagactccagacaagaggctggagtggg tc gcaaccattagtagtggtggtacttacatctactatccagacagtgtgaagggcgattcaccatctccagaga ca atgccaagaacaccctgtacctgcaaatgagcagctctgaagtctgaggacacagccatgtattactgtgcaag g gataactacggtagtagctacgactatgctatggactactgggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctcagcc aaaacaacagccccatcggtctat (SEQ ID NO:19) 描述了 MIN-E6 重链 -7 可变区。

[0083] EVKLEESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFSRYGMSWVRQTPDKR LEWVATISSGGTYIYYPDSVKGR FTISRDNANTLYLQMSSLKSEDAM YYCARDNYGSSYDYAMDYWGQTSVT VSSAKTTAPSVY (SEQ ID NO: 20) 描述了 MIN-E6 重链 -7 可变区。

[0084] gaggtaaagctggaggagctctgggggagacttagtgaagcctggaggggccctgaaactctcctgtg t agtctctggattcactttcagtagatatggcatgtcttgggttcgccagactccaggcaagaggctggagtggg tc gcaaccattagtggtggcggtacttacatctactatccagacagtgtgaagggcgattcaccatctccagag ac aatgccaagaacaccctgtacctgcaaatgagcagctctgaagtctgaggacacagccatgtatcactgtacaa g ggataactacggtaggaactacgactacggtatggactactgggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca g ccaaaacaacagccccatcggtctatccactggccccctgtgtgtggagatacaactggctcctcggtgactctag gatgcctgggtcaag (SEQ ID NO:21) 描述了 MIN-E6 重链 -8 可变区。

[0085] EVKLEESGGDLVKPGGSLKLSVVS GFTF SRYGMSWVRQTPGKR LEWVATISSGGTYIYYPDSVKG

RFTISRDNKNTLYLQMSSLKSEDAM YHCTRDNYGRNYDYGMDYWGGTSVTVS SAKTTAPSVYPLAPVCGD TTGSSVTLGCLVK (SEQ ID NO :22) 描述了 MIN-E6 重链 -8 可变区。

[0086] gatattgtgatecaccagactacagcaatcatgtctgcatctccagggaggaggtcaccctaacctgc a gtgccacctcaagtgttaagttacatacactgggtccagcagaggccaggcacttctccaaactctggatttata g cacatccaacctggcttctggagtcctgttgcgttcagtggcagtggatatgggacctcttactctctcacaat ca gccgaatggaggctgaagatgtgccacttattactgccagcaaaggagtagttccccattcacgttcggctcg g ggacaaagttggaaataaaaacgggctgatgtgcaccaactgtatcc (SEQ ID NO :23) 描述了 MIN-E6 κ 链可变区。

[0087] DIVITQTTAIMSASPGEVTLTCSATSSVSYIHWFFQRPQTSPKLWI YSTSNLASGVPVRFSGSGYGT SYSLTISRMEAEDAATYYCQQRSSSPFT FSGGTKLEIKRADAAPTVS (SEQ ID NO :24) 描述了 MIN-E6 κ 链可变区。

[0088] gaggttaagctggaggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtg c agcctctggattcactttcagtagatatggcatgtcttgggttcgccagactccagacaagaggctggagtggg tc gcaaccattagtagtggtggtacttacatctactatccagacagtgtgaagggcgattcaccatctccagaga ca atgccaagaacacctgtacctgcaaatgagcagtctgaagcttgaggacacagccatgtattactgtgcaag g gataactacggtagtagctacgactatgctatggactactggggtaaggaacctcagtcaccgtctcctcagc c aaaacaacagccccatcggtctatccactggccccctgtgtgtggagatacaactggctcctcggtgactctagg a tgctgtgtaaggggtggaggcggatcaggtggaggcggatcaggtggaggcggatcagatattgtgatcacc ca gactacagcaatcatgtctgcatctccagggaggaggtcaccctaacctgcagtgccacctcaagtgttaag tta catacactgggtccagcagaggccaggcacttctccaaactctggatttatagcacatccaacctggcttctg ga gtccctgttgcgttcagtggcagtggatatgggacctcttactctctcacaatcagccgaatggaggctgaaga t gctgccacttattactgccagcaaaggagtagttccccattcacgttcggctcggggacaaagttggaaataaaa cgggctgatgtgcaccaactgtatcc (SEQ ID NO :25) 描述了 MIN-E6 scFv :重链 7- 接头 - 轻链 (VH+ 接头 +VL)。

[0089] gaggttaagctggaggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtg c agcctctggattcactttcagtagatatggcatgtcttgggttcgccagactccagacaagaggctggagtgggt c gcaaccattagtagtggtggtacttacatctactatccagacagtgtgaagggcgattcaccatctccagagac a atgccaagaacacctgtacctgcaaatgagcagtctgaagcttgaggacacagccatgtattactgtgcaagg gataactacggtagtagctacgactatgctatggactactggggtaaggaacctcagtcaccgtctcctcagcc a aaacaacagccccatcggtctatccactggccccctgtgtgtggagatacaactggctcctcggtgactctagga tg cctgtgtaaggggtggaggcggatcaggtggaggcggatcaggtggaggcggatcagatattgtgatcacc cagact acagcaatcatgtctgcatctccagggaggaggtcaccctaacctgcagtgccacctcaagtgttaag ttacatac actgggtccagcagaggccaggcacttctccaaactctggatttatagcacatccaacctggcttctg gagtccc tgttgcgttcagtggcagtggatatgggacctcttactctctcacaatcagccgaatggaggctgaaga tgctgcc acttattactgccagcaaaggagtagttccccattcacgttcggctcggggacaaagttggaaataaaa cgggct gatgtgcaccaactgtatcc (SEQ ID NO :26) 描述了 MIN-E6 scFv-Cys :重链 7- 接头 - 轻链 -Cys (VH+ 接头 +VL+Cys)。

[0090] EVKLEESGGDLVKPGSLKLSCAASGFTFSRYGMSWVRQTPDKR LEWVATISSGGTYIYYPDSVKGRF TISRDNKNTLYLQMSSLKSEDAM YYCARDNYGSSYDYAMDYWGQTSVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGD TTG

SSVTLGCLVKGGGSGGGGSGGGSDIVITQTTAIMSASPGEVTL TCSATSSVSYIHWFQQRPGTSPKLWIYSTS
NLASGVPVRFSGSGYGSY SLTISRMEAEDAATYYCQQRSSSPFTFGSGTKLEIKRADAAPTVS (SEQ ID NO :
27) 描述了 MIN-E6 scFv 重链 7- 接头 - 轻链 (VH+ 接头 +VL)。

[0091] EVKLEESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFSRYGMSWVRQTPDKR LEWVATISSGGTYIYYPDSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMSSLKSEDAM YYCARDNYGSSYDYAMDYWGQTSVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGD TTG
SSVTLGCLVKGGGSGGGGSGGGSDIVITQTTAIMSASPGEVTL TCSATSSVSYIHWFQQRPGTSPKLWIYSTS
NLASGVPVRFSGSGYGSY SLTISRMEAEDAATYYCQQRSSSPFTFGSGTKLEIKRADAAPTVSC (SEQ ID NO :
28) 描述了 MIN-E6 scFv-Cys 重链 7- 接头 - 轻链 -Cys (VH+ 接头 +VL+Cys)。

[0092] gaggtaaagctggaggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgt
agtctctggattcactttcagtagatatggcatgtcttgggttcgccagactccaggcaagaggctggagtggtc
gcaaccattagtggtggcggtacttacatctactatccagacagtgtgaagggcgattcaccatctccagagac a
atgccagaacacacctgtacctgcaaatgagcagctctgaagcttgaggacacagccatgtatcactgtacaag gga
taactacggtaggaactacgactacggtatggactactgggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctcag ccaaa
acaacagcccatcggtctatccactggccccctgtgtgtggagatacaactggctcctcggtgactctag gatgcc
tggtcaagggtggaggcggatcaggtggaggcggatcaggtggaggcggatcagatatgtgatca cccagactac
agcaatcatgtctgcactctccaggggaggaggtcacctaacctgcagtgccacctcaagtgt agttacatacac
tggttccagcagaggccaggcacttctccaaactctggatttatagcacatccaacctggctt ctggagtccttg
ttcgcttcagtggcagtggtatgggacctcttactctctcacaatcagccgaatggaggctga agatgtctgccac
ttattactgccagcaaaggagtagttccccattcacgttcggctcggggacaaagttggaaat aaaacgggctgat
gctgcaccaactgtatcc (SEQ ID NO :29) 描述了 MIN-E6 重链 8- 接头 - 轻链。

[0093] gaggtaaagctggaggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgt
agtctctggattcactttcagtagatatggcatgtcttgggttcgccagactccaggcaagaggctggagtggtc
gcaaccattagtggtggcggtacttacatctactatccagacagtgtgaagggcgattcaccatctccagagac a
atgccagaacacacctgtacctgcaaatgagcagctctgaagcttgaggacacagccatgtatcactgtacaag gga
taactacggtaggaactacgactacggtatggactactgggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctcag ccaaa
acaacagcccatcggtctatccactggccccctgtgtgtggagatacaactggctcctcggtgactctag gatgcc
tggtcaagggtggaggcggatcaggtggaggcggatcaggtggaggcggatcagatatgtgatca cccagactac
agcaatcatgtctgcactctccaggggaggaggtcacctaacctgcagtgccacctcaagtgt agttacatacac
tggttccagcagaggccaggcacttctccaaactctggatttatagcacatccaacctggctt ctggagtccttg
ttcgcttcagtggcagtggtatgggacctcttactctctcacaatcagccgaatggaggctga agatgtctgccac
ttattactgccagcaaaggagtagttccccattcacgttcggctcggggacaaagttggaaat aaaacgggctgat
gctgcaccaactgtatcctgt (SEQ ID NO :30) 描述了 MIN-E6 重链 8- 接头 - 轻链 -Cys。

[0094] EVKLEESGGDLVKPGGSLKLSVVS GFTFSRYGMSWVRQTPGKR LEWVATISSGGTYIYYPDSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMSSLKSEDAM YHCTRDNYGRNYDYGMDYWGQTSVTVS SAKTTAPSVYPLAPVCGD TT
GSSVTLGCLVKGGGSGGGGSGGGSDIVITQTTAIMSASPGEVTL TCSATSSVSYIHWFQQRPGTSPKLWIYST
SNLASGVPVRFSGSGYGSY SLTISRMEAEDAATYYCQQRSSSPFTFGSGTKLEIKRADAAPTVS (SEQ ID NO :
31) 描述了 MIN-E6 重链 8- 接头 - 轻链。

[0095] EVKLEESGGDLVKPGGSLKLSVVS GFTFSRYGMSWVRQTPGKR LEWVATISSGGTYIYYPDSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMSSLKSEDAM YHCTRDNYGRNYDYGMDYWGQTSVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGD TTG

SSVTLGCLVKGGGSGGGGSGGGSDIVITQTTAIMSASPGEEVTL TCSATSSVSYIHWQQRPQTSPKLWIYSTS
NLASGVPVRFSGSGYGSY SLTISRMEAEDAATYYCQQRSSSPFTFGSGTKLEIKRADAAPTVC(SEQ ID NO :
32) 描述了 MIN-E6 重链 8- 接头 - 轻链 -Cys。

[0096] 5'-gggaattccaccatggratgsagctgkgtmatsctctt-3' (SEQ ID NO :33) 描述了包含
EcoRI 限制位点的 PCR 引物,伽玛正向 -1。

[0097] 5'-gggaattccaccatgracttcggggtgagctkggtttt-3' (SEQ ID NO :34) 描述了包含
EcoRI 限制位点的 PCR 引物,伽玛正向 -2。

[0098] 5'-gggaattccaccatggctgtcttggggctgctcttct-3' (SEQ ID NO :35) 描述了包含
EcoRI 限制位点的 PCR 引物,伽玛正向 -3。

[0099] 5'-gggaattccaccatggcagrettacwtyy-3' (SEQ ID NO :36) 描述了包含 EcoRI 限
制位点的 PCR 引物,伽玛正向 -4。

[0100] 5'-ctacctcgagckyggtstgtgctggcygggtg-3' (SEQ ID NO :37) 描述了包含 XhoI 限
制位点的 PCR 引物,伽玛反向。

[0101] 5'-gggaattccaccatggagacagacacactcctgctat-3' (SEQ ID NO :38) 描述了包含
EcoRI 限制位点的 PCR 引物,κ 正向 -1。

[0102] 5'-gggaattccaccatggattttcaggtgcagattttcag-3' (SEQ ID NO :39) 描述了包含
EcoRI 限制位点的 PCR 引物,κ 正向 -2。

[0103] 5'-gggaattccaccatgragtcacakacycaggtcttyrta-3' (SEQ ID NO :40) 描述了包
含 EcoRI 限制位点的 PCR 引物,κ 正向 -3。

[0104] 5'-gggaattccaccatgaggkccccwgctcagtyctkggr-3' (SEQ ID NO :41) 描述了包
含 EcoRI 限制位点的 PCR 引物,κ 正向 -4。

[0105] 5'-gggaattccaccatgaagttgctgttaggtgttg-3' (SEQ ID NO :42) 描述了包含
EcoRI 限制位点的 PCR 引物,κ 正向 -5。

[0106] 5'-gggaattccaccatgatgagtcctgcccagttcc-3' (SEQ ID NO :43) 描述了包含 EcoRI
限制位点的 PCR 引物,κ 正向 -6。

[0107] 5'-ctacctcgagttaacactcattcctgttgaagc-3' (SEQ ID NO :44) 描述了包含 XhoI
限制位点的 PCR 引物,κ 反向。

[0108] gaggtccagctggaggagtctgggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgc
agcctctggattcactttcagtggtatgccatgtcttgggttcgccagactccggagaagaggtggagtgggt c
gcaaccattagtagtggtggtacttatatctactatccagacagtggtgaaggggcgattcaccatctccagagac a
atgccagaacacctgtacctgcaaatgagcagctctgaggcttgaggacacggccatgtattactgtgcaag act
tgggggggataattactacgaatacttcgatgtctggggcgagggaccacggtcaccgtctcctccgcca aaacg
acacccccatctgtctatccactggccccctggatctgctgccccaaactaactccatggtgacctgggat gcctgg
tcaagggtctatttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcggtgtgcaca cttccc
agctgtcctgcagcttgacctctacactctgagcagctcagtgactgtccccctccagcacctggcccag cgagacc
gtcacctgcaacgttggccaccagccagcaggaccgagc (SEQ ID NO :45) 描述了 MIN-C2 Fab 重链。

[0109] gacattgtgatcacacagctctacagcttccttaggtgtatctctggggcagagggccaccatctcatgc
ag ggccagcaaaagtgtcagtacatctggctatagttatatgcaactggtaccaacagagaccaggacagccaccc
a aactcctcatctatcttgcacccaacctagaatctgggggtccctgccaggttcagtggcagtggtctgggacag

a cttcaccctcaacatccatcctgtggaggaggaggatgctgcaacctattactgtcagcacagtagggagcttcc
gttcacgttcggaggggggaccaagctggagataaaacgggctgatgctgcaccaactgtatccatcttcccac ca
tccagtgagcagttaacatctggaggtgcctcagtcgtgtgcttcttgaacaacttctaccccaaagacatcaat g
tcaagtggaagattgatggcagtgaacgacaaaatggcgctcctgaacagttggactgatcaggacagcaaag aca
gcacctacagcatgagcagcacccctcacgttgaccaaggacgagtatgaacgacataacagctataacctgt gagg
ccactcacaagacatcaacttcaccattgtcaagagcttcaacaggaatgagtgt (SEQ ID NO :46) 描述了
MIN-C2 Fab κ 链。

[0110] EVQLEESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSGYAMSWVRQTPEKR LEWVATISSGGTYIYYPDSVKGRF
TISRDNAKNTLYLQMSSLRSED TAM YYCARLGGDNYEYFDVWGAGTTVTVS SAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NS
MVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSV TVPSSTWPSETVTCNVAHPASRTA (SEQ
ID NO :47) 描述了 MIN-C2 Fab 重链。

[0111] DIVITQSTASLGVS LGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHWYQQRPG QPPKLLIYLASNLE
SGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHS RELPFTFGGGTKLEIKRADAAPT VSI FPPSS
EQLTSGGASVVCFLNNFYP KDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLT LT KDEYER
HNSYTCEATHKTSTSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO :48) 描述了 MIN-C2 Fab κ 链。

[0112] RADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGS ERQNGVLNSWTDQDSKDYSTM
SSTLT LT KDEYERHNSYTCEATHKTS TSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO :49) 描述了 MIN-C2 轻 CL 区氨
基酸序列。

[0113] FDVWGAGTTVT VSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVK GYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTF
AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETV TCNVAHPASRTA (SEQ ID NO :50) 描述了 MIN-C2 重链 CH1 区
氨基酸序列。

[0114] DIVLTQSTEIMSASPGEKVTITCSASSSISYIHW FQQKPGTSPKLWIF GTSNLASGVPARFSGSGSGT
SYSLTVSRMEAE DTATYYCQQRSNYPFTF GSGTKLQIKRADAAPT VSI (SEQ ID NO :51) 描述了 MIN-A2-1
轻链可变区氨基酸序列。

[0115] DIVMTQSPA IMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWFQQKPGTSPKL WIYSTSNLASGVPARFSGSGSGT
SYSLTVSRMESEDAATYYCQQRSSYP STFGGG TKLEIKRADAAPT VSI (SEQ ID NO :52) 描述了 MIN-A2-2
轻链可变区氨基酸序列。

[0116] DIVLTQT TA IMSASPGEKVTITCSASSSVSYMYWFQQKPGTSPKLW IYSTSNLASGVPARFSGSGSGT
SYSLTISRMEAE DAATYYCQQRSSYPST FGGG TKLEIKRADAAPT VSI (SEQ ID NO :53) 描述了 MIN-C9-1
轻链可变区氨基酸序列。

[0117] DIVITQST AIMSASPGEKVTITCSASSSVSYTYWFQQKPGTSPKLWI YSTSNLASGVPARFSGSGSGT
SYSLTISRMEAE DAATYYCQQRSSYPSTF GGGT KLEIKRADAAPT VSI (SEQ ID NO :54) 描述了 MIN-C9-2
轻链可变区氨基酸序列。

[0118] DIVITQT PAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWFQQKPGTSPKL WIYSTSNLASGVPARFSGSGSGT
SYSLTVSRMESEDAATYYCQQRSSYP STFGGG TKLEIKRADAAPT VSI (SEQ ID NO :55) 描述了 MIN-D7-1
轻链可变区氨基酸序列。

[0119] DIVLTQST AIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWFQQKPGTSPKL WIYSTSNLASGVPARFSGSGSGT
SYSLTVSRMESEDAATYYCQQRSSYP STFGGG TKLEIKRADAAPT VSI (SEQ ID NO :56) 描述了 MIN-D7-2
轻链可变区氨基酸序列。

[0120] DIVMTQSPEIMSASPGEKVTITCSASSSISYIHWFFQQKPGTSPKLWI FGTSNLASGVPARFSGSGSGT SYSLTVSRMEAEDTATYYCQQRSNYPFT FSGTKLQIKRADAAPTVS(SEQ ID NO :57) 描述了 MIN-F2-1 轻链可变区氨基酸序列。

[0121] DIVITQSTEIMSASPGEKVTITCSASSSISYIHWFFQQKPGTSPKLWIF GTSNLASGVPARFSGSGSGT SYSLTVSRMEAEDTATYYCQQRSNYPFTF GSGTKLQIKRADAAPTVS(SEQ ID NO :58) 描述了 MIN-F2-2 轻链可变区氨基酸序列。

[0122] EVKLQESGPELKKPGETVEISCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGKG LKWMGWINTYTGEPTYAGDFKGRF AFSLETSASTAYLQINTLNKEDTAT YFCARSGDGYWYYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVY(SEQ ID NO :59) 描述了 MIN-A2-1 重链可变区氨基酸序列。

[0123] EVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGK GLKWMGWINTYTGEPTYAGDFKGRF AFSLETSASTAYLQINTLNKEDT ATYFCARSGDGYWYYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVY(SEQ ID NO :60) 描述了 MIN-A2-2 重链可变区氨基酸序列。

[0124] Q V Q L Q E S G P E L K Q P G E T V K I S C K A S G Y T F T N N G M N W V K Q A P G K GLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFAF SLDTASTAYLQINNKNED MATYFCARTGTARAFYAMDYWGQGTSTV TVSSKTTAPSVY(SEQ ID NO :61) 描述了 MIN-C9-1 重链可变区氨基酸序列。

[0125] Q V Q L Q Q S G P E L K Q P G E T V K I S C K A S G Y T F T N N G M N W V K Q A P G K GLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFAF SLGTSASTAYLQINNKNED MATYFCARTGTARAFYAMDYWGQGTSTV TVSSKTTAPSVY(SEQ ID NO :62) 描述了 MIN-C9-2 重链可变区氨基酸序列。

[0126] EVQLEQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFINYGMNWVKQAPGKG LKWMGWINTYTGEPTYVDDFKGRF AFSLETSARTAYLQINNKNEDM ATYFCARTGTTAILNGMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVY(SEQ ID NO :63) 描述了 MIN-D7-1 重链可变区氨基酸序列。

[0127] EVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGK GLKWMGWINTYTGEPTYAGDFKGRF AFSLETSASTAYLQINTLNKEDT ATYFCARSGDGYWYYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVY(SEQ ID NO :64) 描述了 MIN-D7-2 重链可变区氨基酸序列。

[0128] EVKLEESGPELKKPGETVKISCKASGYTFINYGMNWVKQAPGKG LKWMGWINTYTGEPTYVDDFKGRF AFSLETSARTAYLQINNKNEDM ATYFCARTGTTAILNGMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVY(SEQ ID NO :65) 描述了 MIN-F2-1 重链可变区氨基酸序列。

[0129] EVQLEQSGAELVRPGASVKLSCKALGYTFTDYEMHWVKQTPVH GLEWIGAIHPGSGGTAYNQKFKGKA TLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSA VYYCTNYGSFAYWGQGTSLVTVSAAKTTPPSVY(SEQ ID NO :66) 描述了 MIN-F2-2 重链可变区氨基酸序列。

[0130] RCRLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFINYGMNWVKQAPGKG LKWMGWINTYTGEPTYVDDFKGRF AFSLETSARTAYLQINNKNEDM ATYFCARTGTTAILNGMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSCL(SEQ ID NO :67) 描述了 MIN-F2-3 重链可变区氨基酸序列。

[0131] EVQLEQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFINYGMNWVKQAPGKG LKWMGWINTYTGEPTYVDDFKGRF AFSLETSARTAYLQINNKNEDM ATYFCARTGTTAILNGMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVY(SEQ ID NO :68) 描述了 MIN-F2-4 重链可变区氨基酸序列。

[0132] DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSSSLNLWQQEPDGTIKR LIYATSSLDGVPKRFSGSRSG SDYSLTISSLESEDFVDYYCLQYASSPHV RCWDQAGAETGCCTNC(SEQ ID NO :69) 描述了 MIN-14 轻链可变区氨基酸序列。

[0133] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISYRASKSVSTSGYSYMHWNQQKPG QPPRLLIYLVSNLESGVPARF SGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHI RELTRSEGGPSW(SEQ ID NO :70) 描述了 MIN-17-1 轻链可变区氨基酸序列。

[0134] DIQMTQSPASQSASLGESVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKSPQ LLIYAATSLADGVPSRFSGSGSG TKFSFKISSLQAEDFVSYYCQQLYSTP WTFGGGTKLEIKRADAAPT(SEQ ID NO :71) 描述了 MIN-17-2 轻链可变区氨基酸序列。

[0135] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISYRASKSVSTSGYSYMHWNQQKPG QPPRLLIYLVSNLESGVPARF SGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHI RELTRSEGGPSW(SEQ ID NO :72) 描述了 MIN-29 轻链可变区氨基酸序列。

[0136] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISYRASKSVSTSGYSYMHWNQQKPG QPPRLLIYLVSNLESGVPARF SGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHI RELTRSEGGPSW(SEQ ID NO :73) 描述了 MIN-34 轻链可变区氨基酸序列。

[0137] DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVGWYQQKPGQS PKALIYSASYRSGVPDRFTGSGSG TDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYN NPYTFGGGTKLEIKRADAAPT(SEQ ID NO :74) 描述了 MIN-42 轻链可变区氨基酸序列。

[0138] DIQMTQPPASLSASVGETVTITCRASGNIHNFLAWYQQKQKSPQ LLVYNAKTLADGVPSRF SGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYCQHFWS TPWTFGGGTKLEIKRADAAPT(SEQ ID NO :75) 描述了 MIN-45 轻链可变区氨基酸序列。

[0139] QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWKQRPQG GLEWIGEINPSNGRTNYNEKFKSKA TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAV YYCATYGNWYF(SEQ ID NO :76) 描述了 MIN-14 重链可变区氨基酸序列。

[0140] QITLKESGPGIVQPSQPFRLTCTFSGFSLSTSGIGVTWIRQPSGKGLE WLATIWWDDNRYNPSLKSR LTVSKDTSNNQAFNLNITVETADTAIYYC AQSTMVTA(SEQ ID NO :77) 描述了 MIN-17-2 重链可变区氨基酸序列。

[0141] QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWKQRPQG GLEWIGEINPSNGRTNYNEK-FKSK ATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSA VYYCATYGNWYF(SEQ ID NO :78) 描述了 MIN-17-1 重链可变区氨基酸序列。

[0142] DVKLVESGGDLXKLTEGEDIWEGLTLCRDSDQSPLAPVSKPGRVV RPQRSCVTIQGCVLRLQTAHLQV QGVLGIVSGDGESALHSVWIVGATTI TINGC DQLQPLLWSLANPRHVIATESESRGCTG(SEQ ID NO :79) 描述了 MIN-29 重链可变区氨基酸序列。

[0143] QVQLKQSGPGLVQPSQSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQSPGKGL EWLGVWGGGSTDYNAAFISRLS ISKDNSKSQVFFKMNSLQANDTAIY YCARNDYPAWF(SEQ ID NO :80) 描述了 MIN-34 重链可变区氨基酸序列。

[0144] EVQLVESGGDLVKPGRSLKLSAASGFTFSSFGMSWVRQTPDKRL EEWATISSGGTYTYYPDSVKGRF TISRDNKNTLYLQMSSLKSEDTAM YYCSRFFYYDYD(SEQ ID NO :81) 描述了 MIN-42 重链可变区氨基酸序列。

[0145] cgggctgatgctgcaccaactgtatccatcttccaccatccagtgagcagttacatctggaggtgct cagtcgtgtgcttcttgaacaacttctaccccaagacatcaatgtcaagtggaagattgatggcagtgaaacg aca aaatggcgctcctgaacagttggactgatcaggacagcaagacagcacctacagcatgagcagcaccctcac

g ttgaccaaggacgagtatgaacgacataacagctatacctgtgaggccactcacaagacatcaacttcaccatt
t gtaagagcttcaacaggaatgagtgt (SEQ ID NO :82) 描述了 MIN-C2 轻链 CL 核苷酸序列。

[0146] Ttcgatgtctggggcgagggaccacggtcaccgtctcctccgcaaaacgacacccccatctgtcta
t ccaactggccccctggatctgtgcccactaactccatggtgaccctgggatgcctgggtcaagggctatttccc
t gagccagtgcagtgacctggaactctggatccctgtccagcgggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagtc
t gacctctacactctgagcagctcagtgactgtccccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgt
tgcccaccagccagcaggaccg_ (SEQ ID NO :83) 描述了 MIN-C2 重链 CH1 核苷酸序列。

[0147] E V Q L Q Q S G P E L V K P G A S V K I S C K A S G Y S F T G Y F M S W V M Q S H G K S
LEWIGRINPYNGDTFYNQKFKGKATLTVDKS STTAHIELRSLASEDSAV YYCARKGLYG (SEQ ID NO :84) 描
述了 MIN-45 重链可变区氨基酸序列。

[0148] gacatccagatgaccagttctccatcctccttatctgcctctctgggagaaagagtcagttcacttgt
cg agcaagtcaggacattggtagtagcttaactggcttcagcaggaaccagatggaactattaaacgcctgatct
a cgccacatccagtttagattctggtgtccccaaaagggtcagtggcagtaggtctgggtcagattattctctcac
ca tcagcagccttgagtctgaagattttgtagactattactgtctacaatatgctagttctcctcacgttcggtgc
tgga ccaagctggagctgaaacgggc (SEQ ID NO :85) 描述了 MIN-14 轻链可变区核苷酸序列。

[0149] gacattgtgctgacacagttctcctgcttccttagctgtatctctggggcagagggccaccatctcatac
ag ggccagcaaaagtgtcagtacatctggctatagttatatgcactggaaccaacagaaaccaggacagccacca
gactcctcatctatcttgtatccaacctagaatctggggctccctgccaggttcagtggcagtgggctctgggacaga
cttcaccctcaacatccatcctgtggaggaggaggatgctgcaacctattactgtcagcacattaggagcttaca
cgttcggaggggggaccaagctggaa (SEQ ID NO :86) 描述了 MIN-17-1 轻链可变区核苷酸序列。

[0150] gacattcagatgaccagttctcctgcctcccagttctgcattctctgggagaaagtgtcaccatcacatgc
ct ggcaagtcagaccattggtacatggttagcatggtatcagcagaaaccagggaatctcctcagctcctgattt
at gctgcaaccagcttggcagatgggttcccatcaagggtcagtggttagtgatctggcacaaaattttctttcaa
ga tcagcagcctacaggtgaagattttgtaagttattactgtcaacaactttacagtactcctggacgttcggt
gga ggcaccaagctggaaatcaaacgggctgatgctgcaccaactgta (SEQ ID NO :87) 描述了 MIN-17-2
轻链可变区核苷酸序列。

[0151] gtgacattgtgctgacacagttctcctgcttccttagctgtatctctggggcagagggccaccatctcat
ac agggccagcaaaagtgtcagtacatctggctatagttatatgcactggaaccaacagaaaccaggacagccac
ccagactcctcatctatcttgtatccaacctagaatctggggctccctgccaggttcagtggcagtgggctctgggac
agacttcaccctcaacatccatcctgtggaggaggaggatgctgcaacctattactgtcagcacattaggagctt
acacgttcggaggggggaccaagctgg (SEQ ID NO :88) 描述了 MIN-29 轻链可变区核苷酸序列。

[0152] gacattgtgctgacacagttctcctgcttccttagctgtatctctggggcagagggccaccatctcatac
ag ggccagcaaaagtgtcagtacatctggctatagttatatgcactggaaccaacagaaaccaggacagccacce
a gactcctcatctatcttgtatccaacctagaatctggggctccctgccaggttcagtggcagtgggctctgggacag
a cttcaccctcaacatccatcctgtggaggaggaggatgctgcaacctattactgtcagcacattaggagcttac
a cgttcggaggggggaccaagctgg (SEQ ID NO :89) 描述了 MIN-34 轻链可变区核苷酸序列。

[0153] gacattgtgatgaccagttctcaaaaattcatgtccacatcagtaggagacagggtcagcgtcacctgc
a aggccagtcagaatgtgggtactaatgtaggttggtatcaacagaaaccagggaatctcctaaagcactgatt
t actcggcatcctaccggtacagtggagtccttgatcgttcacaggcagtggtatctgggacagatttcactctca

ccatcagcaatgtgcagtcctgaagacttggcagagtatttctgtcagcaatataacaactatccgtacacgttcgga
ggggggaccaagctggaaataaaacgggctgatgctgcaccaactgta (SEQ ID NO :90) 描述了 MIN-42 轻
链可变区核苷酸序列。

[0154] gacatccagatgactcagcctccagcctccctatctgcatctgtgggagaaactgtcaccatcacatgt
c gagcaagtgggaatattcacaatttttttagcatgggtatcagcagaaacagggaatctcctcagctcctggct
at aatgcaaaaaccttagcagatgggtgtgccatcaaggttcagtggcagtgatcaggaacacaatattctctcaa
g atcaacagcctgcagcctgaagattttgggagttattactgtcaacatttttgagtagtccgtggacgttcggt
gg aggcaccaagctggaaatcaaacgggctgatgctgcaccaactgta (SEQ ID NO :91) 描述了 MIN-45 轻
链可变区核苷酸序列。

[0155] cagggtccaactgcagcagcctggggctgaactgggtgaagcctggggcttcagtgaagctgtcctgca
a ggcttctggctacaccttcaccagctactggatgcactgggtgaagcagaggcctggacaaggccttgagtgg
a ttggagagattaatccttagcaacggctcgtagtaactacaatgagaagttcaagagcaaggccacactgactgta
g acaaatcctccagcacagcctacatgcaactcagcagcctgacatctgaggactctgcggtctattactgtgcaa
cctatggtaactactggtacttc (SEQ ID NO :92) 描述了 MIN-14 重链可变区核苷酸序列。

