



(12) 发明专利

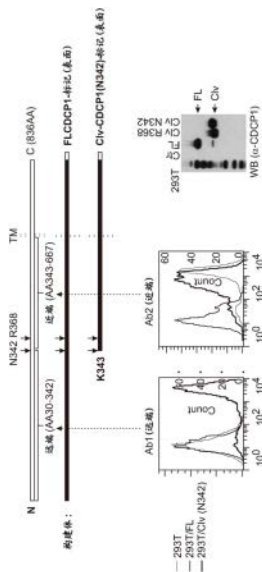
(10) 授权公告号 CN 110234348 B

(45) 授权公告日 2024. 06. 25

(21) 申请号 201780077883.8	(72) 发明人 H·任 S·M·朗宁格 N·E·佩德松 K·里克瓦 A·特卡彻夫 T·古
(22) 申请日 2017.12.15	
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 110234348 A	(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256 专利代理师 陈文平 徐志明
(43) 申请公布日 2019.09.13	
(30) 优先权数据 62/435,509 2016.12.16 US 62/488,445 2017.04.21 US 62/588,516 2017.11.20 US	(51) Int.Cl. A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/18 (2006.01) C07K 16/30 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2019.06.14	(56) 对比文件 WO 2015082446 A1, 2015.06.11 审查员 马琪
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2017/066661 2017.12.15	
(87) PCT国际申请的公布数据 W02018/112334 EN 2018.06.21	
(73) 专利权人 蓝鳍生物医药公司 地址 美国马萨诸塞州	权利要求书2页 说明书104页 序列表195页 附图56页

(54) 发明名称
抗-含CUB结构域蛋白1(CDCP1) 抗体、抗体药物缀合物及其使用方法

(57) 摘要
本公开涉及抗癌抗体及使用该抗体的治疗、检测和诊断方法。



1. 一种结合含CUB结构域蛋白1 (CDCP1) 的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含含有VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3的重链可变区 (VH) 和含有VL CDR1、VL CDR2、VL CDR 3的轻链可变区 (VL),

其中:

VH CDR1、VH CDR2和VH CDR 3由分别如SEQ ID NO:85、86和87中所示的氨基酸序列组成, 和VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3由分别如SEQ ID NO:88、89和90中所示的氨基酸序列组成; 或

VH CDR1、VH CDR2和VH CDR 3由分别如SEQ ID NO:155、156和157中所示的氨基酸序列组成, 和VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3由分别如SEQ ID NO:158、159和160中所示的氨基酸序列组成;

其中所述抗原结合片段是Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、二硫键连接的Fv、scFv或双体抗体。

2. 如权利要求1的抗体或其抗原结合片段, 其中VH CDR1、VH CDR2和VH CDR 3由分别如SEQ ID NO:155、156和157中所示的氨基酸序列组成, 和VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3由分别如SEQ ID NO:158、159和160中所示的氨基酸序列组成。

3. 如权利要求1的抗体或其抗原结合片段, 其中所述VH由SEQ ID NO:81的序列组成且所述VL由SEQ ID NO:82的序列组成。

4. 如权利要求2的抗体或其抗原结合片段, 其中所述VH由SEQ ID NO:151的序列组成且所述VL由SEQ ID NO:152的序列组成。

5. 一种抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含含有VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3的重链可变区 (VH) 和含有VL CDR1、VL CDR2、VL CDR 3的轻链可变区 (VL), 其中:

VH CDR1、VH CDR2和VH CDR 3由分别如SEQ ID NO:85、86和87中所示的氨基酸序列组成, 和VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3由分别如SEQ ID NO:88、89和90中所示的氨基酸序列组成;

其中与全长人CDCP1相比, 所述抗体或其抗原结合片段优先结合切割的人CDCP1, 其中所述切割的人CDCP1由全长人CDCP1的氨基酸残基343-836组成;

其中所述抗原结合片段是Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、二硫键连接的Fv、scFv或双体抗体。

6. 一种抗体药物缀合物, 其包含权利要求1或2的抗体或其抗原结合片段和治疗剂。

7. 如权利要求6的抗体药物缀合物, 其中所述治疗剂选自微管抑制剂、美登素类、澳瑞他汀、DNA烷化剂、吡咯并苯并二氮杂^草 (PBD)、吲哚啉并苯并二氮杂^草 (IGN)、拓扑异构酶抑制剂和拓扑异构酶-I抑制剂。

8. 如权利要求6的抗体药物缀合物, 其中所述抗体或抗原结合片段通过接头与所述治疗剂连接。

9. 一种药物组合物, 其包含如权利要求1或2的抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载体。

10. 权利要求1或2的抗体或其抗原结合片段、权利要求6的抗体药物缀合物或权利要求9的药物组合物在制备用于抑制或减少受试者中CDCP1相关的实体肿瘤生长的药物中的用途。

11. 如权利要求10的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段、所述抗体药物缀合物或所述药物组合物与另外的药剂或另外的疗法组合施用。

12. 权利要求1或2的抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗受试者的CDCP1相关的实体肿瘤的药物中的用途。

13. 如权利要求12的用途,其中所述实体肿瘤是乳腺癌、肺癌、小细胞肺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、肾癌或结肠癌。

抗-含CUB结构域蛋白1(CDCP1)抗体、抗体药物缀合物及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2016年12月16日提交的美国临时专利申请No.62/435,509、2017年4月21日提交的美国临时专利申请No.62/488,445和2017年11月20日提交的美国临时专利申请No.62/588,516的优先权。上述每个申请的全部内容通过引用并入本文中。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含已经以ASCII格式电子提交的序列表,并且其全部内容通过引用并入本文。2017年11月29日创建的所述ASCII拷贝命名为127913-00920_SL.txt,且大小为213,669字节。

背景技术

[0005] CDCP1,也称为“含CUB结构域蛋白1”、“CD318”、“跨膜和与src激酶相关”(“TRASK”)和“SIMA135”,是一种836个氨基酸的I型跨膜蛋白,其由29个氨基酸的信号肽、636个氨基酸的高度糖基化的较大细胞外结构域(其具有与C1r/C1s、海胆胚胎生长因子和骨形态发生蛋白1(CUB)结构域低同源性的三个区域)、分别21和150个氨基酸的跨膜和胞质结构域组成。CDCP1的胞质结构域包括五个保守的酪氨酸残基,其作为Src家族激酶(SFK)(如Src、Fyn和Yes)用于随后的磷酸化的底物。

[0006] CDCP1在人上皮组织中广泛表达。CDCP1在涉及肿瘤侵袭和转移的细胞事件的酪氨酸磷酸化依赖性调节中起作用,但其磷酸化仅在有丝分裂脱离或脱落细胞中观察到,与其在细胞粘附的负调节中的作用一致。CDCP1的磷酸化可见于许多癌症,包括一些侵袭前癌症(pre-invasion cancer)以及侵袭性肿瘤和肿瘤转移。

[0007] 最近抗癌抗体的临床和商业成功引起了对基于抗体的治疗剂的极大兴趣。由于抗体可以靶向癌细胞上的特定抗原,因此与通常使用的化疗相比,基于抗体的治疗剂可能更有效地治疗癌症并且具有较低的毒性作用。因此,需要开发用于各种基于抗体的治疗剂中以治疗癌症的抗癌抗体。

[0008] 抗体药物缀合物(ADC)代表一类新的治疗剂,其包含通过化学接头与细胞毒性药物缀合的抗体。ADC的治疗概念是将抗体的结合能力与药物结合,其中抗体用于通过结合于靶表面抗原将药物递送至肿瘤细胞。

[0009] 因此,本领域仍需要可用于治疗癌症的治疗目的的抗CDCP1抗体和ADC。

发明内容

[0010] 在某些方面,本发明提供抗-CDCP1抗体和抗体药物缀合物(ADC)。在本发明的某些实施方案中,抗体或其抗原结合部分结合CDCP1(例如,GenBank登录号NP_073753.3中提供的氨基酸序列和/或NP_835488.1中提供的氨基酸序列,其各自的全部内容通过引用并入本文中)或CDCP1的细胞外结构域。在一个实施方案中,本发明的抗体或其抗原结合部分以约2,000nM或更小、约1,000nM或更小、约500nM或更小、约200nM或更小、约100nM或更小、约

75nM或更小、约25nM或更小、约21nM或更小、约12nM或更小、约11nM或更小、约10nM或更小、约9nM或更小、约8nM或更小、约7nM或更小、约6nM或更小、约5nM或更小、约4nM或更小、约3nM或更小、约2nM或更小、约1nM或更小、约0.5nM或更小、约0.3nM或更小、约0.1nM或更小或者约0.01nM或更小或者约0.001nM或更小的 K_d 结合CDCP1。

[0011] 在本发明的再其他的实施方案中,本发明的抗-CDCP1抗体药物缀合物(ADC)(例如,与毒素缀合的本发明的CDCP1抗体)能够被内化。在另一实施方案中,本发明的抗-CDCP1抗体药物缀合物能够诱导内源表达CDCP1的细胞的细胞死亡。

[0012] 在本发明的一个方面,本公开提供结合CDCP1的分离的抗体或其抗原结合部分,其中抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的CDR3,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:160的氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:156的氨基酸序列的CDR2,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:159的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:158的氨基酸序列的CDR1。

[0013] 在本发明的一个方面,本公开提供结合人CDCP1的分离的抗体或其抗原结合部分,其中抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR3,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的CDR2,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR1,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR1。

[0014] 在本发明的一个方面,本公开提供结合人CDCP1的分离的抗体或其抗原结合部分,其中抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列的CDR3,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的CDR2,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的CDR1,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的CDR1。

[0015] 在本发明的再另一方面,本公开提供结合人CDCP1的分离的抗体或其抗原结合部分,其中抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的CDR3,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:106的氨基酸序列的CDR2,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:109的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的CDR1,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:108的氨基酸序列的CDR1。

[0016] 在本发明的另一方面,本公开提供结合人CDCP1的分离的抗体或其抗原结合部分,其中抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:127的氨基酸序列的CDR3,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的CDR2,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的CDR1,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:128的氨基酸序列的CDR1。

[0017] 在本发明的一个方面,本公开提供结合人CDCP1的分离的抗体或其抗原结合部分,其中抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的CDR3,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的CDR2,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列的CDR1,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的CDR1。

[0018] 在本发明的另一方面,本公开提供结合人CDCP1的分离的抗体或其抗原结合部分,其中抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的CDR3,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的CDR2,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的CDR1,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的CDR1。

[0019] 在一些方面,抗体或其抗原结合部分是IgG同种型。

[0020] 在一些方面,抗体或其抗原结合部分具有200nM或更小的 K_D 。

[0021] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:156的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:160的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:159的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:158的氨基酸序列的CDR1域。

[0022] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR1域。

[0023] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:87的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的CDR1域,该轻链

可变区包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的CDR1域。

[0024] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:106的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:109的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:108的氨基酸序列的CDR1域。

[0025] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:127的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:128的氨基酸序列的CDR1域。

[0026] 在本发明的一个方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:45的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的CDR1域。

[0027] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的CDR1域。

[0028] 在一些方面,抗体或其抗原结合部分是IgG同种型。

[0029] 在一些方面,抗体或其抗原结合部分具有200nM或更小的 K_D 。

[0030] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含含有SEQ ID NO:151中所示的氨基酸序列的重链可变域和含有SEQ ID NO:152中所示的氨基酸序列的轻链可变域。

[0031] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含含有SEQ ID NO:151中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:151具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或含有SEQ ID NO:152中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:152具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0032] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的轻链可变区。

[0033] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含含有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:31具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或含有SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:32具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0034] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含含有

SEQ ID NO:81的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:82的氨基酸序列的轻链可变区。

[0035] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含含有SEQ ID NO:81中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:81具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或含有SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:82具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0036] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的轻链可变区。

[0037] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含含有SEQ ID NO:101中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:101具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或含有SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:102具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0038] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含含有SEQ ID NO:121的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的轻链可变区。

[0039] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含含有SEQ ID NO:121中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:121具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或含有SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:122具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0040] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的轻链可变区。

[0041] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含含有SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:41具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或含有SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:42具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0042] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含含有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的轻链可变区。

[0043] 在本发明的另一方面,本公开提供抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含含有SEQ ID NO:71中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:71具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或含有SEQ ID NO:72中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:72具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0044] 在本发明的一个方面,本公开提供抗-含CUB结构域蛋白1(-CDCP1)抗体或其抗原结合部分,其中抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含具有选自图15、18或20中的任一氨基酸序列的氨基酸序列的CDR3,该轻链可变区包含具有选自图15、18或20中的任一氨基酸序列的氨基酸序列的CDR3。

[0045] 在一个实施方案中,重链可变区还包含具有选自图15、18或20中的任一氨基酸序

列的氨基酸序列的CDR2,和轻链可变区还包含具有选自图15、18或20中的任一氨基酸序列的氨基酸序列的CDR2。

[0046] 在另一实施方案中,重链可变区还包含具有选自图15、18或20中的任一氨基酸序列的氨基酸序列的CDR1,和轻链可变区还包含具有选自图15、18或20中的任一氨基酸序列的氨基酸序列的CDR1。

[0047] 在本发明的另一方面,本公开提供与如本文所述的抗体或其抗原结合部分结合相同表位的抗体或其抗原结合部分。

[0048] 在本发明的另一方面,本公开提供编码如本文所述的抗体或其抗原结合部分的分离的核酸。

[0049] 在本发明的另一方面,本公开提供包含如本文所述的抗体或其抗原结合部分和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0050] 在本发明的另一方面,本公开提供与至少一种药物缀合的如本文所述的抗体或其抗原结合部分。

[0051] 在一些方面,至少一种药物选自抗凋亡剂、有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂、用于基因疗法的核酸、抗血管生成剂、抗代谢物、含硼药剂、化疗保护剂、激素剂、抗激素剂、皮质类固醇、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性核素剂、放射致敏剂、拓扑异构酶抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。在其他实施方案中,至少一种药物通过接头与抗体或其抗原结合部分缀合。在另一实施方案中,接头是可切割接头。在再其他的实施方案中,接头是不可切割接头。

[0052] 在一个实施方案中,本发明的抗-含CUB结构域蛋白1(-CDCP1)抗体或其抗原结合部分是双特异性抗体。在一个实施方案中,本发明的抗-含CUB结构域蛋白1(-CDCP1)抗体或其抗原结合部分是多特异性抗体。

[0053] 在本发明的另一方面,本公开提供包含与至少一种药物缀合的抗体或其抗原结合部分的抗体药物缀合物(ADC),其中抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:156的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:160的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:159的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:158的氨基酸序列的CDR1域。

[0054] 在本发明的另一方面,本公开提供包含与至少一种药物缀合的抗体或其抗原结合部分的抗体药物缀合物(ADC),其中抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR1域。

[0055] 在本发明的另一方面,本公开提供包含与至少一种药物缀合的抗体或其抗原结合部分的抗体药物缀合物(ADC),其中抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:87的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID

NO:88的氨基酸序列的CDR1域。

[0056] 在本发明的另一方面,本公开提供包含与至少一种药物缀合的抗体或其抗原结合部分的抗体药物缀合物(ADC),其中抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:106的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:109的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:108的氨基酸序列的CDR1域。

[0057] 在本发明的另一方面,本公开提供包含与至少一种药物缀合的抗体或其抗原结合部分的抗体药物缀合物(ADC),其中抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:127的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:128的氨基酸序列的CDR1域。

[0058] 在本发明的另一方面,本公开提供包含与至少一种药物缀合的抗体或其抗原结合部分的抗体药物缀合物(ADC),其中抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:45的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的CDR1域。

[0059] 在本发明的另一方面,本公开提供包含与至少一种药物缀合的抗体或其抗原结合部分的抗体药物缀合物(ADC),其中抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的CDR1域。

[0060] 在本发明的另一方面,本公开提供与至少一种药物缀合的如本文所述的抗体或其抗原结合部分。

[0061] 在一些实施方案中,至少一种药物选自抗凋亡剂、有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂、用于基因疗法的核酸、抗血管生成剂、抗代谢物、含硼药剂、化疗保护剂、激素剂、抗激素剂、皮质类固醇、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性核素剂、放射致敏剂、拓扑异构酶抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。在其他实施方案中,至少一种药物通过接头与抗体或其抗原结合部分缀合。在再其他的实施方案中,接头是可切割接头。在另一实施方案中,接头是不可切割接头。

[0062] 在一些实施方案中,至少一种药物通过接头缀合。在其他实施方案中,接头是可切割接头。在再其他的实施方案中,接头是不可切割接头。

[0063] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合部分是IgG1同种型。

[0064] 在本发明的另一方面,本公开提供包含ADC混合物和药学上可接受的载体的药物组合物,该ADC混合物包含多种本文所述的ADC。

[0065] 在一些实施方案中,ADC混合物具有0-8的平均药物-抗体比率(DAR)。

[0066] 在本发明的另一方面,本公开提供用于治疗癌症的方法,包括向需要的受试者施用治疗有效量的如本文所述的抗体或其抗原结合部分,或如本文所述的双特异性抗体,或如本文所述的ADC。

[0067] 在一些实施方案中,癌症选自乳腺癌、肺癌、小细胞肺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、肾癌和结肠癌。在一个实施方案中,癌症是乳腺癌,例如,三阴性乳腺癌。在一个实施方案中,癌症是结肠癌。在一个实施方案中,癌症是肺癌,例如,非小细胞肺癌 (NSCLC)。

[0068] 在另一方面,本发明提供抑制或降低患有实体肿瘤的受试者的实体肿瘤生长的方法。该方法包括向患有实体肿瘤的受试者施用治疗有效量的如本文所述的抗体或其抗原结合部分,或如本文所述的双特异性抗体,或如本文所述的ADC,使得实体肿瘤生长被抑制或降低。

[0069] 在一些实施方案中,癌症选自乳腺癌、肺癌、小细胞肺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、肾癌和结肠癌。在一个实施方案中,癌症是乳腺癌,例如,三阴性乳腺癌。在一个实施方案中,癌症是结肠癌。在一个实施方案中,癌症是肺癌,例如,非小细胞肺癌 (NSCLC)。

[0070] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合部分或本文所述的双特异性抗体或ADC与另外的药剂或另外的疗法组合施用。在一个实施方案中,另外的药剂是免疫检查点抑制剂,例如,抗体,如选自抗-PD1抗体、抗-PD-L1抗体和抗-CTLA-4抗体的抗体。在一个实施方案中,另外的疗法是放疗。在一个实施方案中,另外的药剂是化疗剂。

[0071] 在一个实施方案中,癌症或肿瘤特征在于具有CDCP1表达或过表达。

[0072] 在本发明的另一方面,本公开提供治疗癌症的方法。该方法包括向需要的受试者施用治疗有效量的如本文所述的抗体或其抗原结合部分,或如本文所述的双特异性抗体,或如本文所述的ADC。

[0073] 在一些实施方案中,癌症选自乳腺癌、肺癌、小细胞肺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、肾癌和结肠癌。在一个实施方案中,癌症是乳腺癌,例如,三阴性乳腺癌。在一个实施方案中,癌症是结肠癌。在一个实施方案中,癌症是肺癌,例如,非小细胞肺癌 (NSCLC)。

[0074] 在另一方面,本发明提供抑制或降低患有实体肿瘤的受试者的实体肿瘤生长的方法。该方法包括向患有实体肿瘤的受试者施用治疗有效量的如本文所述的抗体或其抗原结合部分,或如本文所述的双特异性抗体,或如本文所述的ADC,以及抗-PD-L1抗体,使得实体肿瘤生长被抑制或降低。

[0075] 在一些实施方案中,癌症选自乳腺癌、肺癌、小细胞肺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、肾癌和结肠癌。在一个实施方案中,癌症是乳腺癌,例如,三阴性乳腺癌。在一个实施方案中,癌症是结肠癌。在一个实施方案中,癌症是肺癌,例如,非小细胞肺癌 (NSCLC)。

[0076] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合部分或本文所述的双特异性抗体或ADC与另外的药剂或另外的疗法组合施用。在一个实施方案中,另外的药剂是免疫检查点抑制剂,例如,抗体,如选自抗-PD1抗体和抗-CTLA-4抗体的抗体。在一个实施方案中,另外的疗法是放疗。在一个实施方案中,另外的药剂是化疗剂。

[0077] 在一个实施方案中,癌症或肿瘤特征在于具有CDCP1表达或过表达。

[0078] 在一些实施方案中,本公开提供抑制或降低患有实体肿瘤的受试者的实体肿瘤生长的方法。该方法包括向患有实体肿瘤的受试者施用治疗有效量的如本文所述的抗体或其抗原结合部分或如本文所述的ADC,使得实体肿瘤生长被抑制或降低。

[0079] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合部分或ADC与另外的药剂或另外的疗法组合施用。在其他实施方案中,另外的药剂是免疫检查点抑制剂。在又一实施方案中,免疫检查点抑制剂是抗体。在另一实施方案中,抗体选自抗-PD1抗体、抗-PD-L1抗体或抗-CTLA-4抗体。在其他实施方案中,另外的疗法是放疗。在又一实施方案中,另外的药剂是化疗剂。在一些实施方案中,癌症或肿瘤特征在于具有CDCP1表达或过表达。

[0080] 在另一方面,本公开涉及与异源核酸连接的多核苷酸,其中多核苷酸选自 (a) 编码包含重链可变区 (VH) 的免疫球蛋白重链或其片段的多核苷酸,该重链可变区 (VH) 包含具有图20中所示的氨基酸序列的互补决定区 (CDR) 1、2和3,且其中VH在与图15中所示的相应轻链可变区 (VL) 配对时结合CDCP1蛋白; (b) 编码包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段的多核苷酸,VL包含具有图20中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与图15中所示的相应VH配对时结合CDCP1蛋白; (c) 编码 (i) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段的多核苷酸,该VH包含具有图20中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3;和(ii) 包含VL的免疫球蛋白重链或其片段,该VL包含具有图20中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,的多核苷酸;和(d) 编码包含含有图18中所示的氨基酸序列的VH的免疫球蛋白重链或其片段的多核苷酸,其中该VH在与如图15中所示的相应VL配对时结合CDCP1。

[0081] 在一个方面,本公开特征为包含与编码本文所述多肽的多核苷酸可操作地连接的异源启动子的表达载体。

[0082] 在另一方面,本公开提供包含以下的表达载体:编码包含含有重链可变区 (VH) 的免疫球蛋白重链或其片段的第一多肽的第一多核苷酸,该重链可变区 (VH) 包含具有图20中所示的氨基酸序列的互补决定区 (CDR) 1、2和3;和编码包含含有轻链可变区 (VL) 的免疫球蛋白轻链或其片段的第二多肽的第二多核苷酸,该轻链可变区 (VL) 包含具有图20中所示的氨基酸序列的VL CDR 1、2和3,其中免疫球蛋白重链或其片段在与免疫球蛋白轻链或其片段配对时形成抗-CDCP1抗体或其CDCP1-结合片段,且其中表达载体是例如质粒、噬菌体或病毒。

[0083] 在一些实施方案中,重链可变区和轻链可变区中的互补决定区 (CDR) 序列包含图20中所示的CDR序列或由其组成。在一些实施方案中,重链可变区和轻链可变区中的CDR序列与图20中所示的CDR序列至少80%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%相同。在一些实施方案中,重链可变区和轻链可变区中的CDR序列与图20中所示的CDR序列相差一个、两个、三个、四个或五个氨基酸。在一些实施方案中,图20中的CDR被一个、两个、三个、四个或五个保守氨基酸置换。

[0084] 在另一方面,本公开特征为包括与治疗剂,例如细胞毒性药物或放射性同位素,和/或与报告基团偶联的至少一种本文公开的抗体的组合物。在一些实施方案中,与治疗剂缀合的抗体施用于受试者以诱导癌细胞的细胞死亡,例如,表达或过表达CDCP1蛋白或在细胞表面上具有CDCP1蛋白的癌细胞。

[0085] 在一些实施方案中,抗体与可检测标志物缀合。缀合物施用于受试者以检测表达CDCP1蛋白和/或具有可检测和/或升高水平的CDCP1蛋白的癌细胞。

[0086] 在一些实施方案中,抗体与表面(例如,微流体装置、色谱树脂、阵列、聚合物或珠)连接(例如,共价键合、氢键键合或离子键合)。

[0087] 在进一步的方面,本公开特征为包括至少一种本文公开的抗体和药学上可接受的

赋形剂的组合物。在一些实施方案中,本公开特征为干燥的(例如,冻干的)组合物,其包含一种或多种本文公开的抗体和任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0088] 在另一方面,本公开特征为编码本文公开的任何抗体(例如,抗体重链或轻链)的多肽链的多核苷酸,例如DNA。例如,多核苷酸可包括本文公开的序列。在一些实施方案中,多核苷酸,例如,DNA,不包括内含子。本公开还特征为包含上述多核苷酸的载体(例如重组载体和表达载体),以及包含上述多核苷酸和/或载体的细胞(例如,分离的细胞,例如重组细胞或杂交瘤)。在一些实施方案中,载体稳定整合到细胞的染色体中,例如,哺乳动物细胞、细菌细胞或酵母细胞。在一些实施方案中,本公开特征为产生抗体的方法(其包括在其中抗体被表达的条件下培养细胞,例如分离的细胞)以及收集抗体的方法。

[0089] 本公开特征为本文公开的抗体、核酸、组合物和细胞及其用于癌症治疗、预防、成像和/或诊断的用途。在一些实施方案中,组合物配制用于静脉内施用。在一些实施方案中,癌症表达(例如,过表达)CDCP1或在细胞表面上具有CDCP1。在一些实施方案中,癌症特征在于CDCP1的存在和/或由癌细胞产生的CDCP1蛋白的水平升高(例如,与参考水平相比,例如,由健康受试者产生的CDCP1蛋白中CDCP1蛋白的水平)。在进一步的方面,本公开特征为治疗癌症(例如,以癌细胞中CDCP1过表达为特征的癌症,或以癌细胞表面具有CDCP1为特征的癌症)(例如,乳腺癌、三阴性乳腺癌、类癌、宫颈癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、膀胱癌、尿道癌、结肠直肠癌或血液恶性肿瘤)的方法,包括将本文公开的抗体、核酸、组合物或细胞以治疗有效量施用于患有癌症的受试者。

[0090] 在另一方面,本公开特征为包括向需要的受试者(例如,患有或者鉴定或诊断为具有以癌细胞中CDCP1过表达为特征的癌症,或以癌细胞表面具有CDCP1为特征的癌症的受试者)施用本文公开的抗体或组合物(例如,细胞组合物、抗体-药物缀合物或抗体-放射性同位素缀合物)的方法,所述癌细胞例如为乳腺癌、三阴性乳腺癌、类癌、宫颈癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、膀胱癌、尿道癌、结肠直肠癌、结肠癌或血液系统恶性肿瘤细胞。

[0091] 在一些实施方案中,受试者鉴定为表达CDCP1(例如,使用本文所述的任何方法)或具有升高的CDCP1蛋白水平(例如,与参考水平相比,例如,由健康受试者产生的CDCP1蛋白中CDCP1蛋白的水平、由非癌例如原代细胞产生的CDCP1蛋白中的CDCP1蛋白水平或CDCP1蛋白的阈值水平,其中高于该值的CDCP1蛋白的测定水平表示受试者应施用本文所述的抗体)的受试者。

[0092] 在又一方面中,本公开特征为癌症预防(或降低受试者患癌症的风险,例如,与有发生癌症风险但未接受治疗或接受不同治疗的受试者相比,该癌症特征在于癌细胞中CDCP1蛋白的表达(例如,过表达)或癌症特征在于癌细胞表面具有CDCP1,例如,乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、类癌、宫颈癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、膀胱癌、尿道癌、结肠直肠癌或血液恶性肿瘤细胞)的方法。该方法包括:以预防有效量向需要的受试者施用本文公开的抗体、核酸、组合物或细胞。在一些实施方案中,癌症表达CDCP1蛋白。在一些实施方案中,癌细胞在细胞表面上具有CDCP1。在任何这些方法的一些实施方案中,受

试者鉴定为具有升高的发生癌症的风险。

[0093] 在另一方面,本公开特征为检测样品(例如,活组织检查样品)中的CDCP1蛋白质(例如,CDCP1蛋白)的方法。该方法包括使样品与本文公开的抗体接触并检测该试剂与样品的结合,从而检测样品中的CDCP1蛋白。一些实施方案还包括在从其获得样品的受试者的临床记录中记录CDCP1蛋白的检测或非检测。在一些实施方案中,临床记录存储在有形的计算机可读介质上,例如磁盘、磁带或计算机存储器。

[0094] 在本文所述任何方法的一些实施方案中,本文所述的抗体与样品和/或细胞接触,且CDCP1的抗体可用于免疫测定(例如,酶联免疫吸附测定)、荧光辅助细胞分选、微流体装置和色谱分析中。

[0095] 在一个方面,本发明提供结合含CUB结构域蛋白1(CDCP1)的抗体或其抗原结合片段。抗体或其抗原结合片段包含含有互补决定区(CDR)1、2、3的重链可变区(VH),其中CDR1区包含与选择的VH CDR1氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列,CDR2区包含与选择的VH CDR2氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列,和CDR3区包含与选择的VH CDR3氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列,以及含有CDR 1、2、3的轻链可变区(VL),其中CDR1区包含与选择的VL CDR1氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列,CDR2区包含与选择的VL CDR2氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列,和CDR3区包含与选择的VL CDR3氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列,其中选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列是以下之一:(1)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:5、6、7中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:8、9、10中所示;(2)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:15、16、17中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:18、19、20中所示;(3)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:25、26、27中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:28、29、30中所示;(4)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:35、36、37中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:38、39、40中所示;(5)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:45、46、47中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:48、49、50中所示;(6)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:55、56、57中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:58、59、60中所示;(7)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:65、66、67中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:68、69、70中所示;(8)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:75、76、77中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:78、79、80中所示;(9)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:85、86、87中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:88、89、90中所示;(10)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:95、96、97中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:98、99、100中所示;(11)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:105、106、107中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:108、109、110中所示;(12)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:115、116、117中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:118、119、120中所示;(13)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:125、126、127中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:128、129、130中所示;(14)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:135、136、137中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID

NO:138、139、140中所示; (15) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:145、146、147中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:148、149、150中所示; (16) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:155、156、157中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:158、159、160中所示; (17) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:165、166、167中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:168、169、170中所示; (18) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:175、176、177中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:178、179、180中所示; (19) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:185、186、187中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:188、189、190中所示; (20) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:195、196、197中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:198、199、200中所示; (21) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:205、206、207中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:208、209、210中所示; (22) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:215、216、217中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:218、219、220中所示; (23) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:225、226、227中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:228、229、230中所示; (24) 选择的VH CDR1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:235、236、237中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:238、239、240中所示; (25) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:245、246、247中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:248、249、250中所示; (26) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:255、256、257中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:258、259、260中所示; (27) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:265、266、267中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:268、269、270中所示; (28) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:275、276、277中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:278、279、280中所示; (29) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:285、286、287中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:288、289、290中所示; (30) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:295、296、297中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:298、299、300中所示; (31) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:305、306、307中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:308、309、310中所示; (32) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:315、316、317中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:318、319、320中所示; (33) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:325、326、327中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:328、329、330中所示; (34) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:335、336、337中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:338、339、340中所示; (35) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:345、346、347中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:348、349、350中所示; (36) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:355、356、357中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:358、359、360中所示; (37) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:365、366、367中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:368、369、370中所示; (38) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:375、376、377中所

示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:378、379、380中所示;(39)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:385、386、387中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:388、389、390中所示;和(40)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:395、396、397中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列如SEQ ID NO:398、399、400中所示,其中抗体或其抗原结合片段特异性结合含CUB结构域蛋白1(CDCP1)。

[0096] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段特异性结合人CDCP1和/或食蟹猴CDCP1。在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段对于人CDCP1的解离常数(K_d)小于10nM和/或对于食蟹猴CDCP1的 K_d 小于10nM。在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段是人源化抗体或其抗原结合片段。

[0097] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:5、6和7中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:8、9和10中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0098] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:15、16和17中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:18、19和20中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0099] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:25、26和27中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:28、29和30中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0100] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:35、36和37中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:38、39和40中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0101] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:45、46和47中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:48、49和50中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0102] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:55、56和57中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:58、59和60中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0103] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:65、66和67中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:68、69和70中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0104] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:75、76和77中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:78、79和80中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0105] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:85、86和87中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:88、89和90中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0106] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:95、96和97中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:98、99和100中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0107] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:105、106和107中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:108、109和110中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0108] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:115、116和117中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:118、119和120中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0109] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:125、126和127中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:128、129和130中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0110] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:135、136和137中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:138、139和140中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0111] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:145、146和147中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:148、149和150中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0112] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:155、156和157中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:158、159和160中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0113] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:165、166和167中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:168、169和170中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0114] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:175、176和177中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:178、179和180中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0115] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:185、186和187中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:188、189和190中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0116] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:195、196和197中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:198、199和200中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0117] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:205、206和207中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:208、209和210中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0118] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:215、216和217中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:218、219和220中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0119] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:225、226和227中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:228、229和230中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0120] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:235、236和237中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:238、239和240中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0121] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:245、246和247中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:248、249和250中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0122] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:255、256和257中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:258、259和260中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0123] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:265、266和267中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:268、269和270中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0124] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:275、276和277中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:278、279和280中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0125] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:285、286和287中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:288、289和290中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0126] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:295、296和297中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:298、299和300中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0127] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:305、306和307中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:308、309和310中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0128] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:315、316和317中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:318、319和320中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0129] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:325、326和327中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:328、329和330中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0130] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:335、336和337中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:338、339和340中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0131] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:345、346和347中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:348、349和350中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0132] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:355、356和357中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:358、359和360中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0133] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:365、366和367中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:368、369和370中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0134] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:375、376和377中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:378、379和380中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0135] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:385、386和387中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:388、389和390中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0136] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含分别具有SEQ ID NO:395、396和397中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3,且VL包含分别具有SEQ ID NO:398、399和400中所示的氨基酸序列的CDR 1、2、3。

[0137] 在另一方面,本发明提供包含编码多肽的多核苷酸的cDNA,该多肽包含(1)包含重链可变区(VH)的免疫球蛋白重链或其片段,该重链可变区(VH)包含分别具有如SEQ ID NO:5、6和7中所示的氨基酸序列的互补决定区(CDR)1、2和3,且其中该VH在与包含如SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的轻链可变区(VL)配对时结合CDCP1;(2)包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:8、9和10中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;(3)包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:15、16和17中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;(4)包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:18、19和20中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;(5)包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:25、26和27中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;(6)包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:28、29和30中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;(7)包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:35、36和37中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;(8)包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:38、39和40中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;(9)包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:45、46和47中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;(10)包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:48、49和50中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;(11)包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:55、56和57中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:52中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;(12)包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包

含分别具有如SEQ ID NO:58、59和60中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (13) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:65、66和67中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:62中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (14) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:68、69和70中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:61中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (15) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:75、76和77中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:72中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (16) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:78、79和80中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:71中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (17) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:85、86和87中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (18) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:88、89和90中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:81中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (19) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:95、96和97中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:92中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (20) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:98、99和100中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:91中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (21) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:105、106和107中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (22) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:108、109和110中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:101中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (23) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:115、116和117中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:112中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (24) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:118、119和120中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:111中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (25) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:125、126和127中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (26) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:128、129和130中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:121中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (27) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:135、136和137中所示的氨基酸序列的CDR1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:132中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (28) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:138、139和140中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:131中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (29) 包含VH的免疫球

蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:145、146和147中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:142中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (30) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:148、149和150中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:141中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (31) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:155、156和157中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:152中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (32) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:158、159和160中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:151中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (33) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:165、166和167中所示的氨基酸序列的CDR1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:162中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (34) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:168、169和170中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:161中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (35) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:175、176和177中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:172中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (36) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:178、179和180中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:171中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (37) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:185、186和187中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:182中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (38) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:188、189和190中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:181中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (39) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:195、196和197中所示的氨基酸序列的CDR1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:192中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (40) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:198、199和200中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:191中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (41) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:205、206和207中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:202中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (42) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:208、209和210中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:201中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (43) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:215、216和217中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:212中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (44) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:218、219和220中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:211中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (45) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:225、226和227中所示的氨基酸序列的CDR1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:222中所

示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (46) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段, 该VL包含分别具有如SEQ ID NO:228、229和230中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3, 且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:221中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (47) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段, 该VH包含分别具有如SEQ ID NO:235、236和237中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3, 且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:232中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (48) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段, 该VL包含分别具有如SEQ ID NO:238、239和240中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3, 且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:231中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (49) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段, 该VH包含分别具有如SEQ ID NO:245、246和247中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3, 且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:242中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (50) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段, 该VL包含分别具有如SEQ ID NO:248、249和250中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3, 且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:241中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (51) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段, 该VH包含分别具有如SEQ ID NO:255、256和257中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3, 且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:252中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (52) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段, 该VL包含分别具有如SEQ ID NO:258、259和260中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3, 且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:251中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (53) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段, 该VH包含分别具有如SEQ ID NO:265、266和267中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3, 且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:262中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (54) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段, 该VL包含分别具有如SEQ ID NO:268、269和270中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3, 且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:261中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (55) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段, 该VH包含分别具有如SEQ ID NO:275、276和277中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3, 且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:272中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (56) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段, 该VL包含分别具有如SEQ ID NO:278、279和280中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3, 且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:271中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (57) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段, 该VH包含分别具有如SEQ ID NO:285、286和287中所示的氨基酸序列的CDR1、2和3, 且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:282中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (58) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段, 该VL包含分别具有如SEQ ID NO:288、289和290中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3, 且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:281中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (59) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段, 该VH包含分别具有如SEQ ID NO:295、296和297中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3, 且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:292中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (60) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段, 该VL包含分别具有如SEQ ID NO:298、299和300中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3, 且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:291中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (61) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段, 该VH包含分别具有如SEQ ID NO:305、306和307中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3, 且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:302中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (62) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段, 该VL包含分别具有如SEQ ID NO:308、309和310中所示的氨基酸序列

的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:301中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (63) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:315、316和317中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:312中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (64) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:318、319和320中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:311中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (65) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:325、326和327中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:322中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (66) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:328、329和330中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:321中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (67) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:335、336和337中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:332中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (68) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:338、339和340中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:331中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (69) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:345、346和347中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:342中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (70) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:348、349和350中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:341中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (71) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:355、356和357中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:352中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (72) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:358、359和360中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:351中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (73) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:365、366和367中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:362中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (74) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:368、369和370中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:361中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (75) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:375、376和377中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:372中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (76) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:378、379和380中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:371中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (77) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:385、386和387中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:382中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1; (78) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:388、389和390中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:381中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1; (79) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包

含分别具有如SEQ ID NO:395、396和397中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:392中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;或(80)包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:398、399和400中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VL在与包含如SEQ ID NO:391中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1。

[0138] 在一个实施方案中,VH在与VL配对时特异性结合人CDCP1和/或食蟹猴CDCP1,且VL在与VH配对时特异性结合人CDCP1和/或食蟹猴CDCP1。

[0139] 在一个实施方案中,免疫球蛋白重链或其片段是人源化免疫球蛋白重链或其片段,且免疫球蛋白轻链或其片段是人源化免疫球蛋白轻链或其片段。

[0140] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:5、6和7中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0141] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:8、9和10中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0142] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:15、16和17中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0143] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:18、19和20中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0144] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:25、26和27中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0145] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:28、29和30中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0146] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:35、36和37中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0147] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:38、39和40中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0148] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:45、46和47中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0149] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:48、49和50中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0150] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:55、56和57中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0151] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:58、59和60中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0152] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:65、66和67中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0153] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:68、69和70中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0154] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:75、76和77中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0155] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:78、79和80中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0156] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:85、86和87中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0157] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:88、89和90中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0158] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:95、96和97中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0159] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:98、99和100中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0160] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:105、106和107中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0161] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:108、109和110中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0162] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:115、116和117中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0163] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:118、119和120中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0164] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:125、126和127中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0165] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:128、129和130中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0166] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:135、136和137中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0167] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:138、139和140中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0168] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:145、146和147中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0169] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:148、149和150中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0170] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:155、156和157中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0171] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:158、159和160中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0172] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:165、166和167中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0173] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:168、169和170中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0174] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:175、176和177中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0175] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:178、179和180中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0176] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:185、186和187中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0177] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:188、189和190中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0178] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:195、196和197中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0179] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:198、199和200中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0180] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:205、206和207中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0181] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:208、209和210中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0182] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:215、216和217中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0183] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:218、219和220中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0184] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:225、226和227中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0185] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:228、229和230中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0186] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:235、236和237中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0187] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:238、239和240中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0188] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:245、246和247中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0189] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:248、249和250中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0190] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:255、256和257中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0191] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:258、259和260中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0192] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:265、266和267中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0193] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:268、269和270中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0194] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:275、276和277中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0195] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:278、279和280中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0196] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:285、286和287中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0197] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:288、289和290中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0198] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:295、296和297中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0199] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:298、299和300中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0200] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:305、306和307中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0201] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:308、309和310中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0202] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:315、316和317中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0203] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:318、319和320中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0204] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:325、326和327中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0205] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:328、329和330中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0206] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:335、336和337中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0207] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:338、339和340中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0208] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:345、346和347中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0209] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:348、349和350中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0210] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:355、356和357中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0211] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:358、359和360中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0212] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:365、366和367中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0213] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:368、369和370中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0214] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:375、376和377中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0215] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:378、379和380中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0216] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:385、386和387中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0217] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:388、389和390中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0218] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白重链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白重链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:395、396和397中所示的CDR 1、2和3的VH。

[0219] 在一个实施方案中,cDNA包含编码包含免疫球蛋白轻链或其片段的多肽的多核苷酸,该免疫球蛋白轻链或其片段包含含有氨基酸序列分别如SEQ ID NO:398、399和400中所示的CDR 1、2和3的VL。

[0220] 在一个方面,本发明提供结合CDCP1的抗体或其抗原结合片段,其包含含有与选择的VH序列至少90%相同的氨基酸序列的重链可变区(VH),和含有与选择的VL序列至少90%相同的氨基酸序列的轻链可变区(VL),其中所选择的VH序列和所选择的VL序列是以下之一:(1)选择的VH序列是SEQ ID NO:1,和选择的VL序列是SEQ ID NO:2;(2)选择的VH序列是SEQ ID NO:11,和选择的VL序列是SEQ ID NO:12;(3)选择的VH序列是SEQ ID NO:21,和选择的VL序列是SEQ ID NO:22;(4)选择的VH序列是SEQ ID NO:31,和选择的VL序列是SEQ ID NO:32;(5)选择的VH序列是SEQ ID NO:41,和选择的VL序列是SEQ ID NO:42;(6)选择的VH序列是SEQ ID NO:51,和选择的VL序列是SEQ ID NO:52;(7)选择的VH序列是SEQ ID NO:61,和选择的VL序列是SEQ ID NO:62;(8)选择的VH序列是SEQ ID NO:71,和选择的VL序列是SEQ ID NO:72;(9)选择的VH序列是SEQ ID NO:81,和选择的VL序列是SEQ ID NO:82;(10)选择的VH序列是SEQ ID NO:91,和选择的VL序列是SEQ ID NO:92;(11)选择的VH序列是SEQ ID NO:101,和选择的VL序列是SEQ ID NO:102;(12)选择的VH序列是SEQ ID NO:111,和选择的VL序列是SEQ ID NO:112;(13)选择的VH序列是SEQ ID NO:121,和选择的VL序列是SEQ ID NO:122;(14)选择的VH序列是SEQ ID NO:131,和选择的VL序列是SEQ ID NO:132;(15)选择的VH序列是SEQ ID NO:141,和选择的VL序列是SEQ ID NO:142;(16)选择的VH序列是SEQ ID NO:151,和选择的VL序列是SEQ ID NO:152;(17)选择的VH序列是SEQ ID NO:161,和选择的VL序列是SEQ ID NO:162;和(18)选择的VH序列是SEQ ID NO:171,和选择的VL序列是SEQ ID NO:172;(19)选择的VH序列是SEQ ID NO:181,和选择的VL序列是SEQ ID NO:182;(20)选择的VH序列是SEQ ID NO:191,和选择的VL序列是SEQ ID NO:192;(21)选择的VH序列是SEQ ID NO:201,和选择的VL序列是SEQ ID NO:202;(22)选择的VH序列是SEQ ID NO:211,和选择的VL序列是SEQ ID NO:212;(23)选择的VH序列是SEQ ID NO:221,和选择的VL序列是SEQ ID NO:222;(24)选择的VH序列是SEQ ID NO:231,和选择的VL序列是SEQ ID NO:232;(25)选择的VH序列是SEQ ID NO:241,和选择的VL序列是SEQ ID NO:242;(26)选择的VH序列是SEQ ID NO:251,和选择的VL序列是SEQ ID NO:252;(27)选择

的VH序列是SEQ ID NO:261,和选择的VL序列是SEQ ID NO:262;(28)选择的VH序列是SEQ ID NO:271,和选择的VL序列是SEQ ID NO:272;(29)选择的VH序列是SEQ ID NO:281,和选择的VL序列是SEQ ID NO:282;(30)选择的VH序列是SEQ ID NO:291,和选择的VL序列是SEQ ID NO:292;(31)选择的VH序列是SEQ ID NO:301,和选择的VL序列是SEQ ID NO:302;(32)选择的VH序列是SEQ ID NO:311,和选择的VL序列是SEQ ID NO:312;(33)选择的VH序列是SEQ ID NO:321,和选择的VL序列是SEQ ID NO:322;(34)选择的VH序列是SEQ ID NO:331,和选择的VL序列是SEQ ID NO:332;(35)选择的VH序列是SEQ ID NO:341,和选择的VL序列是SEQ ID NO:342;(36)选择的VH序列是SEQ ID NO:351,和选择的VL序列是SEQ ID NO:352;(37)选择的VH序列是SEQ ID NO:361,和选择的VL序列是SEQ ID NO:362;(38)选择的VH序列是SEQ ID NO:371,和选择的VL序列是SEQ ID NO:372;(39)选择的VH序列是SEQ ID NO:381,和选择的VL序列是SEQ ID NO:382;及(40)选择的VH序列是SEQ ID NO:391,和选择的VL序列是SEQ ID NO:392,其中抗体或其抗原结合片段特异性结合含CUB结构域蛋白1(CDCP1)。

[0221] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段特异性结合人CDCP1和/或食蟹猴CDCP1。

[0222] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段对于人CDCP1的解离常数(K_d)小于10nM,和/或对于食蟹猴CDCP1的解离常数(K_d)小于10nM。

[0223] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段是人源化抗体或其抗原结合片段。

[0224] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:1的序列且VL包含SEQ ID NO:2的序列。

[0225] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:11的序列且VL包含SEQ ID NO:12的序列。

[0226] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:21的序列且VL包含SEQ ID NO:22的序列。

[0227] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:31的序列且VL包含SEQ ID NO:32的序列。

[0228] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:41的序列且VL包含SEQ ID NO:42的序列。

[0229] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:51的序列且VL包含SEQ ID NO:52的序列。

[0230] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:61的序列且VL包含SEQ ID NO:62的序列。

[0231] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:71的序列且VL包含SEQ ID NO:72的序列。

[0232] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:81的序列且VL包含SEQ ID NO:82的序列。

[0233] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:91的序列且VL包含SEQ ID NO:92的序列。

[0234] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:101的序列且VL

包含SEQ ID NO:102的序列。

[0235] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:111的序列且VL包含SEQ ID NO:112的序列。

[0236] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:121的序列且VL包含SEQ ID NO:122的序列。

[0237] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:131的序列且VL包含SEQ ID NO:132的序列。

[0238] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:141的序列且VL包含SEQ ID NO:142的序列。

[0239] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:151的序列且VL包含SEQ ID NO:152的序列。

[0240] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:161的序列且VL包含SEQ ID NO:162的序列。

[0241] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:171的序列且VL包含SEQ ID NO:172的序列。

[0242] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:181的序列且VL包含SEQ ID NO:182的序列。

[0243] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:191的序列且VL包含SEQ ID NO:192的序列。

[0244] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:201的序列且VL包含SEQ ID NO:202的序列。

[0245] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:211的序列且VL包含SEQ ID NO:212的序列。

[0246] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:221的序列且VL包含SEQ ID NO:222的序列。

[0247] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:231的序列且VL包含SEQ ID NO:232的序列。

[0248] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:241的序列且VL包含SEQ ID NO:242的序列。

[0249] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:251的序列且VL包含SEQ ID NO:252的序列。

[0250] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:261的序列且VL包含SEQ ID NO:262的序列。

[0251] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:271的序列且VL包含SEQ ID NO:272的序列。

[0252] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:281的序列且VL包含SEQ ID NO:282的序列。

[0253] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:291的序列且VL包含SEQ ID NO:292的序列。

[0254] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:301的序列且VL包含SEQ ID NO:302的序列。

[0255] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:311的序列且VL包含SEQ ID NO:312的序列。

[0256] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:321的序列且VL包含SEQ ID NO:322的序列。

[0257] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:331的序列且VL包含SEQ ID NO:332的序列。

[0258] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:341的序列且VL包含SEQ ID NO:342的序列。

[0259] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:351的序列且VL包含SEQ ID NO:352的序列。

[0260] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:361的序列且VL包含SEQ ID NO:362的序列。

[0261] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:371的序列且VL包含SEQ ID NO:372的序列。

[0262] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:381的序列且VL包含SEQ ID NO:382的序列。

[0263] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VH包含SEQ ID NO:391的序列且VL包含SEQ ID NO:392的序列,其中抗体或其抗原结合片段特异性结合含CUB结构域蛋白1(CDCP1)。

[0264] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段结合人CDCP1,并阻断人CDCP1在残基342处的切割。在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列如SEQ ID NO:85、86和87中所示的CDR 1、2、3的VH,和含有氨基酸序列如SEQ ID NO:88、89和90中所示的CDR 1、2、3的VL。在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列如SEQ ID NO:95、96和97中所示的CDR 1、2、3的VH,和含有氨基酸序列如SEQ ID NO:98、99和100中所示的CDR 1、2、3的VL。

[0265] 在另一方面,本公开涉及具有本文公开的抗体或其抗原结合片段和治疗剂的抗体药物缀合物。

[0266] 在一个实施方案中,抗体药物缀合物包含抗体或其抗原结合片段和治疗剂。在一个实施方案中,抗体药物缀合物的治疗剂是细胞毒性剂或细胞生长抑制剂。在一个实施方案中,抗体药物缀合物中的细胞毒性剂或细胞生长抑制剂是微管抑制剂或DNA烷化剂。在一个实施方案中,抗体药物缀合物中的细胞毒性剂或细胞生长抑制剂选自DM4、MMAE、PDX、PDB和IGN。在一个实施方案中,药剂是DM4。在另一实施方案中,药剂是MMAE。在一个实施方案中,药剂是PDX。在一个实施方案中,药剂是PDB。在一个实施方案中,药剂是IGN。在一个实施方案中,抗体药物缀合物中的抗体或抗原结合片段通过接头与治疗剂连接。

[0267] 在一个实施方案中,抗体药物缀合物中的接头选自可切割肽、带电位阻二硫化物和马来酰亚胺基-己酰基-缬氨酸-瓜氨酸。

[0268] 在一个实施方案中,抗体药物缀合物中的治疗剂是DM4,和接头是D-Ala-L-Ala

dpa。

[0269] 在一个实施方案中,抗体药物缀合物中的治疗剂是DM4,和接头是N-琥珀酰亚胺基4-(2-吡啶二硫代)-2-磺基丁酸酯(sSPDB)。

[0270] 在一个实施方案中,抗体药物缀合物中的治疗剂是MMAE,和接头是马来酰亚胺基-己酰基-缬氨酸-瓜氨酸(MC-VC)。

[0271] 在一个实施方案中,抗体药物缀合物中的治疗剂是IGN,和接头是D-Ala-L-Ala dpa。

[0272] 在一个方面,本发明提供具有式Ab-[L-D]_n的抗体药物缀合物,其中Ab包含抗体或其抗原结合片段,其中L包含任选的接头;D是治疗剂;和n是约1至约20的整数。

[0273] 在一个实施方案中,提供了治疗受试者的癌症的方法,包括:鉴定患有癌症的受试者;和向受试者施用包含治疗有效量的抗体药物缀合物的药物组合物。

[0274] 在一个实施方案中,癌症是乳腺癌、肺癌、小细胞肺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、肾癌或结肠癌。

[0275] 在一个实施方案中,癌症是三阴性乳腺癌。在一个实施方案中,抗体药物缀合物中的治疗剂是DM4,和接头是D-Ala-L-Ala dpa或sSPDB。在一个实施方案中,抗体药物缀合物中的治疗剂是MMAE,和接头是MC-VC。

[0276] 在一个实施方案中,癌症是结肠癌。在一个实施方案中,抗体药物缀合物中的治疗剂是IGN,和接头是D-Ala-L-Ala dpa。在一个实施方案中,抗体药物缀合物中的治疗剂是DM4,和接头是D-Ala-L-Ala dpa或sSPDB。在一个实施方案中,抗体药物缀合物中的治疗剂是MMAE,和接头是MC-VC。

[0277] 在一个实施方案中,癌症是小细胞肺癌。在一个实施方案中,抗体药物缀合物中的治疗剂是IGN,和接头是D-Ala-L-Ala dpa。

[0278] 在另一方面,本发明提供治疗受试者的癌症的方法,包括鉴定患有癌症的受试者;和向受试者施用包含治疗有效量的抗体或其抗原结合片段或治疗有效量的抗体药物缀合物的药物组合物。

[0279] 在一个实施方案中,癌症是乳腺癌、三阴性乳腺癌、肺癌、小细胞肺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、肾癌或结肠癌。

[0280] 在另一方面,本公开涉及与异源核酸连接的多核苷酸,其中所述多核苷酸选自(a)编码包含重链可变区(VH)的免疫球蛋白重链或其片段的多核苷酸,该重链可变区(VH)包含具有图20中所示的氨基酸序列的互补决定区(CDR)1、2和3,且其中VH在与图15中所示的相应轻链可变区(VL)配对时结合CDCP1蛋白; (b) 编码包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段的多核苷酸,VL包含具有图20中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与图15中所示的相应VH配对时结合CDCP1蛋白; (c) 编码(i) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含具有图20中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3;和(ii) 包含VL的免疫球蛋白重链或其片段,该VL包含具有图20中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,的多核苷酸;和(d) 编码包含含有图18中所示的氨基酸序列的VH的免疫球蛋白重链或其片段的多核苷酸,其中该VH在与如图15中所示的相应VL配对时结合CDCP1。

[0281] 在一个方面,本发明提供包含与编码本文公开的多肽的多核苷酸可操作地连接的异源启动子的表达载体。

[0282] 在另一方面,本公开提供包含以下的表达载体:编码包含含有重链可变区(VH)的免疫球蛋白重链或其片段的第一多肽的第一多核苷酸,该重链可变区(VH)包含具有图20中所示的氨基酸序列的互补决定区(CDR)1、2和3;和编码包含含有轻链可变区(VL)的免疫球蛋白轻链或其片段的第二多肽的第二多核苷酸,该轻链可变区(VL)包含具有图20中所示的氨基酸序列的VL CDR 1、2和3,其中免疫球蛋白重链或其片段在与免疫球蛋白轻链或其片段配对时形成抗-CDCP1抗体或其CDCP1-结合片段,且其中表达载体是例如质粒、噬菌体或病毒。

[0283] 在一些实施方案中,重链可变区和轻链可变区中的互补决定区(CDR)序列包含图20中所示的CDR序列或由其组成。在一些实施方案中,重链可变区和轻链可变区中的CDR序列与图20中所示的CDR序列至少80%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%相同。在一些实施方案中,重链可变区和轻链可变区中的CDR序列与图20中所示的CDR序列相差一个、两个、三个、四个或五个氨基酸。在一些实施方案中,图20中的CDR被一个、两个、三个、四个或五个保守氨基酸置换。

[0284] 在另一方面,本发明提供包括与治疗剂,例如细胞毒性药物或放射性同位素,和/或与报告基团偶联的至少一种本文公开的抗体的组合物。在一些实施方式中,与治疗剂缀合的抗体施用于受试者以诱导癌细胞的细胞死亡,例如,表达或过表达CDCP1蛋白或在细胞表面上具有CDCP1蛋白的癌细胞。

[0285] 在一些实施方案中,抗体与可检测标志物缀合。缀合物施用于受试者以检测表达CDCP1蛋白和/或具有可检测和/或升高水平的CDCP1蛋白的癌细胞。

[0286] 在一些实施方案中,抗体与表面(例如,微流体装置、色谱树脂、阵列、聚合物或珠)连接(例如,共价键合、氢键键合或离子键合)。

[0287] 在进一步的方面,本发明提供包括至少一种本文公开的抗体和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施方案中,本公开特征为干燥的(例如,冻干的)组合物,其包含一种或多种本文公开的抗体和任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0288] 在另一方面,本发明提供编码本文公开的任何抗体的多肽链(例如,抗体重链或轻链)的多核苷酸,例如DNA。例如,多核苷酸可包括本文公开的序列。在一些实施方案中,多核苷酸,例如,DNA,不包括内含子。本公开还特征为包含上述多核苷酸的载体(例如重组载体和表达载体),以及包含上述多核苷酸和/或载体的细胞(例如,分离的细胞,例如重组细胞或杂交瘤)。在一些实施方式中,载体稳定整合到细胞的染色体中,例如,哺乳动物细胞、细菌细胞或酵母细胞。在一些实施方案中,本公开特征为产生抗体的方法(其包括在其中抗体被表达的条件下培养细胞,例如分离的细胞)以及收集抗体的方法。

[0289] 本发明还提供本文公开的抗体、核酸、组合物和细胞及其用于癌症治疗、预防、成像和/或诊断的用途。

[0290] 在一些实施方案中,组合物配制用于静脉内施用。在一些实施方式中,癌症表达(例如,过表达)CDCP1或在细胞表面上具有CDCP1。在一些实施方式中,癌症特征在于CDCP1的存在和/或由癌细胞产生的CDCP1蛋白的水平升高(例如,与参考水平相比,例如,由健康受试者产生的CDCP1蛋白中CDCP1蛋白的水平)。

[0291] 在进一步的方面,本发明提供治疗癌症(例如,以癌细胞中CDCP1过表达为特征的癌症,或以癌细胞表面具有CDCP1为特征的癌症)(例如,乳腺癌、三阴性乳腺癌、类癌、宫颈

癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、膀胱癌、尿道癌、结肠直肠癌或血液恶性肿瘤)的方法,包括将本文公开的抗体、核酸、组合物或细胞以治疗有效量施用于患有癌症的受试者。

[0292] 在另一方面,本发明提供包括向需要的受试者(例如,患有或者鉴定或诊断为具有以癌细胞中CDCP1过表达为特征的癌症,或以癌细胞表面上具有CDCP1为特征的癌症的受试者)施用本文公开的抗体或组合物(例如,细胞组合物)、抗体-药物缀合物或抗体-放射性同位素缀合物的方法,所述癌细胞例如乳腺癌、三阴性乳腺癌、类癌、宫颈癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、膀胱癌、尿道癌、结肠直肠癌、结肠癌或血液系统恶性肿瘤细胞。

[0293] 在一些实施方案中,受试者鉴定为表达CDCP1(例如,使用本文所述的任何方法)或具有升高的CDCP1蛋白水平(例如,与参考水平相比,例如,由健康受试者产生的CDCP1蛋白中CDCP1蛋白的水平、由非癌例如原代细胞产生的CDCP1蛋白中的CDCP1蛋白水平或CDCP1蛋白的阈值水平,其中高于该值的CDCP1蛋白的测定水平表示受试者应施用本文所述的抗体)的受试者。

[0294] 在又一方面中,本发明提供癌症预防(或降低受试者患癌症的风险,例如,与有发生癌症风险但未接受治疗或接受不同治疗的受试者相比,该癌症特征在于癌细胞中CDCP1蛋白的表达(例如,过表达),或癌症特征在于癌细胞表面具有CDCP1,例如,乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、类癌、宫颈癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、膀胱癌、尿道癌、结肠直肠癌或血液恶性肿瘤细胞)的方法。该方法包括以预防有效量向需要的受试者施用本文公开的抗体、核酸、组合物或细胞。

[0295] 在一些实施方案中,癌症表达CDCP1蛋白。在一些实施方案中,癌细胞在细胞表面上具有CDCP1。在任何这些方法的一些实施方式中,受试者鉴定为具有升高的发生癌症的风险。

[0296] 在另一方面,本发明提供检测样品(例如,活组织检查样品)中的CDCP1蛋白(例如, CDCP1蛋白)的方法。该方法包括使样品与本文公开的抗体接触并检测该试剂与样品的结合,从而检测样品中的CDCP1蛋白。一些实施方式还包括在从其获得样品的受试者的临床记录中记录CDCP1蛋白的检测或非检测。在一些实施方案中,临床记录存储在有形的计算机可读介质上,例如磁盘、磁带或计算机存储器。

[0297] 在本文所述任何方法的一些实施方案中,本文所述的抗体与样品和/或细胞接触,且CDCP1的抗体可用于免疫测定(例如,酶联免疫吸附测定)、荧光辅助细胞分选、微流体装置和色谱分析中。

附图说明

[0298] 图1A是显示表达全长CDCP1 (FL-CDCP1) 或切割的CDCP1 (C1v-CDCP1 (N342)) (具有氨基酸343-836)的CDCP1构建体的示意图。

[0299] 图1B是显示在活293T、293T/FL-CDCP1和293T/C1v N342细胞上的两种CDCP1抗体

的流式细胞术分析的图。

[0300] 图1C是用FL或两种形式的C1v-CDCP1:R368(AA369-836)和N342:(AA343-836)稳定转染的293T细胞的裂解物的Western印迹的图像。

[0301] 图2A是显示用于R368切割阻断分析的方案示意图。该图公开了作为SEQ ID NO: 406的“8xHis”。

[0302] 图2B-2C是显示R368切割阻断分析的结果的Western印迹的图像。

[0303] 图3是显示18C6抗体以高于对全长CDCP1的亲合力与切割的CDCP(AA343-836)(C1v-CDCP1(N342))结合的图。

[0304] 图4是显示18种选择的重组人抗体的不同表位位元(epitope bin)的示意图。

[0305] 图5A-5E是显示抗体vcMMAE缀合物对来自BrCa细胞系MCF7、BT549、MDA231的细胞及来自CRC细胞系SW48和HCT116的细胞的体外杀伤作用的图,其中抗体vcMMAE缀合物中的抗体是hIgG1、47G7、41A09、38E11、27H10、18C6和03B11。

[0306] 图6A-6C是显示hIgG(对照)和人CDCP1抗体2F3、10E2、38E11和41A9对来自TNBC细胞系BT549和MDA231的细胞及来自CRC细胞系SW48的细胞的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)作用的图。

[0307] 图7A-7G是显示hIgG(对照)和人CDCP1抗体27H10、38E11、3B11、47G7、41A9和18C6对BT549细胞的补体依赖性细胞毒性(CDC)作用的图。

[0308] 图8A是显示抗体vcMMAE缀合物(41A10-vcMMAE)在体内抑制用来自TNBC细胞系MDA231的细胞异种移植的小鼠中的肿瘤生长的图。

[0309] 图8B是显示用抗体vcMMAE缀合物(41A10-vcMMAE)处理的具有MDA231肿瘤的小鼠的体重图的曲线图。

[0310] 图9是显示与vcMMAE缀合的人CDCP1抗体在体内抑制小鼠的SW48肿瘤生长的图,其中抗体vcMMAE缀合物中的抗体是hIgG1(对照)、47G7、41A09、38E11、27H10、18C6和03B11。

[0311] 图10是显示与vcMMAE缀合的人CDCP1抗体在体内抑制用来自TNBC细胞系MDA231的细胞异种移植的小鼠中的肿瘤生长的图,其中缀合物中的抗体是18C6、27H10、38E11、41A9和hIgG1。