[0156] cagggtccaactgcagcagcctggggctgaactgggtgaagcctggggcttcagtgaagctgtcctgca
a ggcttctggctacaccttcaccagctactggatgcactgggtgaagcagaggcctggacaaggccttgagtgg
a ttggagagattaatccttagcaacggctcgtagtaactacaatgagaagttcaagagcaaggccacactgactgta
g acaaatcctccagcacagcctacatgcaactcagcagcctgacatctgaggactctgcggtctattactgtgcaa
cctatggtaactactggtacttc (SEQ ID NO :93) 描述 MIN-17-1 重链可变区核苷酸序列。

[0157] cagattactctgaaagagctctggccctgggatagttcagccatcccagcccttcagacttacttgcact
ttc tctgggttttctactgagcacttctgggtataggtgtaacctggattcgtcagccctcagggaaggtctggagt
ggct ggcaacgatttgggtgggatgatgataaccgctacaacctatctctaaagagcagggtcacagctctccaaaga
ca cctccaacaaccaagcattcctgaatatcatcactgtggaaactgcagatactgcatatactactgtgctcag
tct actatggttacggcgga (SEQ ID NO :94) 描述了 MIN-17-2 重链可变区核苷酸序列。

[0158] ccaggtgcagctgaagcagtcaggacctggcctagtgcagccctcacagagcctgtccatcacctgca
cagtcctctgggtttctcattaactagctatgggtgtacactgggttcgccagctctccaggaaagggctctggagtggct
g ggagtgatatgggggtgggtggaagcacagactataatgcagctttcatatccagactgagcatcagcaaggacaa
ttccaagagccaagttttcttttaaataaacagctctgcaagctaatgacacagccatatattactgtgccagaaatg
actatccggcctgggttt (SEQ ID NO :95) 描述了 MIN-34 重链可变区核苷酸序列。

[0159] gtgaggtgcaactgggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggaaggtccctgaaactctcctgt
g cagcctctggattcactttcagtagctttggcatgtcttgggttcgccagactccagacaagaggctggagtggg
t cgcaaccattagtagtggtggtacttacacctactatccagacagtgtaaggggagattcaccatctccagag
a caatgccaaagaacacctgtacctgcaaatgagcagctctgaagctctgaggacacagccatgtattactgttcaag
aaggttctactatgattacgac (SEQ ID NO :96) 描述了 MIN-42 重链可变区核苷酸序列。

[0160] gaggttcagctgcagcagctctggacctgagctgggtgaagcctggggcttcagtgaagatatcctgcaag
gcttctgggttactcatttactgggtactttatgagctgggtgatgcagagccatggaaagagccttgagtggattg
g acgtattaatccttacaatgggtgatactttctacaaccagaagttcaagggaaggccacattgactgtagacaa
at cctctaccacagcccacatagagctccggagcctggcatctgaggactctgcagctctattattgtgcaagaaag
g gcctctatggg (SEQ ID NO :97) 描述了 MIN-45 重链可变区核苷酸序列。

[0161] DIVITQSTASLGVS LGQRATISC (SEQ ID NO :98) 描述 MIN-C2 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0162] DIVITQTTAIMSASPGE E VTLTC (SEQ ID NO :99) 描述 MIN-E6 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0163] DIVLTQSTEIMSASPGEKVTITC (SEQ ID NO :100) 描述 MIN-A2-1 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0164] DIVMTQSPA IMSASPGEKVTMTC (SEQ ID NO :101) 描述 MIN-A2-2 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0165] DIVLTQTTAIMSASPGEKVTITC (SEQ ID NO :102) 描述 MIN-C9-1 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0166] DIVITQSTAIMSASPGEKVTITC (SEQ ID NO :103) 描述 MIN-C9-2 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0167] DIVITQTPA IMSASPGEKVTMTC (SEQ ID NO :104) 描述 MIN-D7-1 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0168] DIVLTQSTAIMSASPGEKVTMTC (SEQ ID NO :105) 描述 MIN-D7-2 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0169] DIVMTQSPEIMSASPGEKVTITC (SEQ ID NO :106) 描述 MIN-F2-1 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0170] DIVITQSTEIMSASPGEKVTITC (SEQ ID NO :107) 描述 MIN-F2-2 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0171] RASKSVSTSGYSYMH (SEQ ID NO :108) 描述 MIN-C2 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0172] SATSSVSYIH (SEQ ID NO :109) 描述 MIN-E6 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0173] SASSSISYIH (SEQ ID NO :110) 描述 MIN-A2-1 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0174] SASSSVSYMH (SEQ ID NO :112) 描述 MIN-A2-2 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0175] SASSSVSYMY (SEQ ID NO :113) 描述 MIN-C9-1 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0176] SASSSVSYTY (SEQ ID NO :114) 描述 MIN-C9-2 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0177] SASSSVSYMH (SEQ ID NO :115) 描述 MIN-D7-1 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0178] SASSSVSYMH (SEQ ID NO :116) 描述 MIN-D7-2 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0179] SASSSISYIH (SEQ ID NO :117) 描述 MIN-F2-1 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0180] SASSSISYIH (SEQ ID NO :118) 描述 MIN-F2-2 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

基酸序列。

[0181] WYQQRPGQPPKLLIY (SEQ ID NO :119) 描述 MIN-C2 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

[0182] WFQQRPGTSPKLWIY (SEQ ID NO :120) 描述 MIN-E6 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

[0183] WFQQKPGTSPKLWIF (SEQ ID NO :121) 描述 MIN-A2-1 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

[0184] WFQQKPGTSPKLWIY (SEQ ID NO :122) 描述 MIN-A2-2 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

[0185] WFQQKPGTSPKLWIY (SEQ ID NO :123) 描述 MIN-C9-1 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

[0186] WFQQKPGTSPKLWIY (SEQ ID NO :124) 描述 MIN-C9-2 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

[0187] WFQQKPGTSPKLWIY (SEQ ID NO :125) 描述 MIN-D7-1 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

[0188] WFQQKPGTSPKLWIY (SEQ ID NO :126) 描述 MIN-D7-2 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

[0189] WFQQKPGTSPKLWIF (SEQ ID NO :127) 描述 MIN-F2-1 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

[0190] WFQQKPGTSPKLWIF (SEQ ID NO :128) 描述 MIN-F2-2 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

[0191] LASNLES (SEQ ID NO :129) 描述 MIN-C2 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0192] STSNLAS (SEQ ID NO :130) 描述 MIN-E6 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0193] GTSNLAS (SEQ ID NO :131) 描述 MIN-A2-1 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0194] STSNLAS (SEQ ID NO :132) 描述 MIN-A2-2 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0195] STSNLAS (SEQ ID NO :133) 描述 MIN-C9-1 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0196] STSNLAS (SEQ ID NO :134) 描述 MIN-C9-2 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0197] STSNLAS (SEQ ID NO :135) 描述 MIN-D7-1 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0198] STSNLAS (SEQ ID NO :136) 描述 MIN-D7-2 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0199] GTSNLAS (SEQ ID NO :137) 描述 MIN-F2-1 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

- [0200] GTSNLAS (SEQ ID NO :138) 描述 MIN-F2-2 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。
- [0201] GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC (SEQ ID NO :139) 描述 MIN-C2 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0202] GVPVRFSGSGYGTSYSLTISRMEAEDAATYYC (SEQ ID NO :140) 描述 MIN-E6 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0203] GVPARFSGSGSGTSYSLTVSRMEAEDTATYYC (SEQ ID NO :141) 描述 MIN-A2-1 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0204] GAPARFSGSGSGTSYSLTVSRMESEDAATYYC (SEQ ID NO :142) 描述 MIN-A2-2 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0205] GVPARFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYC (SEQ ID NO :143) 描述 MIN-C9-1 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0206] GVPARFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYC (SEQ ID NO :144) 描述 MIN-C9-2 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0207] GVPARFSGSGSGTSYSLTVSRMESEDAATYYC (SEQ ID NO :145) 描述 MIN-D7-1 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0208] GVPARFSGSGSGTSYSLTVSRMESEDAATYYC (SEQ ID NO :146) 描述 MIN-D7-2 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。
- [0209] GVPARFSGSGSGTSYSLTVSRMEAEDTATYYC (SEQ ID NO :147) 描述 MIN-F2-1 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0210] GVPARFSGSGSGTSYSLTVSRMEAEDTATYYC (SEQ ID NO :148) 描述 MIN-F2-2 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0211] QHSRELPFT (SEQ ID NO :149) 描述 MIN-C2 轻链可变互补性决定区 3 (CDR3) 氨基酸序列。
- [0212] QQRSSSPFT (SEQ ID NO :150) 描述 MIN-E6 轻链可变互补性决定区 3 (CDR3) 氨基酸序列。
- [0213] QQRSNYPFT (SEQ ID NO :151) 描述 MIN-A2-1 轻链可变互补性决定区 3 (CDR3) 氨基酸序列。
- [0214] QQRSSYPST (SEQ ID NO :152) 描述 MIN-A2-2 轻链可变互补性决定区 3 (CDR3) 氨基酸序列。
- [0215] QQRSSYPST (SEQ ID NO :153) 描述 MIN-C9-1 轻链可变互补性决定区 3 (CDR3) 氨基酸序列。
- [0216] QQRSSYPST (SEQ ID NO :154) 描述 MIN-C9-2 轻链可变互补性决定区 3 (CDR3) 氨基酸序列。
- [0217] QQRSSYPST (SEQ ID NO :155) 描述 MIN-D7-1 轻链可变互补性决定区 3 (CDR3) 氨基酸序列。
- [0218] QQRSSYPST (SEQ ID NO :156) 描述 MIN-D7-2 轻链可变互补性决定区 3 (CDR3) 氨基酸序列。
- [0219] QQRSNYPFT (SEQ ID NO :157) 描述 MIN-F2-1 轻链可变互补性决定区 3 (CDR3) 氨基

酸序列。

[0220] QQRSNYPFT (SEQ ID NO :158) 描述 MIN-F2-2 轻链可变互补性决定区 3 (CDR3) 氨基酸序列。

[0221] EVQLEESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFS (SEQ ID NO :159) 描述 MIN-C2 重链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0222] EVKLEESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFS (SEQ ID NO :160) 描述 MIN-E6-7 重链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0223] EVKLEESGGDLVKPGGSLKLSCVVS GFTFS (SEQ ID NO :161) 描述 MIN-E6-8 重链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0224] EVKLQESGP ELKKPGETVEISCKASGYTFT (SEQ ID NO :162) 描述 MIN-A2-1 重链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0225] EVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT (SEQ ID NO :163) 描述 MIN-A2-2 重链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0226] QVQLQESGP ELKKPGETVKISCKASGYTFT (SEQ ID NO :164) 描述 MIN-C9-1 重链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0227] QVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT (SEQ ID NO :165) 描述 MIN-C9-2 重链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0228] EVQLEQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFI (SEQ ID NO :166) 描述 MIN-D7-1 重链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0229] EVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT (SEQ ID NO :167) 描述 MIN-D7-2 重链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0230] EVKLEESGP ELKKPGETVKISCKASGYTFI (SEQ ID NO :168) 描述 MIN-F2-1 重链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0231] EVQLEQSGAELVRPGASVKLSCKALGYTFT (SEQ ID NO :169) 描述 MIN-F2-2 重链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0232] RCRLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFI (SEQ ID NO :170) 描述 MIN-F2-3 重链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0233] EVQLEQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFI (SEQ ID NO :171) 描述 MIN-F2-4 重链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0234] GYAMS (SEQ ID NO :172) 描述 MIN-C2 重链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0235] RYGMS (SEQ ID NO :173) 描述 MIN-E6-7 重链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0236] RYGMS (SEQ ID NO :174) 描述 MIN-E6-8 重链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0237] NYGMN (SEQ ID NO :175) 描述 MIN-A2-1 重链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0238] NYGMN (SEQ ID NO :176) 描述 MIN-A2-2 重链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

- [0239] NNGMN (SEQ ID NO :177) 描述 MIN-C9-1 重链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。
- [0240] NNGMN (SEQ ID NO :178) 描述 MIN-C9-2 重链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。
- [0241] NYGMN (SEQ ID NO :179) 描述 MIN-D7-1 重链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。
- [0242] NYGMN (SEQ ID NO :180) 描述 MIN-D7-2 重链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。
- [0243] NYGMN (SEQ ID NO :181) 描述 MIN-F2-1 重链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。
- [0244] DYEMH (SEQ ID NO :182) 描述 MIN-F2-2 重链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。
- [0245] NYGMN (SEQ ID NO :183) 描述 MIN-F2-3 重链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。
- [0246] NYGMN (SEQ ID NO :184) 描述 MIN-F2-4 重链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。
- [0247] WVRQTPEKRLEWVA (SEQ ID NO :185) 描述 MIN-C2 重链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。
- [0248] WVRQTPDKRLEWVA (SEQ ID NO :186) 描述 MIN-E6-7 重链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。
- [0249] WVRQTPGKRLEWVA (SEQ ID NO :187) 描述 MIN-E6-8 重链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。
- [0250] WVKQAPGKGLKWMG (SEQ ID NO :188) 描述 MIN-A2-1 重链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。
- [0251] WVKQAPGKGLKWMG (SEQ ID NO :189) 描述 MIN-A2-2 重链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。
- [0252] WVKQAPGKGLKWMG (SEQ ID NO :190) 描述 MIN-C9-1 重链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。
- [0253] WVKQAPGKGLKWMG (SEQ ID NO :191) 描述 MIN-C9-2 重链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。
- [0254] WVKQAPGKGLKWMG (SEQ ID NO :192) 描述 MIN-D7-1 重链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。
- [0255] WVKQAPGKGLKWMG (SEQ ID NO :193) 描述 MIN-D7-2 重链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。
- [0256] WVKQAPGKGLKWMG (SEQ ID NO :194) 描述 MIN-F2-1 重链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。
- [0257] WVKQTPVHGLEWIG (SEQ ID NO :195) 描述 MIN-F2-2 重链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。
- [0258] WVKQAPGKGLKWMG (SEQ ID NO :196) 描述 MIN-F2-3 重链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

酸序列。

[0259] WVKQAPGKGLKWMG (SEQ ID NO :197) 描述 MIN-F2-4 重链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

[0260] TISSGGTYIYYPDSVKG (SEQ ID NO :198) 描述 MIN-C2 重链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0261] TISSGGTYIYYPDSVKG (SEQ ID NO :199) 描述 MIN-E6-7 重链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0262] TISSGGTYIYYPDSVKG (SEQ ID NO :200) 描述 MIN-E6-8 重链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0263] WINTYTGEPTYAGDFKG (SEQ ID NO :201) 描述 MIN-A2-1 重链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0264] WINTYTGEPTYAGDFKG (SEQ ID NO :202) 描述 MIN-A2-2 重链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0265] WINTYTGEPTYADDFKG (SEQ ID NO :203) 描述 MIN-C9-1 重链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0266] WINTYTGEPTYADDFKG (SEQ ID NO :204) 描述 MIN-C9-2 重链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0267] WINTYTGEPTYVDDFKG (SEQ ID NO :205) 描述 MIN-D7-1 重链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0268] WINTYTGEPTYAGDFKG (SEQ ID NO :206) 描述 MIN-D7-2 重链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0269] WINTYTGEPTYVDDFKG (SEQ ID NO :207) 描述 MIN-F2-1 重链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0270] AIHPGSGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO :208) 描述 MIN-F2-2 重链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0271] WINTYTGEPTYVDDFKG (SEQ ID NO :209) 描述 MIN-F2-3 重链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0272] WINTYTGEPTYVDDFKG (SEQ ID NO :210) 描述 MIN-F2-4 重链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0273] RFTISRDNKNTLYLQMSSLRSEDAMYYCAR (SEQ ID NO :211) 描述 MIN-C2 重链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。

[0274] RFTISRDNKNTLYLQMSSLKSEDAMYYCAR (SEQ ID NO :212) 描述 MIN-E6-7 重链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。

[0275] RFTISRDNKNTLYLQMSSLKSEDAMYHCTR (SEQ ID NO :213) 描述 MIN-E6-8 重链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。

[0276] RFAFSLETSASTAYLQINTLKNEDTATYFCAR (SEQ ID NO :214) 描述 MIN-A2-1 重链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。

[0277] RFAFSLETSASTAYLQINTLKNEDTATYFCAR (SEQ ID NO :215) 描述 MIN-A2-2 重链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。

- [0278] RFAFSLDTSASTAYLQINNPKNEDMATYFCAR(SEQ ID NO:216) 描述 MIN-C9-1 重链可变框架区 3(FWR3) 氨基酸序列。
- [0279] RFAFSLGTSASTAYLQINNPKNEDMATYFCAR(SEQ ID NO:217) 描述 MIN-C9-2 重链可变框架区 3(FWR3) 氨基酸序列。
- [0280] RFAFSLETSARTAYLQINNPKNEDMATYFCAR(SEQ ID NO:218) 描述 MIN-D7-1 重链可变框架区 3(FWR3) 氨基酸序列。
- [0281] RFAFSLETSASTAYLQINTLKNEDTATYFCAR(SEQ ID NO:219) 描述 MIN-D7-2 重链可变框架区 3(FWR3) 氨基酸序列。
- [0282] RFAFSLETSARTAYLQINNPKNEDMATYFCAR(SEQ ID NO:220) 描述 MIN-F2-1 重链可变框架区 3(FWR3) 氨基酸序列。
- [0283] KATLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCTN(SEQ ID NO:221) 描述 MIN-F2-2 重链可变框架区 3(FWR3) 氨基酸序列。
- [0284] RFAFSLETSARTAYLQINNPKNEDMATYFCAR(SEQ ID NO:222) 描述 MIN-F2-3 重链可变框架区 3(FWR3) 氨基酸序列。
- [0285] RFAFSLETSARTAYLQINNPKNEDMATYFCAR(SEQ ID NO:223) 描述 MIN-F2-4 重链可变框架区 3(FWR3) 氨基酸序列。
- [0286] LGGDNYEY(SEQ ID NO:224) 描述 MIN-C2 重链可变互补性决定区 3(CDR3) 氨基酸序列。
- [0287] DNYGSSYDYA(SEQ ID NO:225) 描述 MIN-E6-7 重链可变互补性决定区 3(CDR3) 氨基酸序列。
- [0288] DNYGRNYDYG(SEQ ID NO:226) 描述 MIN-E6-8 重链可变互补性决定区 3(CDR3) 氨基酸序列。
- [0289] SGDGYWYYA(SEQ ID NO:227) 描述 MIN-A2-1 重链可变互补性决定区 3(CDR3) 氨基酸序列。
- [0290] SGDGYWYYA(SEQ ID NO:228) 描述 MIN-A2-2 重链可变互补性决定区 3(CDR3) 氨基酸序列。
- [0291] TGTARAFYA(SEQ ID NO:229) 描述 MIN-C9-1 重链可变互补性决定区 3(CDR3) 氨基酸序列。
- [0292] TGTARAFYA(SEQ ID NO:230) 描述 MIN-C9-2 重链可变互补性决定区 3(CDR3) 氨基酸序列。
- [0293] TGTTAILNG(SEQ ID NO:231) 描述 MIN-D7-1 重链可变互补性决定区 3(CDR3) 氨基酸序列。
- [0294] SGDGYWYYA(SEQ ID NO:232) 描述 MIN-D7-2 重链可变互补性决定区 3(CDR3) 氨基酸序列。
- [0295] TGTTAILNG(SEQ ID NO:233) 描述 MIN-F2-1 重链可变互补性决定区 3(CDR3) 氨基酸序列。
- [0296] YGSFA(SEQ ID NO:234) 描述 MIN-F2-2 重链可变互补性决定区 3(CDR3) 氨基酸序列。
- [0297] TGTTAILNG(SEQ ID NO:235) 描述 MIN-F2-3 重链可变互补性决定区 3(CDR3) 氨基酸序列。

酸序列。

[0298] TGTTAILNG (SEQ ID NO :236) 描述 MIN-F2-4 重链可变互补性决定区 3 (CDR3) 氨基酸序列。

[0299] DIQMTQSPSSLASLGERVSLTC (SEQ ID NO :237) 描述 MIN-14 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0300] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISY (SEQ ID NO :238) 描述 MIN-17-1 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0301] DIQMTQSPASQSASLGESVTITC (SEQ ID NO :239) 描述 MIN-17-2 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0302] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISY (SEQ ID NO :240) 描述 MIN-29 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0303] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISY (SEQ ID NO :241) 描述 MIN-34 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0304] DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTC (SEQ ID NO :242) 描述 MIN-42 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0305] DIQMTQPPASLSASVGETVTITC (SEQ ID NO :243) 描述 MIN-45 轻链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。

[0306] RASQDIGSSLN (SEQ ID NO :244) 描述 MIN-14 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0307] RASKSVSTSGYSYMH (SEQ ID NO :245) 描述 MIN-17-1 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0308] LASQTIGTWLA (SEQ ID NO :246) 描述 MIN-17-2 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0309] RASKSVSTSGYSYMH (SEQ ID NO :247) 描述 MIN-29 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0310] RASKSVSTSGYSYMH (SEQ ID NO :248) 描述 MIN-34 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0311] KASQNVGTNVG (SEQ ID NO :249) 描述 MIN-42 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0312] RASGNIHNFLA (SEQ ID NO :250) 描述 MIN-45 轻链可变互补性决定区 1 (CDR1) 氨基酸序列。

[0313] WLQQEPDGTIKRLIY (SEQ ID NO :251) 描述 MIN-14 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

[0314] WNQQKPGQPRLLIY (SEQ ID NO :252) 描述 MIN-17-1 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

[0315] WYQQKPGKSPQLLIY (SEQ ID NO :253) 描述 MIN-17-2 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

[0316] WNQQKPGQPRLLIY (SEQ ID NO :254) 描述 MIN-29 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。

- [0317] WNQQKPGQPPRLLIY (SEQ ID NO :255) 描述 MIN-34 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。
- [0318] WYQQKPGQSPKALIIY (SEQ ID NO :266) 描述 MIN-42 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。
- [0319] WYQQKQGKSPQLLVY (SEQ ID NO :267) 描述 MIN-45 轻链可变框架区 2 (FWR2) 氨基酸序列。
- [0320] ATSSLDS (SEQ ID NO :268) 描述 MIN-14 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。
- [0321] LVSNLES (SEQ ID NO :269) 描述 MIN-17-1 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。
- [0322] AATSLAD (SEQ ID NO :270) 描述 MIN-17-2 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。
- [0323] LVSNLES (SEQ ID NO :271) 描述 MIN-29 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。
- [0324] LVSNLES (SEQ ID NO :272) 描述 MIN-34 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。
- [0325] SASYRYS (SEQ ID NO :273) 描述 MIN-42 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。
- [0326] NAKTLAD (SEQ ID NO :274) 描述 MIN-45 轻链可变互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。
- [0327] GVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVDYYC (SEQ ID NO :275) 描述 MIN-14 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0328] GVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYC (SEQ ID NO :276) 描述 MIN-17-1 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0329] GVPSRFSGSGSGTKFSFKISSLQAEDFVSYYC (SEQ ID NO :277) 描述 MIN-17-2 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0330] GVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYC (SEQ ID NO :288) 描述 MIN-29 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0331] GVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYC (SEQ ID NO :289) 描述 MIN-34 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0332] GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFC (SEQ ID NO :290) 描述 MIN-42 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0333] GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYYC (SEQ ID NO :291) 描述 MIN-45 轻链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。
- [0334] QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFT (SEQ ID NO :292) 描述 MIN-14 重链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。
- [0335] QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFT (SEQ ID NO :293) 描述 MIN-17-1 重链可变框架区 1 (FWR1) 氨基酸序列。
- [0336] QITLKESGPGIVQPSQPFRILTCTFSGFSLSTS (SEQ ID NO :294) 描述 MIN-17-2 重链可变

框架区 1(FWR1) 氨基酸序列。

[0337] DVKLVESGGDLXKLTEGEDIWEGLTLCRDSDQSPLAPVSKPGRVV RPQRSCTVIQGCVL(SEQ ID NO :295) 描述 MIN-29 重链可变框架区 1(FWR1) 氨基酸序列。

[0338] QVQLKQSGPGLVQPQSLSITCTVSGFSLT(SEQ ID NO :296) 描述 MIN-34 重链可变框架区 1(FWR1) 氨基酸序列。

[0339] EVQLVESGGDLVKPGRSLKLSCAASGFTFS(SEQ ID NO :298) 描述 MIN-42 重链可变框架区 1(FWR1) 氨基酸序列。

[0340] EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFT(SEQ ID NO :299) 描述 MIN-45 重链可变框架区 1(FWR1) 氨基酸序列。

[0341] SYWMH(SEQ ID NO :300) 描述 MIN-14 重链互补性决定区 1(CDR1) 氨基酸序列。

[0342] SYWMH(SEQ ID NO :301) 描述 MIN-17-1 重链互补性决定区 1(CDR1) 氨基酸序列。

[0343] GIGVT(SEQ ID NO :302) 描述 MIN-17-2 重链互补性决定区 1(CDR1) 氨基酸序列。

[0344] SYGVH(SEQ ID NO :303) 描述 MIN-34 重链互补性决定区 1(CDR1) 氨基酸序列。

[0345] SFGMS(SEQ ID NO :304) 描述 MIN-42 重链互补性决定区 1(CDR1) 氨基酸序列。

[0346] GYFMS(SEQ ID NO :305) 描述 MIN-45 重链互补性决定区 1(CDR1) 氨基酸序列。

[0347] WVKQRPQGQLEWIG(SEQ ID NO :306) 描述 MIN-14 重链可变框架区 2(FWR2) 氨基酸序列。

[0348] WVKQRPQGQLEWIG(SEQ ID NO :307) 描述 MIN-17-1 重链可变框架区 2(FWR2) 氨基酸序列。

[0349] WIRQPSGKGLEWLA(SEQ ID NO :308) 描述 MIN-17-2 重链可变框架区 2(FWR2) 氨基酸序列。

[0350] RLQTAHLQVQGV(LSEQ ID NO :309) 描述 MIN-29 重链可变框架区 2(FWR2) 氨基酸序列。

[0351] WVRQSPGKGLEWLG(SEQ ID NO :310) 描述 MIN-34 重链可变框架区 2(FWR2) 氨基酸序列。

[0352] WVRQTPDKRLEWVA(SEQ ID NO :311) 描述 MIN-42 重链可变框架区 2(FWR2) 氨基酸序列。

[0353] WVMQSHGKSLEWIG(SEQ ID NO :312) 描述 MIN-45 重链可变框架区 2(FWR1) 氨基酸序列。

[0354] EINPSNGRTNYNEKFKS(SEQ ID NO :313) 描述 MIN-14 重链互补性决定区 2(CDR2) 氨基酸序列。

[0355] EINPSNGRTNYNEKFKS(SEQ ID NO :314) 描述 MIN-17-1 重链互补性决定区 2(CDR2) 氨基酸序列。

[0356] TIWWDNRYNPSLKS(SEQ ID NO :315) 描述 MIN-17-2 重链互补性决定区 2(CDR2) 氨基酸序列。

[0357] GIVSGDGESALHSVWIVG(SEQ ID NO :316) 描述 MIN-29 重链互补性决定区 2(CDR2) 氨基酸序列。

[0358] VIWGGGSTDYNAAFIS(SEQ ID NO :317) 描述 MIN-34 重链互补性决定区 2(CDR2) 氨基酸序列。

[0359] TISSGGTYTYYPDSVKG (SEQ ID NO :318) 描述 MIN-42 重链互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0360] RINPYNGDTFYNQKFKG (SEQ ID NO :319) 描述 MIN-45 重链互补性决定区 2 (CDR2) 氨基酸序列。

[0361] KATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAT (SEQ ID NO :320) 描述 MIN-14 重链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。

[0362] KATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAT (SEQ ID NO :321) 描述 MIN-17-1 重链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。

[0363] RLTVSKDTSNNQAFLNIIITVETADTAIYYCAQ (SEQ ID NO :322) 描述 MIN-17-2 重链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。

[0364] ATTITINGCDQLQPLLWSLANPRHVIATES (SEQ ID NO :323) 描述 MIN-29 重链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。

[0365] RLSISKDNSKSQVFFKMNSLQANDTAIYYCAR (SEQ ID NO :324) 描述 MIN-34 重链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。

[0366] RFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCSR (SEQ ID NO :325) 描述 MIN-42 重链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。

[0367] KATLTVDKSSTTAHIELRSLASEDSAVYYCAR (SEQ ID NO :326) 描述 MIN-45 重链可变框架区 3 (FWR3) 氨基酸序列。

[0368] DIVITQSTASLGVS LGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHWYQQRPG QPPKLLIYLASNLESGV PARF SGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHS RELPFTFGGGTKLEIKRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFL NNFYP KDINVKWKIDG SERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLT LTKDEYER HNSYTCEATHKTSTSPIVKSF NRNECSGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGG GSEGGGSGGGSGEVQLEESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSGYAMS WVRQTPEKRLEWVATIS SGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRSEDTAMYYCARLGGDNYYEYFDV WGAGTTVTVSSAKTTPPSVY PLAPGSAAQTNSMVT LGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVL QSDLYTL SSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASRTA (SEQ ID NO :327) 描述 MIN-C2 单链 Fab (轻链 - 接头 - 重链 ; VL+CL+ 接头 + VH+CH1) 氨基酸序列。

[0369] METDTLLLWVLLLWVPGSTGD (SEQ ID NO :328) 描述 Ig κ - 链前导序列。

[0370] EQKLISEEDL (SEQ ID NO :329) 描述 Myc 标记。

[0371] NYGMN (SEQ ID NO :330) 描述对于 IgG 抗 -MUC1* 抗体的可变重链的 VH-CS-CDR1.1 : CDR1 共有序列。

[0372] GYAMS (SEQ ID NO :331) 描述对于 IgG 抗 -MUC1* 抗体的可变重链的 VH-CS-CDR1.2 : CDR1 共有序列。

[0373] R/GYA/GMS (SEQ ID NO :332) 描述对于 IgG 抗 -MUC1* 抗体的可变重链的 VH-CS-CDR1.3 : CDR1 共有序列。

[0374] WINTYTGEPTYA/VG/DDFKG (SEQ ID NO :333) 描述对于 IgG 抗 -MUC1* 抗体的可变重链的 VH-CS-CDR2.1 : CDR2 共有序列。

[0375] TISSGGTYIYYPDSVKG (SEQ ID NO :334) 描述对于 IgG 抗 -MUC1* 抗体的可变重链的 VH-CS-CDR2.2 : CDR2 共有序列。

[0376] S/TGT/DT/A--Y/FYA (SEQ ID NO :335) 描述对于 IgG 抗 -MUC1* 抗体的可变重链的

VH-CS-CDR3.1:CDR3 共有序列。

[0377] TGTTAILNG(SEQ ID NO:336) 描述对于 IgG 抗-MUC1* 抗体的可变重链的 VH-CS-CDR3.2:CDR3 共有序列。

[0378] SGDGYWYYA(SEQ ID NO:337) 描述对于 IgG 抗-MUC1* 抗体的可变重链的 VH-CS-CDR3.3:CDR3 共有序列。

[0379] DNYG--YDYG/A(SEQ ID NO:338) 描述对于 IgG 抗-MUC1* 抗体的可变重链的 VH-CS-CDR3.4:CDR3 共有序列。

[0380] SASSSV/ISYM/IH/Y(SEQ ID NO:339) 描述对于 IgG 抗-MUC1* 抗体的可变轻链的 VL-CS-CDR1.1:CDR1 共有序列。

[0381] RASKSVSTSGYSYMH(SEQ ID NO:340) 描述对于 IgG 抗-MUC1* 抗体的可变轻链的 VL-CS-CDR1.2:CDR1 共有序列。

[0382] S/GTSNLAS(SEQ ID NO:341) 描述对于 IgG 抗-MUC1* 抗体的可变轻链的 VL-CS-CDR2.1:CDR2 共有序列。

[0383] LASNLES(SEQ ID NO:342) 描述对于 IgG 抗-MUC1* 抗体的可变轻链的 VL-CS-CDR2.2:CDR2 共有序列。

[0384] QQRSS/NYPS/FT(SEQ ID NO:343) 描述对于 IgG 抗-MUC1* 抗体的可变轻链的 VL-CS-CDR3.1:CDR3 共有序列。

[0385] QHSRELPFT(SEQ ID NO:344) 描述对于 IgG 抗-MUC1* 抗体的可变轻链的 VL-CS-CDR3.2:CDR3 共有序列。

[0386] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC(SEQ ID NO:345) 描述框架区 1 人 IgG1 轻链氨基酸 SEQ。

[0387] 5' gat atc cag atg acc cag tcc ccg agc tcc ctg tcc gcc tct gtg ggc gat agg gtc acc atc acc tgc cgt gcc 3' (SEQ ID NO:346) 描述框架区 1 人 IgG1 轻链 DNA SEQ。

[0388] WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO:347) 描述框架区 2 人 IgG1 轻链氨基酸 SEQ。

[0389] 5' tgg tat caa cag aaa cca gga aaa gct ccg aaa cta ctg att tac 3' (SEQ ID NO:348) 描述框架区 2 人 IgG1 轻链 DNA SEQ。

[0390] GVPSRFSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYYC(SEQ ID NO:349) 描述框架区 3 人 IgG1 轻链氨基酸 SEQ。

[0391] 5' gga gtc cct tct cgc ttc tct gga tcc aga tct ggg acg gat ttc act ctg acc atc agc agt ctg cag ccg gaa gac ttc gca atc tat tac 3' (SEQ ID NO:350) 描述框架区 3 人 IgG1 轻链 DNA SEQ。

[0392] FGQGTKVEIK(SEQ ID NO:351) 描述框架区 4 人 IgG1 轻链氨基酸 SEQ。

[0393] 5' ttc gga cag ggt acc aag gtg gag atc aaa 3' (SEQ ID NO:352) 描述框架区 4 人 IgG1 轻链 DNA SEQ。

[0394] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(SEQ ID NO:353) 描述框架区 1 人 IgG1 重链氨基酸 SEQ。

[0395] 5' gag gtt cag ctg gtg gag tct ggc ggt ggc ctg gtg cag cca ggg ggc tca ctc cgt ttg tcc tgt gca gct tct 3' (SEQ ID NO:354) 描述框架区 1 人 IgG1 重链 DNASEQ。

[0396] WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO :355) 描述框架区 2 人 IgG1 重链氨基酸 SEQ。

[0397] 5' tgg gtg cgt cag gcc ccg ggt aag ggc ctg gaa tgg gtt gca 3' (SEQ ID NO :356) 描述框架区 2 人 IgG1 重链 DNA SEQ。

[0398] RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR (SEQ ID NO :357) 描述框架区 3 人 IgG1 重链氨基酸 SEQ。

[0399] 5' cgt ttc act ata agc gca gac aca tcc aaa aac aca gcc tac ctg cag atg aac agc ctg cgt gct gag gac act gcc gtc tat tat tgt tct aga 3' (SEQ ID NO :358) 描述框架区 3 人 IgG1 重链 DNA SEQ。

[0400] WGQGTLTVTVSS (SEQ ID NO :359) 描述框架区 4 人 IgG1 重链氨基酸 SEQ。

[0401] 5' tgg ggt caa gga acc ctg gtc acc gtc tcc tcg 3' (SEQ ID NO :360) 描述框架区 4 人 IgG1 重 DNA SEQ。

[0402] SGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGSG (SEQ ID NO :361) 描述接头序列氨基酸。

[0403] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFS (SEQ ID NO :362) 描述 IGHV3 (名称源自 Igbblast) :FWR1 :与 MIN-C2 的可变重链区具有 84.7% 同源性 (249/294) 的人 IgG 抗体框架区序列。

[0404] WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO :363) 描述 IGHV3 (名称源自 Igbblast) :FWR2 :与 MIN-C2 的可变重链区具有 84.7% 同源性 (249/294) 的人 IgG 抗体框架区序列。

[0405] RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAV (SEQ ID NO :364) 描述 IGHV3 (名称源自 Igbblast) :FWR3 :与 MIN-C2 的可变重链区具有 84.7% 同源性 (249/294) 的人 IgG 抗体框架区序列。

[0406] DIVLTQSPASLAVSPGQRATITC (SEQ ID NO :365) 描述 IGKV7 (名称源自 Igbblast) :FWR1 :与 MIN-C2 的可变轻链区具有 76.4% 同源性 (226/296) 的人 IgG 抗体框架区序列。

[0407] WYQQKPGQPPLLIY (SEQ ID NO :366) 描述 IGKV7 (名称源自 Igbblast) :FWR2 :与 MIN-C2 的可变轻链区具有 76.4% 同源性 (226/296) 的人 IgG 抗体框架区序列。

[0408] GVPARFSGSGTDFTLTINPVEANDTANY (SEQ ID NO :367) 描述 IGKV7 (名称源自 Igbblast) :FWR3 :与 MIN-C2 的可变轻链区具有 76.4% 同源性 (226/296) 的人 IgG 抗体框架区序列。

[0409] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO :368) 描述 IGHV3 (名称源自 Igbblast) :FWR1 :与 MIN-E6 的可变重链区具有 84.1% 同源性 (249/296) 的人 IgG 抗体框架区序列。

[0410] WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO :369) 描述 IGHV3 (名称源自 Igbblast) :FWR2 :与 MIN-E6 的可变重链区具有 84.1% 同源性 (249/296) 的人 IgG 抗体框架区序列。

[0411] RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO :370) 描述 IGHV3 (名称源自 Igbblast) :FWR3 :与 MIN-E6 的可变重链区具有 84.1% 同源性 (249/296) 的人 IgG 抗体框架区序列。

[0412] EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO :371) 描述 IGKV3 (名称源自 Igbblast) :FWR1 :与 MIN-E6 的可变轻链区具有 69.5% 同源性 (187/269) 的人 IgG 抗体框架区序列。

[0413] WFQQRPGTSPK LLIY (SEQ ID NO :372) 描述 IGKV3 (名称源自 Igbblast) :FWR2 :与 MIN-E6 的可变轻链区具有 69.5% 同源性 (187/269) 的人 IgG 抗体框架区序列。

[0414] GIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC(SEQ ID NO:373) 描述 IGkV3(名称源自 Igbblast):FWR3:与 MIN-E6 的可变轻链区具有 69.5%同源性(187/269)的人 IgG 抗体框架区序列。

[0415] 单克隆抗体

[0416] 克隆单克隆抗体可用于各种原因。产生单抗体的杂交瘤细胞提供一种用于产生大量相同并发挥相同效应的抗体的方法。这可用于预定用于治疗用途的抗体。确定单克隆抗体的序列,尤其是轻链和重链可变区的单克隆抗体的序列,是特别有用的,因为它们能够使许多形式的蛋白质工程会例如允许产生像单链抗体(例如,scFv)或重组单价抗体(例如,Fabs)的抗体变体。确定单克隆的序列,特别是可变区的单克隆序列,重要的是能够使有时候优选用于人治疗的“人源化”或部分人源化(嵌合)抗体产生,因为它们通过显示出类人而能够较好地避免宿主免疫系统。

[0417] 对于产生单克隆抗体和产生本文中公开的抗体变体,例如,单链抗体、双特异性抗体、重组 Fabs、人源化而特别是人源化抗体等,还存在许多种方法。本文中描述的方法旨在示例性的并且本发明涉及单克隆抗体而通过其它方法产生的这些抗体的衍生化将具有与通过本文中描述的方法产生的那些相同的效果。

[0418] 单克隆抗-MUC1*抗体将按照以下描述进行生产和筛选。小鼠采用对应于 MUC1*(GTINVHDTVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVDVPFPFS AQSGA(SEQ ID NO:1))的胞外域的合成肽或包含单个氨基酸取代的肽变体(GTINVHDTVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:2))进行免疫。杂交瘤根据所述领域内的标准实践生成。产生抗-MUC1*抗体的各个杂交瘤因为其在 ELISA 分析中结合至 MUC1*肽的能力而被识别。在预先的选择过程中识别的来自杂交瘤的上清液,随后被加入到 MUC1*-阳性以及 MUC1*-阴性细胞中,而 FACS 用于识别那些分泌能够识别活细胞上 MUC1*的抗体的杂交瘤。大量的识别的 MUC1*同源抗体随后通过用杂交瘤(腹水)注射小鼠获得或根据标准方法通过大规模培养产生。所得的抗体按照先前的描述进行分析。另外,通过将抗体克隆结合于并二聚化 MUC1*的胞外域而对抗体克隆刺激 MUC1*-阳性细胞生长的能力进行测试。有效刺激 MUC1*-阳性细胞(多能干细胞,癌细胞和转染细胞)生长的抗体随后被生化切割以产生应该阻断 MUC1*二聚而由此抑制 MUC1*表达细胞生长的单价抗体。在一些情况下,抗体经过木瓜蛋白酶消化以产生单价 Fabs,对其抑制 MUC1*-阳性细胞生长的能力进行了分析。在一些情况下,Fab 是根据公开的方法进行聚乙二醇化,据观察,聚乙二醇化提高了抗体片段的稳定性。所选抗体的重链和轻链的序列通过标准方法获得,并且制成制备二价和单价 MUC1*抗体和抗体衍生物的各种构建体。

[0419] 包含通过接头连接的重链和轻链的可变区的单链构建体是单价的,因此可用于抑制 MUC1*-介导的细胞生长。也可以引入恒定区的部分以有助于补体的募集(ADCC),并且设计这种构建体的方法对于本领域技术人员而言是已知的。为了阻止会产生二价抗体衍生物的恒定区的二聚作用,能够引入突变如 Cysteine 取代等。聚乙二醇化通常是一种用于延长单价抗体片段的半衰期的有用的方法并用于提高 Fab 和本文中所述单链抗体的稳定性。

[0420] 本发明的抗-MUC1*抗体可以是单链可变片段抗体(scFv)。重组方法已经导致单链可变片段抗体(scFv)的开发。单体 scFv 具有仅仅约 30kDa 的分子质量,这在各种系统中表示为通过富含 Gly/Ser 的合成接头连接的单 VL-VH 对(Berezov A. et al., 2001, J Med

Chem 44 :2565)。当在细菌或真核细胞中表达时, scFv 折叠成类似于母体抗体对应区的构象。其表现出保持对 Fab 的相当的亲和性 (Kortt et al., 1994, Eur J Biochem 221 :151)。ScFvs 受各种遗传修饰如人源化和融合蛋白产生的作用以作为治疗剂增强其潜能。

[0421] 噬菌体展示法可以用于生产抗 -MUC1*scFv。在这种方法中, 抗体可变区 cDNA 的大 (文) 库由 B 细胞收集, 而 VHs 和 VLs 的重组按照 scFvs 的形式表达于丝状抗菌素的表面。表达 scFvs 的噬菌体从抗原涂覆的板中进行淘选 (panned)。抗 -MUC1*scFv 的亲和性可以通过将构建体的 CDRs 突变并随后重复淘选过程而改善。

[0422] 本发明的抗 -MUC1* 抗体可以是 Fab、Fab2 双特异性抗体、Fab3 三特异性抗体、二价微型抗体 (minibody)、三价三链抗体 (triabody) 或四价四链抗体 (tetrabody)。

[0423] 单价抗 -MUC1* 抗体用途之一是用于治疗经常过表达 MUC1* 的癌细胞。为了避免抑制也存在 MUC1* 的非癌细胞, 可以制备双特异性抗体, 其中一部分杂交抗体结合于并阻断 MUC1*, 而另一部分杂交抗体结合于另一肿瘤特异性或类似的抗原。例如, 一部分会识别 MUC1*, 而另一部分会结合于 HER2、CEA、转铁蛋白、EGFR、TF (组织因子)、DLLs (类德耳塔配体)、DLL-4、锯齿状切口受体配体、切口受体的部分等等。协同结合超过单体结合的亲合性提高会优先将抗体保持在靶向肿瘤细胞上。

[0424] 本发明的抗 -MUC1* 抗体可以是双特异性抗体。双特异性抗体是单克隆抗体, 优选具有双靶向特异性的人或人源化抗体。双特异性抗体衍生于具有不同特异性的两个抗体的可变域的重组; 双特异性抗体由此能够结合其母体抗体的两种抗原。在抗 -MUC1* 的情况下, 例如, 结合特异性之一能够针对 MUC1* 而另一个可能针对另一蛋白或任何其它细胞表面蛋白。这些双特异性抗 -MUC1* 抗体可以起到拮抗性或激动性抗体的作用。

[0425] 用于制备双特异性抗体的方法是众所周知的 (Traunecker et al., EMBO J, 1991, 10 :3655 ;WO 93/08829 ;Suresh et al., Methods in Enzymology, 1986, 121 :210 ;Milstein and Cuello, 1983, Nature, 305 :537)。简而言之, 具有所需结合特异性的抗体可变域融合至免疫球蛋白恒定域。这种融合包含免疫球蛋白重链恒定域 (铰合部分, CH2 区和 CH3 区) 并优选包含第一重链恒定区 (CH1)。编码免疫球蛋白重链融合和免疫球蛋白轻链的 DNA 插入到分别的表达载体中并进行共转染。

[0426] 在 MUC1* 的情况下, 双特异性抗体会通过阻断 MUC1* 配体结合位点的二聚作用而作为细胞生长抑制剂。如果一个可变区识别 MUC1* 而另一个识别另一肿瘤特异性抗原, 则抑制 MUC1*- 介导的生长的不需要的副作用将会被避免。双特异性抗体会优先结合于展示两种抗原的肿瘤细胞。这种方法对于具有增强的特异性和抗肿瘤效果 (Robinson, et al. 2008) 的 HER2-HER3 双特异性抗体、以及阻断来自两种受体的信号传输 (Lu, et al. 2004) 的 EGFR-IGFR 双特异性抗体, 已经取得了成功。而且, 双特异性抗体的第二“臂”能够靶向、募集和结合免疫系统的细胞, 如募集 T 细胞的 CD3 (Baeuerle and Reinhardt, 2009, Bortoletto, et al 2002) 或 CD16 以募集嗜中性白细胞、天然杀伤细胞或其它单核细胞 (Bruenke, et al. 2005, McCall, et al. 1999)。治疗性抗体的两个臂能够以多种格式作为单链串联克隆, 如串联 scFv 分子和类似的串联双特性抗体 (Chames and Baty 2009, Holliger P, 1993)。来自不同抗体的 Fab 片段也能够化学结合以形成双特异性 Fab (Chames and Baty 2009)。

[0427] 相反, 存在许多这样的情况, 其中期望增强 MUC1*- 阳性细胞的生长。例如, 多能干

细胞和一些祖细胞表达 MUC1*。二价 MUC1*- 抗体使在原始细胞上的 MUC1* 受体二聚化并且增强细胞生长,同时维持细胞处于多能性状态。二价抗 -MUC1* 抗体可以外源性地加入或从遗传学上加入到该细胞中。例如,编码二价抗 -MUC1* 抗体的基因加入到原始细胞中,甚至在卵和精子融合完成之前的时间加入到原始细胞中。按照这种方式,所得的干细胞及其子代会产生和分泌刺激其无限增殖的配体。可替换地,编码抗体的质粒转染至原始细胞中以通过活化 MUC1* 受体来维持其多能性或拯救已经进入分化过程的干细胞。

[0428] 类似地,通过将编码 MUC1* 的基因引入而在细胞中诱导多能性,这可以单独引入或与其他基因结合引入,所述其他基因包括增强通过 MUC1* 的信号传输的那些基因如编码 MUC1 裂解酶的基因像 MMP-14 和 TACE 或编码 NM23 这种 MUC1* 的天然配体的基因。

[0429] 将二价 MUC1* 抗体和抗体衍生物给予遭受化疗作用和患有其中期望增强造血干细胞和前体细胞增殖的其它病症的患者。在这些情况下,患者可以全身性给药或经由局部注射给药。各种形式的干细胞移植疗法会受益于原位注射 MUC1*- 刺激抗体以在分化开始之前建立移植细胞群的活力。

[0430] 在本发明还有的另一个方面,存在期望控制 MUC1* 表达和生长刺激信号传输的抗 - 细胞凋亡性质的许多情况。一种这样的实例就是当支持细胞存活的制剂会延迟病症的灾害性后果时的脓毒症的情况。采用二价 MUC1* 抗体或抗体衍生物的短暂的全身治疗会增强细胞存活并在如此进行中控制威胁生命的症状直至合适的抗生素或其它治愈性治疗能够被给予(或施加)或有时间发挥疗效。类似地,细菌的有毒菌株破坏肉体区域并导致大量细胞由于毒性效应而死亡。这里还给予 MUC1*- 刺激抗体会使得细胞更耐受细胞死亡并为看护者提供更多的时间以控制感染。因此,MUC1*- 刺激抗体可以局部给药或全身性给药。

[0431] 其它情形自身适合于 MUC1*- 介导的生长刺激。例如,经由用于制造转基因动物的方法能够产生自发产生肿瘤或产生生长更快的肿瘤的动物,在这些情况下,会产生这些动物使得其细胞会制造和分泌 MUC1* 刺激抗体。在这种情况下,MUC1*- 刺激抗体的基因位于组织特异性启动子的下游。例如,为了产生自发产生乳腺肿瘤的小鼠,MUC1* 抗体配体的基因会被置于乳房特异性蛋白的启动子的下游。将插入到组织特异性启动子下游的 MUC1* 抗体的基因注射到原核中或类似地在正在卵和精子完全融合之前注射以产生转基因动物,例如,小鼠模型,其自发形成肿瘤或增强肿瘤形成。抗体基因可以独立注射或结合增强 MUC1* 分裂或信号传输的其它基因,包括但不限于 MMP-14、TACE、NM23 等注射。

[0432] 在另一个方面,编码 MUC1* 抗体的质粒外源性加入或转染至抗体产生杂交瘤中以便经由 MUC1* 刺激通过提高细胞生长率和赋予细胞对细胞死亡的耐受性而提高抗体产生。在本发明的这方面,抗体产生细胞的生长被增强而没有污染作为期望抗体的产物。抗体产生细胞典型地生长于包含血清减少的培养基中,因为血清组分自身包含许多抗体。在细胞培养基中降低血清的量使继续污染减到最小而且还降低了细胞生长和期望抗体的总产率。加入外源性抗 -MUC1* 或转染编码抗 -MUC1* 的质粒提高了细胞生长和存活,同时单个已知抗体能够选择性地从作为期望抗体的产物中纯化出来。

[0433] 具有单克隆抗体的序列也允许制备其中一部分衍生于抗体而另一部分可以衍生于另一蛋白,如毒素、细胞因子像 IL-2 等或蛋白像能够作为标记的 GFP(绿荧光蛋白)的融合蛋白。本发明的抗体和抗体变体能够生化融合至或被遗传设计以融合至标记、标签、毒素、放射性物质、靶向基序、前导序列肽、有毒物质、蛋白或肽。类似地,非天然氨基酸能够引

入到重组抗体或抗体衍生物中,其中所述非天然氨基酸可以有助于偶联(结合),可以具有信号传输能力,可以对重组蛋白赋予蛋白酶敏感性或不敏感性,等等。

[0434] 本发明也提供了本文所述的一些或所有抗-MUC1*抗体和抗体变体的人源化或部分人源化作用。克隆单克隆抗体并测定其序列,尤其是轻链和重链可变区的序列,能够产生人源化和部分人源化(嵌合的)抗体。正如本领域已知的,人源化和嵌合抗体的特征在于副作用很少并且效能较高,因为人源化抗体能够更好地避免人免疫系统的检测(Lonberg 2005)。

[0435] 正如本领域技术人员所熟知的,用于产生人源化抗体的常用方法涉及在非识别区域如框架区(FWR)中用非-人序列交换人序列,如描述于 Muzard, et al. 2009 中。类似地,用识别区像非人单克隆抗体的互补性决定区(CDR)交换人抗体的 CDR(Carter P, et al. Humanization of an anti-p185^{HER2} antibody for human cancer therapy Proc. Natl Acad. Sci 89:4285-4289)。人框架区如列于 SEQ ID NOS:345-360 中的那些,都是在本文公开的所述单克隆序列中能够交换小鼠 FWR 的人框架区。对于人抗体序列的数据库研究也用于识别与来自非人源的期望单克隆抗体同源的人抗体。例如,SEQ ID NOS:362-367 的氨基酸序列是来自高度同源 MIN-C2 的人抗体的框架区(FWR)。这些序列或那些序列能够连同 MIN-C2 的 CDR(SEQ ID NOS:331、334、374、340、342 和 344)一起使用。

[0436] 在另一个实例中,如 SEQ ID NOS:368-373 所示的氨基酸序列是源自高度同源 MIN-E6 的人抗体的框架区(FWR)。这些序列能够与 MIN-E6 的 CDR(SEQ ID NOS:332、334、338、339、341 和 343)结合使用。编码这些氨基酸序列的核酸可以用于遗传设计这种嵌合的、部分人源化的抗体和抗体变体。

[0437] 为了用所选的人框架区取代鼠框架区用于制备嵌合的抗体构建体,采用合成 DNA 和通过重叠 PCR 产生的 DNA 的组合。为了构建人源化的 MIN-C2,编码 SEQ ID NOS:362、363 和 364 的氨基酸序列的人框架区核苷酸序列用于分别取代含 SEQ ID NOS:159、185 和 211 的鼠重链框架区。另外,编码 SEQ ID NOS:365、366 和 367 的氨基酸序列的核苷酸序列用于分别取代含 SEQ ID NOS:98、119 和 139 的 MIN-C2 轻链框架区。为了构建人源化的 MIN-E6,编码 SEQ ID NOS:368、369 和 370 的氨基酸序列的人框架区核苷酸序列用于分别取代含有 SEQ ID NOS:160、186 和 212 的重链框架区。另外,编码 SEQ ID NOS:371、372 和 373 的氨基酸序列的核苷酸序列用于分别取代含有 SEQ ID NOS:99、120 和 140 的 MIN-E6 轻链框架区。许多设计的构建体,包括但不限于 scFab、重组 Fab、双特异性重组抗体和 scFv,都采用这些方法产生。

[0438] 本文所公开的抗-MUC1*抗体和抗体变体能够按照这种方式进行人源化。按照人源化方法,抗体亲和性能够通过许多方法包括通过使用噬菌体展示法而得以改善。在人源化抗体和抗体变体之后,一些会失去亲和性并需要“亲和力成熟”的过程。一种方法涉及通过诱发突变接着选择对于其同源抗原显示出增强的亲和性的那些而完成的分子演化(Razai, et al. 2005)。可替换地,人源化的抗体或抗体片段能够从重组库中分离出来(Nahary and Benhar, 2009, Rothe C, et al.)。获得全人源化抗体的另一种方法是对设计用于产生人抗体的转基因小鼠进行免疫化(Jakobovitz, et al. 2007, Lonberg, 2005)。本发明设想了一些或所有这些方法连同识别 MUC1*的抗体区的序列(CDR)以产生体外以及体内结合至 PSMGFR 序列(SEQ ID NO:1)的抗体的用途以及治疗用途。

[0439] Razai 等人报道了在亲和力成熟也称为分子演化之后,总共 60 个 CDR 残基中的 5 个发生突变,这对应于约 8% 的 CDR 诱变率。这意味着在亲和力成熟之后约 92% 的 CDR 区仍保持未变化。其他报道了在亲和力成熟之后类似的百分数变化 (Juárez-González, et al 2005 ;and Finlay, et al (2009))。

[0440] 本文中公开的任何新抗体和抗体变体的产生能够在来自不同生物体的宽泛的各种细胞中实施,包括但不限于采用细菌载体的细菌,如大肠杆菌 (Zheng, et al. 2009),采用酵母载体的酵母细胞如毕赤酵母 (*Pichia pastoris*) (Schoonooghe, et al. 2009),采用昆虫载体的昆虫细胞,如 S2 细胞 (Johannson, et al.),采用哺乳动物载体的哺乳动物细胞,如中国仓鼠卵巢细胞 (CHO) (Majors, et al. 2009) 等。可用于抗体合成的载体和细胞很多且对于本领域技术人员是众所周知的。

[0441] 在另一个实施方式中,本发明的抗体和抗体变体通过宿主动物产生。有人能够制造出转基因动物,例如,能够制造出预定抗体并将其分泌于其奶汁中 (Zhang, et al. 2009) 或其它体液中。采用蛋白质工程方法来培育新型和有用的抗体和抗体衍生物的其他情形采用本文中公开的单克隆抗体的序列都是可能的。

[0442] 本发明并不限于本文中描述的具体实施方式的范围。实际上,除了本文中所述的那些之外本发明的各种修改对于本领域技术人员来说根据前述描述和附图会变得显而易见。这种修改旨在落在所附权利要求的范围内。以下实施例通过举例说明本发明的方式而非任何限制性的方式提供。

[0443] 实施例

[0444] 实施例 1- 抗 -MUC1 * 单克隆抗体的产生

[0445] 单克隆抗体对于 MUC1* 肽采用标准杂交瘤产生和随后的筛选而产生,这对于本领域技术人员而言是熟知的。MUC1* 肽 (GTINVHDTVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVDVPFSAQSGA, SEQ ID NO :1) 或包含单个氨基酸取代的肽变体 (GTINVHDTVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVDVPFSAQSGA, SEQ ID NO :2) 采用在羧基末端允许结合于 KLH 的另外的半胱氨酸残基合成。结合的肽用于对小鼠进行免疫。对于来自包含融合细胞的孔中的上清液进行筛选以用于通过 ELISA 识别 MUC1* 肽。其中,几个克隆基于其在 ELISA 结合分析中对其识别 MUC1* 肽的能力的高滴度而选择。来自六个 (6 个) 杂交瘤克隆的上清液的这种结合结果示出在图 1 中。随后通过 FACS (荧光活化细胞分选) 测试这些克隆结合于完整细胞上的 MUC1* 的能力 (图 2 和 3)。将这些中的最佳结果维持为杂交瘤并进行测序。两个克隆, MIN-C2 和 MIN-E6, 基于其结合于表达乳腺癌细胞系 (ZR-75-1) 的 MUC1 和用 MUC1* 编码质粒转染的 HCT-116 结肠癌细胞的细胞表面上的 MUC1* 而尤其优选 (图 2 和 3)。这种杂交瘤产生的过程重复多于一次,产生几个单克隆抗体,选择性结合于 MUC1* 的胞外域的 IgG 和 IgM, 也称为基本上由 PSMGFR 序列、(GTINVHDTVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVDVPF PFSAQSGA, SEQ ID NO :1) 构成的 MGFR。所选的单克隆抗 -MUC1* 抗体的可变区的序列示出于图 11-14 中。

[0446] 实施例 2- 抗 -MUC1 * 单克隆抗体结合于细胞表面上的 MUC1 * 的分析

[0447] 在细胞表面上识别 MUC1*, 通过采用 FACS 的细胞表面染色进行分析。对于 MIN-C2 抗体,使 50 μ L 的 10 μ g/ml 的纯化抗体溶液在 4℃ 下单独结合于用空载体转染的 MUC1- 阴性 HCT116 细胞 (HCT116-VEC8) 或用 MUC1* 表达载体转染的 MUC1- 阴性 HCT116 细胞 (HCT-MUC1*-10) 和 MUC1 阳性 ZR-75-1 细胞 30min。将细胞冲洗 2 次,并在 4℃ 下用 10 μ g/

ml 抗 - 小鼠 -PE 处理 30min。将细胞冲洗两次,在 PBS 中的 2% 甲醛中进行固定,并采用 BD FACS Cantoll 流式细胞计数器进行分析(图 2)。对于 MIN-E6 抗体也按照类似的过程实施,仅有的差异是采用来自 MIN-E6 杂交瘤的 50 μ L 未稀释上清液代替纯化抗体(图 3)。

[0448] 实施例 3- 抗 -MUC1 * 单克隆抗体(二价)MIN-C2 和 MIN-E6 诱导表达乳腺癌细胞系的 MUC1 的增殖

[0449] 为了测定抗 -MUC1* 单克隆抗体的能力,使用了表达乳腺癌细胞系 T47D 的 MUC1。在含 10% 血清的培养基中对 96 孔板中的每个孔平板接种 7,500 个细胞。第二天将三个孔中的细胞进行胰蛋白酶化,再悬浮于培养基中并采用血细胞计数器计数以获得第 0 天的数。将在细胞中的培养基改变成含 3% 的 FBS 的培养基并以各种浓度加入抗 -MUC1* 抗体。48h 之后改变培养基,接着第二次加入抗体。在另一个 48h 之后,计数细胞并估计细胞生长的刺激(图 4 和 5)。

[0450] 实施例 4-Fab 片段产生和聚乙二醇化

[0451] 为了制备 MUC1* 抗体的单价 Fab 片段,采用了木瓜蛋白酶消化方法(Pierce)。将 MIN-C2 和 MIN-E6 抗体有效地采用木瓜蛋白酶消化并通过蛋白 A-琼脂糖亲和色谱纯化(图 6)。

[0452] 这些 Fab 片段连同其母体 mAb 在竞争 ELISA 分析中测试以确认 Fab 片段能够结合于其抗原, MUC1* 肽。如图 7 中所示,所产生的 Fab 片段有效地与其母体 mAb 竞争。Fab 也采用 TMS(PEG) 试剂按照制造商的规程(Pierce)进行聚乙二醇化。聚乙二醇化的 Fab 在细胞生长抑制分析中相对于未聚乙二醇化的 Fab 而起作用。

[0453] 实施例 5- 单价 MIN-C2 和 MIN-E6 Fab 片段对于抑制过表达 MUC1 * 的细胞增殖效果测试

[0454] 将表达乳腺癌细胞系 T47D 的 MUC1* 平板接种于在完全培养基(含 10% FBS 的 RPMI)中的 96 孔板(5,000 个细胞/孔)中并允许结合过夜。第二天,培养基变化成含 3% FBS 的培养基。将三个孔中的细胞在胰蛋白酶化和再悬浮之后采用血细胞计数器计数以获得第 0 天的数。接着,将 MIN-C2 或 MIN-E6 Fab 蛋白按照各种浓度加入到各个板中。在 48h 之后,置换掉培养基并第二次加入 Fab 蛋白。在另外 48h 之后对所有孔中的细胞进行计数。相对于未含 Fab 蛋白的细胞生长来计算细胞生长的抑制作用。在 MIN-E6 的情况下,对该蛋白的聚乙二醇化形式也进行测试(图 8、图 9)并且与未聚乙二醇化的 Fab 相比显示出功能。

[0455] 实施例 6- 采用多肽接头构建和表达作为单链 Fv 片段的 MUC1 * 结合多肽

[0456] 对 MIN-C2 的 scFv 片段(识别 MUC1 膜近端胞外区的从氨基酸 1110 至 1155 的 45 个氨基酸的单克隆抗体:PSMGFR)进行设计,将其构建和表达于大肠杆菌中。构建体采用载体 pET21b(Novagen)进行设计而无任何分泌信号,所述载体 pET21b 产生具有羧基端标记的含 6 个组氨酸残基的蛋白。MIN-C2 和 MIN-E6 scFv 的构建体的设计示出在图 10A 和图 15 和图 16 中。羧基端组氨酸标记允许 scFv 蛋白经由 Ni-NTA 亲和色谱进行纯化(图 17)。

[0457] 为了对单克隆抗体测序,产生单克隆抗体的杂交瘤细胞按照教导的生长于含 G418 的 RPMI 培养基中。随后,采用 Trizol 试剂制备总 RNA,采用 SuperScript III 第一链 cDNA 合成试剂盒(Invitrogen, CA)产生其第一链 cDNA。为了克隆重链和轻链的可变区,根据文献使用简并引物(Wang et al., 2000)。对于重链克隆,使用与 SEQ ID NO:6 或 SEQ ID

NO:7(正向)一起的 SEQ ID NOS:3-5(反向)而设立 PCR。对于 κ 链,使用与 SEQ ID NO:9(正向)一起的 SEQ ID NO:8(反向)。所有正向和反应 PCR 引物含有对于重链的 EcoRI 和 HindIII 限制位点和对于下游克隆目的的 κ 链的 SacI 和 SalI 位点。PCR 条件如下:94°C 1min,45°C 1min,72°C 2min 进行 30 个循环,以及 72°C 进行 10min。随后,将 PCR 产物在 1%琼脂糖凝胶上运行并检测重链和轻链的~500bp 大小的显著的 PCR 条带。

[0458] 产物由琼脂糖凝胶纯化并采用对应酶进行限制酶切消化,随后克隆到 pET21b 细菌表达载体中用于测序和简单的细菌表达以证实其全长表达。

[0459] 对质粒 DNA 进行测序。对于优选的单克隆抗体 MIN-C2 的可变区(CDR:互补性决定区)的 DNA 和氨基酸序列被提供在可变重链 VH 的 SEQ ID NOS:10 和 11 中和可变轻链或 κ 链 VL 的 SEQ ID NOS:12 和 13 中。MIN-C2 的重链和轻链的恒定区的 DNA 和氨基酸序列也被进行测定并显示为 SEQ ID NOS:49 和 50。具有较高稳定性和结合亲和性的重组抗体片段通过将这些恒定区包含到设计中而产生。重组 Fab 由重(VH)和轻(VL)链的可变区加上恒定区(CH1 和 CL)组成。