[0312] 图11是显示与vcMMAE缀合的人CDCP1抗体在体内引起小鼠中建立的SW48肿瘤的消退的图,其中缀合物中的抗体是18C6、27H10、38E11、41A9和hIgG1。

[0313] 图12是显示如图11所示用抗体vcMMAE缀合物处理的具有SW48肿瘤的小鼠的存活图的曲线图。

[0314] 图13A是显示38E11-MMAE对小鼠中SW48肿瘤的剂量依赖性肿瘤生长抑制作用的图。

[0315] 图13B是显示27H10-MMAE对小鼠中的SW48肿瘤的剂量依赖性肿瘤生长抑制作用的图。

[0316] 图13C是显示18C6-MMAE对小鼠中的SW48肿瘤的剂量依赖性肿瘤生长抑制作用的图。

[0317] 图13D是显示10E2-MMAE对小鼠中的SW48肿瘤的剂量依赖性肿瘤生长抑制作用的图。

[0318] 图14A是显示用PBS、hIgG1-MMAE或38E11-MMAE以0.5、1.5、5mg/kg处理的携带SW48

肿瘤的小鼠的Kaplan Meier分析的图。

[0319] 图14B是显示用PBS、hIgG1-MMAE或27H10-MMAE以0.5、1.5、5mg/kg处理的携带SW48肿瘤的小鼠的Kaplan Meier分析的图。

[0320] 图14C是显示用PBS、hIgG1-MMAE或18C6-MMAE以0.5、1.5、5mg/kg处理的携带SW48肿瘤的小鼠的Kaplan Meier分析的图。

[0321] 图14D是显示用PBS、hIgG1-MMAE或10E2-MMAE以0.5、1.5、5mg/kg处理的携带SW48肿瘤的小鼠的Kaplan Meier分析的图。

[0322] 图15列出了40种抗-CDCP1抗体的重链和轻链的可变区的核酸序列,以及重链和轻链的可变区和互补决定区(CDR)的氨基酸序列的SEQ ID编号。

[0323] 图16显示40种抗-CDCP1抗体的性质。

[0324] 图17显示了18种抗-CDCP1抗体的性质,它们是图16中的40种抗-CDCP1抗体的子集。

[0325] 图18列出了图15中的40种抗-CDCP1抗体的重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)的氨基酸序列。

[0326] 图19列出了图15中的40种抗-CDCP1抗体的重链可变区和轻链可变区的核苷酸序列。

[0327] 图20列出了图15中的40种抗-CDCP1抗体的重链可变区中的互补决定区(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3)和轻链可变区中的互补决定区(VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3)的氨基酸序列。

[0328] 图21A和21B是显示hIgG1-vcMMAE和38E11-vcMMAE对前列腺癌细胞的体外杀灭作用的图。

[0329] 图22A和22B是显示hIgG1-PBD和38E11-PBD对前列腺癌细胞的体外杀灭作用的图。

[0330] 图23A和23B是显示hIgG1-vcMMAE和38E11-vcMMAE对NSLC细胞的体外杀灭作用的图。

[0331] 图24A和24B是显示hIgG1-PBD和38E11-PBD对NSLC细胞的体外杀灭作用的图。

[0332] 图25A和25B是显示8个TNBC PDX模型响应于38E11-vcMMAE和hIgG-vcMMAE的肿瘤生长的图。

[0333] 图26A和26B是显示八个TNBC PDX模型响应于38E11-vcMMAE和hIgG-vcMMAE的体重图的曲线图。

具体实施方式

[0334] 本发明的各个方面涉及抗-含CUB结构域蛋白1(抗-CDCP1)抗体和抗体片段、抗-CDCP1 ADC及其药物组合物,以及用于制备这些抗体和片段的核酸、重组表达载体和宿主细胞。还涉及使用本文所述的抗体和ADC检测人CDCP1、结合并抑制CDCP1表达细胞上的人CDCP1、在体内抑制CDCP1信号传导和/或治疗CDCP1相关病症的方法,例如,癌症,包括但不限于乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、肾癌和结肠癌。

[0335] 在一个实施方案中,本发明的抗-CDCP1抗体或ADC与一种或多种用于治疗癌症的免疫检查点抑制剂(例如,抗体或小分子免疫检查点抑制剂)组合施用。在本发明的另一实

施方案中,本发明的抗-CDCP1抗体药物缀合物(例如,与毒素缀合的本发明的CDCP1抗体)被内化并诱导内源性表达CDCP1的细胞的细胞死亡。

[0336] 在一个实施方案中,本文公开的抗-CDCP1抗体、双特异性抗体或ADC与PARP(聚ADP核糖聚合酶)抑制剂组合施用。PARP抑制剂是本领域普通技术人员所熟知的,且包括但不限于Niraparib、Olaparib、Rucaparib、Iniparib、Talazoparib、Veliparib、CEP 9722、E7016、BGB-290和3-氨基苯甲胺。

[0337] I. 定义

[0338] 为了更容易理解本发明,首先定义某些术语。另外,应当注意,每当列举参数的值或值范围时,意图是所述及值中间的值和范围也旨在成为本发明的部分。

[0339] 本文可互换使用的术语“含CUB结构域蛋白1抗体”或“抗-CDCP1抗体”是指特异性结合CDCP1,例如,人CDCP1的抗体。“结合”目的抗原(即,CDCP1)的抗体是能够以足够的亲和力结合该抗原的抗体,使得该抗体可用于靶向表达抗原的细胞。在优选的实施方案中,抗体特异性地结合人CDCP1(hCDCP1)。抗-CDCP1抗体的实例公开于下面的实施例中。除非另有说明,术语“抗-CDCP1抗体”意指结合野生型CDCP1、变体或CDCP1亚型的抗体。

[0340] 可变剪接产生hCDCP1的至少两种转录物变体。CDCP1核苷酸和多肽序列报告为登录号NM_022842.4(转录物变体1mRNA)、NP_073753.3(亚型1多肽)和NM_178181.2(转录物变体2mRNA)、NP_835488.1(亚型2多肽)。CDCP1在NP_073753.3的225-297位含有CUB结构域。NP_073753.3中描述的蛋白质的细胞外结构域包括氨基酸残基30-667。

[0341] 如本文所用,关于CDCP1抗体或ADC与第二化学物质的相互作用的术语“特异性结合”或“特异性地结合”意指相互作用依赖于化学物质上的特定结构(例如,抗原决定簇或表位)的存在;例如,抗体识别并结合特定蛋白质结构而不是总体地结合蛋白质。如果抗体或ADC对表位“A”具有特异性,则含有表位A的分子(或游离的、未标记的A)在含标记的“A”和抗体的反应中的存在将减少与抗体或ADC结合的标记的A的量。

[0342] 在一个实施方案中,如本文所用的短语“特异性结合hCDCP1”或“与hCDCP1特异性结合”是指抗-CDCP1抗体或ADC以约2,000nM或更小、约1,000nM或更小、约500nM或更小、约200nM或更小、约100nM或更小、约75nM或更小、约25nM或更小、约21nM或更小、约12nM或更小、约11nM或更小、约10nM或更小、约9nM或更小、约8nM或更小、约7nM或更小、约6nM或更小、约5nM或更小、约4nM或更小、约3nM或更小、约2nM或更小、约1nM或更小、约0.5nM或更小、约0.3nM或更小、约0.1nM或更小、约0.01nM或更小或者约0.001nM或更小的解离常数(K_D)与CDCP1(人或食蟹猴CDCP1)相互作用的能力。在另一实施方案中,如本文所用的短语“特异性结合hCDCP1”或“与hCDCP1特异性结合”是指抗-CDCP1抗体或ADC以约1pM(0.001nM)-2,000nM、约500pM(0.5nM)-1,000nM、约500pM(0.5nM)-500nM、约1nM-200nM、约1nM-100nM、约1nM-50nM、约1nM-20nM或约1nM-5nM的解离常数(K_D)与hCDCP1相互作用的能力。在一个实施方案中, K_D 通过表面等离子体共振或生物层干涉测量法,或通过本领域已知的任何其他方法测定。生物层干涉测量法是指通过测量反射的白光的干涉图案来分析实时生物特异性相互作用的光学现象,例如使用Octet™系统(ForteBio, Pall Corp. Fremont, CA)。有关Octet™系统的进一步说明参见Li, B等(2011) J. Pharm. Biomed. Anal. 54(2):286-294和Abdiche, Y.N.等(2009) Anal. Biochem. 386(2):172-180,其内容通过引用并入本文中。

[0343] 术语“抗体”广泛地指免疫球蛋白(Ig)分子(其通常由四条多肽链(两条重(H)链和

两条轻(L)链)组成)或其任何功能片段、突变体、变体或衍生物(其保留Ig分子的必要靶标结合特征)。此类突变体、变体或衍生物抗体形式是本领域已知的。下面讨论其非限制性实施方案。

[0344] 在全长抗体中,每个重链由重链可变区(在本文中缩写为HCVR或VH)和重链恒定区组成。重链恒定区由三个结构域CH1、CH2和CH3组成。每个轻链由轻链可变区(在此缩写为LCVR或VL)和轻链恒定区组成。轻链恒定区由一个结构域CL组成。VH和VL区可以进一步细分为散布有更保守的区域(称为框架区(FR))高变区(称为互补决定区(CDR))。每个VH和VL由三个CDR和四个FR组成,其按照以下顺序从氨基末端到羧基末端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。免疫球蛋白分子可以是任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)和类别(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类。

[0345] 如本文所用,术语抗体的“抗原结合部分”(或简称“抗体部分”)是指抗体的一个或多个片段,其保留特异性结合抗原(例如,hCDP1)的能力。已经显示抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段执行。此类抗体实施方案还可以是双特异性的、双重特异性的或多特异性的形式;其特异性结合两种或多种不同的抗原。包含在术语抗体的“抗原结合部分”内的结合片段的实例包括(i) Fab片段,由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段;(ii) F(ab')₂片段,包含在铰链区通过二硫键连接的两个Fab片段的二价片段;(iii) 由VH和CH1结构域组成的Fd片段;(iv) 由抗体单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段;(v) dAb片段(Ward等,(1989)Nature 341:544-546,Winter等,PCT公开W0 90/05144 A1,其通过引用并入本文),其包含单个可变域;(vi) 分离的互补决定区(CDR)。此外,尽管Fv片段的两个结构域VL和VH由单独的基因编码,但它们可以通过合成接头使用重组方法接合,使得它们能够作为其中VL和VH区配对以形成单价分子(称为单链Fv(scFv);参见例如,Bird等(1988)Science 242:423-426;和Huston等(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883)的单个蛋白质链制备。此类单链抗体也旨在包括在术语抗体的“抗原结合部分”内。在某些实施方案中,scFv分子可以并入融合蛋白中。还包括其他形式的单链抗体,例如双体抗体。双体抗体是二价的双特异性抗体,其中VH和VL结构域在单个多肽链上表达,但使用的接头太短而不允许在同一链上的两个结构域之间配对,从而迫使结构域与另一条链的互补结构域配对并产生两个抗原结合位点(参见例如,Holliger,P.等(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448;Poljak,R.J.等(1994)Structure 2:1121-1123)。此类抗体结合部分是本领域已知的(Kontermann和Dubel编辑,Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag.New York.790pp. (ISBN 3-540-41354-5))。

[0346] 如本文所用的术语“抗体构建体”是指包含一个或多个本文公开的抗原结合部分的多肽,其与接头多肽或免疫球蛋白恒定结构域连接。接头多肽包含通过肽键连接的两个或更多个氨基酸残基,并用于连接一个或多个抗原结合部分。此类接头多肽是本领域熟知的(参见例如,Holliger,P.等(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448;Poljak,R.J.等(1994)Structure 2:1121-1123)。免疫球蛋白恒定域是指重链或轻链恒定结构域。抗体部分,如Fab和F(ab')₂片段,可以使用常规技术从完整抗体制备,例如完全抗体的分别木瓜蛋白酶或胃蛋白酶的消化。此外,如本文所述,抗体、抗体部分和免疫粘附分子可以使用标准重组DNA技术获得。

[0347] 如本文所用,“分离的抗体”意指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗

体(例如,特异性结合CDCP1的分离的抗体基本上不含特异性结合CDCP1以外的抗原的抗体)。然而,特异性结合CDCP1的分离的抗体可能具有对其他抗原(例如来自其他物种的CDCP1分子)的交叉反应性。此外,分离的抗体可以基本上不含其他细胞物质和/或化学物质。

[0348] 术语“人源化抗体”是指包含来自非人物种(例如,小鼠)的重链和轻链可变区序列,但其中至少一部分VH和/或VL序列被改变为更“类人”,即更类似于人类种系可变序列的抗体。特别地,术语“人源化抗体”是免疫特异性地结合目标抗原并且包含基本上具有人抗体的氨基酸序列的框架(FR)区和基本上具有非人抗体的氨基酸序列的互补决定区(CDR)的抗体或其变体、衍生物、类似物或片段。如本文所用,术语“基本上”在CDR的上下文中是指与非人抗体CDR的氨基酸序列具有至少80%、优选至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的CDR。人源化抗体包含至少一个和通常两个可变结构域的基本上全部(Fab、Fab'、F(ab')₂、FabC、Fv),其中所有或基本上所有CDR区对应于非人免疫球蛋白(即,供体抗体)的那些和所有或基本上所有框架区是人免疫球蛋白共有序列的那些。优选地,人源化抗体还包含免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分,通常是人免疫球蛋白的一部分。在一些实施方案中,人源化抗体含有轻链以及至少重链的可变域。抗体还可包括重链的CH1、铰链、CH2、CH3和CH4区。在一些实施方案中,人源化抗体仅含有人源化轻链。在其他实施方案中,人源化抗体仅含有人源化重链。在具体的实施方案中,人源化抗体仅含有轻链的人源化可变域和/或人源化重链。

[0349] 人源化抗体可选自任何类别的免疫球蛋白,包括IgM、IgG、IgD、IgA和IgE,以及任何同种型,包括但不限于IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。人源化抗体可包含来自一种以上类别或同种型的序列,并且特定的恒定结构域可选择以使用本领域熟知的技术优化所需的效应子功能。

[0350] 术语“Kabat编号”、“Kabat定义”和“Kabat标记”在本文中可互换使用。在本领域中公认的这些术语是指对比抗体的重链和轻链区中的其他氨基酸残基更可变(即,高变)的氨基酸残基或其抗原结合部分编号的系统(Kabat等(1971)Ann.NY Acad.Sci.190:382-391和Kabat,E.A.等(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,Fifth Edition,U.S.Department of Health and Human Services,NIH Publication No.91-3242)。对于重链可变区,高变区的范围对于CDR1为氨基酸位置31至35,对于CDR2为氨基酸位置50至65,以及对于CDR3为氨基酸位置95至102。对于轻链可变区,高变区的范围对于CDR1为氨基酸位置24到34,对于CDR2为氨基酸位置50到56,以及对于CDR3为氨基酸位置89到97。

[0351] 如本文所用,术语“CDR”是指抗体可变序列内的互补决定区。在重链(HC)和轻链(LC)的每个可变区中存在三个CDR,其对于每个可变区被称为CDR1、CDR2和CDR3(或特别地HC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2和LC CDR3)。如本文所用的术语“CDR组”是指在能够结合抗原的单个可变区中存在的三个CDR的组。根据不同的系统,这些CDR的确切边界被不同地定义。Kabat描述的系统(Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest(National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1987)和(1991))不仅提供了适用于任何抗体可变区域的明确的残基编号系统,但也提供限定三个CDR的精确残基边界。这些CDR可以称为Kabat CDR。Chothia和同事(Chothia&Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917

(1987)及Chothia等,Nature 342:877-883(1989))发现Kabat CDR中的某些子部分采取几乎相同的肽骨架构象,尽管在氨基酸序列水平上具有很大的多样性。这些子部分被命名为L1、L2和L3或H1、H2和H3,其中“L”和“H”分别指定轻链和重链区域。这些区域可称为Chothia CDR,其边界与Kabat CDR重叠。定义与Kabat CDR重叠的CDR的其他CDR边界由Padlan (FASEB J.9:133-139(1995))和MacCallum(J Mol Biol 262(5):732-45(1996))描述。再其他的CDR边界定义可能不严格遵循上述系统之一,但仍然与Kabat CDR重叠,尽管根据特定残基或残基组或甚至整个CDR不显著影响抗原结合的预测或实验发现,它们可以缩短或延长。本文使用的方法可以利用根据任何这些系统定义的CDR,虽然优选的实施方案使用Kabat或Chothia定义的CDR。

[0352] 如本文所用,术语“框架”或“框架序列”是指可变区减去CDR的其余序列。因为CDR序列的确切定义可以通过不同系统确定,以框架序列的含义具有相应不同的解释。六个CDR(轻链的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3以及重链的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3)也将轻链和重链的框架区划分为每条链上有四个亚区(FR1、FR2、FR3和FR4),其中CDR1位于FR1和FR2之间,CDR2位于FR2和FR3之间,和CDR3位于FR3和FR4之间。在没有将特定亚区指定为FR1、FR2、FR3或FR4的情况下,另外所指的框架区表示在单个天然存在的免疫球蛋白链的可变区内的组合FR。如本文所用,FR表示四个亚区中的一个,并且FRs表示构成框架区的四个亚区中的两个或更多个。

[0353] 人源化抗体的框架和CDR区不需要精确对应于亲本序列,例如,供体抗体CDR或共有框架可以通过至少一个氨基酸残基的置换、插入和/或缺失来诱变,使得该位点处的CDR或框架残基不对应供体抗体或共有框架。然而,在优选的实施方案中,这些突变不会是广泛的。通常,至少80%,优选至少85%,更优选至少90%和最优选至少95%的人源化抗体残基对应于亲本FR和CDR序列的那些。如本文所用,术语“共有框架”是指共有免疫球蛋白序列中的框架区。如本文所用,术语“共有免疫球蛋白序列”是指由相关免疫球蛋白序列家族中最常存在的氨基酸(或核苷酸)形成的序列(参见例如,Winnaker,From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft,Weinheim,Germany 1987)。在免疫球蛋白家族中,共有序列中的每个位置被该家族中该位置处最常存在的氨基酸占据。如果两个氨基酸以同样频率存在,则任一个可以包含在共有序列中。

[0354] 关于肽或多肽序列的“百分(%)氨基酸序列同一性”定义为在比对序列和(如果需要)引入空位以实现最大百分序列同一性并且不考虑任何保守置换作为序列同一性的部分后,候选序列中与特定肽或多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。用于确定百分氨基酸序列同一性目的的比对可以以本领域技术范围内的各种方式实现,例如,使用公众可获得的计算机软件,例如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR)软件。本领域技术人员可以确定用于测量比对的适当参数,包括在所比较的序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。在一个实施方案中,本公开包括与SEQ ID NO:1-400和402-505任一中所所示的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列。

[0355] 术语“多价抗体”在本文中用于表示包含两个或更多个抗原结合位点的抗体。在某些实施方案中,可以将多价抗体工程化为具有三个或更多个抗原结合位点,并且通常不是天然存在的抗体。

[0356] 术语“多特异性抗体”是指能够结合两种或更多种不相关抗原的抗体。

[0357] 如本文中可互换使用的术语“双重可变结构域”或“DVD”是包含两个或更多个抗原结合位点的抗原结合蛋白,并且是四价或多价结合蛋白。这种DVD可以是单特异性的,即能够结合一种抗原,或是多特异性的,即能够结合两种或更多种抗原。包含两个重链DVD多肽和两个轻链DVD多肽的DVD结合蛋白称为DVD Ig。DVD Ig的每一半包含重链DVD多肽和轻链DVD多肽,以及两个抗原结合位点。每个结合位点包含重链可变域和轻链可变域,其中总共6个CDR涉及到每个抗原结合位点的抗原结合中。在一个实施方案中,本文所述的CDR用于抗-CDCP1DVD中。

[0358] 术语“活性”包括如抗体或ADC对抗原的结合特异性/亲和力的活性,例如结合CDCP1抗原的抗-hCDCP1抗体或ADC。在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体或抗-CDCP1 ADC活性包括但不限于体外结合CDCP1;结合在体内表达CDCP1的细胞上的CDCP1;调节(例如,抑制)src和/或EGFR信号传导;在表达CDCP1的细胞中诱导细胞死亡,包括乳腺癌细胞(例如,三阴性乳腺癌细胞)、结肠癌细胞、肺癌细胞(例如,非小细胞肺癌(NSCLC)细胞)、肝癌细胞、胰腺癌细胞、卵巢癌细胞、肾癌细胞;抑制癌细胞的侵袭和转移;减少或抑制癌症,例如乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、结肠癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、肾癌;和减少或抑制体内肿瘤细胞增殖或肿瘤生长。在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体或ADC能够内化到表达CDCP1的细胞中和/或诱导细胞毒性。

[0359] 术语“表位”是指抗体、抗体片段或ADC结合的抗原区域。在某些实施方案中,表位决定簇包括分子如氨基酸、糖侧链、磷酸基或磺酰基的化学活性表面组群,并且在某些实施方案中,可以具有特定的三维结构特征和/或特定的电荷特征。在某些实施方案中,当抗体在蛋白质和/或大分子的复杂混合物中优先识别其靶抗原时,抗体被称为特异性地结合抗原。

[0360] 如本文所用,术语“表面等离子共振”是指通过检测生物传感器基质内蛋白质浓度的变化来分析实时生物特异性相互作用的光学现象,例如使用BIAcore系统(Pharmacia Biosensor AB,Uppsala,Sweden and Piscataway,NJ)。对于进一步说明,参见Jönsson,U.等(1993)Ann.Biol.Clin.51:19-26;Jönsson,U.等(1991)Biotechniques 11:620-627;Johnsson,B.等(1995)J.Mol.Recognit.8:125-131;和Johnnson,B.等(1991)Anal.Biochem.198:268-277。

[0361] 如本文所用,术语“ k_{on} ”或“ k_a ”意指抗体与抗原结合以形成抗体/抗原复合物的结合速率常数。

[0362] 如本文所用,术语“ k_{off} ”或“ k_d ”意指抗体从抗体/抗原复合物解离的解离速率常数。

[0363] 如本文所用,术语“ K_D ”意指特定抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。 K_D 通过 k_a/k_d 计算。在一个实施方案中,本发明的抗体具有约2,000nM或更小、约1,000nM或更小、约500nM或更小、约200nM或更小、约100nM或更小、约75nM或更小、约25nM或更小、约21nM或更小、约12nM或更小、约11nM或更小、约10nM或更小、约9nM或更小、约8nM或更小、约7nM或更小、约6nM或更小、约5nM或更小、约4nM或更小、约3nM或更小、约2nM或更小、约1nM或更小、约0.5nM或更小、约0.3nM或更小、约0.1nM或更小、约0.01nM或更小或者约0.001nM或更小的 K_D 。

[0364] 如本文所用,术语“竞争性结合”是指其中第一抗体与第二抗体竞争第三分子(例

如抗原)上的结合位点的情况。在一个实施方案中,使用FACS分析确定两种抗体之间的竞争性结合。

[0365] 术语“竞争性结合测定”是用于确定两种或更多种抗体是否结合相同表位的分析。在一个实施方案中,竞争性结合测定是竞争荧光激活细胞分选(FACS)分析,其用于通过确定标记抗体的荧光信号是否由于引入非标记抗体而减少来确定两种或更多种抗体是否结合相同表位,其中对相同表位的竞争将降低荧光水平。

[0366] 如本文所用的术语“标记的抗体”是指具有加入的标记的抗体或其抗原结合部分,该标记用于鉴定结合蛋白,例如抗体。优选地,标记是可检测的标记,例如,放射性标记的氨基酸的掺入或可以通过标记的抗生物素蛋白检测(例如,含荧光标记或可以通过光学或比色法检测的酶活性的链霉抗生物素蛋白)的生物素基部分连接到多肽。用于多肽的标记的实例包括但不限于以下:放射性同位素或放射性核素(例如, ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 、 ^{166}Ho 或 ^{153}Sm);荧光标记(例如,FITC、罗丹明、镧系元素荧光团)、酶标记(例如,辣根过氧化物酶、荧光素酶、碱性磷酸酶);化学发光标记;生物素基团;由第二报告体识别的预定多肽表位(例如,亮氨酸拉链对序列、第二抗体的结合位点、金属结合结构域、表位标签);和磁性剂,如钆螯合物。

[0367] 术语“抗体-药物缀合物”或“ADC”是指与一种或多种化学药物(在本文中也称为药剂)化学连接的结合蛋白如抗体或其抗原结合片段),其可以任选地是治疗剂或细胞毒性剂。在优选的实施方案中,ADC包括抗体、细胞毒性或治疗药物,以及能够使药物与抗体连接或缀合的接头。ADC通常具有与抗体缀合的1至8个中任一值的药物,包括2、4、6或8的载药物质。可以包含在ADC中的药物的非限制性实例是有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂、用于基因治疗载体、烷化剂、抗血管生成剂、抗代谢药、含硼药剂、化疗保护剂、激素、抗激素剂、皮质类固醇、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性核素剂、拓扑异构酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和放射致敏剂。

[0368] 术语“抗体药物缀合物”是指包含特异性结合CDCP1的抗体或其抗原结合部分的ADC,由此抗体与一种或多种化学药剂或有效负载缀合。在一个实施方案中,化学药剂通过接头与抗体连接。

[0369] 术语“药物-抗体比率”或“DAR”是指与ADC的抗体连接的药物(例如,IGN、澳瑞他汀或美登素)的数量。ADC的DAR可以在1到8的范围内,尽管较高的负载例如10也是可能的,这取决于抗体上的连接位点的数量。术语DAR可以用于指加载到单个抗体上的药物的数量,或者,可以用于指一组ADC的平均或均值DAR。

[0370] 如本文所用,术语“CDCP1相关障碍”包括通过CDCP1遗传组分的表型或基因型异常或在障碍或疾病的病因过程中的表达而标记、诊断、检测或鉴定的任何障碍或疾病(包括增殖性障碍,例如癌症)。就此而言,CDCP1表型异常或决定子可以例如包括在一个细胞群体(例如,癌细胞群体)上与另一细胞群体(例如,正常细胞群体)相比增加或降低的CDCP1蛋白质表达水平的,或者某些可定义细胞群上增加或降低的CDCP1蛋白表达,或者在细胞生命周期的不适当时期或阶段增加或降低的CDCP1蛋白表达。应当理解,CDCP1的基因型决定子的类似表达模式(例如,mRNA转录水平)也可用于分类或检测CDCP1相关障碍。在一个实施方案中,CDCP1相关障碍是乳腺癌,例如,三阴性乳腺癌。在另一实施方案中,CDCP1相关障碍是结肠癌。在另一实施方案中,CDCP1相关障碍是肺癌,例如,非小细胞肺癌(NSCLC)。在另一实施

方案中,CDCP1相关障碍是肝癌。在另一实施方案中,CDCP1相关障碍是胰腺癌。在另一实施方案中,CDCP1相关障碍是卵巢癌。在另一实施方案中,CDCP1相关障碍是肾癌。

[0371] 如本文所用,术语“癌症”意指或描述哺乳动物中通常以未调节的细胞生长为特征的生理状况。癌症的实例包括但不限于癌瘤、淋巴瘤、胚细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴恶性肿瘤。此类癌症的更具体的实例包括但不限于乳腺癌(管腔A、TNBC、导管)、前列腺癌、鳞状细胞瘤、鳞状细胞癌(例如,鳞状细胞肺癌或鳞状细胞头颈癌)、神经内分泌肿瘤、尿路上皮癌、外阴癌、间皮瘤、肝癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、皮肤或眼内恶性黑色素瘤、肾癌、子宫癌、卵巢癌、结肠直肠癌、结肠癌、直肠癌、肛门区癌症、胃癌、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、儿童期实体肿瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊髓轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西肉瘤、表皮样癌、环境诱发的癌症(包括由石棉诱发的癌症)、血液系统恶性肿瘤(包括例如多发性骨髓瘤、B细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤/原发性纵隔B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、慢性髓性白血病(CML)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性淋巴细胞白血病、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B-细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、急性淋巴母细胞性白血病、蕈样真菌病、间变性大细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤和前体T淋巴母细胞淋巴瘤、PVNS、急性髓性白血病、肾上腺皮质癌、阶梯尿路上皮癌、宫颈鳞状细胞癌、宫颈腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、多形性胶质母细胞瘤、慢性淋巴细胞性白血病、脑低级神经胶质瘤、头颈鳞状细胞癌、肝细胞癌、肺腺癌、大鳞状细胞癌、皮肤黑色素瘤、卵巢浆液性囊腺癌、胃癌、软组织肉瘤、睾丸生殖细胞癌、胸腺瘤、甲状腺癌、子宫体内膜癌、子宫癌肉瘤、肾透明细胞癌和肾乳头状细胞癌,以及所述癌症的任何组合。本发明还适用于治疗转移性癌症。

[0372] 在一个实施方案中,本发明的抗体或ADC施用于患有实体肿瘤的患者,包括晚期实体肿瘤。在一个实施方案中,本发明的抗体或ADC施用于患有白血病的患者。在另一实施方案中,本发明的抗体或ADC的施用诱导CDCP1表达细胞的细胞死亡。

[0373] 如本文所用,术语“表达CDCP1的肿瘤”是指表达CDCP1蛋白的肿瘤(包括包含表达CDCP1蛋白的肿瘤浸润细胞的肿瘤)。在一个实施方案中,肿瘤中的CDCP1表达使用肿瘤细胞膜的免疫组织化学染色测定,其中肿瘤样品中高于背景水平的任何免疫组织化学染色表明肿瘤是表达CDCP1的肿瘤。在另一实施方案中,当肿瘤样品中大于1%、大于2%、大于3%、大于4%、大于5%、大于6%、大于7%、大于8%、大于9%、大于10%、大于15%、大于20%、大于25%或大于30%、大于40%、大于50%、大于60%、大于70%、大于80%、大于90%或更多细胞对CDCP1表达呈阳性时在患者中鉴定表达CDCP1的肿瘤。在另一实施方案中,CDCP1阳性表达基于膜染色确定,如通过例如免疫组织化学(IHC)分析所测定的。

[0374] 当CDCP1的水平高于癌症周围的组织时,表达CDCP1的肿瘤被鉴定为具有“升高的CDCP1水平”或“以升高的水平表达CDCP1”。在一些实施方案中,“升高的CDCP1水平”是其中肿瘤样品中5%或更多细胞具有膜染色的水平。在一些实施方案中,关于CDCP1的“高水平”是5%或更多的染色,例如,肿瘤样品中5、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100%的细胞被

染色。在一些实施方案中,可以通过IHC分析来测量蛋白质表达水平。

[0375] 鉴定为具有“低CDCP1水平”或“以低水平表达CDCP1”的表达CDCP1的肿瘤是其中肿瘤样品中5%或更少的细胞具有膜染色的肿瘤。在一些实施方案中,关于CDCP1的“低水平”是5%或更少的染色,例如肿瘤样品中4.9、4.5、4.3、2.1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1%或更少的细胞被染色。在一些实施方案中,可以通过IHC分析测量蛋白质表达水平。

[0376] 不表达CDCP1的细胞也可以描述为表达“低水平的CDCP1”。因此,短语“表达低水平的CDCP1”包括无CDCP1表达。在一些实施方案中,低水平的CDCP1在背景染色水平内。在一些实施方案中,CDCP1“阴性”的样品没有CDCP1表达或具有低水平的CDCP1。在一些实施方案中,当没有或少于5%、4%、3%、2%或1%的细胞具有CDCP1的膜染色时,CDCP1染色是阴性的。

[0377] 如本文所用,术语“肿瘤样品”是指从实体肿瘤获得的肿瘤组织或细胞样品。样品可包括肿瘤细胞和肿瘤浸润细胞,例如肿瘤浸润性免疫细胞。

[0378] 如本文所用,术语“非癌样品”或“正常样品”是指来自正常组织的样品(例如,肺或卵巢组织样品或正常细胞样品)。在一些实施方案中,非癌样品来自相同的受试者,但来自受试者的不同部分而不是被测试的部分。在一些实施方案中,非癌样品来自癌症周围或邻近的组织区域。在一些实施方案中,非癌样品不是来自被测试的受试者,而是来自已知具有或不具有所述障碍(例如,特定癌症,例如CDCP1相关障碍)的受试者的样品。在一些实施方案中,非癌样品来自相同的受试者,但是来自受试者发生癌症之前的时间点。在一些实施方案中,参考样品来自良性癌症样品(例如,良性卵巢癌样品),来自相同或不同的受试者。

[0379] 检测肿瘤中CDCP1表达的方法是本领域已知的。

[0380] 术语“过表达”、“超表达”或“过表达的”可互换地指与正常细胞相比,通常在癌细胞中以可检测的更高水平转录或翻译的基因。因此,过表达是指蛋白质和RNA的过表达(由于增加的转录、转录后加工、翻译、翻译后加工、改变的稳定性和改变的蛋白质降解),以及由于改变的蛋白质转运模式(增加的核定位)引起的局部过表达和增强的功能活性,例如,在增加的酶底物水解中的功能活性。因此,过表达是指蛋白质或RNA水平。与正常细胞或比较细胞相比,过表达也可以是5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在某些实施方案中,抗-CDCP1抗体或ADC用于治疗可能过表达CDCP1的实体肿瘤。

[0381] 本文所用的术语“施用”是指物质(例如,抗-CDCP1抗体或ADC)的递送以实现治疗目的(例如,治疗CDCP1相关障碍或肿瘤的抑制或减少)。施用方式可以是肠胃外、肠内和局部。肠胃外施用通常通过注射,且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、被膜下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0382] 如本文所用,术语“组合疗法”是指施用两种或更多种治疗物质,例如,抗-CDCP1抗体或ADC和另外的治疗剂。另外的治疗剂可以与抗-CDCP1抗体或ADC的施用同时施用、之前施用或之后施用。在一个实施方案中,本发明的抗-CDCP1抗体或ADC与一种或多种免疫检查点抑制剂(例如,一种或多种抗体或小分子免疫检查点抑制剂)组合施用用于治疗癌症。在一个实施方案中,本文公开的抗-CDCP1抗体、双特异性抗体或ADC与PARP(聚ADP核糖聚合酶)抑制剂组合施用。PARP抑制剂是本领域普通技术人员所熟知的,且包括但不限于

Niraparib、Olaparib、Rucaparib、Iniparib、Talazoparib、Veliparib、CEP 9722、E7016、BGB-290和3-氨基苯甲胺。

[0383] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指药物(例如,抗体或ADC)足以减轻或改善障碍(例如,癌症)或其一种或多种症状的严重性和/或持续时间,预防障碍的进展,引起障碍的消退,预防与障碍相关的一种或多种症状的复发、发展、发作或进展,检测障碍或者增强或改善另一种疗法的预防或治疗效果(例如,预防或治疗剂)的量。例如,抗体或ADC的有效量可以抑制肿瘤生长(例如,抑制肿瘤体积的增加)、减少肿瘤生长(例如,减小肿瘤体积)、减少癌细胞的数量和/或在某种程度上减轻与癌症相关的一种或多种症状。有效量可以例如改善无病生存(DFS)、改善总体存活(OS)或降低复发的可能性。

[0384] 在以下小节中更详细地描述了本发明的各个方面。

[0385] II. 抗-CDCP1抗体

[0386] 本文公开的一个方面提供人源化抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分。本文公开的另一方面提供人抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分。在一个实施方案中,本文公开的抗体结合人CDCP1。在另一实施方案中,本文公开的抗体结合食蟹猴CDCP1。在另一实施方案中,本文公开的抗体结合在肿瘤细胞上表达的人CDCP1。本文公开的另一方面的特征为抗体药物缀合物(ADC),其包含本文所述的抗-CDCP1抗体和至少一种药物。本文公开的抗体或ADC具有包括但不限于体外与人CDCP1的结合、调节(例如)抑制IL-1信号传导、在表达CDCP1的细胞(包括但不限于白血病细胞)中诱导细胞死亡以及减少或抑制癌症、肿瘤细胞增殖或肿瘤生长或者肿瘤侵袭和转移的特征。本文公开的ADC特别地具有包括但不限于在表达CDCP1的细胞(例如表达CDCP1的白血病细胞)中诱导细胞死亡的特征。在一个实施方案中,本文公开的抗-CDCP1抗体或ADC能够内化到表达CDCP1的细胞中。

[0387] 在一个实施方案中,公开了抗-CDCP1抗体,其具有结合CDCP1的能力,如以下实施例中所述的。总的来说,新抗体在本文中称为“CDCP1抗体”。抗-CDCP1抗体、ADC或其抗原结合片段能够抑制或减少体内肿瘤生长。肿瘤可以是CDCP1阴性肿瘤或表达CDCP1的肿瘤。在各种实施方案中,抗-CDCP1抗体、ADC或其抗原结合片段能够调节CDCP1的生物学功能。在前述方面的其他实施方案中,抗-CDCP1抗体、ADC或其抗原结合片段在表达CDCP1的细胞上结合CDCP1。因此,本公开包括抗-CDCP1抗体、ADC或其抗原结合片段,其有效抑制或减少肿瘤生长。

[0388] 此外,本发明人已经证明CDCP1由许多实体肿瘤表达,包括乳腺癌肿瘤(例如,三阴性乳腺癌肿瘤)、肺癌肿瘤(例如,非小细胞肺癌肿瘤)、肝癌肿瘤、胰腺癌肿瘤、卵巢癌肿瘤、肾癌肿瘤和结肠癌肿瘤(参见,例如,实施例3-7)。因此,抗-CDCP1抗体、ADC及其抗原结合部分可用于治疗受试者的乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、肾癌和结肠癌。在一个实施方案中,肿瘤样品中大于1%、大于2%、大于3%、大于4%、大于5%、大于6%、大于7%、大于8%、大于9%、大于10%、大于15%、大于20%、大于25%, or 大于30%、大于40%、大于50%、大于60%、大于70%、大于80%、大于90%或更多的细胞,例如,乳腺癌肿瘤(例如,三阴性乳腺癌肿瘤)、肺癌肿瘤(例如,非小细胞肺癌肿瘤)、肝癌肿瘤、胰腺癌肿瘤、卵巢癌肿瘤、肾癌肿瘤和结肠癌肿瘤,对于CDCP1表达是阳性的。在另一实施方案中,肿瘤样品具有高水平的CDCP1表达。例如,在一个实施方案中,肿瘤样品中至少5%或更多的细胞,例如,乳腺癌肿瘤(例如,三阴性乳腺癌肿瘤)、肺癌肿瘤(例

如,非小细胞肺癌肿瘤)、肝癌肿瘤、胰腺癌肿瘤、卵巢癌肿瘤、肾癌肿瘤和结肠癌肿瘤,有膜染色。在另一实施方案中,从受试者获得的肿瘤样品显示低水平的CDCP1表达。CDCP1的表达水平可以通过本领域已知的任何方法确定。例如,CDCP1的表达水平可以通过免疫组织化学分析来确定。在另一实施方案中,癌症先前已经用另一种抗癌剂或抗癌疗法(例如,化疗)治疗。在一个实施方案中,癌症对化疗具有抗性。

[0389] 具有任何前述特征的组合的抗体被考虑作为本公开的方面。下面更详细描述ADC也可以具有任何前述特征。

[0390] 本公开特征的一个方面特征为抗-人CDCP1(抗-hCDCP1)抗体药物缀合物(ADC),其包含通过接头与药物缀合的抗-hCDCP1抗体。本文描述了可用于ADC中的示例性抗-CDCP1抗体(及其序列)。

[0391] 本文所述的抗-CDCP1抗体为ADC提供结合CDCP1的能力,使得连接于抗体的细胞毒性分子可以递送至表达CDCP1的细胞,特别是表达CDCP1的癌细胞。

[0392] 虽然在全文中使用术语“抗体”,但应注意抗体片段(即抗-CDCP1抗体的抗原结合部分)也包括在本公开中并且可包括在全文中描述的实施方案(方法和组合物)中。例如,抗-CDCP1抗体片段可以与药物缀合,如本文所述。在某些实施方案中,抗-CDCP1抗体结合部分是Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、二硫键连接的Fv、scFv、单结构域抗体或双体抗体。

[0393] 实施例2描述了针对人CDCP1的细胞外结构域的完全人CDCP1抗体的产生。对于这些人抗体的重链和轻链可变区CDR氨基酸序列及重链和轻链可变区氨基酸序列如图15、18和20中所示,并且编码这些人抗体的重链和轻链可变区氨基酸序列的核苷酸序列如图19所示。

[0394] 因此,在一个实施方案中,本公开包括人抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含含有选自SEQ ID NO:1、11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191、201、211、221、231、241、251、261、271、281、291、301、311、321、331、341、351、361、371、381和391的氨基酸序列的重链可变区;和包含含有选自SEQ ID NO:2、12、22、32、42、52、62、72、82、92、102、112、122、132、142、152、162、172、182、192、202、212、222、232、242、252、262、272、282、292、302、312、322、332、342、352、362、372、382和392的氨基酸序列的轻链可变区。

[0395] 在一个实施方案中,本公开包括人抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分,其包含选自图15或20中所示的那些的HC CDR组(CDR1、CDR2和CDR3)和选自图15或20中所示的那些的LC CDR组(CDR1、CDR2和CDR3)。

[0396] 在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分是人抗体38E11。38E11抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:156的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:160的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:159的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:158的氨基酸序列的CDR1域。在进一步的实施方案中,本文公开了具有包含SEQ ID NO:151的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列的轻链可变区的抗体。

[0397] 在一些实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:151中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:151具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性

的序列重链和/或包含含有SEQ ID NO:152中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:152具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0398] 在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分是人抗体27H10。27H10抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的CDR1域。在进一步的实施方案中,本文公开了具有包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的轻链可变区的抗体。

[0399] 在一些实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:31具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列重链和/或包含含有SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:42具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0400] 在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分是人抗体18C6。18C6抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:87的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的CDR1域。在进一步的实施方案中,本文公开了具有包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的轻链可变区的抗体。

[0401] 在一些实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:81中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:81具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列重链和/或包含含有SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:82具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0402] 在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分是人抗体10E2。10E2抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:106的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:109的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:108的氨基酸序列的CDR1域。在进一步的实施方案中,本文公开了具有包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列的轻链可变区的抗体。

[0403] 在一些实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:101中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:101具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列重链和/或包含含有SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:102具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0404] 在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分是人抗体41A9。41A9抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:127的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:129的

氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:128的氨基酸序列的CDR1域。在进一步的实施方案中,本文公开了具有包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的轻链可变区的抗体。

[0405] 在一些实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:121中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:121具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列重链和/或包含含有SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:122具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0406] 在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分是人抗体3B11。3B11抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:45的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的CDR1域。在进一步的实施方案中,本文公开了具有包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的轻链可变区的抗体。

[0407] 在一些实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:41具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列重链和/或包含含有SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:42具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0408] 在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分是人抗体47G7。47G7抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的CDR1域,该轻链可变区包含含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR3域、含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR2域和含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的CDR1域。在进一步的实施方案中,本文公开了具有包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的轻链可变区的抗体。

[0409] 在一些实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:71中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:71具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列重链和/或包含含有SEQ ID NO:72中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:72具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0410] 前述抗-CDCP1抗体CDR序列建立了根据本公开分离的CDCP1结合蛋白的新家族,并且包含包括图15、18和20以及序列总结述中列出的CDR序列抗原结合多肽。

[0411] 在一些实施方案中,本发明的抗-CDCP1抗体是人抗体或人源化抗体。在一些实施方案中,抗-CDCP1抗体与本文公开的特定抗体特异性结合相同的表位。

[0412] 本公开还提供了特异性结合靶CDCP1分子上的特定表位的抗体。同样地,本公开提供可用于鉴定特异性结合包含表位的靶CDCP1分子的抗体的表位。

[0413] 表位作图可以使用标准方法完成。例如,噬菌体展示是其中肽与噬菌体的外壳蛋白遗传融合的体外选择技术,其导致融合蛋白在病毒粒子的外部上展示。通过将噬菌体展示的变体库与已固定在平板上的特定目标抗体一起孵育来生物淘选这些病毒体。然后洗去未结合的噬菌体,和然后洗脱特异性结合的噬菌体。洗脱的噬菌体然后在大肠杆菌中扩增

并重复该过程,导致有利于最紧密的结合序列的噬菌体库的富集。

[0414] 该技术的优点是它允许以无偏方式筛选大于 10^9 个序列。如果免疫原是未知的或者是大的蛋白质片段,则噬菌体展示特别有用。噬菌体展示的一个限制包括噬菌体颗粒之间的交叉污染,其可以富集不与抗体特异性结合的序列。另外,在自然界中未发现的序列将存在于噬菌体展示的肽文库中。这些序列可能完全不像免疫肽,并且可以与目标抗体紧密结合。与免疫肽不相似的获取序列可能非常混杂,并且难以解译这些肽是否是污染或是对目标抗体具有高结合亲和力的非天然肽。

[0415] 在另一方面,本公开特征为包含如图19所示的序列或由其组成的多核苷酸序列和/或包含如图18和图20所示的序列或由其组成的氨基酸序列。

[0416] 在一个方面,本公开涉及结合含CUB结构域蛋白1(CDCP1)的抗体或其抗原结合片段,其具有包括互补决定区(CDR)1、2、3的重链可变区(VH),其中CDR1区包括与选择的VH CDR1氨基酸序列至少80%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列,CDR2区包括与选择的VH CDR2氨基酸序列至少80%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列,和CDR3区包括与选择的VH CDR3氨基酸序列至少80%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列;和包括互补决定区(CDR)1、2、3的轻链可变区(VL),其中CDR1区包含与选择的VL CDR1氨基酸序列至少80%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列,CDR2区包含与选择的VL CDR2氨基酸序列至少80%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列,和CDR3区包含与选择的VL CDR3氨基酸序列至少80%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列,其中选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列是以下之一:

[0417] (1)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:5、6、7中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:8、9、10中所示;

[0418] (2)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:15、16、17中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:18、19、20中所示;

[0419] (3)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:25、26、27中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:28、29、30中所示;

[0420] (4)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:35、36、37中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:38、39、40中所示;

[0421] (5)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:45、46、47中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:48、49、50中所示;

[0422] (6)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:55、56、57中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:58、59、60中所示;

[0423] (7)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:65、66、67中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:68、69、70中所示;

[0424] (8)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:75、76、77中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:78、79、80中所示;

[0425] (9)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:85、86、87中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:88、89、90中所示;

- [0426] (10) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:95、96、97中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:98、99、100中所示;
- [0427] (11) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:105、106、107中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:108、109、110中所示;
- [0428] (12) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:115、116、117中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:118、119、120中所示;
- [0429] (13) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:125、126、127中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:128、129、130中所示;
- [0430] (14) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:135、136、137中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:138、139、140中所示;
- [0431] (15) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:145、146、147中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:148、149、150中所示;
- [0432] (16) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:155、156、157中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:158、159、160中所示;
- [0433] (17) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:165、166、167中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:168、169、170中所示;
- [0434] (18) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:175、176、177中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:178、179、180中所示;
- [0435] (19) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:185、186、187中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:188、189、190中所示;
- [0436] (20) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:195、196、197中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:198、199、200中所示;
- [0437] (21) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:205、206、207中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:208、209、210中所示;
- [0438] (22) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:215、216、217中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:218、219、220中所示;
- [0439] (23) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:225、226、227中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:228、229、230中所示;
- [0440] (24) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:235、236、237中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:238、239、240中所示;
- [0441] (25) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:245、246、247中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:248、249、250中所示;
- [0442] (26) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:255、256、257中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:258、259、260中所示;
- [0443] (27) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:265、266、267中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:268、269、270中所示;
- [0444] (28) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:275、276、277中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:278、279、280中所示;
- [0445] (29) 选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:285、286、287中所示,和

选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:288、289、290中所示；

[0446] (30)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:295、296、297中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:298、299、300中所示；

[0447] (31)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:305、306、307中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:308、309、310中所示；

[0448] (32)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:315、316、317中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:318、319、320中所示；

[0449] (33)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:325、326、327中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:328、329、330中所示；

[0450] (34)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:335、336、337中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:338、339、340中所示；

[0451] (35)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:345、346、347中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:348、349、350中所示；

[0452] (36)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:355、356、357中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:358、359、360中所示；

[0453] (37)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:365、366、367中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:368、369、370中所示；

[0454] (38)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:375、376、377中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:378、379、380中所示；

[0455] (39)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:385、386、387中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:388、389、390中所示；和

[0456] (40)选择的VH CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:395、396、397中所示,和选择的VL CDR 1、2、3氨基酸序列分别如SEQ ID NO:398、399、400中所示；

[0457] 其中抗体或其抗原结合片段特异性结合含CUB结构域蛋白1(CDCP1)。

[0458] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段特异性结合人CDCP1和/或食蟹猴CDCP1。

[0459] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段对于人CDCP1的解离常数(K_d)小于10nM和/或对于食蟹猴CDCP1的 K_d 小于10nM。

[0460] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段是人源化抗体或其抗原结合片段。

[0461] 本公开还提供包含编码多肽的多核苷酸的cDNA,该多肽包含:

[0462] (1)包含重链可变区(VH)的免疫球蛋白重链或其片段,该重链可变区(VH)包含分别具有如SEQ ID NO:5、6和7中所示的氨基酸序列的互补决定区(CDR)1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的轻链可变区(VL)配对时结合CDCP1；

[0463] (2)包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:8、9和10中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1；

[0464] (3)包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:15、16和17中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1；

[0465] (4)包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:18、19和

20中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0466] (5) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:25、26和27中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0467] (6) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:28、29和30中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0468] (7) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:35、36和37中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0469] (8) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:38、39和40中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0470] (9) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:45、46和47中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0471] (10) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:48、49和50中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0472] (11) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:55、56和57中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:52中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0473] (12) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:58、59和60中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0474] (13) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:65、66和67中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:62中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0475] (14) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:68、69和70中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:61中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0476] (15) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:75、76和77中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:72中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0477] (16) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:78、79和80中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:71中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0478] (17) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:85、86

和87中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0479] (18) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:88、89和90中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:81中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0480] (19) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:95、96和97中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中所述VH在与包含如SEQ ID NO:92中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0481] (20) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:98、99和100中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:91中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0482] (21) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:105、106和107中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0483] (22) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:108、109和110中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:101中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0484] (23) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:115、116和117中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:112中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0485] (24) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:118、119和120中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:111中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0486] (25) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:125、126和127中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0487] (26) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:128、129和130中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:121中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0488] (27) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:135、136和137中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:132中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0489] (28) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:138、139和140中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:131中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0490] (29) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:145、146和147中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:142中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0491] (30) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:148、

149和150中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:141中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0492] (31) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:155、156和157中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:152中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0493] (32) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:158、159和160中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:151中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0494] (33) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:165、166和167中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:162中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0495] (34) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:168、169和170中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:161中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0496] (35) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:175、176和177中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:172中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0497] (36) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:178、179和180中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:171中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0498] (37) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:185、186和187中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:182中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0499] (38) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:188、189和190中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:181中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0500] (39) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:195、196和197中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:192中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0501] (40) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:198、199和200中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:191中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0502] (41) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:205、206和207中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:202中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0503] (42) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:208、209和210中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:201中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0504] (43) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:215、

216和217中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:212中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0505] (44) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:218、219和220中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:211中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0506] (45) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:225、226和227中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:222中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0507] (46) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:228、229和230中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:221中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0508] (47) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:235、236和237中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:232中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0509] (48) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:238、239和240中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:231中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0510] (49) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:245、246和247中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:242中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0511] (50) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:248、249和250中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:241中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0512] (51) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:255、256和257中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:252中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0513] (52) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:258、259和260中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:251中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0514] (53) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:265、266和267中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:262中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0515] (54) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:268、269和270中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:261中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0516] (55) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:275、276和277中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:272中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0517] (56) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:278、

279和280中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:271中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0518] (57) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:285、286和287中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:282中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0519] (58) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:288、289和290中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:281中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0520] (59) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:295、296和297中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:292中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0521] (60) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:298、299和300中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:291中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0522] (61) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:305、306和307中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:302中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0523] (62) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:308、309和310中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:301中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0524] (63) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:315、316和317中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:312中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0525] (64) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:318、319和320中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:311中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0526] (65) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:325、326和327中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:322中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0527] (66) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:328、329和330中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:321中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0528] (67) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:335、336和337中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:332中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0529] (68) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:338、339和340中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:331中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0530] (69) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:345、

346和347中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:342中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0531] (70) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:348、349和350中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:341中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0532] (71) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:355、356和357中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:352中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0533] (72) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:358、359和360中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:351中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0534] (73) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:365、366和367中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:362中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0535] (74) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:368、369和370中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:361中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0536] (75) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:375、376和377中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:372中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0537] (76) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:378、379和380中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:371中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0538] (77) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:385、386和387中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:382中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;

[0539] (78) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:388、389和390中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:381中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1;

[0540] (79) 包含VH的免疫球蛋白重链或其片段,该VH包含分别具有如SEQ ID NO:395、396和397中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VH在与包含如SEQ ID NO:392中所示的氨基酸序列的VL配对时结合CDCP1;或

[0541] (80) 包含VL的免疫球蛋白轻链或其片段,该VL包含分别具有如SEQ ID NO:398、399和400中所示的氨基酸序列的CDR 1、2和3,且其中VL在与包含如SEQ ID NO:391中所示的氨基酸序列的VH配对时结合CDCP1。

[0542] 在一些实施方案中,VH在与VL配对时特异性结合人CDCP1和/或食蟹猴CDCP1,且VL在与VH配对时特异性结合人CDCP1和/或食蟹猴CDCP1。

[0543] 在一些实施方案中,免疫球蛋白重链或其片段是人源化免疫球蛋白重链或其片段,且免疫球蛋白轻链或其片段是人源化免疫球蛋白轻链或其片段。

[0544] 在另一方面,本公开提供结合CDCP1的抗体或其抗原结合片段,其具有包含与选择的VH序列至少80%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列的重链可变区(VH),和包含与选择的VL序列至少80%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列的轻链可变区(VL),其中选择的VH序列和选择的VL序列是以下之一:

- [0545] (1) 选择的VH序列是SEQ ID NO:1,和选择的VL序列是SEQ ID NO:2;
- [0546] (2) 选择的VH序列是SEQ ID NO:11,和选择的VL序列是SEQ ID NO:12;
- [0547] (3) 选择的VH序列是SEQ ID NO:21,和选择的VL序列是SEQ ID NO:22;
- [0548] (4) 选择的VH序列是SEQ ID NO:31,和选择的VL序列是SEQ ID NO:32;
- [0549] (5) 选择的VH序列是SEQ ID NO:41,和选择的VL序列是SEQ ID NO:42;
- [0550] (6) 选择的VH序列是SEQ ID NO:51,和选择的VL序列是SEQ ID NO:52;
- [0551] (7) 选择的VH序列是SEQ ID NO:61,和选择的VL序列是SEQ ID NO:62;
- [0552] (8) 选择的VH序列是SEQ ID NO:71,和选择的VL序列是SEQ ID NO:72;
- [0553] (9) 选择的VH序列是SEQ ID NO:81,和选择的VL序列是SEQ ID NO:82;
- [0554] (10) 选择的VH序列是SEQ ID NO:91,和选择的VL序列是SEQ ID NO:92;
- [0555] (11) 选择的VH序列是SEQ ID NO:101,和选择的VL序列是SEQ ID NO:102;
- [0556] (12) 选择的VH序列是SEQ ID NO:111,和选择的VL序列是SEQ ID NO:112;
- [0557] (13) 选择的VH序列是SEQ ID NO:121,和选择的VL序列是SEQ ID NO:122;
- [0558] (14) 选择的VH序列是SEQ ID NO:131,和选择的VL序列是SEQ ID NO:132;
- [0559] (15) 选择的VH序列是SEQ ID NO:141,和选择的VL序列是SEQ ID NO:142;
- [0560] (16) 选择的VH序列是SEQ ID NO:151,和选择的VL序列是SEQ ID NO:152;
- [0561] (17) 选择的VH序列是SEQ ID NO:161,和选择的VL序列是SEQ ID NO:162;和
- [0562] (18) 选择的VH序列是SEQ ID NO:171,和选择的VL序列是SEQ ID NO:172;
- [0563] (19) 选择的VH序列是SEQ ID NO:181,和选择的VL序列是SEQ ID NO:182;
- [0564] (20) 选择的VH序列是SEQ ID NO:191,和选择的VL序列是SEQ ID NO:192;
- [0565] (21) 选择的VH序列是SEQ ID NO:201,和选择的VL序列是SEQ ID NO:202;
- [0566] (22) 选择的VH序列是SEQ ID NO:211,和选择的VL序列是SEQ ID NO:212;
- [0567] (23) 选择的VH序列是SEQ ID NO:221,和选择的VL序列是SEQ ID NO:222;
- [0568] (24) 选择的VH序列是SEQ ID NO:231,和选择的VL序列是SEQ ID NO:232;
- [0569] (25) 选择的VH序列是SEQ ID NO:241,和选择的VL序列是SEQ ID NO:242;
- [0570] (26) 选择的VH序列是SEQ ID NO:251,和选择的VL序列是SEQ ID NO:252;
- [0571] (27) 选择的VH序列是SEQ ID NO:261,和选择的VL序列是SEQ ID NO:262;
- [0572] (28) 选择的VH序列是SEQ ID NO:271,和选择的VL序列是SEQ ID NO:272;
- [0573] (29) 选择的VH序列是SEQ ID NO:281,和选择的VL序列是SEQ ID NO:282;
- [0574] (30) 选择的VH序列是SEQ ID NO:291,和选择的VL序列是SEQ ID NO:292;
- [0575] (31) 选择的VH序列是SEQ ID NO:301,和选择的VL序列是SEQ ID NO:302;
- [0576] (32) 选择的VH序列是SEQ ID NO:311,和选择的VL序列是SEQ ID NO:312;
- [0577] (33) 选择的VH序列是SEQ ID NO:321,和选择的VL序列是SEQ ID NO:322;
- [0578] (34) 选择的VH序列是SEQ ID NO:331,和选择的VL序列是SEQ ID NO:332;
- [0579] (35) 选择的VH序列是SEQ ID NO:341,和选择的VL序列是SEQ ID NO:342;

[0580] (36) 选择的VH序列是SEQ ID NO:351,和选择的VL序列是SEQ ID NO:352;
[0581] (37) 选择的VH序列是SEQ ID NO:361,和选择的VL序列是SEQ ID NO:362;
[0582] (38) 选择的VH序列是SEQ ID NO:371,和选择的VL序列是SEQ ID NO:372;
[0583] (39) 选择的VH序列是SEQ ID NO:381,和选择的VL序列是SEQ ID NO:382;和
[0584] (40) 选择的VH序列是SEQ ID NO:391,和选择的VL序列是SEQ ID NO:392,其中抗体或其抗原结合片段特异性结合含CUB结构域蛋白1(CDCP1)。

[0585] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段特异性结合人CDCP1和/或食蟹猴CDCP1。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段对于人CDCP1的解离常数(K_d)小于10nM,和/或对于食蟹猴CDCP1的解离常数(K_d)小于10nM。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段是人源化抗体或其抗原结合片段。

[0586] 在另一方面,本公开涉及抗体或其抗原结合片段,其中该抗体或其抗原结合片段结合人CDCP1,并阻断人CDCP1在残基342处的切割。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含具有氨基酸序列如SEQ ID NO:85、86和87中所示的CDR 1、2、3的VH,和具有氨基酸序列如SEQ ID NO:88、89和90中所示的CDR 1、2、3的VL。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含具有氨基酸序列如SEQ ID NO:95、96和97中所示的CDR 1、2、3的VH,和具有氨基酸序列如SEQ ID NO:98、99和100中所示的CDR 1、2、3的VL。

[0587] 在一些实施方案中,重链可变区和轻链可变区中的互补决定区(CDR)序列包含图20中所示的CDR序列或由其组成。在一些实施方案中,重链可变区和轻链可变区中的CDR序列与图20中所示的CDR序列至少80%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%相同。在一些实施方案中,重链可变区和轻链可变区中的CDR序列与图20中所示的CDR序列相差一个、两个、三个、四个或五个氨基酸。在一些实施方案中,图20中的CDR被一个、两个、三个、四个或五个保守氨基酸置换。

[0588] 为了产生和选择对hCDCP1具有优选的CDCP1结合和/或中和活性的CDR,可以使用本领域已知的用于产生抗体或其抗原结合部分以及评估那些抗体或其抗原结合部分的CDCP1结合和/或中和特征的标准方法,包括但不限于本文具体描述的那些。

[0589] 在某些实施方案中,抗体包含重链恒定区,例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恒定区。在某些实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分包含选自人IgG恒定域、人IgM恒定域、人IgE恒定域和人IgA恒定域的重链免疫球蛋白恒定域。在进一步的实施方案中,抗体或其抗原结合部分具有IgG1重链恒定区、IgG2重链恒定区、IgG3恒定区或IgG4重链恒定区。优选地,重链恒定区是IgG1重链恒定区或IgG4重链恒定区。此外,抗体可以包含轻链恒定区,或者 κ 轻链恒定区或者 λ 轻链恒定区。优选地,抗体包含 κ 轻链恒定区。或者,抗体部分可以是例如Fab片段或单链Fv片段。

[0590] 在某些实施方案中,抗-CDCP1抗体结合部分是Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、二硫键连接的Fv、scFv、单结构域抗体或双体抗体。

[0591] 在某些实施方案中,抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分是多特异性抗体,例如双特异性抗体。

[0592] 已经描述了Fc部分中氨基酸残基的替换以改变抗体效应子功能(Winter等,美国专利号5,648,260和5,624,821,通过引用并入本文)。抗体的Fc部分介导几种重要的效应子功能,例如细胞因子诱导、ADCC、吞噬作用、补体依赖性细胞毒性(CDC)及抗体和抗原-抗体

复合物的半衰期/清除率。在一些情况下,这些效应子功能对于治疗性抗体是理想的,但在其他情况中可能是不必要的或甚至是有害的,这取决于治疗目的。某些人IgG同种型,特别是IgG1和IgG3,分别通过与Fc γ R和补体C1q的结合介导ADCC和CDC。新生儿Fc受体 (FcRn) 是决定抗体循环半衰期的关键组分。在再另一个实施方案中,至少一个氨基酸残基在抗体的恒定区中被替换,例如抗体的Fc区,从而改变抗体的效应子功能。

[0593] 一个实施方案包括标记的抗-CDCP1抗体或其抗体部分,其中抗体衍生化或连接至一个或多个功能分子(例如,另一种肽或蛋白质)。例如,标记的抗体可以通过将本公开的抗体或抗体部分(通过化学偶联、遗传融合、非共价结合或其他)功能性连接至一个或多个其他分子实体(如另一种抗体,(例如,双特异性抗体或双体抗体)、可检测试剂、药剂、蛋白质或可介导抗体或抗体部分与另一分子(如链霉抗生物素蛋白核心区或多组氨酸标签)的结合的肽)和/或细胞毒性或治疗剂而衍生,细胞毒性或治疗剂选自有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂、用于基因治疗的载体、烷化剂、抗血管生成剂、抗代谢物、含硼药剂、化疗保护剂、激素、抗激素剂、皮质类固醇、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性核素剂、拓扑异构酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、放射剂致敏剂及其组合。

[0594] 可以衍生化抗体或其抗体部分的有用的可检测试剂包括荧光化合物。示例性荧光可检测试剂包括荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、5-二甲基胺-1-萘磺酰氯、藻红蛋白等。抗体也可以用可检测的酶衍生化,例如碱性磷酸酶、辣根过氧化物酶、葡萄糖氧化酶等。当抗体用可检测的酶衍生化时,它通过添加酶用于产生可检测的反应产物的额外试剂来检测。例如,当存在可检测试剂辣根过氧化物酶时,过氧化氢和二氨基联苯胺的加入产生可检测的有色反应产物。抗体也可以用生物素衍生化,并通过间接测量抗生物素蛋白或链霉抗生物素蛋白结合来检测。

[0595] 在一个实施方案中,抗体与成像剂缀合。可用于本文所述组合物和方法中的成像剂的实例包括但不限于放射性标记(例如,铟)、酶、荧光标记、发光标记、生物发光标记、磁性标记和生物素。

[0596] 在一个实施方案中,抗体或ADC与放射性标记连接,例如但不限于铟(^{111}In)。 ^{111}In 可用于标记本文所述的抗体和ADC以用于鉴定CDCP1阳性肿瘤。在某个实施方案中,本文所述的抗-CDCP1抗体(或ADC)通过双功能螯合剂用 ^{111}I 标记,所述双功能螯合剂是双官能环己基二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)螯合物(参见美国专利号5,124,471、5,434,287和5,286,850,其中每一个在此引入作为参考)。

[0597] 本公开的另一个实施方案提供糖基化结合蛋白,其中抗-CDCP1抗体或其抗原结合部分包含一个或多个糖残基。新生体内蛋白质产生可能经历进一步加工,称为翻译后修饰。特别地,糖(糖基)残基可以酶促添加,该过程称为糖基化。带有共价连接的寡糖侧链的所得蛋白质被称为糖基化蛋白质或糖蛋白。抗体是Fc结构域以及可变结构域中具有一个或多个碳水化合物残基的糖蛋白。Fc结构域中的碳水化合物残基对Fc结构域的效应子功能具有重要影响,对抗体的抗原结合或半衰期具有最小影响(R. Jefferis, *Biotechnol. Prog.* 21 (2005), pp. 11-16)。相反,可变结构域的糖基化可能对抗体的抗原结合活性产生影响。可变结构域中的糖基化可能对抗体结合亲和力具有负面影响,可能是由于空间位阻(Co, M. S., et al., *Mol. Immunol.* (1993) 30:1361-1367),或导致对抗原的亲和力提高(Wallick, S. C. 等, *Exp. Med.* (1988) 168:1099-1109; Wright, A. 等, *EMBO J.* (1991) 10:2717-2723)。

[0598] 本公开的一个方面涉及产生糖基化位点突变体,其中结合蛋白的O-或N-连接的糖基化位点已经突变。本领域技术人员可以使用标准的公知技术产生这种突变体。保留生物活性但具有增加或降低的结合活性的糖基化位点突变体是本公开的另一个目的。

[0599] 在再另一个实施方案中,抗-CDCP1抗体或抗原结合部分的糖基化改变。例如,可以制备无糖基化的抗体(即,抗体缺乏糖基化)。糖基化可以改变以例如增加抗体对抗原的亲合力。这种碳水化合物修饰可以通过例如改变抗体序列内的一个或多个糖基化位点来实现。例如,可以进行一个或多个氨基酸置换,其导致一个或多个可变区糖基化位点的消除,从而消除该位点的糖基化。这种无糖基化可以增加抗体对抗原的亲合力。这种方法在PCT公开W02003016466A2和美国专利号5,714,350和6,350,861中进一步详细描述,其各自通过引用整体并入本文。

[0600] 另外或可选地,可以制备具有改变的糖基化类型的修饰的抗-CDCP1抗体,例如具有减少的岩藻糖基残基量的低岩藻糖基化抗体或具有增加的二分GlcNAc结构的抗体。已经证明这种改变的糖基化模式增加了抗体的ADCC能力。这种碳水化合物修饰可以通过例如在具有改变的糖基化机制的宿主细胞中表达抗体来实现。具有改变的糖基化机制的细胞已在本领域中描述,并且可用作在其中表达重组抗体的宿主细胞,从而产生具有改变的糖基化的抗体。参见,例如,Shields,R.L.等(2002) J.Biol.Chem.277:26733-26740;Umana等(1999) Nat.Biotech.17:176-1以及欧洲专利号EP 1,176,195;PCT公开W0 03/035835;W0 99/5434280,其各自通过引用整体并入本文。

[0601] 蛋白质糖基化取决于目标蛋白质的氨基酸序列,以及其中表达蛋白质的宿主细胞。不同的生物体可以产生不同的糖基化酶(例如,糖基转移酶和糖苷酶),并且具有可用的不同的底物(核苷酸糖)。由于这些因素,蛋白质糖基化模式和糖基残基的组成可根据其中表达特定蛋白质的宿主系统而不同。可用的糖基残基可包括但不限于葡萄糖、半乳糖、甘露糖、岩藻糖、n-乙酰葡萄糖胺和唾液酸。优选地,糖基化的结合蛋白包含糖基残基,使得糖基化模式是人的。

[0602] 不同的蛋白质糖基化可能导致不同的蛋白质特征。例如,与在哺乳动物细胞(例如CHO细胞系)中表达的相同蛋白质相比,在微生物宿主(例如酵母)中产生并且利用酵母内源途径糖基化的治疗性蛋白质的功效可能降低。此类糖蛋白在人体中也可能是免疫原性的,并且在施用后显示体内半衰期减少。人和其他动物中的特异性受体可识别特定的糖基残基并促进蛋白质从血流中快速清除。其他不利影响可包括蛋白质折叠、溶解度、对蛋白酶的易感性、运输、转运、区室化、分泌、其他蛋白质或因子的识别、抗原性或变应原性的变化。因此,从业者可能优选具有特定组成和糖基化模式的治疗性蛋白质,例如糖基化组成和模式与人细胞或预期受试动物的物种特异性细胞中产生的相同或至少相似。

[0603] 表达不同于宿主细胞的糖基化蛋白质可以通过遗传修饰宿主细胞以表达异源糖基化酶来实现。使用重组技术,实施者可以产生表现出人蛋白质糖基化的抗体或其抗原结合部分。例如,酵母菌株已被遗传修饰以表达非天然存在的糖基化酶,使得在这些酵母菌株中产生的糖基化蛋白质(糖蛋白)表现出与动物细胞,特别是人类细胞相同的蛋白质糖基化(美国专利公开号20040018590和20020137134和PCT公开W02005100584A2)。

[0604] 抗体可以通过许多技术中的任何一种产生。例如,从宿主细胞表达,其中通过标准技术将编码重链和轻链的表达载体转染到宿主细胞中。术语“转染”的各种形式旨在涵盖通

常用于将外源DNA引入原核或真核宿主细胞中的多种技术,例如,电穿孔、磷酸钙沉淀、DEAE-葡聚糖转染等。尽管可以在原核或真核宿主细胞中表达抗体,但优选在真核细胞中表达抗体,并且最优选在哺乳动物宿主细胞中,因为这样的真核细胞(和特别是哺乳动物细胞)比原核细胞更可能组装并分泌正确折叠的和免疫活性的抗体。

[0605] 用于表达本文公开的重组抗体的优选哺乳动物宿主细胞包括中国仓鼠卵巢(CHO细胞)(包括dhfr-CHO细胞,描述于Urlaub和Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-4220, 其与DHFR选择标记一起使用,例如,如R. J. Kaufman and P. A. Sharp (1982) Mol. Biol. 159: 601-621中所述)、NS0骨髓瘤细胞、COS细胞和SP2细胞。当将编码抗体基因的重组表达载体引入哺乳动物宿主细胞中时,抗体通过将宿主细胞培养足以允许抗体在宿主细胞中表达或更优选地,分泌抗体到宿主细胞生长的培养基中的一段时间来产生。可以使用标准蛋白质纯化方法从培养基回收抗体。

[0606] 宿主细胞也可用于产生功能性抗体片段,例如Fab片段或scFv分子。应当理解,上述过程的变化在本公开的范围。例如,可能需要用编码抗体的轻链和/或重链的功能片段的DNA转染宿主细胞。重组DNA技术也可用于除去编码轻链和重链中任一或两者的DNA中对于结合目标抗原不必需的一些或全部。由这种截短的DNA分子表达的分子也包括在本公开的抗体中。此外,可以产生其中一个重链和一个轻链是本公开的抗体并且另一个重链和轻链通过使用标准化学交联方法将本公开的抗体与第二抗体交联而对除目标抗原之外的抗原特异性的双功能抗体。

[0607] 在用于重组表达抗体或其抗原结合部分的优选系统中,将编码抗体重链和抗体轻链的重组表达载体引入包含谷氨酰胺合酶表达系统的CHO细胞中,所述谷氨酰胺合酶表达系统可从Lonza(下文称为GS-CHO)商购获得(Bebbington, C. R. 等 (1992), Biotechnology, 10, 169-175页)。

[0608] 在用于重组表达抗体或其抗原结合部分的另一系统中,通过磷酸钙介导的转染将编码抗体重链和抗体轻链的重组表达载体引入dhfr-CHO细胞中。在该重组表达载体内,抗体重链和轻链基因各自与CMV增强子/AdMLP启动子调控元件可操作地连接以驱动基因的高水平转录。重组表达载体还携带DHFR基因,其允许使用甲氨蝶呤选择/扩增选择已经用载体转染的CHO细胞。培养选择的转化体宿主细胞以允许抗体重链和轻链的表达,并从培养基中回收完整的抗体。标准分子生物学技术用于制备重组表达载体、转染宿主细胞、选择转化体、培养宿主细胞和从培养基中回收抗体。本公开还提供了一种通过在合适的培养基中培养宿主细胞直至合成重组抗体来合成重组抗体的方法。可以使用对应于本文公开的氨基酸序列的核酸分子产生重组抗体。在一个实施方案中,SEQ ID NO: 82-101中所示的核酸分子用于产生重组抗体。该方法可以进一步包括从培养基分离重组抗体。

[0609] III. 抗-CDCP1抗体药物缀合物(ADC)

[0610] 本文所述的抗-CDCP1抗体可以与药物部分缀合以形成抗-CDCP1抗体药物缀合物(ADC)。抗体-药物偶联物(ADC)可以增加抗体治疗疾病(例如癌症)的治疗功效,这是由于ADC选择性地将一种或多种药物部分递送至靶组织或细胞(例如,表达CDCP1的肿瘤或表达CDCP1的细胞)的能力。因此,在某些实施方案中,本公开提供用于治疗用途(例如治疗癌症)的抗-CDCP1 ADC。

[0611] 抗-CDCP1 ADC包含与一个或多个药物部分连接的抗-CDCP1抗体,即特异性结合

CDCP1的抗体。ADC的特异性由抗体的特异性定义,即抗-CDCP1。在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体与一种或多种细胞毒性药物连接,其内部递送至表达CDCP1的癌细胞。

[0612] 以下提供可用于抗-CDCP1 ADC的药物的实例,以及可用于缀合抗体和一种或多种药物的接头。术语“药物”、“药剂”和“药物部分”在本文中可互换使用。术语“连接的”和“缀合的”在本文中也可互换使用,且表明抗体和部分是共价连接的。

[0613] 在一些实施方案中,ADC具有下式(式I):

[0614] $Ab-(L-D)_n(I)$

[0615] 其中Ab是本文所述的抗-CDCP1抗体,和(L-D)是接头-药物部分。接头-药物部分由作为接头的L-和具有例如对靶细胞(例如,表达CDCP1的细胞)的细胞生长抑制、细胞毒性或其他治疗活性的药物部分-D制备;和n为1至20的整数。在一些实施方案中,n的范围为1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3、1至2或者为1。ADC的DAR等同于式I中提及的“n”。

[0616] 关于可以在ADC中使用的药物(式I的D)和接头(式I的L)以及替代的ADC结构的其他细节描述如下。

[0617] A. 抗-CDCP1 ADC:用于缀合的示例性的药物

[0618] 抗-CDCP1抗体可以在ADC中用于将一种或多种药物靶向于目标细胞,例如,表达CDCP1的细胞。本文公开的抗-CDCP1 ADC提供靶向治疗,其可以例如减少抗癌治疗中经常看到的副作用,因为一种或多种药物递送至特定细胞。在一个实施方案中,ADC中使用的药物是皂草素。在另一实施方案中,ADC中使用的药物是达卡巴嗪。在另一实施方案中,ADC中使用的药物是卡铂。

[0619] 可以在ADC中使用的药物(即可以与抗-CDCP1抗体缀合的药物)的实例在下面提供,且包括有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂、基因治疗载体、烷化剂、抗血管生成剂、抗代谢物、含硼药剂、化疗保护剂、激素剂、糖皮质激素、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性同位素、放射致敏剂、拓扑异构酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂及其组合。

[0620] 1. 有丝分裂抑制剂

[0621] 在一个方面,抗-CDCP1抗体可以与一种或多种有丝分裂抑制剂缀合以形成用于治疗癌症的ADC。如本文所用,术语“有丝分裂抑制剂”是指阻断有丝分裂或细胞分裂(一种对癌细胞特别重要的生物学过程)的细胞毒性剂和/或治疗剂。有丝分裂抑制剂破坏微管,使得通常通过影响微管聚合(例如,抑制微管聚合)或微管解聚(例如,稳定微管细胞骨架以对抗解聚)来破坏细胞分裂。因此,在一个实施方案中,本发明的抗-CDCP1抗体与一种或多种通过抑制微管蛋白聚合而破坏微管形成的有丝分裂抑制剂缀合。在另一实施方案中,本发明的抗-CDCP1抗体与一种或多种使微管细胞骨架稳定而免于解聚的有丝分裂抑制剂缀合。在一个实施方案中,本发明的ADC中使用的有丝分裂抑制剂是Ixempra(伊沙匹隆)。以下提供可用于本发明的抗-CDCP1 ADC中的有丝分裂抑制剂的实例。包括在有丝分裂抑制剂的类中的有澳瑞他汀,如下所述。

[0622] a. 多拉司他汀类

[0623] 本发明的抗-CDCP1抗体可以与至少一种多拉司他汀缀合以形成ADC。多拉司他汀类是从印度洋海兔(*Dolabella auricularia*)分离的短肽化合物(参见Pettit等, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 4677)。多拉司他汀类的实例包括多拉司他汀10和多拉司他汀15。多拉司他汀15,一种源自*Dolabella auricularia*的七亚基缩酚肽,是一种有效的抗有

丝分裂剂,其结构与抗微管蛋白剂多拉司他汀10(一种从相同生物体获得的五亚基肽)相关。因此,在一个实施方案中,本发明的抗-CDCP1ADC包含如本文所述的抗-CDCP1抗体和至少一种多拉司他汀。澳瑞他汀是多拉司他汀10的合成衍生物。

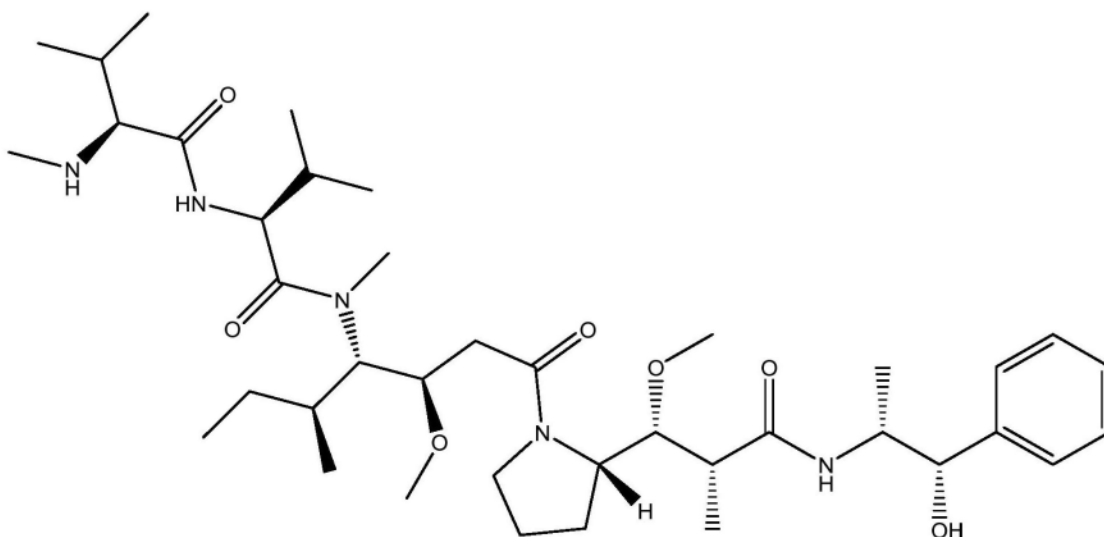
[0624] b.澳瑞他汀类

[0625] 抗-CDCP1抗体可与至少一种澳瑞他汀缀合。澳瑞他汀表示通常显示为通过干扰微管动力学和GTP水解,从而抑制细胞分裂而具有抗癌活性的一组多拉司他汀类似物。例如,澳瑞他汀E(美国专利号5,635,483)是海洋天然产物多拉司他汀10的合成类似物,该化合物通过与抗癌药长春新碱结合微管蛋白上的相同位点来抑制微管蛋白聚合(G.R.Pettit, Prog.Chem.Org.Nat.Prod,70:1-79(1997))。多拉司他汀10、澳瑞他汀PE和澳瑞他汀E是具有四个氨基酸的线性肽,其中三个是多拉司他汀类化合物所特有的。有丝分裂抑制剂的澳瑞他汀亚类的示例性实施方案包括但不限于单甲基澳瑞他汀D(MMAD或澳瑞他汀D衍生物)、单甲基澳瑞他汀E(MMAE或澳瑞他汀E衍生物)、单甲基澳瑞他汀F(MMAF或澳瑞他汀F衍生物)、澳瑞他汀F苯二胺(AFP)、澳瑞他汀EB(AEB)、澳瑞他汀EFP(AEFP)和5-苯甲酰基戊酸-AE酯(AEVB)。澳瑞他汀衍生物的合成和结构描述于美国专利申请公开号2003-0083263、2005-0238649和2005-0009751;国际专利公开号WO 04/010957、国际专利公开号WO 02/088172和美国专利号6,323,315;6,239,104;6,034,065;5,780,588;5,665,860;5,663,149;5,635,483;5,599,902;5,554,725;5,530,097;5,521,284;5,504,191;5,410,024;5,138,036;5,076,973;4,986,988;4,978,744;4,879,278;4,816,444;和4,486,414中,它们中的每一个通过引用结合到本文中。

[0626] 在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体与至少一个MMAE(单甲基澳瑞他汀E)缀合。单甲基澳瑞他汀E(MMAE,vedotin)通过阻断微管蛋白的聚合来抑制细胞分裂。由于其超毒性,它本身也不能用作药物。在最近的癌症治疗开发中,它与识别癌细胞中特定标志物的表达并将MMAE引导至癌细胞的单克隆抗体(mAb)连接。在一个实施方案中,连接MMAE与抗-CDCP1抗体的接头在细胞外液(即细胞外的介基或环境)中是稳定的,但一旦ADC与特定癌细胞抗原结合和进入癌细胞,就会被组织蛋白酶切割,从而释放出毒性的MMAE并激活有效的抗有丝分裂机制。

[0627] MMAE的结构如下。

[0628]



单甲基澳瑞他汀 E (MMAE)

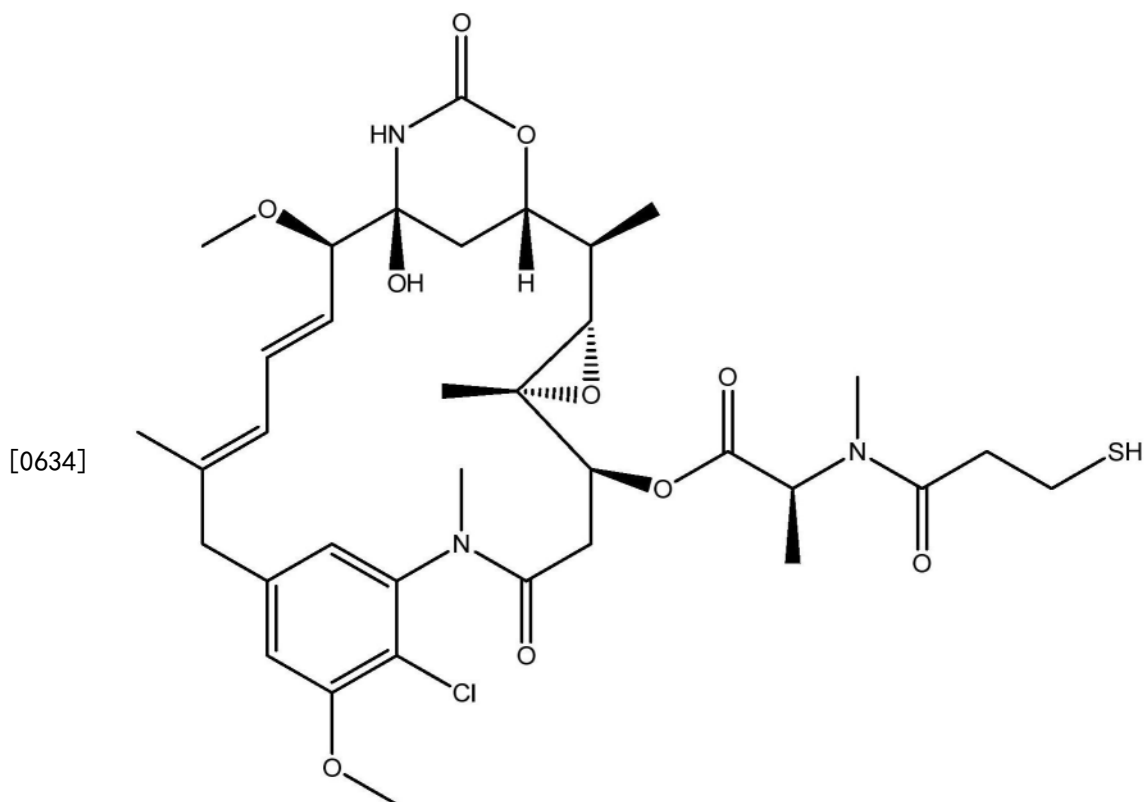
[0629] 在一个实施方案中,抗体与单一药物偶联,且因此DAR为1。在某些实施方案中,ADC的DAR为2至8,或者可选地,2至4。

[0630] c. 美登素类

[0631] 本发明的抗-CDCP1抗体可以与至少一个美登素生物碱缀合以形成ADC。美登素类是有效的抗肿瘤剂,其最初是从高等植物科卫矛科 (Celastraceae)、鼠李科 (Rhamnaceae) 和大戟科 (Euphorbiaceae) 的成员以及一些苔藓物种中分离出来的 (Kupchan等, J. Am. Chem. Soc. 94:1354-1356 [1972]; Wani等, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 390: [1973]; Powell等, J. Nat. Prod. 46:660-666 [1983]; Sakai等, J. Nat. Prod. 51:845-850 [1988]; 和 Suwanborirux等, Experientia 46:117-120 [1990])。证据表明,美登素类通过抑制微管蛋白质微管蛋白的聚合,从而阻止微管的形成来抑制有丝分裂 (参见,例如,美国专利号6,441,163和Remillard等, Science, 189, 1002-1005 (1975))。美登素类已经使用细胞培养模型显示出在体外和使用实验室动物系统显示出在体内抑制肿瘤细胞生长。此外,美登素类的细胞毒性比常规化疗剂 (例如甲氨蝶呤、柔红霉素和长春新碱) 高1,000倍 (参见,例如,美国专利号5,208,020)。

[0632] 美登素类包括美登素、美登醇、美登醇的C-3酯和其他美登醇类似物和衍生物 (参见,例如,美国专利号5,208,020和6,441,163,其中各自引入本文作为参考)。美登醇的C-3酯可以是天然存在的或合成衍生的。此外,天然存在的和合成的C-3美登醇酯可分类为简单羧酸的C-3酯或N-甲基-L-丙氨酸衍生物的C-3酯,后者比前者细胞毒性更强。合成美登素类似物描述于例如Kupchan等, J. Med. Chem., 21, 31-37 (1978) 中。

[0633] 适用于本发明ADC的美登素类可从天然来源分离、合成产生或半合成产生。此外,只要在最终的缀合物分子中保留足够的细胞毒性,美登素可以以任何合适的方式修饰。在这方面,美登素缺乏抗体可与之连接的合适的官能团。期望的是使用连接部分将美登素与抗体连接以形成缀合物,其在下面的接头部分中更详细地描述。以下提供示例性美登素生物碱mertansine (DM1) 的结构。



mertansine (DM1)

[0635] 美登素的代表性实例包括但不限于DM1 ($N^{2'}$ -脱乙酰基- $N^{2'}$ -(3-巯基-1-氧代丙基)-美登素;也称为mertansine、药物美登素1;ImmunoGen, Inc.;参见Chari等(1992) Cancer Res 52:127)、DM2、DM3 ($N^{2'}$ -脱乙酰基- $N^{2'}$ -(4-巯基-1-氧代戊基)-美登素)、DM4 (4-甲基)-4-巯基-1-氧代戊基)-美登素)和美登醇(一种合成的美登素类似物)。美登素类的其他实例描述于美国专利号8,142,784中,其通过引用并入本文。

[0636] 安丝菌素类是一组美登素抗生素,其从各种细菌来源中分离。这些化合物具有有效的抗肿瘤活性。代表性实例包括但不限于:安丝菌素P1、安丝菌素P2、安丝菌素P3和安丝菌素P4。

[0637] 在本发明的一个实施方案中,抗-CDCP1抗体与至少一个DM1缀合。在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体与至少一个DM2缀合。在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体与至少一个DM3缀合。在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体与至少一个DM4缀合。

[0638] 2. 抗肿瘤抗生素

[0639] 抗-CDCP1抗体可与一种或多种抗肿瘤抗生素缀合以治疗癌症。如本文所用,术语“抗肿瘤抗生素”是指通过干扰DNA来阻断细胞生长并且由微生物产生的抗肿瘤药物。通常,抗肿瘤抗生素破坏DNA链或者减慢或停止DNA合成。可以包含在抗-CDCP1 ADC中的抗肿瘤抗生素的实例包括但不限于放线菌素类(例如,吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂草)、蒽环类、卡利奇霉素和duocarmycins。除上述之外,可用于抗-CDCP1 ADC中的另外的抗肿瘤抗生素包括博来霉素(Blenoxane, Bristol-Myers Squibb)、丝裂霉素和普卡霉素(也称为光神霉素)。

[0640] 3. 免疫调节剂

[0641] 在一个方面,抗-CDCP1抗体可以与至少一个免疫调节剂缀合。如本文所用,术语“免疫调节剂”是指可以刺激或改变免疫反应的药剂。在一个实施方案中,免疫调节剂是增强受试者免疫反应的免疫刺激剂。在另一实施方案中,免疫调节剂是预防或降低受试者的免疫反应的免疫抑制剂。免疫调节剂可以调节骨髓细胞(单核细胞、巨噬细胞、树突细胞、巨核细胞和粒细胞)或淋巴细胞(T细胞、B细胞和自然杀伤(NK)细胞)及其任何进一步分化的细胞。代表性实例包括但不限于卡介苗(BCG)和左旋咪唑(Ergamisol)。可用于ADC中的免疫调节剂的其他实例包括但不限于癌症疫苗和细胞因子。

[0642] 如本文所用,术语“癌症疫苗”是指引发肿瘤特异性免疫反应的组合物(例如,肿瘤抗原和细胞因子)。通过施用癌症疫苗,或者在本公开的情况下,施用包含抗-CDCP1抗体和癌症疫苗的ADC,从受试者自身的免疫系统引发响应。在优选的实施方案中,免疫反应导致体内肿瘤细胞的根除(例如,原发性或转移性肿瘤细胞)。癌症疫苗的使用通常涉及施用特定抗原或抗原组,其例如存在于特定癌细胞的表面上,或存在于显示为促进癌症形成的特定感染剂的表面上。在一些实施方案中,癌症疫苗的使用是用于预防目的,而在其他实施方案中,其使用是用于治疗目的。可用于抗-CDCP1 ADC中的癌症疫苗的非限制性实例包括重组二价人乳头瘤病毒(HPV)疫苗16型和18型疫苗(Cervarix, GlaxoSmithKline)、重组四价人乳头瘤病毒(HPV)6、11、16和18型疫苗(Gardasil, Merck&Company)和sipuleucel-T(Provenge, Dendreon)。因此,在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体与至少一种作为免疫刺激剂或免疫抑制剂的癌症疫苗缀合。

[0643] 抗-CDCP1抗体可与至少一种细胞因子缀合。术语“细胞因子”通常是指由一个细胞群体释放的蛋白质,其作为细胞间介质作用于另一细胞。细胞因子直接刺激免疫效应细胞和肿瘤部位的基质细胞,并通过细胞毒性效应细胞增强肿瘤细胞识别(Lee和Margolin (2011) Cancers 3:3856)。许多动物肿瘤模型研究已经证明细胞因子具有广泛的抗肿瘤活性,并且这已经转化为许多基于细胞因子的癌症治疗方法(Lee和Margoli,同上)。近年来已经看到许多细胞因子,包括GM-CSF、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18和IL-21,进入晚期癌症患者的临床试验(Lee和Margoli,同上)。

[0644] 可用于ADC中的细胞因子的实例包括但不限于甲状旁腺激素;甲状腺素;胰岛素;胰岛素原;松弛素;松弛素原;糖蛋白激素如促卵泡激素(FSH)、促甲状腺激素(TSH)和黄体生成素(LH);肝生长因子;成纤维细胞生长因子;催乳素;胎盘催乳素;肿瘤坏死因子;苗勒抑制物质;小鼠促性腺激素相关肽;抑制素;激活素;血管内皮生长因子;整联蛋白;血小板生成素(TPO);神经生长因子如NGF;血小板生长因子;转化生长因子(TGF);胰岛素样生长因子-I和-II;促红细胞生成素(EPO);骨诱导因子;干扰素如干扰素 α 、 β 和 γ ;集落刺激因子(CSF);粒细胞-巨噬细胞-CSF(GM-CSF);和粒细胞-CSF(G-CSF);白介素(IL)如IL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-11、IL-12;肿瘤坏死因子;和其他多肽因子,包括LIF和kit配体(KL)。如本文所用,术语细胞因子包括来自天然来源或来自重组细胞培养物的蛋白质和天然序列细胞因子的生物活性等同物。因此,在一个实施方案中,本公开提供包含本文所述的抗-CDCP1抗体和细胞因子的ADC。

[0645] 抗-CDCP1抗体可以与至少一种集落刺激因子(CSF)缀合。集落刺激因子(CSF)是帮助骨髓制造红细胞的生长因子。因为一些癌症治疗(例如,化疗)可以影响白细胞(其有助于抵抗感染),因此可以引入集落刺激因子以帮助支持白细胞水平并增强免疫系统。在骨髓移

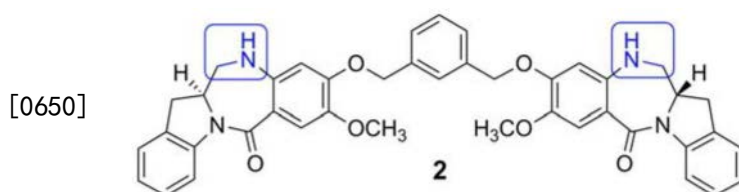
植后也可以使用集落刺激因子来帮助新骨髓开始产生白细胞。可用于抗-CDCP1 ADC中的CSF的代表性实例包括但不限于促红细胞生成素(Epoetin)、非格司亭(Neopogen(也称为粒细胞集落刺激因子(G-CSF);Amgen, Inc.))、沙格司亭(leukine(粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和GM-CSF);Genzyme Corporation)、promegapoeitin和奥普瑞白介素(重组IL-11;Pfizer, Inc.)。因此,在一个实施方案中,ADC可以包含本文所述的抗-CDCP1抗体和CSF。

[0646] 4. 烷化剂

[0647] 抗-CDCP1抗体可以与一种或多种烷化剂缀合。烷化剂是一类将烷基连接到DNA上的抗肿瘤化合物。可用于ADC中的烷基化剂的实例包括但不限于烷基磺酸盐、乙烯亚胺类、甲胺衍生物、环氧化物、氮芥、亚硝基脲、三嗪类和胍类。

[0648] DNA烷化剂

[0649] 如本文所用,术语“DNA烷化剂”包括DNA烷化剂家族,其包括吲哚啉-苯并二氮杂草(IGN)。IGN代表对癌细胞具有高的体外效力(在低pmol/L范围内的 IC_{50} 值)的细胞毒性分子的化学类别。可以在ADC中用作细胞毒性有效负载的IGN DNA烷化剂的实例描述于Miller等(2016)Molecular Cancer Therapeutics, 15(8)中。Miller等描述的IGN化合物结合DNA的小沟,然后鸟嘌呤残基与分子中的两个亚胺官能团共价反应,导致DNA的交联。以下提供示例性IGN的结构。



[0651] 5. 抗血管生成剂

[0652] 在一个方面,本文所述的抗-CDCP1抗体与至少一种抗血管生成剂缀合。抗血管生成剂抑制新血管的生长。抗血管生成剂以多种方式发挥作用。在一些实施方案中,这些药剂干扰生长因子达到其靶标的的能力。例如,血管内皮生长因子(VEGF)是通过与细胞表面上的特定受体结合而参与启动血管生成的主要蛋白质之一。因此,阻止VEGF与其同源受体的相互作用的某些抗血管生成剂阻止VEGF启动血管生成。在其他实施方案中,这些药剂干扰细胞内信号传导级联。例如,一旦细胞表面上的特定受体被触发,则启动其他化学信号的级联以促进血管的生长。因此,已知促进造成例如细胞增殖的细胞内信号传导级联的某些酶(例如一些酪氨酸激酶)是癌症治疗的靶标。在其他实施方案中,这些药剂干扰细胞间信号传导级联。然而,在其他实施方案中,这些药剂使激活和促进细胞生长的特定靶标失能或直接干扰血管细胞的生长。已经在具有许多直接和间接抑制作用的超过300种物质中发现了血管生成抑制特性。

[0653] 可用于ADC中的抗血管生成剂的代表性实例包括但不限于血管抑素、ABX EGF、C1-1033、PKI-166、EGF疫苗、EKB-569、GW2016、ICR-62、EMD 55900、CP358、PD153035、AG1478、IMC-C225 (Erbix)、ZD1839 (易瑞沙)、OSI-774、厄洛替尼(特罗凯)、血管抑制素、阻遏蛋白、内皮抑素、BAY 12-9566和w/氟尿嘧啶或多柔比星、血管能抑素、羧基酰胺三唑和紫杉醇联用、EMD121974、S-24、vitaxin、二甲基咕吨酮乙酸、IM862、白介素-12、白介素-2、NM-3、HuMV833、PTK787、RhuMab、核酶(angiozyme)(核酶(ribozyme))、IMC-1C11、Neovastat、marimstat、普马司他、BMS-275291、COL-3、MM1270、SU101、SU6668、SU11248、SU5416、紫杉醇

联用、吉西他滨和顺铂联用、和伊立替康和顺铂联用及辐射联用、tecogalan、替莫唑胺和PEG干扰素 α 2b、四硫代钼酸盐、TNP-470、沙利度胺、CC-5013和泰索帝联用、tumstatin、2-甲氧基雌二醇、VEGF抑制剂、mTOR抑制剂(雷帕霉素、依维莫司(Afinitor, Novartis Pharmaceutical Corporation)和替西罗莫司(Torisel, Pfizer, Inc.))、酪氨酸激酶抑制剂(例如,厄洛替尼(Tarceva, Genentech, Inc.)、伊马替尼(Gleevec, Novartis Pharmaceutical Corporation)、吉非替尼(易瑞沙, AstraZeneca Pharmaceuticals)、达沙替尼(Sprycel, Bristol-Myers Squibb)、舒尼替尼(Sutent, Pfizer, Inc.)、尼罗替尼(Tasigna, Novartis Pharmaceutical Corporation)、拉帕替尼(Tykerb, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals)、索拉非尼(Nexavar, Bayer和Onyx)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)。

[0654] 6. 抗代谢物

[0655] 抗-CDCP1抗体可以与至少一种抗代谢物缀合。抗代谢物是与细胞内的正常物质非常相似的化学治疗类型。当细胞将抗代谢物并入细胞代谢中时,结果对细胞是负面的,例如,细胞不能分裂。抗代谢物根据它们干扰的物质进行分类。可用于ADC中的抗代谢物的实例包括但不限于叶酸拮抗剂(例如,甲氨蝶呤)、嘧啶拮抗剂(例如,5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷,卡培他滨和吉西他滨)、嘌呤拮抗剂(例如,6-巯基嘌呤和6-巯鸟嘌呤)和腺苷脱氨酶抑制剂(例如,克拉屈滨、氟达拉滨、奈拉宾和喷司他丁),如下文更详细描述。

[0656] 7. 含硼药剂

[0657] 抗-CDCP1抗体可以与至少一种含硼药剂缀合。含硼药剂包括干扰细胞增殖的一类癌症治疗化合物。含硼药剂的代表性实例包括但不限于硼磷蛋白(borophycin)和硼替佐米(Velcade, Millenium Pharmaceuticals)。

[0658] 8. 化疗保护剂

[0659] 抗-CDCP1抗体可与至少一种化疗保护剂缀合。化疗保护药物是有助于保护身体免受化疗的特定毒性作用的一类化合物。化疗保护剂可以与各种化学疗法一起施用以保护健康细胞免受化疗药物的毒性作用而同时使得癌细胞被施用的化学治疗剂处理。代表性的化疗保护剂包括但不限于氨磷汀(Ethyol, Medimmune, Inc.) (其用于降低与顺铂、右雷佐生(Totect, Apricus Pharma; Zinecard)的累积剂量相关的肾毒性),其用于治疗由蒽环类(Totect)施用引起的外渗,以及用于治疗由抗肿瘤抗生素多柔比星(Zinecard)和美司纳(Mesnex, Bristol-Myers Squibb)的施用引起的心脏相关并发症,这用于预防ifosfamide治疗化疗期间的出血性膀胱炎。

[0660] 9. 光活性治疗剂

[0661] 抗-CDCP1抗体可与至少一种光活性治疗剂缀合。光活性治疗剂包括可以在暴露于特定波长的电磁辐射时用于杀死处理的细胞的化合物。治疗相关化合物吸收穿透组织的波长的电磁辐射。在优选的实施方案中,化合物以无毒形式施用,其能够在充分激活时产生对细胞或组织毒性的光化学作用。在其他优选的实施方案中,这些化合物被癌组织保留并易于从正常组织中清除。非限制性实例包括各种发色团和染料。

[0662] 10. 放射性核素剂(放射性同位素)

[0663] 抗-CDCP1抗体可以与至少一种放射性核素剂缀合。放射性核素剂包括以不稳定的核为特征的能够进行放射性衰变的试剂。成功的放射性核素治疗的基础取决于足够的浓度和放射性核素被癌细胞的长期保留。其他考虑的因素包括放射性核素半衰期、发射粒子的

能量以及发射粒子可以行进的最大范围。在优选的实施方案中,治疗剂是选自 ^{111}In 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{90}Y 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{47}Sc 、 ^{111}Ag 、 ^{67}Ga 、 ^{142}Pr 、 ^{153}Sm 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{189}Re 、 ^{212}Pb 、 ^{223}Ra 、 ^{225}Ac 、 ^{59}Fe 、 ^{75}Se 、 ^{77}As 、 ^{89}Sr 、 ^{99}Mo 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{169}Er 、 ^{194}Ir 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 和 ^{211}Pb 的放射性核素。还优选的是基本上以俄歇发射粒子衰变的放射性核素。例如,Co-58、Ga-67、Br-80m、Tc-99m、Rh-103m、Pt-109、In-111 1、Sb-119、I-125、Ho-161、Os-189m和Ir-192。有用的 β 粒子发射核素的衰变能量优选为Dy-152、At-211、Bi-212、Ra-223、Rn-219、Po-215、Bi-211、Ac-225、Fr-221、At-217、Bi-213和Fm-255。有用的 α 粒子发射放射性核素的衰变能量优选为2,000-10,000keV,更优选为3,000-8,000keV,最优选为4,000-7,000keV。其他潜在的有用放射性同位素包括 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{75}Br 、 ^{198}Au 、 ^{224}Ac 、 ^{126}I 、 ^{133}I 、 ^{77}Br 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 、 ^{95}Ru 、 ^{97}Ru 、 ^{103}Ru 、 ^{105}Ru 、 ^{107}Hg 、 ^{203}Hg 、 $^{121\text{m}}\text{Te}$ 、 $^{122\text{m}}\text{Te}$ 、 $^{125\text{m}}\text{Te}$ 、 ^{165}Tm 、 ^{167}Tm 、 ^{168}Tm 、 ^{197}Pt 、 ^{109}Pd 、 ^{105}Rh 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{199}Au 、 ^{57}Co 、 ^{58}Co 、 ^{51}Cr 、 ^{59}Fe 、 ^{75}Se 、 ^{201}Tl 、 ^{225}Ac 、 ^{76}Br 、 ^{169}Yb 等。

[0664] 11. 放射致敏剂

[0665] 抗-CDCP1抗体可与至少一种放射致敏剂缀合。如本文所用,术语“放射致敏剂”定义为以治疗有效量施用于动物以提高对细胞对电磁辐射放射增敏的敏感性和/或促进可用电磁辐射治疗的疾病的治疗的分子,优选低分子量分子。放射致敏剂是使癌细胞对放射疗法更敏感,而对正常细胞具有小得多的影响的药剂。因此,放射致敏剂可与放射性标记的抗体或ADC组合使用。与单独用放射性标记的抗体或抗体片段治疗相比,添加放射致敏剂可以导致增强的功效。放射致敏剂描述于D.M.Goldberg(ed.),Cancer Therapy with Radiolabeled Antibodies,CRC Press(1995)中。放射致敏剂的实例包括吉西他滨、5-氟尿嘧啶、紫杉烷和顺铂。

[0666] 放射致敏剂可以通过X射线的电磁辐射激活。X射线激活的放射致敏剂的代表性实例包括但不限于以下:甲硝唑、米索硝唑、去甲基米索硝唑、哌莫硝唑、依他硝唑、尼莫拉唑、丝裂霉素C、RSU 1069、SR 4233、E09、RB 6145、烟酰胺、5-溴脱氧尿苷(BUdR)、5-碘脱氧尿苷(IUdR)、溴脱氧胞苷、氟脱氧尿苷(FUdR)、羟基脲、顺铂及其治疗有效的类似物和衍生物。或者,放射致敏剂可以使用光动力学(PDT)激活。光动力学放射致敏剂的代表性实例包括但不限于血卟啉衍生物、卟吩姆钠(r)、苯并卟啉衍生物、NPe6、锡卟吩(SnET2)、pheorbide a、细菌叶绿素a、酞菁类、酞菁类、锌酞菁及其治疗有效的类似物及其衍生物。

[0667] 12. 拓扑异构酶抑制剂

[0668] 抗-CDCP1抗体可以与至少一种拓扑异构酶抑制剂缀合。拓扑异构酶抑制剂是设计用于干扰拓扑异构酶(拓扑异构酶I和II)的作用的化疗剂,拓扑异构酶是通过在正常的细胞周期中催化并随后断裂和重新接合DNA链的磷酸二酯骨架来控制DNA结构的变化酶的。DNA拓扑异构酶I抑制剂的代表性实例包括但不限于喜树碱及其衍生物伊立替康(CPT-11,Camptosar,Pfizer,Inc.)和托泊替康(Hycamtin,GlaxoSmithKline Pharmaceuticals)。DNA拓扑异构酶II抑制剂的代表性实例包括但不限于安吡啶、柔红霉素、多柔比星、表鬼臼毒素、玫瑰树碱、表柔比星、依托泊苷、雷佐生和替尼泊苷。

[0669] 13. 酪氨酸激酶抑制剂

[0670] 抗-CDCP1抗体可以与至少一种酪氨酸激酶抑制剂缀合。酪氨酸激酶是在细胞内起到将磷酸基团连接到氨基酸酪氨酸上的功能的酶。通过阻断蛋白质酪氨酸激酶起作用的能

力,可以抑制肿瘤生长。可以在ADC上使用的酪氨酸激酶的实例包括但不限于阿西替尼、博舒替尼、西地尼布、达沙替尼、厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、来他替尼、尼罗替尼、司马沙尼、舒尼替尼和凡德他尼。

[0671] 14. 另外的药剂

[0672] 许多其他类型的药剂是本领域普通技术人员所熟知的,并且抗-CDCP1抗体可以与本领域普通技术人员可获得的任何药剂缀合。药剂包括但不限于细胞毒性剂、细胞生长抑制剂、抗血管生成剂、减瘤剂、化疗剂、放射疗法和放射治疗剂、靶向抗癌剂、生物反应调节剂、治疗性抗体、癌症疫苗、细胞因子、激素疗法、放射疗法和抗转移剂以及免疫治疗剂。

[0673] 在一些实施方式中,治疗剂是抗癌剂。抗癌剂的实例包括,但不限于,细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米丁、丝裂霉素、依托泊苷、替尼泊苷、长春新碱、长春花碱、秋水仙碱、阿霉素、柔红霉素、二羟基炭疽菌素、二酮、米托蒽醌、光辉霉素、放线菌素D、1-脱氢鞣酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔、嘌呤霉素、表柔比星和环磷酰胺及其类似物或同系物。

[0674] 在其他实施方式中,治疗剂是美登素杀细胞剂,例如, $N^{2'}$ -脱乙酰基- $N^{2'}$ -(3-巯基-1-氧代丙基)-美登素(DM1)或 $N^{2'}$ -脱乙酰基- $N^{2'}$ -(4-巯基-4-甲基-1-氧代戊基)美登素(DM4)。DM1是可以例如通过二硫键与肽连接的美登素的含巯基的衍生物,其在靶细胞内时释放DM1。利用硫醚接头连接于抗体的DM1在其INN名称中称为“emtansine”(例如,ado-trastuzumab emtansine)。利用N-琥珀酰亚胺基4-(2-吡啶二硫代)戊酸酯(SPP)接头连接于抗体的DM1称为“mertansine”。与N-琥珀酰亚胺基3-(2-吡啶二硫代)丁酸酯(SPDB)接头连接的DM4被称为“ravtansine”,例如,靶向多发性骨髓瘤的indatuximab ravtansine(BT062)、靶向间皮素(以治疗间皮瘤)的anetumab ravtansine(BAY94-9343)和靶向CD19以治疗急性淋巴母细胞性白血病(ALL)的coltuximab ravtansine(SAR3419)。与sSPDB接头连接的DM4称为“soravtansine”(例如,mirvetuximab soravtansine)。与DM1相比,DM4代谢物也可以跨过细胞膜,并且在扩散时诱导周围细胞的消灭,这种现象称为旁观者效应。这些细胞毒性剂(例如,DM1和DM4)描述于例如美国专利号8557966和Bouchard, Hervé, Christian Viskov和Carlos Garcia-Echeverria. “Antibody-drug conjugates-a new wave of cancer drugs.” Bioorganic&medicinal chemistry letters 24.23,5357-5363(2014)中,其各自通过引用整体并入。

[0675] 与其他接头相比,二硫化物接头在储存中和血清中可以显示出更高的稳定性。美登素类,特别是DM1和DM4,是细胞毒性剂,其通过阻止微管的形成和现存微管的解聚来实现细胞杀伤。它们比目前临床使用的抗癌剂如阿霉素、甲氨蝶呤和长春花碱类细胞毒性高100至1000倍。或者,抗原结合剂可以与紫杉烷、卡利奇霉素、蛋白酶体抑制剂或拓扑异构酶抑制剂偶联。[(1R)-3-甲基-1-[[[(2S)-1-氧代-3-苯基-2-[(3-巯基乙酰基)氨基]丙基]氨基]丁基]硼酸是合适的蛋白体抑制剂。 N,N' -双[2-(9-甲基吩嗪-1-甲酰胺基)乙基]-1,2-乙二胺是合适的拓扑异构酶抑制剂。

[0676] 在一些实施方式中,治疗剂是细胞毒素,例如,多拉司他汀类和澳瑞他汀类、鹅膏蕈碱类如 α -鹅膏蕈碱、 β -鹅膏蕈碱、 γ -鹅膏蕈碱或 ϵ -鹅膏蕈碱、DNA小沟结合如duocarmycin衍生物和修饰的吡咯并苯并二氮杂萘二聚体、剪接抑制剂如meayamycin类似物或衍生物(例如,如美国专利号7,825,267中所述的FR901464)、管状结合剂如埃坡霉素类

似物和紫杉醇及DNA损伤剂如卡利奇霉素类和esperamicins。

[0677] 澳瑞他汀类包括澳瑞他汀E、澳瑞他汀EB(AEB)、澳瑞他汀EFP(AEFP)、单甲基澳瑞他汀E(MMAE)。MMAE是强效的抗有丝分裂剂,其通过阻断微管蛋白的聚合来抑制细胞分裂。MMAE比阿霉素(亚德里亚霉素/Rubex)的效力高100-1000倍,并且它通常与识别癌细胞中的特定标志物表达的单克隆抗体连接和将MMAE指引向特定的靶向癌细胞。澳瑞他汀类,包括MMAE,描述于美国专利公开号20060074008;美国专利公开号2006022925;美国专利号7691962;美国专利号5635483;Int.J.Oncol.15:367-72(1999);Molecular Cancer Therapeutics,vol.3,No.8,pp.921-932(2004);Doronina等,“Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy,”Nature biotechnology 21.7(2003):778-784;和Francisco等,“cAC10-vcMMAE,an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity,”Blood 102.4(2003):1458-1465中;其全部内容通过引用并入本文。

[0678] 在一些实施方案中,治疗剂是DNA烷化剂,例如,吡啶并苯并二氮杂草伪二聚体(也称为IGN)。IGN家族的DNA作用有效负载试剂,包括DGN462,设计为有效地烷基化DNA,同时避免使用除了在使其烷基化之外交联DNA的药剂可能产生的延迟毒性。IGN的描述可以在例如Miller等“A New Class of Antibody-Drug Conjugates with Potent DNA Alkylating Activity,”Molecular cancer therapeutics,molcanther-0184(2016);美国专利公开号20160095938和美国专利号8765740中找到;其全部内容通过引用并入本文。

[0679] 在一些实施方案中,治疗剂包括但不限于抗代谢物(例如,甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、阿糖胞苷和5-氟尿嘧啶),烷基化剂(例如,氮芥、噻替派、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀(BCNU)和洛莫司汀(CCNU)、白消安、二溴甘露醇、链脲佐菌素和顺二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂)、蒽环类(例如,柔红霉素(原道诺霉素)和多柔比星)、抗生素(例如,更生霉素(原放线菌素)、博来霉素和氨基霉素(AMC))及抗有丝分裂剂(例如,长春新碱和长春花碱)。

[0680] 细胞毒性药物的实例是但不限于美登素类(例如,emtansine、mertansine)、卡利奇霉素(例如,ozogamicin)、澳瑞他汀类(例如,单甲基澳瑞他汀E)、吡咯并苯并二氮杂草类、安丝菌素类、多柔比星类、柔红霉素类、紫杉烷类、溴脱氧尿苷(BUdR)、5-碘脱氧尿苷(IUdR)、溴脱氧胞苷、氟脱氧尿苷(FudR)、羟基脲和顺铂。在一个实施方案中,药剂是吡咯并苯并二氮杂草(PBD)。

[0681] 在一些实施方式中,治疗剂是酶活性毒素。酶活性毒素及其片段包括但不限于白喉毒素A片段、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A(来自铜绿假单胞菌)、蓖麻毒素A链、相思豆毒素A链、modeccin A链、 α -sacrin、某些油桐(Aleurites fordii)蛋白、某些石竹素蛋白、美洲商陆(Phytolacca americana)蛋白(PAP、PAPII和PAP S)、苦瓜(Momordica charantia)抑制剂、麻疯树毒蛋白、巴豆毒蛋白、肥皂草(Saponaria officinalis)抑制剂、白树毒素、米托洁林、局限曲菌素、酚霉素和伊诺霉素。在一些实施方案中,抗原结合剂与CC-1065缀合(参见美国专利号5,475,092、5,585,499和5,846,545)。制备免疫毒素的酶活性多肽的方法描述于例如WO 1984/03508和WO 1985/03508中,其通过引用整体并入本文。可以与抗体缀合的细胞毒性部分的实例包括阿霉素、苯丁酸氮芥、道诺霉素、甲氨蝶呤、新制癌菌素和铂。

[0682] 如本文所述的与抗体连接的治疗剂还可以包括衍生自或有益地调节宿主生物过程的药剂,例如干扰素、肿瘤生长因子、肿瘤坏死因子、生长因子如粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和白介素,例如白介素-2、白介素-6、白介素-7和白介素-12等。连接于如本文所述的抗原结合剂的治疗剂还可包含损害DNA和/或防止细胞增殖的药剂,如基因毒素(genotoxin)。基因毒素包括但不限于烷化剂、抗代谢物、DNA切割剂、DNA结合剂、拓扑异构酶毒物和纺锤体毒物。烷化剂的实例包括洛莫司汀、卡莫司汀、链脲佐菌素、氮芥、美法仑、尿嘧啶氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、顺铂、卡铂、丝裂霉素、噻替派、达卡巴嗪、丙卡巴肼、六甲基三聚氰胺、三乙烯三聚氰胺、白消安、哌泊溴烷、米托坦和其他铂(platine)衍生物。

[0683] 细胞毒性肽或蛋白质的其他实例包括伊达比星;CRM9(例如, FN18-CRM9, Knechtle等, Transplantation, 1997; 63:1-6);或商陆抗病毒蛋白。在一些实施方案中,细胞毒性蛋白是细菌毒素,例如,白喉毒素(DT)或其部分或变体,例如Met1-Thr387,例如,如Aullo等, EMBO J., 11(2):575-83(1992);Abi-Habib等, Blood, 104(7):2143-2148(2004);Perentesis等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8386-8390(1988);Zettlemeissl等, Gene, 41(1):103-111(1986);US 2009/0010966;US2009/0041797;US5843711;US7585942;US7696338或US2008/0166375中所述;单甲基澳瑞他汀E;或假单胞菌外毒素(PE),或其部分或变体,例如,如US 4,545,985;4,892,827;5458878;7314632;Song等, Protein Expression and Purification, 44(1):52-57(2005);Theuer等, J. Biol. Chem., 267(24):16872-16877(1992);Heimbrook等, Proc Natl Acad Sci USA, 87(12):4697-4701(1990);Debinski等, Mol Cell Biol., 11(3):1751-1753(1991);和Chaudhary等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:308-312(1990)中所述。

[0684] 在一些实施方式中,细胞毒性蛋白是植物毒素,例如,植物全毒素(例如,II类核糖体失活蛋白,如蓖麻毒素(例如,去糖基化蓖麻毒素A链(dgA))、相思豆毒素、槲寄生凝集素或者modeccin)或半毒素(I类核糖体失活蛋白,例如,PAP、皂草素、异株泻根毒蛋白1、bougainin或白树毒素),或其保留细胞毒活性的片段或变体。参见,例如,Neville等, J Contr Rel., 1993;24:133-141;Vallera, Blood, 1994;83:309-317;Vitetta等, Immunology Today, 1993;14:252-259;Kreitman等, AAPS J., 2006;8(3):E532-E551)。

[0685] 在一些实施方案中,细胞毒性或细胞生长抑制剂是美登素、DGN462、苯并二氮杂草、紫杉醇、CC-1065、duocarmycin、加利车霉素、多拉司他汀、澳瑞他汀、tomaymycin或来普霉素。在一些实施方案中,细胞毒性或细胞生长抑制剂是mertansine/emtansine(DM1)、ravtansine/soravtansine(DM4)、吡啶啉-苯并二氮杂草或单甲基澳瑞他汀E(MMAE)、SN-38、单甲基澳瑞他汀苯丙氨酸(MMAF)、多柔比星、tubulysin(AZ13599185)、吡咯并苯并二氮杂草(PBD)、Amberstatin-269或拓扑异构酶抑制剂(DXd)。这些药剂中的一些描述于例如美国专利号8557966中。

[0686] 抗体药物缀合物包括结合CDCP1的抗体或其抗原结合片段。抗体可以是本文描述的任何抗体。在一些实施方案中,抗体药物缀合物中的治疗剂可以是微管抑制剂,例如,N^{2'}-脱乙酰基-N^{2'}-(4-巯基-4-甲基-1-氧代戊基)美登素(DM4)、单甲基澳瑞他汀E(MMAE),或DNA烷基化剂,例如,吡啶啉并苯并二氮杂草伪二聚体(IGN)(表1)。连接治疗剂和抗体或抗原结合片段的接头可以是D-Ala-L-Ala二肽苯胺(D-Ala-L-Ala dpa)、N-琥珀酰亚胺基4-(2-吡

啶二硫代)-2-磺基丁酸酯(sSPDB)或马来酰亚胺基-己酰基-缬氨酸-瓜氨酸(MC-VC)。在一些实施方案中,治疗剂是DM4,并且接头选自D-Ala-L-Ala dpa、sSPDB和MC-VC。在一些实施方案中,治疗剂是MMAE,并且连接剂选自D-Ala-L-Ala dpa、sSPDB和MC-VC。在一些实施方案中,治疗剂是IGN,并且接头选自D-Ala-L-Ala dpa、sSPDB和MC-VC。

[0687] 本文所述的抗体和抗体药物缀合物可用于治疗各种癌症,包括但不限于胃、结肠、直肠、口腔/咽、喉、肝、胰腺、肺、乳腺、子宫颈、子宫、卵巢、前列腺、睾丸、膀胱、皮肤、骨骼、肾脏、头部、颈部和喉咙的癌症、霍奇金病、非霍奇金病、肉瘤、绒毛膜癌、淋巴瘤、脑/中枢神经系统和神经母细胞瘤(例如,小儿神经母细胞瘤)等。在一些实施方案中,本公开中描述的抗体药物缀合物可用于治疗乳腺癌(例如,TNBC)、结肠癌和小细胞肺癌(表1)。例如,通过D-Ala-L-Ala dpa接头或sSPDB接头与DM4连接的CDCP1抗体可用于治疗三阴性乳腺癌或结肠癌。在一些实施方案中,本公开中公开的CDCP1抗体也可以通过接头D-Ala-L-Ala dpa与IGN连接。这些ADC可用于治疗结肠癌和小细胞肺癌。此外,通过MC-VC与MMAE连接的CDCP1抗体可用于治疗TNBC和小细胞肺癌。

[0688] 表1

适应症	有效负载类别	有效负载	接头
三阴性乳腺癌(TNBC)	微管抑制剂	DM4	可切割肽(D-Ala-L-Ala dpa)
			带电位阻二硫化物(sSPDB)
		MMAE	马来酰亚胺基-己酰基-缬氨酸-瓜氨酸(MC-VC)
结肠癌	DNA 烷化剂	IGN	可切割肽(D-Ala-L-Ala dpa)
	微管抑制剂	DM4	可切割肽(D-Ala-L-Ala dpa)
			带电位阻二硫化物(sSPDB)
		MMAE	马来酰亚胺基-己酰基-缬氨酸-瓜氨酸(MC-VC)
小细胞肺癌	DNA 烷化剂	IGN	可切割肽(D-Ala-L-Ala dpa)

[0690]	(SCLC)		
--------	--------	--	--

[0691] 抗体也可以与高能辐射发射体偶联,例如放射性同位素如¹³¹I,一种 α -发射体,当其位于靶位点例如肿瘤部位时,导致几个细胞直径的杀灭。参见,Order,“Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy,”in Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy, R.W. Baldwin等(eds.), pp 303-316(Academic Press 1985)。其他合适的放射性同位素包括 α -发射体如²¹²Bi、²¹³Bi和²¹¹At,以及 β -发射体如¹⁸⁶Re和⁹⁰Y。¹¹⁷Lu也可同时用作成像和细胞毒性剂。

[0692] 抗体还可以与病毒颗粒上存在的病毒表面蛋白缀合或融合。例如,抗原结合剂可

以与病毒表面蛋白融合(例如,以形成融合蛋白)。或者,抗原结合剂可以与病毒表面蛋白化学缀合(例如,通过化学接头)。优选地,病毒是与内吞膜融合的病毒,例如流感病毒,使得病毒与抗原结合剂一起内化,从而进入并杀死肿瘤细胞。病毒可以作为细胞毒素进行遗传工程化。例如,病毒可以表达对细胞毒性的基因或诱导对细胞毒性的基因的表达,例如细胞死亡促进基因。优选地,此类病毒不能进行病毒复制。

[0693] 在一些实施方式中,抗体可以与前药缀合,所述前药仅在与前体药物活化剂非常接近时才被激活。前药活化剂与第二抗原结合剂缀合,优选结合相同靶受体或靶细胞上的非竞争位点的抗原结合剂。适合使用的药物-前药对是本领域已知的,参见例如Blakely等, *Cancer Research*, 56:32873292(1996)。

[0694] 关于细胞毒性剂、接头和抗体-药物缀合物的产生的其他信息可以在例如WO 2013/055990, WO 2013/055993, WO 2012/123423, WO 2012/041805, WO 2011/130613, WO 2011/130616, WO 2009/117531, WO 2007/103288, WO 2007/011968, WO 2007/008603, WO 2007/008848, WO 2006/132670, WO 2006/065533, WO 2005/084390, WO 2005/082023, WO 2005/081711, WO 2005/077090, WO 2005/070457, WO 2004/010957, WO 2003/026577, WO 2012/177837, WO 2012/1445112, WO 2012/138749, WO 2012/135517, WO 2012/135522, WO 2012/128868, WO 2012/112708, WO 2012/112687, WO 2012/078868, WO 2012/061590, WO 2010/141566, WO 2010/126551, WO 2010/126552, WO 2010/091150, WO 2009/134870, WO 2009/134977, WO 2009/134952, WO 2009/134976, WO 2009/080831, WO 2007/056550, WO 2007/024536, WO 2006/086733, WO 2006/078809, WO 2006/078368, WO 2005/037992, WO 2005/020883, WO 2004/110498, WO 2004/103272, WO 2004/016801, WO 2004/013093, WO 2002/098883, WO 2001/024763, U.S. 9061074, U.S. 9345785, U.S. 9428585, U.S. 7553816, U.S. 8288352, U.S. 9504756, U.S. 8609105, U.S. 7745394, U.S. 8039273, U.S. 8992932, U.S. 8343928, U.S. 8987209, U.S. 8697688, U.S. 8841425, U.S. 9090629, U.S. 9434748, U.S. 9353127, U.S. 9289512, U.S. 9376500, U.S. 9125896, U.S. 9498541, U.S. 9469655, U.S. 9375488和U.S. 9289509中找到,其各自通过引用整体并入本文。

[0695] 其他药剂包括但不限于相思豆毒素(例如相思豆毒素A链)、 α 毒素、油桐蛋白、鹅膏毒素、巴豆毒蛋白、麻疯树毒蛋白、石竹素蛋白、白喉毒素(例如白喉A链和白喉毒素的非结合活性片段)、脱氧核糖核酸酶(Dnase)、白树毒素、mitogellin、modeccin A链、苦瓜抑制剂、新霉素、豹蛙酶、酚霉素、美洲商陆蛋白(PAPI、PAPII和PAP-S)、商陆抗病毒蛋白、假单胞菌内毒素、假单胞菌外毒素(例如,外毒素A链(来自铜绿假单胞菌))、局限曲菌素、蓖麻毒素A链、核糖核酸酶(Rnase)、sapaonaria officinalis抑制剂、皂草素、 α -八叠球菌素、葡萄球菌肠毒素-A、破伤风毒素、顺铂、卡铂和奥沙利铂(Eloxatin, Sanofi Aventis)、蛋白酶体抑制剂(如PS-341[硼替佐米或Velcade])、HDAC抑制剂(伏立诺他(Zolinza, Merck&Company, Inc.))、贝利司他、恩替司他、mocetinostat和帕比司他)、COX-2抑制剂、取代尿素、热休克蛋白抑制剂(例如,格尔德霉素及其众多类似物)、肾上腺皮质抑制剂和单端孢霉烯类(参见,例如,WO 93/21232)。其他药剂还包括天冬酰胺酶(Espar, Lundbeck Inc.)、羟基脲、左旋咪唑、米托坦(Lysodren, Bristol-Myers Squibb)和维甲酸(Renova, Valeant Pharmaceuticals Inc.)。