[0460] 对于另一个优选的单克隆抗体 MIN-E6 的 DNA 和氨基酸序列被类似地测定并提供于重链的 SEQ ID NOS:19-22 和轻链或 κ 链的 SEQ ID NOS:23-24 中。其它单克隆抗-MUC1* 抗体的序列示出在图 11-14 中。例如,对于 IgG 重链可变区的氨基酸序列显示于 SEQ ID NOS:59-68 中;而轻链可变区显示于 SEQ ID NOS:51-58 中。对于 IgM 重链可变区的氨基酸序列显示于 SEQ ID NOS:76-81 和 SEQ ID NO:84 中;而轻链可变区显示于 SEQ ID NOS:69-75 中。

[0461] 为了产生基本上由单克隆抗体的可变区组成的单链抗体片段(scFv),将具有 15 个氨基酸(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)₃ 的接头序列(SEQ ID NO:14)采用标准 PCR 而引入到重可变序列与 κ 可变序列之间。产生 MIN-C2 和 MIN-E6 的 scFv。产生最终的重-接头- κ 构建体的 MIN-C2 scFv 的序列显示为(SEQ ID NOS:15 和 17)。还产生具有羧基端半胱氨酸的 MIN-C2 scFv 变体:MIN-C2 scFv-Cys(SEQ ID NOS:16 和 18)。

[0462] 类似地产生单克隆抗体 MIN-E6 和 scFv-Cys 变体的单链抗体片段(scFv)形式。所得的 MIN-E6 scFv 和 MIN-E6 scFv-Cys 的 DNA 和氨基酸序列显示为 SEQ ID NO:25 和 27 以及 SEQ ID NOS:26 和 28(Cys)。包含通过接头连接的重链和轻链可变区序列的组分的 DNA 采用限制性酶消化,并克隆于 pET-21b 细菌表达载体中并用于转化细菌培养物。

[0463] 接着,细菌培养物通过加入 IPTG(异丙基硫代半乳糖苷)至 1mM 的浓度并允许诱导进行 8h 而诱导。测试表明,所有的 scFv 蛋白都定位于包含体内。MIN-C2、MIN-E6-7 的 scFv 蛋白通过采用 8M 脲溶解大肠杆菌包含体部分接着根据标准方法实施 Ni-NTA 柱色谱而进行纯化。洗脱蛋白的 SDS-PAGE 分析显示出具有约 28kDa 预期尺寸的单物种(约 95% 纯度)。洗脱蛋白的浓度通过在 280nm 下测定吸光度而测定。蛋白采用结合缓冲液(0.02 M Tris.HCl pH 8.0,0.5M NaCl,8M 脲,5mM 咪唑)稀释至 150ug/ml。向蛋白中加入 GSH 和 GSSG 分别至 5mM 和 0.5mM 的最终浓度并在 4°C 下搅拌 16h。洗脱的蛋白随后进行重折叠过程。通过将蛋白转移到透析膜中并对 0.4M 含 L-精氨酸的缓冲液(0.05 M Tris.HCl pH8.0,0.4 M L-精氨酸)透析而完成重折叠。最终的透析在 50mM pH 8.0 和 5%甘油中完成。蛋白从透析膜中移出并旋转(spin down)以除去沉淀物并采用具有 10,000MW 截止膜(Amicon Ultra, Millipore)离心过滤而浓缩。部分蛋白进一步通过亲和纯化柱而进行纯

化。对 MIN-C2 的重组 scFv 进行表达、纯化（图 17）和重折叠。图 18(A) 显示了，在 ELISA 中，MIN-C2 scFv 特异性结合于 MUC1* 胞外域肽（PSMGFR）。在重折叠之后，将一些 MIN-C2 scFv 进行靶肽亲和纯化；在非变性缓冲液中，scFv 流过 PSMGFR 肽柱。洗脱的 MIN-C2 scFv 显示出特异性活性（图 18B）。

[0464] 实施例 7-scFv 结合于靶 MUC1 * 肽及其与母体 MIN-C2 抗体竞争的能力

[0465] MUC1* 肽通过过夜培养结合于 96 孔 ELISA 板的孔中。接着采用超级阻断剂（superblock）（Pierce）也通过过夜培养进行阻断。接着，移出超级阻断剂，孔用含 3% FBS 的 DMEM 培养基阻断 30min。按照各种浓度采用最高浓度为 50 μ g/ml 的 8 个系列稀释液加入 scFv 蛋白。为了测定 scFv 蛋白非特异性结合，将该蛋白加入到与不含结合 MUC1* 肽的另一组孔相同的稀释液中。继续培养 1h。接着，孔用 0.3ml PBST（磷酸盐缓冲的含 0.02% 吐温 20 的盐水）冲洗 3 次。接着加入在通过 100 倍稀释含 3% FBS 的 DMEM 而制备的培养基中按照 1 : 40,000 稀释的兔抗 -His 抗体（AbCam）。这允许培养 1h 之后接着用 0.3ml PBST 冲洗 3 次。接着向孔中加入 0.1ml 的底物四甲基联苯胺并在黑暗中允许显色 15min，接着加入 0.1ml 的 2NHC1。这些实验证实，重组 scFv 有效地与完整母体抗体对于结合于 PSMGFR（MUC1* 胞外域）肽进行竞争。

[0466] 实施例 8-MIN-C2 scFv 细胞表面结合于表达乳腺癌细胞的 MUC1

[0467] 乳腺癌细胞系 ZR-75-1 用于测试 MIN-C2 scFv 识别细胞表面上 MUC1* 的能力。细胞采用 1.5 μ g/ml scFv 原料的 1 : 2 或 1 : 10 稀释液或无任何 scFv 蛋白作为对照在 4℃ 下培养 30min。在两次冲洗之后采用结合于以 1 : 200、1 : 50 或 1 : 10 稀释的 Alexa 488（Qiagen）的第二抗体抗 -五 -His 来培养细胞以检测 scFv 上的 6X 组氨酸标记。流式细胞计数分析表现出指示特异性结合的一组细胞的浓度依赖性变化，这在无 MIN-C2 scFv 存在时是观察不到的（图 19）。

[0468] 实施例 9- 测试 MIN-C2 scFv 蛋白对于过表达 MUC1 * 的癌细胞增殖的影响

[0469] 因为 MUC1* 受体当其通过其活化配体发生二聚时刺激细胞生长，所以单体抗体和抗体片段预期抑制 MUC1*- 阳性细胞的生长。表达乳腺癌细胞系 ZR-75-1 (aka 1500) 的 MUC1* 在完全培养基（含 10% FBS 的 RPMI）中平板接种于 96 孔板（10,000 个细胞 / 孔）中并允许结合过夜。第二天，培养基变成含 3% FBS 的培养基。作为对照的另一个细胞系 HCT116，并不表达 MUC1* 的衍生结肠癌也平板接种（2,000 个细胞 / 孔）于完全培养基（含 10% FBS 的 DMEM）中，允许结合过夜并将培养基变化成含 3% FBS 的培养基。对于每一细胞系，将在三个孔中的细胞在胰蛋白酶化和再悬浮之后采用血细胞计数器计数以获得第 0 天的数。接着，将 MIN-C2 scFv 抗体变体按照各种浓度加入。在 48h 之后，置换培养基并且第二次加入 scFv 蛋白。在另外的 48h 之后对所有孔中的细胞都进行计数。相对于不含 scFv 蛋白的细胞生长来计算细胞生长的抑制。据观察，尽管 scFv 蛋白抑制表达 ZR-75-1 细胞的 MUC1* 的生长，但是它们对并不表达 MUC1* 的对照细胞系 HCT 116 并不具有这种抑制效应（图 20）。

[0470] 实施例 10- 重组 Fab 抗体的构建和表达

[0471] 也产生重组 Fab。在一些情况下，Fab 相对于 scFv 设计是优选的。相比于 scFv，重组 Fab 在血清中具有较长的半衰期，并且其结合亲和性通常可与整个母体抗体相比。在哺乳动物系统中的表达经由提高适当折叠的蛋白数量而提供了增强的活性。由哺乳动物细

胞产生的抗体变体以大规模产生。为了产生哺乳动物表达的重组抗体,可变区加上恒定区克隆自产生单克隆抗体的杂交瘤细胞。重组的 Fab 采用许多抗体设计而产生。它们基本上由 VH, VL, CH 和 CL 区构成。在一些情况下,接头用于将重链连接至轻链。在其它情况下,重链和轻链承载于分开的载体上并表达于其中它们自我结合以形成功能 Fab 的相同细胞中。制备两种设计的 Fab。

[0472] 产生单克隆 MUC1* 抗体的杂交瘤细胞 (MIN-C2 和 MIN-E6 克隆) 在含 G418 的 RPMI 培养基中根据标准实践生长。随后,总 RNA 采用 Trizol 试剂制备,并且采用 SuperScript III 第一链 cDNA 合成试剂盒 (Invitrogen, CA) 产生第一链 cDNA。为了克隆包含其自己分泌信号序列的重链和轻链,根据文献采用了简并 PCR 引物 (Morrison, 2002; Kettleborough, 1993)。对于重链克隆,采用 PCR 与 37 (反向) 一起的 SEQ ID NOS :33、34、35 或 36 (正向) 而建立。对于 κ 链,采用与 44 (反向) 一起的 SEQ ID NOS :38、39、40、41、42 或 43 (正向)。所有正向和反向 PCR 引物分别出于下游克隆目的而包含 EcoRI 和 XhoI 限制位点。所用的 PCR 条件如下:94°C 60s, 55°C 60s, 72°C 60s 进行 30 个循环,以及 72°C 进行 10min。然后,使 PCR 产物在 1% 琼脂糖凝胶上运行以检测那个引物产生了所期望产物。图 21 (A) 示出了,当使用 SEQ ID NOS :34 和 37 的引物时产生了正确的 MIN-C2 重链 (显著的 PCR 条带~800bp)。适当的 MIN-C2 轻链采用 SEQ ID NOS :38 和 44 的引物而产生。

[0473] 由琼脂糖凝胶纯化产物并采用对应酶进行限制酶切消化,然后克隆到 pET21b 细菌表达载体中用于进行测序和简单细菌表达以证实其全长表达。对质粒 DNA 进行测序并且被发现同一于我们产生的 MIN-C2 scFv 变体,证实了即使实施不同引物 and 不同酶消化,所得的变体都含有来自母体单克隆抗体的相同可变区。提供了对于重组 MIN-C2 Fab 的重 (SEQ ID NOS :45 和 47) 和轻 (SEQ ID NOS :46 和 48) 链序列。

[0474] 对各个 Fab 构建体在细菌中的表达进行了测试。将包含 pET21b- 重链或轻链的 BL21 转化体接种到含羧苄青霉素 (carbenicillin) (100 μ g/ml) 的 5ml LB 培养基中并且在 37°C 下培养过夜。然后,采用过夜细菌培养物 (2.5mL) 接种含羧苄青霉素 (100 μ g/ml) 的 5ml LB 培养基并进一步在 30°C 下培养直至其 OD_{600nm} 达到 0.5。将其余培养物旋转并冷冻。向 50ml 培养物中加入 IPTG 至最终浓度为 1mM。将培养物进一步培养 5h 而随后被制粒。然后,将细菌颗粒 (在 IPTG 诱导之前和之后) 关于 SDS-PAGE 和蛋白质印迹进行分析。产生了对应于重链或轻链插入物的显著的~25KDa 带,表明那些重链和轻链适当地表达 (图 21 (B))。

[0475] 按照以上所述产生的重组 Fab 基本上发挥了与由完整母体抗体发生酶裂解的 Fab 相同的功能。

[0476] 对于哺乳动物重组蛋白表达,那些重链和轻链插入物采用 TOPO 克隆试剂盒 (Invitrogen, CA) 克隆至哺乳动物表达载体, pOptiVec 和 pcDNA3.3 中。

[0477] 实施例 11- 重组抗-MUC1 * 单链 Fab (scFab) 的产生

[0478] 为了进一步提高重折叠的效率而最终提高抗体变体的特异性活性,产生了单链 Fab (scFab)。对应于抗-MUC1* 抗体 MIN-C2 和 MIN-E6 的重组单链 Fab 构建体采用图 10B 和图 22 中所示的设计产生。在 N- 端开始, scFab 构建体,由轻链 (VL) 的可变区、轻链 (CL) 的恒定区、34 个氨基酸的柔性接头、重链 (VH) 的可变区和重链恒定区的 CH1 部分组成。重链和轻链通过具有以下序列:SGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSG (SEQ ID NO :361) 的

柔性接头连接。轻链 (VL+CL) 和重链片段 (VH+CH1), 通过采用从使用特异性引物的特异性杂交瘤克隆分离的 mRNA 实施逆转录 PCR 而获得。

[0479] 在轻链、重链片段和接头正确的组装之后, 将 DNA 框架内克隆到哺乳动物表达载体 (psecTag, Invitrogen, Carlsbad CA) 中。这导致 N- 端 Ig-k 前导序列和 C- 端 myc 和有助于纯化的多组氨酸标记的框架内添加。由该构建体, 包括 Ig-k 前导序列和纯化标记的 DNA 片段经由 PCR 和通过采用合适限制位点亚克隆到允许高拷贝复制质粒 DNA 和使用高表达 CMV 启动子的另一个表达载体 pCEP4 中。由此产生的构建体用于哺乳动物细胞中的短暂表达。为此目的, 使用适用于在悬浮培养物 (Invitrogen, Carlsbad CA) 中生长的人胚胎肾细胞 (HEK-293) 并且分泌的 Fab 采用抗 myc 标记亲和色谱进行纯化。图 23 示出了采用 MIN-C2 序列的这种构建体的完整组装。

[0480] 实施例 12- 人源化或嵌合的 (框架区是人的而 CDR 不是人的) 抗 -MUC1 * 抗体的产生

[0481] 本发明的抗 -MUC1* 单克隆抗体可以是人源化的单克隆抗体或人单克隆抗体。当少部分鼠抗体嫁接到人免疫球蛋白分子从而产生其中免疫球蛋白分子中仅仅 Fc 部分为人的嵌合抗体或其中免疫球蛋白中仅仅互补性决定区 (CDR) 为鼠的而 90% 至 95% 的分子为人的的人源化抗体时全部抗原鼠 mAb 变成人友好的。在一个方面, 全人单克隆抗体可以通过采用传统方法如 HuMAb-Mouse (GenPharm-Medarex) 或 XenoMouse (Abgenix, Inc.) 技术产生于转基因小鼠中。人源化抗体包括这样的人免疫球蛋白, 其中来自接受者的 CDR 的残基被来自具有有所期望特异性、亲和性和生物学功能的非人物种如小鼠、大鼠或兔的 CDR 的残基取代。

[0482] 人抗体也能够采用诸如噬菌体展示库 (Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 1991, 227 :381; Marks et al., J. Mol. Biol. 1991, 222 :581) 的技术而产生。用于人源化非人抗体的方法也是众所周知的。人源化能够按照如公开于 Jones et al., Nature, 1986, 321 : 522 ; Riechmann et al., Nature, 1988, 332 :323 ; 和 Verhoeyen et al., Science, 1988, 239 : 1534 中的 Winter 等人的方法通过用啮齿动物的 CDR 序列或 CDR 取代人抗体的对应序列而进行实施。这种人源化抗体就是嵌合抗体 (美国专利号 4, 816, 567)。典型地, 人源化抗体是其中 CDR 残基被来自啮齿动物抗体中类似位点的残基取代的抗体。

[0483] 源自非人物种的治疗性抗体可能在一些情况下当注射到人中时引起免疫响应, 由此限制其功用。因此用于在人中治疗应用的抗体的人源化或部分人源化是优选的。还存在许多方法用于产生人源化或部分人源化的抗体和抗体变体。本发明涉及任何这些适合于对本发明的组合物人源化的方法的用途。在一种方法中, 具有人抗体位点的小鼠用于产生全人源化抗体 (Jakobovits et al.)。在另一种方法中, 来自人的 B 细胞的 DNA 选择用于结合至所选择的靶, 随后重新插入到全抗体的范围中。

[0484] 在常见的方法中, 产生于非人宿主中的抗体的框架区与人框架区进行交换, 保留原始的 CDR 序列。这些被称为嵌合抗体。在这种方法中仅仅 6 个互补性决定区 (CDR) 每个形成鼠抗体的重链和轻链的三个被保留, 该框架区的序列取代紧密相关的人抗体的那些 (描述于 Muzard et al., 2009 中的方法)。首先, 实施同源性研究以独立地相对于登记于蛋白质数据库中的人抗体序列的清单比对抗 -MUC1* 抗体 (MIN-C2 或 MIN-E6) 的 VH 和 VL 氨基酸序列。在最佳匹配抗 -MUC1*VH 和 VL 的衍生于不同人抗体的可变区内序列中, 选择那种特殊的

抗体序列,其对于抗-MUC1*VH和VL序列具有最高结合的同源性。这是必需的,以便保持发生在天然抗体中的域间接触。可选地,当仅仅在框架区内进行计算时在65%~70%范围内的序列同一性是优选的。采用化学合成DNA和PCR的组合,构建成人源化的抗-MUC1*scFv,其中框架区序列交换了人抗体的那些。将所得的DNA片段插入到表达载体中并对表达和对重折叠后的结合亲和性进行了测试。

[0485] 亲和性通过测试从相同的人抗体至抗-MUC1*scFv的人源化VL和VH序列加入恒定区(CL和CH1)序列而改进亲和性。所得的嵌合重链和轻链通过34个氨基酸柔性接头SGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGS EGGSGGGSG(SEQ ID NO:361)连接以产生单链人源化抗-MUC1*scFab。将组装的DNA分子在N-端框架内加入IG-k信号序列和在C-端框架内加入myc和多组氨酸标记之后克隆到高拷贝复制体和高表达哺乳动物表达载体pCEP4(Invitrogen, Carlsbad CA)中。由此产生的构建体用于在哺乳动物细胞,如已适合于在悬浮培养物(Invitrogen, Carlsbad CA)中生长的人胚胎肾细胞(HEK-293)中表达。然后将分泌的Fab,例如,采用抗-myc标记亲和色谱进行纯化。

[0486] 为了进一步改善亲和性,将原始非人单克隆抗体或嵌合抗体变体的计算机设计的3D结构与蛋白结构数据库中可获得的人抗体的许多3D结构相比较。然后引入在所述框架区内的另外的变体以制成与人抗体更加密切相似的嵌合变体。

[0487] 亲和性强化也能够通过使用噬菌体展示方法(Finlay et al 2009)完成,这种方法对于本领域技术人员而言是已知的。

[0488] 实施例13-用SEQ ID NO:1产生的兔多克隆抗体和用于刺激多能干细胞生长的单克隆小鼠抗体MIN-C2的比较

[0489] 将兔多克隆抗-MUC1*抗体(由采用SEQ ID NO:1的肽免疫化而产生)与单克隆抗-MUC1*抗体MIN-C2对于在没有bFGF或饲养细胞提取物存在下能够使干细胞生长同时维持其多能性的能力进行比较;这通过使基本上包括PSMGFR序列(SEQ ID NO:1)的MUC1*的胞外域发生二聚而完成。

[0490] 将人胚胎干细胞生长于类基质胶的底物上并在基本干细胞培养基上培养;a)单独;b)采用30%的成纤维细胞调节的培养基加上4ng/ml的bFGF(技术状态);c)采用50ng/ml多克隆抗-MUC1*抗体;或d)采用50ng/ml单克隆抗-MUC1*MIN-C2。基于集落形态学及其对OCT4的连续表达来评价所得细胞的多能性。多能干细胞集落以不连续的平和圆的集落生长,具有平滑的明确限定的边界,同时已经进入分化的那些具有不规则的边界并开始垂直生长。多能干细胞在其核内表达OCT4。已经丧失OCT4表达的细胞已经进入分化过程。使用了被设计以表达GFP(绿色荧光蛋白)离开OCT4启动子的胚胎干细胞,使得多能干细胞,即OCT4-阳性细胞,会发出绿荧光而因此会易于与已经开始分化的那些区别开来。

[0491] 图24示出了生长于基本培养基单独(A)或根据技术方案的状态,即bFGF和来自饲养细胞(B)的调节培养基中的干细胞已经生长成具有不规则边缘和以非圆形图案的集落。另外,荧光照片(右图)表明,接近一半的干细胞已经分化并不再表达OCT4或GFP。C图和D图表明,用多克隆抗-MUC1*或单克隆抗-MUC1*MIN-C2处理的干细胞生长成具有明确限定边界的明显成形的平和圆的集落,其是多能干细胞形态学的标志。对应的荧光图像(右图)表明,实际上每个干细胞保持了通过GFP以及通过延伸、OCT4表达证实的多能性。

多克隆和单克隆 MIN-C2 的效能基本上是相同的。

[0492] 引用的参考文献

[0493] Aboud-Pirak, et al. Inhibition of human tumor growth in nude mice by a conjugate of doxorubicin with monoclonal antibodies to epidermal growth factor receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 May ;86(10) :3778-81.

[0494] Baeuerle PA and Reinhardt C Bispecific T Cell Engaging Antibodies for Cancer Therapy *Cancer Res* 2009 Jun 15 ;69(12) :4941-4.

[0495] Bortoletto, et al. Optimizing anti-CD3 affinity for effective T cell targeting against tumor cells *Eur J Immunol* 2002 Nov 32(11) :3102-7.

[0496] Bruenke J, et al. *Br J Haematol*. Effective lysis of lymphoma cells with a stabilized bispecific single-chain Fv antibody against CD19 and FcγRIII (CD16) 2005 Jul ;130(2) :218-28

[0497] Cao, et al. Construction and characterization of an enhanced GFP-tagged anti-BAFF scFv antibody. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2008 Jun ;79(3) :423-31.

[0498] Chames P and Baty D Bispecific Antibodies for Cancer Therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2009 Mar ;12(2) :276-83.

[0499] Finlay WJ, Cunningham O, Lambert MA, Darmanin-Sheehan A, Liu X, Fennell BJ, Mahon CM, Cummins E, Wade JM, O' Sullivan CM, Tan XY, Piche N, Pittman DD, Paulsen J, Tchistiakova L, Kodangattil S, Gill D, Hufton SE. Affinity maturation of a humanized rat antibody for anti-RAGE therapy: comprehensive mutagenesis reveals a high level of mutational plasticity both inside and outside the complementarity-determining regions. *J Mol Biol*. 2009 May 8 ;388(3) :541-58.

[0500] Holliger P et al. Diabodies: Small bivalent and bispecific antibodies *Proc Natl Acad Sci* 1993 Jul 15 ;90(14) :6444-8.

[0501] Hurwitz E et al. The covalent binding of daunomycin and adriamycin to antibodies, with retention of both drug and antibody activities. *Cancer Res*. 1975 May ;35(5) :1175-81.

[0502] Jakobovits A, et al. From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice. *Nat Biotechnol*. 2007 Oct ;25(10) :1134-43.

[0503] Johansson, et al. Efficient expression of recombinant human monoclonal antibodies in *Drosophila* S2 cells. *J Imm Methods*. 2007 318(1-2) :37-46.

[0504] Juárez-González, et al. Directed Evolution, Phage Display and Combination of Evolved Mutants: A Strategy to Recover the Neutralization Properties of the scFv Version of BCF2 a Neutralizing Monoclonal Antibody Specific to Scorpion Toxin Cn2) *J Mol Biol*. 2005 Mar 11 ;346(5) :1287-97.

[0505] Kettleborough C. A., Saldanha, J., Ansell, K. H. and Bendig, M. M. Optimization of primers for cloning libraries of mouse immunoglobulin genes using the polymerase chain reaction. *Eur. J. Immunol*. 1993. 23 :206-211.

- [0506] Lonberg N Human antibodies from transgenic animals. Nat Biotechnol. 2005 Sep ;23(9) :1117-25.
- [0507] Lu D, et al. Simultaneous Blockade of Both the Epidermal Growth Factor Receptor and the Insulin-like Growth Factor Receptor Signaling Pathways in Cancer Cells with a Fully Human Recombinant Bispecific Antibody. J Biol Chem. 2004 Jan 23 ;279(4) :2856-65.
- [0508] Majors BS, et al. MCl-1 overexpression leads to higher viabilities and increased production of humanized monoclonal antibody in Chinese hamster ovary cells. Biotechnol Prog. 2009 Jul-Aug ;25(4) :1161-8.
- [0509] McCall AM, et al. Mol. Immunol. Isolation and characterization of an anti-CD16 single-chain Fv fragment and construction of an anti-HER2/neu/anti-CD16 bispecific scFv that triggers CD16-dependent tumor cytolysis Mol Immunol. 1999 May ;36(7) :433-45.
- [0510] McCarron, et al. Antibody Conjugates and Therapeutic Strategies Molecular Interventions 2005 5:368-380.
- [0511] Morrison, S. L. Cloning, expression, and modification of antibody V regions. Current Protocols in Immunology. 2002. Unit 2.12. John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- [0512] Muzard J et al. Design and humanization of a murine scFv that blocks human platelet glycoprotein VI in vitro. FEBS J. 2009 Aug ;276(15) :4207-22. Epub 2009 Jun 2.
- [0513] Nahary L, and Benhar I. Methods Mol Biol Design of a human synthetic combinatorial library of single-chain antibodies. 2009 ;525 :61-80, xiv.
- [0514] Razai A, et al. J Mol Biol. Molecular evolution of antibody affinity for sensitive detection of botulinum neurotoxin type A. 2005 Aug 5 ;351(1) :158-69.
- [0515] Robinson MK, et al. Br J Cancer. Targeting ErbB2 and ErbB3 with a bispecific single-chain Fv enhances targeting specificity and induces a therapeutic effect in vitro 2008 Nov 4 ;99(9) :1415-25.
- [0516] Wang, Z. , Raifu, M. , Howard, M. , Smith, L. , Hansen, D. , Goldsby, R. , Ratner, D. Universal PCR amplification of mouse immunoglobulin gene variable regions :The design of degenerate primers and an assessment of the effect of DNA polymerase 3' to 5' exonuclease activity. J. Immuno. Methods. 2000. 233 :167-177.
- [0517] 将本文中引用的所有参考文献以其全文结合于本文中作为参考。
- [0518] *****
- [0519] 本领域技术人员仅仅采用常规实验会意识到或能够确定许多本文中具体描述的本发明具体实施方式的等价物。这种等价物旨在都包括在权利要求的范围内。

[0001]

P42536序列表

<110> 米纳瓦生物技术公司
<120> MUC1*抗体
<130> P42536JHKL
<140> PCT/US2009/059754
<141> 2009-10-6
<150> US61/103,204
<151> 2008-10-6
<160> 374
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 来自氨基酸1110至1155的MUC1的膜近侧胞外域
<400> 1
Gly Thr Ile Asn Val His Asp Val Glu Thr Gln Phe Asn Gln Tyr Lys
1 5 10 15
Thr Glu Ala Ala Ser Arg Tyr Asn Leu Thr Ile Ser Asp Val Ser Val
20 25 30
Ser Asp Val Pro Phe Pro Phe Ser Ala Gln Ser Gly Ala
35 40 45
<210> 2
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 来自氨基酸1110至1155的MUC1的膜近侧胞外域的变体
<400> 2
Gly Thr Ile Asn Val His Asp Val Glu Thr Gln Phe Asn Gln Tyr Lys
1 5 10 15
Thr Glu Ala Ala Ser Pro Tyr Asn Leu Thr Ile Ser Asp Val Ser Val
20 25 30
Ser Asp Val Pro Phe Pro Phe Ser Ala Gln Ser Gly Ala
35 40 45
<210> 3
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> HindIII限制位点
<400> 3
ggaaagctta tagacagatg ggggtgtcgt ttgggc
36
<210> 4

[0002]

P42536序列表

<211>	32	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HindIII限制位点	
<400>	4	
	ggaaagcttc ttgaccaggc atcctagagt ca	32
<210>	5	
<211>	33	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HindIII限制位点	
<400>	5	
	ggaaagctta ggggccagtg gatagactga tgg	33
<210>	6	
<211>	32	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	EcoRI限制位点	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(18)..(18)	
<223>	n is a, c, g, 或 t	
<400>	6	
	cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tc	32
<210>	7	
<211>	35	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	EcoRI限制位点	
<220>		
<221>	misc feature	
<222>	(18)..(18)	
<223>	n is a, c, g, 或 t	
<400>	7	
	cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tcwgg	35
<210>	8	
<211>	30	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	SalI限制位点	
<400>	8	
	ggtgtcgacg gatacagttg gtgcagcatc	30
<210>	9	
<211>	32	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	

[0003]

P42536序列表

<220>		
<223>	SacI限制位点	
<400>	9	
gggagctcga yattgtgmts acmcarwctm ca		32
<210>	10	
<211>	390	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	MIN-C2重链可变区	
<400>	10	
gagggtccagc tggaggagtc agggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc		60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt ggctatgcca tgtcttgggt tcgccagact		120
ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtactta tatctactat		180
ccagacagtg tgaagggcg atlcaccatc ccagagaca atgccaagaa caccctgtac		240
ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagacttggg		300
ggggataatt actacgaata cttcgatgtc tggggcgcag ggaccaacggt caccgtctcc		360
tcgcgcaaaa cgacaccccc atctgtctat		390
<210>	11	
<211>	130	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	MIN-C2重链可变区	
<400>	11	
Glu Val Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
1 5 10 15		
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr		
20 25 30		
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val		
35 40 45		
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val		
50 55 60		
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr		
65 70 75 80		
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys		
85 90 95		
Ala Arg Leu Gly Gly Asp Asn Tyr Tyr Glu Tyr Phe Asp Val Trp Gly		
100 105 110		
Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser		
115 120 125		
Val Tyr		

[0004]

P42536序列表

130

<210> 12
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C2 κ 链可变区

<400> 12
gacattgtga tcacacagtc tacagcttcc ttaggtgtat ctctggggca gagggccacc 60
atctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctgget atagttatat gcactggta 120
caacagagac caggacagcc acccaaacct ctcatctatc ttgcatccaa cctagaatct 180
ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcacct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttcggttc 300
acgttcggag gggggaccaa gctggagata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360

<210> 13
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C2 κ 链可变区

<400> 13

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser
115 120

<210> 14
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 接头

[0005]

P42536序列表

<400> 14	
ggtggaggcg gatcaggtagg aggcggatca ggtggaggcg gatca	45
<210> 15	
<211> 795	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> MIN-C2重链-接头-轻链	
<400> 15	
gaggtcacgc tggaggagtc agggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc	60
tctgtgcag cctctggatt cactttcagt ggctatgcc tgtcttgggt tcgccagact	120
ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtactta tatctactat	180
ccagacagtg tgaaggggagc attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac	240
ctgcaaatga gcagctctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagacttggg	300
ggggataatt actacgaata ctctgatgtc tggggcgag ggaccacggt caccgtctcc	360
tccgcaaaaa cgacaccccc atctgtctat ggtggaggcg gatcaggtagg aggcggatca	420
ggtggaggcg gatcagacat tgtatcaca cagtctacag ctcccttagg tgtatctctg	480
gggcagaggg ccaccatctc atgcagggcc agcaaaagtg tcagtacatc tggctatagt	540
tatatgcaact ggtaccaaca gagaccagga cagccacca aactectcat ctatcttga	600
tccaacctag aatctggggt ccttgcagg ttcagtggca gtgggtctgg gacagacttc	660
accctcaaca tccatcctgt ggaggaggag gatgctgcaa cctattactg tcagcacagt	720
agggagcttc cgttcacgtt cggagggggg accaagctgg agataaaacg ggctgatgct	780
gcaccaactg tatcc	795
<210> 16	
<211> 798	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> MIN-C2重链-接头-轻链-Cys	
<400> 16	
gaggtcacgc tggaggagtc agggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc	60
tctgtgcag cctctggatt cactttcagt ggctatgcc tgtcttgggt tcgccagact	120
ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtactta tatctactat	180
ccagacagtg tgaaggggagc attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac	240
ctgcaaatga gcagctctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagacttggg	300
ggggataatt actacgaata ctctgatgtc tggggcgag ggaccacggt caccgtctcc	360
tccgcaaaaa cgacaccccc atctgtctat ggtggaggcg gatcaggtagg aggcggatca	420
ggtggaggcg gatcagacat tgtatcaca cagtctacag ctcccttagg tgtatctctg	480
gggcagaggg ccaccatctc atgcagggcc agcaaaagtg tcagtacatc tggctatagt	540
tatatgcaact ggtaccaaca gagaccagga cagccacca aactectcat ctatcttga	600
tccaacctag aatctggggt ccttgcagg ttcagtggca gtgggtctgg gacagacttc	660
accctcaaca tccatcctgt ggaggaggag gatgctgcaa cctattactg tcagcacagt	720

[0006]