[0696] 应该注意的是,可以在抗-CDCP1 ADC中使用的上述药物部分的组并不是排他的,

因为药物的某些实例可以在一个以上的类别中找到,例如,安丝菌素类同时是有丝分裂抑制剂和抗肿瘤抗生素。

[0697] 本文考虑使用上述药物部分的所有立体异构体,即在D的手性碳处R和S构型的任何组合。

[0698] 上述药剂(即未与抗体偶联的裸药剂)也可与本文所述的抗-CDCP1抗体一起用于联合治疗。在一个实施方案中,抗-CDCP1抗体或ADC与任何前述药剂一起用于联合治疗以治疗癌症,其中药剂在抗-CDCP1抗体或ADC施用于受试者之前、同时或之后施用。

[0699] B. 抗-CDCP1 ADC: 示例性接头

[0700] 抗-CDCP1 ADC包含抗-CDCP1抗体和至少一种药物,其中抗体和至少一种药物通过接头缀合。如本文所用,术语“接头”是指可以是双功能或多功能的化学部分,并且用于将抗体连接于药物部分。接头可包括一个缀合组分或可包括多个组分。

[0701] 例如,接头可以包括间隔物,其是延伸药物连接以避免例如屏蔽抗体的活性位点或改善ADC的溶解度的部分。接头组分的其他实例包括担架(stretcher)单元和氨基酸单元。

[0702] 通常使用两种方法将药物与抗体缀合:通过不可酶促切割的马来酰亚胺或简单和可切割的二硫键接头对还原的链间半胱氨酸二硫化物进行烷基化,和通过可切割的线性氨基酸的赖氨酸酰化。

[0703] 在一个方面,接头将抗体共价连接到药物部分。使用具有用于将抗体和药物结合的反应性官能团的接头制备ADC。例如,抗体的半胱氨酸硫醇或胺,例如,N-末端或氨基酸侧链如赖氨酸,可以与接头的官能团形成键。

[0704] 在一个方面,接头具有能够与抗体上存在的游离半胱氨酸反应以形成共价键的官能性。非限制性示例性的这种反应性官能团包括马来酰亚胺、卤代乙酰胺、-卤代乙酰基、活化酯如琥珀酰亚胺酯、4-硝基苯酯、五氟苯酯、四氟苯酯、酸酐、酰氯、磺酰氯、异氰酸酯和异硫氰酸酯。参见,例如,Klussman等(2004),*Bioconjugate Chemistry* 15(4):765-773第766页的缀合方法。

[0705] 在一些实施方案中,接头具有能够与抗体上存在的亲电子基团反应的官能团。示例性的这种亲电子基团包括但不限于醛和酮羰基。在一些实施方案中,接头的反应性官能团的杂原子可以与抗体上的亲电子基团反应并与抗体单元形成共价键。非限制性的这种示例性的反应性官能团包括但不限于酰肼、肟、氨基、肼、缩氨基硫脲、肼羧酸酯和芳基酰肼。

[0706] 合适的接头包括例如可切割和不可切割的接头。接头可以是“可切割的接头”,从而促进药物的释放。非限制性的示例性可切割接头包括酸不稳定接头(例如,包含脎)、蛋白酶敏感(例如,肽酶敏感)的接头、光不稳定接头或含二硫键的接头(Chari等,*Cancer Research* 52:127-131(1992);美国专利号5,208,020)。可切割的接头通常易于在细胞内条件下裂解。合适的可切割接头包括,例如,可被细胞内蛋白酶切割的肽接头,如溶酶体蛋白酶或内体蛋白酶。在示例性实施方案中,接头可以是二肽接头,例如缬氨酸-瓜氨酸(Val-Cit)接头、Ala-Val接头或Phe-Lys接头。这些接头在本领域中是已知的,并且描述于例如美国专利号6,214,345中。使用治疗剂的细胞内蛋白水解释放的一个优点是药剂在缀合时通常减弱并且缀合物的血清稳定性通常很高。

[0707] 接头优选以足够治疗有效的方式在细胞外稳定。在转运或递送到细胞中之前,ADC

优选是稳定的并且保持完整,即抗体保持与药物部分缀合。在靶细胞外稳定的接头一旦在细胞内可以以有效的速率切割。因此,有效的接头:(i)维持抗体的特异性结合特性;(ii)允许药物部分的递送,例如,细胞内递送;和(iii)维持药物部分的治疗作用,例如细胞毒性作用。

[0708] 在一个实施方案中,接头在细胞内条件下是可切割的,使得接头的切割在细胞内环境中从抗体充分释放药物以具有治疗效果。在一些实施方案中,可切割接头是pH敏感的,即在某些pH值下对水解敏感。通常,pH敏感性接头在酸性条件下是可水解的。例如,可以使用在溶酶体中可水解的酸不稳定接头(例如,脲、缩氨基脲、缩氨基硫脲、顺式乌头酰胺、原酸酯、缩醛、缩酮等)(参见,例如,美国专利号5,122,368;5,824,805;5,622,929;Dubowchik和Walker,1999,Pharm.Therapeutics 83:67-123;Neville等,1989,Biol.Chem.264:14653-14661)。这类接头在中性pH条件(例如血液中的那些)下相对稳定,但在低于pH 5.5或5.0(溶酶体的近似pH)下不稳定。在某些实施方案中,可水解的接头是硫醚接头(例如,通过酰基脲键与治疗剂连接的硫醚(参见,例如,美国专利号5,622,929))。

[0709] 在其他实施方案中,接头在还原条件下是可切割的(例如,二硫化物接头)。本领域已知多种二硫化物接头,包括例如可使用SATA(N-琥珀酰亚胺基-5-乙酰硫代乙酸酯)、SPDP(N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶二硫代)丙酸酯)、SPDB(N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶二硫代)丁酸酯)和SMPT(N-琥珀酰亚胺基氧羰基- α -甲基- α -(2-吡啶基-二硫代)甲苯)、SPDB和SMPT(参见,例如,Thorpe等,1987,Cancer Res.47:5924-5931;Wawrzynczak等,In Immunoconjugates:Antibody Conjugates in Radioimager y and Therapy of Cancer(CW Vogel ed.,Oxford U.Press,1987。还参见美国专利号4,880,935)。

[0710] 在一些实施方案中,接头可被存在于细胞内环境中(例如,在溶酶体或内体或小窝内)的切割剂例如酶切割。接头可以是例如肽基接头,其被细胞内肽酶或蛋白酶切割,包括但不限于溶酶体或内体蛋白酶。在一些实施方案中,肽基接头至少两个氨基酸长或至少三个氨基酸长。切割剂可包括组织蛋白酶B和D以及纤溶酶,已知所有这些水解二肽药物衍生物,导致活性药物在靶细胞内释放(参见例如,Dubowchik和Walker,1999,Pharm.Therapeutics 83:67-123)。最典型的是可被存在于表达CDCP1的细胞中的酶切割的肽基接头。这种接头的实例描述于例如美国专利号6,214,345中,其全部内容并入本文作为参考。在具体实施方案中,可被细胞内蛋白酶切割的肽基接头是Val-Cit接头或Phe-Lys接头(参见,例如,美国专利号6,214,345,其描述了用val-cit接头合成多柔比星)。使用治疗剂的细胞内蛋白水解释放的一个优点是药剂地缀合时通常减弱并且缀合物的血清稳定性通常很高。

[0711] 在其他实施方案中,接头是丙二酸接头(Johnson等,1995,Anticancer Res.15:1387-93)、马来酰亚胺基苯甲酰基接头(Lau等,1995,Bioorg-Med-Chem.3(10):1299-1304)或3'-N-酰胺类似物(Lau等,1995,Bioorg-Med-Chem.3(10):1305-12)。

[0712] 在一些实施方式中,抗原结合剂可以直接与放射性同位素缀合,或者可以包含可用于缀合放射性金属离子的大环螯合剂。在一些实施方案中,大环螯合剂是1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(DOTA),其可以通过接头分子连接到抗体上。这些接头是本领域已知的并且描述于例如Denardo等,1998,Clin Cancer Res.,4:2483;Peterson等,1999,Bioconjug.Chem.,10:553;t Zimmerman等,1999,Nucl.Med.Biol.,26:943中,其各自

通过引用整体并入。

[0713] 在再其他实施方案中,接头单元不是可切割的,并且药物例如通过抗体降解释放。参见美国公开号20050238649,其全部内容通过引用并入本文。可以设计包含不可切割接头的ADC,使得ADC基本上保持在细胞外并与靶细胞表面上的某些受体相互作用,以使得ADC的结合启动(或阻止)特定的细胞信号传导途径。

[0714] 在一些实施方案中,接头是N-琥珀酰亚胺基4-(2-吡啶二硫代)戊酸酯(SPP)、N-琥珀酰亚胺基4-(2-吡啶二硫代)-2-磺基戊酸酯(磺基SPP)、N-琥珀酰亚胺基4-(马来酰亚胺甲基)环己烷羧酸酯(SMCC)、N-磺基琥珀酰亚胺基4-(马来酰亚胺甲基)环己烷羧酸酯(sulfoSMCC)、N-琥珀酰亚胺基-4-(碘乙酰基)-氨基苯甲酸酯(SIAB)或N-琥珀酰亚胺基-[(N-马来酰亚胺基丙酰胺基)-四乙二醇]酯(NHS-PEG4-马来酰亚胺)。这些接头中的一些描述于例如美国专利号8557966中。

[0715] 在一些实施方案中,接头是基本上亲水性的接头(例如,PEG4Mal和sulfo-SPDB)。亲水性接头可用于降低药物通过MDR(多重耐药性)或功能相似的转运蛋白从抗性癌细胞中泵出的程度。

[0716] 在其他实施方案中,在切割时,接头起到直接或间接抑制细胞生长和/或细胞增殖的作用。例如,在一些实施方案中,接头在切割时可以起嵌入剂的作用,从而抑制大分子生物合成(例如DNA复制、RNA转录和/或蛋白质合成)。

[0717] 在其他实施方案中,接头被设计成通过接头-药物和/或药物单独扩散到邻近细胞来促进旁观者杀伤(杀死相邻细胞)。在其他实施方案中,接头促进细胞内化。

[0718] 空间位阻二硫化物的存在可以增加特定二硫键的稳定性,从而增强ADC的效力。因此,在一个实施方案中,接头包括空间位阻的二硫化物连接。空间位阻二硫化物是指存在于特定分子环境中的二硫键,其中环境的特征在于原子的特定空间排列或取向,通常在同一分子或化合物内,其防止或至少部分地抑制二硫键的还原。因此,在二硫键近端存在大体积的(或空间位阻的)化学部分和/或大体积的氨基酸侧链阻止或至少部分地抑制二硫键发生导致二硫键还原的潜在相互作用。

[0719] 值得注意的是,上述接头类型不是互斥的。例如,在一个实施方案中,本文所述的抗-CDCP1 ADC中使用的接头是促进细胞内化的不可切割的接头。

[0720] 在一些实施方案中,ADC具有下式(式I):

[0721] $Ab-(L-D)_n(I)$

[0722] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中Ab是抗体,例如,抗-CDCP1抗体,和(L-D)是接头-药物部分。接头-药物部分由作为接头的L-和作为具有例如对靶细胞(例如,表达CDCP1的细胞)的细胞生长抑制,细胞毒性或其他治疗活性的药物部分的-D形成;和n是1至20的整数。

[0723] 在一些实施方案中,n的范围为1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3、1至2,或者为1。

[0724] 在一些实施方案中,-D部分是相同的。在另一个实施方案中,-D部分是不同的。

[0725] 在一些实施方案中,接头组分包含“氨基酸单元”。在一些这样的实施方案中,氨基酸单元允许蛋白酶切割接头,从而在暴露于细胞内蛋白酶如溶酶体酶时促进药物从免疫缀合物释放(Doronina等人(2003)Nat.Biotechnol.21:778-784)。示例性氨基酸单元包括但不限于二肽、三肽、四肽和五肽。示例性的二肽包括但不限于缬氨酸-瓜氨酸(vc或val-

cit)、丙氨酸-苯丙氨酸(af或ala-phe);苯丙氨酸-赖氨酸(fk或phe-lys);苯丙氨酸-高赖氨酸(phe-homolys);和N-甲基-缬氨酸-瓜氨酸(Me-val-cit)。示例性的三肽包括但不限于甘氨酸-缬氨酸-瓜氨酸(gly-val-cit)和甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸(gly-gly-gly)。氨基酸单元可以包含天然和/或次要氨基酸和/或非天然存在的氨基酸类似物的氨基酸残基,例如瓜氨酸氨基酸单元可以被设计和优化用于特定酶的酶促切割,例如,肿瘤相关蛋白酶、组织蛋白酶B、C和D或纤溶酶蛋白酶。

[0726] 在一个实施方案中,氨基酸单元是缬氨酸-瓜氨酸(vc或val-cit)。在另一方面,氨基酸单元是苯丙氨酸-赖氨酸(即,fk)。在氨基酸单元的再一个方面,氨基酸单元是N-甲基缬氨酸-瓜氨酸。在又一方面中,氨基酸单元是5-氨基戊酸、高苯丙氨酸赖氨酸、四异喹啉羧酸赖氨酸、环己基丙氨酸赖氨酸、isonepecotic酸赖氨酸、 β -丙氨酸赖氨酸、甘氨酸丝氨酸缬氨酸谷氨酰胺和isonepecotic酸。

[0727] 用于产生ADC的另一种方法涉及使用异双功能交联剂,其将抗-CDCP1抗体与药物部分连接。可以使用的交联剂的实例包括N-琥珀酰亚胺基4-(5-硝基-2-吡啶二硫代)-戊酸酯或高度水溶性的类似物N-磺基琥珀酰亚胺基4-(5-硝基-2-吡啶二硫代)-戊酸、N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶二硫代)丁酸酯(SPDB)、N-琥珀酰亚胺基-4-(5-硝基-2-吡啶二硫代)丁酸酯(SNPB)和N-磺基琥珀酰亚胺基-4-(5-硝基-2-吡啶二硫代)丁酸酯(SSNPB)、N-琥珀酰亚胺基-4-甲基-4-(5-硝基-2-吡啶二硫代)戊酸酯(SMNP)、N-琥珀酰亚胺基-4-(5-N,N-二甲基甲酰胺基-2-吡啶二硫代)丁酸酯(SCPB)或N-磺基琥珀酰亚胺基4-(5-N,N-二甲基甲酰胺基-2-吡啶二硫代)丁酸酯(SSCPB)。抗体可以用交联剂N-琥珀酰亚胺基4-(5-硝基-2-吡啶二硫代)-戊酸酯、N-磺基琥珀酰亚胺基4-(5-硝基-2-吡啶二硫代)-戊酸酯、SPDB、SNPB、SSNPB、SMNP、SCPB或SSCPB修饰,然后可以与少量过量的含有硫醇部分的特定药物反应以获得优良的ADC产率(也参见美国专利号6,913,748,其在此引入作为参考)。

[0728] 在一个实施方案中,带电的接头(也称为前带电接头)用于将抗-CDCP1抗体与药物缀合以形成ADC。带电接头包括在细胞加工后变为带电的接头。在特定ADC的接头中或在细胞处理后的药物上存在带电基团提供了若干优点,例如(i) ADC的水溶性更高,(ii) 在水溶液中以更高浓度操作的能力,(iii) 每个抗体连接更多药物分子的能力,可能导致更高的效能,(iv) 带电的缀合物种类保留在靶细胞内的潜力,导致更高的效能,和(v) 提高多药耐药细胞的敏感性,其不能从细胞中输出带电荷的药物物质。一些合适的带电或前带电交联剂的实例及其合成显示于美国专利号8,236,319的图1至10中,并且通过引用结合到本文中。优选地,带电或前带电交联剂是含有磺酸酯、磷酸酯、羧基或季胺取代基的那些,其显著增加ADC的溶解度,特别是对于具有2-20个缀合药物的ADC。在缀合物在细胞中代谢后,由含有前带电部分的接头制备的缀合物产生一个或多个带电的部分。

[0729] 可与组合物和方法一起使用的接头的其他实例包括缬氨酸-瓜氨酸;马来酰亚胺己酰基;氨基苯甲酸;对氨基苄基氨基甲酰基(PAB);溶酶体酶可切割的接头;马来酰亚胺己酰基-聚乙二醇(MC(PEG)6-OH);N-甲基-缬氨酸瓜氨酸;N-琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧酸酯(SMCC);N-琥珀酰亚胺基4-(2-吡啶二硫代)丁酸酯(SPDB);和N-琥珀酰亚胺基4-(2-吡啶硫基)戊酸酯(SPP)(也参见US 2011/0076232)。对于使用的另一种接头包括抗生物素蛋白-生物素连接,以提供含抗生物素蛋白-生物素的ADC(还参见美国专利号4,676,980,PCT公开号W01992/022332A2,W01994/016729A1,W01995/015770A1,

W01997/031655A2, W01998/035704A1, W01999/019500A1, W02001/09785A2, W02001/090198A1, W02003/093793A2, W02004/050016A2, W02005/081898A2, W02006/083562A2, W02006/089668A1, W02007/150020A1, W02008/135237A1, W02010/111198A1, W02011/057216A1, W02011/058321A1, W02012/027494A1和EP77671B1), 其中一些这样的接头对生物素酶切割具有抗性。可以使用的另外的接头包括粘连蛋白/dockerin对以提供含粘连蛋白-dockerin的ADC (参见PCT公开号W02008/097866A2、W02008/097870A2、W02008/103947A2和W02008/103953A2)。

[0730] 另外的接头可以包含非肽聚合物(实例包括但不限于聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧乙烯化多元醇、聚乙烯醇、多糖、葡聚糖、聚乙烯基醚、PLA(聚(乳酸))、PLGA(聚(乳酸-乙醇酸)及其组合,其中优选的聚合物是聚乙二醇)(也参见PCT公开号W02011/000370)。另外的接头也描述于W0 2004-010957、美国公开号20060074008、美国公开号20050238649和美国公开号20060024317中,其各自通过引用整体并入本文。

[0731] 对于包含美登素生物碱的ADC,美登素上的许多位置可用作化学连接连接部分的位置。在一个实施方案中,包含含有反应性化学基团的连接部分的美登素类是美登醇的C-3酯及其类似物,其中连接部分含有二硫键,且化学反应性基团包含N-琥珀酰亚胺基或N-磺基琥珀酰亚胺基酯。例如,具有羟基的C-3位、用羟甲基修饰的C-14位、用羟基修饰的C-15位和具有羟基的C-20位都是有用的。连接部分最优选与美登醇的C-3位连接。

[0732] 药物与抗体通过接头的缀合可以通过本领域已知的任何技术完成。许多不同的反应可用于药物和接头与抗体的共价连接。这可以通过抗体的氨基酸残基(包括赖氨酸的胺基团、谷氨酸和天冬氨酸的游离羧酸基团、半胱氨酸的巯基和芳族氨基酸的各种部分)的反应来完成。最常用的共价连接的非特异性方法之一是碳二亚胺反应以将化合物的羧基(或氨基)连接到抗体的氨基(或羧基)基团。另外,已经使用双功能试剂如二醛或亚氨酸酯将化合物的氨基与抗体的氨基连接。Schiff碱反应也可用于将药物与抗体的连接。该方法涉及含有二醇或羟基的药物的高碘酸盐氧化,从而形成醛,其然后与结合剂反应。通过形成Schiff碱发生与抗体氨基的连接。异硫氰酸酯也可用作偶联剂用于将药物共价连接到抗体上。其他技术是本领域技术人员已知的并且在本公开的范围之内。

[0733] 在某些实施方案中,作为接头前体的中间体在适当条件下与药物反应。在某些实施方案中,使用药物或中间体上的反应性基团。药物与中间体之间的反应产物或衍生化的药物随后在适当的条件下与抗-CDCP1抗体反应。在美国专利申请公开号20030083263、20050238649和20050009751中描述了示例性接头、担架单元、氨基酸单元、自我牺牲的间隔物单元的合成和结构,其各自通过引用并入本文。

[0734] ADC的稳定性可以通过标准分析技术测量,例如质谱、HPLC和分离/分析技术LC/MS。

[0735] 关于细胞毒性剂、接头和抗体-药物缀合物的产生的其他信息可以在例如W0 2013/055990, W0 2013/055993, W0 2012/123423, W0 2012/041805, W0 2011/130613, W0 2011/130616, W0 2009/117531, W0 2007/103288, W0 2007/011968, W0 2007/008603, W0 2007/008848, W0 2006/132670, W0 2006/065533, W0 2005/084390, W0 2005/082023, W0 2005/081711, W0 2005/077090, W0 2005/070457, W0 2004/010957, W0 2003/026577, W0 2012/177837, W0 2012/1445112, W0 2012/138749, W0 2012/135517, W0 2012/135522, W0

2012/128868,WO 2012/112708,WO 2012/112687,WO 2012/078868,WO 2012/061590,WO 2010/141566,WO 2010/126551,WO 2010/126552,WO 2010/091150,WO 2009/134870,WO 2009/134977,WO 2009/134952,WO 2009/134976,WO 2009/080831,WO 2007/056550,WO 2007/024536,WO 2006/086733,WO 2006/078809,WO 2006/078368,WO 2005/037992,WO 2005/020883,WO 2004/110498,WO 2004/103272,WO 2004/016801,WO 2004/013093,WO 2002/098883,WO 2001/024763,U.S.9061074,U.S.9345785,U.S.9428585,U.S.7553816,U.S.8288352,U.S.9504756,U.S.8609105,U.S.7745394,U.S.8039273,U.S.8992932,U.S.8343928,U.S.8987209,U.S.8697688,U.S.8841425,U.S.9090629,U.S.9434748,U.S.9353127,U.S.9289512,U.S.9376500,U.S.9125896,U.S.9498541,U.S.9469655,U.S.9375488和U.S.9289509中找到,其全部内容通过引用并入本文。

[0736] IV. 抗-CDCP1抗体和抗-CDCP1 ADC的用途

[0737] 抗体和抗体部分(和ADC)优选能够在体内和体外中和人CDCP1活性。因此,此类抗体和抗体部分可用于抑制hCDCP1活性,例如,在含有hCDCP1的细胞培养物中、在人受试者或具有与本文公开的抗体交叉反应的CDCP1的其他哺乳动物受试者中。在一个实施方案中,本公开提供了一种抑制hCDCP1活性的方法,包括使hCDCP1与抗体或抗体部分接触,从而抑制hCDCP1活性。例如,在含有或怀疑含有hCDCP1的细胞培养物中,可以向培养基中加入抗体或抗体部分以抑制培养物中的hCDCP1活性。

[0738] 在另一实施方案中,本文公开了一种降低受试者中hCDCP1活性的方法,有利地患有CDCP1相关病症的受试者,例如癌症,如乳腺癌、肺癌、小细胞肺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、肾癌和结肠癌,或其中CDCP1活性有害的病症。本公开提供用于降低患有这种疾病或病症的受试者中的CDCP1活性的方法,该方法包括向受试者施用本公开的抗体或抗体部分,使得受试者中的CDCP1活性降低。优选地,CDCP1是人CDCP1,并且受试者是人受试者。或者,受试者可以是表达本公开的抗体能够与其结合的CDCP1的哺乳动物。此外,受试者可以是已经引入CDCP1的哺乳动物(例如,通过施用CDCP1或通过表达CDCP1转基因)。可以将本公开的抗体施用于人受试者用于治疗目的。此外,本发明的抗体可以施用于表达该抗体能够与其结合的CDCP1的非人哺乳动物用于兽医目的或作为人类疾病的动物模型。关于后者,此类动物模型可用于评估本公开的抗体的治疗功效(例如,剂量和施用时间过程测试)。

[0739] 如本文所用,术语“其中CDCP1活性有害的病症”旨在包括其中已经显示或已怀疑患有该病症的受试者中CDCP1的存在负责该病症的病理生理学或是导致病症恶化的因素。因此,其中CDCP1活性有害的病症是预期CDCP1活性的降低可减轻病症的症状和/或进展的病症。例如,可以通过患有该病症的受试者的生物细胞、液体或组织中的CDCP1浓度的增加(例如,肿瘤、血清、血浆、滑液等中CDCP1浓度的增加)来证明这种病症,例如,可以使用如上所述的抗-CDCP1抗体检测这种浓度的增加。

[0740] 可以用抗体或其抗原结合片段治疗的病症的非限制性实例包括下面讨论的那些病症。例如,合适的病症包括但不限于多种癌症,包括但不限于乳腺癌、肺癌、小细胞肺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、肾癌和结肠癌。

[0741] 在一个方面,本公开特征为包括将本文公开的抗体或组合物(例如,细胞组合物、抗体-药物缀合物或抗体-放射性同位素缀合物)施用于需要的受试者(例如,具有或或鉴定或诊断为具有以CDCP1的表达(或过表达)为特征的癌症,或以癌细胞表面上CDCP1的存在为

特征的癌症的受试者(例如,使用本文所述的任何方法鉴定的受试者),例如,乳腺癌(例如,三阴乳腺癌)、类癌、宫颈癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、结肠直肠癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、膀胱癌、尿道癌或血液恶性肿瘤)的方法。在一些实施方式中,受试者被鉴定为表达CDCP1的受试者(例如,使用本文所述的任何方法)或具有升高水平的CDCP1蛋白(例如,与参考水平相比,例如,由健康受试者产生的CDCP1蛋白的水平、通过非癌性(例如,原代)细胞产生的CDCP1蛋白水平或CDCP1蛋白的阈值水平,其中高于该值的CDCP1蛋白的测定水平表明应向受试者施用本文所述的抗体、本文所述的抗体-药物缀合物和/或其他疗法)的方法。在一些实施方案中,本文公开的组合物和方法可用于治疗具有癌症风险的患者。

[0742] 在一些实施方式中,受试者患有特征在于癌细胞表面上存在CDCP1的癌症。在某些情况下,CDCP1蛋白从细胞质转移到细胞表面,或转移到细胞表面CDCP1筏。因此,癌细胞中CDCP1的量可以与正常细胞中CDCP1的量相似。在一些情况下,表达CDCP1的肿瘤细胞增殖,因此肿瘤组织中CDCP1的量相对于正常组织中CDCP1的量更高。

[0743] 在又一方面中,本公开特征为抑制或减少细胞(例如,表达(例如,过表达)CDCP1的细胞,或以细胞表面存在CDCP1为特征的细胞)增殖的方法,其包括使细胞接触本文公开的抗体、抗体-药物缀合物、核酸、组合物或细胞。在另一方面,本公开特征为抑制或减少癌细胞(例如,过表达CDCP1的癌细胞,或以细胞表面上具有CDCP1为特征的癌细胞)增殖的方法,其包括使癌细胞与本文公开的抗体、抗体-药物缀合物、核酸、组合物或细胞接触。可以使用本文描述的任何方法将细胞鉴定为过表达CDCP1蛋白。在一些实施方案中,还可以使用本文所述的任何方法将细胞鉴定为在细胞表面上具有CDCP1。在一些实施方式中,抗体诱导的细胞死亡是补体依赖性细胞毒性和/或细胞依赖性细胞毒性。在一些实施方式中,抗体与治疗剂(例如,细胞毒性剂)缀合,并且细胞死亡通过抗体内吞到癌细胞中诱导,这随之引发癌细胞的死亡。在一些实施方式中,所述方法包括向受试者(例如,需要的受试者)施用有效量的本文公开的抗体、核酸、组合物或细胞,从而选择性地诱导细胞死亡的步骤。

[0744] 可使用本文公开的组合物和方法治疗的癌症的其他实例包括但不限于癌瘤、淋巴瘤、胚细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴恶性肿瘤。此类癌症的更具体的实例包括但不限于乳腺癌(管腔A、TNBC、导管)、前列腺癌、鳞状细胞瘤、鳞状细胞癌(例如,鳞状细胞肺癌或鳞状细胞头颈癌)、神经内分泌肿瘤、尿路上皮癌、外阴癌、间皮瘤、肝癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、皮肤或眼内恶性黑色素瘤、肾癌、子宫癌、卵巢癌、结肠直肠癌、结肠癌、直肠癌、肛门癌、胃癌、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、癌外阴、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、儿童实体瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊髓轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西肉瘤、表皮样癌、环境诱发的癌症包括石棉诱发的癌症、血液系统恶性肿瘤包括多发性骨髓瘤、B细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤/原发性纵隔B细胞淋巴瘤、非-霍奇金淋巴瘤、急性髓性淋巴瘤、慢性髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、免疫母细胞性淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病、蕈样真菌病、间变性大细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤和前体T淋巴母细胞淋巴瘤以及所述癌症的任何组合。PVNS、急性髓性白血病、肾上腺皮

质癌、阶梯尿路上皮癌、宫颈鳞状细胞癌、宫颈腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、多形性胶质母细胞瘤、慢性淋巴细胞白血病、脑低级神经胶质瘤、头颈部鳞状细胞癌、肝细胞癌、肺腺癌、大鳞状细胞癌、皮肤黑色素瘤、卵巢浆液性囊腺癌、胃癌、软组织肉瘤、睾丸生殖细胞癌、胸腺瘤、甲状腺癌、子宫体内膜癌、子宫癌肉瘤、肾透明细胞癌和肾乳头细胞癌。本发明还适用于治疗转移性癌症。

[0745] 在一个实施方案中,本文公开的抗体和ADC用于治疗过表达CDCP1或CDCP1阳性的实体肿瘤,例如,抑制实体肿瘤的生长或减小其大小。在另一实施方案中,本文公开的抗体和ADC用于治疗乳腺癌、肺癌、小细胞肺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、肾癌和结肠癌。本文所述的疾病和病症可以通过抗-CDCP1抗体或ADC以及包含这种抗-CDCP1抗体或ADC的药物组合物来治疗。

[0746] 在某些实施方案中,将本文公开的抗体和ADC施用于需要的受试者以治疗可能表现出升高的CDCP1水平的晚期癌症。

[0747] 在某些实施方案中,本公开包括抑制或减少患有实体肿瘤的受试者的实体肿瘤生长的方法,所述方法包括向患有实体肿瘤的受试者施用本文所述的抗-CDCP1抗体或ADC,使得实体肿瘤生长受到抑制或减少。在进一步的实施方案中,实体肿瘤是表达CDCP1的实体肿瘤。在某些实施方案中,将本文所述的抗-CDCP1抗体或ADC单独或与另外的药剂组合(例如,放射和/或化疗、免疫检查抑制剂或PARP抑制剂)施用于患有癌症的受试者。

[0748] 在某些实施方案中,本公开包括在患有鉴定为表达CDCP1或表达CDCP1的肿瘤的实体肿瘤的受试者中抑制或减少实体肿瘤生长的方法,所述方法包括向患有实体肿瘤的受试者施用本文所述的抗-CDCP1抗体或ADC,使得实体肿瘤生长受到抑制或降低。用于鉴定CDCP1表达肿瘤的方法是本领域已知的,并且包括FDA批准的测试和验证分析。例如,这些测定可以使用对CDCP1基因和/或cDNA特异性的引物,并导致CDCP1基因/cDNA或其部分的扩增。随后可以使用本领域已知的标准方法,例如通过凝胶电泳确定PCR产物的大小来分析扩增的PCR产物。此类测试可用于鉴定可用本文所述的方法和组合物治疗的肿瘤。

[0749] 在另一方面,本申请特征为在受试者中治疗(例如,治愈、抑制、改善、延迟或预防其发作或者预防再发或复发)或预防CDCP1相关病症的方法。该方法包括:以足以治疗或预防CDCP1相关病症的量向受试者施用CDCP1结合剂(特别是拮抗剂),例如,如本文所述的抗-CDCP1抗体或其片段。CDCP1拮抗剂,例如抗-CDCP1抗体或其片段,可以单独或与本文所述的其他治疗方式组合施用于受试者。

[0750] 抗体或ADC或其抗原结合部分可以单独使用或组合使用以治疗这些疾病。应当理解,抗体或其抗原结合部分可以单独使用或与另外的药剂(例如,治疗剂)组合使用,这些另外的药剂由技术人员选择用于其预期目的。例如,另外的药剂可以是本领域公认可用于治疗由抗体治疗的疾病或病症的治疗剂。另外的药剂也可以是赋予治疗组合物有益属性的试剂,例如影响组合物粘度的试剂。

[0751] 还应该理解,包括在本公开中的组合是可用于其预期目的的那些组合。下面列出的药剂是出于说明目的而不旨在是限制性的。作为本公开的的部分的组合可以是本公开的抗体和至少一种选自以下列表的另外的药剂。如果组合使得形成的组合物可以执行其预期的功能,则该组合还可以包括一种以上的另外的药剂,例如,两种或三种另外的试剂。

[0752] 联合疗法可包括一种或多种CDCP1拮抗剂,例如,抗-CDCP1抗体或其片段,其与一

种或多种另外的治疗剂(例如,一种或多种细胞因子和生长因子抑制剂、免疫抑制剂、抗炎剂(例如,全身性抗炎剂)、抗纤维化剂、代谢抑制剂、酶抑制剂和/或细胞毒性或细胞生长抑制剂、有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂、用于基因治疗的载体、烷化剂、抗血管生成剂、抗代谢物、含硼药剂、化疗保护剂、激素、抗激素剂、皮质类固醇、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性核素剂、拓扑异构酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂或放射致敏剂,如本文更多描述的)一起配制和/或共同施用。

[0753] 在特定实施方案中,本文公开的抗-CDCP1抗体与抗癌剂或抗肿瘤剂组合使用。术语“抗癌剂”和“抗肿瘤剂”是指用于治疗恶性肿瘤如癌性生长的药物。在一个实施方案中,本发明的抗-CDCP1抗体或ADC与一种或多种用于治疗癌症的免疫检查点抑制剂(例如,抗体或小分子免疫检查点抑制剂)组合施用。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是程序性死亡配体1(PD-L1,也称为B7-H1、CD274)、程序性死亡1(PD-1)、CTLA-4、PD-L2(B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS(诱导型T细胞共刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO(具有胶原结构的巨噬细胞受体)、PS(磷脂酰丝氨酸)、OX-40、SLAMF7、TIGIT、VISTA或其任何组合的抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是抗-CTLA-4、PD-L1或PD-1抗体疗法,例如但不限于Yervoy®(易普利姆玛; Bristol-Myers Squibb)、Opdivo®(纳武单抗; Bristol-Myers Squibb)、Keytruda®(派姆单抗; Merck)和Tecentriq®(阿特珠单抗; Roche)。

[0754] 在一些实施方案中,本文公开的抗-CDCP1抗体与PI3K-AKT mTOR途径的抑制剂组合使用,例如,雷帕霉素、西罗莫司、依维莫司、地磷莫司、Torin1、Torin2、PP242、KU63794、WYE354、NVP-BEZ235、XL765、GDC-0491、GDC-0980、GSK2126458、AZD8055、OSI-027、CH5132799、PF-05212384或ZSTK474。还参见W02012/05448; US 8,394,818; McCubrey等, 2012, Oncotarget, 3:1068-1111。

[0755] 在一个实施方案中,本文公开的抗-CDCP1抗体、双特异性抗体或ADC与PARP(聚ADP核糖聚合酶)抑制剂组合施用。PARP抑制剂是本领域普通技术人员所熟知的,且包括但不限于Niraparib、Olaparib、Rucaparib、Iniparib、Talazoparib、Veliparib、CEP 9722、E7016、BGB-290和3-氨基苯甲胺。

[0756] 药物治疗可以单独使用,或与其他治疗如手术或放疗联合使用。根据所涉及器官的性质,可以在癌症治疗中使用几类药物。例如,乳腺癌通常由雌激素刺激,并且可以用使性激素失活的药物治疗。类似地,前列腺癌可以用灭活雄激素(雄性性激素)的药物治疗。

[0757] 在特定实施方案中,抗-CDCP1抗体或ADC可以单独施用或与另一种抗癌剂一起施用,所述抗癌剂与抗体结合或协同以治疗与CDCP1活性相关的疾病。这种抗癌剂包括,例如,本领域熟知的药剂(例如,细胞毒素、化疗剂、小分子和辐射)。抗癌剂的实例包括但不限于Panorex(Glaxo-Wellcome)、Rituxan(IDEC/Genentech/Hoffman la Roche)、Mylotarg(Wyeth)、Campath(Millennium)、Zevalin(IDEC和Schering AG)、Bexxar(Corixa/GSK)、Erbix (Imclone/BMS)、Avastin(Genentech)和Herceptin(Genentech/Hoffman la Roche)。其他抗癌剂包括但不限于美国专利号7,598,028和国际公开号W02008/100624中公开的那些,其内容通过引用结合到本文中。一种或多种抗癌剂可以在施用抗体或其抗原结

合部分的同时或之前或之后施用。

[0758] 在本发明的具体实施方案中,本文所述的抗-CDCP1抗体或ADC可用于与NAMPT抑制剂的组合疗法中(参见US2013/0303509;AbbVie, Inc.中的抑制剂的实例,通过引用并入本文)以治疗需要的受试者。NAMPT(也称为前B细胞集落增强因子(PBEF)和内脂素)是催化烟酰胺的磷酸核糖基化的酶,并且是救援NAD的两种途径之一中的限速酶。在一个实施方案中,本文所述的抗-CDCP1抗体和ADC与NAMPT抑制剂组合施用用于治疗受试者的癌症。

[0759] 在具体的实施方案中,本文所述的抗-CDCP1抗体或ADC可以与SN-38一起用于联合疗法中,SN-38是拓扑异构酶抑制剂伊立替康的活性代谢产物。

[0760] 药物组合物可包括“治疗有效量”或“预防有效量”的抗体或抗体部分。“治疗有效量”是指在必要的剂量和时间内有效实现所需治疗结果的量。治疗有效量的抗体或抗体部分可以由本领域技术人员确定,并且可以根据诸如疾病状态、个体的年龄、性别和体重以及抗体或抗体部分在个体中引起期望的反應的能力等因素而变化。治疗有效量也是治疗有益效果超过抗体或抗体部分的任何毒性或有害作用的量。“预防有效量”是指在必要的剂量和时间内有效实现所需预防结果的量。通常,由于在疾病之前或疾病的早期阶段在受试者中使用预防剂量,预防有效量将小于治疗有效量。

[0761] 可以调整剂量方案以提供最佳的所需反应(例如,治疗或预防反应)。例如,可以施用单次浓注,可以随时间施用几个分开的剂量,或者可以根据治疗情况的紧急程度按比例减少或增加剂量。以单位剂量形式配制肠胃外组合物以利于施用和剂量均匀是特别有利的。本文所用的单位剂量形式是指适合作为用于待治疗的哺乳动物受试者的单一剂量的物理上离散的单位;每个单元含有预定量的活性化合物,其经计算以与所需药物载体相关联而产生所需治疗效果。单位剂量形式的规格由(a)活性化合物的独特特征和要实现的特定治疗或预防效果和(b)配制这种活性化合物用于处理个体敏感性的技术中固有的局限性决定并且直接取决于该方面。

[0762] 治疗或预防有效量的ADC、抗体或抗体部分的示例性的非限制性范围是0.1-20mg/kg,更优选1-10mg/kg。应注意,剂量值可随待缓解的病症的类型和严重程度而变化。应进一步理解,对于任何特定受试者,特定剂量方案应根据个体需要和施用或监督组合物施用的人的专业判断随时间调整,并且本文所述的剂量范围仅是示例性的,且不在限制所要求保护的组合物的范围或实践。

[0763] 在另一方面,本申请提供了一种用于检测体外样品(例如,生物样品,例如血清、血浆、组织、活组织检查)中CDCP1的存在的方法。所述方法可用于诊断疾病,例如癌症。该方法包括:(i)使样品或对照样品与本文所述的抗-CDCP1抗体或其片段接触;(ii)检测抗-CDCP1抗体或其片段与样品或对照样品之间复合物的形成,其中样品中复合物形成相对于对照样品的统计学显著变化指示样品中存在CDCP1。

[0764] 鉴于它们结合人CDCP1的能力,抗人CDCP1抗体或其部分(及其ADC)可使用常规免疫测定如酶联免疫吸附测定(ELISA)、放射免疫测定(RIA)或组织免疫组织化学用于检测人CDCP1(例如,在生物样品如血清或血浆中)。在一个方面,本公开提供一种检测生物样品中人CDCP1的方法,包括使生物样品与抗体或抗体部分接触,并检测与人CDCP1结合的抗体(或抗体部分)或未结合的抗体(或抗体部分),从而检测生物样品中的人CDCP1。抗体用可检测物质直接或间接标记以便于检测结合或未结合的抗体。合适的可检测物质包括各种酶、辅

基、荧光材料、发光材料和放射性材料。合适的酶的实例包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶；合适的辅基复合物的实例包括链霉抗生物素蛋白/生物素和抗生物素蛋白/生物素；合适的荧光材料的实例包括伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪基胺荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白；发光材料的实例包括鲁米诺；合适的放射性物质的实例包括 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 、 ^{166}Ho 或 ^{153}Sm 。

[0765] 替代标记抗体，可以利用用可检测物质标记的rhCDCP1标准物和未标记的抗人CDCP1抗体通过竞争免疫测定法在生物体液中测定人CDCP1。在该测定中，将生物样品、标记的rhCDCP1标准物和抗人CDCP1抗体组合，并测定与未标记的抗体结合的标记的rhCDCP1标准品的量。生物样品中人CDCP1的量与结合抗-CDCP1抗体的标记的rhCDCP1标准物的量成反比。类似地，人CDCP1也可以利用用可检测物质标记的rhCDCP1标准物和未标记的抗人CDCP1抗体通过竞争免疫测定法在生物体液中进行测定。

[0766] 在又一方面中，该申请提供了一种用于检测体内CDCP1的存在的方法（例如，在受试者体内成像）。所述方法可用于诊断病症，例如CDCP1相关病症。该方法包括：(i) 在允许抗体或片段与CDCP1结合的条件下，对受试者或对照受试者施用如本文所述的抗-CDCP1抗体或其片段；(ii) 检测抗体或片段与CDCP1之间复合物的形成，其中受试者中复合物形成相对于对照受试者的统计学显著变化表明存在CDCP1。

[0767] 诊断和成像

[0768] 本公开的抗体还可以用于各种诊断和成像方法。例如，本公开的抗体可用于任何已知的测定方法，例如竞争性结合测定、直接和间接夹心测定和免疫沉淀测定（参见，例如，Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp.147-158 (CRC Press, Inc., 1987)。对于在这些方法中的用途，例如，用于体外测定，抗体可以用荧光团如异硫氰酸荧光素 (FITC) 或藻红蛋白或用酶底物如辣根过氧化物酶的底物可检测地标记以利于检测。

[0769] 如本文所讨论的，本公开的抗体也可用于体内诊断分析和体内成像。在一些实施方式中，抗体用放射性核素（如 ^3H 、 ^{111}In 、 ^{14}C 、 ^{32}P 或 ^{123}I ）标记，使得可以使用免疫闪烁成像对目标细胞或组织进行定位和/或成像。将标记与抗体缀合的方法是本领域已知的。在本公开的其他实施方式中，标记所公开的抗体不需要，并且可以使用与该抗体结合的标记抗体检测其存在。

[0770] 例如，本公开提供检测样品（例如，含有哺乳动物细胞的样品，例如，活组织检查样品）中CDCP1蛋白的方法，其包括使样品与本文公开的抗体接触并检测抗体与样品中任何CDCP1蛋白的结合。一些实施方式还包括在获取样品的受试者的临床记录中记录CDCP1蛋白的检测或未检测（例如，CDCP1蛋白的存在、检测、非检测和/或水平）。

[0771] 在一些实施方式中，临床记录存储在计算机可读介质上，例如，磁盘、磁带或计算机存储器。一些实施方式还包括将本文所述的任何一种抗体施用于被鉴定为他或她的样品中具有可检测的CDCP1蛋白或CDCP1蛋白水平升高（例如，与参考水平相比，例如，由非癌细胞产生的CDCP1蛋白水平）的受试者。一些实施方式还包括对被鉴定为具有可检测的CDCP1蛋白或CDCP1蛋白水平升高的受试者进一步测试癌症的存在（例如，用于进一步测试本文所述癌症存在的任何方法）。本文描述了参考值的附加实例。

[0772] 还提供了对受试者（例如，需要的受试者，例如，被鉴定为正在发生癌症或有此风险的受试者、怀疑患有癌症的受试者或者已被诊断或确定患有癌症的受试者）中的一种或

多种癌细胞(例如,过表达CDCP1的癌细胞或以细胞表面上具有CDCP1为特征的癌细胞,例如,乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、类癌、宫颈癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、结肠直肠癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、膀胱癌、尿道癌或血液系统恶性肿瘤细胞)进行成像的方法,其包括向受试者施用与可检测标记(例如,本文所述的可检测标记的任何实例)缀合的抗体,并通过检测受试者中的所述可检测标记来对癌细胞的存在成像。在一些实施方式中,可检测标记是荧光团、金属卟啉、顺磁金属、超顺磁金属、磁性颗粒(例如,直径10-20nm)、氮氧化物稳定自由基或铁链霉素(ferrioxamine)甲烷磺酸盐,或金属,例如,金。

[0773] 检测和诊断方法可以在任何生物样品(例如,含有哺乳动物细胞的样品)上进行,例如,来自患有癌症或怀疑患有癌症的个体的样品。生物样品可以是例如活组织检查(例如针穿刺活检)、组织切片或体液(例如,肺管饲、尿液、唾液、血液、泪液、精液或乳汁)。

[0774] 抗体还可以按照本领域熟知的技术用作病理学中的染色试剂。

[0775] 抗体对样品的特异性结合的这种检测(例如,抗体:样品复合物的检测)可以通过任何已知方法进行,包括但不限于蛋白质印迹分析、免疫组织化学(IHC)分析、免疫荧光(IF)分析、流式细胞术分析、FACS分析、ELISA和免疫沉淀。通常参见Immunological Methods, Vols. I and II (Lefkovits and Pernis, eds., Academic Press, NY, 1979和1981, 在此引入作为参考。

[0776] 可根据标准技术制备上述生物样品的细胞提取物(粗制或部分(或完全)纯化的),并用于本公开的方法中。或者,包含全细胞(例如,循环肿瘤细胞(CTC))的生物样品可用于测定形式中,如免疫组织化学(IHC)、流式细胞术(FC)和免疫荧光(IF)。

[0777] V. 药物组合物

[0778] 本发明还提供了药物组合物,其包含抗体或其抗原结合部分或者ADC和药学上可接受的载体。包含抗体或ADC的药物组合物用于诊断、检测或监测病症,预防、治疗、控制或改善病症或其一种或多种症状,和/或用于研究中,但不限于此。在具体实施方案中,组合物包含一种或多种抗体。在另一实施方案中,药物组合物包含一种或多种抗体或ADC和除抗体或ADC之外的一种或多种预防或治疗剂,用于治疗其中CDCP1活性有害的病症。优选地,已知预防或治疗剂可用于或者已经或目前用于预防、治疗、控制或改善病症或其一种或多种症状。根据这些实施方案,组合物可进一步包含载体、稀释剂或赋形剂。

[0779] 抗体和抗体部分或ADC可以掺入适合施用于受试者的药物组合物中。通常,药物组合物包含抗体或抗体部分和药学上可接受的载体。如本文所用,“药学上可接受的载体”包括生理上相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。药学上可接受的载体的实例包括水、盐水、磷酸盐缓冲盐水、右旋糖、甘油、乙醇等中的一种或多种,以及它们的组合。在许多情况下,优选在组合物中包含等渗剂(例如糖)、多元醇如甘露醇、山梨糖醇或氯化钠。药学上可接受的载体可以进一步包含少量辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、防腐剂或缓冲剂,其增强抗体或抗体部分或ADC的保质期或有效性。

[0780] 各种递送系统是已知的并且可用于施用一种或多种抗体或ADC或一种或多种抗体与用于预防、控制、治疗或改善病症或其一种或多种症状的预防剂或治疗剂的组合,例如,包封在脂质体中、微粒、微胶囊、能够表达抗体或抗体片段的重组细胞、受体介导的内吞作用(参见,例如,Wu和Wu, J. Biol. Chem. 262: 4429-4432 (1987))、核酸作为逆转录病毒或其他

载体的部分的构建,等等。施用预防或治疗剂的方法包括但不限于肠胃外施用(例如,皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内和皮下)、硬膜外施用、肿瘤内施用和粘膜盘旋(例如,鼻内和口腔途径)。此外,可以使用肺部施用,例如,通过使用吸入器或喷雾器以及具有雾化剂的制剂。参见,例如,美国专利号6,019,968、5,985,320、5,985,309、5,934,272、5,874,064、5,855,913、5,290,540和4,880,078;和PCT公开号W0 92/19244、W0 97/32572、W0 97/44013、W0 98/31346和W0 99/66903,它们各自通过引用整体并入本文。在一个实施方案中,使用Alkermes **AIR**®肺部药物递送技术(Alkermes, Inc., Cambridge, MA)施用抗体、组合疗法或组合物。在一个具体实施方案中,预防或治疗剂肌肉内、静脉内、肿瘤内、口服、鼻内、肺部或皮下施用。预防或治疗剂可以通过任何方便的途径施用,例如通过输注或浓注、通过上皮或粘膜皮肤内层(例如,口腔粘膜、直肠和肠粘膜等)吸收,并且可以与其他生物活性剂一起施用。施用可以是系统的或局部的。

[0781] 在具体实施方案中,可能需要将预防或治疗剂局部施用于需要治疗的区域;这可以通过例如但不限于局部输注、通过注射或通过植入物来实现,所述植入物是多孔或无孔材料,包括膜和基质,如,sialastic膜、聚合物、纤维基质(例如,**Tissuel**®)或胶原蛋白基质。在一个实施方案中,将有效量的一种或多种抗体拮抗剂局部施用于受试者的受影响区域以预防、治疗、控制和/或改善病症或其症状。在另一实施方案中,将有效量的一种或多种抗体局部与抗体之外的有效量的一种或多种疗法(例如,一种或多种预防剂或治疗剂)结合施用于受试者的受影响区域以预防、治疗、控制和/或改善病症或其一种或多种症状。

[0782] 药物组合物配制为与其预期的施用途径相容。施用途径的实例包括但不限于肠胃外(例如,静脉内、皮内、皮下)、口腔、鼻内(例如,吸入)、透皮(例如,局部)、经粘膜和直肠施用。在一个具体实施方案中,组合物按照常规方法配制成适合于对人类进行静脉内、皮下、肌肉内、口服、鼻内或局部施用的药物组合物。通常,用于静脉内施用的组合物是无菌等渗水性缓冲液中的溶液。必要时,组合物还可包含增溶剂和局部麻醉剂如利多卡因以缓解注射部位的疼痛。

[0783] 如果本公开的方法包括口服施用,则组合物可以以片剂、胶囊、扁囊剂、凝胶帽、溶液、悬浮液等形式口服配制。片剂或胶囊可以通过常规方法用药学上可接受的赋形剂如粘合剂(例如,预胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如,乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石粉或二氧化硅);崩解剂(例如,马铃薯淀粉或羟基乙酸淀粉钠);或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠)制备。片剂可以通过本领域熟知的方法包衣。用于口服施用的液体制剂可以采取但不限于溶液、糖浆或悬浮液的形式,或者它们可以作为干燥产品存在用于在使用前用水或其他合适的溶媒构建。这些液体制剂可以通过常规方法用药学上可接受的添加剂如悬浮剂(例如山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂肪);乳化剂(例如,卵磷脂或阿拉伯胶);非水性溶媒(例如,杏仁油、油性酯、乙醇或分馏植物油);和防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)制备。制剂也可以适当地含有缓冲盐、调味剂、着色剂和甜味剂。口服施用的制剂可以适当地配制用于预防或治疗剂的缓释、控释或持续释放。

[0784] 该方法可包括施用配制用于通过注射(例如,通过推注或连续输注)进行肠胃外施用的组合物。用于注射的制剂可以以具有添加的防腐剂的单位剂型(例如,在安瓿中或在多剂量容器中)提供。组合物可以采取诸如油性或水性溶媒中的悬浮液、溶液或乳液的形式,

并且可以含有配制剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者,活性成分可以是粉末形式,用于在使用前用合适的溶媒(例如无菌无热原水)构建。

[0785] 通常,组合物的成分单独或以单位剂量形式混合在一起在标明活性剂的量的密封容器如安瓿或小药囊中提供,例如,作为干燥的冻干粉末或无水浓缩物。在施用方式为输注的情况下,组合物可以用含有无菌药用级水或盐水的输液瓶分配。在施用方式是通过注射的情况下,可以提供一安瓿的无菌注射用水或盐水以便可以在施用前混合各成分。

[0786] 特别地,本公开还提供了一种或多种预防或治疗剂,或药物组合物包装在标明药剂的量的密封容器中,例如安瓿或小药囊。在一个实施方案中,将一种或多种预防或治疗剂或药物组合物作为干燥的灭菌冻干粉末或无水浓缩物提供在密封容器中并且可以重构(例如,用水或盐水)对于施用于受试者适当的浓度。抗体和抗体部分或ADC可以通过本领域已知的多种方法施用,虽然对于许多治疗应用,优选的施用途径/方式是皮下注射,静脉内注射或输注。如本领域技术人员所理解的,施用途径和/或方式将根据所需结果而变化。在某些实施方案中,活性化合物可以用载体制备,其保护化合物免于快速释放,例如控释制剂,包括植入物、透皮贴剂和微囊化递送系统。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物,例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的许多方法是授予专利的或本领域技术人员通常已知的。参见,例如,Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems,J.R.Robinson,ed.,Marcel Dekker,Inc.,New York,1978。

[0787] 对于本领域技术人员来说清楚的是,本文描述的本发明方法的其他合适的修改和改编是显而易见的,并且可以使用合适的等同物来进行而不脱离本发明或本文公开的实施方案的范围。现在已经详细描述了本发明,通过参考以下实施例将更清楚地理解本发明,这些实施例仅用于说明的目的而不是限制性的。

[0788] 实施例

[0789] 提供以下实施例以举例说明本发明,但不限制本发明。

[0790] 实施例1.单克隆抗体的制备

[0791] 通过用表达全长CDCP1的兔脾细胞免疫兔子或用CDCP1的重组细胞外结构域免疫经工程化具有产生完全人免疫球蛋白的能力的小鼠来获得单克隆抗体。另外,抗体41A10被部分人源化以产生抗体ATF3。表2中公开了41A10抗体的序列。

[0792] 表2

[0793]

Ab	同种型	VH DNA	VH	VL DNA	VL
41A10	兔 IgG	CAGGAGCAGCTGG AGGAGTCCGGGGG AGACCTGGTCAAG CCTGGGGCATCCCT GACACTCACCTGC AAGTCCTCTGGAAT CGACTTCAGCAGT GCCTATTACATGTG CTGGGTCCGCCAG GCTCCCGGGAAGG GGCTGGAGTGGAT CGCATGCATTTATA CTGGTAGCACTTAC TACGCGAACTGGG CGAAAGGCCGATT CACCATCTCCAAA ACCTCGTCGACCAC GGTGACTCTGCAA ATGACCAGTCTGA CAGCCGCGGACAC GGCCACTTATTTT GTGCCAGAGATCC TATTGGTTATATGT TTGACTTGTGGGGC CCAGGCACCCTACT CACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 402)	QEQLSESGG DLVKPGASL TLTCKSSGID FSSAYYMC WVRQAPGK GLEWIACIY TGSTYYAN WAKGRFTIS KTSSTTVTL QMTSLTAA DTATYFCAR DPIGYMFDL WPGTLLTV SS (SEQ ID NO: 403)	GCATTTCGAGTTG ACCCAGACTCCA GCCTCCGTGGAG GCAGATGTGGGA GGCACAGTCACC ATCAAGTGCCAG GCCAGTCAGAAC ATTTACAGCAAT TTAGCCTGGTATC AACAGAAACCAG GGCAGCCTCCCA AGCTCCTGATCT ATGGTGCATCCA CTCTGGCATCTG GGGTCTCATCGC GGTCAGAGGCA GTGGATCTGGGA CAGAGTTCACCTC TCACCATCAGCG ACCTGGAGTGTG CCGATGCTGCCA CTTACTACTGTCA GGGCGGTGATGA TGATAGTTATGCT TTCGGCGGAGGG ACCGAGGTGGTG GTCAAAG (SEQ ID NO: 404)	AFELTQTPA SVEADVGGT VTIKQASQ NIYSNLAWY LLIYGASTL ASGVSSRFR GSGSGTEFT LTISDLECA DAATYYCQ GGDDDSYA FGGGTEVVV K (SEQ ID NO: 405)

[0794] 实施例2.抗CDCP1细胞外结构域的抗体的产生

[0795] 进行实验以产生针对CDCP1细胞外结构域的完全人抗体。在实施例中使用以下方法。

[0796] 重组CDCP1克隆

[0797] 人CDCP1 cDNA购自Origene (RC220633, Rockville, MD) 并命名为BBP374。将编码的蛋白质与GenBank CDCP1_HUMAN序列比对,发现在两个位置上不同:Q525R和D709G。

[0798] 人、食蟹猴、大鼠和小鼠的胞外域通过PCR(人)或合成基因(猴、大鼠、小鼠)克隆。合成基因基于GenBank序列(表3)。将所有DNA序列克隆到具有非天然信号肽和用于纯化的C-末端组氨酸标签的合适的CMV基表达载体中。

[0799] 表3.CDCP1蛋白序列的来源

[0800]

物种	GenBank蛋白质参考
人	CDCP1_HUMAN
食蟹猴	XP_005546930
大鼠	NP_001100339
小鼠	CDCP1_MOUSE

[0801] **Origene®** BBP374构建体用于在HEK-293细胞表面上表达全长人CDCP1蛋白(M1-E836)。此外,产生一系列人CDCP1构建体以筛选抗体结合特性和表位(参见表4)。

[0802] 表4.CDCP1细胞表面表达载体

	质粒名称	序列特征	评论
[0803]	BBP374	M1-E836 Q525R D709G (+Myc-DDK)	原始 CDCP1
	pMSCV/FLCDCP1	M1-E836 Q525R D709G (+Myc-DDK)	原始 CDCP1
	pMSCV/ClvCDCP1 (N342)	K343-E836 Q525R D709G (+Myc-DDK)	

[0804] 产生一系列CDCP1构建体以从CHO细胞分泌胞外域部分。这些质粒克隆(参见表5)以辅助生物物理评估。

[0805] 表5.CDCP1胞外域表达载体

	质粒名称	物种	序列特征(+8xHis (SEQ ID NO: 406))	评论
[0806]	BBP476	人	F30-T667	全胞外域
	BBP463	人	F30-T667 Q525R	具有 Q525R SNP 的全胞外域
[0807]	BBP477	人	F30-T667 R368GS K369GS Q525R	受损的 R368-K369 切割
	BBP464	人	F30-R368	远端结构域
	BBP465	人	K343-T667 Q525R	近端结构域
	BBP467	人	C221-E544 Q525R	CUB1/CUB2 结构域
	BBP468	食蟹猴	F30-T667	全猴胞外域
	BBP469	大鼠	S30-T667	全大鼠胞外域
	BBP470	小鼠	S30-T663	全小鼠胞外域

[0808] 从杂交瘤克隆VH和VL序列

[0809] 为了测定CDR序列,使用RNeasy®试剂盒(Qiagen,Hilden,Germany)从杂交瘤细胞分离总RNA。使用OneTaq®One-Step RT-PCR试剂盒(New England BioLabs,Ipswich,MA)进行第一和第二链cDNA合成。通过琼脂糖电泳分离PCR产物,并切下片段和通过QIAquick®凝胶提取试剂盒(Qiagen,Hilden,Germany)纯化。通过Golden Gate克隆技术将片段直接克隆到具有BspQI的表达载体(New England BioLabs,Ipswich,MA)中。通过SequeMid®DNA纯化试剂盒(Aline Biosciences,Woburn,MA)将来自每个反应的四个集落放大用于小型规模质粒纯化。

[0810] 功能性重组VH和VL序列的鉴定

[0811] 对于每个杂交瘤,编码重组重链的四个质粒与编码重组轻链的四个质粒配对。将这些质粒对转染到96孔板中的HEK-293细胞中。五天后,通过ELISA筛选来自每个配对的条件培养基的与靶标的结合。

[0812] 从每个杂交瘤中有16个孔的转染细胞。基于ELISA数据,从每个杂交瘤选择(16个中的一个)一个配对。培养含有用于所选配对的质粒的集落,并以maxiprep-规模(Qiagen)纯化质粒DNA。对这些质粒进行DNA序列测定和分析。

[0813] 瞬时表达系统

[0814] 使用ExpiCHO系统 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 的推荐的转染和培养组分在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达CDCP1重组蛋白和抗-CDCP1抗体。转染后14天收获细胞培养物上清液,离心,并在纯化前过滤 (0.22 μ m)。

[0815] 重组his-标记蛋白的纯化

[0816] 将来自CHO细胞培养物的条件培养基澄清,过滤,并加载到具有5mL HisTrapTM FF 柱 (GE Healthcare) 的ÄKTAprime plus系统上。收集级分,通过SDS-PAGE分析,合并,并针对PBS透析。

[0817] 抗体纯化

[0818] 将来自CHO细胞培养物的条件培养基澄清,过滤,并通过加载到具有5mL MabSelect SuRe®柱的ÄKTApure 系统 (GE Healthcare) 上进行纯化。用pH 3.5的100mM甘氨酸洗脱抗体,并用1M Tris-Cl, pH 8.5中和。

[0819] 重组抗体分析

[0820] 浓度:使用蛋白A尖端和人IgG1抗体作为标准曲线在ForteBioOctet上测定重组抗体的浓度。

[0821] 通过SDS-PAGE的纯度测试:通过还原和未还原样品的十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 进行纯度测试。将样品 (10 μ g) 与上样缓冲液 (+/- β -巯基乙醇) 混合,加热,并在4-20%凝胶 (Invitrogen) 上电泳。条带通过Coomassie InstantBlue® (Expedeon) 染色显现。

[0822] 通过内毒素的纯度测试:使用Endosafe-PTS® 系统 (Charles River Laboratories) 通过鲎变形细胞裂解物 (LAL) 动态浊度法测量内毒素浓度。

[0823] 通过HPLC-SEC的纯度测试:使用TSKgel UltraSW® 聚集物保护柱和HPLC柱 (Tosoh Bioscience) 在1260Infinity系统 (Agilent) 上对样品进行聚集或其他形式的抗体的筛选。通过280nm处的吸光度检测样品和标准品。与标准曲线的比较提供了样品组分的摩尔质量。

[0824] 亲和力:在Octet Red (Pall, ForteBio) 仪器上测定抗体对各种重组CDCP1分子的亲和力。将试剂加载到96孔板中后,将具有蛋白A偶联的生物传感器的Octet Red编程如下:基线#1 30秒;120秒以固定抗体;基线#2 30秒;将抗体与重组CDCP1结合300秒;和重组CDCP1从抗体解离300-600秒。

[0825] 表位位元测定:在具有蛋白A偶联的生物传感器的Octet Red (Pall, ForteBio) 仪器上使用实时干涉测定法测定不同抗体之间的结合竞争。为了评估两种抗体是否竞争结合重组CDCP1蛋白,如下进行分析。首先将蛋白A生物传感器浸没在含有20 μ g/mL单个单克隆抗体的孔中10分钟。在捕获步骤之后,将生物传感器短暂 (30秒) 浸入缓冲液中,然后通过将它们浸没在含有200 μ g/mL无关单克隆抗体的孔中5分钟使生物传感器上的任何未占据位点饱和。然后将Octet生物传感器短暂 (30秒) 浸入缓冲液中,然后浸入含有重组CDCP1的孔中5分钟。将生物传感器短暂 (30秒) 浸入缓冲液中,然后浸入含有第二重组抗体的孔中5分钟。

[0826] 对于其中第二抗体与第一抗体相同的对照情况,信号没有增加,因为没有与重组靶标的额外结合。

[0827] 对于其中使用缓冲液代替第一抗体的对照情况,没有重组靶标结合生物传感器上的非淬灭抗体,并且没有第二抗体结合生物传感器。对于其中用第二抗体观察到信号增强的情况,确定两种抗体不竞争。对于其中用第二抗体未观察到信号增强的情况,确定两种抗体竞争结合。

[0828] 基于免疫荧光 (IF) 的高含量筛选 (HCS)

[0829] 高含量免疫荧光用于鉴定含有优先结合CDCP1的免疫球蛋白的孔。简而言之,在测定前24小时接种的HCT116细胞 (CDCP1+) 和MCF7细胞 (CDCP1-) 在37℃下与在DMEM+10%胎牛血清 (FBS) 中2倍稀释的杂交瘤上清液孵育45分钟。孵育后,将细胞在4%甲醛中固定,用PBS洗涤,用0.3%Triton-X-100渗透,并用抗-人Alexa 488二抗在室温下标记1小时。用PBS洗涤除去未结合的二抗,并用DNA染料 (碘化丙啶和Hoechst 33342) 染色细胞。

[0830] 潜在的命中最初通过使用TTP Labtech Acumen eX3® (TTP Labtech, Cambridge, MA) 的低分辨率、高通量筛选鉴定,从而定量阳性和阴性细胞系上每个样品的荧光差异。随后验证那些命中,并使用Thermo ArrayScan VTi® (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) 表征每个样品的亚细胞定位,以获得两种细胞系的高分辨率图像。

[0831] 在293T细胞或过表达全长 (FL) CDCP1和切割的CDCP1的293T细胞上再次分析含有优先结合CDCP1的免疫球蛋白的孔以确认CDCP1特异性并确定表位定位。

[0832] CDCP1抗体的表位定位的确定

[0833] 使用质谱技术鉴定CDCP1 ECD中的两个蛋白水解切割位点 (R368和N342)。用表达全长 (FL) CDCP1和切割的 (C1v) CDCP1 (AA343-836) 的DNA构建体稳定转染的293T细胞在细胞表面上表达这些蛋白质。如图1B所示,Ab1仅与FL-CDCP1结合,因此其表位可能位于远端区域 (AA30-342) 中。Ab2与293T/FL-CDCP1和293T/C1v-CDCP1结合,因此其表位可能位于近端区域 (AA343-667) 中。可以结合293T/FL-CDCP1和293T/C1v-CDCP1 (AA343-836) 两者的抗体具有位于CDCP1 ECD近端区域 (AA343-667) 中的表位。相反,可以仅结合293T/FL-CDCP1的抗体具有位于CDCP1 ECD远端区域 (AA30-342) 的表位 (图1A-1C)。

[0834] 结果

[0835] 通过标准杂交瘤程序产生针对CDCP1细胞外结构域 (ECD) 的完全人抗体。简而言之,用重组全长CDCP1 ECD或切割形式的ECD免疫小鼠。将脾细胞与小鼠骨髓瘤细胞系X63-Ag8.653融合。通过基于免疫荧光 (IF) 的高含量筛选 (HCS) 在内源表达CDCP1的HCT116细胞和不表达CDCP1的MCF7细胞上鉴定产生针对CDCP1 ECD的抗体的克隆。然后通过IF-HCS在过表达全长 (FL) CDCP1和切割的CDCP1 (N342) 的293T细胞上测定CDCP1特异性以及ECD结合区。将得到的CDCP1特异性克隆杂交瘤在冷冻培养基中冷冻保存并在液氮中储存。

[0836] 选择40个杂交瘤命中并成功转化为针对CDCP1的重组人IgG1抗体,包括21个结合远端区域 (AA30-342) 的Ab和17个结合近端区域 (AA343-667) 的Ab。这些抗体的生物学表征包括靶标内化/降解能力和matripase介导的R368切割阻断。这些抗体的生物物理表征包括:针对人和食蟹猴CDCP1的交叉反应性、表位竞争分级、聚集、降解、粘滞性和序列倾向性 (sequence liability)。

[0837] 选择18种重组单克隆人抗体用于表位位元测定、针对人和食蟹猴CDCP1的动力学分析 (图15)。这些抗体的特性总结在图16和图17中,且这些抗体的序列示于图18、图19和图

20中。

[0838] 图16和图17显示抗体对CDCP1的亲合力。亲合力通过解离常数(K_d)测量。 K_d 是解离速率的速率常数(k_{off})除以结合速率的速率常数(k_{on})的比率。 K_d 值越低,抗体对靶分子的亲合力越高。图16显示了对于食蟹猴CDCP1的 K_d 和对鼠CDCP1的亲合力。图17显示了对于人CDCP1的 K_d 、对于食蟹猴CDCP1的 K_d 和对鼠CDCP1的亲合力。图18显示了40种抗-CDCP1抗体的重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)的氨基酸序列。图19显示了这些抗体的重链可变区和轻链可变区的核苷酸序列。图20显示40种抗-CDCP1抗体的重链可变区中的互补决定区和轻链可变区中的互补决定区的氨基酸序列。

[0839] 实施例3.CDCP1在多种实体肿瘤中高度表达和磷酸化

[0840] 进行实验以确定多种实体肿瘤中的CDCP1表达和磷酸化。在该实施例中使用以下方法。

[0841] 通过PhosphoScan™的磷酸-酪氨酸肽分型

[0842] 手术中获取组织样本并在液氮中快速冷冻。通过匀浆、胰蛋白酶消化和Sep-pak® C18柱纯化从0.2-0.5克切除的冷冻卵巢组织制备平均15毫克的肽。该方法描述于例如Rush,John等“Immunoaffinity profiling of tyrosine phosphorylation in cancer cells,”Nature Biotechnology,23.1(2005):94-101;和Gu,Ting-Lei等“Survey of tyrosine kinase signaling reveals ROS kinase fusions in human cholangiocarcinoma,”PloS one 6.1(2011):e15640。

[0843] 含磷酸酪氨酸(pY)的肽通过用抗磷酸酪氨酸的单克隆抗体(pY100)的免疫沉淀分离,在反相微尖端上浓缩,并通过液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)分析。简而言之,样品使用LTQ-Orbitrap™质谱仪收集,使用前十的方法,动态排除重复计数为1,重复持续时间为30秒。分别在质谱仪的Orbitrap和LTQ组分中收集MS和MS/MS谱。SORCERER-SEQUEST™(v4.0.3(c) 2008,Sage-N Research,Inc.,Milpitas,CA)检索针对2009年1月6日(含有37,742种蛋白质)或2010年3月1日(含有36,500种蛋白质)下载的NCBI人类RefPept数据库进行,允许丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸磷酸化(STY+80)和蛋氨酸氧化(M+16)作为差异修饰。

[0844] 聚类 and 排序分析

[0845] 为了评估肿瘤组织中蛋白质的潜在异常酪氨酸磷酸化,将每个蛋白质的谱计数相加并针对经受pY免疫沉淀的肽的量(15mg)标准化。通过减去正常组织中的平均谱计数来计算每个肿瘤样品中升高的谱计数。使用Pearson相关距离度量和平均连接(MultiExperiment Viewer version 4.4),将在肿瘤样品中观察到的升高的pY谱计数蛋白(代表升高的酪氨酸磷酸化)用作层次聚类的基础。基于相应肿瘤中升高的谱计数的平均值对肿瘤中具有升高的磷酸化的蛋白质进行排序。GenePattern 3.0软件包(Broad Institute of MIT and Harvard,Cambridge,MA)用于比较标记选择分析。

[0846] 结果

[0847] 使用无偏和全局磷酸蛋白质组学方法,PhosphoScan®程序,CDCP1发现在乳腺癌、结肠癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌和肾癌中与正常组织相比差异表达。另外,在乳腺癌、结肠癌、肺癌和卵巢癌中检测到差异CDCP1酪氨酸磷酸化。CDCP1是乳腺癌、非小细胞肺癌、肝癌和结肠癌中鉴定的最大差异磷酸化的蛋白质之一。特别是,与良性乳腺肿瘤相比,CDCP1在

恶性乳腺肿瘤组织中高度磷酸化。这些结果证明CDCP1在多种实体肿瘤中高度表达,并且是使用本文所述的ADC进行癌症治疗的合适靶标。

[0848] 实施例4.CDCP1在三阴性乳腺癌 (TNBC) 和结肠直肠癌 (CRC) 中过表达

[0849] 进行实验以确定TNBC和CRC中的CDCP1表达。在该实施例中使用以下方法。

[0850] 将4 μ m FFPE组织切片或组织微阵列 (TMA) 载玻片脱石蜡并分别通过二甲苯和分级乙醇再水合。使用1.0mM EDTA,pH 8.0在Decloaking Chamber (Biocare Medical,Concord, CA) 中进行抗原修复。然后将载玻片在3% H_2O_2 中淬灭10分钟,在去离子水中洗涤并用Tris缓冲盐水/0.5%吐温-20 (TBST)/5%山羊血清在加湿室中封闭60分钟。然后将切片在4℃下暴露于抗-CDCP1抗体过夜。用SignalStain® Boost IHC Detection Reagent (Cell Signaling Technology,Danvers,MA) 进行检测30分钟。将所有载玻片暴露于NovaRed® (Vector Laboratories,Inc.,Burlingame,CA) 1分钟,然后冲洗,脱水,澄清并盖上盖玻片。使用定性评分方法对每个样品进行免疫组织化学 (IHC) 评分。评分方法将不同水平的IHC染色分类为不同组,包括阴性 (-)、弱 (1+)、中度 (2+) 和强 (3+或更多)。确定IHC分数的方法在例如Fedchenko,Nickolay和Janin Reifenrath."Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue-a review."Diagnos.Pathol.,9(1):221(2014) 中描述,其全部内容通过引用并入本文。

[0851] 免疫组织化学 (IHC) 分析进一步显示26个原发TNBC肿瘤组织中86%过表达CDCP1 (IHC评分2+或更高)。在肿瘤中,CDCP1主要定位于细胞表面上。来自TNBC患者的7/7转移性淋巴结标本过表达CDCP1 (IHC评分2+或更高)。此外,2个复发性TNBC肿瘤过表达CDCP1。

[0852] 在结肠癌中,12个原发肿瘤样本和从肝、肺或胰腺收获的4个结肠直肠癌转移样本表现出高水平的CDCP1膜表达 (表6)。

[0853] 表6.CDCP1在TNBC和CRC的原发、转移和/或复发肿瘤中的过表达

适应症	组织类型	总 No.	IHC 0	IHC 1+	IHC 2+	IHC $\geq 3+$	组织 IHC $\geq 2+$ 数目
[0854]	TNBC 原发肿瘤	26	0	4	12	12	24 (86%)
	TNBC 正常邻近组织	5	5				0 (0%)
	TNBC 淋巴结转移肿瘤	7			3	4	7 (100%)
	TNBC 复发肿瘤	2			1	1	2 (100%)
	CRC 原发肿瘤	12				12	12 (100%)
	CRC 转移肿瘤(肝、肺、前列腺)	4				4	4 (100%)

[0855] 实施例5.CDCP1在其它亚型的乳腺癌中表达

[0856] 免疫组织化学 (IHC) 分析显示CDCP1在5/5个导管原位癌 (DCIS)、5/5个管腔A乳腺癌、4/4个Her2+乳腺癌样本中过表达 (表7)。此外,通过免疫组织化学分析检查含有138和149个来自具有已知Her2表达状态的侵袭性导管癌 (IDC) 患者的可评分肿瘤组织核心的2个组织微阵列的CDCP1表达。在Her 2过表达肿瘤样本的46-57%中检测到高水平的CDCP1表达,而Her 2低肿瘤样本中为18%或54% (表7)。

[0857] 表7.CDCP1在几种乳腺癌亚型样本中的过表达

[0858]

BrCa 样本的类型	总 No.	IHC 0	IHC 1+	IHC 2+	IHC ≥3+	组织 IHC≥ 2+ 数目
DCIS	5	0	0	3	2	5 (100%)
管腔 A	5	0	0	2	3	5 (100%)
Her2+ 乳腺癌	4	0	0	2	2	4 (100%)
IDC 组织微阵列(TMA-1) (Her2 表达 IHC 0-1+)	66	39	16	9	2	11 (18%)
IDC 组织微阵列(TMA-1) (Her2 表达 IHC 2-3+)	72	19	20	23	10	33 (46%)
IDC 组织微阵列(TMA-2) (Her2 表达 IHC 0-1+)	81	11	26	18	26	44 (54%)
IDC 组织微阵列(TMA-2) (Her2 表达 IHC 2-3+)	68	11	13	15	24	39 (57%)

[0859] 实施例6.CDCP1在其它类型的实体肿瘤中表达

[0860] 免疫组织化学(IHC)分析显示CDCP1在其他类型的实体肿瘤中过表达。在卵巢浆液性癌中,在18个原发肿瘤的95%和11个复发肿瘤的72%中检测到CDCP1过表达。在卵巢透明细胞癌中,CDCP1在5/5个样品中过表达。在36个非小细胞肺癌(NSCLC)、8个胰腺癌和14个前列腺癌标本中,分别86%、100%和79%过表达CDCP1。20个小细胞肺癌(SCLC)样本的20%过表达CDCP1(表8)。

[0861] 表8.CDCP1在其它类型的实体肿瘤中的过表达

[0862]

适应症	组织类型	总	0	1+	2+	≥3 +	组织 IHC≥ 2+ 数目
卵巢浆液癌	原发肿瘤	18	0	1	5	12	17 (95%)
复发浆液癌	复发肿瘤	11	1	2	4	4	8 (72%)
卵巢透明细 胞癌	原发肿瘤	5	0	0	0	5	5 (100%)
NSCLC	原发肿瘤	36	3	2	10	21	31 (86%)
胰腺癌	原发肿瘤	8	0	0	3	5	8 (100%)
前列腺癌	原发肿瘤	14	0	3	3	8	11 (79%)
SCLC	原发肿瘤	20	8	8	2	2	4 (20%)

[0863] 实施例7.CDCP1在TNBC、Her2+乳腺癌和CRC细胞系中表达

[0864] 使用与荧光染料藻红蛋白(PE)直接偶联的小鼠单克隆抗-CDCP1抗体(Biolegend, San Diego, CA, 目录号324006)检查一组TNBC、Her2+乳腺癌和CRC细胞系的表面CDCP1表达。使用BD Quantibrite™ Beads PE荧光定量试剂盒(BD目录号340495)测定抗原密度。

[0865] 使用与荧光染料PE直接偶联的小鼠单克隆抗-CDCP1抗体对5种TNBC细胞系MDA-231、BT549、DU4475、MDA-468和HCC1187进行流式细胞术分析。乳腺细胞系MCF7用作阴性对照。估计的细胞表面CDCP1密度对于MDA231为89439,对于BT549为202780,对于DU4475为67543,对于MDA468为34340,对于HCC1187为20255,和对于MCF7为0(阴性对照)。因此,对于测试的TNBC细胞系,估计细胞表面CDCP1密度为20255-202780。

[0866] 还使用与荧光染料PE直接偶联的小鼠单克隆抗-CDCP1抗体对两个Her2+乳腺癌细

胞系BT474和SKBR3进行流式细胞术分析。乳腺细胞系MCF7用作阴性对照。估计的细胞表面CDCP1密度对于BT474是67543,对于SKBR3是1101,和对于MCF7是0(阴性对照)。因此,对于测试的Her2+乳腺癌细胞系,细胞表面CDCP1密度估计为1101-67543。

[0867] 此外,使用与荧光染料PE直接偶联的小鼠单克隆抗-CDCP1抗体,对三种结肠直肠癌细胞系SW48、HCT116和HCT8进行流式细胞术分析。估计的细胞表面CDCP1密度对于SW48为69161,对于HCT116为99921,和对于HCT8为25118。因此,对于测试的CRC细胞,细胞表面CDCP1密度估计为25100-99900。

[0868] 这些结果显示CDCP1存在于来自各种癌细胞系的细胞的细胞表面上,并且表明本文描述的靶向CDCP1的ADC可用于治疗不同类型的癌症。

[0869] 实施例8. 体外靶标内化/降解分析

[0870] 在确认抗体的靶特异性后,通过将测试抗体以~10ug/ml与在384孔板中铺板的活HCT116细胞孵育30分钟、2小时和过夜来评估抗体诱导CDCP1内化和降解的能力。然后将细胞在室温下用PBS中的4%甲醛固定15分钟,然后用PBS洗涤平板三次,并用PBS-T中的5%正常山羊血清封闭,然后小鼠单克隆抗体CUB1在Ab稀释缓冲液中以0.5ug/ml添加到孔中。然后将平板在4℃下孵育过夜。第二天,平板用抗-人IgG A488和抗-小鼠IgG A555二抗显色,并使用阵列扫描仪成像。

[0871] 用两种人单克隆抗体27H10和38E11进行活细胞免疫荧光测定。27H10诱导CDCP1内化和降解,而38E11与细胞表面CDCP1结合并且不诱导靶标内化和降解。可能与近端区域(AA343-667)结合的40种重组抗体(图16)中的19种结合表面CDCP1而不使靶标内化,如人抗体和CUB1抗体两者的膜性染色所示的;而可能与远端区域(AA30-342)结合的40个重组抗体(图16)中的21个可以引起强烈的细胞内点状染色以及在2小时和过夜时间点时由减弱的抗体信号指示的靶标降解。

[0872] 总之,该实施例显示某些CDCP1抗体可诱导CDCP1内化和降解。

[0873] 实施例9. CDCP1的远端和近端区中特定表位面元的鉴定

[0874] 进行实验以鉴定CDCP1的远端和近端区域中的特异性表位位元。在实施例中使用以下方法。

[0875] R368切割阻断分析

[0876] CD361可以在R368的C-末端侧被蛋白裂解酶蛋白水解切割。可阻断R368处的CDCP1切割的抗体在小鼠模型中可抑制癌细胞转移。为了确定是否产生的任何人抗体可以阻断这种切割,首先将具有C末端His标签的重组CDCP1 ECD(AA30-667)与实施例中描述的抗体以1:3的蛋白质/抗体比率在冰上孵育1小时,然后将蛋白裂解酶以50:1的S:E比加入每个反应中,并在37℃下孵育1.5小时。然后将反应物在SDS加载缓冲液中煮沸,并使用抗-His标签抗体通过Western印迹分析,其检测FL和C1v ECD两者。

[0877] 如图2A-2C所示,一些人抗体可阻断CDCP1的蛋白裂解酶切割,表明这些抗体结合R368切割位点附近的表位并干扰蛋白裂解酶结合。发现20个重组人抗体中的8个是R368切割阻断剂。因此,这些抗体处于最可能位于近端区域(AA343-667)中的特定表位位元中。

[0878] N342 C1v-CDCP1优选抗体的鉴定

[0879] 两种抗体与C1v-CDCP1(N342)的结合比对FL-CDCP1的结合更好,表明这些抗体可能结合富集的或对于C1v-CDCP1(N342)特异性的特殊表位。使用过表达FL和C1v CDCP1

(N342)的293T细胞的免疫荧光测定以及使用重组FL-ECD和C1v-ECD(N342)的Octet动力学测定证明了这两种抗体的C1v-CDCP1偏好(图3)。对这两种抗体18C6和11F9的序列分析显示它们属于相同的VDJ家族,这表明它们最可能与相同的表位结合。

[0880] 结果

[0881] 结合来自Octet的表位位元分析结果和重组单克隆人抗体的生物学分析,鉴定了六个不同的表位位元(图4),包括远端区域(AA30-342)中的两个:DB1和DB2;近端区域(AA343-667)中的三个:PB1、PB2和PB3;和一个N342切割形式的优选位元:CB1。

[0882] 实施例10.培养的癌细胞系中的体外靶调节

[0883] 除了靶标内化和降解之外,在几种基于细胞的测定中评估了所公开的抗体的靶调节的其他方面。将TNBC细胞系BT549和CRC细胞系SW48以约70%汇合接种于6孔板中,并与在完全培养基中稀释的5 μ g/ml针对CDCP1的重组人单克隆抗体孵育0、0.5、1、4、6小时和过夜。然后在SDS加载缓冲液中收获细胞,并使用以下抗体进行蛋白质印迹分析:抗-CDCP1(目录号4115,Cell Signaling Technology,Danvers,MA)、抗-phosphoCDCP1(pY734)(目录号9050,Cell Signaling Technology,Danvers,MA)、抗-PKcd(目录号9616,Cell Signaling Technology,Danvers,MA)、抗-PKcd(pY311)(目录号2055,Cell Signaling Technology,Danvers,MA)、抗-Erk(目录号4695,Cell Signaling Technology,Danvers,MA)和抗-Erk(pT202/Y204)(目录号4370,Cell Signaling Technology,Danvers,MA)。

[0884] 表9总结了BT549和SW48细胞中产生的结果。如表9所示,在BT549和SW48细胞中,可以在免疫荧光测定中内化CDCP1的抗体可以诱导CDCP1磷酸化和PKcd磷酸化,表明这些抗体充当CDCP1激动剂。与免疫荧光分析的结果一致,这些抗体也在随后的时间点引起随后的CDCP1降解。相反,在免疫荧光测定中不诱导CDCP1内化的三种抗体不增加CDCP1磷酸化或PKcd磷酸化。

[0885] 表9.人CDCP1抗体的体外靶调节和信号传导作用

Ab	表位定位	体外内化	p-CDCP1 (Y734)	CDCP1 降解	p-PKCD (Y311)
03B11	远端 (AA30-342)	是	是	是	是
27H10	远端 (AA30-342)	是	是	是	是
47G7	远端 (AA30-342)	是	是	是	是
41A9	近端 (AA343-667)	否	否	否	否
38E11	近端 (AA343-667)	否	否	否	否
18C06	近端 (AA343-667)	否	否	否	否

[0887] 实施例11.人抗体与vcMMAE的缀合

[0888] 抗CDCP1的人单克隆抗体与vcMMAE缀合。例如,在Doronina,Svetlana O.等“Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer

therapy.”Nature biotechnology 21.7 (2003):778-784;and Francisco,Joseph A.等“cAC10-vcMMAE,an anti-CD30-monomethylauristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity.”Blood 102.4(2003):1458-1465中描述了这些方法。

[0889] 将每种抗体与二硫苏糖醇 (DTT) 在室温下混合30分钟,且缓冲液通过Amicon离心柱 (30kDa) 交换为具有2mM EDTA的PBS pH 7.0。通过A280定量抗体浓度。然后将它们在PBS pH 7.0和2mM EDTA中稀释至1.5mg/ml。然后在室温下将4倍摩尔过量的马来酰亚胺己酰基-Val-Cit-MMAE(vc-MMAE) 加入还原的抗体中1小时。然后将反应混合物用1X PBS pH 8.0透析并过滤除菌。然后药物:mAb比 (DAR) 基于吸收光谱法在A280和A248下的光谱读数计算。计算DAR的方法详细描述于,例如,Hamblett,Kevin J.等““Effects of drug loading on the antitumor activity of a monoclonal antibody-drug conjugate,”Clinical Cancer Research 10.20(2004):7063-7070中。

[0890] 实施例12. 体外癌细胞杀灭分析

[0891] 测试与vc-MMAE缀合的人抗体对生长的TNBC和CRC癌细胞的作用。

[0892] 表达CDCP1的TNBC细胞系BT549、MDA-MB-231 (其表达CDCP1)、乳腺癌细胞系MCF7 (其不表达CDCP1) 和CRC细胞系SW48和HCT116 (其表达CDCP1) 以2000-4000个细胞/孔接种到96孔板上。24小时后,将具有3.7-4.3的药物抗体比 (DAR) 的Ab-vcMMAE加入到完全培养基中的孔中,使得孔中的最终Ab-vcMMAE浓度为0.001、0.01、0.1和1.0ug/ml。每个处理在2-3个孔中重复。72小时后,根据制造商的说明通过CellTiter Glo® 发光细胞活力测定 (Promega, Madison, WI) 测量细胞存活力。细胞存活力使用测试条件的细胞存活力与用生长培养基孵育的对照孔的细胞存活力的比率通过Prism®软件绘图。

[0893] 如图5A-5E所示,尽管人Ab-vcMMAE都不能杀死不表达CDCP1的MCF7,但它们对BT549、MDA231、SW48和HCT116细胞显示出不同程度的杀伤作用。值得注意的是,在免疫荧光试验中可以诱导内化的抗体 (3B11-MMAE、27H10-MMAE和47G7-MMAE) 表现出的杀伤效果 (BT549中50-60%,SW48中35-60%) 比不诱导内化的那些 (41A9-MMAE、38E11-MMAE、18C6-MMAE) (BT549中35%,SW48中35-40%) 更好。

[0894] 实施例13. 体外ADCC分析

[0895] 使用ADCC Reporter Bioassay (Promega, Madison, WI) 测试了几种人抗体诱导抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 的能力。在无菌96孔黑色细胞培养微孔板 (GrenierBio, Kremsmünster, Austria) 中处理前24小时,将BT549或SW48细胞以每孔 1×10^4 个细胞接种。在处理之前吸出培养基,向细胞添加25μl补充有4%超低IgG FBS的RPMI 1640。将人单克隆抗体在分析培养基中稀释,并以25u1/孔一式两份加入细胞中以达到0、0.0001、0.001、0.01、0.1和1.0ug/ml的最终抗体浓度。将工程化的Jurkat效应细胞在37℃下解冻2分钟到分析培养基中,并以7.5:1的效应细胞/靶细胞比率加入细胞中。将混合细胞培养物在37℃,5%CO₂下孵育6小时。如技术手册指示的,使用Bio-Glo荧光素酶测定试剂分析细胞存活力。使用Prism®软件对相对光单位 (RLU) 读数绘图。

[0896] 如图6A-6C所示,在测试的抗体中,41A9被鉴定为在TNBC细胞系BT549和MDA231以及CRC细胞SW48中具有最高ADCC活性的抗体。38E11也在这些细胞系中表现出ADCC活性。

[0897] 实施例14. 体外CDC分析

[0898] 测试了六种人抗体 (其结合远端和近端区域中的不同表位) 的补体依赖性细胞毒

性(CDC)的能力。将BT549或SW48细胞以每孔 1×10^4 个细胞接种于无菌96孔黑色细胞培养微孔板(GrenierBio, Kremsmünster, Austria)中补充有5%热灭活的超低IgG FBS(Life Technologies, Carlsbad, CA)分析培养基的50 μ l RPMI 1640中。将人单克隆抗体在分析培养基中稀释,并以25 μ l/孔一式两份加入细胞中,和在37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂下孵育15分钟。将活性和热灭活的幼兔补体以终浓度5%添加至实验孔中。稀释抗体的最终抗体浓度为0.001、0.01、0.1、1.0和10.0 μ g/ml。所有孔用分析培养基标准化至100 μ l终体积,并在37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂下孵育6小时。如技术手册中所指示的,使用Cell Titer Glo 2.0(Promega, Madison, WI)测定试剂分析细胞存活力。使用Prism®软件将结果绘制为对照孔的百分比。用于分析培养基和阴性对照幼兔补体的超低IgG FBS在56 $^{\circ}$ C下热灭活30分钟。

[0899] 如图7A-7G所示,可以在细胞培养物中诱导CDCP1内化的抗体3B11、27H10、47G7诱导更强的CDC效应,而不是不诱导内化的那些。当在分析中使用热灭活的幼兔补体(BRC)时,剂量依赖性CDC作用是补体依赖性的,如这种活性的失活所示的。

[0900] 实施例15. 体外抗体肿瘤渗透和靶标降解

[0901] 具有大小400-500mm³的HCT116异种移植肿瘤的小鼠通过尾静脉注射接受5mg/kg对照抗体(兔同种型对照IgG或抗-DDR1兔单克隆抗体)或41A10(针对CDCP1远端区域的兔单克隆抗体)。i.v.注射后4小时和24小时,收获肿瘤并加工成FFPE块。然后通过IHC分析FFPE切片的抗体与CDCP1的C末端的结合。尽管用同种型对照抗体处理的肿瘤显示出强且均匀的CDCP1染色,但用41A10处理的肿瘤表现出大量的CDCP1清除。早在i.v.静脉注射后4小时就可在血管周围看到靶标清除,表明在该CRC肿瘤模型中41A10的有效肿瘤渗透和靶标降解。因此,41A10(Rb)在HCT116异种移植肿瘤中诱导CDCP1降解。

[0902] 实施例16. 缀合的CDCP1抗体引起肿瘤消退:三阴性乳腺癌

[0903] 由于兔抗体41A10在体内表现出有效的肿瘤渗透和靶标清除,因此在MDA231异种植物(TNBC肿瘤模型)中测试了缀合的41A10, 41A10-vcMMAE的能力。

[0904] 通过在基质胶存在下将 2.5×10^6 个MDA231细胞皮下注射到6-8周龄雌性Ncr-裸鼠(Taconic, Hudson, NY)中来产生MDA231异种移植肿瘤。当大多数肿瘤达到200mm³大小时(细胞接种后约3周),使用设计用于将动物分组的R studio脚本将小鼠随机分到8-10个小鼠的4个处理组中,使得平均肿瘤大小和组间的肿瘤大小的标准偏差相当。

[0905] 然后给动物静脉内注射41A10抗体、与MMAE缀合的抗体、与MMAE缀合的兔IgG同种型对照抗体(No.3900, Cell Signaling Technology, Danvers, MA)和PBS溶媒。在10天的时间内以5mg/kg施用ADC 4个剂量,以10mg/kg施用裸抗体每周2次直到研究结束(总共15个剂量)。肿瘤体积根据 $0.52 \times \text{长度} \times \text{宽度} \times \text{宽度}$ 估计。如图8A和8B所示,尽管裸抗体41A10对MDA-231异种植物中的肿瘤生长没有表现出影响,但41A10-MMAE表现出>150%的肿瘤生长抑制。虽然41A10与小鼠CDCP1交叉反应,但41A10-MMAE处理的小鼠是健康且活跃的,如通过稳定的体重和正常活动所示的。

[0906] 实施例17. 缀合的CDCP1抗体引起肿瘤消退:结肠癌

[0907] 测试了人CDCP1抗体缀合的MMAE以证明它们在结肠癌模型中对体内肿瘤生长的影响。通过在基质胶存在下将 2.5×10^6 个SW48细胞皮下注射到6-8周龄雌性Ncr-裸鼠(Taconic)中来产生CRC肿瘤模型SW48异种植物。当大多数肿瘤达到200mm³大小时(细胞接种后约3周),使用设计用于将动物分组的R studio脚本将小鼠随机分到8-10个小鼠的4

个处理组中,使得平均肿瘤大小和组间的肿瘤大小的标准偏差相当。然后动物静脉内注射PBS、人IgG1(同种型对照)-MMAE和CDCP1Ab-MMAE,其在5mg/kg下显示出体外细胞杀伤作用。*i.v.*处理在10天的时间内再重复3次。处理后,监测肿瘤体积和小鼠重量直至肿瘤超过800mm³。从研究中取出显示出15%或更多体重减轻或变成昏睡的小鼠。

[0908] 如图9所示,所有六种人抗体MMAE缀合物在SW48肿瘤中表现出显著的肿瘤生长抑制(180-250%)。

[0909] 实施例18. 抗体药物缀合物在TNBC肿瘤模型中引起肿瘤消退

[0910] 还测试了与vcMMAE缀合的人CDCP1抗体18C6、27H10、38E11和41A9以证明它们对TNBC肿瘤模型中肿瘤生长的影响。通过在基质胶存在下将 2.5×10^6 个相应的培养细胞皮下注射到6-8周龄雌性Ncr-裸鼠(Taconic)中来产生TNBC肿瘤模型MDA231异种移植物。当大多数肿瘤达到250-300mm³大小时(细胞接种后约3周),使用设计用于将动物分组的R studio脚本将小鼠随机分到8-10个小鼠的处理组中,使得平均肿瘤大小和组间的肿瘤大小的标准偏差相当。

[0911] 动物然后以5mg/kg静脉内注射溶媒、人IgG1(同种型对照)-MMAE和4种人CDCP1 ADC(18C6-MMAE、27H10-MMAE、38E11-MMAE和41A9-MMAE)。*i.v.*处理在10天的时间内重复3次。处理后,监测肿瘤体积和小鼠重量直至肿瘤超过1500mm³。从研究中取出表现出15%或更多体重减轻或变成昏睡的小鼠。

[0912] 四种人抗体MMAE缀合物在TNBC模型MDA231异种移植物中在5mg/kg下引起完全肿瘤消退(图10)。

[0913] 实施例19. 抗体药物缀合物在CRC肿瘤模型中引起肿瘤消退

[0914] 还测试了与vcMMAE缀合的人CDCP1抗体18C6、27H10、38E11和41A9以证明它们对CRC肿瘤模型中肿瘤生长的影响。通过在基质胶存在下将 2.5×10^6 个相应的培养细胞皮下注射到6-8周龄雌性Ncr-裸鼠(Taconic)中来产生CRC肿瘤模型SW48异种移植物。当大多数肿瘤达到250-300mm³大小时(细胞接种后约12天),使用设计用于将动物分组的R studio脚本将小鼠随机分到8-10个小鼠的处理组中,使得平均肿瘤大小和组间的肿瘤大小的标准偏差相当。

[0915] 动物然后以5mg/kg静脉内注射溶媒、人IgG1(同种型对照)-MMAE和4种人CDCP1 ADC(18C6-MMAE、27H10-MMAE、38E11-MMAE和41A9-MMAE)。*i.v.*处理在10天的时间内重复3次。处理后,监测肿瘤体积和小鼠重量直至肿瘤超过1500mm³。从研究中取出表现出15%或更多体重减轻或变成昏睡的小鼠。

[0916] 4种ADC在结肠癌模型SW48肿瘤中引起完全肿瘤消退和显著延长的存活(图11)。CDCP1 ADC处理组的事件发生时间(TTE)中值为100天,而溶媒和同种型对照处理组中分别为13天和20天(图12)。

[0917] 实施例20. 与MMAE缀合的抗-CDCP1抗体对小鼠中SW48异种移植肿瘤的剂量依赖性肿瘤生长抑制作用

[0918] 测试了与MMAE缀合的四种人CDCP1抗体以证明其在SW48模型中对肿瘤生长的剂量依赖性抑制作用。通过在基质胶存在下将 2.5×10^6 个相应的培养细胞皮下注射到6-8周龄雌性Ncr-裸鼠(Taconic, Hudson, NY)中来产生CRC肿瘤模型SW48异种移植物。当大多数肿瘤的达到250-300mm³大小时,使用设计用于将动物分组的R studio脚本将小鼠随机分到6-8

个小鼠的处理组中,使得平均肿瘤大小和组间的肿瘤大小的标准偏差相当。

[0919] 动物然后以0.5、1.5和5mg/kg静脉内注射溶媒、人IgG1(同种型对照)-MMAE和4种人CDCP1 ADC(18C6-MMAE、27H10-MMAE、38E11-MMAE和41A9-MMAE)。静脉内给药在10天的时间内重复3次。处理后,监测肿瘤体积和小鼠重量直至肿瘤超过1500mm³。从研究中取出表现出15%或更多体重减轻或变成昏睡的小鼠。当溶媒组(对照组)中的动物数减少至<75%时,评估肿瘤生长抑制(TGI),并通过以下计算:

$$[0920] \quad TGI = [1 - (TV_{tx \text{ Day } x} - TV_{tx \text{ 初始}}) / (TV_{veh \text{ Day } x} - TV_{veh \text{ 初始}})] \times 100\%$$

[0921] 其中,TV_{tx初始}是治疗组中的初始肿瘤体积,TV_{tx天x}是治疗组在第X天的肿瘤体积,TV_{veh初始}是溶媒组中的初始肿瘤体积,和TV_{veh天x}是溶媒组中第X天的肿瘤体积。

[0922] 四种人抗体MMAE缀合物中的三种,38E11-MMAE、27H10-MMAE和18C6-MMAE,对SW48肿瘤生长表现出剂量依赖性抑制作用:在5mg/kg下,它们在初始给药后100天引起完全肿瘤消退而没有肿瘤再生长(图13A-13D);在1.5mg/kg下,这些ADC引起显著的肿瘤生长抑制:分别121%、106%和117%,以及显著延长的生存期,由分别86、57和51天的到终点时间(TTE)的中值反映的;在0.5mg/kg下,任何ADC没有观察到明显的肿瘤生长抑制作用。在4种ADC中,10E2-MMAE是效力最低的,5mg/kg下其TGI为86%,中位TTE为55天(表10,图13A-13D和14A-14D)。

[0923] 表10.4种ADC对建立的SW48肿瘤的剂量依赖性肿瘤生长抑制作用

[0924] 处理	DAR (药物:mAb 比)	第 18 天的 TGI	中值 TTE (到终点的时间)
[0925] PBS	NA	NA	16.5
hIgG1-MMAE 5mg/kg	4.16	不可测量的	19
38E11-MMAE 0.5mg/kg	4.25	不可测量的	14
38E11-MMAE 1.5mg/kg	4.25	121%	86
38E11-MMAE 5mg/kg	4.25	125%	100
27H10-MMAE 0.5mg/kg	3.67	不可测量的	12.5
27H10-MMAE 1.5mg/kg	3.67	106%	57
27H10-MMAE 5mg/kg	3.67	123%	100
18C06-MMAE0.5mg/kg	4.19	50%	18
18C6-MMAE 1.5mg/kg	4.19	117%	51
18C6-MMAE 5mg/kg	4.19	124%	100
10E2-MMAE 0.5mg/kg	4.16	不可测量的	12.5
10E2-MMAE 1.5mg/kg	4.16	不可测量的	12.5
10E2-MMAE 5mg/kg	4.16	86.80%	55

[0926] 实施例21.人抗体与吡咯并苯并二氮卓(PBD)的缀合

[0927] 如前所述(Stefano J.E., Busch M., Hou L., Park A., Gianolio D.A. (2013) Micro-and Mid-Scale Maleimide-Based Conjugation of Cytotoxic Drugs to Antibody Hinge Region Thiols for Tumor Targeting. In: Ducry L. (eds) Antibody-Drug Conjugates. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols), vol 1045. Humana Press, Totowa, NJ), 针对CDCP1的人单克隆抗体与吡咯并苯并二氮杂卓(PBD)缀合。简言之, 每种抗体用适当摩尔量的TCEP在37℃下部分还原2小时。孵育后, 将抗体冷却至室温, 并向部分还原的抗体中加入6倍摩尔过量的PBD1小时。在该孵育后, 将整个混合物在凝胶过滤柱上运行以除去游离药物。然后分别使用A280和HIC将一部分洗脱液用于浓缩和DAR测定。

[0928] 实施例22. 与MMAE或PBD缀合的38E11对前列腺和肺癌细胞的体外杀灭活性

[0929] 测试如上所述与MMAE或PBD缀合的人抗体对生长的前列腺和非小细胞肺癌细胞的影响。将前列腺细胞系DU145、LNCAP和PC3以及NSCLC细胞(其表达CDCP1)、乳腺癌细胞系MCF7(其不表达CDCP1)以1000-2000个细胞/孔接种到96孔板上。24小时后, 药物抗体比率(DAR)分别为3.9和4.2的38E11-vcMMAE和同种型对照hIgG-vcMMAE, 或者药物抗体比率(DAR)分别为2.3和2.9的38E11-PBD和同种型对照hIgG-PBD中加入完全培养基的孔中, 使得孔中的最终Ab-PBD浓度为0.001、0.01、0.1和1 μ g/ml。每个处理在2个孔中重复。96小时后, 根据制造商的说明通过CellTiter Glo发光细胞活力测定法(Promega)测量细胞存活力。使用测试条件的细胞存活力与仅用生长培养基处理的对照孔的细胞存活力的比率通过Prism对细胞存活力绘图。

[0930] 如图21A-21B所示, 尽管38E11-vcMMAE对不表达CDCP1的MCF7细胞没有表现出作用, 但它对前列腺癌细胞系PC3和DU145表现出杀伤作用, EC50分别为0.1 μ g/ml和1 μ g/ml。LNCAP对38E11-vcMMAE没有显不出敏感性。

[0931] 如图22A-22B所示, 尽管38E11-PBD对不表达CDCP1的MCF7细胞没有表现出作用, 但它对前列腺癌细胞系PC3、DU145和LNCAP表现出不同程度的杀伤作用, EC50分别为1 μ g/ml、0.1 μ g/ml和0.01 μ g/ml。

[0932] 如图23A-23B所示, 尽管38E11-vcMMAE对NSCLC细胞系, Ca1-12T、HCC78、HCC827、HCC44、HCC15和H1650细胞表现出不同的杀伤作用, EC50大于1 μ g/ml。相反, NSCLC细胞系H460和H1299对38E11-vcMMAE没有显示出敏感性。

[0933] 如图24A-24B所示, 尽管38E11-PBD对NSCLC细胞系表现出不同的杀伤作用, H460和HCC15细胞中EC50为~0.1 μ g/ml, 且HCC15、HCC44和H1650细胞中EC50为~1 μ g/ml, 和在Cas-12T、HCC827、H1299中EC50超过1 μ g/ml。

[0934] 实施例23. 人抗体与吡咯并苯并二氮杂卓和澳瑞他汀-E有效负载的缀合

[0935] 针对CDCP1的人单克隆抗体与缬氨酸-丙氨酸-吡咯并苯并二氮杂卓、MA-PEG8-VA-PAB-SG3199(PBD)或马来酰亚胺己酰基-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苯甲酰氧基羰基-单甲基澳瑞他汀E(MMAE)缀合, 如之前所述(Stefano J.E., Busch M., Hou L., Park A., Gianolio D.A. (2013) Micro-and Mid-Scale Maleimide-Based Conjugation of Cytotoxic Drugs to Antibody Hinge Region Thiols for Tumor Targeting. In: Ducry L. (eds) Antibody-Drug Conjugates. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols), vol 1045. Humana Press, Totowa, NJ)。简言之, 每种抗体用适当摩尔量的TCEP在37℃下部分还

原2小时。孵育后,抗体冷却至室温并向部分还原的抗体中加入6倍摩尔过量的PBD或MMAE 1小时。在该孵育后,将整个混合物在凝胶过滤柱上运行以除去游离药物。然后分别使用A280和HIC将一部分洗脱液用于浓缩和DAR测定。

[0936] 实施例24. 与MMAE缀合的38E11和hIgG1对小鼠中的TNBCPDX肿瘤的剂量依赖性肿瘤生长抑制作用

[0937] 测试了与MMAE缀合的八种单克隆CDCP1抗体和人IgG1以证明它们对TNBC PDX模型中肿瘤生长的剂量依赖性抑制作用。每个PDX模型的异种移植肿瘤使用套管针法从冷冻保存的PDX肿瘤组织在3-5只原种小鼠中开始。使用以下公式监测和计算肿瘤体积:

[0938] 肿瘤体积 (mm^3) = $0.52 \times L \times W^2$

[0939] 其中L=肿瘤以mm计的 lengths 和W=宽度。肿瘤长度和宽度表示通过电子卡尺测量的每个肿瘤的x/y平面中的两个最长垂直轴,精确到0.1mm。

[0940] 当原种小鼠的肿瘤体积达到800-1000 mm^3 时,收获肿瘤用于再植入到12-15只研究前小鼠中。研究前小鼠左侧腹单侧植入从原种小鼠收获的肿瘤碎片。在植入后7至10天开始记录每个实验的研究前肿瘤体积。当肿瘤达到约150-300 mm^3 的平均肿瘤体积时,动物在治疗组或对照组中通过肿瘤体积匹配以用于给药。

[0941] 针对CDCP1的人单克隆抗体,38E11,和人IgG1同种型对照抗体(针对乙型肝炎病毒,HBV)与抗有丝分裂有效负载,缬氨酸-瓜氨酸-单甲基澳瑞他汀E(vcMMAE)缀合,如之前在Stefano,J.E.等(2013)Micro-and Mid-Scale Maleimide-Based Conjugation of Cytotoxic Drugs to Antibody Hinge Region Thiols for Tumor Targeting;和Ducry L. (eds) Antibody-Drug Conjugates. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols), vol.1045. Humana Press, Totowa, NJ中所述。简言之,在37℃下用适当摩尔量的TCEP将每种抗体部分还原2小时。孵育后,将抗体冷却至室温,并向部分还原的抗体中加入6倍摩尔过量的vcMMAE或PBD 1小时。在该孵育后,将整个混合物在凝胶过滤柱上运行以除去游离药物。然后分别使用A280和HIC将一部分洗脱液用于浓缩和DAR测定。将缀合的抗体在4℃下储存在PBS中。在PBS中制备1mg/ml ADC的稀释液,并在无菌条件下小鼠处理之前和期间在4℃下储存。

[0942] 处理计划总结在表11中。对于每个组,处理通过静脉内(i.v.)每周2次施用,持续2周(2x/wk, 2wks)。具体而言,剂量在第0天、第3天、第7天和第10天施用。第1组接受媒介(PBS),第2组和第3组分别接受1.5mg/kg或5mg/kg的38E11-vcMMAE,第4组接受5mg/kg同种型对照hIgG1-vcMMAE。每剂量的药物以0.15ml的体积给予,使得每只小鼠接受指示的剂量,假设每只小鼠的体重为30克。

[0943] 表11. 用于TNBC PDX功效研究的处理设计

	<u>组</u>	<u>-n-</u>	<u>药剂</u>	<u>剂量</u> <u>(mg/kg/</u> <u>剂)</u>	<u>剂量体</u> <u>积</u> <u>(mL/kg)</u>	<u>ROA</u>	<u>时间表</u>	<u>剂量总</u> <u>数</u>
[0944]	1	2	PBS	-	5	IV	BIW _{x2}	4
	2	1	38E11-vcMMAE	1.5	5	IV	BIW _{x2}	4
	3	1	38E11-vcMMAE	5	5	IV	BIW _{x2}	4
[0945]	4	1	hIgG-vcMMAE	5	5	IV	BIW _{x2}	4

[0946] 八个TNBC PDX模型 (CTG-1017、CTG-1520、CTG-1646、CTG-0888、CTG-0437、CTG-1374和CTG-1883) 被给药并进行分析。表12中总结了八个模型中每一种对不同处理的反应。图25A-25B显示了这8个模型的肿瘤生长曲线。图26A-26B显示了整个研究中来自这八个模型的小鼠的体重变化。

[0947] 表12.MDA-MB-231异种移植功效研究的响应总结

模型 ID	肿瘤状态	靶标表达	%肿瘤大小 vs 媒介(阳性 no.)或%消退(阴性 no.)		
			38E11-vcMMAE	38E11-vcMMAE	hIgG-vcMMAE
			1.5mg/kg	5mg/kg	5mg/kg
CTG-1017	原发	1+	31%	-29%	-35%
CTG1520	复发	1+	0%	-52%	-38%
[0948] CTG-1646	原发	1+	-86%	-83%	59%
CTG-0888	复发	2+	102%	-10%	-46%
CTG-2055	复发	2+	51%	70%	92%
CTG-0437	Mets	3+	-87%	-87%	-24%
CTG-1374	原发	3+	45%	-60%	-7%
CTG-1883	原发	3+	17%	29%	54%

[0949] TNBC PDX模型对38E11-vcMMAE和hIgG-vcMMAE的反应

[0950] 八个TNBC PDX模型中的七个 (CTG-1017、CTG-1520、CTG-1646、CTG-0888、CTG-0437、CTG-1374和CTG-1883) 在5mg/kg下对38E11-vcMMAE有反应。这些模型显示 $\Delta T/\Delta C < 20\%$ 的响应或者消退或疾病控制, 如表12和图25A-25B中所示。八个模型中的四个 (CTG-1520、CTG-1646、CTG-0437和CTG-1883) 在1.5mg/kg下对38E11-vcMMAE有反应。这些模型显示 $\Delta T/\Delta C < 20\%$ 的响应或者消退或疾病控制, 如表12和图25A-25B中所示。八个TNBC PDX模型中的七个 (CTG-1017、CTG-1520、CTG-0888、CTG-0437和CTG-1374) 在5mg/kg下对hIgG-vcMMAE有反应。这些模型显示 $\Delta T/\Delta C < 20\%$ 的响应或者消退或疾病控制, 如表12和图25A-25B中所示。

[0951] 通过引用并入

[0952] 本申请全文中引用的所有参考文献、专利、未决专利申请和公开专利以及登录号的内容在此明确引入作为参考。

[0953] 等同

[0954] 本领域技术人员将认识到或能够使用不超过常规的实验确定本文所述的本发明具体实施方案的许多等同物。这些等同物旨在由以下权利要求涵盖。

序列表

<110> BLUEFIN BIOMEDICINE, INC.

<120> 抗-含 CUB 结构域蛋白 1 (CDCP1)抗体、抗体药物缀合物及其使用方法

<130> 127913-00920

<140>

<141>

<150> 62/588,516

<151> 2017-11-20

<150> 62/488,445

<151> 2017-04-21

<150> 62/435,509

<151> 2016-12-16

<160> 406

[0001]

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Leu Ser Gly Ser Gly Gly Asp Ile His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Gln Gln Trp Pro Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

[0002] <210> 2
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

<210> 3

<211> 431

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

[0003]

<400> 3

atggaattgg ggctgagctg tcttttctt gtggctattt taaaagggtg ccagtgtgag 60
gtgcagctgt tggagtctgg gggagacttg gtacagcctg gggggtcctt gagactctcc 120
tgtgcagcct ctggattcac cttaacagc tatgcatga gctgggtccg ccaggctcca 180
gggaaggggc tggagtgggt ctcaattctc agtggtagtg gtggtgacat acactacgca 240
gactccgtga agggccggtt caccgtctcc agagacaatt ccaagaatat gctgtatctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaagacacg gccgtttatt tctgtgcgca acagtggcca 360
cagggctact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct cagcctccac caagggccca 420
tcggtcttcc c 431

<210> 4

<211> 390

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 4

atgaggctcc ttgctcagct cctgggactc ctgtgccct ggctcccaga taccagatgt 60

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcgagtc gggcattagc attatttag cctggttca gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagt gcaagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagatgttg caactatta ctgtcaaaag tataacagtg cccattcac ttgcggcct 360

gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg 390

<210> 5

<211> 10

[0004] <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 5

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 6

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 6

Val Leu Ser Gly Ser Gly Gly Asp Ile His Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 7

Ala Gln Gln Trp Pro Gln Gly Tyr

1

5

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0005]

<400> 8

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ile Tyr Leu Ala

1

5

10

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 9

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1

5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 10

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr

1 5

<210> 11

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 11

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

1 5 10 15

[0006]

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Phe Asp Phe Trp

	100	105	110
	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
	115	120	
<210> 12			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成多肽			
<400> 12			
	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly		
	1	5	10
			15
[0007]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn		
	20	25	30
	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
	35	40	45
	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
	50	55	60
	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser		
	65	70	75
			80
	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu		
	85	90	95
	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
	100	105	

<210> 13		
<211> 452		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸		
<400> 13		
atggagttgg gactgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag	60	
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc	120	
tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtagc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca	180	
ggcaaggggc tggagtgggt ggcaattata tggatgatg gaagtaataa atactatgca	240	
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gttgtatctg	300	
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtttatt actgtgcgaa agatccctcg	360	
[0008] tacagcagtg gctactacct ctttgacttc tggggtcagg gaaccctggt caccgtctcc	420	
tcagcccaaa caacagcccc atctgtctat cc	452	
<210> 14		
<211> 336		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸		
<400> 14		
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc	60	
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct	120	
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc	180	
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct	240	
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac ttccggcgga	300	

gggaccaagg tggagatcaa acgggctgat gctgca

336

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 15

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His

1 5 10

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

[0009] <220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 16

Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 17

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 17

Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Phe Asp Phe

1 5 10 15

<210> 18

	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 18	
	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala	
	1 5 10	
	<210> 19	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 19	
[0010]	Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr	
	1 5	
	<210> 20	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 20	
	Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr	
	1 5	
	<210> 21	
	<211> 115	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

[0011]

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

85 90 95

Ala Gln Gln Trp Pro Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 22

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 22

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

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

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

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

[0012]

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

<210> 23

<211> 431

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 23

atggagtttg ggcttagctg gctttttctt gtggctattt taaaagggtg ccagtgtag 60

gtgcaggtgt tggagtctgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac ctttagcagc tatgtcatga gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtgggt ctcaggtatc agtggtagtgt gtggtagcac acactacgca 240

	gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg	300
	caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccctttatt actgtgcgca gcagtggcca	360
	cagggctact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct cagcctccac caagggccca	420
	tcggtcttcc c	431
	<210> 24 <211> 396 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 24 atggacatga gggctctcgc tcagctcctg ggactcctgc tgctctggct ccagataacc	
[0013]	agatgtgaca tccagatgac ccagctctca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga	60
	gtcaccatca ctgcccgggc gagtcaggac attagcattt attagcctg gtttcagcag	120
	aaaccaggga aagttcctaa ggtcctgatc tatgctgcat ccactttgca atcaggggtc	180
	ccatctcggg tcagtggcag tggaaactggg acagatttca ctctacatc cagcagcctg	240
	cagcctgaag atgttgcgac ttatttctgt caaaagtata acagtgcgcc attcactttc	300
	ggccctggga ccaagctgga gatcaaacga actgtg	360
	<210> 25 <211> 10 <212> PRT <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 25 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met Ser	

1 5 10

<210> 26

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 26

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

1 5 10 15

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

[0014]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 27

Ala Gln Gln Trp Pro Gln Gly Tyr

1 5

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 28

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 29

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1

5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 30

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr

[0015]

1

5

<210> 31

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 31

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Leu Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

[0016] <210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 32
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 33

<211> 408

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

[0017]

<400> 33

atggactgga ttggaggat cctctttgtg gtggcagcag ctacaggtgt ccagtcccag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc 120
tgcaaggctt ctggaggcac cttcagcagt tatgctatga gctgggtgcg acaggcccct 180
ggacaagggc ttgagtggat gggagggatc atccctatcc ttgtacaac aaactacgca 240
cagaagttcc agggcagagt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgagatc tggagacacg gccgtgtatt actgtgagag agaggggctc 360
tatgcttttg atatctgggg ccaagggaca atggtcaccg tctcctca 408

<210> 34

<211> 387

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 34

atggacatga gggcgcctgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgagggtgcc 60

agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca ctgcccgggc aagtcagagc attagcagct atttaaattg gtatcagcag 180

aaaccaggga aagcccctaa gttcctgac tatgttgcac ccagtttgca aagtggggtc 240

ccatcaaggt tcagtggcag gggatctggg acagatttca ctctacccat cagcagtctg 300

caacctgaag attttgaac ttactactgt caacagagtt acagtacccc gtggacgttc 360

ggccaaggga ccaaggtgga gatcaaa 387

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

[0018]

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 35

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 36

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 36

Gly Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln

1 5 10

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 37

Ala Arg Glu Gly Leu Tyr Ala Phe Asp Ile

1

5

10

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0019]

<400> 38

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1

5

10

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 39

Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1

5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 40

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 41

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 41

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Asp Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

[0020] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Ser

<210> 42

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

[0021] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 43

<211> 399

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 43

atgaagcacc tgtggttctt cctcctctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtcccag	60
gtgcagctac agcagtggga cgcaggactg ttgaagcctt cggagaccct gtcctcacc	120
tgcgctgtct atggtgggtc cttcagtagt tactactgga gctggatccg ccagccccc	180
gggaaggggc tggagtggat tggggaaatc aatcatagt gaagcaccag ctacaaccg	240
tccctcaaga gtcgagtcac catatcaata gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag	300
ctgaactcta tgaccgccgc ggacacggct gtgtatttct gtgcggcttc cccatacttt	360
gactactggg gccaggggaac cctggtcacc gtctcctca	399

[0022]

<210> 44

<211> 387

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 44

atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
agatgtgaca tccagttgac ccagttcca tccttctgt ctgcatctgt aggagacaga	120
gtcaccatca cttgccgggc cagtcagggc attagcagtt atttagcctg gtatcagcaa	180
aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tatgctgcat ccactttgca aagtggggtc	240
ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagaattca ctctcacaat cagcagcctg	300
cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagctta atagttacc tcggacgttc	360
ggccaaggga ccaagtgga gatcaaa	387

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 45

Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 46

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0023]

<400> 46

Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu

1 5 10

<210> 47

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 47

Ala Ala Ser Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 48

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 49

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

[0024]

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 50

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 51

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 51			
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr			
	20	25	30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
	50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
[0025]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90	95
Ala Arg Asp Asp Trp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val			
	100	105	110
Thr Val Ser Ser			
	115		
<210> 52			
<211> 104			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成多肽			
<400> 52			
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Leu Asn Ser Tyr Pro Phe Gly
85 90 95

[0026] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100

<210> 53

<211> 434

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 53

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60

gtgcagttgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtcctt gagactctcc 120

tgtgtagtgt ctgattcac cctcagtagc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180

ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttatt tggatgatg gaagtgataa atattatgca 240

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac actatatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agatgactgg 360
 ggctttgact actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc 420
 ccatcgtct tccc 434

 <210> 54
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

 <400> 54
 atgagggtcc tcgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggctcccagg tgctagatgt 60
 gacatccagt tgaccacgtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 atcacttgcc ggccagtcga ggacattagc aattatttag cctggtatca gcaaaaacca 180
 gggaaagccc ctaagctcct gatctctgca tccactttgc aaagtggggt cccctcaagg 240
 ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc attctcaca tcagcagcct gcagcctgaa 300
 gatattgcaa cttattactg tcaacacctt aatagttatc cttttggcca ggggaccaag 360
 gtggagatca aacgaactgt g 381

 <210> 55
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

 <400> 55
 Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Gly Met His
 1 5 10

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 56

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp

1

5

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0028]

<400> 57

Ala Arg Asp Asp Trp Gly Phe Asp Tyr

1

5

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 58

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1

5

10

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 59

Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1

5

<210> 60

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 60

Gln His Leu Asn Ser Tyr Pro

1

5

[0029]

<210> 61

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 61

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 Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

20

25

30

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

35

40

45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val

	50	55	60	
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe			
	65	70	75	80
	Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
		85	90	95
	Ala Arg Val Met Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln			
		100	105	110
	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
		115	120	
[0030]	<210> 62			
	<211> 112			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 人工序列的描述：合成多肽			
	<400> 62			
	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			
	1	5	10	15
	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Leu His Ser			
		20	25	30
	Ser Gly Tyr Asn Phe Leu Asp Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
		35	40	45
	Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Gly Ser Asp Arg Ala Ser Gly Val Pro			
	50	55	60	

138

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 64

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccaggggacc 60

atgaggctcc ttgctcagct cctggggctg ctaatgctct gggtctctgg atccagtggg 120

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 180

atctcctgca ggtctagtcg gagcctccta catagtagtg gatacaactt tttggattgg 240

ttctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct tttgggttc tgatcgggcc 300

tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 360

agcagagtgg agactgagga tgttgagtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 420

atcaccttcg gccaaggac acgactggag attaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 480

ttcatcttcc ctccatctga tgagcagt 508

[0032]

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 65

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Trp Met Asn

1 5 10

<210> 66

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0033]

<400> 66

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu

1 5

<210> 67

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 67

Ala Arg Val Met Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 68

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 68

Arg Ser Ser Arg Ser Leu Leu His Ser Ser Gly Tyr Asn Phe Leu Asp

1 5 10 15

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 69

Leu Gly Ser Asp Arg Ala Ser

1 5

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 70

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr

1

5

<210> 71

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

[0034]

<400> 71

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 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

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

35

40

45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val

50

55

60

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

65

70

75

80

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

	85	90	95
	Ala Arg Glu Gly Gly Ser Ser Gly Trp Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln		
	100	105	110
	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
	115	120	
	<210> 72		
	<211> 112		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成多肽		
	<400> 72		
[0035]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
	1	5	10 15
	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser		
	20	25	30
	Ser Gly His Asn Phe Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
	35	40	45
	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro		
	50	55	60
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
	65	70	75 80
	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala		
	85	90	95

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

100

105

110

<210> 73

<211> 446

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 73

atggaattgg ggctgtgctg ggttttcctt gttgctatth tagaaggtgt ccagtgtgag 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcttg gtccagcctg gggggtcct gagactctcc 120

tgtgcagcct ctgattcac cttagtagc tattggatga gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtgggt ggccaacata aagcaagatg gaagtgagaa agactatgtg 240

[0036]

gactctgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaactc actgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagt cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agaggggggt 360

agcagtggct ggacttttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctcctcagcc 420

tccaccaagg gcccatcggt cttccc 446

<210> 74

<211> 405

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 74

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct gggctctctg atccagtggg 60

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 120

atctcctgca ggtctagtca gaggctctg catagtagtg gacacaactt ttggattgg 180

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 240

tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 300

agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 360

ccgacgttcg gccaaaggac caagctggag atcaaacgaa ctgtg 405

<210> 75

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 75

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser

1 5 10

[0037]

<210> 76

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 76

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu

1 5

<210> 77

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 77

Ala Arg Glu Gly Gly Ser Ser Gly Trp Thr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 78

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 78

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Ser Gly His Asn Phe Leu Asp

1 5 10 15

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

[0038]

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 79

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 80

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 81

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 81

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

[0039]

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Glu Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Arg Arg Val Thr Leu Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asn Ile Gly Val Ala Gly Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 82

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 82

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 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

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

[0040]

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 83

<211> 440

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 83

atgaaacatc tgtgttctt ctttctcctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtcccag 60

	gtgcagctgc aggagtcggg cccaggacag gtgaagcctt cggagaccct gtcctcacc	120
	tgcaactgtct ctggtggctc catcagtagt tccttctgga gctggatccg gcagcccca	180
	gggaaggac tggagtggat tgggtatc tattacagt agagcacca ctacaaccc	240
	tcctcaaga gacgagtcac cttatcagt gacacgtcca agaaccagtt ctcctgaag	300
	ctgacctctg tgaccactgc ggacacggcc gtgtattact gtgcgagaaa tataggagt	360
	gctggtctct ttgactactg gggccaggga accctgtca ccgtctctc agcctccacc	420
	aagggcccat cggcttccc	440
	<210> 84	
	<211> 390	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
[0041]	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 84	
	atggaagccc cagctcagct tcttctctc ctgctactct ggctccaga taccactgga	60
	gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggga aagagccacc	120
	ctctctgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctgtacca gcagaaacct	180
	ggccaggctc ccaggctct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc	240
	aggttcagt gcaagggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct	300
	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac ttccggcgga	360
	gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg	390
	<210> 85	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 85

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Phe Trp Ser

1 5 10

<210> 86

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 86

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Glu Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

1 5 10

[0042]

<210> 87

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 87

Ala Arg Asn Ile Gly Val Ala Gly Leu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 88

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 88

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 89

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 89

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

[0043]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 90

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 91

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 91

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr

	20	25	30
	Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile		
	35	40	45
	Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys		
	50	55	60
	Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu		
	65	70	75
			80
	Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		
	85	90	95
	Arg Asn Ile Gly Val Ala Gly Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
[0044]	100	105	110
	Leu Val Thr Val Ser Ser		
	115		
<210> 92			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成多肽			
<400> 92			
	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 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn		
	20	25	30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

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

[0045]

<210> 93

<211> 468

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 93

atgaaacacc tgtggttctt cttctcctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtcccag 60

gtgcagctgc aggagtcggg cccaggactg gtgaagcctt cggagaccct gtcctcacc 120

tgcaatgtct ctggtggctc catcagtagt tactactgga gctggatccg gcagcccca 180

gggaaggac tggagtggat tgggtatatc tattacagtg ggagaccaa ctacaacccc 240

tccctcaaga gtcgagtcac catatcagta gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300

ctgagctctg tgaccgctgc ggacacggcc gtgtattact gtgcgagaaa tataggagtg 360

gctggtctct ttgactactg gggccaggga accctgggtc ccgtctctc agcctccacc 420

aagggcccat cgggtctccc tctggcacc tcctccaaga gcacctct 468

<210> 94
<211> 416
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 94
atggaaaccc cagcgagct tctctcctc ctgtactct ggctcccaga taccactgga 60
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 120
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 180
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 240
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 300
gaagatttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac ttcggcgga 360
[0046] gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtctcat cttccc 416