P42536序列表	
agggagcttc cgttcacgtt cggagggggg accaagctgg agataaaacg ggctgatgct	780
gcaccaactg tatcctgt	798
<210> 17	
<211> 267	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> MIN-C2重链-接头-轻链	
<400> 17	
Glu Val Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	
1 5 10 15	
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr	
20 25 30	
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val	
35 40 45	
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val	
50 55 60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr	
65 70 75 80	
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
Ala Arg Leu Gly Gly Asp Asn Tyr Tyr Glu Tyr Phe Asp Val Trp Gly	
100 105 110	
Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser	
115 120 125	
Val Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly	
130 135 140	
Ser Asp Ile Val Ile Thr Gln Ser Thr Ala Ser Leu Gly Val Ser Leu	
145 150 155 160	
Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr	
165 170 175	
Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro	
180 185 190	
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro	
195 200 205	
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile	
210 215 220	
His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser	
225 230 235 240	

[0007]

P42536序列表

Arg Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250 255

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Val Asp
260 265

<210> 18
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C2重链-接头-轻链-Cys

<400> 18

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Leu Gly Gly Asp Asn Tyr Tyr Glu Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

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

Val Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Asp Ile Val Ile Thr Gln Ser Thr Ala Ser Leu Gly Val Ser Leu
145 150 155 160

Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr
165 170 175

Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
180 185 190

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro
195 200 205

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile
210 215 220

His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser

[0008]

P42536序列表

Ser Val Tyr
130

<210> 21
<211> 456
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6 重链-8可变区

<400> 21
gaggtaaagc tggaggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
tcctgtgtag tccttggtt cactttcagt agatatggca tgtcttgggt tcgccagact 120
ccaggcaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtgggt gcggtactta catctactat 180
ccagacagtg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240
ctgcaaatga gcagcttgaa gtcaggagac acagccaigt atcactgtac aagggataac 300
tacggtagga actacgacta cggatatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360
tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagataca 420
actggctcct cgggtactct aggatgcctg gtcaag 456

<210> 22
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6 重链-8可变区

<400> 22

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr His Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Asn Tyr Gly Arg Asn Tyr Asp Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro
115 120 125

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

[0010]

P42536序列表

130	135	140
Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys 145	150	
<210> 23 <211> 345 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> MIN-E6 κ 链可变区		
<400> 23 gatattgtga tcaccagac tacagcaatc atgtctgcat ctccagggga ggaggtcacc 60 ctaacctgca gtgccacctc aagtgttaagt tacatacact ggttcagca gaggccaggc 120 acttctceca aactctggat ttatagcaca tccaacctgg cttctggagt cctgtgtcgc 180 ttcagttgca gtggatatgg gacctcttac tctctcaca tcagccgaat ggaggtgaa 240 gatgtctgcca cttattactg ccagcaaagg agtagttccc cattcaegtt cggtctgggg 300 acaaagttgg aaataaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatcc 345		
<210> 24 <211> 115 <212> PRT <213> 人工序列		
<220> <223> MIN-E6 κ 链可变区		
<400> 24 Asp Ile Val Ile Thr Gln Thr Thr Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly 1 5 10 15 Glu Glu Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Ile 20 25 30 His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr 35 40 45 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser 50 55 60 Gly Tyr Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu 65 70 75 80 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Ser Pro Phe Thr 85 90 95 Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro 100 105 110 Thr Val Ser 115		
<210> 25 <211> 846 <212> DNA <213> 人工序列		

[0011]

P42536序列表

<220>
 <223> MIN E6 scFv: 重链7 接头 轻链(VH + 接头 + VL)
 <400> 25
 gaggttaagc tggaggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agatatggca tgtcttgggt tcgccagact 120
 ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtactta catctactat 180
 ccagacagtg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240
 ctgcaaatga gcagcttgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagggtatac 300
 tacggtagta gctacgacta tgctatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360
 tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagataca 420
 actggctcct cgggtactct aggatgcctg gtcaagggtg gaggcggatc aggtggaggc 480
 ggatcaggtg gaggcggatc agatattgtg atcaccaga ctacagcaat catgtctgca 540
 tcctcagggg aggaggtcac cctaacctgc agtgcacct caagtgtgaa ttacatacac 600
 tggttccagc agagggcagg cacttctccc aaactctgga tttatagcac atccaacctg 660
 gcttctggag tcctgttctg cttcagtggc agtggatatg ggacctctta ctctctcaca 720
 atcagccgaa tggaggctga agatgtctgc acttattact gccagcaaag gagtagttcc 780
 ccattcacgt tcggctcggg gacaaagttg gaaataaaac gggctgatgc tgcaccaact 840
 gtatcc 846
 <210> 26
 <211> 849
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> MIN-E6 scFv - Cys: 重链7-接头-轻链-Cys (VH + 接头 + VL + Cys)
 <400> 26
 gaggttaagc tggaggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agatatggca tgtcttgggt tcgccagact 120
 ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtactta catctactat 180
 ccagacagtg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240
 ctgcaaatga gcagcttgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagggtatac 300
 tacggtagta gctacgacta tgctatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360
 tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagataca 420
 actggctcct cgggtactct aggatgcctg gtcaagggtg gaggcggatc aggtggaggc 480
 ggatcaggtg gaggcggatc agatattgtg atcaccaga ctacagcaat catgtctgca 540
 tcctcagggg aggaggtcac cctaacctgc agtgcacct caagtgtgaa ttacatacac 600
 tggttccagc agagggcagg cacttctccc aaactctgga tttatagcac atccaacctg 660
 gcttctggag tcctgttctg cttcagtggc agtggatatg ggacctctta ctctctcaca 720
 atcagccgaa tggaggctga agatgtctgc acttattact gccagcaaag gagtagttcc 780
 ccattcacgt tcggctcggg gacaaagttg gaaataaaac gggctgatgc tgcaccaact 840
 gtatcctgt 849

[0012]

P42536序列表

<210> 27
<211> 282
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6 scFv 重链7-接头-轻链(VH + 接头 + VL)

<400> 27

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Asn Tyr Gly Ser Ser Tyr Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro
115 120 125

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser
130 135 140

Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Ile Thr Gln Thr Thr Ala
165 170 175

Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Glu Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala
180 185 190

Thr Ser Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Thr
195 200 205

Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
210 215 220

Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr
225 230 235 240

Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
245 250 255

[0013]

P42536序列表

Arg Ser Ser Ser Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 260 265 270

 Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser
 275 280

 <210> 28
 <211> 283
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> MIN-E6 scFv-Cys 重链7-接头-轻链-Cys (VH + 接头
 + VL + Cys)

 <400> 28

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

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

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

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

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

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

 Ala Arg Asp Asn Tyr Gly Ser Ser Tyr Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro
 115 120 125

 Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser
 130 135 140

 Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 145 150 155 160

 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Ile Thr Gln Thr Thr Ala
 165 170 175

 Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Glu Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala
 180 185 190

 Thr Ser Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Thr
 195 200 205

 Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
 210 215 220

[0014]

P42536序列表

Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr
225 230 235 240

Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
245 250 255

Arg Ser Ser Ser Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
260 265 270

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Cys
275 280

<210> 29
<211> 846
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6 重链8-接头-轻链

<400> 29
gaggtaaagc tggaggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
tcctgtgtag tccttggtatt cactttcagt agatatggca tgtcttgggt tcgccagact 120
ccaggcaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtgggt gcggtactta catctactat 180
ccagacagtg tgaagggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240
ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt atcactgtac aagggataac 300
tacggtagga actacgacta cggtatggac tactggggtc aaggaaacctc agtcaccgtc 360
tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagataca 420
actggctcct cgggtactct aggatgcctg gtcaagggtg gaggcggatc aggtggaggc 480
ggatcaggtg gaggcggatc agatattgtg atcaccaga ctacagcaat catgtctgca 540
tcctcagggg aggaggtcac cctaacctgc agtgcacct caagtgaag ttacatacac 600
tggtlccagc agaggccagg cacttctccc aaactctgga ttatagcac atccaacctg 660
gcttctggag tccctgttcg cttcagtggc agtggatatg ggacctctta ctctctcaca 720
atcagccgaa tggaggtga agatctgcc acttattact gccagcaaag gagtagttcc 780
ccattcacgt tcggctcggg gacaaagttg gaaataaac gggctgatgc tgcaccaact 840
gtatcc 846

<210> 30
<211> 849
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6 重链8-接头-轻链-Cys

<400> 30
gaggtaaagc tggaggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
tcctgtgtag tccttggtatt cactttcagt agatatggca tgtcttgggt tcgccagact 120
ccaggcaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtgggt gcggtactta catctactat 180
ccagacagtg tgaagggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240
ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt atcactgtac aagggataac 300

[0015]

P42536序列表

```

tacggttagga actacgacta cggatatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc      360
tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagataca      420
actggctcct cggtgactct aggatgcctg gtcaagggtg gaggcggatc aggtggaggc      480
ggatcaggtg gaggcggatc agatattgtg atcaccaga ctacagcaat catgtctgca      540
tctccagggg aggaggtcac cctaacctgc agtgccacct caagtgtag ttacatacac      600
tggttcacgc agaggccagg cacttctccc aaactctgga tttatagcac atccaacctg      660
gcttctggag tccctgttcg cttcagtggc agtggatatg ggacctetta ctctctcaca      720
atcagccgaa tggaggtga agatgtgcc acttattact gccagcaaag gagtagttcc      780
ccattcacgt tcggctcggg gacaaagttg gaaataaac gggtgatgc tgcaccaact      840
gtatcctgt                                     849

```

<210> 31
 <211> 282
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> MIN-E6 重链8-接头-轻链

<400> 31

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr His Cys
 85 90 95

Thr Arg Asp Asn Tyr Gly Arg Asn Tyr Asp Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro
 115 120 125

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser
 130 135 140

Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Ile Thr Gln Thr Thr Ala
 165 170 175

[0016]

P42536序列表

Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Glu Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala
180 185 190

Thr Ser Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Thr
195 200 205

Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
210 215 220

Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr
225 230 235 240

Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
245 250 255

Arg Ser Ser Ser Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
260 265 270

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser
275 280

<210> 32
<211> 283
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6 重链8-接头-轻链-Cys

<400> 32

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr His Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Asn Tyr Gly Arg Asn Tyr Asp Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro
115 120 125

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser
130 135 140

[0017]

P42536序列表

Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Ile Thr Gln Thr Thr Ala
165 170 175

Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Glu Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala
180 185 190

Thr Ser Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Thr
195 200 205

Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
210 215 220

Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr
225 230 235 240

Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
245 250 255

Arg Ser Ser Ser Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
260 265 270

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Cys
275 280

<210> 33
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EcoRI限制位点

<400> 33
gggaattcca ccatggratg sagctgkgtm atscctctt 38

<210> 34
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EcoRI限制位点

<400> 34
gggaattcca ccatgractt egggytgagc tkggtttt 38

<210> 35
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EcoRI限制位点

<400> 35
gggaattcca ccatggetgt ctggggctg ctcttct 37

<210> 36
<211> 30
<212> DNA

[0018]

P42536序列表

<213> 人工序列	
<220>	
<223> EcoRI限制位点	
<400> 36	
gggaattcca ccatggrcag rcttacwtyy	30
<210> 37	
<211> 31	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> XhoI限制位点	
<400> 37	
ctacctcgag ckyggttytg ctggcygggt g	31
<210> 38	
<211> 38	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> EcoRI限制位点	
<400> 38	
gggaattcca ccatggattt tcaggtgcag attttcag	38
<210> 39	
<211> 38	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> EcoRI限制位点	
<400> 39	
gggaattcca ccatggattt tcaggtgcag attttcag	38
<210> 40	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> EcoRI限制位点	
<400> 40	
gggaattcca ccatgragtc acakacycag gtcttyrta	39
<210> 41	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> EcoRI限制位点	
<400> 41	
gggaattcca ccatgaggkc cccwgtcag ytyctkggr	39
<210> 42	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	

[0019]

P42536序列表

<223> EcoRI限制位点	
<400> 42	
gggaattcca ccatgaagtt gcctgttagg ctgttg	36
<210> 43	
<211> 34	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> EcoRI限制位点	
<400> 43	
gggaattcca ccatgatgag tctgtcccag ttcc	34
<210> 44	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> XhoI限制位点	
<400> 44	
ctacctcgag ttaacactca ttctgttga agc	33
<210> 45	
<211> 639	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> MIN-C2 Fab重链	
<400> 45	
gaggtccagc tggaggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt ggctatgcc a tgccttgggt tcgccagact	120
ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtactta tatctactat	180
ccagacagtg tgaaggggcg attcaccatc tcagagaca atgccaagaa caccctgtac	240
ctgcaaatga gcagctctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagacttggg	300
ggggataatt actacgaata ctctgatgtc tggggcgag ggaccacggt caccgtctcc	360
tcggcaaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaact	420
aactccatgg tgacctggg atgcctggtc aagggtatt tccctgagcc agtgacagtg	480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct	540
gacctetaca ctctgagcag ctccagtact gtccctcca gcacctggcc cagcgagacc	600
gtcacctgca acgttgccca cccagccagc aggaccgag	639
<210> 46	
<211> 654	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> MIN-C2 Fab κ 链	
<400> 46	
gacattgtga tcacacagtc tacagettcc ttaggtgtat ctctggggca gagggccacc	60
atctcatgca ggcccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactgttac	120

[0020]

P42536序列表

```

caacagagac caggacagcc acccaaactc ctcattctatc ttgcatccaa cctagaatct      180
ggggtccttg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat      240
cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttcggttc      300
acgttcggag gggggaccaa gctggagata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc      360
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcctg      420
aacaacttct acccaaaga catcaatgtc aagtgaaga ttgatggcag tgaacgacaa      480
aatggcgtec tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc      540
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc      600
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt          654

```

<210> 47
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> MIN-C2 Fab重链

<400> 47

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Leu Gly Gly Asp Asn Tyr Tyr Glu Tyr Phe Asp Val Trp Gly
 100 105 110

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

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 130 135 140

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

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

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
 180 185 190

[0021]

P42536序列表

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
195 200 205

Ala Ser Arg Thr Ala
210

<210> 48
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C2 Fab κ 链

<400> 48

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
115 120 125

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
145 150 155 160

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
195 200 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

[0022]

P42536序列表

<210> 49
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> MIN-C2 轻链CL区氨基酸序列

<400> 49

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 1 5 10 15

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Phe
 20 25 30

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 35 40 45

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 65 70 75 80

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 85 90 95

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 100 105

<210> 50
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> MIN-C2重链 CHI区氨基酸序列

<400> 50

Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 1 5 10 15

Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
 20 25 30

Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 35 40 45

Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 50 55 60

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 65 70 75 80

Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 85 90 95

Asn Val Ala His Pro Ala Ser Arg Thr Ala
 100 105

[0023]

P42536序列表

<210> 51
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN- A2-1轻链可变区氨基酸序列

<400> 51

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Gln Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100 105 110

Thr Val Ser
115

<210> 52
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-2轻链可变区氨基酸序列

<400> 52

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ala Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Arg Met Glu Ser Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Ser Thr

[0024]

P42536序列表															
85								90				95			
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Asp	Ala	Ala	Pro
100								105					110		
Thr	Val	Ser													
115															
<210>		53													
<211>		115													
<212>		PRT													
<213>		人工序列													
<220>															
<223>		MIN-C9-1轻链可变区氨基酸序列													
<400>		53													
Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Thr	Thr	Ala	Ile	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
			20					25					30		
Tyr	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
		35					40					45			
Ser	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
		50					55					60			
Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Met	Glu	Ala	Glu
65					70					75					80
Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Ser	Thr
			85					90					95		
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Asp	Ala	Ala	Pro
			100					105					110		
Thr	Val	Ser													
115															
<210>		54													
<211>		115													
<212>		PRT													
<213>		人工序列													
<220>															
<223>		MIN-C9-2轻链可变区氨基酸序列													
<400>		54													
Asp	Ile	Val	Ile	Thr	Gln	Ser	Thr	Ala	Ile	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Thr
			20					25					30		
Tyr	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
		35					40					45			

[0025]

P42536序列表

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Ser Thr
85 90 95

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

Thr Val Ser
115

<210> 55
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-D7-1轻链可变区氨基酸序列

<400> 55

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Arg Met Glu Ser Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Ser Thr
85 90 95

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

Thr Val Ser
115

<210> 56
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-D7-2轻链可变区氨基酸序列

<400> 56

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

[0026]

P42536序列表

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Arg Met Glu Ser Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Ser Thr
85 90 95

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

Thr Val Ser
115

<210> 57
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-1轻链可变区氨基酸序列

<400> 57

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Gln Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100 105 110

Thr Val Ser
115

<210> 58
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

[0027]

P42536序列表

<220>

<223> MIN-F2-2轻链可变区氨基酸序列

<400> 58

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Gln Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100 105 110

Thr Val Ser
115

<210> 59

<211> 130

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-A2-1重链可变区氨基酸序列

<400> 59

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gly Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Thr Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asp Gly Tyr Trp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

[0028]

P42536序列表

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
115 120 125

Val Tyr
130

<210> 60
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-2重链可变区氨基酸序列

<400> 60

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gly Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Thr Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asp Gly Tyr Trp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
115 120 125

Val Tyr
130

<210> 61
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C9-1重链可变区氨基酸序列

<400> 61

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

[0029]

P42536序列表

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Thr Ala Arg Ala Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Thr Lys Thr Thr Ala Pro Ser
115 120 125

Val Tyr
130

<210> 62
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C9-2重链可变区氨基酸序列

<400> 62

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Thr Ala Arg Ala Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Thr Lys Thr Thr Ala Pro Ser
115 120 125

Val Tyr
130

<210> 63
<211> 130
<212> PRT

[0030]

P42536序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-D7-1重链可变区氨基酸序列

<400> 63

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Val Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Thr Thr Ala Ile Leu Asn Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
115 120 125

Val Tyr
130

<210> 64

<211> 130

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-D7-2重链可变区氨基酸序列

<400> 64

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gly Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Thr Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

[0031]

P42536序列表

Ala Arg Ser Gly Asp Gly Tyr Trp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
115 120 125

Val Tyr
130

<210> 65
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-1重链可变区氨基酸序列

<400> 65

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Val Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Thr Thr Ala Ile Leu Asn Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
115 120 125

Val Tyr
130

<210> 66
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-2重链可变区氨基酸序列

<400> 66

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

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

[0032]

P42536序列表

20	25	30
Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr	Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile	
35	40	45
Gly Ala Ile His Pro Gly Ser Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys 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		
85	90	95
Thr Asn Tyr Gly Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr		
100	105	110
Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr		
115	120	
<210> 67		
<211> 130		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> MIN-F2-3重链可变区氨基酸序列		
<400> 67		
Arg Cys Arg Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asn Tyr		
20	25	30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Val Asp Asp Phe		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Thr Ala Tyr		
65	70	75
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys		
85	90	95
Ala Arg Thr Gly Thr Thr Ala Ile Leu Asn Gly Met Asp Tyr Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser		
115	120	125
Cys Leu		
130		
<210> 68		
<211> 130		

[0033]

P42536序列表

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-4重链可变区氨基酸序列

<400> 68

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Val Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Thr Thr Ala Ile Leu Asn Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
115 120 125

Val Tyr
130

<210> 69
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-14轻链可变区氨基酸序列

<400> 69

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

Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro His

[0034]

P42536序列表																
85								90				95				
Val	Arg	Cys	Trp	Asp	Gln	Ala	Gly	Ala	Glu	Thr	Gly	Cys	Cys	Thr	Asn	
			100					105					110			
Cys																
<210> 70																
<211> 107																
<212> PRT																
<213> 人工序列																
<220>																
<223> MIN-17-1轻链可变区氨基酸序列																
<400> 70																
Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	
1				5					10				15			
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Tyr Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser																
			20					25					30			
Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro																
			35					40					45			
Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala																
			50					55					60			
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His																
65			70				75				80					
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ile Arg																
				85					90					95		
Glu Leu Thr Arg Ser Glu Gly Gly Pro Ser Trp																
			100					105								
<210> 71																
<211> 115																
<212> PRT																
<213> 人工序列																
<220>																
<223> MIN-17-2轻链可变区氨基酸序列																
<400> 71																
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Gln	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	
1				5					10				15			
Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp																
			20					25					30			
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile																
			35					40					45			
Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly																
50			55				60									

[0035]

P42536序列表

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val
115

<210> 72
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-29轻链可变区氨基酸序列

<400> 72

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Tyr Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ile Arg
85 90 95

Glu Leu Thr Arg Ser Glu Gly Gly Pro Ser Trp
100 105

<210> 73
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-34轻链可变区氨基酸序列

<400> 73

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Tyr Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

[0036]

P42536序列表

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ile Arg
85 90 95

Glu Leu Thr Arg Ser Glu Gly Gly Pro Ser Trp
100 105

<210> 74
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-42轻链可变区氨基酸序列

<400> 74

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val
115

<210> 75
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-45轻链可变区氨基酸序列

<400> 75

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Phe
20 25 30

[0037]

P42536序列表

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val
115

<210> 76
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-14重链可变区氨基酸序列

<400> 76

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Phe
100 105

<210> 77
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-17-2重链可变区氨基酸序列

<400> 77

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Val Gln Pro Ser Gln

[0038]

P42536序列表

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

<210> 78
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-17-1重链可变区氨基酸序列

<400> 78

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

<210> 79
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-29重链可变区氨基酸序列

<220>

[0039]

P42536序列表

<221> misc_feature
<222> (12).. (12)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 79

Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Xaa Lys Leu Thr Glu
1 5 10 15

Gly Glu Asp Ile Trp Glu Gly Leu Thr Leu Cys Arg Asp Ser Asp Gln
20 25 30

Ser Pro Leu Ala Pro Val Ser Lys Pro Gly Arg Val Val Arg Pro Gln
35 40 45

Arg Ser Cys Thr Val Ile Gln Gly Cys Val Leu Arg Leu Gln Thr Ala
50 55 60

His Leu Gln Val Gln Gly Val Leu Gly Ile Val Ser Gly Asp Gly Glu
65 70 75 80

Ser Ala Leu His Ser Val Trp Ile Val Gly Ala Thr Thr Ile Thr Ile
85 90 95

Asn Gly Cys Asp Gln Leu Gln Pro Leu Leu Trp Ser Leu Ala Asn Pro
100 105 110

Arg His Val Ile Ala Thr Glu Ser Glu Ser Arg Gly Cys Thr Gly
115 120 125

<210> 80
<211> 104
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-34重链可变区氨基酸序列

<400> 80

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

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

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Asp Tyr Pro Ala Trp Phe
100

[0040]

P42536序列表

<210> 81
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-42重链可变区氨基酸序列

<400> 81

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

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

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

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

Ser Arg Arg Phe Tyr Tyr Asp Tyr Asp
100 105

<210> 82
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C2 轻链CL核苷酸序列

<400> 82

cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc ttcccacat ccagtgagca gttaacatct 60
ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag 120
tggaagattg atggcagtga acgacaaaat ggcgctctga acagttggac tgatcaggac 180
agcaaagaca gcacctacag catgagcagc accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa 240
cgacataaca gctatacctg tgaggccact cacaagacat caacttcacc cattgtcaag 300
agcttcaaca ggaatgagtg t 321

<210> 83
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C2 重链CH1核苷酸序列

<400> 83

ttcgatgtet ggggcgcagg gaccacggtc accgtctcct ccgcaaaac gacaccccca 60
tcgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccaacta actccatggt gacctgggga 120
tgccctggtea agggetatatt cctgagcca gtgacagtga cctggaacte tggatccctg 180

[0041]

P42536序列表

tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc 240
 tcaagtactg tccccctccag cacctggccc agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac 300
 ccagccagca ggaccgcg 318

<210> 84
 <211> 103
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> MIN-45重链可变区氨基酸序列

<400> 84

Glu Val 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 Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Lys Gly Leu Tyr Gly
 100

<210> 85
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> MIN-14 轻链可变区核苷酸序列

<400> 85

gacatccaga tgaccacgtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 60

ctcacttgtc gagcaagtea ggacattggt agtagcttaa actggcttca gcaggaacca 120

gatggaacta ttaaagcct gatctacgcc acatccagtt tagattctgg tgtccccaaa 180

aggttcagt gcaagtagtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 240

gaagattttg tagactatta ctgtctacaa tatgctagtt ctctcacgt tcggtgctgg 300

gaccaagctg gagctgaaac gggc 324

<210> 86
 <211> 323
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> MIN-17-1 轻链可变区核苷酸序列

[0042]

P42536序列表

<400> 86
gacattgtgc tgacacagtc tctgtcttc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc 60
atctcataca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggaac 120
caacagaaac caggacagcc acccagactc ctcatctate ttgtatccaa cctagaatct 180
ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acattaggga gcttacacgt 300
tcggaggggg gaccaagctg gaa 323

<210> 87
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-17-2 轻链可变区核苷酸序列

<400> 87
gacattcaga tgaccacagtc tctgtcttc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 60
atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggtag catggatca gcagaaacca 120
gggaaatctc ctacgtcct gatttatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gtagtggtc tggcacaaaa tttctttca agatcagcag cctacagget 240
gaagattttg taagttatta ctgtcaaaa cttacagta ctccgtggac gttcgggtga 300
ggcaccaagc tggaaatcaa acgggtgat gctgcacaa ctgta 345

<210> 88
<211> 323
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-29 轻链可变区核苷酸序列

<400> 88
gtgacattgt gctgacacag tctctgttc cttagctgt atctctggg cagagggcca 60
ccatctcata caggccagc aaaagtgtca gtacatctgg ctatagttat atgcactgga 120
accaacagaa accaggacag ccaccagac tctcatctc tctgtatcc aaactagaat 180
ctgggtctcc tgccaggttc agtggcagtg ggtctgggac agacttcacc ctcaacatcc 240
atctgttgga ggaggaggat gctgcaacct attactgtca gcacattagg gagcttacac 300
gttcggaggg gggaccaagc tgg 323

<210> 89
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-34 轻链可变区核苷酸序列

<400> 89
gacattgtgc tgacacagtc tctgtcttc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc 60
atctcataca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggaac 120
caacagaaac caggacagcc acccagactc ctcatctate ttgtatccaa cctagaatct 180
ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

[0043]

P42536序列表

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acattaggga gcttacacgt	300
tcggaggggg gaccaagctg g	321
<210> 90	
<211> 345	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> MIN-42 轻链可变区核苷酸序列	
<400> 90	
gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc	60
gtcacctgca aggccagtc gaattgtggg actaatgtag gttggtatca acagaaacca	120
gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcatcctacc ggtacagtgg agtccctgat	180
cgttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcaa tgtcagctc	240
gaagacttgg cagaglatll ctgtcagcaa tataacaact atccglacac gtccggaggg	300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgta	345
<210> 91	
<211> 345	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> MIN-45 轻链可变区核苷酸序列	
<400> 91	
gacatccaga tgactcagcc tccagcctcc ctatctgcac ctgtgggaga aactgtcacc	60
atcacatgtc gagcaagtgg gaattattcac aatttttttag catggtatca gcagaaacag	120
ggaaaatctc ctacgtcctc ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct	240
gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttgagta ctccgtggac gttcgggtga	300
ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgta	345
<210> 92	
<211> 315	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> MIN-14重链可变区核苷酸序列	
<400> 92	
caggtccaac tgcagcagcc tgggctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg	60
tcctgaagg cttctggcta caccctcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg	120
cctggacaag gccttgagtg gattggagag attaatccta gcaacggtcg tactaactac	180
aatgagaagt tcaagagcaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac	240
atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aacctatggt	300
aactacttgg acttc	315
<210> 93	
<211> 315	
<212> DNA	

[0044]

P42536序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-17-1重链可变区核苷酸序列

<400> 93

cagggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg	60
tcttgcgaagg cttctggcta caccctcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg	120
ccctggacaag gccttgagtg gattggagag attaatccta gcaacggctc tactaactac	180
aatgagaagt tcaagagcaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac	240
atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggctc attactgtgc aacctatggt	300
aactactggt acttc	315

<210> 94

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-17-2重链可变区核苷酸序列

<400> 94

cagattactc tgaagagtc tggccctggg atagttcagc catcccagcc cttcagactt	60
acttgcactt tctctgggtt ttcactgagc acttctggtg taggtgtaac ctggattcgt	120
cagccctcag ggaaaggtct ggagtggctg gcaacgattt ggtgggatga tgataaccgc	180
tacaacccat ctctaaagag caggetcaca gtctccaaag acacctccaa caaccaagca	240
ttctgaata tcatcactgt ggaaactgca gatactgcca tatactactg tgctcagtct	300
actatgggta cggcggga	318

<210> 95

<211> 313

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-34重链可变区核苷酸序列

<400> 95

ccagggtcag ctgaagcagt caggacctgg cctagtgcag ccctcacaga gcctgtccat	60
cacctgcaca gtctctgggt tctcattaac tagctatggt gtacactggg ttgccagtc	120
tccaggaaag ggctctggagt ggctgggagt gatatggggt ggtggaagca cagactataa	180
tgcagctttc atatccagac tgagcatcag caaggacaat tccaagagcc aagttttctt	240
taaaatgaac agtctgcaag ctaatgacac agccatatat tactgtgcca gaaatgacta	300
tccggcctgg ttt	313

<210> 96

<211> 317

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-42重链可变区核苷酸序列

<400> 96

gtgagtgca actggiggag tctgggggag acttagtgaa gcctggaagg tccctgaaac	60
ttctctgtgc agcctctgga ttcaatttca gtagctttgg catgtcttgg gttcgccaga	120

[0045]

P42536序列表

ctccagacaa gaggtggag tgggtcgcaa ccattagtag tgggtgtact tacacctact 180
atccagacag tgtgaagggg cgattcacca tctccagaga caatgccaa aacacctgt 240
acctgcaaat gagcagtctg aagtctgagg acacagccat gtattactgt tcaagaaggt 300
tctactatga ttacgac 317

<210> 97
<211> 309
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-45重链可变区核苷酸序列

<400> 97
gaggttcagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
tcctgcaagg cttctgggta ctcatttact ggctacttta tgagctgggt gatgcagagc 120
catggaaaga gccttgagtg gattggacgt attaatcctt acaatggtga tactttctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctctac cacagccac 240
atagagctcc ggagcctggc atctgaggac tctgcagtct attattgtgc aagaaagggc 300
ctctatggg 309

<210> 98
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C2轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 98

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys
20

<210> 99
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 99

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

Glu Glu Val Thr Leu Thr Cys
20

<210> 100
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-1轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

[0046]

P42536序列表

<400> 100

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 101

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-A2-2轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 101

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
20

<210> 102

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-C9-1轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 102

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 103

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-C9-2轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 103

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 104

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN D7 1轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 104

[0047]

P42536序列表

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
20

<210> 105
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-D7-2轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 105

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
20

<210> 106
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-1轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 106

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 107
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-2轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 107

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 108
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C2轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 108

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His
1 5 10 15

[0048]

P42536序列表

<210> 109
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 109

Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Ile His
1 5 10

<210> 110
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-1轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 110

Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His
1 5 10

<210> 111
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 111
000

<210> 112
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-2轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 112

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C9-1轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 113

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
1 5 10

<210> 114
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C9-2轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

[0049]

P42536序列表

<400> 114

Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Thr	Tyr
1				5					10

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-D7-1轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 115

Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	His
1				5					10

<210> 116

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-D7-2轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 116

Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	His
1				5					10

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-F2-1轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 117

Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Ile	Ser	Tyr	Ile	His
1				5					10

<210> 118

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-F2-2轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 118

Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Ile	Ser	Tyr	Ile	His
1				5					10

<210> 119

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-C2轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 119

Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5				10					15	

[0050]

P42536序列表

<210> 120
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 120

Trp	Phe	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
1				5					10				15	

<210> 121
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-1轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 121

Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Phe
1				5					10				15	

<210> 122
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-2轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 122

Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
1				5					10				15	

<210> 123
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C9-1轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 123

Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
1				5					10				15	

<210> 124
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN C9 2轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 124

Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
1				5					10				15	

<210> 125
<211> 15
<212> PRT

[0051]

P42536序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-D7-1轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 125

Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 126

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-D7-2轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 126

Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 127

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-F2-1轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 127

Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Phe
1				5					10					15

<210> 128

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-F2-2轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 128

Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Phe
1				5					10					15

<210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-C2轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 129

Leu	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser
1				5		

<210> 130

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-E6轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

[0052]

P42536序列表

<400> 130

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 131

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-A2-1轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 131

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 132

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-A2-2轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 132

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 133

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-C9-1轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 133

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-C9-2轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 134

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-D7-1轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 135

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

[0053]

P42536序列表

<210> 136
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-D7-2轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 136

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 137
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-1轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 137

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 138
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-2轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 138

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 139
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C2轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 139

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 140
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 140

Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Ser Tyr Ser
1 5 10 15

[0054]

P42536序列表

Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 141
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-1轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 141

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
1 5 10 15

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

<210> 142
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-2轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 142

Gly Ala Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
1 5 10 15

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

<210> 143
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C9-1轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 143

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 144
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C9-2轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 144

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

[0055]

P42536序列表

<210> 145
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-D7-1轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 145

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
1 5 10 15

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

<210> 146
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-D7-2轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 146