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 95
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 96
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 96

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

1 5 10

<210> 97

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 97

Ala Arg Asn Ile Gly Val Ala Gly Leu Phe Asp Tyr

1 5 10

[0047]

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 98

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 99

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 100

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 101

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

[0048] <220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 102

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 102

[0049] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 103

<211> 452

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 103

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag	60
gtgcagttgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc	120
tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtagc tatggcatgc actgggtccg tcaggctcca	180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttgta tggtatgacg gaactataaa atactatgca	240
[0050] gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatc caaaaaacac actgtatctc	300
caaatgaata gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag ccagtatagc	360
agtggctggc acaccgattt tttgacgtc tggggccaag ggacaatggt caccgtctcc	420
tcagcctcca ccaagggcc atcggctctc cc	452

<210> 104

<211> 399

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 104

atggacatga gggctctcgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
aaatgtgaca tccagatgac ccagtctcct tccaccctgt ctgcatctgt aggagacaga	120

gtcaccatca cttgccgggc cagtcagagt attagtacct ggttggcctg gtatcagcag 180
aaaccaggga aagcccctaa gttcctgata tataaggcgt ctagtttaga aagtggggtc 240
ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagaattca ctctacat cagcagcctg 300
cagcctgatg attttgcaac ttattactgc caacagtata gtggttattc gtcactttc 360
ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacga actgtggct 399

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 105

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His

[0051] 1 5 10

<210> 106

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 106

Val Val Trp Tyr Asp Gly Thr Ile

1 5

<210> 107

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 107

Ala Ser Gln Tyr Ser Ser Gly Trp His Thr Asp Phe Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 108

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp Leu Ala

1 5 10

[0052]

<210> 109

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 109

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 110

Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Ser Leu Thr

1 5

<210> 111

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 111

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

[0053]

Ala Val Ile Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Gly Trp Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 112

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 112

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

[0054] 50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ala Asn Trp Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 113

<211> 471

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

[0055]	<400> 113	
	atggagttgg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag	60
	gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtcctt gagactctcc	120
	tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtagc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca	180
	ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatgctg gaagtaataa atactatgca	240
	gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg	300
	caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcggg ttgggacttt	360
	gactactggg gccagggaac cctggtcacc gtctcctcag cctccaccaa gggcccatcg	420
	gtcttcctc tggcacccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc c	471
	<210> 114	
	<211> 496	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 114	
	atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccaggggacc	60
	atggaagccc cagctcagct tcttctcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga	120
	gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	180
	ctctcctgca gggccagtca gactgttccc aattacttag cctggtacca acagaaacct	240
	ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatcgaata gggccactga catcccagcc	300
	agattcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	360
	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtgccaact ggcctccgat caccttcggc	420
	caagggacac gactggagat taaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcct	480
	ccatctgatg agcagt	496

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 115

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His

1 5 10

<210> 116

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0056]

<400> 116

Val Ile Trp Tyr Ala Gly Ser Asn

1 5

<210> 117

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 117

Ala Gly Trp Asp Phe Asp Tyr

1 5

<210> 118

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 118

Arg Ala Ser Gln Thr Val Pro Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 119

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 119

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

[0057]

<210> 120

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 120

Gln Gln Arg Ala Asn Trp Pro Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 121

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 121

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

[0058]

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

85 90 95

Arg Asp Tyr Asp Val Leu Thr Gly His Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

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

115 120 125

<210> 122

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 122

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

[0059] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 123

<211> 504

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 123

atgaagcacc tgtggttctt cctcctctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtcccag 60

gtgcagctac agcagtgggg cgaggactg ttgaagcctt cggagaccct gtcctcacc 120

tgcgctgtct atggtgggtc cttcagtgat tactactgga gctggatccg ccagcccca 180

gggaaggggc tggagtggat tggggaaatc aatcatagtg gaagcaccaa ttacaaccg 240

tcctcaaga gtcgagtcac catatcagta gacacgtcca agaaccagtt ctcctgaag 300

	ctgagctctg tgaccgccgc ggacacggct gtgtattact gtgcgaggga ttacgatgtt	360
	ttgactggtc atttctacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc	420
	accgtctct cagcctccac caagggccca tcggtcttcc ctctggcacc ctctccaag	480
	agcacctctg ggggcacagc ggcc	504
	<210> 124	
	<211> 433	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 124	
	atggaaacct cagcgagct tcttctctc ctgtactct ggctcccaga taccaccga	60
[0060]	gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtcttgt ctccaggga aagagccacc	120
	ctctctgca gggccagtca gagtgttaga agatacttag cctggtacca acagaaacct	180
	ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc	240
	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcacttca ccatcagcag cctagagcct	300
	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtaacaact ggccgctcac ttctggcgga	360
	gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttccctcca	420
	tctgatgagc agt	433
	<210> 125	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	

<400> 125

Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 126

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 126

Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

1 5 10

<210> 127

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

[0061]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 127

Ala Arg Asp Tyr Asp Val Leu Thr Gly His Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 128

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 128

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Arg Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 129

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

[0062]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 130

Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 131

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 131

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

1 5 10 15

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

	20	25	30
	Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35	40	45
	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
	50	55	60
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
	65	70	75
			80
	Leu Gln Val Asn Ser Leu Ile Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90	95
	Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Val Asp Tyr Tyr Tyr		
	100	105	110
[0063]			
	Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
	115	120	125
	<210> 132		
	<211> 112		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成多肽		
	<400> 132		
	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
	1	5	10
			15
	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser		
	20	25	30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Ile Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

[0064]

<210> 133

<211> 480

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 133

atggaactgg ggctccgctg ggttttcctc gttgctcttt taagagggtg ccagtgtcag 60

gtgcagttgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcgt ctggattctc cttcagtgac tatggcatatc actgggtccg ccaggctcca 180

ggcaaggggc tggagtgggt gccagttata tggatatgat gaagtaataa atactatgca 240

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300

caagtgaaca gcctgatagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agatcggggg 360

tatagcagtg gctggtacgt agactactac tactacgcta tggacgtctg gggccaaggg 420

accacggtca ccgtctctc agcctccacc aagggcccat cggtcttccc tctggcacc 480

<210> 134

<211> 454

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 134

atggacatga gggcgcccg ttagctcctg gggctgctaa tgctctgggt ctctggatcc 60

agtggggata ttgtgatgac ttagctcctc ctctccctgc ccgtcacccc tggagagccg 120

gcctccatct cctgcaggtc tagtcagagc ctctgcata gtaatggata caactatttg 180

gattgtgacc tgcagaagcc agggcagctc ccacaaatcc tgatctattt gggctctaata 240

cgggcctccg gggcgccctga caggttcagt ggagtgatg caggcacaga tttacactg 300

aaaatcagca gaggggaggc tgaggatgtt ggggtttatt actgcatgca agctctacaa 360

[0065]

actccgtgga cgttcggcca agggaccaag ctggagatca aacgaactgt ggctgcacca 420

tctgtcttca tcttccctcc atctgatgag cagt 454

<210> 135

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 135

Gly Phe Ser Phe Ser Asp Tyr Gly Ile His

1 5 10

<210> 136

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 136

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 137

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 137

Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Val Asp Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

[0066]

Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 138

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 138

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 139

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1

5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 140

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr

1

5

[0067]

<210> 141

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 141

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Lys Thr Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Ser Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Gly

100

105

110

Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 142

<211> 107

[0068]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 142

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

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

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

<210> 143

<211> 492

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 143

[0069]

atggagtgg ggctgagctg gctgttctt ttggctattt taaaaggtgt ccactgtgag 60

gtgcaggat tggagtctgg gggaggcttg gtacaacctg gggggctcct gagactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac ctttagcaac tatgcatga actgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggaatgggt ctgagctatt agtgggtgtg gtggtagcac atattacgca 240

gactccgtga agggccgagc caccatctcc agagacaatt ccgagaacac gctgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgaa aaccagcagt 360

ggctgttacg actcttacta cgactactac gggttgacg tctggggcca agggaccacg 420

gtcaccgtct cctcagctc caccaagggc ccatcggtct tccctctggc accctcctcc 480

aagagcacct ct 492

<210> 144

<211> 422

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 144

atggacatga gagtctctgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgaca tccagttgac ccagttctca tccttctgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca cttgccgggc cagtcagggc attagcaatt atttagcctg gtatcagcaa 180

aaaccagga aagtcctaa gtcctgatc tatgctgtat ccactttgca aagtggggtc 240

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagaattca ctctcacaat cagcagcctg 300

cagcctgaag attttgaac ttattactgt caacagctta atagttacc gttcactttc 360

ggcggaggga ccaagctgga gatcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc 420

cc

422

[0070]

<210> 145

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 145

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Asn

1 5 10

<210> 146

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 146

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

1 5 10 15

<210> 147

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 147

Ala Lys Thr Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Ser Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Gly

1 5 10 15

Leu Asp Val

[0071]

<210> 148

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 148

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 149

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 149

Ala Val Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 150

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 151

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

[0072] <220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 151

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

Ala Lys Glu Ser Ile Thr Met Val Arg Gly Val Met Asp Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 152

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 152

[0073] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Leu Asn Arg Phe Pro Arg
85 90 95

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

<210> 153

<211> 492

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 153

atggagtttg gactgagctg gcttttctt gtggctattt taaaagggtg ccagtgtgag 60

gtgcagctgt tggaatctgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtcct gagactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac ctttagcaac tatgccatga actgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtgggt ctcagctatt agtgggtgtg gtgtagcac atactacgca 240

[0074] gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac actgtatctg 300

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgaa agaaagtatt 360

actatggttc ggggagttag ggactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 420

gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc ccatcgtct tccctctggc accctcctcc 480

aagagcacct ct 492

<210> 154

<211> 422

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 154

atggacatga gagtctctgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

	agatgtgaca tccagttgac ccagtctcca tccttctgt ctgcatctgt aggagacaga	120
	gtcaccatca cttgccgggc cagtcagggc attagcagtt atttagcctg gtatcagcaa	180
	aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tatgctgcat ccactttgca aggtggggtc	240
	ccatcgaggt tcagcggcag tggatctggg acagaattca ctctcacaat cagcagcctg	300
	cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacacctta atcgtttccc tcggacgttc	360
	ggccaaggga ccaagggtga gatcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc	420
	cc	422
	<210> 155	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
[0075]	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 155	
	Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Asn	
	1	5 10
	<210> 156	
	<211> 15	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 156	
	Ala Ile Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
	1	5 10 15
	<210> 157	
	<211> 19	

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 157

Ala Lys Glu Ser Ile Thr Met Val Arg Gly Val Met Asp Tyr Tyr Gly

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 158

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0076]

<400> 158

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 159

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 159

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Gly

1 5

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 160

Gln His Leu Asn Arg Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 161

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 161

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

1 5 10 15

[0077]

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ile Val Val Val Pro Ala Ala Lys Gly Tyr Val Met Asp

	100	105	110
	Ala Trp Gly Gln Gly Ala Ser Val Thr Val Ser Ser		
	115	120	
	<210> 162		
	<211> 107		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成多肽		
	<400> 162		
	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly		
	1	5	10
			15
[0078]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn		
	20	25	30
	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
	35	40	45
	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
	50	55	60
	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Phe Ser Ser Leu Gln Ser		
	65	70	75
			80
	Glu Asp Phe Val Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu		
	85	90	95
	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys		
	100	105	

	<210> 163	
	<211> 429	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 163	
	atggagttgg ggctgagctg gcttttctt gtggctattt taaaagggtg ccagtgtgag	60
	gtgcaactgt tggagtctgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtcct gagactctcc	120
	tgtgcagcct ctgattcac cttagcaac tatgcatga gctgggtccg ccaggctcca	180
	gggaaggggc tggagtgggt ctctgctatt agtggctgtg gtgtagcac atactacga	240
	gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg	300
	caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgaa agatattgta	360
[0079]	gtagtaccag ctgctaaggc ctatgttatg gatgcctggg gtcaaggagc ttcggtcacc	420
	gtctcctca	429
	<210> 164	
	<211> 381	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 164	
	atggaaaccc cagcgagct tctcttctc ctgtactct ggctcccaga taccactgga	60
	gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc	120
	ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct	180
	ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcttccacca gggccactgg tatccagcc	240
	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcacttca ccttcagcag cctgcagtct	300

gaagattttg tagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctctcac ctcggccaa 360

gggacacgac tggagattaa a 381

<210> 165

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 165

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 166

<211> 15

<212> PRT

[0080]

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 166

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

1 5 10 15

<210> 167

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 167

Ala Lys Asp Ile Val Val Val Pro Ala Ala Lys Gly Tyr Val Met Asp

1 5 10 15

Ala

<210> 168

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 168

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 169

<211> 7

<212> PRT

[0081] <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 169

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 170

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 171

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 171

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

[0082]

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Thr Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Cys Asp Thr Ile Ser Cys Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 172

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成多肽		
<400> 172		
Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1 5 10 15		
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Tyr Tyr		
20 25 30		
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile		
35 40 45		
Tyr Thr Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50 55 60		
[0083]		
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65 70 75 80		
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe		
85 90 95		
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100 105		
<210> 173		
<211> 464		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸		
<400> 173		
atggagttgg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtag		60

	gagcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc	120
	tgtgtaacgt ctggattcac cttcagtagc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca	180
	ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggtatgatg ggactaataa atactatgca	240
	gacaccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg	300
	caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg ggtgtgtatt attgtgcgag agaggggtgt	360
	gatactatca gctgccccta ctattactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg	420
	atcaccgtct cctcagcctc caccaagggc ccatcggtct tccc	464
	<210> 174	
	<211> 390	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
[0084]	<223> 人工序列的描述: 合成多核苷酸	
	<400> 174	
	atgagggtcc tcgctcagct cctgggactc ctgctgctct ggctcccaga taccagatgt	60
	gacatcctga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
	atcacttgcc gggcgagtca gggcattaac tattatttag cctggtatca gcagaaacca	180
	gggaaagttc ctaagctcct gatttatact gcattcactt tgcaatcagg ggtcccatct	240
	cgcttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	300
	gaagatgttg caacttattt ctgtcaaaag tataacagtg cccattcac ttccggcct	360
	gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg	390
	<210> 175	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 175

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His

1 5 10

<210> 176

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 176

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Thr Val

1 5 10 15

[0085]

<210> 177

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 177

Ala Arg Glu Gly Cys Asp Thr Ile Ser Cys Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 178

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 178

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Tyr Tyr Leu Ala

1

5

10

<210> 179

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 179

Thr Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1

5

[0086]

<210> 180

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 180

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr

1

5

<210> 181

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 181

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

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
20	25	30	
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asn Ser Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0087]	85	90	95
Ala Ser Ser Ser Gly Trp Tyr Leu Val Tyr Tyr Phe Asp Leu Trp Gly			
100	105	110	
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210> 182			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成多肽			
<400> 182			
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly			
1	5	10	15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

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

[0088]

<210> 183

<211> 449

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 183

atggagtgg ggctgagctg gcttttctt gtggctattt taaaagggtg ccagtgtgag 60

gtgcagctgt tggagtctgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtcct gagactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac ctttagcagc tatgcatga gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtgggt ctgagctatt agtggtagt gtaatagcg atactacga 240

gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaatac gctgtttctc 300

caaatgaaca gcctgagagc cgacgacacg gccgtatatt attgtgcgtc tagcagtggc 360

	tggtacctag tctactactt cgatctctgg ggccgtggca ccctggtcac cgtctcctca	420
	gcctccacca agggcccatc ggtcttccc	449
	<210> 184	
	<211> 502	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 184	
	atggaagccc cagcacagct tctcttcctc ctgctactct ggctccaga taccactgga	60
	gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagaggcacc	120
	ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agcaacttag cctggtacca gcagaaacct	180
	ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccatcc gggccactgg tatcccagcc	240
[0089]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcattctca ccatcaacag cctgcagtct	300
	gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag tataataact ggccgctcac tgtcggcgga	360
	gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttccctcca	420
	tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	480
	cccagagagg ccaaagtaca gt	502
	<210> 185	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 185	
	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser	

1 5 10

<210> 186

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 186

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asn Ser Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

[0090]

<210> 187

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 187

Ser Ser Gly Trp Tyr Leu Val Tyr Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 188

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 188

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 189

Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr

1 5

<210> 190

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0091]

<400> 190

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 191

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 191

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Gln Gln Trp Pro Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

[0092] Val Ser Ser
115

<210> 192

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 192

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

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

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

<210> 193

<211> 431

<212> DNA

<213> 人工序列

[0093]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 193

atggagtgg ggctgagctg gcttttctt gtggctattt taaaaggtgt ccagtgtgag 60

gtgcagctgt tggagtctgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtcctt gagactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac ctttagcagc tatgcatga gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtgggt ctcaggtatc agtggtagtgt gtgtaacac acactacgca 240

gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccctatatt actgtgcgca gcagtggcca 360

cagggtact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct cagcctccac caagggccca 420

tcggtcttcc c 431

<210> 194

<211> 396

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 194

atggacatga gggctcctgc tcagctcctg ggactcctgc tgctctggct ccagaaaacc 60

agatgtgaca tccagatgac ccagctctca tctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca cttgccgggc gagtcagggc attagcattt atttagcctg gtttcagcag 180

aaaccaggga aagttcctaa gctcctgac tatgctgcat ccactttgca atcaggggtc 240

ccatctcggg tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300

cagcctgaag attttgaac ttattactgt caaaagtata acagtgcctc attcactttc 360

[0094]

ggccctggga ccaagctgga gatcaaacga actgtg 396

<210> 195

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 195

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 196

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 196

Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 197

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 197

Gln Trp Pro Gln Gly Tyr

1

5

[0095]

<210> 198

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 198

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ile Tyr Leu Ala

1

5

10

<210> 199

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 199

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 200

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 200

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr

1 5

<210> 201

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

[0096]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 201

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Gly Ser Val

50 55 60

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

65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys			
	85	90	95
Val Gln Gln Trp Pro Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
	100	105	110
Val Ser Ser			
	115		
<210> 202			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成多肽			
<400> 202			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Thr Ile Tyr			
	20	25	30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile			
	35	40	45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80

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

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

<210> 203

<211> 431

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 203

atggaactgg ggctccgctg gcttttctt gtggctattt taaaagggtg ccagtgtgag 60

gtgcagttgt tggagtctgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtcctt gggactctcc 120

[0098]

tgtgcagcct ctggattcac cttcagcaac tatatcatga gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtgggt ctcaggtatc agtggtagtg gtggtagcac acactacgca 240

ggctccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgaatctg 300

caaatgaaca gcctgagagt cgaggacacg gccgtctatc actgtgtgca gcagtggcca 360

cagggtactt ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct cagcctccac caagggccca 420

tcgtcttcc c 431

<210> 204

<211> 396

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 204

atggacatga ggggtcccg ctagctcctg ggactcctgc tgctctggct ccagataacc 60

agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca cttgccgggc gagtcaaggc attaccattt atttagcctg gtttcagcag 180

aaaccaggga aagttcctaa gtcctgatc tatgctgcat ccactttgca atcaggggtc 240

ccatctcggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctaccat cagcagcctg 300

cagcctgagg atgttgcaac ttattactgt caaaagtata acagtgcgcc attcactttc 360

ggccctggga ccaagctgga gatcaaacga actgtg 396

<210> 205

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0099]

<400> 205

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ile Met Ser

1 5 10

<210> 206

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 206

Gly Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr His Tyr Ala Gly Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 207

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 207

Gln Trp Pro Gln Gly Tyr

1

5

<210> 208

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0100]

<400> 208

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Thr Ile Tyr Leu Ala

1

5

10

<210> 209

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 209

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1

5

<210> 210

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 210

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr

1

5

<210> 211

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 211

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

1

5

10

15

[0101]

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

20

25

30

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

35

40

45

Ser Gly Leu Ser Gly Ser Gly Gly Asp Thr His Tyr Ala Gly Ser Val

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Gln Gln Trp Pro Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100

105

110

Val Ser Ser

115

<210> 212

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 212

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

1 5 10 15

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

20 25 30

[0102] Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 213

<211> 431

	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 213	
	atggagtttg ggctgagctg gctttttctt gtggctattt taaaaggtgt ccaatgtgag	60
	gtacaactgt tggagtctgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtcctt gagactctcc	120
	tgtgcagcct ctggattcac cttagcagc tatgcatga gctgggtccg cctggctcca	180
	gggaaggac tggagtgggt ctcaggtctc agtggtagtg gtggtgacac acactacgca	240
	ggctccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg	300
	caaatgaaca gcctgagagc cgaagacacg gccttatatt actgtgcga gcagtggcca	360
	cagggtact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct cagcctccac caagggccca	420
[0103]	tcggtcttcc c	431
	<210> 214	
	<211> 396	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 214	
	atggacatga gggctctcgc tcagctcctg ggactcctgc tgctctggct ccagatacc	60
	agatgtgaca tccagatgac ccagctctca tctccctgt ctgcatctgt aggagacaga	120
	gtcaccatca cttgccgggc gagtcagggc attagcattt atttagcctg gtttcagcag	180
	aaaccaggga aagttcctaa gctcctgatc tatgctgcat ccactttgca atcaggggtc	240
	ccatctcggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctacat cagcagcctg	300
	cagcctgaag atgttgcaac ttattactgt caaaagtata acagtcccc attcactttc	360

ggccctggga ccaagctgga gatcaaacga actgtg

396

<210> 215

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 215

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 216

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

[0104] <220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 216

Gly Leu Ser Gly Ser Gly Gly Asp Thr His Tyr Ala Gly Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 217

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 217

Gln Trp Pro Gln Gly Tyr

1	5	
<210> 218		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成肽		
<400> 218		
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ile Tyr Leu Ala		
1	5	10
<210> 219		
<211> 7		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
[0105]	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 219	
	Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser	
	1	5
	<210> 220	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 220	
	Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr	
	1	5
<210> 221		
<211> 115		

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 221

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

[0106]

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Gln Gln Trp Pro Gln Gly His Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 222

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 222

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

[0107] 65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 223

<211> 431

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 223

atggagtttg ggctgagctg gcttttctt gtggctattt taaaagggtg ccagtgtag 60

gtgcagctgt tggagtctgg gggaggcttg gtacagcctg gggaatccct gagactctcc 120

	tgtgcagcct ctggattcac ctttagcagc tatgccatga gctgggtccg ccagggtcca	180
	gggaaggggc tggagtgggt ctcaggtatc agtggtagt gtggtagcac acactacga	240
	gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg	300
	caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgcatatt actgtgcgca gcagtggcca	360
	cagggccact ggggccaggg aatcctggtc accgtctct cagcctccac caagggccca	420
	tcggtcttcc c	431
	<210> 224	
	<211> 399	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
[0108]	<400> 224	
	atggacatga gggctctcgc tcagctcctg ggactcctgc tgctctggct ccagatacc	60
	agatgtgaca tccagatgac ccagctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga	120
	gtcaccatca ctgccgggc gagtccaggac attagcattt attagcctg gtttcagcag	180
	agaccaggga aagttcctaa gtcctgatc tatgctgcat ccactttgca atcaggggtc	240
	ccatctcgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcccat cagcagcctg	300
	cagcctgaag atgttgcaac ttattactgt caaaagtata acagtgaccc attcactttc	360
	ggccctggga ccaagtgga gatcaaacga actgtggct	399
	<210> 225	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 225

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 226

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 226

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

1 5 10 15

Gly

[0109]

<210> 227

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 227

Gln Trp Pro Gln Gly His

1 5

<210> 228

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0110]

<400> 228

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 229

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 229

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 230

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 230

Gln Lys Tyr Asn Ser Asp Pro Phe Thr

1 5

<210> 231

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 231

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

1 5 10 15

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

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

Ser Val Leu Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

[0111] Ala His Gln Trp Pro Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 232

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 232

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe His Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

[0112]

<210> 233

<211> 431

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 233

atggaactgg ggctccgctg gcttttctt gtggctattt taaaaggtgt ccagtgtgag 60

gtgcagctgt tggagtctgg gggaggctta gtacagcctg gggggtcct gagactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac ctttagcagc tatgcatga gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtgggt ctgattctc agtggtagtgt gtgatgacac acactacgca 240

gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgca ccagtgccca 360

cagggctact ggggccaggg aacctgtgc accgtctct cagcctccac caaggccca 420

	tcggtcttcc c	431
	<210> 234	
	<211> 399	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 234	
	atggacatga ggggtcccg ctcagctcctg ggactcctgc tgctctggct cccagatacc	60
	agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga	120
	gtcaccatca cttgccgggc gagtcaggac attagcattt attagcctg gtttcaccag	180
	aaaccaggga aagttcctaa gctcctgac tatgctgcat ccactttgca atcaggggtc	240
	ccatctcggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctacat cagcagcctg	300
[0113]	cagcctgaag atgttgacg ttattactgt caaaagtata acagtgcctc attcactttc	360
	ggccctggga ccaagctgga gatcaaacga actgtggct	399
	<210> 235	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 235	
	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser	
	1 5 10	
	<210> 236	
	<211> 17	
	<212> PRT	

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 236

Val Leu Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 237

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0114]

<400> 237

Gln Trp Pro Gln Gly Tyr

1 5

<210> 238

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 238

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 239

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 239

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1

5

<210> 240

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 240

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr

1

5

[0115]

<210> 241

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 241

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr His Tyr Thr Asp Ser Val

	50	55	60	
	Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
	65	70	75	80
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
		85	90	95
	Val Gln Gln Trp Pro Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
		100	105	110
	Val Ser Ser			
		115		
[0116]	<210> 242			
	<211> 107			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 人工序列的描述：合成多肽			
	<400> 242			
	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Thr Val Gly			
	1	5	10	15
	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ile Tyr			
		20	25	30
	Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Asn Leu Ile			
		35	40	45
	Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60	

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

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

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

<210> 243

<211> 431

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 243

[0117]

atggagtttg ggctgagctg gcttttctt gtggctattt taaaagggtg ccagtgtgag 60
gtgcagctgt tggagtctgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtcct gagactctcc 120
tgtgcagcct ctggattcac cttagcagc tatgtcatga gctgggtccg ccagactcca 180
gggaaggggc tggagtgggt ctcaggtatc agtggtagtgt gtggtagcac acactacaca 240
gactccgtgc agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgtgca gcagtggcca 360
cagggtact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct cagcctccac caagggccca 420
tcggtcttcc c 431

<210> 244

<211> 399

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 244	
	atggacatga gggctcctgc tcagctcctg ggactcctgc tgctctggct cccagatacc	60
	agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcaactgt aggagacaga	120
	gtcaccatca ctgcccgggc gagtcaaggc attagcattt attagcctg gtttcagcag	180
	aaaccaggga aagttcctaa gaacctgatc tatgtgcat ccactttgca atcaggggtc	240
	ccatctcggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctacccat cagcagcctg	300
	cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caaaagtata acagtgcctt attcactttc	360
	ggccctggga ccaagctgga gatcaaacga actgtggct	399
	<210> 245	
	<211> 10	
	<212> PRT	
[0118]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 245	
	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met Ser	
	1 5 10	
	<210> 246	
	<211> 17	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 246	
	Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr His Tyr Thr Asp Ser Val Gln	
	1 5 10 15	

Gly

<210> 247

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 247

Gln Trp Pro Gln Gly Tyr

1 5

<210> 248

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

[0119]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 248

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ile Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 249

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 249

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 250

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 250

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr

1

5

<210> 251

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 251

[0120]

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Lys Gly Glu Gln Trp Gly Ala Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 252

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 252

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

[0121] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ile Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Trp
85 90 95

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

<210> 253
 <211> 414
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 253
 atggagtttg ggctgagctg gcttttctt gtggctattt taaaaggtgt ccagtgtgag 60
 gtgcaggtgt tggagtctgg gggaggcttg gtacagcctg gggagtcctt gagactctcc 120
 tgtgcagcct ctggattcac cttaacacc tatgcatga gctgggtccg ccaggctcca 180
 gggaaggggc tggagtgggt ctgagctatt agtgataatg gtggtggcac atacaacgca 240
 gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctc 300
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgaa gggggagcag 360
 [0122] tggggggccc cctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 414

<210> 254
 <211> 387
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 254
 atggacatga ggggtcccg ctagctcctg ggactcctgc tgctctggct ccagatacc 60
 agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
 gtcacatca cttgccgggc gagtcaaggc attagcattt attagcctg gtatcaccag 180
 aaaccaggga aagttcctaa gtcctgatc tatgtgcat ccactttgca atcaggggtc 240
 ccatctcgtt tcaaggcag tggatctggg acagatttca ctctacat cagcagcctg 300

cagcctgaag atgttgcaac ttattactgt caaaagtata acagtgtccc gtggacgttc 360

ggccaaggga ccaagctgga gatcaaa 387

<210> 255

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 255

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 256

<211> 17

<212> PRT

[0123]

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 256

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

1 5 10 15

Gly

<210> 257

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

	<400> 257		
	Gly Glu Gln Trp Gly Ala Pro Phe Asp Tyr		
	1	5	10
	<210> 258		
	<211> 11		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成肽		
	<400> 258		
	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ile Tyr Leu Ala		
	1	5	10
	<210> 259		
	<211> 7		
[0124]	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成肽		
	<400> 259		
	Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser		
	1	5	
	<210> 260		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成肽		
	<400> 260		
	Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Trp Thr		
	1	5	

<210> 261

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 261

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

[0125]

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Leu Asp Thr Ala Met Ala Ala Asp Ala Phe Ala Ile Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 262

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 262

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

[0126]

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Leu Ile Pro Leu Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 263

<211> 420

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0127]	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 263	
	atggaactgg ggctccgctg gcttttctt gtggctattt taaaagggtg ccagtgtgag	60
	gtgcagttgt tggagtctgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtcctt gagactctcc	120
	tgtgcagcct ctggattcac ctttagcagc tatgcatga gctgggtccg ccaggctcca	180
	gggaaggggc tggagtgggt ctcaactatt agtggtagt gtggtagcac atactacgca	240
	gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg	300
	caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgac ctggataca	360
	gctatggccg ctgatgcttt tgctatctgg ggccaaggga caatgtcac cgtctctca	420
	<210> 264	
	<211> 405	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 264	
	atggacatga gggctcctgc tcagtcctg gggctgctaa tgctctgggt ctctggatcc	60
	agtggggata ttgtgatgac tcagtcctca ctctcctgc ccgtcacccc tggagagccg	120
	gcctccatct cctgcaggtc tagtcagagc ctctgcata gtaatggata caactatttg	180
	gattgttacc tgcagaagtc agggcagctt ccacagctcc tgatctattt gggttctaat	240
	cgggcctccg gggctcctga caggttcagt ggagtgatg caggcacaga ttttactatg	300
	aaaatcagca gaggaggc tgaggatgtt ggggtttatt actgcatgca agctctacta	360
	attccgctgt acacttttgg ccaggggacc aagctggaga tcaaa	405
	<210> 265	
	<211> 10	

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 265

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 266

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 266

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

1 5 10 15

[0128]

Gly

<210> 267

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 267

Leu Asp Thr Ala Met Ala Ala Asp Ala Phe Ala Ile

1 5 10

<210> 268

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 268

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 269

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 269

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

[0129]

<210> 270

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 270

Met Gln Ala Leu Leu Ile Pro Leu Tyr

1 5

<210> 271

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 271

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 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

[0130]

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

85 90 95

Ala Arg Asp Trp Arg Ser Ser Gly Trp Thr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 272

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 272

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

1 5 10 15

	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser	
	20 25 30	
	Ser Gly His Asn Phe Leu Asp Trp Tyr Leu Lys Lys Pro Gly Gln Ser	
	35 40 45	
	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Gly Ser Gly Val Pro	
	50 55 60	
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala	
	85 90 95	
[0131]	Leu Gln Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
	100 105 110	
	<210> 273	
	<211> 489	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 273	
	atggagtgg ggctgtgctg ggttttcctt gttgctattt tagaagggtg ccagtgtgag	60
	gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcttg gtccagcctg gggggtcct gagactctcc	120
	tgtgcagcct ctggattcac ctttagtagc tattggatga gctgggtccg ccaggtcca	180
	gggaaggggc tggagtgggt ggccaacata aagcaagatg gaagtgagaa atactatgtg	240
	gactctgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaactc actgtatctg	300

	caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtttatt actgtgagag agattggagg	360
	agcagtggct ggacccttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcagcc	420
	tccaccaagg gcccatcggc cttccctctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc	480
	acagcggcc	489
	<210> 274	
	<211> 448	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 274	
	atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct gggtctctgg atccagtggg	60
[0132]	gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc	120
	atctctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtagtg gacacaactt ttggattgg	180
	tacctgaaaa agccaggga gtctccacaa ctctgatct atttgggttc taatcggggc	240
	tccggggctc ctgacagggt cagtggcagt gggtcaggca cagattttac actgaaaatc	300
	agtagagtgg aggctgagga tgggggggtt tattactgca tgcaagctct aaaaactcct	360
	cggacgttcg gccaaaggac caagctggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc	420
	ttcatcttcc ctccatctga tgagcagt	448
	<210> 275	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	

<400> 275

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser

1 5 10

<210> 276

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 276

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

[0133]

<210> 277

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 277

Asp Trp Arg Ser Ser Gly Trp Thr Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 278

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 278

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Ser Gly His Asn Phe Leu Asp

1 5 10 15

<210> 279

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 279

Leu Gly Ser Asn Arg Gly Ser

1 5

<210> 280

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

[0134]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 280

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Arg Thr

1 5

<210> 281

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 281

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 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

	20	25	30
	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35	40	45
	Ala Asn Val Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val		
	50	55	60
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
	65	70	75
			80
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90	95
	Ala Arg Glu Trp Asn Ser Ser Gly Trp Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln		
	100	105	110
[0135]			
	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
	115	120	
	<210> 282		
	<211> 112		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成多肽		
	<400> 282		
	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
	1	5	10
			15
	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser		
	20	25	30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

[0136]

<210> 283

<211> 474

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 283

atggagtttt ggctgagctg ggttttcctt gttgctattt tagaaggtgt ccagtgtgag 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcttg gtccagcctg ggggggtcct gagactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac ctttagtagc tattggatga gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtgggt ggccaatgta aagcaagatg gaagtgagaa agactatgtg 240

gactctgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaactc actgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agagtggaat 360

agcagtggct ggacgtttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcagcc 420

tccaccaagg gcccacggt cttcctctg gcaccctct ccaagagcac ctct 474

<210> 284
 <211> 437
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 284
 atggacatga gggtgcccg tcagtcctg gggctgctaa tgctctgggt ctctggatcc 60
 agtggggata ttgtgatgac tcagtcctca ctctccctgc ccgtcacccc tggagagccg 120
 gcctccatct cctgcaggtc tagtcagagc ctctgcata gtactggata caacttttg 180
 gattgttacc tgcagaagcc agggcagtct ccacagctcc tgatctttt gggttctaata 240
 cgggcctccg gggtcctga caggttcagt ggagtgat caggcacaga ttttactg 300
 aaaatcagca gaggggaggc tgaggatgtt gggatttatt actgcatgca agctctacaa 360
 [0137] actccgctca ctttcggcgg agggaccaag gtggagatca aacgaactgt ggctgcacca 420
 tctgtcttca tcttccc 437

<210> 285
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 285
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
 1 5 10

<210> 286
 <211> 17
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 286

Asn Val Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 287

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0138]

<400> 287

Glu Trp Asn Ser Ser Gly Trp Thr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 288

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 288

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Thr Gly Tyr Asn Phe Leu Asp

1 5 10 15

<210> 289

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 289

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1

5

<210> 290

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 290

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1

5

[0139]

<210> 291

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 291

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

	50	55	60	
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
	65	70	75	80
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys			
		85	90	95
	Ala Arg Asp Arg Val Tyr Tyr Asp Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val			
		100	105	110
	Gly Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Ala Ser Val Thr Val Ser Ser			
		115	120	125
[0140]	<210> 292			
	<211> 107			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 人工序列的描述：合成多肽			
	<400> 292			
	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 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asn			
		20	25	30
	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
		35	40	45
	Tyr Gly Val Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60	

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

Glu Asp Phe Ala Gly Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 293

<211> 470

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 293

[0141]

atggaactgg ggctccgctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtcctt gagactctcc 120

tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtagc tatggcatgc actgggtccg ccagggtcca 180

ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatatgatg gaagtaataa atattatgca 240

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatc actgtgcgag agatcgggtg 360

tattacgatg gttcggggag ttattataac gtgggtgtta tggatgtttg gggtaagga 420

gcttcggtca ccgtctctc agcctccacc aagggcccat cggtcttccc 470

<210> 294

<211> 455

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 294

atggacatga gggtcctgc tcagtcctc ttctcctgc tactctggct cccagatacc	60
actggagaaa tagtgatgac gcagtcctca gccaccctgt ctgtgtctcc aggggaaaga	120
gccaccctct cctgcagggc cagtcagagt gttagcaaca acttagcctg gtaccagcag	180
aaacctggcc aggtcccag actcctcatt tatggtgtat ccactagggc cactggtatt	240
ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg acagagttca ctctcatcat cagcagcctg	300
cagtctgaag attttcgagg ttattactgt cagcagtata atgactggcc gctcactttc	360
ggcggaggga ccaagctgga gatcaaacga actgtggctg caccatctgt ctctatcttc	420
cctccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgc	455

<210> 295

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 295

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His

1	5	10
---	---	----

<210> 296

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 296

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

[0142]

Gly

<210> 297

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 297

Asp Arg Val Tyr Tyr Asp Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Gly Val

1 5 10 15

Met Asp Val

[0143]

<210> 298

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 298

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 299

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 299

Gly Val Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 300

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 300

Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 301

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

[0144]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 301

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Leu Ile Tyr Tyr Asp Gly Ser His Glu Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

50 55 60

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

65	70	75	80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Asp Gly Gly Ser Gly Ser His Tyr Pro Phe Asp Ala Phe Asp			
	100	105	110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	
<210> 302			
<211> 106			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成多肽			
<400> 302			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp			
	20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile			
	35	40	45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Tyr Thr
85 90 95

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

<210> 303

<211> 458

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 303

atggagttgg ggctgtgctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60

gtgcagttgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggggggtcccc gagactctcc 120

[0146] tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtagt tatgccatgc actgggtccg ccaggctcca 180

ggcacggggc tggagtgggt ggcacttatt tactatgatg gaagtcatga atactattca 240

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300

caaatgagca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agacggcggt 360

tcggggagtc attaccctt tgatgctttt gatatctggg gccaaaggac aatggtcacc 420

gtctcctcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttccc 458

<210> 304

<211> 396

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 304

atggacatga gggctctcgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct ccaggtgcc 60

aaatgtgaca tccagatgac ccagtctcct tccaccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca cttgccgggc cagtcagagt attagtagct ggttggcctg gtatcagcag 180

aaaccaggga aagcccctaa cctcctgata tataaggcgt ctagttaga aagtggggtc 240

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagaattca ctctacccat cagcagcctg 300

cagcctgatg attttgaac ttattactgc caacaatata atacttatta cacttttggc 360

caggggacca aggtggagat caaacgaact gtggct 396

<210> 305

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0147]

<400> 305

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His

1 5 10

<210> 306

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 306

Leu Ile Tyr Tyr Asp Gly Ser His Glu Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 307

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 307

Asp Gly Gly Ser Gly Ser His Tyr Pro Phe Asp Ala Phe Asp Ile

1

5

10

15

<210> 308

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0148]

<400> 308

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1

5

10

<210> 309

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 309

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1

5

<210> 310

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 310

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Tyr Thr

1 5

<210> 311

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 311

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

1 5 10 15

[0149] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Phe Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Thr Gly Arg Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Gly Gly Trp Gly Pro His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 312

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 312

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

[0150] Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 313

<211> 483

<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸		
<400> 313		
atgaaacatc tgtggtctt ctttctcctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtcccag	60	
gtgcagctgc aggagtcggg cccaggccta gtgaagcctt cggagaccct gtcctcacc	120	
tgcaactgtc caggtggctc catcagtagt tactactgga gctggatccg gcagttctca	180	
gggaaggac tggagtggat tggctatatc tactacactg ggaggaacaa ctacaacccc	240	
tccctcaaga gtcgagtcac catatcagta gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag	300	
ctgagctctg tgaccgtgc ggactcggcc gtgtattact gtgcgagaga gggagggtgg	360	
ggacccact ttgactactg gggccaggga accctggta ccgtctctc agcctccacc	420	
aagggcccat cggcttctcc tctggcacc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	480	
gcc		483
<210> 314		
<211> 448		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸		
<400> 314		
atgaggctcc ttgctcagct cctgaggctg ctaatgtctt gggctctctg atccagtggg	60	
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc	120	
atctcctgta ggtctagtca gagcctctg catagtagtg gatacaacta ttggattgg	180	
tacctcaga agccaggga gtctccacag cttctgatct atttgggttc tgatcgggcc	240	
tccgggtcc ctgacaggtt caggggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc	300	

	agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acaaattccg	360
	tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc	420
	ttcatcttcc ctccatctga tgagcagt	448
	<210> 315	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 315	
	Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser	
	1 5 10	
[0152]	<210> 316	
	<211> 16	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 316	
	Tyr Ile Tyr Tyr Thr Gly Arg Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser	
	1 5 10 15	
	<210> 317	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 317	
	Glu Gly Gly Trp Gly Pro His Phe Asp Tyr	

	1	5	10	
	<210> 318			
	<211> 16			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 人工序列的描述：合成肽			
	<400> 318			
	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp			
	1	5	10	15
	<210> 319			
	<211> 7			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
[0153]	<220>			
	<223> 人工序列的描述：合成肽			
	<400> 319			
	Leu Gly Ser Asp Arg Ala Ser			
	1	5		
	<210> 320			
	<211> 9			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 人工序列的描述：合成肽			
	<400> 320			
	Met Gln Ala Leu Gln Ile Pro Tyr Thr			
	1	5		
	<210> 321			
	<211> 125			

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 321

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

[0154]

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Tyr Asp Val Leu Thr Gly His Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

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

115 120 125

<210> 322

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 322

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

[0155] 65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 323

<211> 489

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 323

atgaagcacc tgtggttctt cctcctcctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtcccag 60

gtgcagctac agcagtgggg cgcaggactg ttgaagcctt cggagaccct gtcctcacc 120

	tgcgctgtct atggtgggtc cttcagtgat tactactgga gctggatccg ccagcccca	180
	gggaaggggc tggagtggat tggggaaatc aatcatagtg gaagcaccaa ttacaaccg	240
	tccctcaaga gtcgagtcac catatcagta gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag	300
	ctgagctctg tgaccgccgc ggacacggct gtgtattact gtgcgaggga ttacgatgtt	360
	ttgactggtc atttctacta ctactacggc atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc	420
	accgtctcct cagcctccac caagggccca tcggtcttcc ctctggcacc ctctccaag	480
	agcacctct	489
	<210> 324	
	<211> 416	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
[0156]	<223> 人工序列的描述: 合成多核苷酸	
	<400> 324	
	atgaggctcc ctgctcagct cctggggctc ctgctactct ggctccgagg tgccagatgt	60
	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
	atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtttca gcagaaacca	180
	gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	240
	aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct	300
	gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacacta tgccgtacac ttttgccaa	360
	gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttccc	416
	<210> 325	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 325

Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 326

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 326

Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

[0157]

<210> 327

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 327

Asp Tyr Asp Val Leu Thr Gly His Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 328

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 328

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1

5

10

<210> 329

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 329

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1

5

[0158]

<210> 330

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 330

Gln Gln Ser Tyr Thr Met Pro Tyr Thr

1

5

<210> 331

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 331

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

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
20	25	30	
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
50	55	60	
Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0159]	85	90	95
Ala Val Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Val Leu Tyr Val Met Asp			
100	105	110	
Ala Trp Gly Gln Gly Val Ser Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210> 332			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成多肽			
<400> 332			
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15

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

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Tyr Trp Pro Leu
85 90 95

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

[0160]

<210> 333

<211> 429

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 333

atggaattgg ggctccgctg ggttttcctc gttgctcttt taagagggtg ccagtgtcag 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtagc tatggcatgc actgggtccg ccagggtcca 180

ggcaaggggc tggagtgggt ggcacttata tggatgatg gaagtaataa atactatgca 240

gactccgtgc agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcggt tgattacgat 360

	at tt t g a c t g t c a t g t c c t a t a t g t a t g g a t g c c t g g g t c a a g g a g t t c g g t c a c c	420
	g t c t c t c a	429
	<210> 334 <211> 381 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
	<400> 334 a t g g a a a c c c c a g c g c a g c t t c t t t c t c t g t c t a c t c t g g c t c c c a g a t a c c a c c g g a	60
	g a a a t t g t g t t g a c a c a g t c t c c a g c c a c c c t g t c t t t g t c t c c a g g g g a a a g a g c c a c c	120
	c t c t c t g c a g g c c a g t c a g a g t g t a c c a a c t a c t t g g c c t g g t t c c a a c a g a a a c c t	180
	g g c c a g g c t c c a g g c t c t c a t c t a t g a t g c a t t c a a c a g g c c a c t g g c a t c c c a g c c	240
[0161]	a g g t t c a g t g g c a g t g g g t c t g g g a c a g a c t t a c t c t c a c c a t c a g c a g c c a g a g c c t	300
	g a a g a t t t t g c a a t t a t t a c t g t c a g c a g c g t a g c t a c t g g c c g c t c a c t t c g g c g g a	360
	g g g a c c a a g c t g g a g a t c a a a	381
	<210> 335 <211> 10 <212> PRT <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 335 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His	
	1 5 10	
	<210> 336	

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 336

Leu Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln

1

5

10

15

Gly

<210> 337

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

[0162]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 337

Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Val Leu Tyr Val Met Asp Ala

1

5

10

15

<210> 338

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 338

Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Asn Tyr Leu Ala

1

5

10

<210> 339

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 339

Asp Ala Phe Asn Arg Ala Thr

1

5

<210> 340

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 340

Gln Gln Arg Ser Tyr Trp Pro Leu Thr

[0163]

1

5

<210> 341

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 341

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Thr Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ser Glu Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

[0164] <210> 342
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 342
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 343

<211> 480

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

[0165] <400> 343
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtcggg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtaac tatggcatga attgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcaagtata tggatatgat gaactattaa atactatgca 240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300
caaatgatca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag cgagtatagc 360
agtggctggt acaggggtgc ttttgatata tggggccaag ggacaatggt caccgtctcc 420
tcagcctcca ccaagggccc atcgggtcttc cctctggcac cctcctccaa gagcacctct 480

<210> 344

<211> 422

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 344

atggacatga gagtctctgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
agatgtgaca tccagttgac ccagttctca tccttctgt ctgcatctgt aggagacaga	120
gtcaccatca cttgccgggc cagtcagggc attagcagtt atttagcctg gtatcagcaa	180
aaaccagga aagcccctaa gctcctgac tatgtgcat ccactttgca aagtggggtc	240
ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagaattca ctctcacaat cagcagcctg	300
cagcctgaag attttgaac ttattactgt caacagctta atagttacc gtacactttt	360
ggccagggga ccaaggtgga gatcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc	420
cc	422

[0166]

<210> 345

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 345

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Met Asn

1	5	10
---	---	----

<210> 346

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 346

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

1 5 10 15

Gly

<210> 347

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 347

Glu Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Arg Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

[0167]

<210> 348

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 348

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 349

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 349

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

	1	5	
	<210> 350		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成肽		
	<400> 350		
	Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr		
	1	5	
	<210> 351		
	<211> 125		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
[0168]	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成多肽		
	<400> 351		
	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
	1	5	10 15
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
	20	25	30
	Gly Met Phe Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35	40	45
	Ala Asn Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val		
	50	55	60
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
	65	70	75 80

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

Ala Arg Glu Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Gly Gly Leu
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 352

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 352

[0169] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Ile Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 353

<211> 504

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 353

atggaattgg ggctgtgctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtagt tatggcatgt tctgggtccg ccagactcca 180

ggcaaggggc tggagtgggt ggcaaatata tggatatg gaagcaataa atattataca 240

[0170]

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtatatt actgtgcgag agagacatat 360

tactatggtt cggggagtta tggggggggt ttggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 420

accgtctct cagcctccac caagggccca tcggtcttcc ctctggcacc ctctccaag 480

agcacctctg ggggcacagc ggcc 504

<210> 354

<211> 436

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 354

atggacatga gggctctcgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

	aaatgtgaca tccagatgac ccagtctcct tccaccctgt ctgcttctgt aggagacaga	120
	gtcaccatca cttgccgggc cagtcagagt attagtagct ggttggcctg gtatcagcag	180
	aaaccaggga aagcccctaa gctcctgata tataaggcgt ctagttaga aagtggggtc	240
	ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagaattca ctctacccat cagcagcctg	300
	cagcctgatg attttgaac ttattactgc caacagtatt atagttatat caccttcggc	360
	caagggacac gactggagat taaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcctt	420
	ccatctgatg agcagt	436
	<210> 355	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
[0171]	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 355	
	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Phe	
	1 5 10	
	<210> 356	
	<211> 17	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成肽	
	<400> 356	
	Asn Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys	
	1 5 10 15	
	Gly	

<210> 357

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 357

Glu Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Gly Gly Leu Asp Val

1 5 10 15

<210> 358

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0172]

<400> 358

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 359

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 359

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 360

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 360

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Ile Thr

1

5

<210> 361

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 361

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

1

5

10

15

[0173]

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20

25

30

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

35

40

45

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50

55

60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Asp Lys Ile Thr Val Ala Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

	100	105	110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
115			
<210> 362			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成多肽			
<400> 362			
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1 5 10 15			
[0174] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr			
20 25 30			
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
35 40 45			
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
50 55 60			
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65 70 75 80			
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Tyr			
85 90 95			
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100 105			

<210> 363		
<211> 443		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸		
<400> 363		
atgaagcatc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt cctgccccag	60	
gtgcagctgc aggagtcggg cccaggactg gtgaagcctt cggagaccct gtcctcacc	120	
tgcgtgtct ctggttactc catcagcagt ggttactact ggggctggat ccggcagccc	180	
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagt atctatcata gtgggagcac ctactacaac	240	
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg	300	
aagctgagct ctgtgaccgc cgcagacacg gccgtgtatt actgtgcgag agataagata	360	
acagtggctg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ctcagcctcc	420	
accaagggcc catcggtctt ccc		443
[0175]		
<210> 364		
<211> 399		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸		
<400> 364		
atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccagtgcc	60	
agatgtgaca tccagttgac ccagttcca tccttctgt ctgcatctgt aggagacaga	120	
gtcaccatca cttgccgggc cagtcagggc attagcagtt atttagcctg gtatcagcaa	180	
aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tatgctgcat ccactttgca aagtggggtc	240	
ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagaattca ctctacaat cagcagcctg	300	

cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagctta atagttaccc gtacactttt 360

ggccagggga ccaagctgga gatcaaacga actgtggct 399

<210> 365

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 365

Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 366

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 366

Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 367

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 367

Asp Lys Ile Thr Val Ala Ala Phe Asp Ile

1 5 10

[0176]

<210> 368

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 368

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1

5

10

<210> 369

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0177]

<400> 369

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1

5

<210> 370

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 370

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1

5

<210> 371

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 371

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Thr Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

[0178] 65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Glu Gly Thr Val Gly Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

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

115 120 125

<210> 372

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 372

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

[0179] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Ser Trp Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 373

<211> 489

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成多核苷酸

<400> 373

atgaagcatc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt cctgccccag 60

gtgcagctgc aggagtcggg cccaggactg gtgaagcctt cggagaccct gtcctcacc 120

tgcgctgtct ctggttactc catcagcagt gattactact ggggctggat ccggcagccc 180

	ccagggaagg ggctggagtg gattgggagt atctatcata gtgggagcac ctactacaat	240
	acgtccctca agagtcgagt caccatatca ctggacacgt ccaagaacca gttctccctg	300
	aaactgacct ctgtgaccgc cgcagacacg gccgtgtatt attgtgtgag agagggaaca	360
	gtgggtggcc attactacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc	420
	accgtctct cagcctccac caagggccca tcggtcttcc ctctggcacc ctctccaag	480
	agcacctct	489
	<210> 374	
	<211> 413	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸	
[0180]	<400> 374	
	atggaaaccc cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga	60
	gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	120
	ctctctgca gggccagtca gagtgttaga agctacttag cctggtacca acagaaacct	180
	ggccaggctc ccaggctct catctatgat gcatccaaga gggccactgg catccagcc	240
	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct	300
	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa cgtaacagct ggcccacttt cggcggaggg	360
	accaaggtgg agatcaaacg aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt ccc	413
	<210> 375	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 375

Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 376

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 376

Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Thr Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

[0181]

<210> 377

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 377

Glu Gly Thr Val Gly Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 378

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 378

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 379

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 379

Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr

1 5

<210> 380

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0182]

<400> 380

Gln Gln Arg Asn Ser Trp Pro Thr

1 5

<210> 381

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 381

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

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

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

[0183] Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 382

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 382

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

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

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

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

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

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

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

<210> 383

<211> 446

<212> DNA

<213> 人工序列

[0184]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 383

atggagtttg ggctgagctg gcttttctt gtggctattt taaaaggtgt ccagtgtgag 60

gtgcacctgt tggagtctgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtcctt gagactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac ctttagcagc tatgcatga gttgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtgggt ctcaggtatt gatagtgtg gtgacacata ctacgcagac 240

tccgtgaagg gccggttcac catctccaga gacaattcca agaactct gtatctgcaa 300

atgaccagcc tgagagccga ggacacggcc gtatattact gtgcgaaaga tctatatagc 360

agtggctggt tggcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctctcagcc 420

tccaccaagg gcccatcggt cttccc 446

<210> 384

<211> 399

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 384

atggacatga gggctcctgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgaca tccagttgac ccagctcca tccttcctgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca cttgccgggc cagtcagggc attagcagtt atttagcctg gtatcagcaa 180

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tatgctgcat ccactttgca aagtggggtc 240

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagaattca ctctacaat cagcagcctg 300

cagcctgaag attttgcaat ttattactgt caacagctta atagttatcc gctgtacact 360

[0185]

tttggccagg ggaccaagct ggagatcaaa cgaactgtg 399

<210> 385

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 385

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 386

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 386

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

1

5

10

15

<210> 387

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 387

Asp Leu Tyr Ser Ser Gly Trp Leu Ala Phe Asp Ile

1

5

10

<210> 388

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 388

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1

5

10

<210> 389

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 389

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1

5

[0186]

<210> 390

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 390

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Tyr Thr

1 5 10

<210> 391

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

[0187]

<400> 391

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

	85	90	95
	Lys Asp Leu Tyr Ser Ser Gly Trp Leu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln		
	100	105	110
	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser		
	115	120	
	<210> 392		
	<211> 108		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成多肽		
	<400> 392		
[0188]	Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly		
	1	5	10
			15
	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Thr Tyr		
	20	25	30
	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
	35	40	45
	Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
	50	55	60
	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
	65	70	75
			80
	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu		
	85	90	95

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

<210> 393

<211> 446

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 393

atggagtgg ggctgtgctg gcttttctt gtggctattt taaaaggtgt ccagtgtgag	60
gtgcagttgt tggagtctgg gggaggctcg gtacagcctg gggggtcct gagactctcc	120
tgtgcagcct ctggattcac cttagcagc tatgcatga gctgggtccg ccaggctcca	180
gggaaggggc tggagtgggt ctcaggtatt agtgataatg gtaacacata ctacgcagac	240
tccgtgaagg gccggttcac catctccaga gacaattcca agaatacgct gtatctgcaa	300
atgaacagcc tgagagccga ggacacggcc gtatatcact gtgcgaaaga tctgtatagc	360
agtggctggt tggcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctctcagcc	420
tccaccaagg gcccatcggt cttccc	446

[0189]

<210> 394

<211> 399

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 394

atggacatga gggctctcgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct ccaggtgcc	60
agatgtgaca tccagttgac ccagttcca tccttctgt ctgcatctgt aggagacaga	120
gtcaccatca cttgccgggc cagtcagggc attagcactt attagcctg gtatcagcaa	180

aaaccagga aagcccctaa gctcctgac tatgctgcat ccactttgca aagtggggtc 240
ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagaattca ctctacaat cagcagcctg 300
cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagctta atagttaccc tctgtacact 360
tttggccagg ggaccaaggt ggagatcaaa cgaactgtg 399

<210> 395

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 395

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

[0190]

<210> 396

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 396

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

1 5 10 15

<210> 397

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 397

Asp Leu Tyr Ser Ser Gly Trp Leu Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 398

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 398

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Thr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 399

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 399

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 400

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 400

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Tyr Thr

1 5 10

[0191]

<210> 401

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成 6xHis 标签

<400> 401

His His His His His His

1

5

<210> 402

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

[0192]

<400> 402

caggagcagc tggaggagtc cgggggagac ctggtcaagc ctggggcatc cctgacactc 60

acctgcaagt cctctggaat cgacttcagc agtgcctatt acatgtgctg ggtccgccag 120

gctcccggga aggggctgga gtggatcgca tgcatttata ctggtagcac ttactacgcg 180

aactgggcga aaggccgatt caccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa 240

atgaccagtc tgacagccgc ggacacggcc acttattttt gtgccagaga tcctattggt 300

tatatgtttg acttgtgggg cccaggcacc ctactcaccg tctcctca 348

<210> 403

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 403

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

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

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

Ile Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys
50 55 60

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

[0193] Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
85 90 95

Asp Pro Ile Gly Tyr Met Phe Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 404

<211> 322

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多核苷酸

<400> 404

gcattcgagt tgaccagac tccagcctcc gtggaggcag atgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gaacatttac agcaatttag cctggtatca acagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatggt gcatccactc tggcatctgg ggtctcatcg 180
cggttcagag gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240
gccgatgctg ccacttacta ctgtcagggc ggtgatgatg atagttatgc ttcggcgga 300
gggaccgagg tgggtgtcaa ag 322

<210> 405

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 405

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

1 5 10 15

[0194]

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys

65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Gly Asp Asp Asp Ser Tyr

85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys

	100	105
	<210> 406	
	<211> 8	
	<212> PRT	
[0195]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成 8xHis 标签	
	<400> 406	
	His His His His His His His His	
	1	5

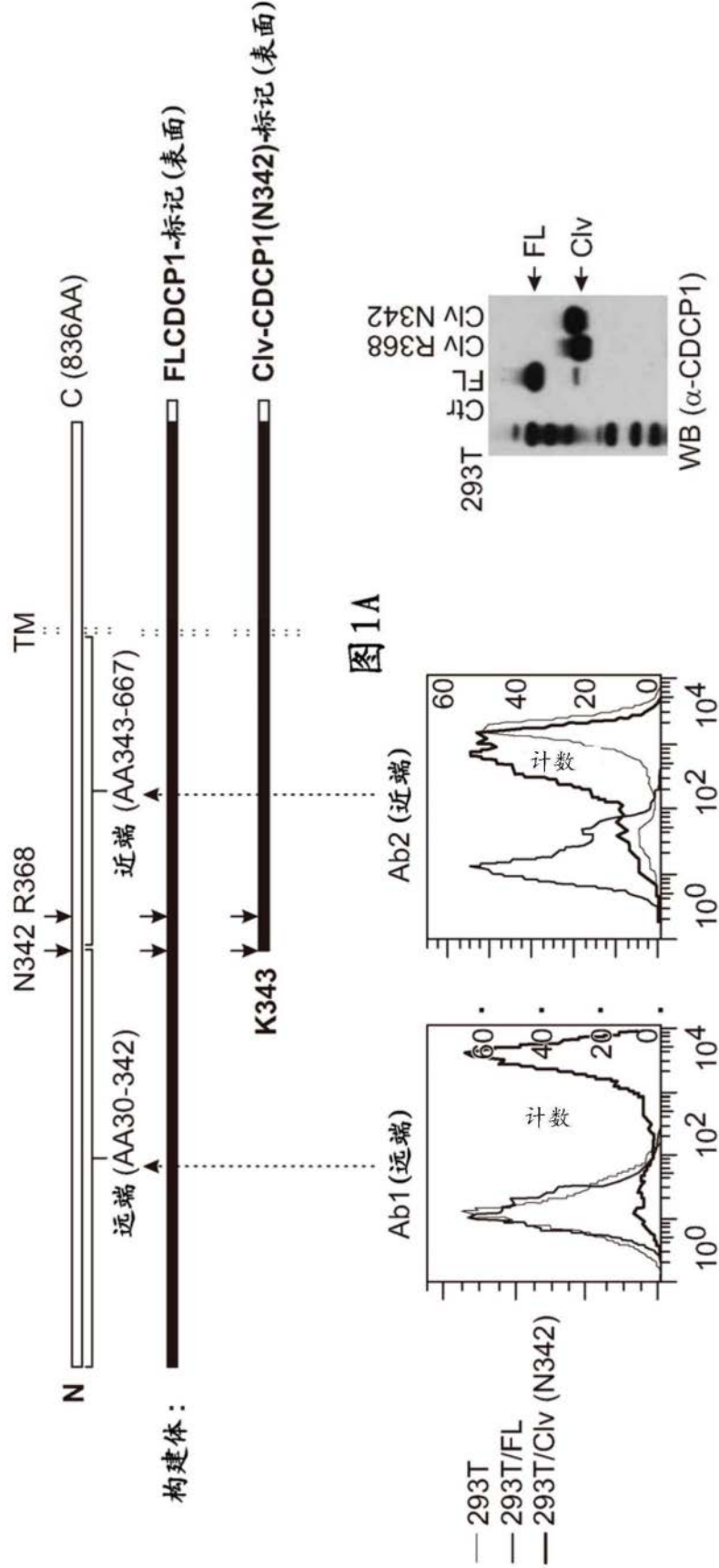




图2A

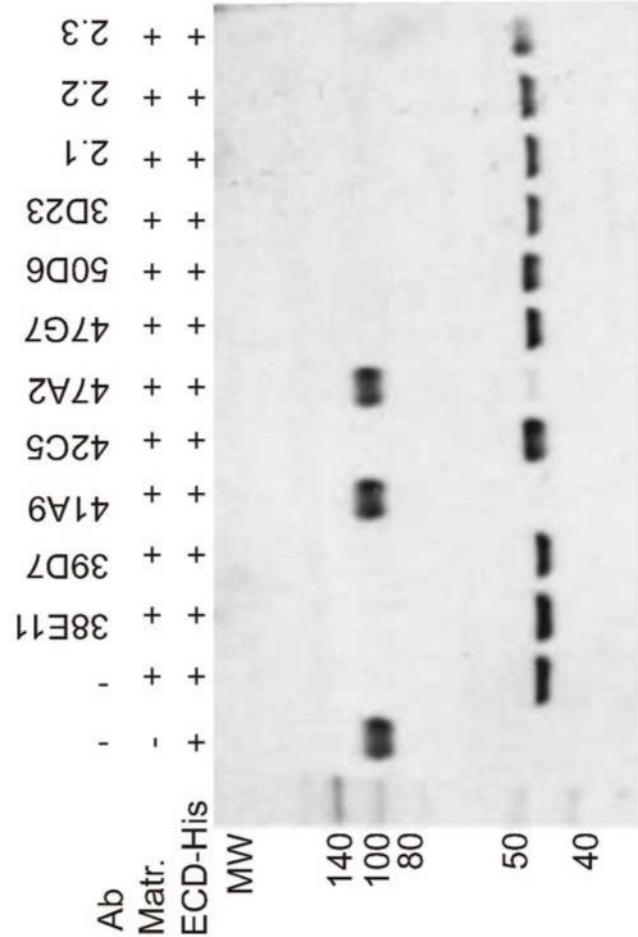


图2B

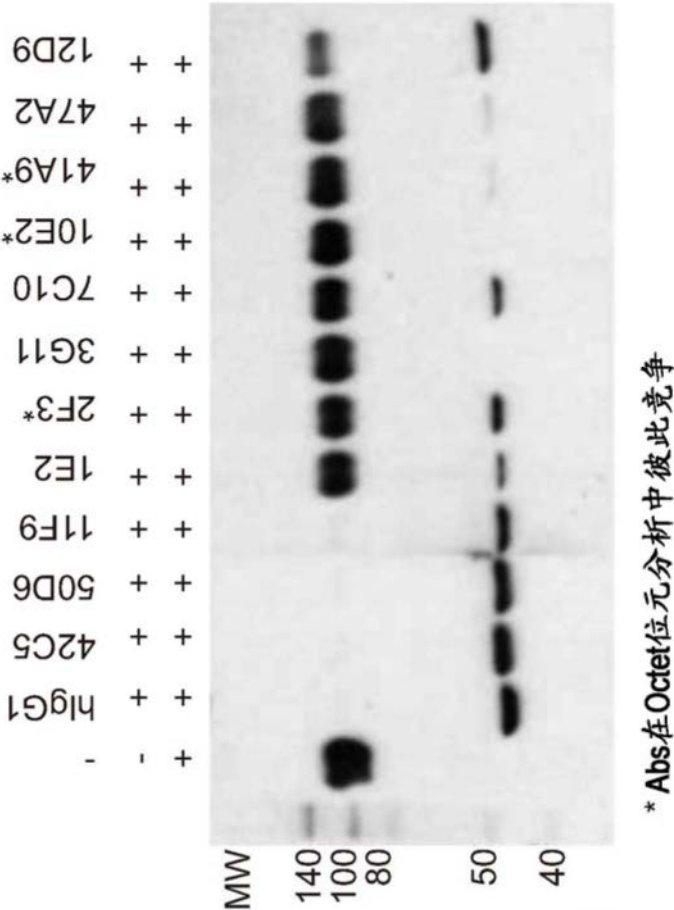


图2C

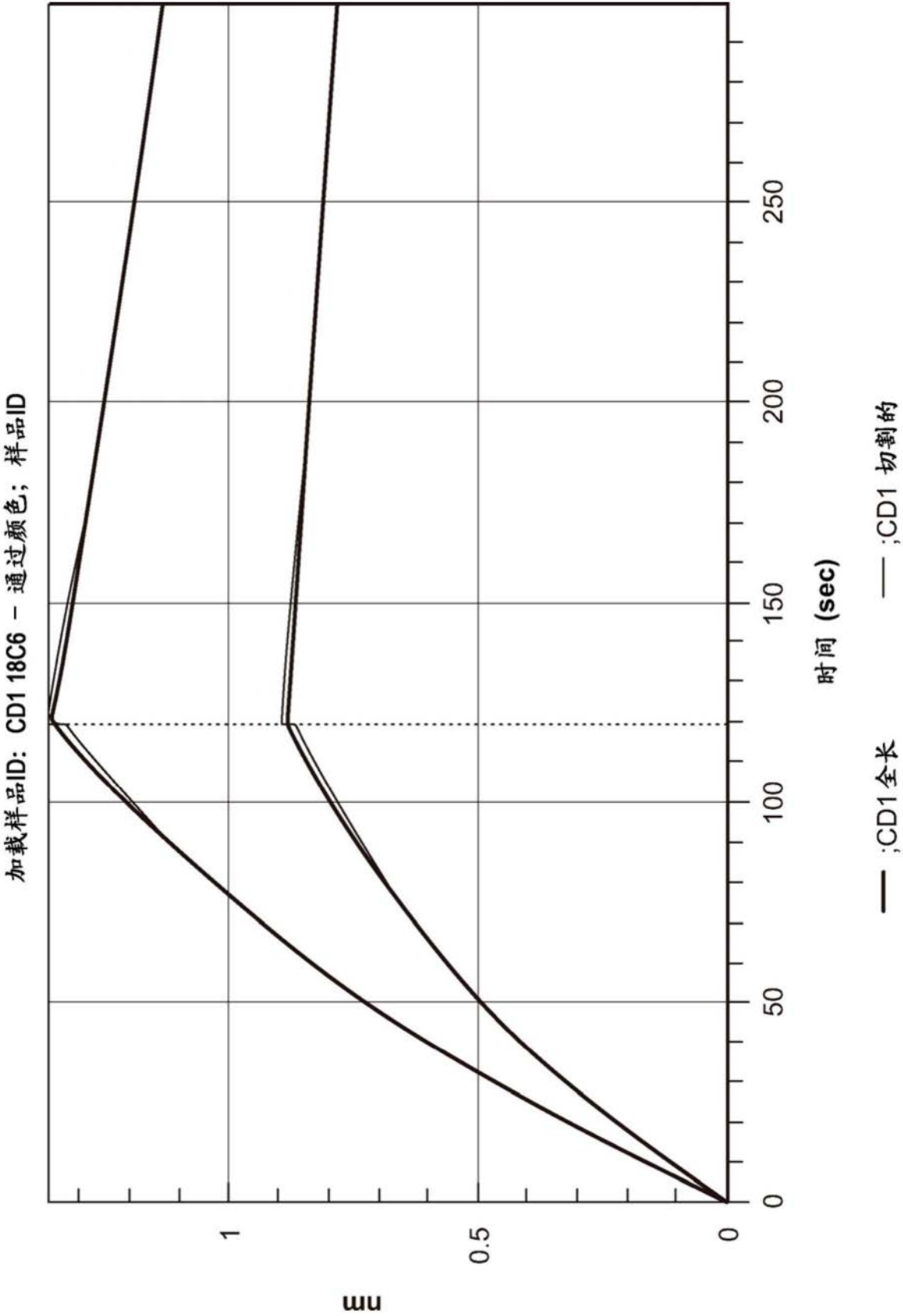


图3

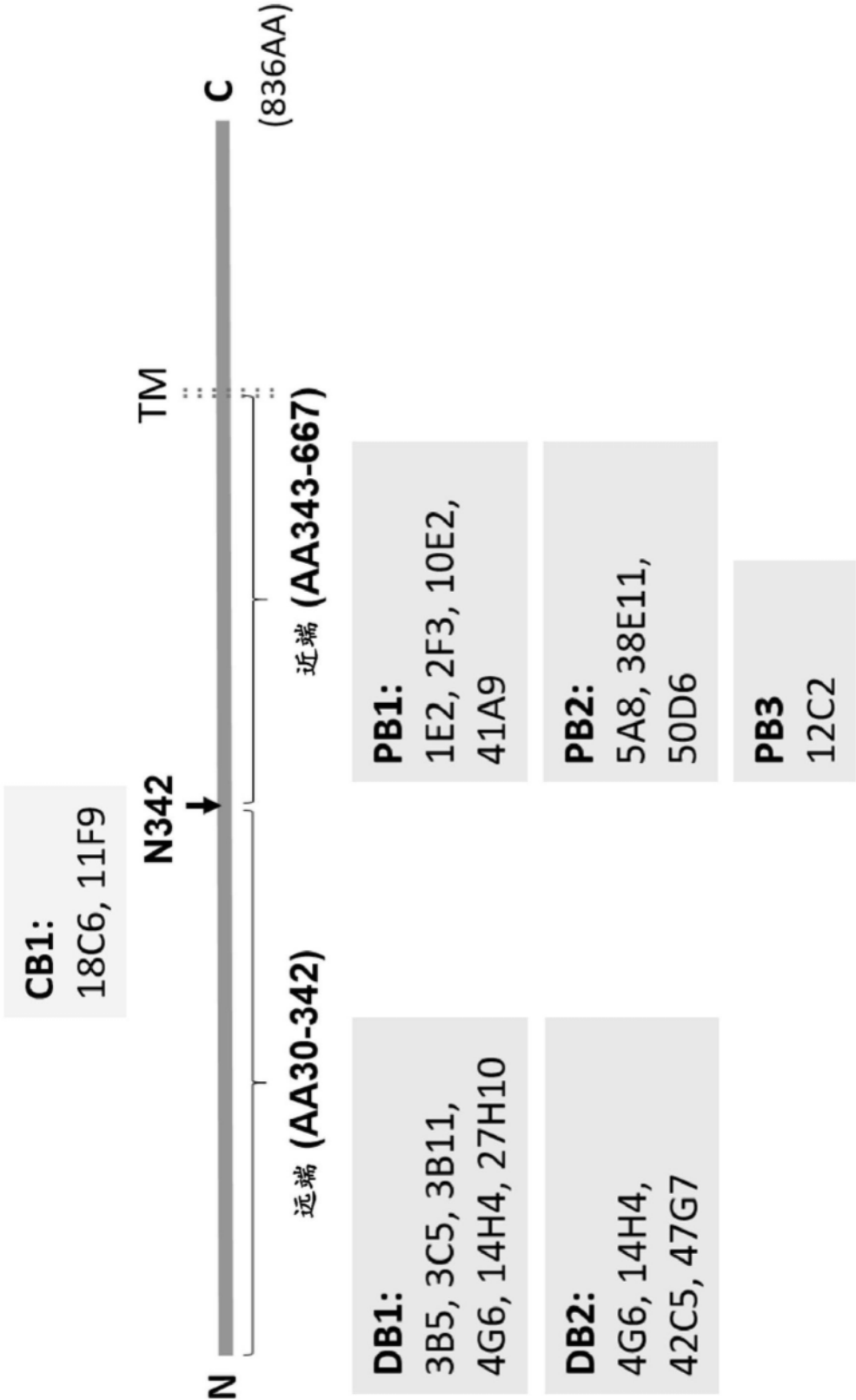
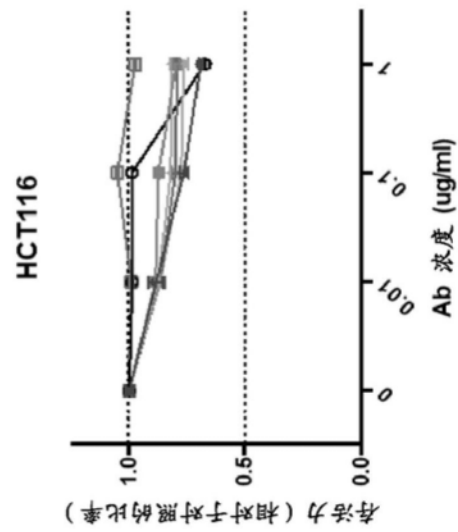
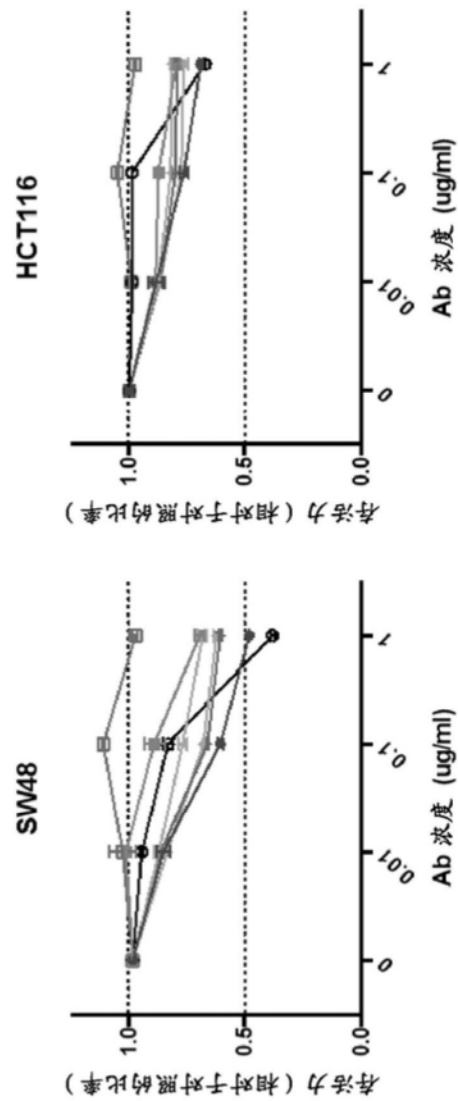
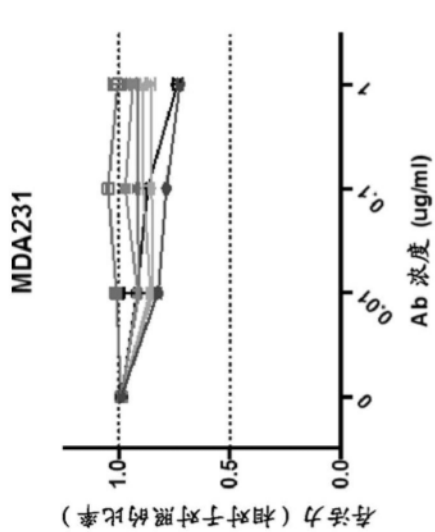
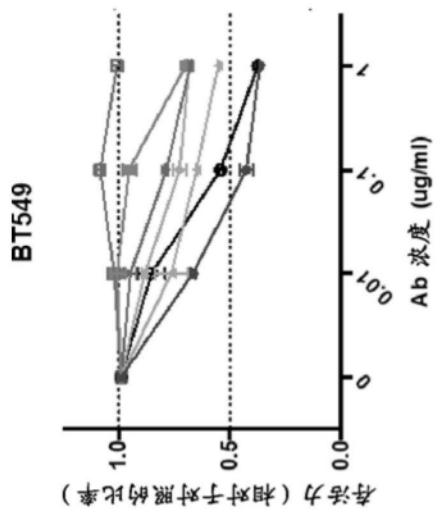
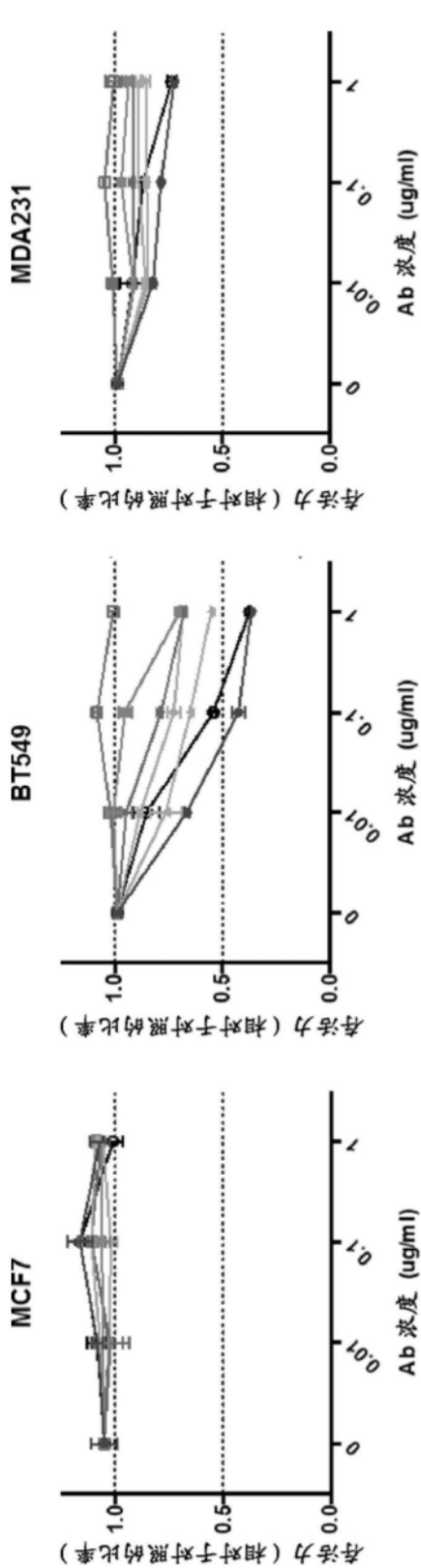


图4



- hlgG1 (C1+49) MMAE Lot 1
- 47G7-MMAE Lot 2
- 41A09-MMAE Lot 2
- 38E11-MMAE Lot 2
- 27H10-MMAE Lot 2
- 18C6-MMAE Lot 2
- 03B11-MMAE Lot 2