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
1 5 10 15

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

<210> 147
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-1轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 147

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
1 5 10 15

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

<210> 148
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-2轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 148

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
1 5 10 15

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

<210> 149
<211> 9

[0056]

P42536序列表

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C2轻链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 149

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 150
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6轻链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 150

Gln Gln Arg Ser Ser Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-1轻链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 151

Gln Gln Arg Ser Asn Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-2轻链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 152

Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Ser Thr
1 5

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C9-1轻链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 153

Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Ser Thr
1 5

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C9-2轻链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

[0057]

P42536序列表

<400> 154

Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Ser Thr
1 5

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-D7-1轻链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 155

Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Ser Thr
1 5

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-D7-2轻链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 156

Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Ser Thr
1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN F2 1轻链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 157

Gln Gln Arg Ser Asn Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-F2-2轻链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 158

Gln Gln Arg Ser Asn Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 159

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-C2重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 159

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

[0058]

P42536序列表

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 160
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6-7重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 160

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 161
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6-8重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 161

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

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

<210> 162
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-1重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 162

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

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

<210> 163
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-2重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 163

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

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

[0059]

	20	25	P42536序列表 30
<210>	164		
<211>	30		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	MIN-C9-1重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列		
<400>	164		
	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Lys Gln Pro Gly Glu		
	1 5 10 15		
	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr		
	20 25 30		
<210>	165		
<211>	30		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	MIN-C9-2重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列		
<400>	165		
	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Gln Pro Gly Glu		
	1 5 10 15		
	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr		
	20 25 30		
<210>	166		
<211>	30		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	MIN-D7-1重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列		
<400>	166		
	Glu Val Gln Leu Glu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu		
	1 5 10 15		
	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile		
	20 25 30		
<210>	167		
<211>	30		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	MIN-D7-2重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列		
<400>	167		
	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu		
	1 5 10 15		
	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr		
	20 25 30		

[0060]

P42536序列表

<210> 168
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-1重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 168

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

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

<210> 169
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-2重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 169

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

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

<210> 170
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-3重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 170

Arg Cys Arg Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

<210> 171
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-4重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 171

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

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

<210> 172
<211> 5
<212> PRT

[0061]

P42536序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-C2重链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 172

Gly Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 173

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-E6-7重链可变互补决定区 1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 173

Arg Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 174

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-E6-8重链可变互补决定区 1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 174

Arg Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 175

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-A2-1重链可变互补决定区 1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 175

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 176

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-A2-2重链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 176

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 177

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-C9-1重链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

[0062]

P42536序列表

<400> 177

Asn Asn Gly Met Asn
1 5

<210> 178

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-C9-2重链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 178

Asn Asn Gly Met Asn
1 5

<210> 179

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-D7-1重链可变互补决定区 1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 179

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 180

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-D7-2重链可变互补决定区 1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 180

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 181

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-F2-1重链可变互补决定区 1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 181

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 182

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-F2-2重链可变互补决定区 1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 182

Asp Tyr Glu Met His
1 5

[0063]

P42536序列表

<210> 183
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-3重链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 183
Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 184
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-4重链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 184
Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 185
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C2重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 185
Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 186
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6-7重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 186
Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 187
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6-8重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 187
Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 188
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

[0064]

P42536序列表

<220>
<223> MIN A2 1重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 188

Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
1 5 10

<210> 189
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-2重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 189

Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
1 5 10

<210> 190
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C9-1重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 190

Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
1 5 10

<210> 191
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C9-2重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 191

Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
1 5 10

<210> 192
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-D7-1重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 192

Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
1 5 10

<210> 193
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-D7-2重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 193

[0065]

P42536序列表

Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
1 5 10

<210> 194
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-1重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 194

Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
1 5 10

<210> 195
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-2重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 195

Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 196
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-3重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 196

Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
1 5 10

<210> 197
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-4重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 197

Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
1 5 10

<210> 198
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C2重链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 198

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

[0066]

P42536序列表

Gly

<210> 199
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6-7重链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 199

Thr	Ile	Ser	Ser	Gly	Gly	Thr	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 200
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6-8重链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 200

Thr	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Thr	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 201
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-1重链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 201

Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Gly	Asp	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 202
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-2重链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 202

Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Gly	Asp	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

[0067]

P42536序列表

<210> 203
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C9-1重链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 203

Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 204
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C9-2重链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 204

Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 205
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-D7-1重链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 205

Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Val	Asp	Asp	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 206
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-D7-2重链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 206

Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Gly	Asp	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 207
<211> 17

[0068]

P42536序列表

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-1重链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 207

Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Val	Asp	Asp	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 208
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-2重链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 208

Ala	Ile	His	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 209
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-3重链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 209

Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Val	Asp	Asp	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

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

<220>
<223> MIN-F2-4重链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 210

Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Val	Asp	Asp	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 211
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

[0069]

P42536序列表

<220>

<223> MIN-C2重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 211

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
			20					25					30		

<210> 212

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-E6-7重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 212

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

Met	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
			20					25					30		

<210> 213

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-E6-8重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 213

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

Met	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	His	Cys	Thr	Arg
			20					25					30		

<210> 214

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-A2-1重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 214

Arg	Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Glu	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

Ile	Asn	Thr	Leu	Lys	Asn	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg
			20					25					30		

<210> 215

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-A2-2重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

[0070]

P42536序列表

<400> 215

Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Asn Thr Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 216

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-C9-1重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 216

Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 217

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-C9-2重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 217

Arg Phe Ala Phe Ser Leu Gly Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 218

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-D7-1重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 218

Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 219

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-D7-2重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 219

Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu Gln

[0071]

P42536序列表															
1	5				10				15						
Ile	Asn	Thr	Leu	Lys	Asn	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg
			20					25					30		
<210> 220															
<211> 32															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> MIN-F2-1重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列															
<400> 220															
Arg	Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Glu	Thr	Ser	Ala	Arg	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	
<210> 221															
<211> 32															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> MIN-F2-2重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列															
<400> 221															
Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu
1				5					10					15	
<210> 222															
<211> 32															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> MIN-F2-3重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列															
<400> 222															
Arg	Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Glu	Thr	Ser	Ala	Arg	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	
<210> 223															
<211> 32															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> MIN- F2-4重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列															
<400> 223															
Arg	Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Glu	Thr	Ser	Ala	Arg	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

[0072]

P42536序列表

Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C2重链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列
<400> 224

Leu Gly Gly Asp Asn Tyr Tyr Glu Tyr
1 5

<210> 225
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6-7重链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列
<400> 225

Asp Asn Tyr Gly Ser Ser Tyr Asp Tyr Ala
1 5 10

<210> 226
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-E6-8重链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列
<400> 226

Asp Asn Tyr Gly Arg Asn Tyr Asp Tyr Gly
1 5 10

<210> 227
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-A2-1重链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列
<400> 227

Ser Gly Asp Gly Tyr Trp Tyr Tyr Ala
1 5

<210> 228
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN- A2-2 重链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列
<400> 228

Ser Gly Asp Gly Tyr Trp Tyr Tyr Ala
1 5

<210> 229

[0073]

P42536序列表

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C9-1重链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 229

Thr Gly Thr Ala Arg Ala Phe Tyr Ala
1 5

<210> 230
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C9-2 重链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 230

Thr Gly Thr Ala Arg Ala Phe Tyr Ala
1 5

<210> 231
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-D7-1重链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 231

Thr Gly Thr Thr Ala Ile Leu Asn Gly
1 5

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-D7-2重链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 232

Ser Gly Asp Gly Tyr Trp Tyr Tyr Ala
1 5

<210> 233
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-F2-1重链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 233

Thr Gly Thr Thr Ala Ile Leu Asn Gly
1 5

<210> 234
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

[0074]

P42536序列表

<223> MIN-F2-2重链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 234

Tyr Gly Ser Phe Ala
1 5

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-F2-3重链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 235

Thr Gly Thr Thr Ala Ile Leu Asn Gly
1 5

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-F2-4重链可变互补决定区3 (CDR3)氨基酸序列

<400> 236

Thr Gly Thr Thr Ala Ile Leu Asn Gly
1 5

<210> 237

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-14轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 237

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

Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys
20

<210> 238

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-17-1轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 238

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Tyr
20

<210> 239

<211> 23

<212> PRT

[0075]

P42536序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-17-2轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 239

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

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 240

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-29轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 240

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Tyr
20

<210> 241

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-34轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 241

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Tyr
20

<210> 242

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-42轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 242

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys
20

<210> 243

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0076]

P42536序列表

<223> MIN- 45轻链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 243

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

Glu	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Cys
			20			

<210> 244

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN- 14轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 244

Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Gly	Ser	Ser	Leu	Asn
1			5					10		

<210> 245

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN- 17-1轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 245

Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Val	Ser	Thr	Ser	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Met	His
1			5						10				15	

<210> 246

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN- 17-2 轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 246

Leu	Ala	Ser	Gln	Thr	Ile	Gly	Thr	Trp	Leu	Ala
1			5					10		

<210> 247

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN- 29轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 247

Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Val	Ser	Thr	Ser	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Met	His
1			5						10				15	

<210> 248

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN- 34轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

[0077]

P42536序列表

<400> 248

Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Val	Ser	Thr	Ser	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Met	His
1				5					10					15

<210> 249

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-42轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 249

Lys	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Gly	Thr	Asn	Val	Gly
1				5				10		

<210> 250

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-45轻链可变互补决定区1 (CDR1)氨基酸序列

<400> 250

Arg	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	His	Asn	Phe	Leu	Ala
1				5				10		

<210> 251

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-14轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 251

Trp	Leu	Gln	Gln	Glu	Pro	Asp	Gly	Thr	Ile	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr
1				5				10						15

<210> 252

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-17-1轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 252

Trp	Asn	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5				10						15

<210> 253

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-17-2轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 253

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5				10						15

[0078]

P42536序列表

<210> 254
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-29轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 254
Trp Asn Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 255
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-34轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 255
Trp Asn Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 256
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 256
000

<210> 257
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 257
000

<210> 258
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 258
000

<210> 259
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 259
000

<210> 260

[0079]

P42536序列表

<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 260
000

<210> 261
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 261
000

<210> 262
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 262
000

<210> 263
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 263
000

<210> 264
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 264
000

<210> 265
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 265
000

<210> 266
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 266
000

[0080]

P42536序列表

<210> 267
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-45轻链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 267

Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val Tyr
1 5 10 15

<210> 268
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-14轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 268

Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 269
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-17-1轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 269

Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 270
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-17-2轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 270

Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp
1 5

<210> 271
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-29轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列

<400> 271

Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 272
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0081]

P42536序列表

<220>
<223> MIN-34轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列
<400> 272
Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser
1 5
<210> 273
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> MIN-42轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列
<400> 273
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5
<210> 274
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> MIN-45轻链可变互补决定区2 (CDR2)氨基酸序列
<400> 274
Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
1 5
<210> 275
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> MIN-14轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列
<400> 275
Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 276
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> MIN-17-1轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列
<400> 276
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 277

[0082]

P42536序列表

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-17-2轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 277

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser
1 5 10 15

Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 278
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 278
000

<210> 279
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 279
000

<210> 280
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 280
000

<210> 281
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 281
000

<210> 282
<211> 0
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 000

<400> 282
000

<210> 283
<211> 0
<212> DNA

[0083]

P42536序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> 000

<400> 283

000

<210> 284

<211> 0

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 000

<400> 284

000

<210> 285

<211> 0

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 000

<400> 285

000

<210> 286

<211> 0

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 000

<400> 286

000

<210> 287

<211> 0

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 000

<400> 287

000

<210> 288

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-29轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 288

Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
1				5					10					15	

Leu	Asn	Ile	His	Pro	Val	Glu	Glu	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
			20					25					30		

<210> 289

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

[0084]

P42536序列表

<220>

<223> MIN-34轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 289

Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
1				5				10					15		

Leu	Asn	Ile	His	Pro	Val	Glu	Glu	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
			20				25						30		

<210> 290

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-42轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 290

Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
1				5				10					15		

Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Val	Gln	Ser	Glu	Asp	Leu	Ala	Glu	Tyr	Phe	Cys
			20				25					30			

<210> 291

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-45轻链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 291

Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Tyr	Ser
1				5				10					15		

Leu	Lys	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Cys
			20				25					30			

<210> 292

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-14重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 292

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

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

<210> 293

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-17-1重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

[0085]

P42536序列表

<400> 293

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

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

<210> 294

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-17-2重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 294

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

Pro Phe Arg Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

<210> 295

<211> 59

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-29重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 295

Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Xaa Lys Leu Thr Glu
1 5 10 15

Gly Glu Asp Ile Trp Glu Gly Leu Thr Leu Cys Arg Asp Ser Asp Gln
20 25 30

Ser Pro Leu Ala Pro Val Ser Lys Pro Gly Arg Val Val Arg Pro Gln
35 40 45

Arg Ser Cys Thr Val Ile Gln Gly Cys Val Leu
50 55

<210> 296

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-34重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列

<400> 296

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr

[0086]

	20	25	P42536序列表 30
<210>	297		
<211>	0		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	000		
<400>	297		
	000		
<210>	298		
<211>	30		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	MIN-42重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列		
<400>	298		
	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Arg		
	1 5 10 15		
	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser		
	20 25 30		
<210>	299		
<211>	30		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	MIN-45重链可变框架区1 (FWR1)氨基酸序列		
<400>	299		
	Glu Val 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 Ser Phe Thr		
	20 25 30		
<210>	300		
<211>	5		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	MIN-14 重链互补决定区1 (CDR1) 氨基酸序列		
<400>	300		
	Ser Tyr Trp Met His		
	1 5		
<210>	301		
<211>	5		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	MIN-17-1 重链互补决定区1 (CDR1) 氨基酸序列		
<400>	301		
	Ser Tyr Trp Met His		

[0087]

P42536序列表

1 5

<210> 302
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-17-2 重链互补决定区1 (CDR1) 氨基酸序列

<400> 302

Gly Ile Gly Val Thr
1 5

<210> 303
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-34 重链互补决定区1 (CDR1) 氨基酸序列

<400> 303

Ser Tyr Gly Val His
1 5

<210> 304
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-42 重链互补决定区1 (CDR1) 氨基酸序列

<400> 304

Ser Phe Gly Met Ser
1 5

<210> 305
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-45 重链互补决定区1 (CDR1) 氨基酸序列

<400> 305

Gly Tyr Phe Met Ser
1 5

<210> 306
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-14重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 306

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 307
<211> 14

[0088]

P42536序列表

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-17-1重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 307

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 308
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN 17 2重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 308

Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 309
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-29重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 309

Arg Leu Gln Thr Ala His Leu Gln Val Gln Gly Val Leu
1 5 10

<210> 310
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-34重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 310

Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 311
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-42重链可变框架区2 (FWR2)氨基酸序列

<400> 311

Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 312
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-45重链可变框架区2 (FWR1)氨基酸序列

[0089]

P42536序列表

<400> 312

Trp Val Met Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 313

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-14 重链互补决定区2 (CDR2) 氨基酸序列

<400> 313

Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 314

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-17-1 重链互补决定区2 (CDR2) 氨基酸序列

<400> 314

Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 315

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-17-2 重链互补决定区2 (CDR2) 氨基酸序列

<400> 315

Thr Ile Trp Trp Asp Asp Asp Asn Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 316

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-29 重链互补决定区2 (CDR2) 氨基酸序列

<400> 316

Gly Ile Val Ser Gly Asp Gly Glu Ser Ala Leu His Ser Val Trp Ile
1 5 10 15

Val Gly

[0090]

P42536序列表

<210> 317
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-34 重链互补决定区2 (CDR2) 氨基酸序列

<400> 317

Val Ile Trp Gly Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser
1 5 10 15

<210> 318
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-42 重链互补决定区2 (CDR2) 氨基酸序列

<400> 318

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 319
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-45 重链互补决定区2 (CDR2) 氨基酸序列

<400> 319

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

Gly

<210> 320
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-14重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 320

Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 321
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-17-1重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

[0091]

P42536序列表

<400> 321

Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 322

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-17-2重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 322

Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Thr Ser Asn Asn Gln Ala Phe Leu Asn
1 5 10 15

Ile Ile Thr Val Glu Thr Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Gln
20 25 30

<210> 323

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-29重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 323

Ala Thr Thr Ile Thr Ile Asn Gly Cys Asp Gln Leu Gln Pro Leu Leu
1 5 10 15

Trp Ser Leu Ala Asn Pro Arg His Val Ile Ala Thr Glu Ser
20 25 30

<210> 324

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-34重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 324

Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 325

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MIN-42重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 325

[0092]

P42536序列表

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 326
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-45重链可变框架区3 (FWR3)氨基酸序列

<400> 326

Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala His Ile Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 327
<211> 465
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C2单链Fab (轻链-接头-重链; VL + CL
+ 接头 + VH + CH1)氨基酸序列

<400> 327

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
115 120 125

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
145 150 155 160

[0093]

P42536序列表

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 180 185 190
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 195 200 205
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 210 215 220
 Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu Val Gln Leu
 245 250 255
 Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
 260 265 270
 Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Ala Met Ser Trp
 275 280 285
 Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser
 290 295 300
 Ser Gly Gly Thr Tyr Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
 305 310 315 320
 Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser
 325 330 335
 Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly
 340 345 350
 Gly Asp Asn Tyr Tyr Glu Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr
 355 360 365
 Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu
 370 375 380
 Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys
 385 390 395 400
 Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser
 405 410 415
 Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 420 425 430
 Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp
 435 440 445
 Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Arg Thr

[0094]

	450	455	P42536序列表 460
Ala			
465			
<210>	328		
<211>	21		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	Ig κ-链前导序列		
<400>	328		
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro			
1 5 10 15			
Gly Ser Thr Gly Asp			
20			
<210>	329		
<211>	10		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	Myc tag		
<400>	329		
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu			
1 5 10			
<210>	330		
<211>	5		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	VH-CS-CDR1. 1: 用于IgG 抗-MUC1*抗体的可变重链的CDR1共有序列		
<400>	330		
Asn Tyr Gly Met Asn			
1 5			
<210>	331		
<211>	5		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	VH-CS-CDR1. 2: 用于IgG 抗-MUC1*抗体的可变重链的CDR1共有序列		
<400>	331		
Gly Tyr Ala Met Ser			
1 5			
<210>	332		
<211>	5		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			

[0095]

P42536序列表

<223> 位置1处的Xaa可以是Arg 或 Gly
位置3处的Xaa可以是Ala 或 Gly

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 332

Xaa Tyr Xaa Met Ser
1 5

<210> 333

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 位置12处的Xaa可以是Ala 或 Val
位置13处的Xaa可以是Gly 或 Asp

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(13)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 333

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Xaa Xaa Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 334

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-CS-CDR2. 2: 用于IgG 抗-MUC1*抗体的可变重链的CDR2共有序列

<400> 334

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 335

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 位置1处的Xaa可以是Ser或Thr 位置3处的Xaa可以是Thr或Asp 位置4处的Xaa可以是Thr或Ala
位置5-6处的Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
位置7处的Xaa可以是Tyr或Phe

[0096]

P42536序列表

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(7)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 335

Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Ala
1 5

<210> 336
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH-CS-CDR3. 2: 用于IgG 抗-MUC1*抗体的可变重链的CDR3共有序列

<400> 336

Thr Gly Thr Thr Ala Ile Leu Asn Gly
1 5

<210> 337
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH-CS-CDR3. 3: 用于IgG 抗-MUC1*抗体的可变重链的CDR3共有序列

<400> 337

Ser Gly Asp Gly Tyr Trp Tyr Tyr Ala
1 5

<210> 338
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 位置5-6处的Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
位置10处的Xaa可以是Gly或Ala

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 338

Asp Asn Tyr Gly Xaa Xaa Tyr Asp Tyr Xaa
1 5 10

<210> 339
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0097]

P42536序列表

<220>
<223> 位置6处的Xaa可以是Val 或 Ile
位置9处的Xaa可以是Met 或 Ile
位置10处的Xaa可以是His 或 Tyr

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 339

Ser Ala Ser Ser Ser Xaa Ser Tyr Xaa Xaa
1 5 10

<210> 340
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL-CS-CDR1. 2: 用于IgG 抗-MUC1*抗体的可变轻链的CDR1共有序列

<400> 340

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His
1 5 10 15

<210> 341
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 位置1处的Xaa可以是Ser或Gly

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 341

Xaa Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 342
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL-CS-CDR2. 2: 用于IgG 抗-MUC1*抗体的可变轻链的CDR2共有序列

<400> 342

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 343
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0098]

P42536序列表

<220>
<223> 位置5处的Xaa可以是Ser或Asn
位置8处的Xaa可以是Ser或Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 343

Gln Gln Arg Ser Xaa Tyr Pro Xaa Thr
1 5

<210> 344
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL-CS-CDR3. 2: 用于IgG 抗-MUC1*抗体的可变轻链的CDR3共有序列

<400> 344

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 345
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区1 人IgG1轻链氨基酸SEQ

<400> 345

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 346
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区1 人IgG1轻链DNA SEQ

<400> 346

gatatccaga tgaccagtc cccgagctcc ctgtccgcct ctgtgggcga tagggtcacc 60

atcacctgcc gtgcc 75

<210> 347
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区2 人IgG1轻链氨基酸SEQ

[0099]

P42536序列表

<400> 347

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 348

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区2 人IgG1轻链DNA SEQ

<400> 348

tggtatcaac agaaaccagg aaaagctccg aaactactga ttac 45

<210> 349

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区3 人IgG1轻链氨基酸SEQ

<400> 349

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 350

<211> 93

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区3 人IgG1轻链DNA SEQ

<400> 350

ggagtccctt ctcgcttctc tggatccaga tctgggacgg atttcactct gaccatcagc 60

agtctgcagc cggaagactt cgcaatctat tac 93

<210> 351

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区4 人IgG1轻链氨基酸SEQ

<400> 351

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 352

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区4 人IgG1轻链DNA SEQ

<400> 352

ttcggacagg gtaccaaggt ggagatcaaa 30

[0100]

P42536序列表

<210> 353
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区1 人IgG1重链氨基酸SEQ

<400> 353

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 354
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区1 人IgG1重链DNA SEQ

<400> 354

gagggttcagc tgggtggagtc tggcggtggc ctggtgcagc cagggggctc actccgtttg 60

tcctgtgcag cttct 75

<210> 355
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区2 人IgG1重链氨基酸SEQ

<400> 355

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 356
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区2 人IgG1重链DNA SEQ

<400> 356

tgggtgcgctc aggcgccggg taagggcctg gaatgggttg ca 42

<210> 357
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区3 人IgG1重链氨基酸SEQ

<400> 357

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

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

[0101]

		P42536序列表	
	20	25	30
<210>	358		
<211>	96		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	框架区3 人IgG1重链DNA SEQ		
<400>	358		
	cgttttcacta taagcgcaga cacatccaaa aacacagcct acctgcagat gaacagcctg		60
	cggtgctgagg acactgccgt ctattattgt tctaga		96
<210>	359		
<211>	11		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	框架区4 人IgG1重链氨基酸SEQ		
<400>	359		
	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
	1 5 10		
<210>	360		
<211>	33		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	框架区4 人IgG1 重链DNA SEQ		
<400>	360		
	tggggtcaag gaaccctggt caccgtctcc tcg		33
<210>	361		
<211>	34		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	接头序列氨基酸		
<400>	361		
	Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly		
	1 5 10 15		
	Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
	20 25 30		
	Ser Gly		
<210>	362		
<211>	30		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	IGHV3 (来自Igblast的名称): 与MIN-C2的可变重链区具有84.7%同源性(249/294)的人IgG抗体框架区序列		
<400>	362		

[0102]

P42536序列表

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

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

<210> 363
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IGHV3 (来自Igblast的名称): 与MIN-C2的可变重链区具有84.7%同源性(249/294)的人IgG抗体框架区序列
<400> 363

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

<210> 364
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IGHV3 (来自Igblast的名称): 与MIN-C2的可变重链区具有84.7%同源性(249/294)的人IgG抗体框架区序列
<400> 364

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
20 25

<210> 365
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IGKV7 (来自Igblast的名称): 与MIN-C2的可变轻链区具有76.4%同源性(226/296)的人IgG抗体框架区序列
<400> 365

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

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys
20

<210> 366
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IGKV7 (来自Igblast的名称): 与MIN-C2的可变轻链区具有76.4%同源性(226/296)的人IgG抗体框架区序列
<400> 366

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 367
<211> 31
<212> PRT

[0103]

P42536序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> IGkV7 (来自Igblast的名称): 与MIN-C2的可变轻链区具有76.4% 同源性(226/296)的人IgG抗体框架区序列

<400> 367

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr
20 25 30

<210> 368

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> IGHV3 (来自Igblast的名称): 与MIN-E6的可变重链区具有84.1%同源性(249/296)的人IgG抗体框架区序列

<400> 368

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

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

<210> 369

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> IGHV3 (来自Igblast的名称): 与MIN-E6的可变重链区具有84.1%同源性(249/296)的人IgG抗体框架区序列

<400> 369

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

<210> 370

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> IGHV3 (来自Igblast的名称): 与MIN-E6的可变重链区具有84.1%同源性(249/296)的人IgG抗体框架区序列

<400> 370

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 371

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> IGkV3 (来自Igblast的名称): 与MIN-E6的可变轻链区具有69.5% 同源性(187/269)的人IgG抗体框架区序列

<400> 371

[0104]

P42536序列表

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 372
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IGkV3 (来自Igblast的名称): 与MIN-E6的可变轻链区具有69.5% 同源性(187/269)的人IgG抗体框架区序列
<400> 372

Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 373
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IGkV3 (来自Igblast的名称): 与MIN-E6的可变轻链区具有69.5% 同源性(187/269)的人IgG抗体框架区序列
<400> 373

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 374
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MIN-C2 可变重链区CDR3
<400> 374

Leu Gly Gly Asp Asn Tyr Tyr Glu Tyr
1 5

具有来自杂交瘤克隆的上清液的肽 ELISA

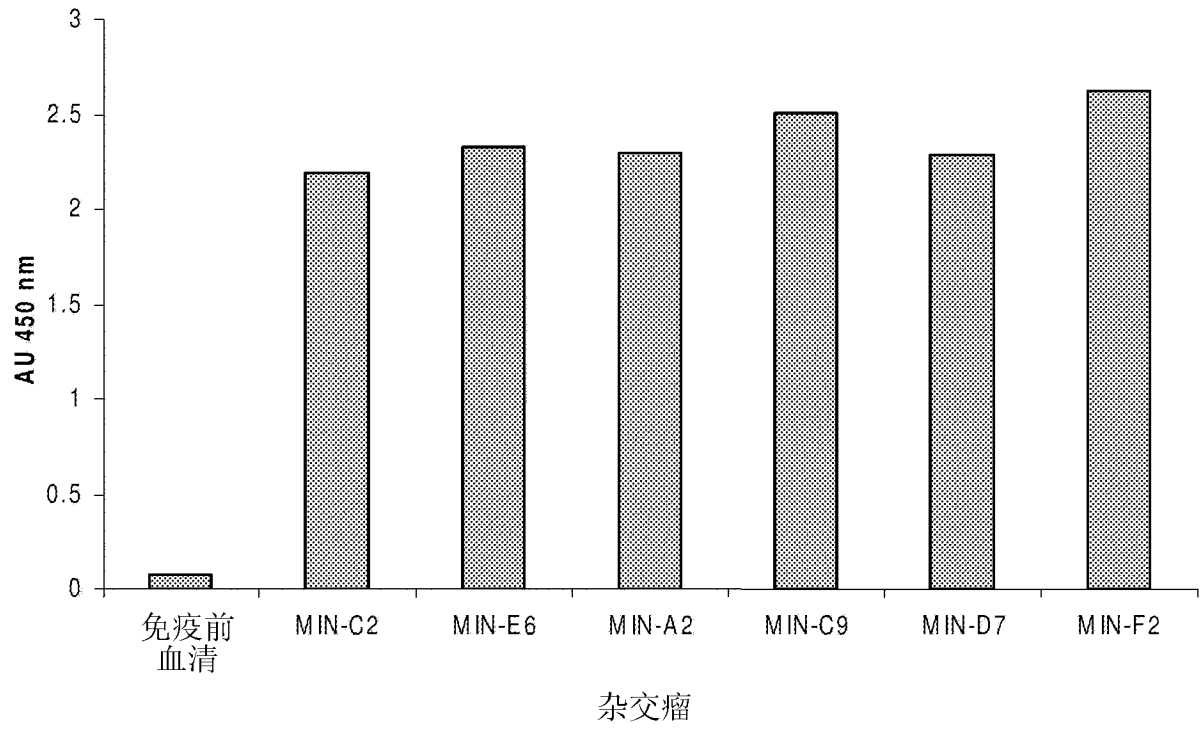


图 1

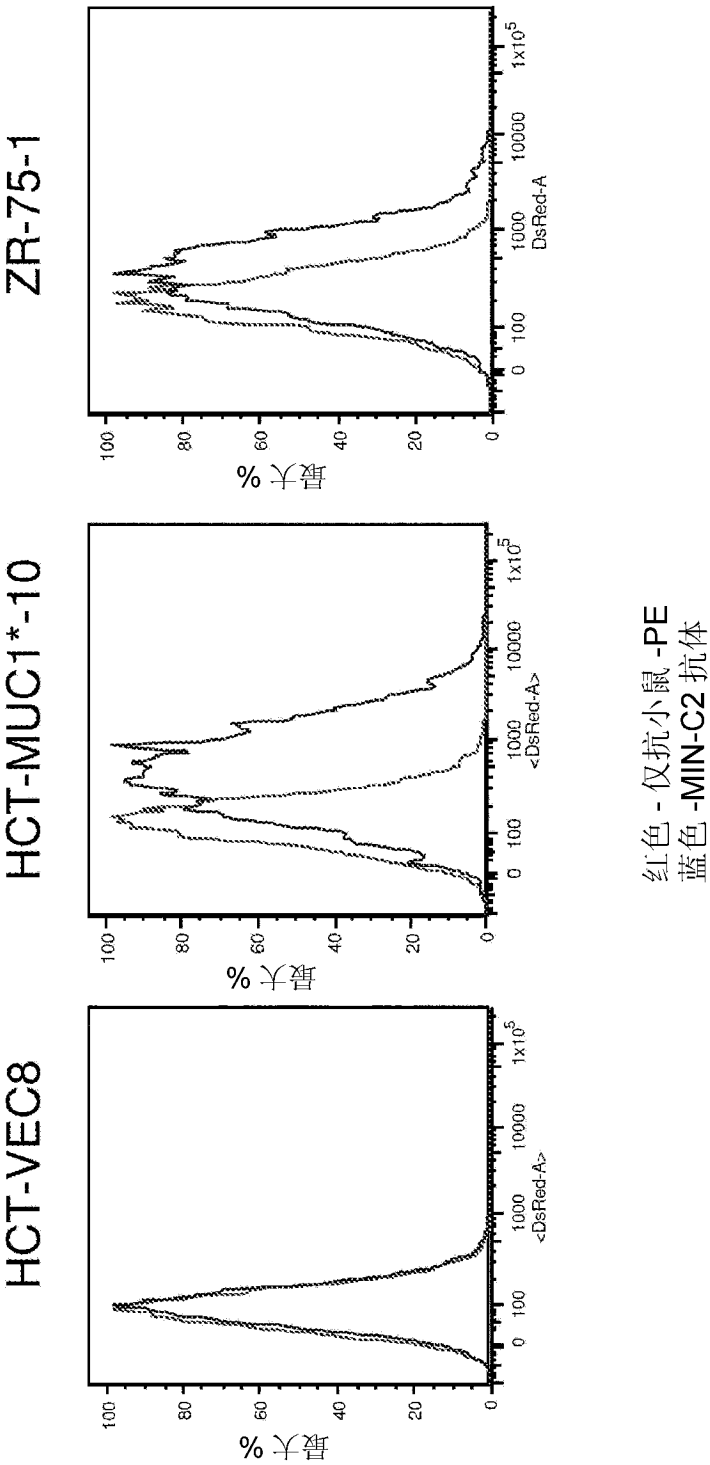


图 2

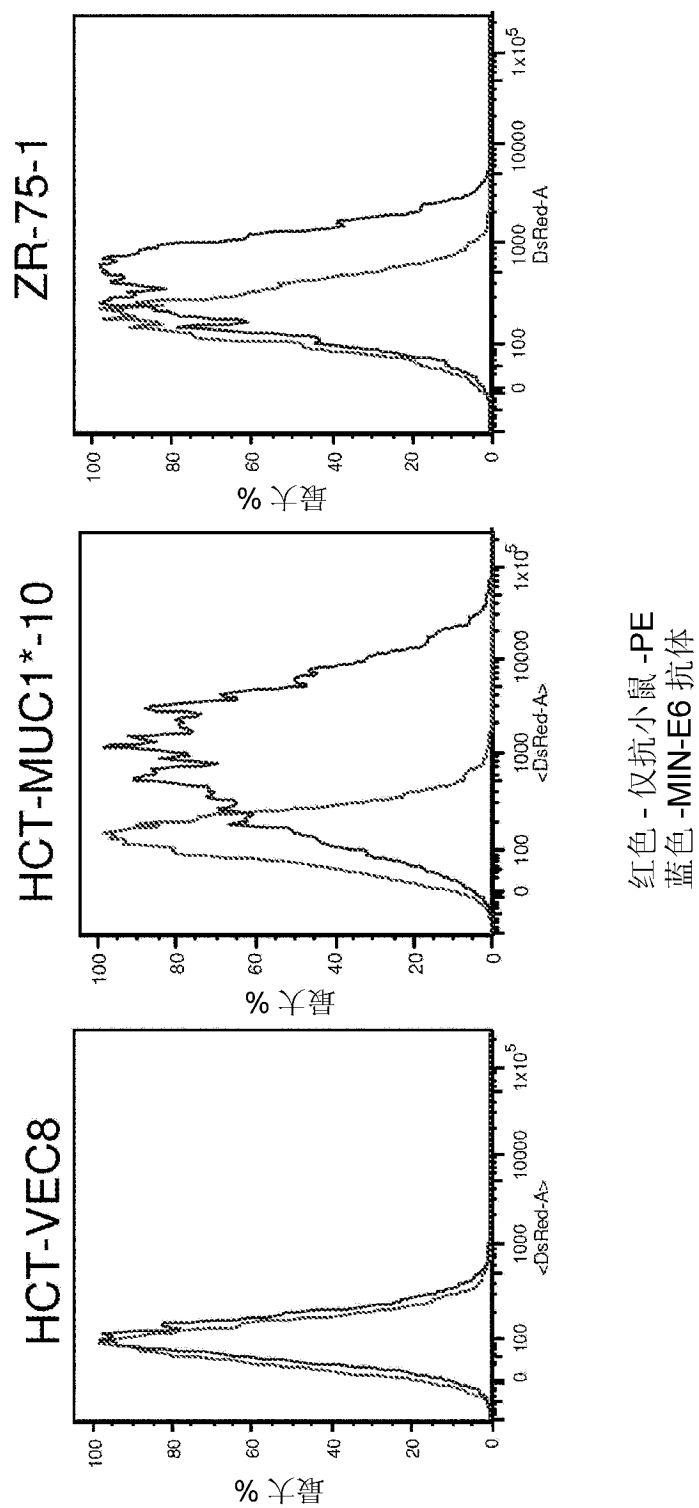


图 3

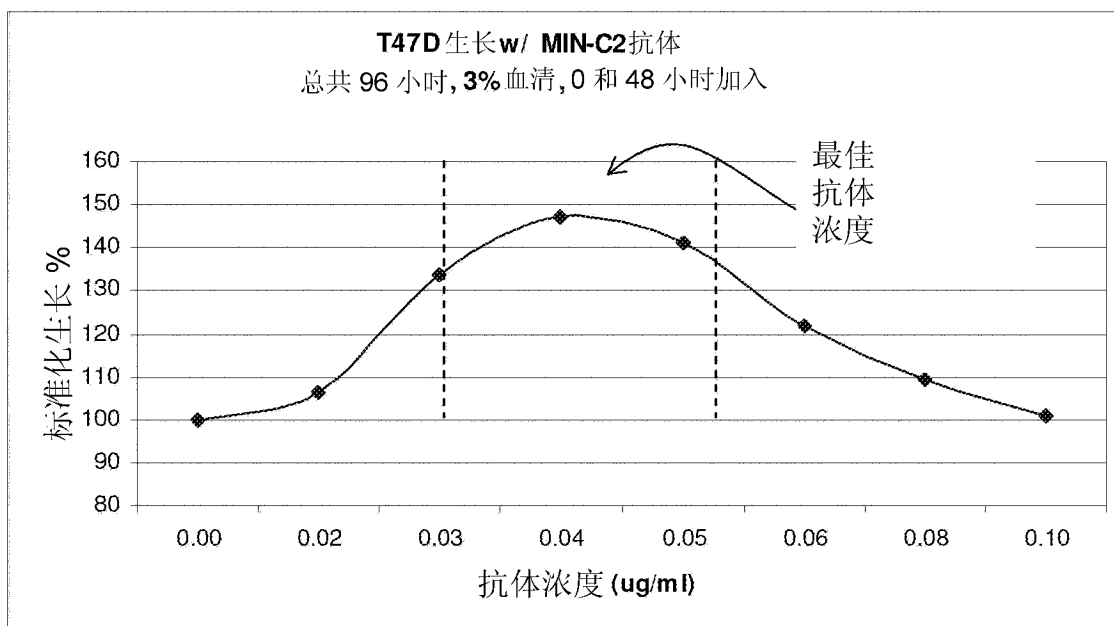


图 4

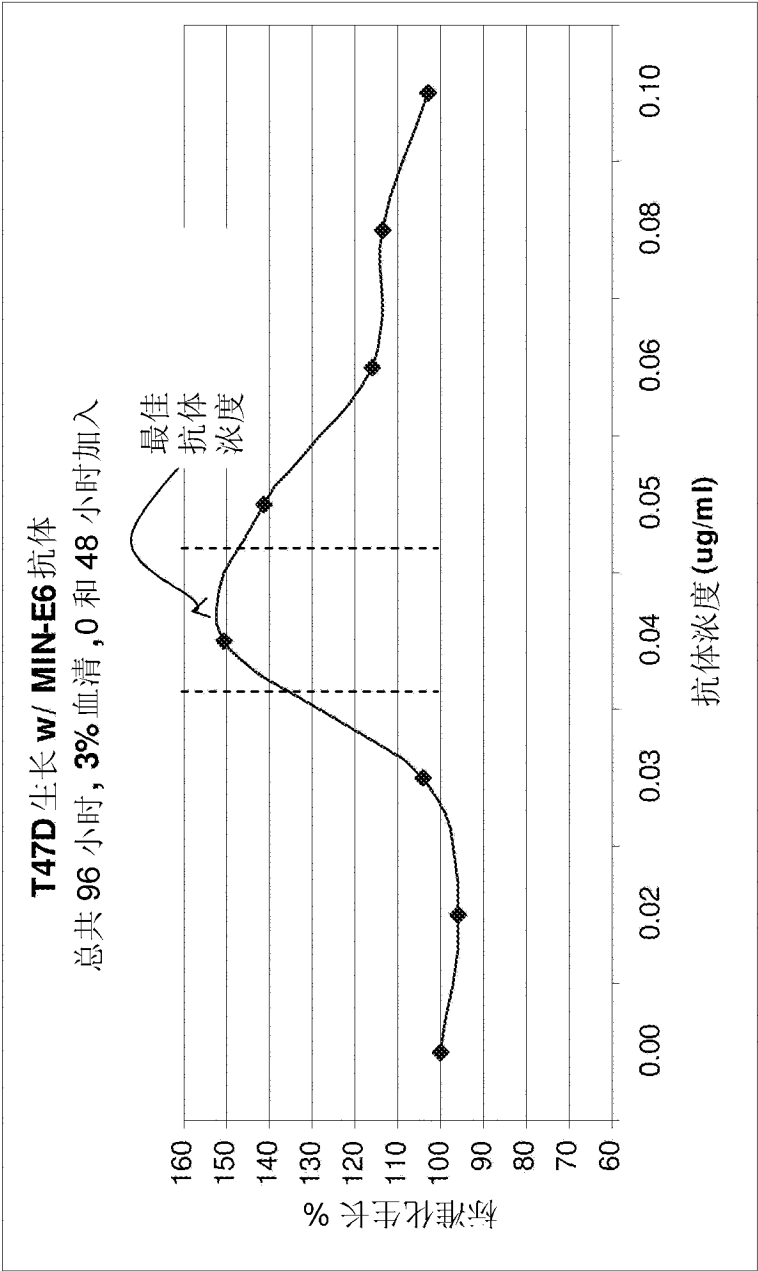


图 5

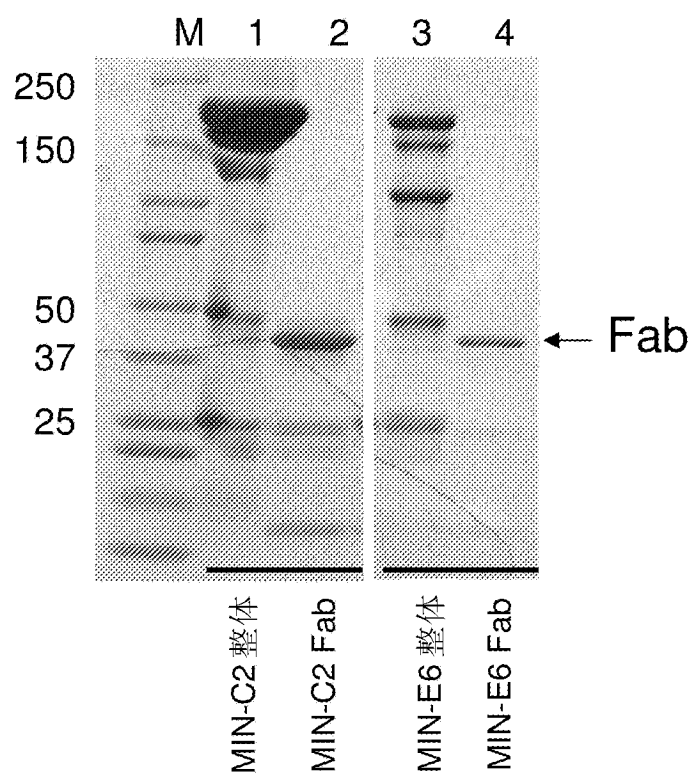


图 6

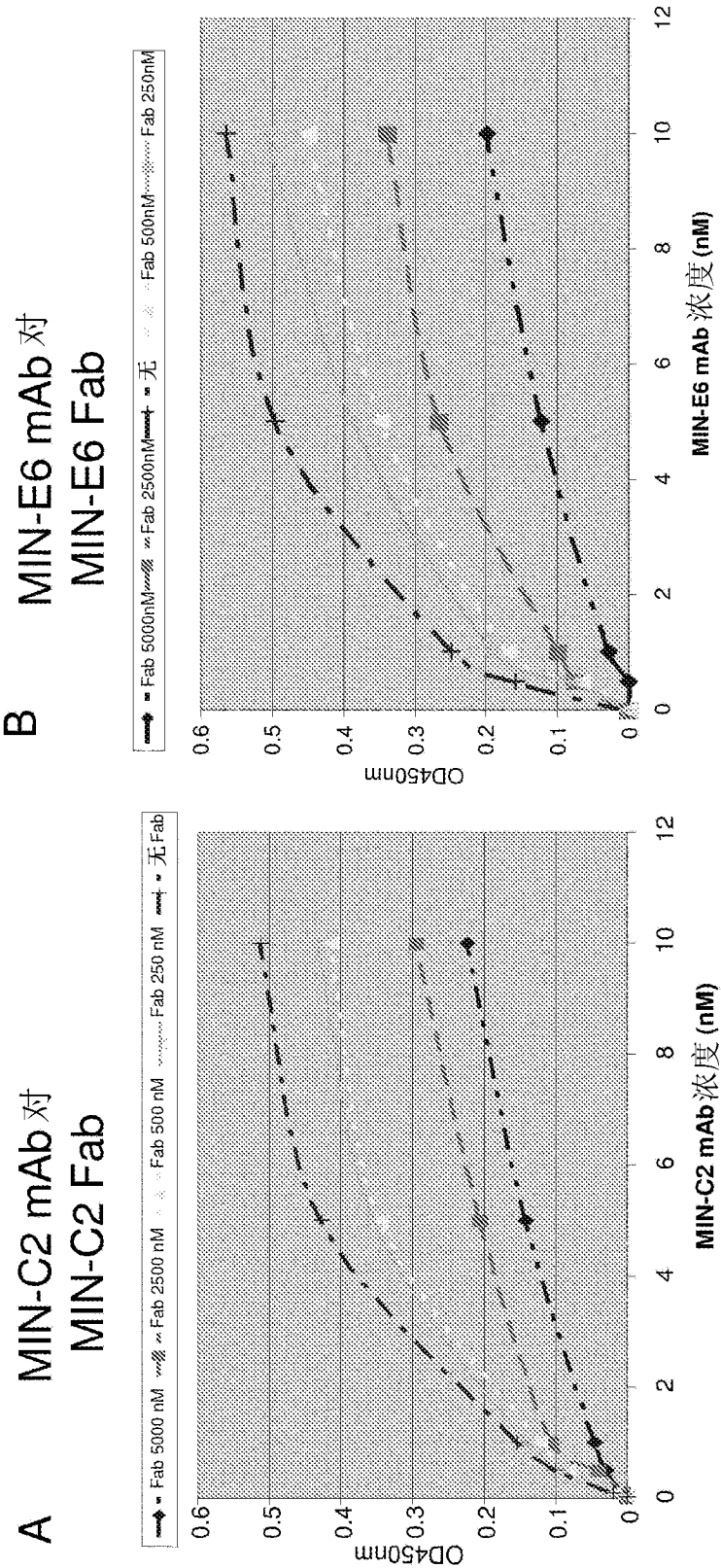


图 7

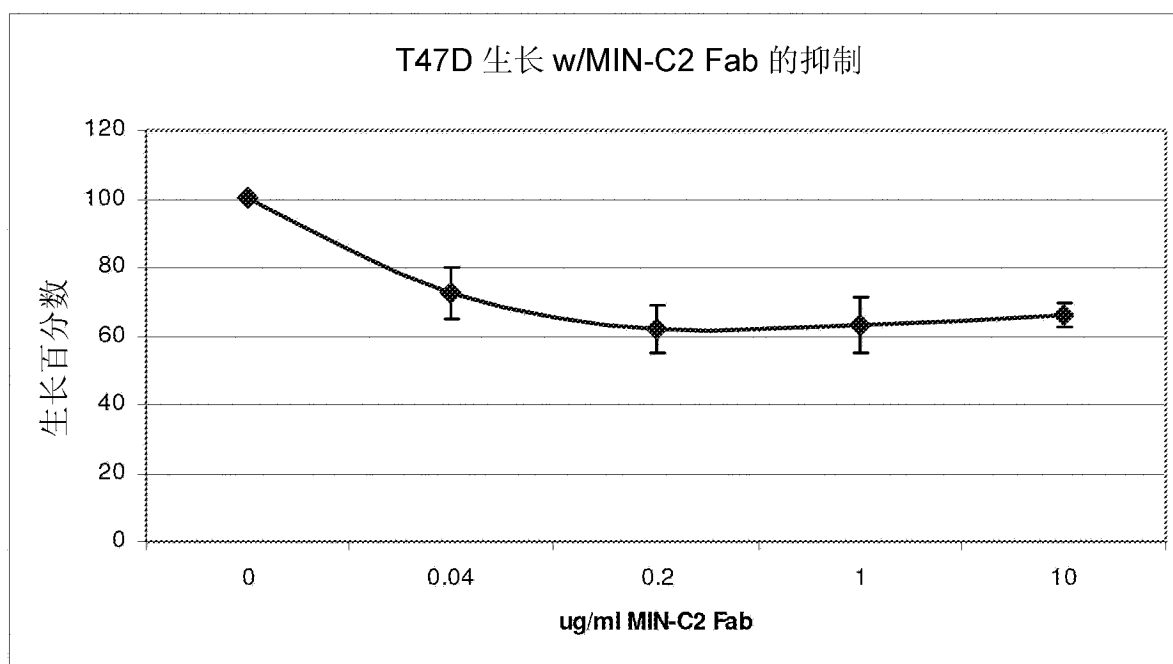


图 8

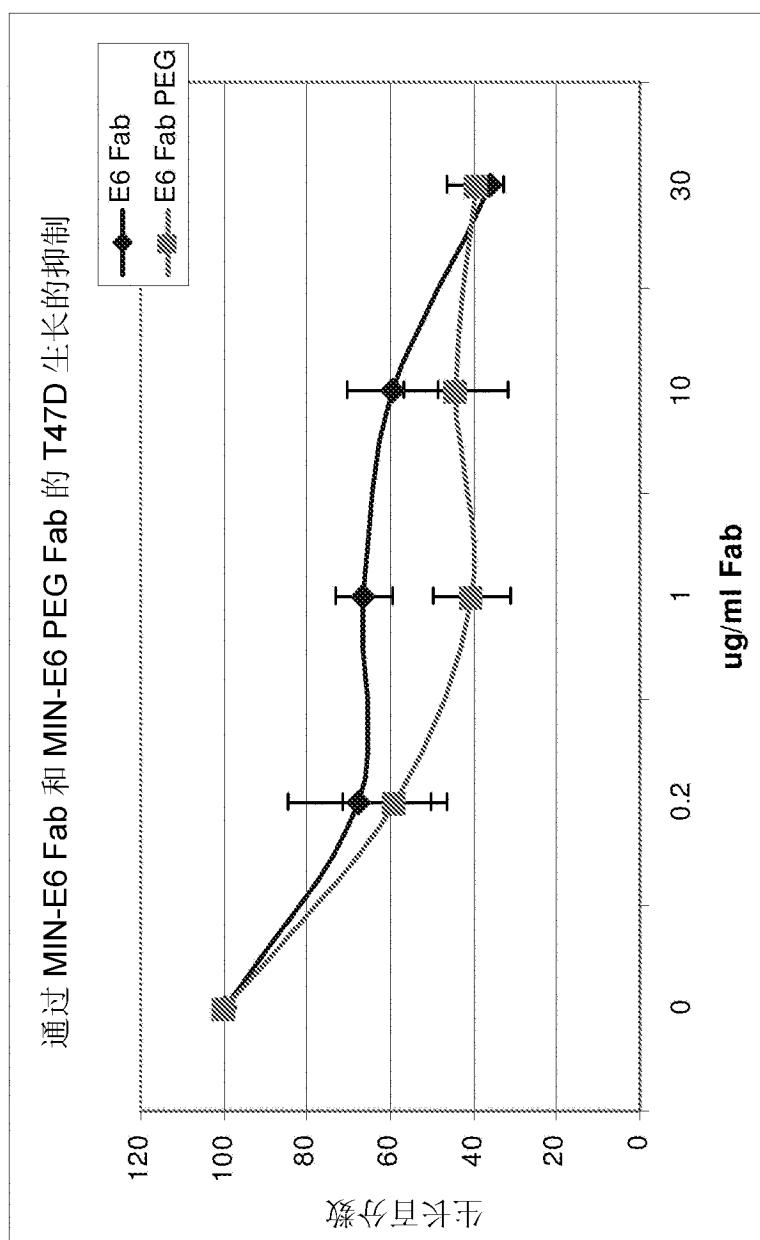


图 9

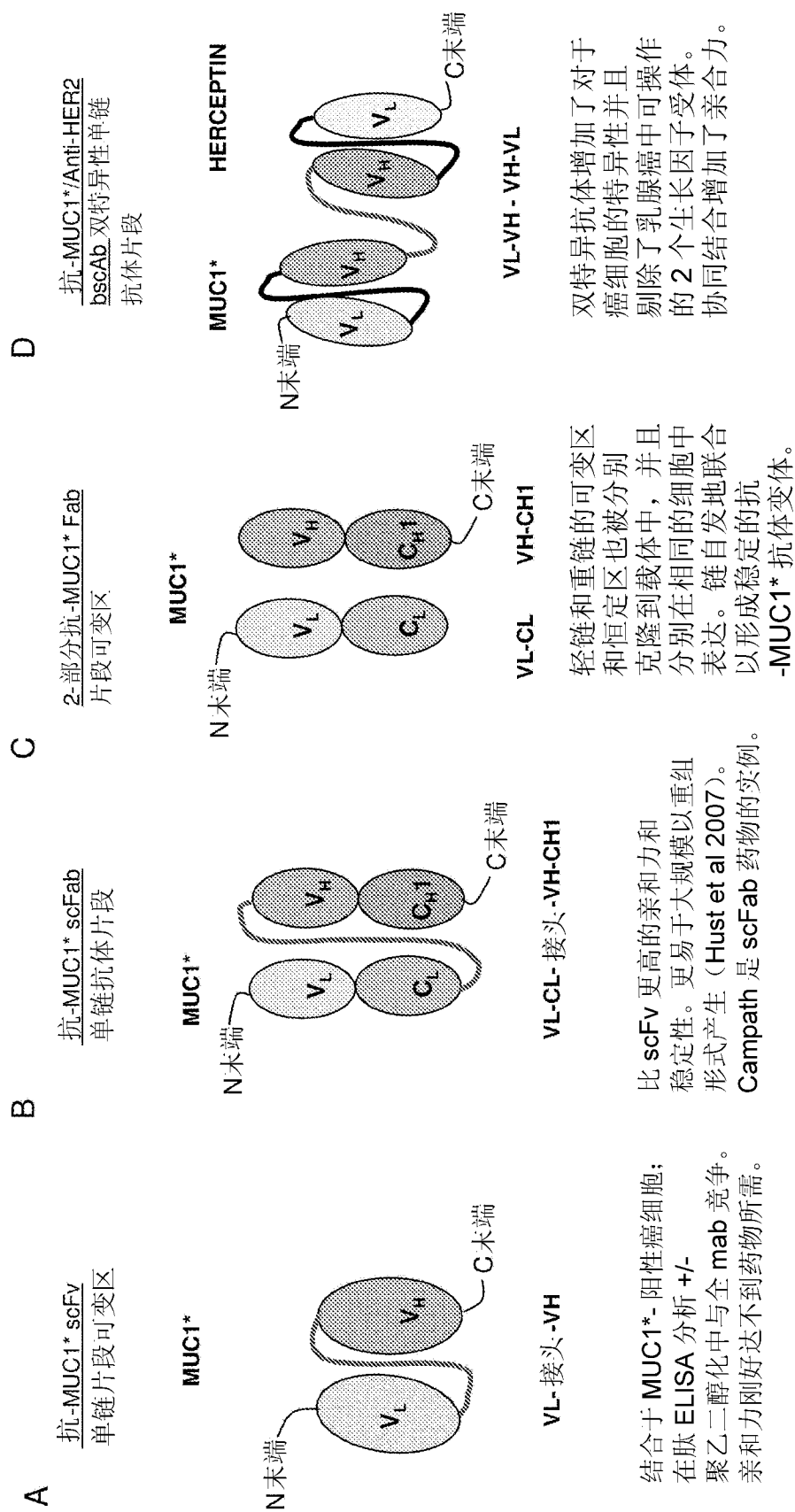


图 10

抗 MUC1* IgG 单克隆抗体轻链可变区序列

	FWR1	CDR1	FWR2	CDR2
MIN-C2	DIVITQSTASLGVS LGQ R ATISC	RASKSVSTSGYSYMH	WYQQRPGQPPKLLIY	LASNLES
MIN-E6	DIVITQT TAIMSASPGEEVTLTC	SATSSV-----SYIH	WFQQRPGTSPKLWIY	STSNLAS
MIN-A2-1	DIVLTQSTEIM SASPG EKVTITC	SASSSI-----SYIH	WFQQKPGTSPKLWIF	GTSNLAS
MIN-A2-2	DIVMTQSPAIM SASPG EKVTMTC	SASSSV-----SYMH	WFQQKPGTSPKLWIY	STSNLAS
MIN-C9-1	DIVLTQT TAIMSASPG EKVTITC	SASSSV-----SYMY	WFQQKPGTSPKLWIY	STSNLAS
MIN-C9-2	DIVITQSTAIMSASPG EKVTITC	SASSSV-----SYTY	WFQQKPGTSPKLWIY	STSNLAS
MIN-D7-1	DIVITQTPAIMSASPG EKVTMTC	SASSSV-----SYMH	WFQQKPGTSPKLWIY	STSNLAS
MIN-D7-2	DIVLTQSTAIMSASPG EKVTMTC	SASSSV-----SYMH	WFQQKPGTSPKLWIY	STSNLAS
MIN-F2-1	DIVMTQSPEIM SASPG EKVTITC	SASSSI-----SYIH	WFQQKPGTSPKLWIF	GTSNLAS
MIN-F2-2	DIVITQSTEIMSASPG EKVTITC	SASSSI-----SYIH	WFQQKPGTSPKLWIF	GTSNLAS

	FWR3	CDR3	(SEQ ID NO:13)
MIN-C2	GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC	QHSREL PFT	FGGGTKLEIKRADAAPT VS
MIN-E6	GVPVRFSGSGYGT SYSLTISRMEAE DAATYYC	QQRSSSPFT	FGSGTKLEIKRADAAPT VS
MIN-A2-1	GVPARFSGSGSGT SYSLTVSRMEAE DTATYYC	QQRSNYPFT	FGSGTKLQIKRADAAPT VS
MIN-A2-2	GAPARFSGSGSGT SYSLTVSRMESE DAATYYC	QQRSSYPST	FGGGTKLEIKRADAAPT VS
MIN-C9-1	GVPARFSGSGSGT SYSLTISRMEAE DAATYYC	QQRSSYPST	FGGGTKLEIKRADAAPT VS
MIN-C9-2	GVPARFSGSGSGT SYSLTISRMEAE DAATYYC	QQRSSYPST	FGGGTKLEIKRADAAPT VS
MIN-D7-1	GVPARFSGSGSGT SYSLTVSRMESE DAATYYC	QQRSSYPST	FGGGTKLEIKRADAAPT VS
MIN-D7-2	GVPARFSGSGSGT SYSLTVSRMESE DAATYYC	QQRSSYPST	FGGGTKLEIKRADAAPT VS
MIN-F2-1	GVPARFSGSGSGT SYSLTVSRMEAE DTATYYC	QQRSNYPFT	FGSGTKLQIKRADAAPT VS
MIN-F2-2	GVPARFSGSGSGT SYSLTVSRMEAE DTATYYC	QQRSNYPFT	FGSGTKLQIKRADAAPT VS

图 11

抗 MUC1* IgG 单克隆抗体重链可变区序列

	FWR1		CDR1	FWR2		CDR2
MIN-C2	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLS	CAASGFTFS	GYAMS	WVRQTPDKRLEWVA	TISSGGTYIYY	
MIN-E6-7	EVKLEESGGDLVKPGGSLKLS	CAASGFTFS	RYGMS	WVRQTPDKRLEWVA	TISSGGTYIYY	
MIN-E6-8	EVKLEESGGDLVKPGGSLKLS	CVVSGFTFS	RYGMS	WVRQTPDKRLEWVA	TISSGGTYIYY	
MIN-A2-1	EVKLQESGPELKKPGETVKI	SKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKWMG	WINTYTGEPTY	
MIN-A2-2	EVQLQOSGPELKKPGETVKI	SKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKWMG	WINTYTGEPTY	
MIN-C9-1	QVQLQESGPELKKPGETVKI	SKASGYTFT	NNGMN	WVKQAPGKGLKWMG	WINTYTGEPTY	
MIN-C9-2	QVQLQOSGPELKKPGETVKI	SKASGYTFT	NNGMN	WVKQAPGKGLKWMG	WINTYTGEPTY	
MIN-D7-1	EVQLQOSGPELKKPGETVKI	SKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKWMG	WINTYTGEPTY	
MIN-D7-2	EVQLQOSGPELKKPGETVKI	SKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKWMG	WINTYTGEPTY	
MIN-F2-1	EVKLEESGPELKKPGETVKI	SKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKWMG	WINTYTGEPTY	
MIN-F2-2	EVQLQSGAEIVRPGASVKLS	CKALGYTFT	DYEMH	WVKQTPVHGLEWIG	AIHPGSGGTAY	
MIN-F2-3	RCRLQOSGPELKKPGETVKI	SKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKWMG	WINTYTGEPTY	
MIN-F2-4	EVQLQOSGPELKKPGETVKI	SKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKWMG	WINTYTGEPTY	

	FWR3		CDR3	
MIN-C2	PDSVKG	RFTISRDN	AKNTLYLQMS	SLRSEDTAMYYCAR
MIN-E6-7	PDSVKG	RFTISRDN	AKNTLYLQMS	SLKSEDTAMYYCAR
MIN-E6-8	PDSVKG	RFTISRDN	AKNTLYLQMS	SLKSEDTAMYHCTR
MIN-A2-1	AGDFKG	RFAFSLET	SASTAYLQIN	TLKNEDTATYFCAR
MIN-A2-2	AGDFKG	RFAFSLET	SASTAYLQIN	TLKNEDTATYFCAR
MIN-C9-1	ADDFKG	RFAFSLDTS	ASTAYLQIN	NLKNEDMATYFCAR
MIN-C9-2	ADDFKG	RFAFSLGTS	ASTAYLQIN	NLKNEDMATYFCAR
MIN-D7-1	VDDFKG	RFAFSLET	SARTAYLQIN	NLKNEDMATYFCAR
MIN-D7-2	AGDFKG	RFAFSLET	SASTAYLQIN	TLKNEDTATYFCAR
MIN-F2-1	VDDFKG	RFAFSLET	SARTAYLQIN	NLKNEDMATYFCAR
MIN-F2-2	NQKFKG	KATLTADKSS	STAYMELSSL	TSEDSAVYYCTN
MIN-F2-3	VDDFKG	RFAFSLET	SARTAYLQIN	NLKNEDMATYFCAR
MIN-F2-4	VDDFKG	RFAFSLET	SARTAYLQIN	NLKNEDMATYFCAR

MIN-C2	FDVWGAGTTVT	VSSAKTTPPSVY	(SEQ ID NO:11)
MIN-E6-7	MDYWGQGT	SVTVSSAKTTAPSVY	(SEQ ID NO:20)
MIN-E6-8	MDYWGQGT	SVTVSSAKTTAPSVY	(SEQ ID NO:22)
MIN-A2-1	MDYWGQGT	SVTVSSAKTTPPSVY	(SEQ ID NO:59)
MIN-A2-2	MDYWGQGT	SVTVSSAKTTPPSVY	(SEQ ID NO:60)
MIN-C9-1	MDYWGQGT	SVTVSSAKTTAPSVY	(SEQ ID NO:61)
MIN-C9-2	MDYWGQGT	SVTVSSAKTTAPSVY	(SEQ ID NO:62)
MIN-D7-1	MDYWGQGT	SVTVSSAKTTPPSVY	(SEQ ID NO:63)
MIN-D7-2	MDYWGQGT	SVTVSSAKTTPPSVY	(SEQ ID NO:64)
MIN-F2-1	MDYWGQGT	SVTVSSAKTTPPSVY	(SEQ ID NO:65)
MIN-F2-2	---	YWGQGT	LVTVSSAKTTPPSVY
MIN-F2-3	MDYWGQGT	SVTVSSAKTTPPSVY	(SEQ ID NO:66)
MIN-F2-4	MDYWGQGT	SVTVSSAKTTPPSVY	(SEQ ID NO:67)
MIN-F2-4	MDYWGQGT	SVTVSSAKTTPPSVY	(SEQ ID NO:68)

图 12

抗 MUC1* IgM 单克隆抗体轻链可变区序列

	FWR1			CDR1		
	FWR2	CDR2	FWR3			
MIN-14	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTC			RASQDIGSS-----LN		LQYASSPH
MIN-17-1	DIVLTQSPASLA VSLGQRATISY			RASKSVSTSGYSYMH		QHIR-----
MIN-17-2	DIQMTQSPASQASLGESVTITC			LASQTIGTW-----LA		QQLYSTPW
MIN-29	DIVLTQSPASLA VSLGQRATISY			RASKSVSTSGYSYMH		QHIR-----
MIN-34	DIVLTQSPASLA VSLGQRATISY			RASKSVSTSGYSYMH		QHIR-----
MIN-42	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTC			KASQNVGTN-----VG		QQYNNYPY
MIN-45	DIQMTQPPASLSASVGETVTITC			RASGNIHNF-----LA		QHFWSTPW

	FWR2			CDR2		
	FWR2	CDR2	FWR3			
MIN-14	WLQQEPDGTIKRLIY	ATSSLDS		GVPKRFGSRSGSDYSLTISSESEDFVDYVC		LQYASSPH
MIN-17-1	WNQQKPGQPRLLIY	LVSNLES		GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYVC		QHIR-----
MIN-17-2	WYQQKPGKSPQLLIY	AATSLAD		GVPSRFSGSGSGTKFSFKISSLQAEDFVSYYC		QQLYSTPW
MIN-29	WNQQKPGQPRLLIY	LVSNLES		GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYVC		QHIR-----
MIN-34	WNQQKPGQPRLLIY	LVSNLES		GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYVC		QHIR-----
MIN-42	WYQQKPGQSPKALIY	SASYRYS		GVPDFRTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFC		QQYNNYPY
MIN-45	WYQQKQGKSPQLLVY	NAKTLAD		GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDEFGSYVC		QHFWSTPW

MIN-14	VRCWDQAGAEITGCCTNC--	(SEQ ID NO:69)
MIN-17-1	-----ELTRSEGGPSW	(SEQ ID NO:70)
MIN-17-2	TFGGGGTKLEIKRADAAPT V	(SEQ ID NO:71)
MIN-29	-----ELTRSEGGPSW	(SEQ ID NO:72)
MIN-34	-----ELTRSEGGPSW	(SEQ ID NO:73)
MIN-42	TFGGGGTKLEIKRADAAPT V	(SEQ ID NO:74)
MIN-45	TFGGGGTKLEIKRADAAPT V	(SEQ ID NO:75)

图 13

抗 MUC1* IgM 单克隆抗体重链可变区序列

FWR1

MIN-14	QVQLQQPGAELVK-----PGASVK-
MIN-17-1	QVQLQQPGAELVK-----PGASVK-
MIN-17-2	QITLKESGPGIVQ-----PSQPFR-
MIN-29	DVKLVESGGDLXKLTEGEDIWEGLTLCRDSQSLAPVSKPGRVVRPQ
MIN-34	QVQLKQSGPGLVQ-----PSQSLS-
MIN-42	EVQLVESGGDLVK-----PGRSLK-
MIN-45	EVQLQQSGPELVK-----PGASVK--

	CDR1		FWR2	CDR2	
MIN-14	LSCKA-SGYTF-T	SYWMH	WVKQRPQGQLEWIG	EINPSNGRTNYNEK-FKS	KATLTVDKS
MIN-17-1	LSCKA-SGYTF-T	SYWMH	WVKQRPQGQLEWIG	EINPSNGRTNYNEK-FKS	KATLTVDKS
MIN-17-2	LTCTF-SGFSLSTS	GIGVT	WIRQPSGKGLEWLA	TIW-WDDDNRYNPS-LKS	RLTVSKDTS
MIN-29	RSCTVIQGCVL---	-----	-RLQTAHLQVQGVL	GIVSGDGESALHSVWIVG	ATTITINGC
MIN-34	ITCTV-SGFSL-T	SYGVH	WVRQSPGKGLEWLG	VIW-GGGSTDYNAA-FIS	RLSISKDNS
MIN-42	LSCAA-SGFTF-S	SFGMS	WVRQTPDKRLEWVA	TISSGGFTYYPDS-VKG	RFTISRDNA
MIN-45	ISCKA-SGYSF-T	GYFMS	WVMQSHGKSLEWIG	RINPYNGDTFYNQK-FKG	KATLTVDKS

图 14

FWR3

MIN-14	SSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAT	YGNYWYF (SEQ ID NO: 76)
MIN-17-1	SSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAT	YGNYWYF (SEQ ID NO: 78)
MIN-17-2	NNQAFLNIIITVETADTAIYYCAQ	STMVTAG (SEQ ID NO: 77)
MIN-29	DQLQPL-LWSL-ANPRHVIATES	ESRGCTG (SEQ ID NO: 79)
MIN-34	KSQVFFKMNLSLQANDTAIYYCAR	NDYPAWF (SEQ ID NO: 80)
MIN-42	KNTLYLQMSSLKSEDTAMYICSR	RFYYDYD (SEQ ID NO: 81)
MIN-45	STTAHIELRSLASEDSAVYYCAR	KGL--YG (SEQ ID NO: 84)

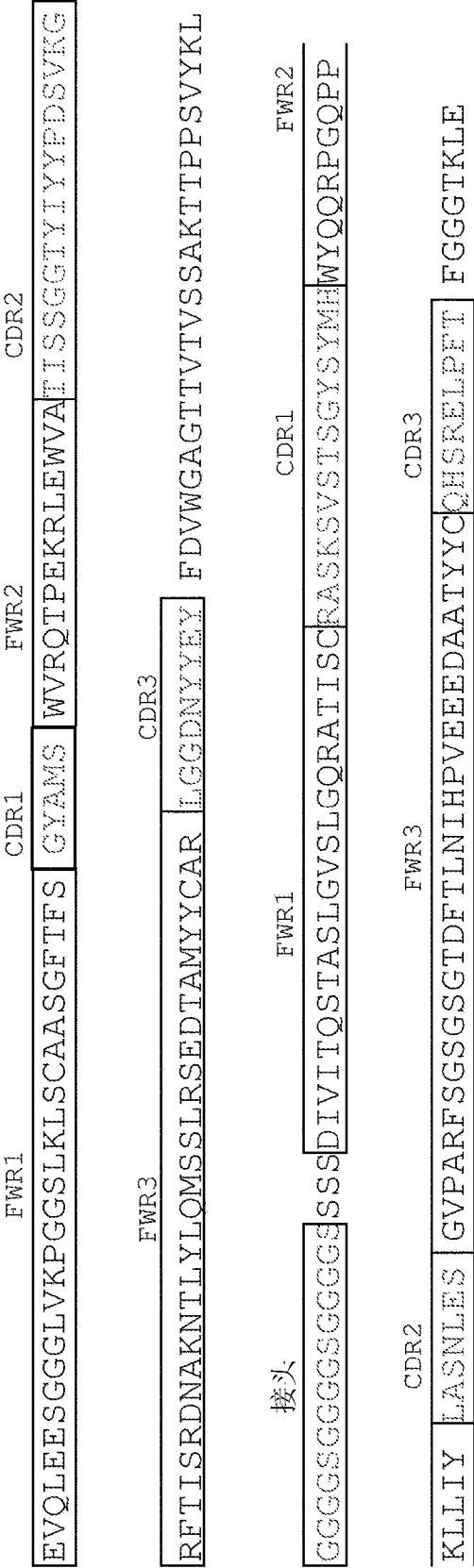


图 15

IKRADAAPTVD (SEQ ID NO:17)

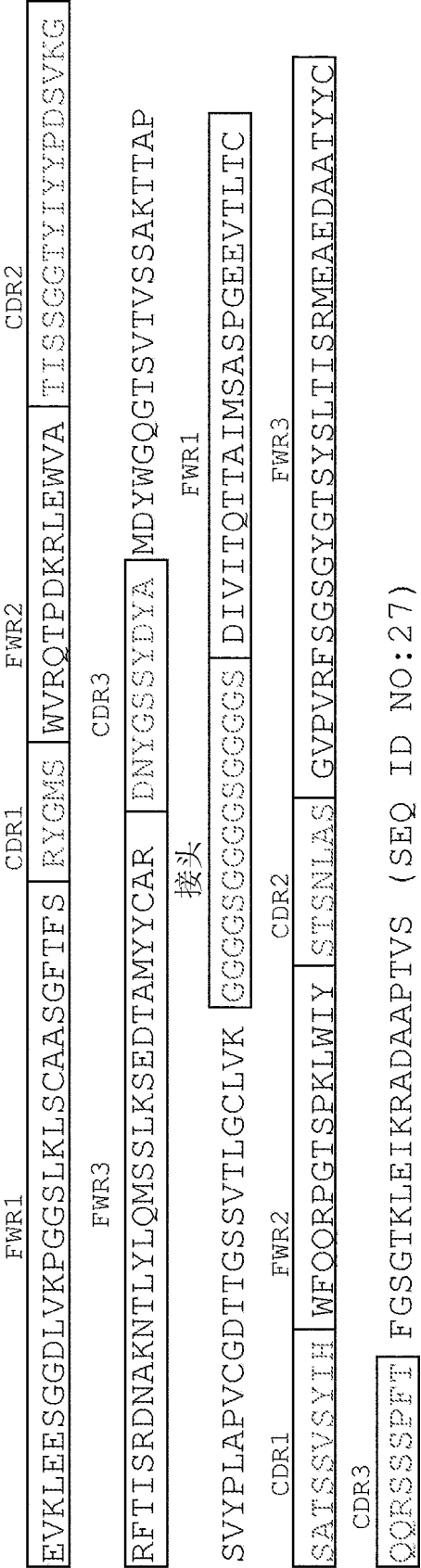


图 16

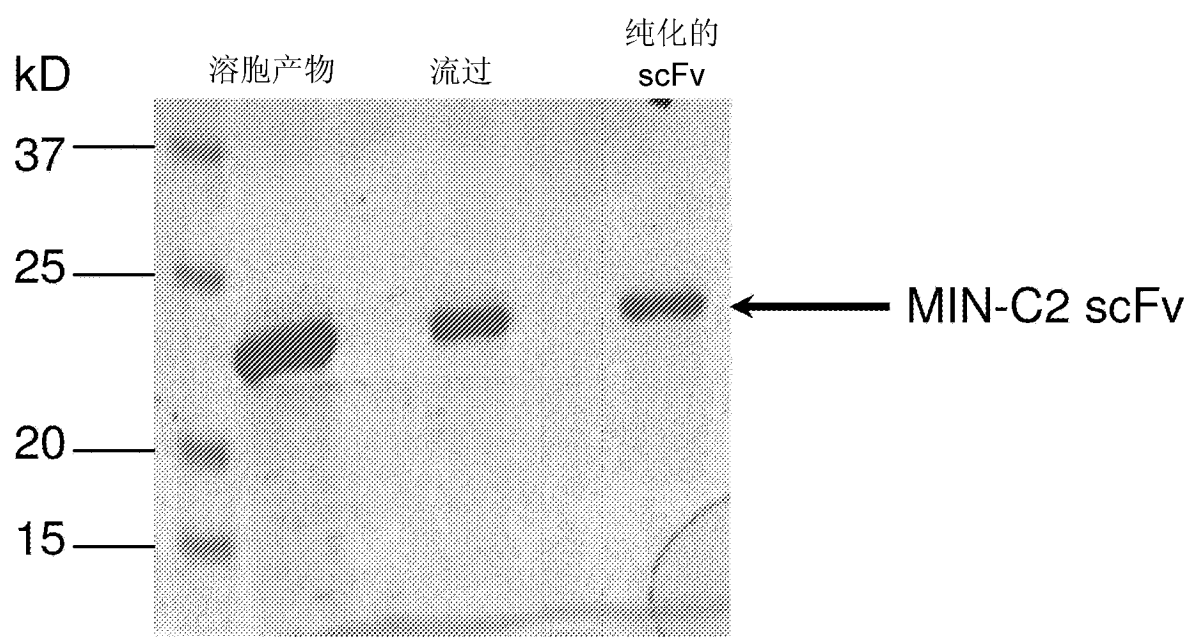


图 17

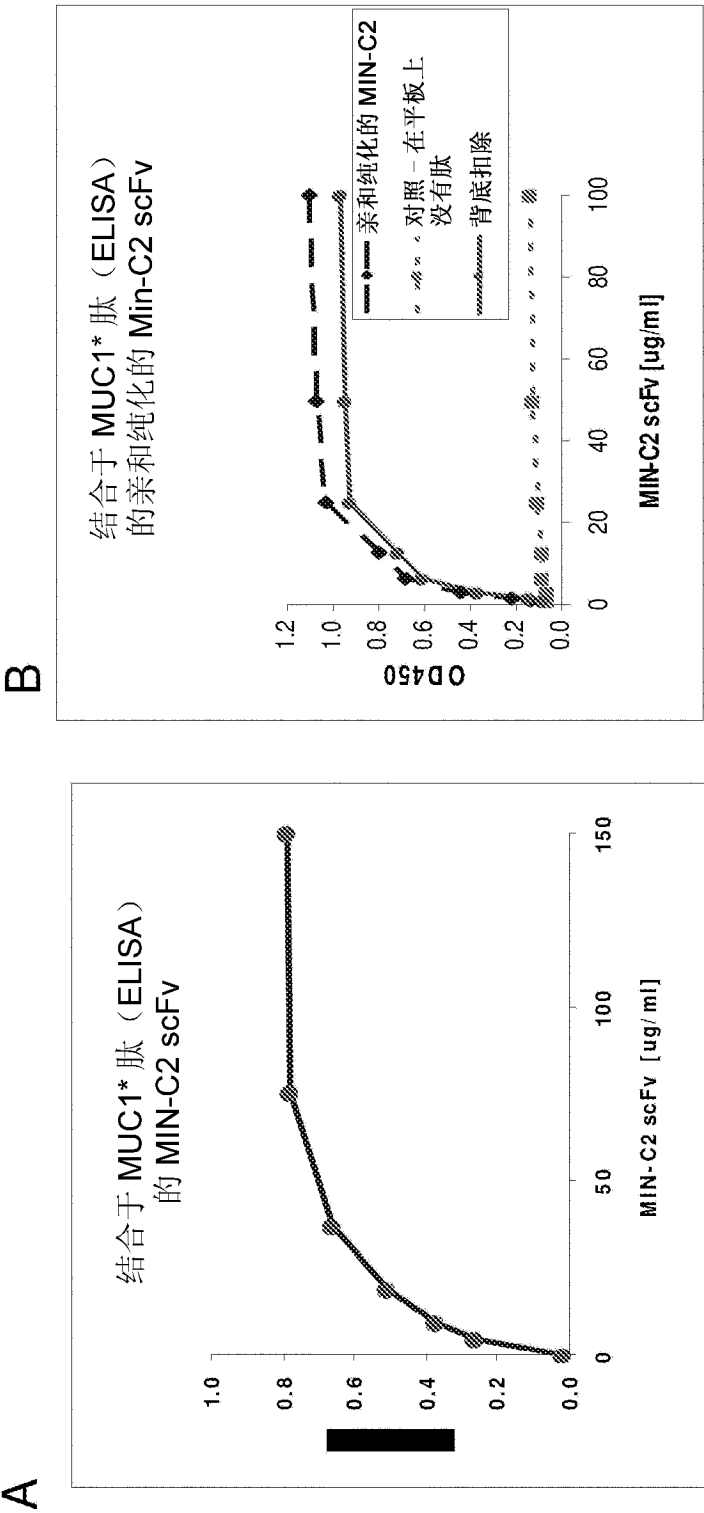


图 18

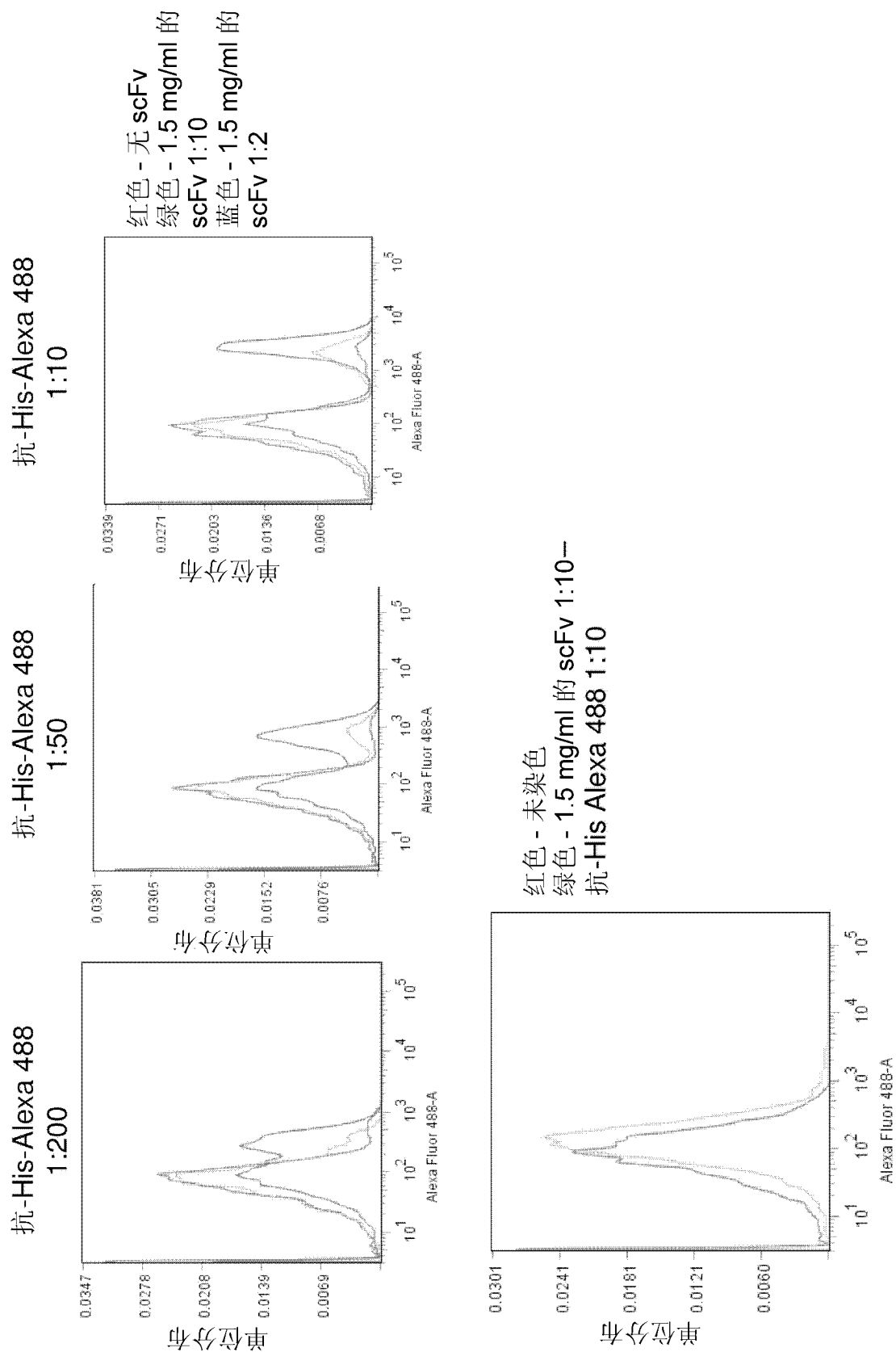


图 19

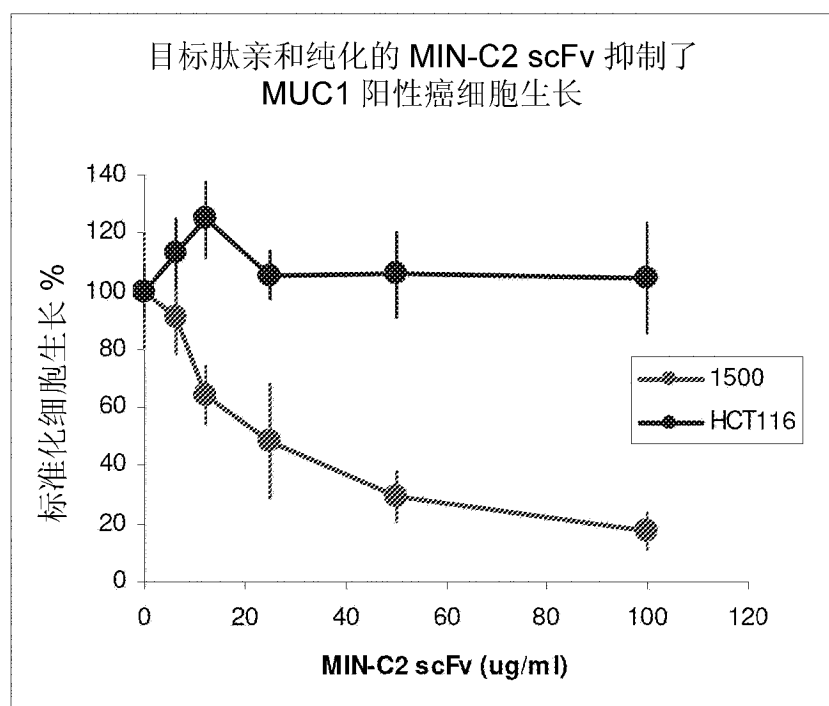


图 20

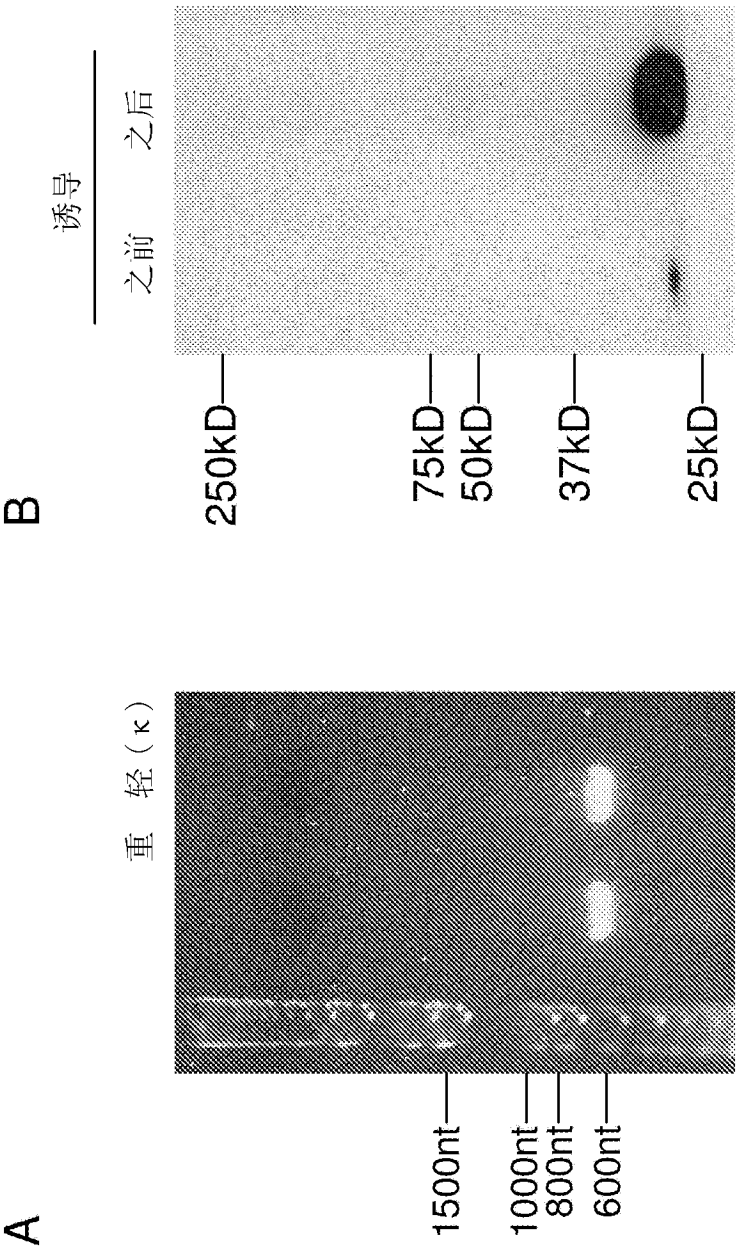


图 21

MIN-C2 Fab 设计 (轻链-接头-重链)

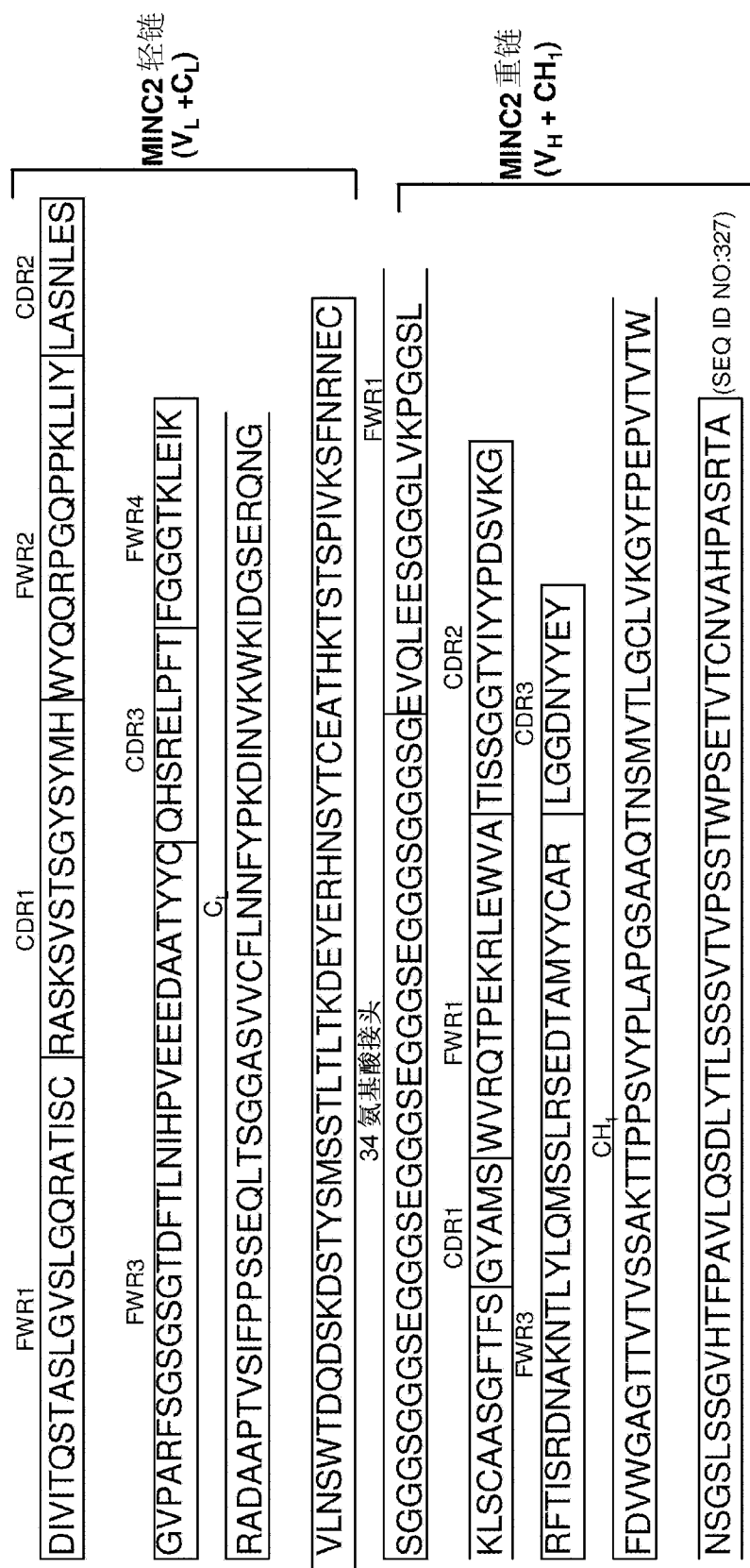


图 22

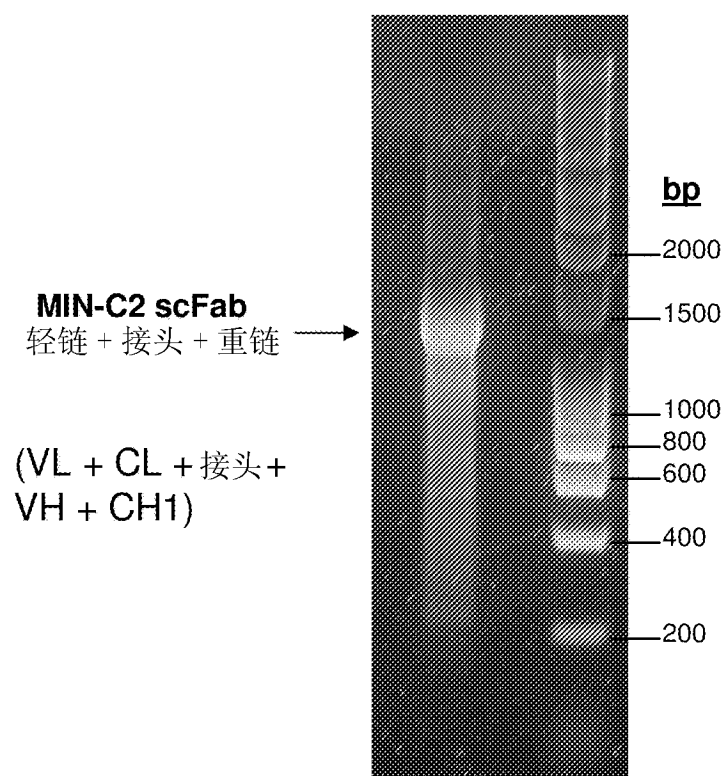
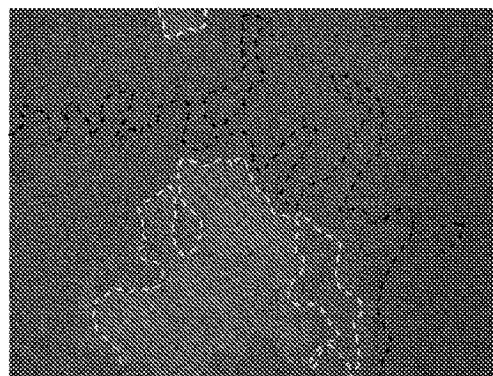
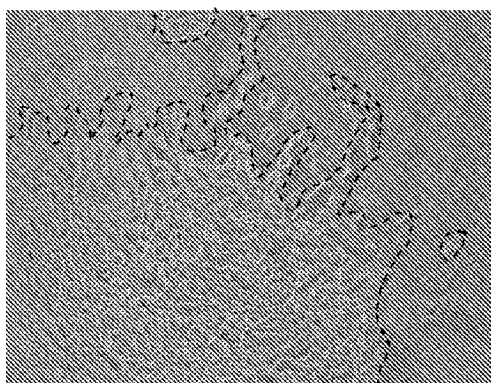
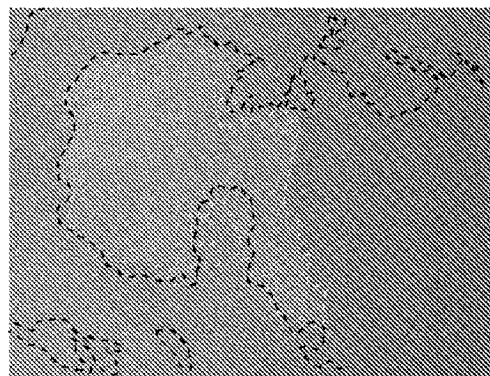
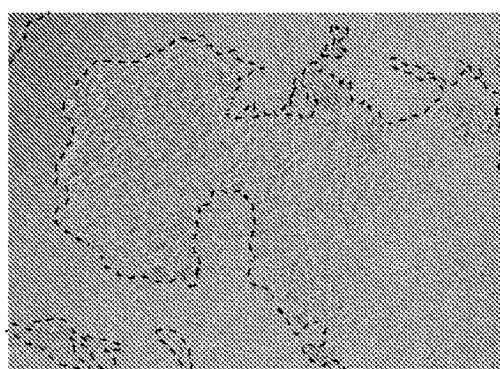


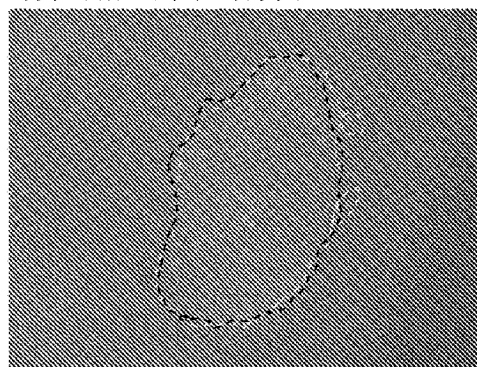
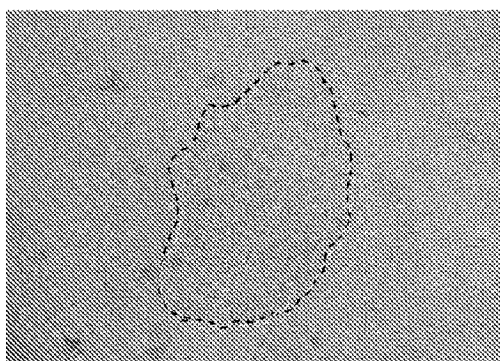
图 23



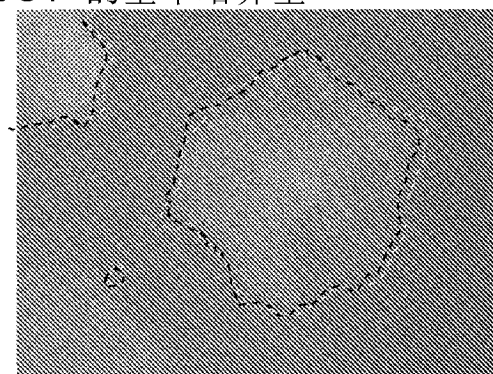
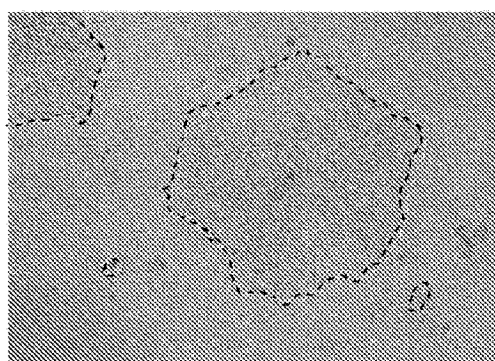
仅基本培养基



补充有 bFGF 的基本培养基和饲养细胞调节培养基



补充有二价兔多克隆抗 -MUC1* 的基本培养基



补充有二价小鼠单克隆抗 -MUC1* 的基本培养基 : MIN-C2

图 24