- hIgG
- 2F3
- ▲ 10E2
- ▼ 38E11
- ◆ 41A9

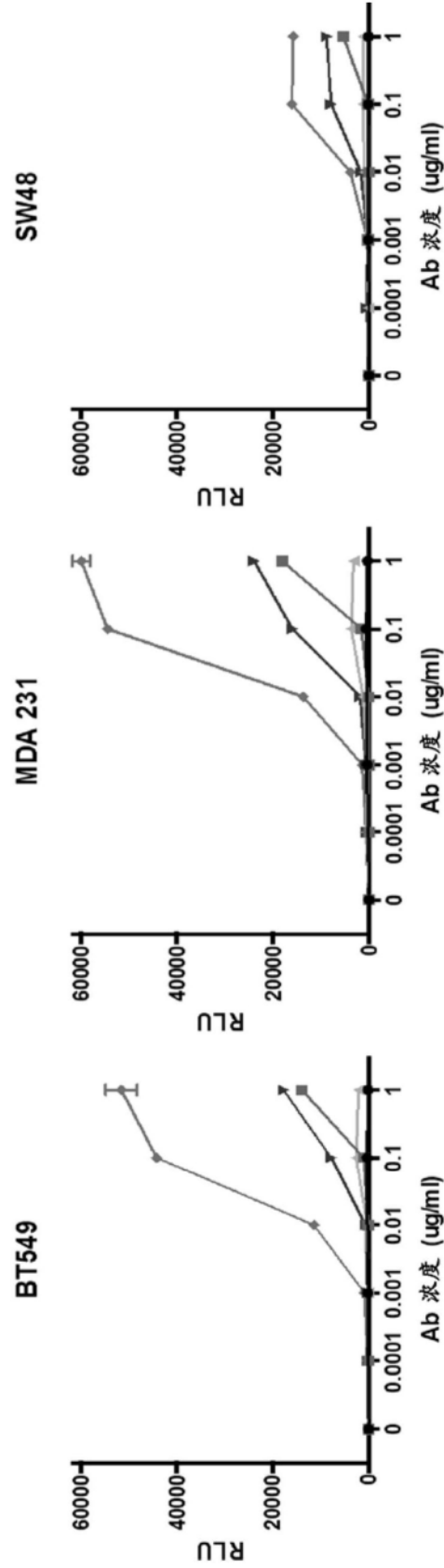


图 6A

图 6B

图 6C

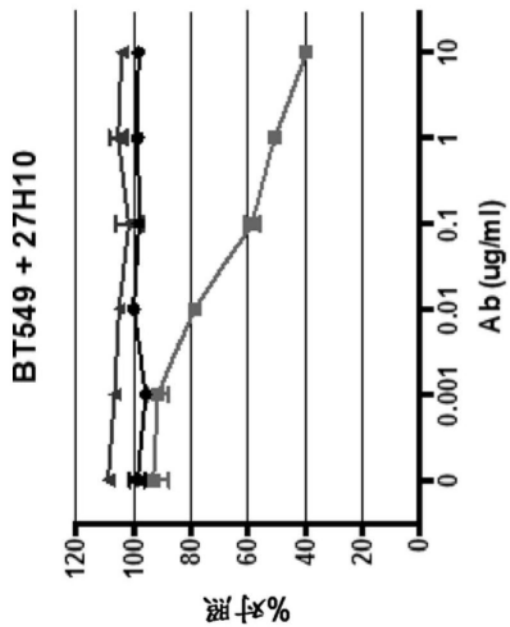


图 7A

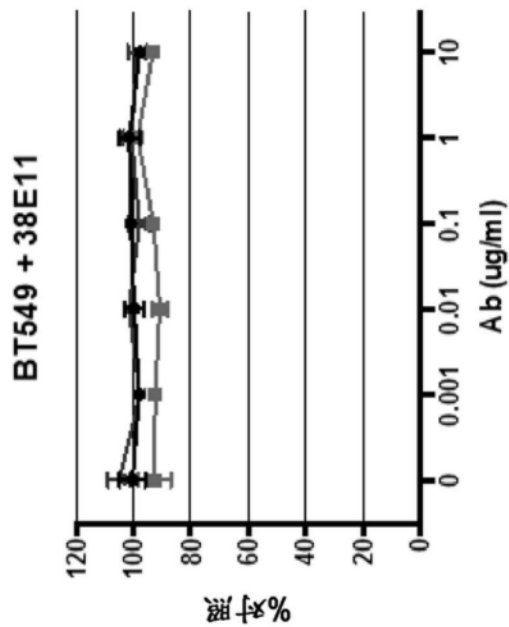


图 7C

● Ab
■ Ab + 5% BRC
▲ Ab + 5% h.i. BRC

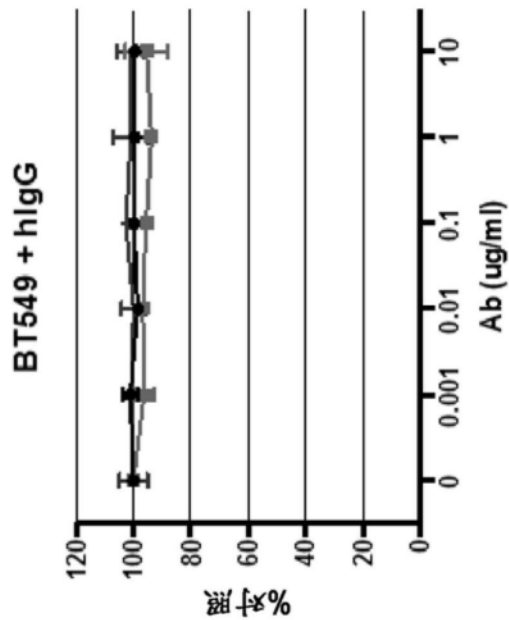


图 7B

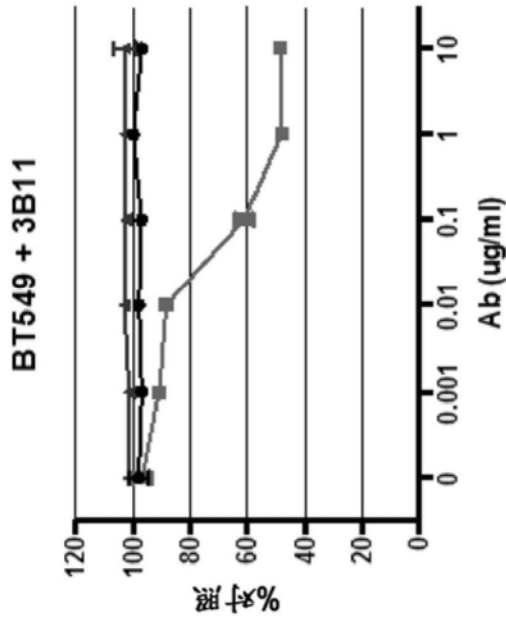


图7D

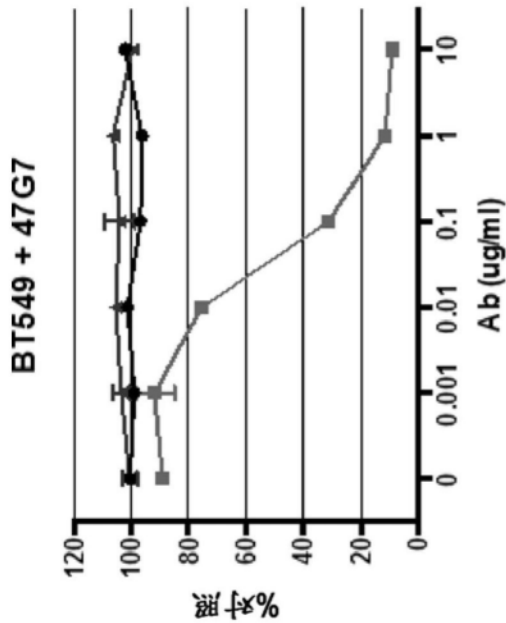


图7E

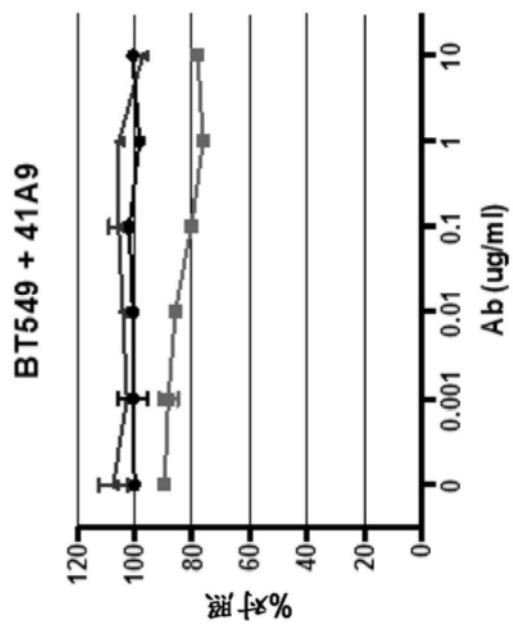


图7F

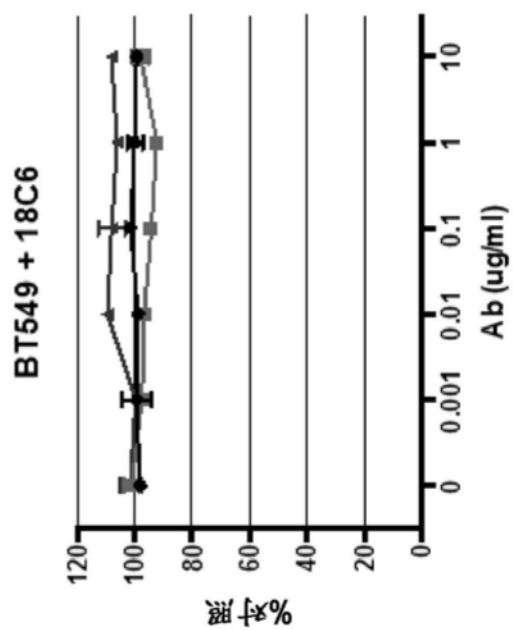


图7G

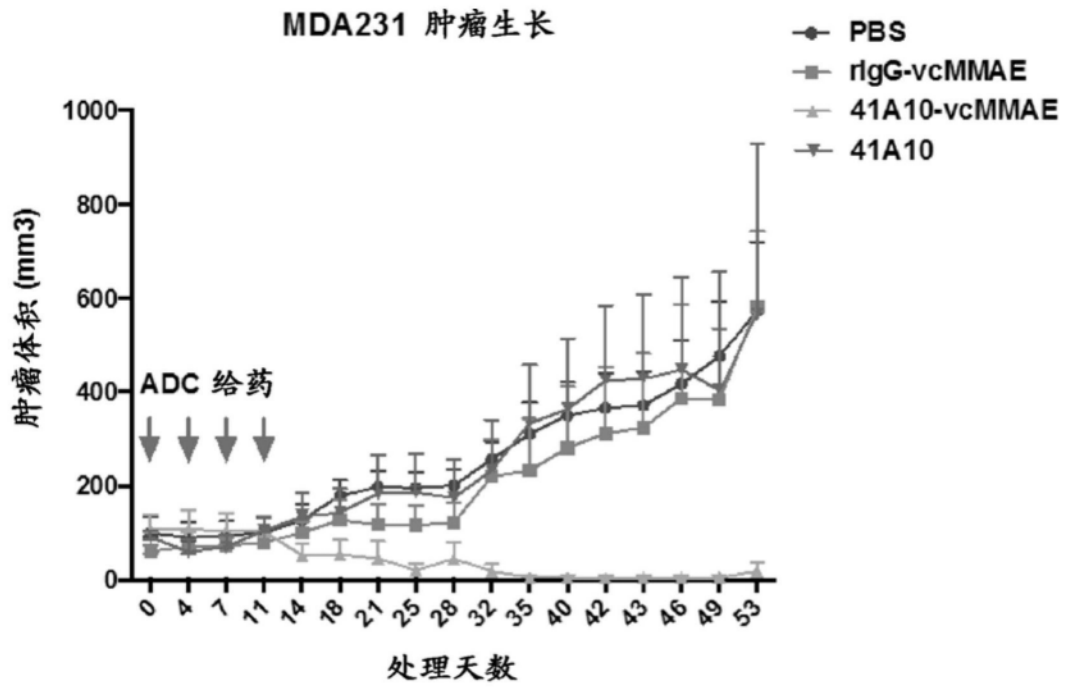


图8A

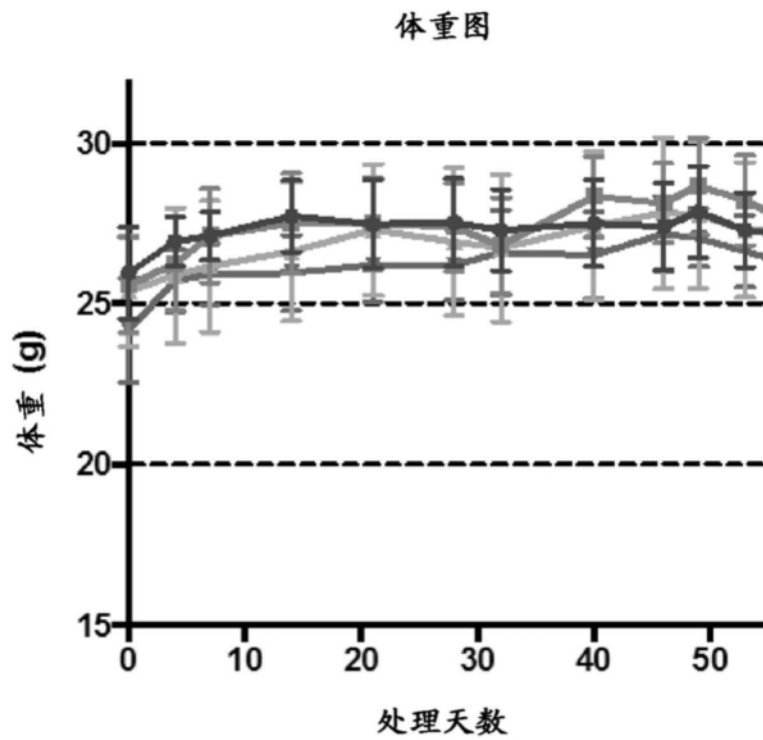


图8B

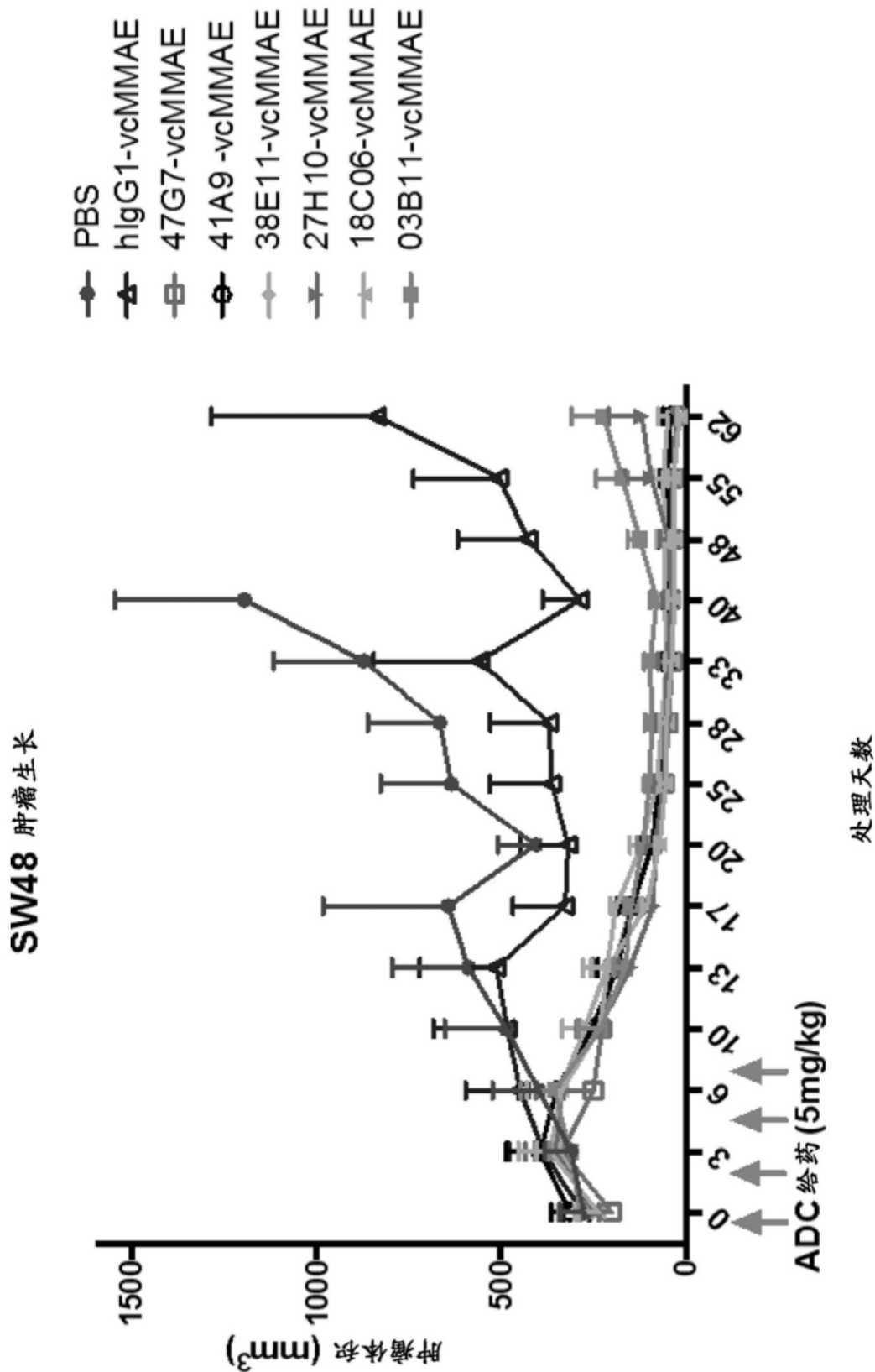


图9

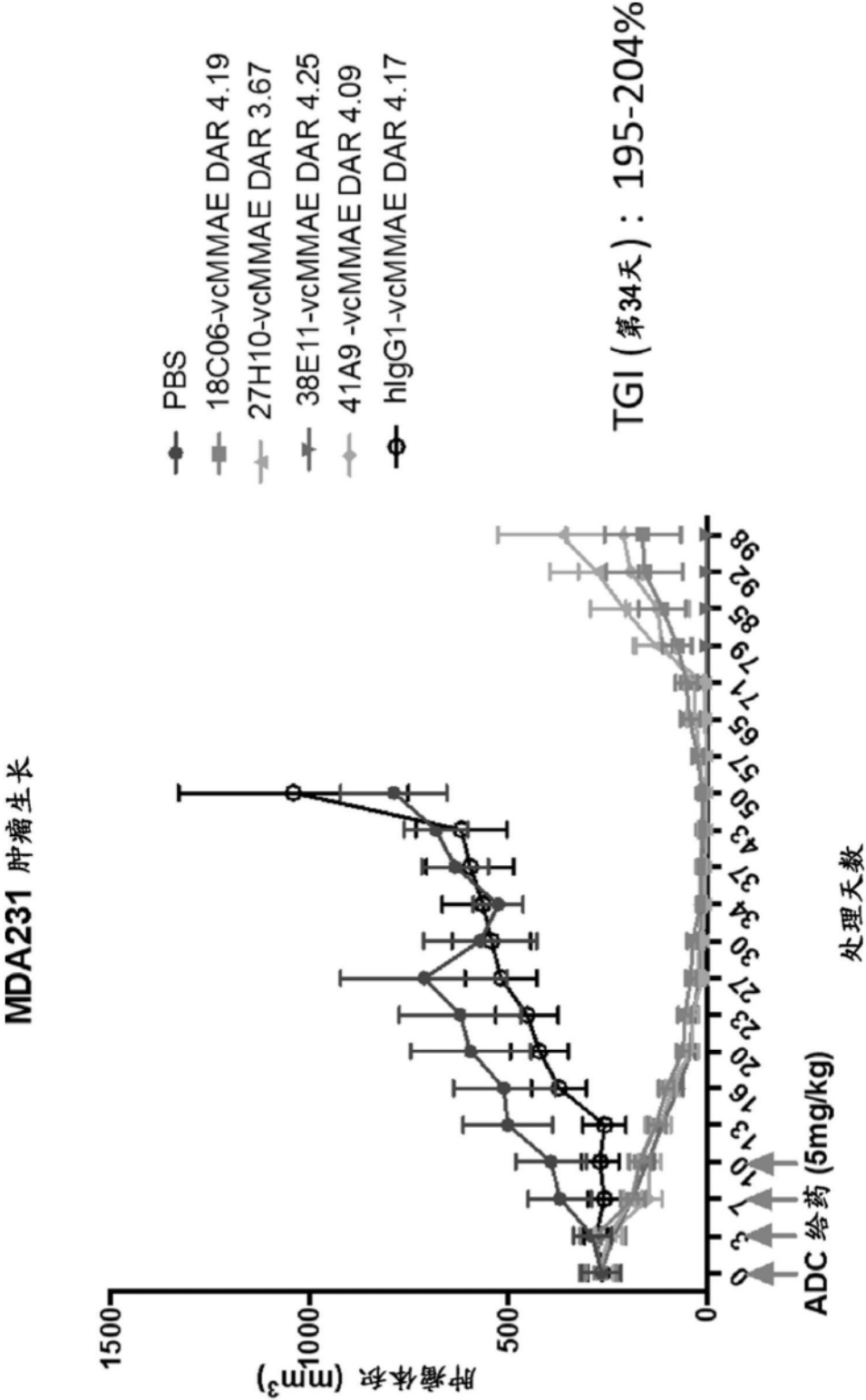


图10

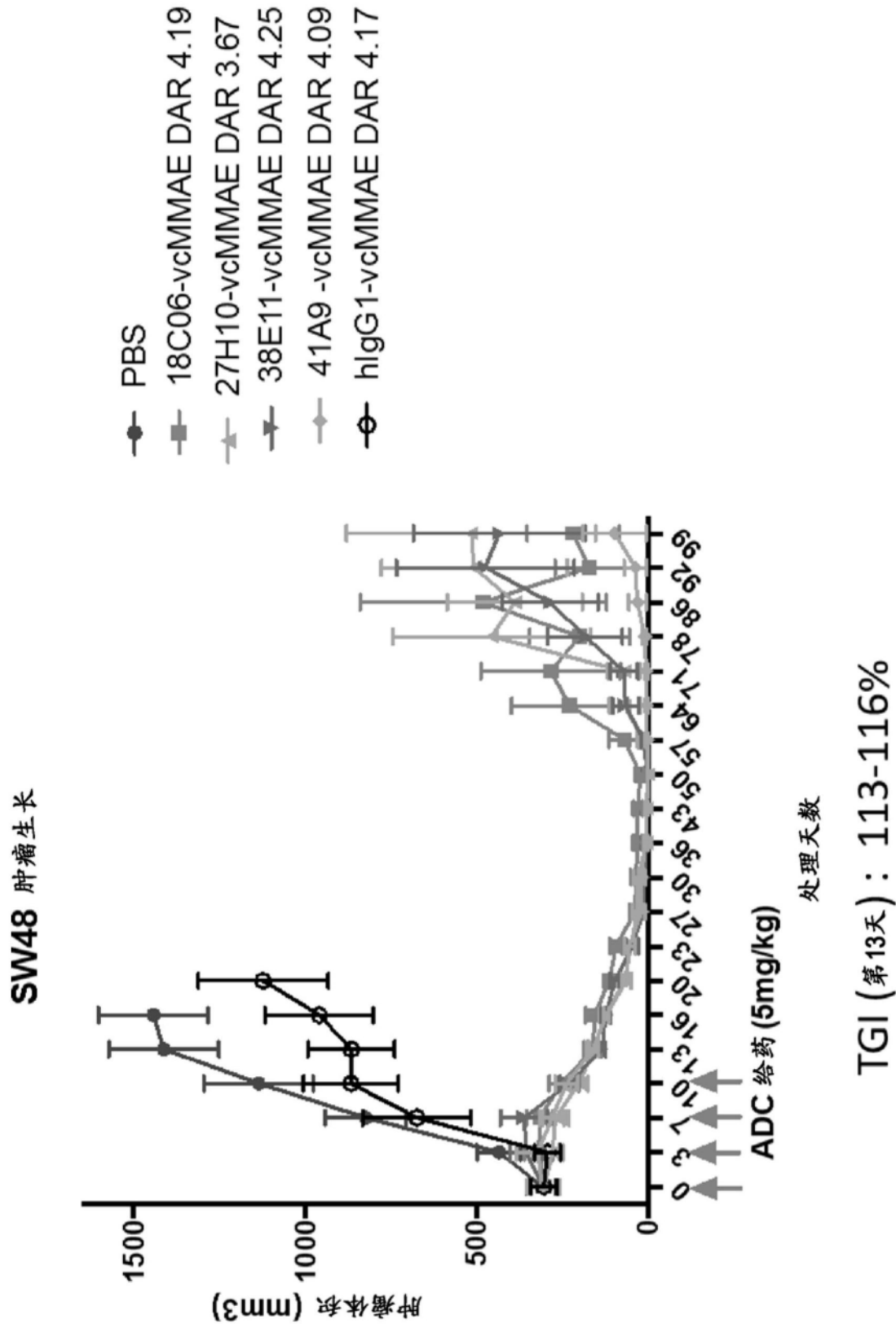


图11

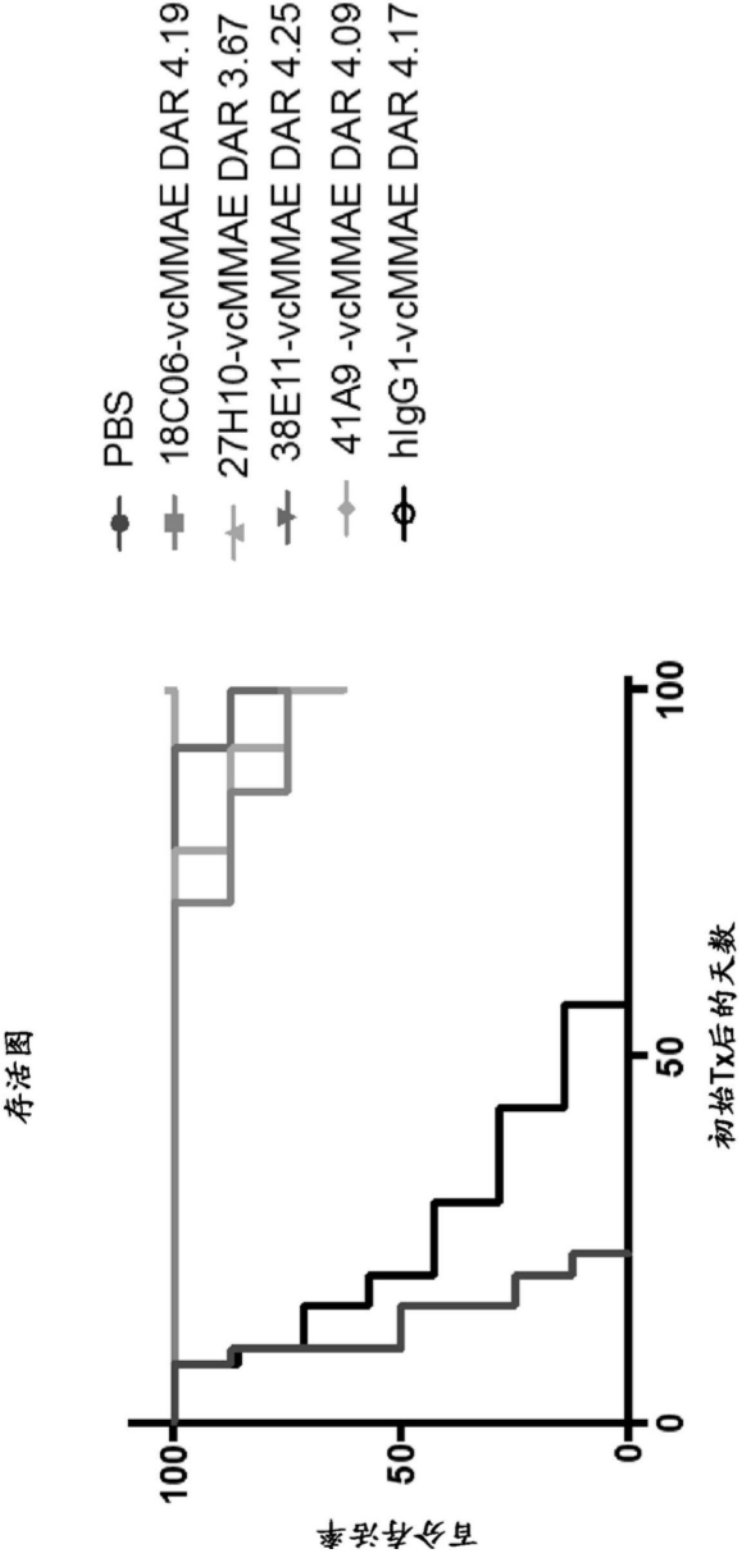


图12

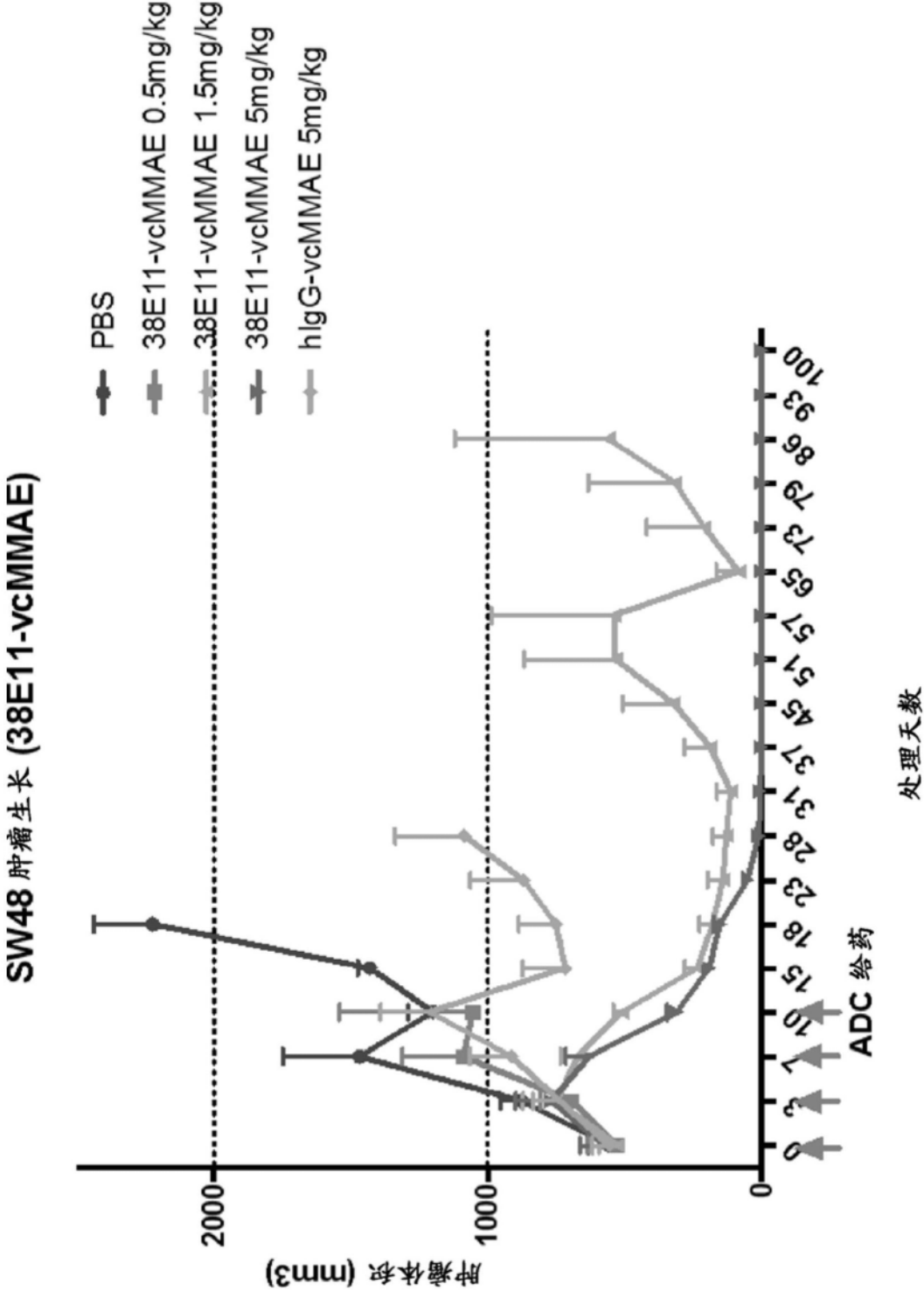


图13A

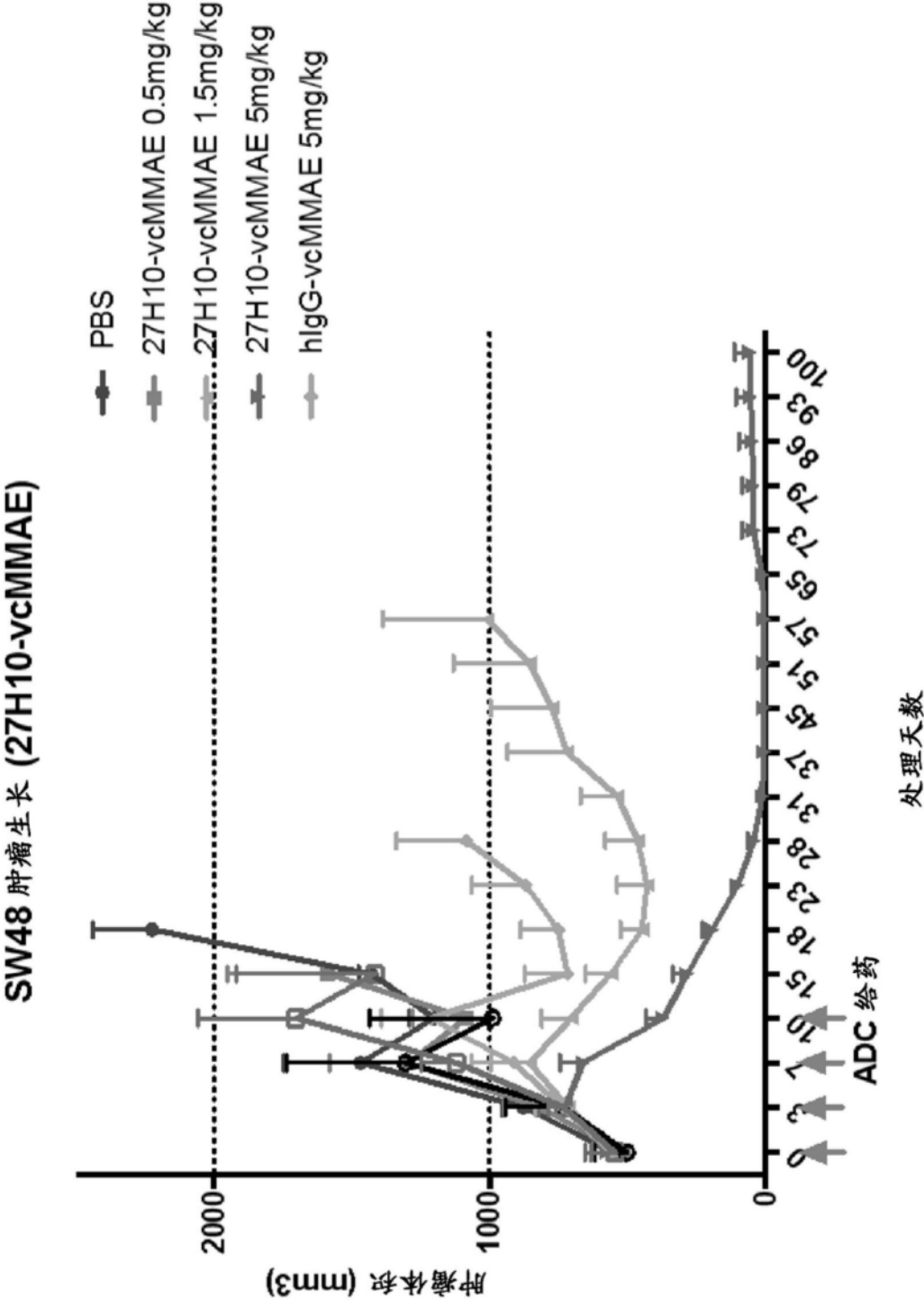


图13B

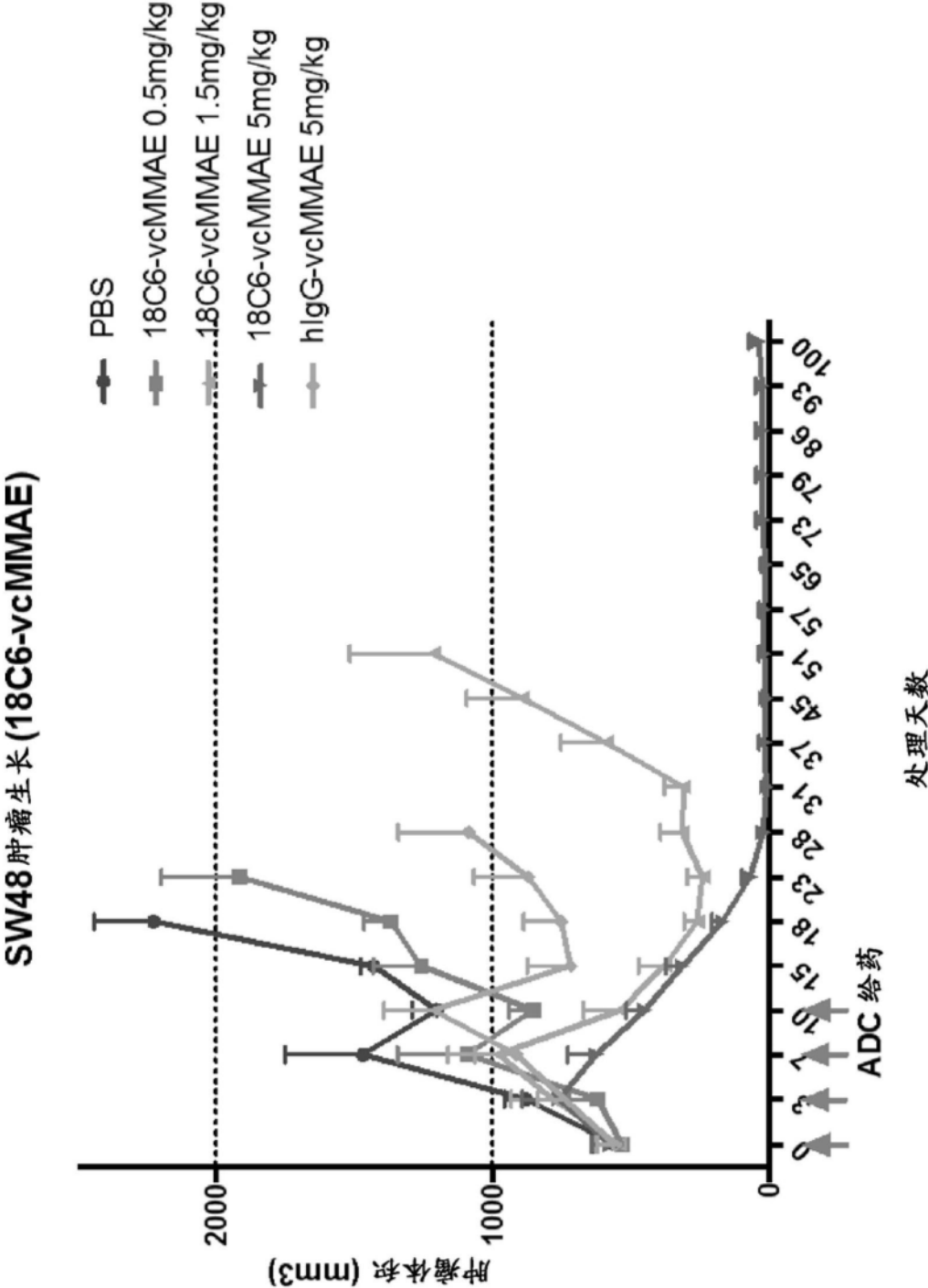


图13C

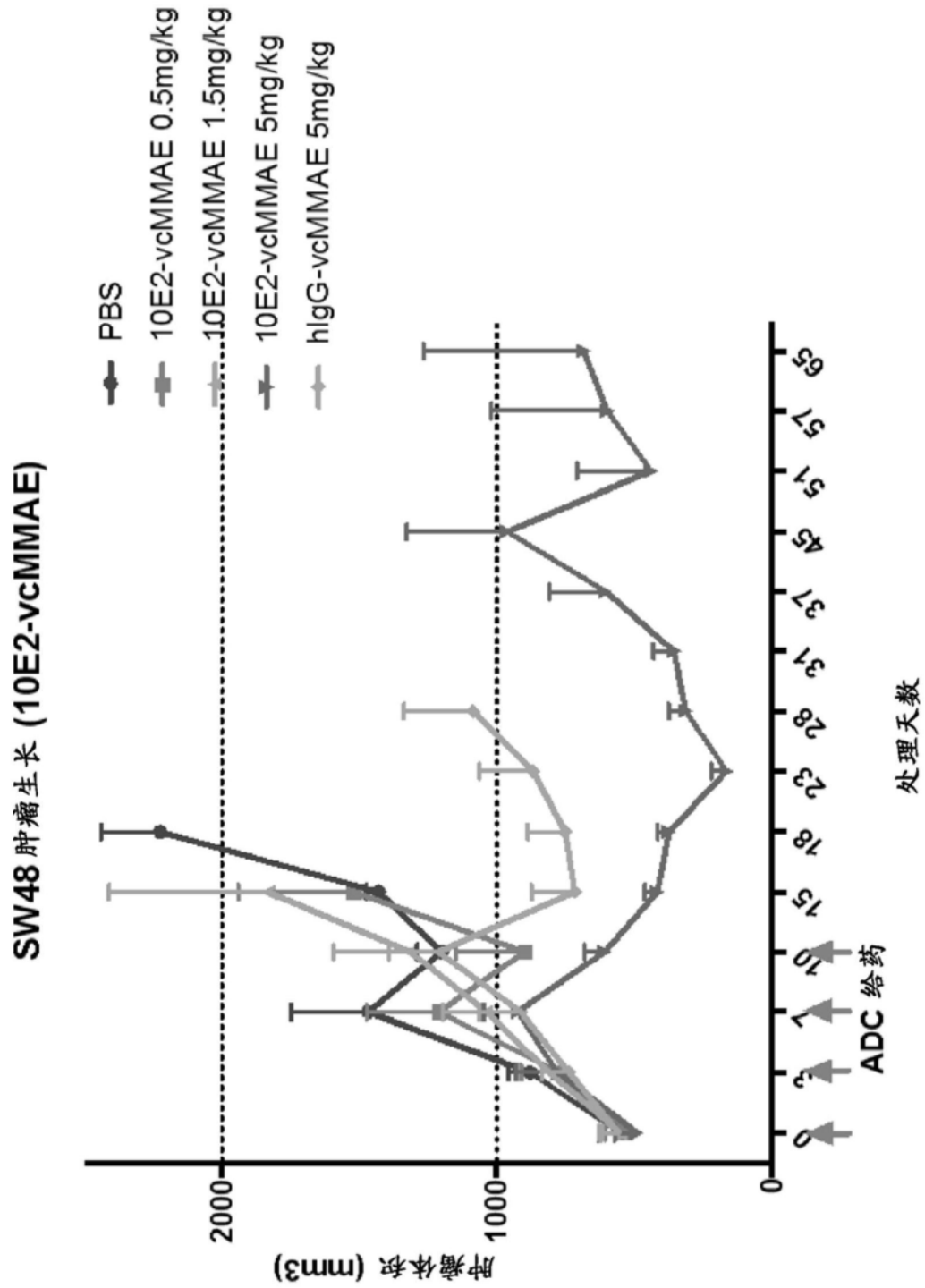


图13D

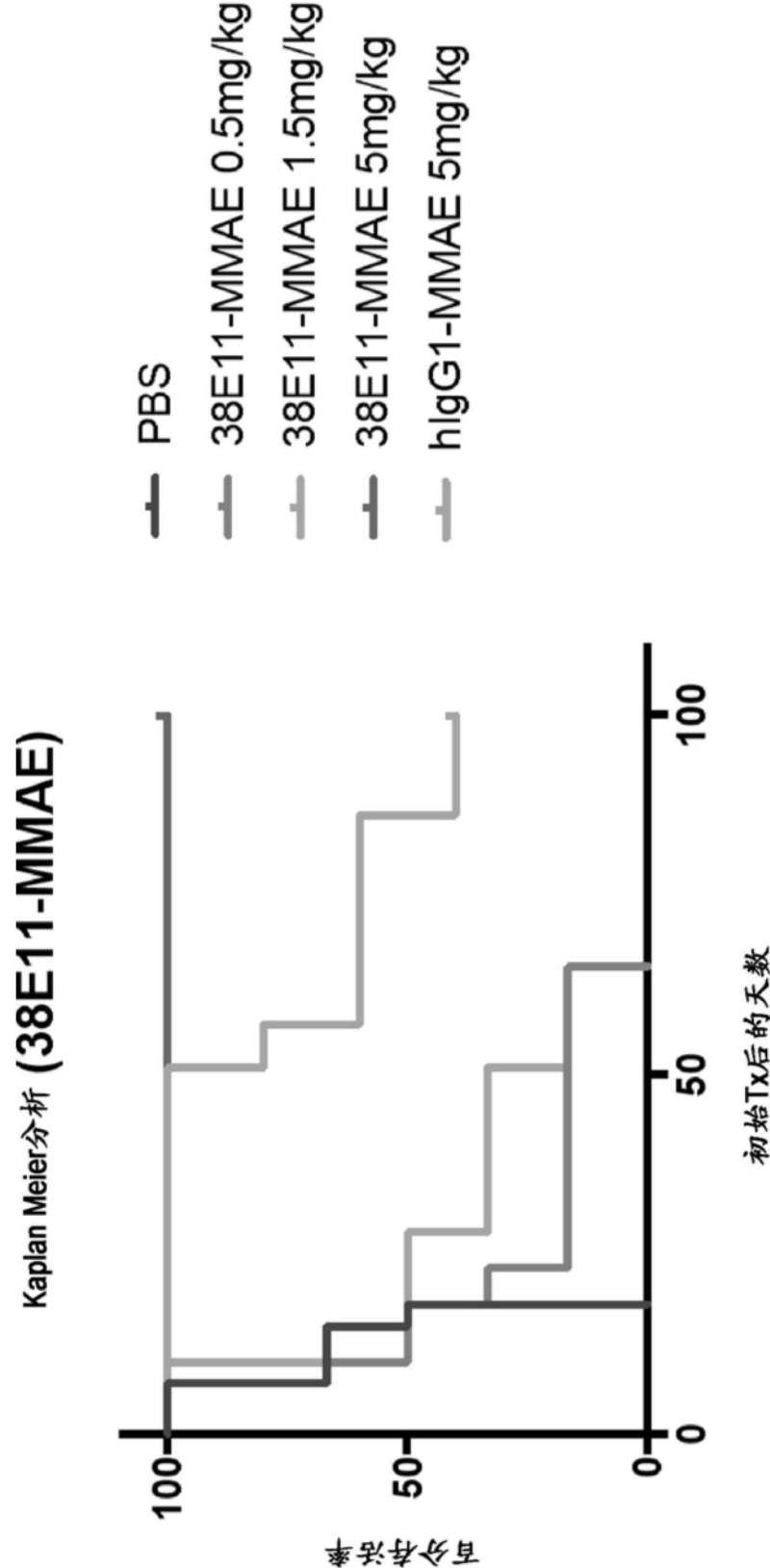


图14A

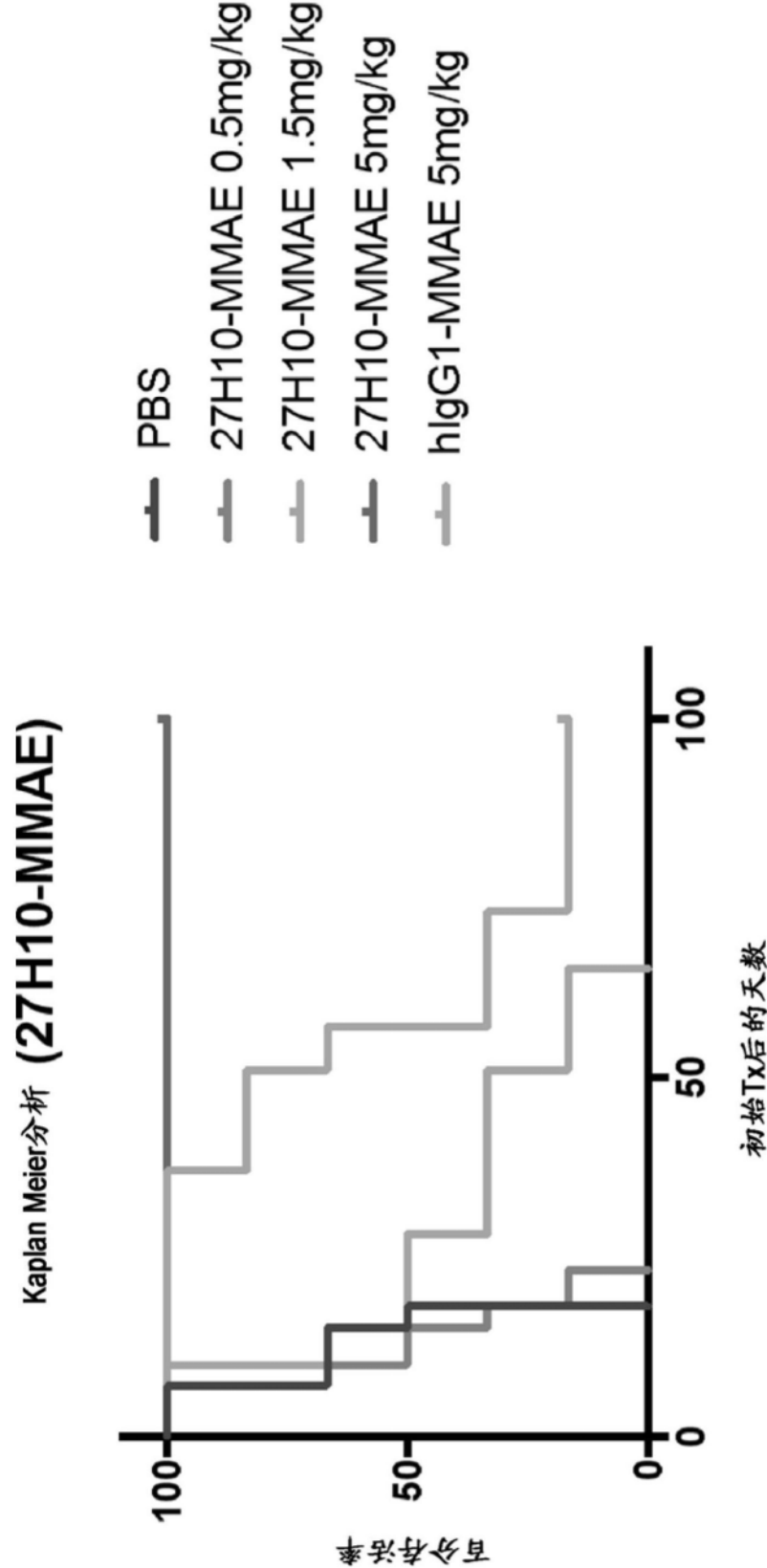


图14B

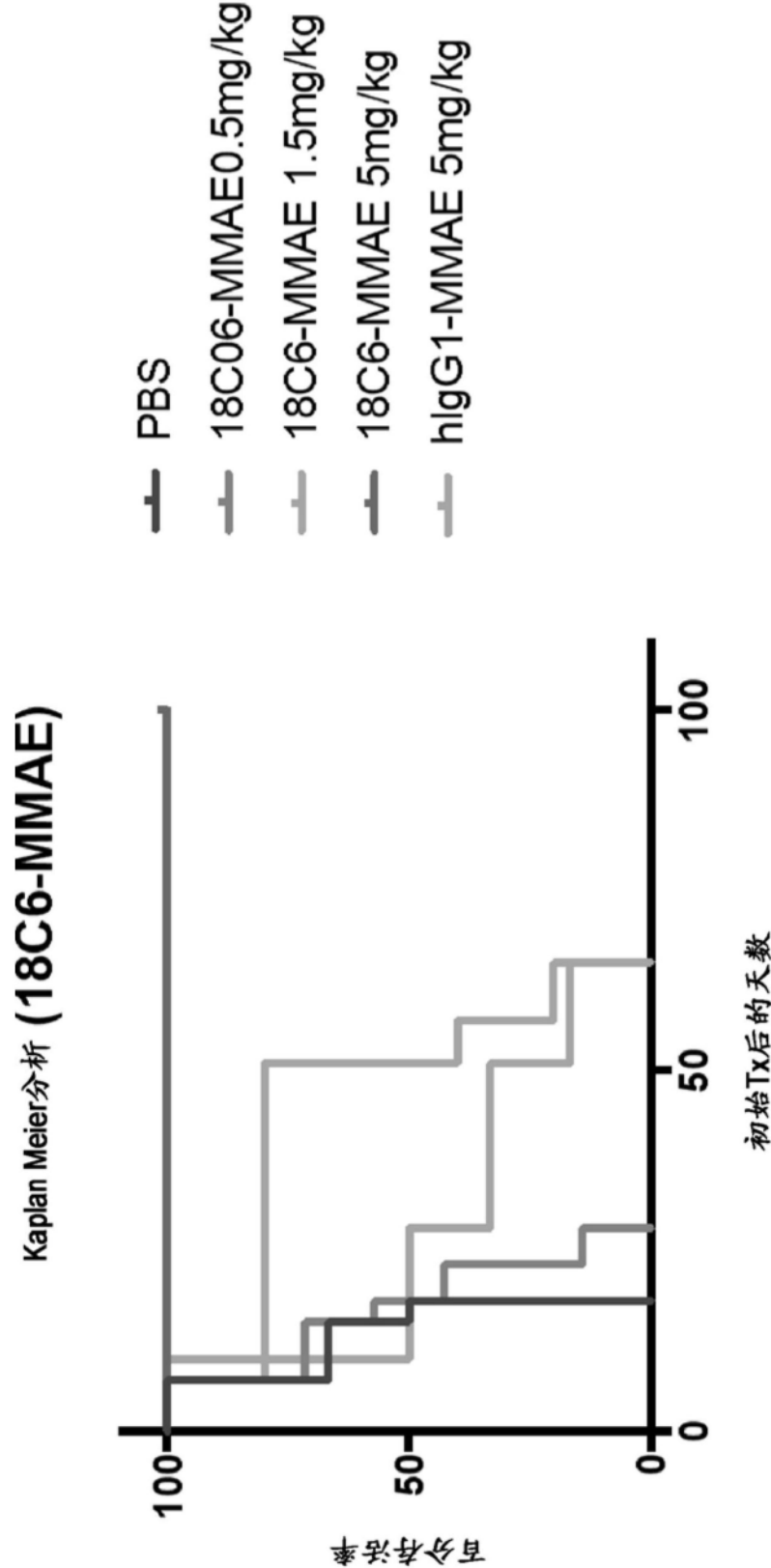


图14C

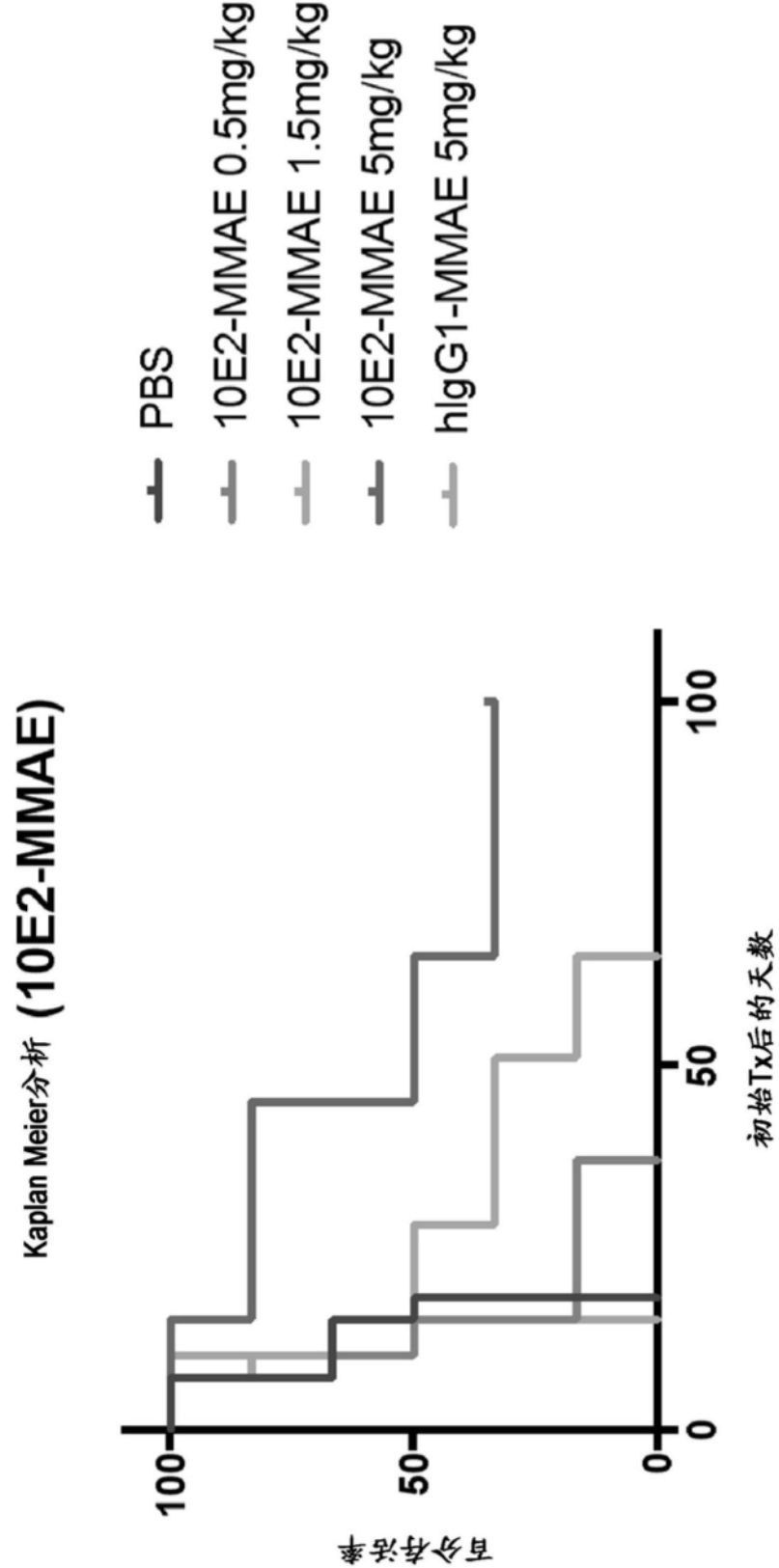


图14D

Ab 名称	HC 名称	VH DNA SEQ ID NO:	VHAA SEQ ID NO:	CDR1-H SEQ ID NO:	CDR2-H SEQ ID NO:	CDR3-H SEQ ID NO:	LC 名称	VL DNA SEQ ID NO:	VLAA SEQ ID NO:	CDR1-L SEQ ID NO:	CDR2-L SEQ ID NO:	CDR3-L SEQ ID NO:
14H4	CD1XRH2_ f14H4E10hD	3	1	5	6	7	CD1XRH2_ f14H4E10k1	4	2	8	9	10
03B05	CD1XRN4_ f3B5h	13	11	15	16	17	CD1XRN4_ f3B5k	14	12	18	19	20
03C05	CD1XRH2_ f3C5H4hA	23	21	25	26	27	CD1XRH2_ f3C5H4k1	24	22	28	29	30
27H10	CD1XRH3_ f27H10hB	33	31	35	36	37	CD1XRH3_ f27H10k8	34	32	38	39	40
03B11	CD1XRH2_ f3B11hCC	43	41	45	46	47	CD1XRH2_ f3B11k1	44	42	48	49	50
04G06	CD1XRH2_ f4G6E5hA	53	51	55	56	57	CD1XRH2_ f4G6E5k2	54	52	58	59	60
42C5	CD1XRH3_ f42C5F12h3B	63	61	65	66	67	CD1XRH3_ f42C5F12k5A	64	62	68	69	70
47G7	CD1XRH3_ f47G7D12hA	73	71	75	76	77	CD1XRH3_ f47G7D12k1	74	72	78	79	80
18C06	CD1XRH2_ f18C6B12hE	83	81	85	86	87	CD1XRH2_ f18C6B12k1	84	82	88	89	90
11F9	CD1XRH2_ f11F9A5h9H	93	91	95	96	97	CD1XRH2_ f11F9A5k9D	94	92	98	99	100
10E2	CD1XRH2_ f10E2h5E	103	101	105	106	107	CD1XRH2_ f10E2k5A	104	102	108	109	110
01E2	CD1XRH2_ f1E2F7h1A	113	111	115	116	117	CD1XRH2_ f1E2F7k4B	114	112	118	119	120
41A9	CD1XRH3_ f41A9B3h8E	123	121	125	126	127	CD1XRH3_ f41A9B3k11C	124	122	128	129	130
02F3	CD1XRH2_ f2F3H3h2A	133	131	135	136	137	CD1XRH2_ f2F3H3k2D	134	132	138	139	140
50D6	CD1XRH3_ f50D6B11h1B	143	141	145	146	147	CD1XRH3_ f50D6B11k1D	144	142	148	149	150
38E11	CD1XRH3_ f38E11E3h4C	153	151	155	156	157	CD1XRH3_ f38E11E3k4G	154	152	158	159	160
05A8	CD1XRH2_ f5A8G8hA	163	161	165	166	167	CD1XRH2_ f5A8G8k1	164	162	168	169	170

图15

12C2	CD1XRH2_ f12C2A1h6E	173	171	175	176	177	CD1XRH2_ f12C2A1k	174	172	178	179	180
03G11	CD1XRH2_ f3G11F3hA	183	181	185	186	187	CD1XRH2_ f3G11F3k1	184	182	188	189	190
06H1	CD1XRH2_ f6H1G6hA	193	191	195	196	197	CD1XRH2_ f6H1G6k1	194	192	198	199	200
07C06_ D2	CD1XRH2_ f7C6D2hA	203	201	205	206	207	CD1XRH2_ f7C6D2k1	204	202	208	209	210
09F6	CD1XRH2_ f9F6G10hA	213	211	215	216	217	CD1XRH2_ f9F6G10k1	214	212	218	219	220
14D4	CD1XRH2_ f14D4H11h5A	223	221	225	226	227	CD1XRH2_ f14D4H11k7A	224	222	228	229	230
15H5	CD1XRH2_ f15H5G3h6A	233	231	235	236	237	CD1XRH2_ f15H5G3k7E	234	232	238	239	240
20F5	CD1XRH2_ f20F5G6h1A	243	241	245	246	247	CD1XRH2_ f20F5G6k3A	244	242	248	249	250
38A6	CD1XRH3_ f38A6hB	253	251	255	256	257	CD1XRH3_ f38A6k2	254	252	258	259	260
39D7	CD1XRH3_ f39D7hB	263	261	265	266	267	CD1XRH3_ f39D7k1	264	262	268	269	270
18C11	CD1XRH2_ f18C11A3h2A	273	271	275	276	277	CD1XRH2_ f18C11A3k4D	274	272	278	279	280
38G4	CD1XRH3_ f38G4B4h3C	283	281	285	286	287	CD1XRH3_ f38G4B4k3C	284	282	288	289	290
27D8	CD1XRH3_ f27D8G3h1E	293	291	295	296	297	CD1XRH3_ f27D8G3k	294	292	298	299	300
11A4	CD1XRH2_ f11A4h6A	303	301	305	306	307	CD1XRH2_ f11A4k6A	304	302	308	309	310
24H1	CD1XRH3_ f24H1A1h7A	313	311	315	316	317	CD1XRH3_ f24H1A1k10A	314	312	318	319	320
18C02	CD1XRH2_ f18C2F6h6E	323	321	325	326	327	CD1XRH2_ f18C2F6k6A	324	322	328	329	330
07C10	CD1XRH2_ f7C10E3hA	333	331	335	336	337	CD1XRH2_ f7C10E3k1	334	332	338	339	340
12D9	CD1XRH2_ f12D9B2h7G	343	341	345	346	347	CD1XRH2_ f12D9B2k7A	344	342	348	349	350
21F2	CD1XRH3_ f21F2D10h9D	353	351	355	356	357	CD1XRH3_ f21F2D10k9B	354	352	358	359	360
25B12	CD1XRH3_ f25B12h9A	363	361	365	366	367	CD1XRH3_ f25B12k11E	364	362	368	369	370

图15续

47A2	CD1XRH3_ f47A2A6h2E	373	371	375	376	377	CD1XRH3_ f47A2A6k2A	374	372	378	379	380
14F11	CD1XRH2_ f14F11C1h	383	381	385	386	387	CD1XRH2_ f14F11C1k5D	384	382	388	389	390
18B2	CD1XRH2_ f18B2E2hA	393	391	395	396	397	CD1XRH2_ f18B2E2k1	394	392	398	399	400

图15续

Ab 名称	VH 倾向性	VL 倾向性	位元--一般	Ab 名称	VH 倾向性	VL 倾向性	位元--一般
14H4	√	√	远端	07C06_D2	√	√	远端
03B05	√	√	远端	09F6	√	√	远端
03C05	√	√	远端	14D4	√	√	远端
27H10	√	√	远端	15H5	√	√	远端
03B11	NHS @ CDR2	√	远端	20F5	√	√	远端
04G06	DG @ CDR2	√	远端	38A6	NG @ CDR2	√	远端
42C5	DG @ CDR2	√	远端	39D7	√	√	远端
47G7	DG @ CDR2	√	远端	18C11	√	√	远端
18C06	√	√	近端	38G4	NSS @ CDR3	√	远端
11F9	√	√	近端	27D8	√	√	远端
10E2	DG @ CDR2	√	近端	11A4	√	√	远端
01E2	√	√	近端	24H1	√	√	远端
41A9	NHS @ CDR2	√	近端	18C02	NHS @ CDR2	√	近端
02F3	DG @ CDR2	NG @ CDR1	近端	07C10	DG @ CDR2	√	近端
50D6	√	√	近端	12D9	DG @ CDR2	√	近端
38E11	√	√	近端	21F2	√	√	近端
05A8	√	√	近端	25B12	√	√	近端
12C2	2xC @ CDR3	√	近端	47A2	NTS @ CDR2	√	近端
03G11	√	√	近端	14F11	√	√	近端
06H1	√	√	远端	18B2	√	√	近端

图16

Ab 名称	位元- 一般	位元-亚类	人 CDCP1			食蟹猴 CDCP1		
			K_d hu CDCP1	hu k_{on}	hu k_{off}	K_d cy CDCP1	cy k_{on}	cy k_{off}
14H4	远端	DB1/DB2	<1nM	6.25E+04	<1.0E-07	5 nM	4.31E+04	2.06E-04
03B05	远端	DB1	17 nM	5.90E+04	1.02E-03	75 nM	3.37E+04	2.52E-03
03C05	远端	DB1	20 nM	6.02E+04	1.21E-03	80 nM	3.18E+04	3.09E-03
27H10	远端	DB1	45nM	2.36E+05	1.30E-02	45nM	1.86E+05	8.23E-03
03B11	远端	DB1	60nM	1.99E+05	1.16E-02	>500nM	8.97E+04	5.13E-02
04G06	远端	DB1/DB2	4 nM	7.21E+05	2.60E-03	27 nM	5.94E+05	1.63E-02
42C5	远端	DB2	2 nM	1.58E+05	2.94E-04	12 nM	1.23E+05	1.51E-03
47G7	远端	DB2	35nM	4.36E+05	1.47E-02	500nM	1.42E+05	9.69E-01
18C06	近端	CB1 - N342 clv 优选的	25nM	3.39E+04	8.20E-04	190nM	7.92E+03	1.50E-03
11F9	近端	CB1 - N342 clv 优选的	470 nM	2.49E+04	1.16E-02	>500 nM	9.32E+02	1.41E-02
10E2	近端	PB1 - R368 clv blocker	<1nM	2.24E+05	<1.0E-07	1nM	1.71E+05	1.56E-04
01E2	近端	PB1 - R368 clv blocker	20 nM	1.43E+05	2.71E-03	>500 nM	2.78E+05	6.59E-01
41A9	近端	PB1 - R368 clv blocker	6nM	1.34E+05	8.08E-04	13nM	8.92E+04	1.19E-03
02F3	近端	PB1 - R368 clv blocker	8 nM	3.24E+04	2.53E-04	83 nM	1.06E+04	8.85E-04
50D6	近端	PB2	<1nM	1.33E+05	<1.0E-07	<1nM	1.17E+05	<1.0E-07
38E11	近端	PB2	2nM	3.32E+05	8.30E-04	4nM	2.38E+05	8.14E-04
05A8	近端	PB2	7 nM	1.59E+05	1.05E-03	18 nM	1.25E+05	2.20E-03
12C2	近端	PB3	1 nM	1.83E+05	1.77E-04	8 nM	1.66E+05	1.33E-03

图17

Ab 名称	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO:	VL 氨基酸序列	SEQ ID NO:
14H4	EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTTFNSYAMSWVRQAPGK GLEWVSIVSGSGDIHYADSVKGRFTVSRDNSKNMILYQMNSL RAEDTAVYFCAQQPQGYWGQGLTVTVSS	1	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISIYLAWFQQKPG KVPKLLIYAASTILQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPED VATYYCQKYNAPFTFGGKVEIK	2
03B05	QVQLVSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGK GLEWVAIIWYDGNKYYADSVKGRFTISRDNKNILYQMNSL RAEDTAVYCAKDPSSSGYILFDWGQGLTVTVSS	11	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTFTLTISLQSED FATYYCQYNNWPLTFGGTKVEIK	12
03C05	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYVMSWVRQAPGK GLEWVSGISGSGGTHYADSVKGRFTISRDNKNILYQMNSL RAEDTALYCAQQPQGYWGQGLTVTVSS	21	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISIYLAWFQQKPG KVPKLLIYAASTILQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPED VATYFCQKYNAPFTFGGKVEIK	22
27H10	QVQLVQSGAEVKKPQSSVKVSKASGGTFSYAMSWVRQAPGQ GLEWVGIIPIILGTTNYAQKFGQGRVTITADKSTSTAYMELSSL RSEDATVYCAAREGLYAFDIWGQGLTVTVSS	31	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPG KAPKFLIYVASSLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPED FATYYCQSYSTPTFTFGGKVEIK	32
03B11	QVQLQWDAGLLKPSLTLCAVYGGSFSSYYSWIRQPPGK GLEWIGEINHSGSTSYNPSLKSRTVTSIDTSKNQFSLKLSMT AADTAVYFCAASPYFDYWGGQGLTVTVSS	41	DIQMTQSPFLSASVGRVTITCRASQGISSYLAWFQQKPG KAPKLLIYAASTILQSGVPSRFSGSGGTFTLTISLQPED FATYYCQQLNSYPTFTFGGKVEIK	42
04G06	QVQLVESGGVVPQGRSLRLSCVVSGLTSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAIWIYDGDYKYYADSVKGRFTISRDNKNILYQMNSL RAEDTAVYCARDWDFDYWGQGLTVTVSS	51	DIQMTQSPFLSASVGRVTITCRASQDISNYLAWFQQKPG KAPKLLIYASLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISLQPEDF ATYYCQHLNSYPTFGGKVEIK	52
42C5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMNWVRQAPGK GLEWVANIQQDGSEKDYVDSVKGRFTISRDNKNISLFLQMSSL RAEDTAVYCARVMYSSGWSFDYWGGQGLTVTVSS	61	DIVMTQSPPLVPFPEPASISCRSSRSLHSSGYNFLDWF LQKPGQSPQLLIYLGSDRASGVDPDRFSGSGGTDFTLKISR VETEDGVYVYCMQALQTPITFGGKTRLEIK	62
47G7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYVMSWVRQAPGK GLEWVANIQQDGSEKDYVDSVKGRFTISRDNKNISLFLQMNSL RVEDTAVYCAAREGSSGWTFDYWGGQGLTVTVSS	71	DIVMTQSPPLVPFPEPASISCRSSQSLHSSGHNFLDWY LQKPGQSPQLLIYLGSDRASGVDPDRFSGSGGTDFTLKISR VEAEDGVYVYCMQALQTPITFGGKTRLEIK	72
18C06	QVQLQESGPGQVKPSETLSLCTVSGGSISSSFWSWIRQPPGK GLEWIGIYYSESTNYPNPSLKRRTVLSVDTSKNQFSLKLSVT TADTAVYICARNIGVAGLFDYWGGQGLTVTVSS	81	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTFTLTISLQSED FATYYCQYNNWPLTFGGTKVEIK	82
11F9	QVQLQESGPGLVKPSLTLCTVSGGSISSYYSWIRQPPGK GLEWIGIYYSGSTNYPNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVT AADTAVYICARNIGVAGLFDYWGGQGLTVTVSS	91	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTFTLTISLQSED FATYYCQYNNWPLTFGGTKVEIK	92
10E2	QVQLVESGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGK GLEWVAIWIYDGTIKYYADSVKGRFTISRDNKNILYQMNSL RAEDTAVYCASQYSSGWHITDFDVGQGLTVTVSS	101	DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISTWLAWFQQKPG KAPKFLIYKASSLESQVPSRFSGSGGTFTLTISLQPEDD FATYYCQYSGYSLTFGGTKVEIK	102
01E2	QVQLVESGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGK GLEWVAIWIYAGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNILYQMNSL RAEDTAVYICAGWDFDYWGQGLTVTVSS	111	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTPNYLAWFQQKPG QAPRLLIYDASNATDIPARFSGSGGTDFTLTISSLEPED FATYYCQQRANWPLTFGGKTRLEIK	112
41A9	QVQLQQWAGLLKPSLTLCAVYGGSFSDYYSWIRQPPGK GLEWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVT AADTAVYICARDYDVLTGHFYYIYGMVDMVGQGLTVTVSS	121	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRRYLAWFQQKPG QAPRLLIYDASNATDIPARFSGSGGTDFTLTISSLEPED FATYYCQQRNWNPLTFGGKTRLEIK	122

图18

02F3	QVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSFSDYGIHWVRQAPGK GLEWVAIVYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTILYQVNSL IAEDTAVYCAQWPGGSLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYAMNWRQAPGK	131	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISICRSSQSLLHSGNYLDWY LQKPGSQPQILYLGSNRPSGVDPDRFSGSGGTFTLTKISR VEAEDGVYCYCMQALPTPTFTFGQGTKEIK	132
50D6	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYAMNWRQAPGK GLEWVAISGGGGSTYYADSVKGRATISRDNSENKILYQVNSL RAEDTAVYCAKTSSTGWDYSDYDYYGLDVGQGTITVSS	141	DIQLTQSPFLSASVGDRTITCRASQGISNYLAWYQQKPG KVPKLLIYAVSTLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISSLQPED FATYYCQQLNSYPFTFGGTKEIK	142
38E11	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYAMNWRQAPGK GLEWVAISGGGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTILYQVNSL RAEDTAVYCAKESITMVRGMDYYGMDVWGQGTITVSS	151	DIQLTQSPFLSASVGDRTITCRASQGISNYLAWYQQKPG KAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISSLQPED FATYYCQHLNRPRTFGGTKEIK	152
05A8	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYAMNWRQAPGK GLEWVAISGRGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTILYQVNSL RAEDTAVYCAKDIVVPAAGYVMDAWGQASVTVSS	161	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTFTLTISSLQSED FVYYCQYNNWPLTFTGGTKEIK	162
12C2	QVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCVTSQGTFSYGMHWVRQAPGK GLEWVAIVYDGTNKYYADTVKGRFTISRDNKNTILYQVNSL RAEDTAVYCAREGCDTISCPYIYGGMDVWGQGTITVSS	171	DILMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGINYLYLAWYQQKPG KVPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISSLQPED VATYFCQKYNAPFTFGGTKEIK	172
03G11	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYAMNWRQAPGK GLEWVAISGSNAYYADSVKGRFTISRDNKNTILYQVNSL RAEDTAVYCASSSGWYLVYFDLWGRGLTVSS	181	EIVMTQSPATLSVSPGERGTLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASIRATGIPARFSGSGGTFTLTISSLQSED FVYYCQYNNWPLTFTGGTKEIK	182
06H1	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYAMNWRQAPGK GLEWVSGISGGGNTHYADSVKGRFTISRDNKNTILYQVNSL RAEDTALYCAQWPGQYWGQGTITVSS	191	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISIYLAWFQQKPG KVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISSLQPED FATYYCQKYNAPFTFGGTKEIK	192
07C06 _D2	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYIMSWVRQAPGK GLEWVSGISGGGTHYAGSVKGRFTISRDNKNTILYQVNSL RVEDTAVYHCVPQWPGQYWGQGTITVSS	201	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGITIYLAWFQQKPG KVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISSLQPED VATYYCQKYNAPFTFGGTKEIK	202
09F6	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYAMNWRQAPGK GLEWVSGLSGGGTHYAGSVKGRFTISRDNKNTILYQVNSL RAEDTALYCAQWPGQYWGQGTITVSS	211	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISIYLAWFQQKPG KVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISSLQPED VATYYCQKYNAPFTFGGTKEIK	212
14D4	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYAMNWRQAPGK GLEWVSGISGGGTHYADSVKGRFTISRDNKNTILYQVNSL RAEDTAAAYCAQWPGQYWGQGTITVSS	221	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISIYLAWFQQKPG KVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISSLQPED VATYYCQKYNAPFTFGGTKEIK	222
15H5	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYAMNWRQAPGK GLEWVSVLSGGGDDTHYADSVKGRFTISRDNKNTILYQVNSL RAEDTAVYCAHQWPGQYWGQGTITVSS	231	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISIYLAWFHQKPG KVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISSLQPED VAAYYCQKYNAPFTFGGTKEIK	232
20F5	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYVMSWVRQTPGK GLEWVSGISGGGTHYTDVQGRFTISRDNKNTILYQVNSL RAEDTAVYCVQWPGQYWGQGTITVSS	241	DIQMTQSPSSLSATVGDRTITCRASQGISIYLAWFQQKPG KVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISSLQPED FATYYCQKYNAPFTFGGTKEIK	242
38A6	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYAMNWRQAPGK GLEWVAISDNGGGTYNADSVKGRFTISRDNKNTILYQVNSL RAEDTAVYCAKGEQWGFYDYGQGTITVSS	251	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISIYLAWFHQKPG KVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISSLQPED VATYYCQKYNAPFTFGGTKEIK	252
39D7	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYAMNWRQAPGK GLEWVSTISGGGTYADSVKGRFTISRDNKNTILYQVNSL RAEDTAVYCATLDTAMAADAFIYGQGTITVSS	261	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISICRSSQSLLHSGNYLDWY LQKSGSQPQLLIYLGSNRPSGVDPDRFSGSGGTFTLTKISR VEAEDGVYCYCMQALLIPLYFTFGGTKEIK	262
18C11	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYAMNWRQAPGK GLEWVANIKQDGEKYYVDVSVKGRFTISRDNKNTILYQVNSL RAEDTAVYCAQWPGQYWGQGTITVSS	271	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISICRSSQSLLHSGHNFLDWY LKKPGSQPQLLIYLGSNRPSGVDPDRFSGSGGTFTLTKISR VEAEDGVYCYCMQALPTPTFTFGGTKEIK	272

图18续

38G4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYWMWVRQAPGK GLEWVANVKQDGEKDYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSL RAEDTAVYVCAREWSSGWTDFYWGQGITLVVSS	281	DIVMTQSPSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSTGYNFDWY LQKPGQSPQLLIPLGSGNRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISR VEAEDVGIYYCMAQLQPLTFGGGTKVEIK	282
27D8	QVQLVSGGTVQPGSRSLRLSCAASGFTSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAIVYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYHCARDRVYDGSYYNVGMVMDVWGQASVTIVSS	291	EIVMTQSPATLSVPERATLSCRASQSVSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGVSTRATGIPARFSGSGGTFTLTISLQSED FAGYYCQYNDWPLTFGGGTKLEIK	292
11A4	QVQLVSGGTVQPGSPRLSCAASGFTSSYAMHWVRQAPGT GLEWVALIYDGSHEYSDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSL RAEDTAVYCARDGGSGSHYPDAFDIWGQGMVTVSS	301	DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPG KAPNLLIYKASSLESQVPSRFSGSGGTFTLTISLQPD FATYYCQYNTYYTFGGGTKVEIK	302
24H1	QVQLVSGGTVQPGSETLSLTCTVSGGSISSYWSWIRQFSGK GLEWIGYIYTGNNYNPVLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVT AADSAYVCAREGGWGFHEDYWGQGITLVVSS	311	DIVMTQSPSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGYNLDWY LQKPGQSPQLLIPLGSDRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISR VEAEDVGIYYCMAQLQIPYTFGGGTKLEIK	312
18C02	QVQLQWAGLLKPSSETLSLTCAVYGGSFSDYYWSWIRQPPGK GLEWIGEINHSNSTNPNPVLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVT AADTAVYCARDYDVLTHGFYYYGMVMDVWGQGITVTVSS	321	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWFQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPED FATYYCQYNTYYTFGGGTKLEIK	322
07C10	QVQLVSGGTVQPGSRSLRLSCAASGFTSSYGMHWVRQAPGK GLEWVALIYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYCAVDYDILTGHLVYMDVWGQGVSVTVSS	331	EIVLTQSPATLSVPERATLSCRASQSVTNLAWFQQKPG QAPRLLIYDAFNATGIPARFSGSGGTDFTLTISLQPED FATYYCQYNTYYTFGGGTKLEIK	332
12D9	QVQLVSGGTVQPGSRSLRLSCAASGFTSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAIVYDGTIKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMI SL RAEDTAVYCASEYSSGWYRGAFDIWGQGMVTVSS	341	DIQLTQSPSFLSASVGRVTITCRASQSISSYLAWYQQKPG KAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISLQPED FATYYCQYNTYYTFGGGTKLEIK	342
21F2	QVQLVSGGTVQPGSRSLRLSCAASGFTSSYGMFWVRQTPGK GLEWVAIVYDGSNKYYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAGDTAVYCCARETYYYGSGYGGGLDVWGQGITVTVSS	351	DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPG KAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGGTFTLTISLQPD FATYYCQYNTYYTFGGGTRLEIK	352
25B12	QVQLVSGGTVQPGSETLSLTCAVSGYSISSGYWGWIRQPPG KLEWIGSIYHSGSTYINPVLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSV TAADTAVYCCARDKITVAFDIWGQGMVTVSS	361	DIQLTQSPSFLSASVGRVTITCRASQSISSYLAWYQQKPG KAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISLQPED FATYYCQYNTYYTFGGGTKLEIK	362
47A2	QVQLVSGGTVQPGSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPG KLEWIGSIYHSGSTYINPVLKSRVTISLDTSKNQFSLKLSV TAADTAVYCVREGTVGGHYYYYGMVMDVWGQGITVTVSS	371	EIVLTQSPATLSVPERATLSCRASQSVSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGGTFTLTISLQPED FATYYCQYNTYYTFGGGTKVEIK	372
14F11	EVHLLVSGGTVQPGSRSLRLSCAASGFTSSYAMWVRQAPGK GLEWVSGIDSGGDTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMTSLR AEDTAVYCAKDLVSSGWLAFDIWGQGMVTVSS	381	DIQLTQSPSFLSASVGRVTITCRASQSISSYLAWYQQKPG KAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISLQPED FATYYCQYNTYYTFGGGTKLEIK	382
18B2	EVQLVSGGTVQPGSRSLRLSCAASGFTSSYAMWVRQAPGK GLEWVSGISDNGNTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSL AEDTAVYCAKDLVSSGWLAFDIWGQGMVTVSS	391	DIQLTQSPSFLSASVGRVTITCRASQGISYLAWYQQKPG KAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISLQPED FATYYCQYNTYYTFGGGTKVEIK	392

图18续

Ab 名称	VH 核苷酸序列	SEQ ID NO:	VL 核苷酸序列	SEQ ID NO:
14H4	ATGGAATTGGGGCTGAGCTGTCTTTTCTTGTGGCTATTTTAA AGGTGTCCAGTGTGAGGTGACGTGTGGAGTCTGGGGAGACT TGGTACAGCCTGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGACGCTCT GGATTCACTTTAAGCTATGCCATGAGTGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGTGGAGTGGTCTCAGTCTCAGTGGTAGTG GTGGTGACATACCTACGAGACTCCGTGAAGGCCGGTTCACC GTCTCCAGAGACAATCCAAAGAAATATGCTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGAGAGCCGAACACAGGCCGTTTATTTCTGTGCGCAAC AGTGGCCACAGGGCTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTC TCCTCAGCCTCCCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC	3	ATGAGGCTCCTTGTCTCAGCTCCTGGGACTCCTGCTGCCCT GGTCCACAGATACCAGATGTGACATCCAGATGACCCAGTC TCCATCTCCTCTGTCTGCTATCTGTAGGACAGAGTCAAC ATCACTTCCGGGCGAGTCAAGGCATTAGCATTTATTAG CCTGGTTTCAGAGAAACAGGGAAGTTCCTAAGCTCCT GATATGTCTGCTCCTCCTTGGCAATCAGGGTCCCATCT CGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCA CCATCAGACGCTGACGCTGAAGATGTTGCAACTTATTA CTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCATTCATTTCCGGCCCT GGGACCAAGGTGGAGATCAACGAACTGTG	4
03B05	ATGGAGTTGGGACTGAGCTGGGTTTCTCGTTGCTCTTTTAA AGGTGTCCAGTGTGAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCG TGGTCCAGCCTGGGAGTCCCTGAGACTCTCCTGTGACGCTCT GGATTCACTTTCAGTAGTATGGCATGCACTGGTCCGCCAGGC TCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGTGGCAATTAATGTTATGATG GAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGCCGATTCACC ATCTCCAGAGACAATCCAAAGAACACGTTGATCTGCAAAATGAA CAGCCTGAGAGCCGAGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAAAG ATCCCTCGTACAGAGTGGCTACTACCTCTTTGACTTCTGGGT CAGGGAACCTGGTACCGTCTCCTCAGCCCCAAACAGCCCC ATCTGCTATACC	13	GAAATAGTAGTACGACGAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGT CTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCA GAGTGTAGCAGAACTTAGCCTGGTACACAGAGAAACCT GGCAGGCTCCAGGCTCTCTATCTATGTTGCTATCCACA GGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTC TGGGACAGAGTTCACCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT GAAGATTTGCACTTTTACTGTACAGTATAATACT GGCGGCTCACTTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAA ACGGGCTGATGCTGCA	14
03C05	ATGGAGTTGGGCTAGCTGGCTTTTCTTGTGGCTATTTTAA AGGTGTCCAGTGTGAGTGCAGGTGTGGAGTCTGGGGAGGCT TGGTACAGCCTGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGACGCTCT GGATTCACTTTAGCAGCTATGTCATGAGCTGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCTCAGGTATCAGTGGTAGTG GTGGTAGCACACACTACGAGACTCCGTGAAGGCCGGTTCACC ATCTCCAGAGACAATCCAAAGAACACGCTGATCTGCAAAATGAA CAGCCTGAGAGCCGAGACACGGCCCTTATTACTGTGCGCAGC AGTGGCCACAGGGCTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGTC TCCTCAGCCTCCCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC	23	ATGGACATGAGGGTCTCTCGTCACTCTGGGACTCCTGTC TGCTCTGGCTCCAGATACCAGATGTGACATCCAGATGAC CCAGTCTCATCTCCTCTGCTGCTATCTGTAGGAGACAGA GTACCATCACTTGGCGGCGAGTCAAGACATTAGCATTT ATTTAGCCTGGTTTTCAGCAGAAACAGGGAAGTTCCTAA GGTCTGATCTATGCTGCTCCACTTTGCAATCAGGGGTC CCATCTCGGTTCACTGGCAGTGGAACTGGGACAGATTCA CTCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCGAC TTATTTCTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCATTCACCTTC GGCCTGGGACCAAGCTGGAGATCAACGAACTGTG	24
27H10	ATGGACTGGATTGGAGGATCTCTTTTGTGGTGGCAGCTAC AGGTGTCCAGTCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGG TGAAGAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGAGGCACTTCAGCAGTTATGCTATGAGTGGTGGCAGACGC CCCTGGACAAGGGCTTGAAGTGGATGGAGGATCATCCCTATCC TTGGTACAACAACACTACGACAGAAAGTTCAGGGCAGAGTCAAG ATTACCGCGGACAATCCAGCAGACAGCCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAG AGGGCTCTATGCTTTTGTATCTTGGGGCCCAAGGACAATGGTC	33	ATGGACATGAGGGTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGTCTCTG TACTGTGCTCCAGGTGCCAGATGTGACATCCAGATGAC CCAGTCTCATCTCCTCTGCTGCTATCTGTAGGAGACAGA GTACCATCACTTCCCGGCGAGTCAAGACATTAGCAGT ATTTAAATTTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGCCCTAA GTTCTGATCTATGTTGCTATCCAGTTTGCAAAGTGGGTC CCATCAAGGTTCACTGGCAGGGAATCTGGGACAGATTCA CTCTACCATCAGCAGTGTGCAACCTGAAGATTTTGCAAC TTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGTGGACGTTT	34

图19

[illegible]

图19续

[illegible]

图19续

[illegible]

图19续

[illegible]

图19续

07C06 _D2	203	204
ATGGAAC TGGGGCTCCGCTGGCTTTTCTTGTGGCTATTTTAAA AGGTGCCAGTGTGAGGTGCAGTTGTTGGAGTCTGGGGAGGCT TGGTACAGCCTGGGGGTCCCTGGGACTCTCTGTGCAGCCTCT GGATTCACTTACGCAACTATATCATGAGCTGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCTCAGGTATCAGTGGTAGTG GTTGTAGCACACATACGAGGCTCCGTGAAGGCGCGTTACCC ATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGATCTGCAAAATGAA CAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCGCTATACATGTGTGCAGC AGTGGCCACAGGGCTACTGGGGCCAGGGAACCTCTGTACCCGTC TCCTCAGCTCCACCAAGGCCCATCGGCTCTCCC	ATGGAACATGAGGTTCCCGCTCAGCTCCTGGGACTCCTGCTG TGCTCTGGCTCCAGATACCAAGATGTGACATCCAGATGAC CCAGTCTCCATCCCTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCATTTCCGGCGGAGTCAGGCAATTACCATTT ATTTAGCCTGGTTTCAGGCAAAACCAAGGAAAGTTCCCTAA GCTCTGATCTATGCTGTCATCCACTTTGCAATCAGGGGTC CCATCTCGGTTTCTAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCA CTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAGGATGTTGCAAC TTATTACTGTCAAAGTATAACAGTCCCCCATTCACCTTC GGCCTGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGAACCTGTC	204
09F6	213	214
ATGGAGTTGGGCTGAGCTGGCTTTTCTTGTGGCTATTTTAAA AGGTGCCAAATGTGAGGTACAACTGTTGGAGTCTGGGGAGGCT TGGTACAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCT GGATTCACTTACGAGCTATGCCATGAGTGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGCTGAGTGGTCTCAGGTCTCAGTGGTAGTG GTGGTGACACACATACGAGGCTCCGTGAAGGCGCGTTACCC ATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGATCTGCAAAATGAA CAGCCTGAGAGCCGAAGACACGGCCTTATATTACTGTGGCAGC AGTGGCCACAGGGCTACTGGGGCCAGGGAACCTCTGTACCCGTC TCCTCAGCTCCACCAAGGCCCATCGGCTCTCCC	ATGGACATGAGGTTCCCTGCTCAGCTCCTGGGACTCCTGCTG TGCTCTGGCTCCAGATACCAAGATGTGACATCCAGATGAC CCAGTCTCCATCCCTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCATTTCCGGCGGAGTCAGGCAATTAGCATTT ATTTAGCCTGGTTTCAGGCAAAACCAAGGAAAGTTCCCTAA GCTCTGATCTATGCTGTCATCCACTTTGCAATCAGGGGTC CCATCTCGGTTTCTAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCA CTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAGGATGTTGCAAC TTATTACTGTCAAAGTATAACAGTCCCCCATTCACCTTC GGCCTGGGACCAAGTGGAGATCAAACGAACCTGTC	214
14D4	223	224
ATGGAGTTGGGCTGAGCTGGCTTTTCTTGTGGCTATTTTAAA AGGTGCCAGTGTGAGGTGCAGCTTTTCTTGTGGAGTCTGGGGAGGCT TGGTACAGCCTGGGGAATCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCT GGATTCACTTACGAGCTATGCCATGAGCTGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGCTGAGTGGTCTCAGGTATCAGTGGTAGTG GTGGTGACACACATACGAGCTCCGTGAAGGCGCGTTACCC ATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGATCTGCAAAATGAA CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGCTATATTACTGTGGCAGC AGTGGCCACAGGGCTACTGGGGCCAGGGAACCTCTGTACCCGTC TCCTCAGCTCCACCAAGGCCCATCGGCTCTCCC	ATGGACATGAGGTTCCCTGCTCAGCTCCTGGGACTCCTGCTG TGCTCTGGCTCCAGATACCAAGATGTGACATCCAGATGAC CCAGTCTCCATCCCTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCATTTCCGGCGGAGTCAGGCAATTAGCATTT ATTTAGCCTGGTTTCAGGCAAAACCAAGGAAAGTTCCCTAA GCTCTGATCTATGCTGTCATCCACTTTGCAATCAGGGGTC CCATCTCGGTTTCTAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCA CTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAGGATGTTGCAAC TTATTACTGTCAAAGTATAACAGTCCCCCATTCACCTTC GGCCTGGGACCAAGTGGAGATCAAACGAACCTGTC	224
15H5	233	234
ATGGAAC TGGGGCTCCGCTGGCTTTTCTTGTGGCTATTTTAAA AGGTGCCAGTGTGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCT TAGTACAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCT GGATTCACTTACGAGCTATGCCATGAGCTGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCTCAGTTCTCAGTGGTAGTG GTGATGACACACATACGAGACTCCGTGAAGGCGCGTTACCC ATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGATCTGCAAAATGAA CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGCTATATTACTGTGGCAGC AGTGGCCACAGGGCTACTGGGGCCAGGGAACCTCTGTACCCGTC TCCTCAGCTCCACCAAGGCCCATCGGCTCTCCC	ATGGACATGAGGTTCCCGCTCAGCTCCTGGGACTCCTGCTG TGCTCTGGCTCCAGATACCAAGATGTGACATCCAGATGAC CCAGTCTCCATCCCTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCATTTCCGGCGGAGTCAGGCAATTAGCATTT ATTTAGCCTGGTTTCAGGCAAAACCAAGGAAAGTTCCCTAA GCTCTGATCTATGCTGTCATCCACTTTGCAATCAGGGGTC CCATCTCGGTTTCTAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCA CTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAGGATGTTGCAAC TTATTACTGTCAAAGTATAACAGTCCCCCATTCACCTTC GGCCTGGGACCAAGTGGAGATCAAACGAACCTGTC	234
20F5	243	244
ATGGAGTTGGGCTGAGCTGGCTTTTCTTGTGGCTATTTTAAA AGGTGCCAGTGTGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCT TGGTACAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCT GGATTCACTTACGAGCTATGTCATGAGCTGGTCCGCCAGAC TCCAGGGAAGGGCTGAGTGGTCTCAGGTATCAGTGGTAGTG GTGGTGACACACATACGAGCTCCGTGAAGGCGCGTTACCC	ATGGACATGAGGTTCCCTGCTCAGCTCCTGGGACTCCTGCTG TGCTCTGGCTCCAGATACCAAGATGTGACATCCAGATGAC CCAGTCTCCATCCCTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCATTTCCGGCGGAGTCAGGCAATTAGCATTT ATTTAGCCTGGTTTCAGGCAAAACCAAGGAAAGTTCCCTAA GCTCTGATCTATGCTGTCATCCACTTTGCAATCAGGGGTC CCATCTCGGTTTCTAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCA CTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAGGATGTTGCAAC TTATTACTGTCAAAGTATAACAGTCCCCCATTCACCTTC GGCCTGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGAACCTGTC	244

图19续

38A6	ATCTCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATCTGTGTGACG AGTGCCACAGGCTACTGGGCCAGGAACTCGGTACCGTC TCCTAGCCTCCACCAAGGCCCATCGGCTTCCC ATGGAGTTGGGCTGAGCTGGCTTTTCTGTGGCTATTTTAA AGGTGTCAGTGTGAGGTGCAGGTGTGGAGTCTGGGGAGGCT TGGTACAGCCGGGGAGTCCCTGAGACTCTCTGTGACGCTCT GGATTCACTTAACACCTATGCCATGAGCTGGTCCGCCAGGC TCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCTCAGTATAGTGATTAATG GTGGTGGCACATAACCGCAGACTCCGTGAAGGCCGCTTAC ATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTCAAAATGAA CAGCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATCTGTGCGAAGG GGGACAGTGGGGGCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCAACGCTCTCTCA	253	CCATCTGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC CTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCTGAAGATTTTGCAAC TTATTACTGTCAAAAGTAAACAGTCCCACTTCACTTTC GGCCCTGGGACCAAGTGGAGATCAACGAAGTGTGGCT ATGGACATGAGGTGCCGCTCAGCTCTGGGACTCCTGC TGCTCTGGCTCCAGATACCAGATGTGACATCCAGATGAC CCAGTCTCCATCTCTCTCTGTCTGTCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTCGGGGAGTCAAGGCATTAGCATTT ATTAGCCTGTATCACCAGAAACAGGAAAGTTCCTTAA GCTCTGATATGTCTGATCCACTTTGCAATCAGGGTTC CCATCTCGTTTCACTGGCAGTGAATCTGGGACAGATTCA CTCTACCATCAGCAGCTGCAGCTGAAGATGTTGCAAC TTATTACTGTCAAAAGTATAACAGTCCCGTGGACGTT GGCAAGGACCAAGTGGAGATCAAA	254
39D7	ATGGAACGTGGGCTCCGCTGGCTTTTCTGTGGCTATTTTAA AGGTGTCAGTGTGAGGTGCAGTTGTGGAGTCTGGGGAGGCT TGGTACAGCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGACGCTCT GGATTCACTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGTCCGCCAGGC TCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCTCACTATAGTGTGTAGT GTGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGCCGCTTAC ATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATCTGTGCGACCT TGGATACAGCTATGGCCGCTGATGCTTTGCTATCTGTGGGCCAA GGGACAAATGGTCAACGCTCTCTCA	263	ATGGACATGAGGTCCCTGTCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAA TGCTCTGGTCTCTGGATCCAGTGGGATATTGTGATGAC TCAGTCTCCACTCTCCCTGCCGCTACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCTGAGGCTAGTCAGAGCCTCCTTGCTATA GTAATGGATACAACATTTGGATTGGTACCTGCAGAAATC AGGCAGTCTCACAGCTCTGTATCTATTGGGTTCTAAT CGGGCTCCGGGTCCCTGCAGGTTTCTGTGGCAGTGGAT CAGGCACAGATTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGC TGAGGATGTTGGGTTTATTACTGCTGCAAGCTCTACTA ATTCCGCTGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGA TCAAA	264
18C11	ATGGAGTTGGGCTGTGCTGGGTTTTCTTGTGCTATTTTGA AGGTGTCAGTGTGAGGTGCAGTGTGGAGTCTGGGGAGGCT TGGTCCAGCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGACGCTCT GGATTCACTTAGTAGCTATTGGATGAGCTGGTCCGCCAGGT TCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTGGCCACATAAAGCAAGATG GAATGAGAAATACTATGTGACTCTGTGAAGGCCGATTCACC ATCTCCAGAGACAACGCCAAGACTCACTGTATCTGCAAAATGAA CAGCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTTTACTGTGCGAGAG ATTGAGGAGCAGTGGTGGACCTTGACTACTGGGGCCAGGGA ACCTGGTCACCGTCTCTCAGCTCCACCAAGGCCCATCGGT CTCCCTCTGGCACCTCTCTCCAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGC	273	ATGAGGCTCCCTGTCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCT GGGTCTCTGGATCAGTGGGATATTGTGATGACTCAGTC TCCACTCTCCCTGCCGTCACCCCTGGAGAGCCGCTCC ATCTCTGACGCTTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAGTG GACACAACCTTTTGGATTGGTACCTGAAAAGCCAGGGCA GTCTCCACAACCTCTGTATTTGGGTTCTAATCGGGC TCCGGGTCCCTGCAGGTTTCTGTGGCAGTGGTTCAGGCA CAGATTTTACACTGAAAATCAGTAGAGTGGAGCTGAGGA TGTTGGGTTTATTACTGCTGCAAGCTCTACAACTCCT CGGACGTTCCGCCAAGGACCAAGCTGGAGTCAAAACGAA CTGGCTGTACCACTCTGTCTTCACTCTCCCTCCATCTGA TGAGCAGT	274
38G4	ATGGAGTTTGGCTGAGCTGGGTTTTCTTGTGCTATTTTGA AGGTGTCAGTGTGAGGTGCAGTGTGGAGTCTGGGGAGGCT TGGTCCAGCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGACGCTCT GGATTCACTTAGTAGCTATTGGATGAGCTGGTCCGCCAGGC TCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTGGCCATGTAAGAACAGATG GAATGAGAAAGACTATGTGGACTCTGTGAAGGCCGATTCACC ATCTCCAGAGACAACGCCAAGACTCACTGTATCTGCAAAATGAA CAGCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTTTACTGTGCGAGAG ATTGAGGAGCAGTGGTGGACCTTGACTACTGGGGCCAGGGA ACCTGGTCACCGTCTCTCAGCTCCACCAAGGCCCATCGGT CTCCCTCTGGCACCTCTCTCCAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGC	283	ATGGACATGAGGTGCCGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAA TGCTCTGGTCTCTGGATCCAGTGGGATATTGTGATGAC TCAGTCTCCACTCTCCCTGCCGCTACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCTGACGCTTAGTCAGAGCCTCCTTGCTATA GTACTGGATACAACTTTTGGATTGGTACCTGCAGAGCC AGGGCAGCTCTCAGCTCCTGTATCTTTTGGGTTCTAAT CGGGCTCCGGGTCCCTGACAGGTTTCTGTGGAGTGGAT CAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGC TGAGGATGTTGGATTTATTACTGCTGCAAGCTCTACAA	284

图19续

[illegible]

图19续

	GTCTGGGCAAGGACACACGGTCAACCGTCTCCTCAGCCTCCAC CAAGGCCCATCGGTCTTCCCTCTGGCACCCCTCCTCCAGAGCA CCCTCT		GGGACCAAGCTGGAGATCAACGAACGTGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCACTCTCCC	
07C10	ATGGAATTGGGGCTCCGCTGGGTTTTCTCTGTTGGTCTTTTAAG AGGTGTCAGTGTCAAGTGCAGTGGTGGAGTCTGGGGAGGCG TGGTCCAGCTGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGACGCTCT GGATTCACTTCACTAGTATGGCATGCATGGGTCCGCGAGGC TCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGTGGCTTATATGGTATGATG GAAGTAAATAAATACTATGCAGACTCCGTGCGAGGCGGATCAAC ATCTCCAGAGACAAATCCAGAACACCGTGTATCTGCAAAATGAA CAGCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAATCTGCGGTTG ATTACGATAATTTGACTGGTCAATGCTCTATATGTTATGGATGCC TGGGGTCAAGGAGTTTCGGTCAACCGTCTCTCTCA	333	ATGGAACCCCAAGCGCAGCTTCTCTTCTCCTCTGCTACTCT GGCTCCCAAGATACCAACCGGAGAAATGTGTGACACAGTC TCCAGCCACCTCTCTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGACGGCCAGTCAAGTGTACCAACTACTTGG CCTGTTTCCAAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCT CATATGATGATCAACAGGGCCACTGGCATCCAGCC AGTTTCACTGGCAGTGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGACGCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAATTTATTA CTGTACAGCAGTACTACTGCGCGCTCACTTTCGGGGGA GGGACCAAGCTGGAGATCAAA	334
12D9	ATGGAGTTTGGGCTGAGTGGGTTTTCTCTGTTGCTCTTTTAAG AGGTGTCAGTGTCAAGTGCAGTGGTGGAGTCTGGGGAGGCG TGGTCCAGCTGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGACGCTCT GGATTCACTTCACTAGTATGGCATGCATGGGTCCGCGAGGC TCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGTGGCTTATATGGTATGATG GAATTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAGGCGGATCAAC ATCTCCAGAGACAAATCCAGAACACCGTGTATCTGCAAAATGAT CAGCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAATCTGCGAGCG AGTATAGAGTGGTGGTACAGGGTGTCTTTGATATATGGGC CAAGGACAAATGTTCAACCGTCTCTCAGCCTCCACCAAGGGCCC ATCGGCTCTCCCTCTGGCACCCCTCTCCAGAGCACCTCT	343	ATGGACATGAGASTCTCTGCTCAGCTCCTGGGCTCCTGTC TGCTCTGGCTCCAGGTGCCAGATGTGACATCCAGTTGAC CCAGTCTCCATCCTCTCTGCTGCTGCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTCCGGGCCAGTCAAGGCATTAGCAGTT ATTTAGCCTGGTATCAGCAAAACACAGGAAAGCCCCATA GCTCTGATCTATGCTGCTATCCACTTTGCAAGTGGGTC CCATCAAGTTTCAAGCGCAGTGGATCTGGGACAGAAATCA CTCTCAAAATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAAC TTATTACTGTCAACAGCTTAATAGTTACCCGTACACTTT GGCCAGGGACCAAGTGGAGATCAACGAACCTGTGGCTG CACCATCTGCTTCACTCTCCC	344
21F2	ATGGAATTGGGGCTGTGCTGGGTTTTCTCTGTTGCTCTTTTAAG AGGTGTCAGTGTCAAGTGCAGTGGTGGAGTCTGGGGAGGCG TGGTCCAGCTGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGACGCTCT GGATTCACTTCACTAGTATGGCATGCATGGGTCCGCGAGGC TCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGTGGCTTATATGGTATGATG GAATTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAGGCGGATCAAC ATCTCCAGAGACAAATCCAGAACACCGTGTATCTGCAAAATGAT CAGCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAATCTGCGAGCG AGTATAGAGTGGTGGTACAGGGTGTCTTTGATATATGGGC CAAGGACAAATGTTCAACCGTCTCTCAGCCTCCACCAAGGGCCC ATCGGCTCTCCCTCTGGCACCCCTCTCCAGAGCACCTCT	353	ATGGACATGAGGTCCTCTGCTCAGCTCCTGGGCTCCTGTC TGCTCTGGCTCCAGGTGCCAAATGTGACATCCAGATGAC CCAGTCTCTTCCACCTCTGCTGCTCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTCCGGGCCAGTCAAGTATTAGTAGCT GGTTGGCTGGTATCAGCAAAACACAGGAAAGCCCCATA GCTCTGATCTAAGGCGTCTAGTTTAGAAAGTGGGTC CCATCAAGTTTCAAGCGCAGTGGATCTGGGACAGAAATCA CTCTCAACATCAGCAGCTGCAGCCTGATGATTTTGCAAC TTATTACTGCCAACAGTATATAGTTATATCACTTCGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAACGAACCTGTGGCTGCAC CATCTGCTTCACTCTCCCTCCATCTGATGAGCAGT	354
25B12	ATGAAGCATCTGTGGTTCTTCTCTCTGCTGGTGGCAGCTCCAG ATGGGTCTGCCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGCCACAGGAC TGGTGAAGCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCT GGTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGGGTGGATCCGGCA GCCCCAGGAGGAGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATCATA GTGGGACACCTACTACAAACCCCTCCCTCAAGTGCAGTCAAC ATATCAGTAGACACGTCACAAACAGTCTCTCCCTGAAGCTGAG CTCTGTGACCGCCGACACACGGCTGTGTAATCTGTGCGAGAG ATAAGATAACAGTGGCTGCTTTTGATATCTGTGGGCCAAGGACA ATGGTCAACCGTCTCTCAGCCTCCACCAAGGCGCCATCGGTCTT	363	ATGGACATGAGGTCCTCCGCTCAGCTCCTGGGCTCCTGTC TGCTCTGGCTCCAGGTGCCAGATGTGACATCCAGTTGAC CCAGTCTCCATCTTCTGTCTGCACTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTCCGGGCCAGTCAAGGCATTAGCAGTT ATTTAGCCTGGTATCAGCAAAACACAGGAAAGCCCCATA GCTCTGATCTATGCTGCTCACTTTCGAAAGTGGGTC CCATCAAGTTTCAAGCGCAGTGGATCTGGGACAGAAATCA CTCTCAAAATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAAC TTATTACTGTCAACAGCTTAATAGTTACCCGTACACTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAACGAACCTGTGGCT	364

图19续

[illegible]

图19续

Ab 名称	VH CDR1	SEQ ID:	VH CDR2	SEQ ID:	VH CDR3	SEQ ID:	VL CDR1	SEQ ID:	VL CDR2	SEQ ID:	VL CDR3	SEQ ID:
14H4	GFTFNSYA MS	5	VLSGSGGDIHYA DSV	6	AQWPQGY	7	RASQGISIYLA	8	AASTLQ S	9	QKYSAP FT	10
03B05	GFTFSSYG MH	15	IIWYDGSN	16	AKDPSYSSGY LFDF	17	RASQSVSSNLA	18	GASTRA T	19	QQYNNWP LT	20
03C05	GFTFSSYV MS	25	GISGSGGSTHYA DSV	26	AQWPQGY	27	RASQDISIYLA	28	AASTLQ S	29	QKYSAP FT	30
27H10	GGTFSSYA MS	35	GIIPILGTNYA Q	36	AREGLYAFDI	37	RASQSISSYLN	38	VASSLQ S	39	QQSYSTP WT	40
03B11	GGFSSY WS	45	EINHSGSTSNP SL	46	AASPYFDY	47	RASQGISSYLA	48	AASTLQ S	49	QQLNSYP RT	50
04G06	GFTLSSYG MH	55	VIWYDGS	56	ARDDWGFY	57	RASQDISNYLA	58	SASTLQ S	59	QHLNSYP	60
42C5	GFTFSRYW MN	65	NIKQDGE	66	ARVMYSSGWSF DY	67	RSSRSLHSSG YNFLD	68	LGSDRA S	69	MQALQTP IT	70
47G7	GFTFSSYW MS	75	NIKQDGE	76	AREGGSSGWTF DY	77	RSSQSLHSSG HNFLD	78	LGSNRA S	79	MQALQTP FT	80
18C06	GGSISSF WS	85	YIYSESTNYP SL	86	ARNIGVAGLFD Y	87	RASQSVSSNLA	88	GASTRA T	89	QQYNNWP LT	90
11F9	GGSISSY WS	95	YIYSGSTNYP SL	96	ARNIGVAGLFD Y	97	RASQSVSSNLA	98	GASTRA T	99	QQYNNWP LT	100
10E2	GFTFSSYG MH	105	VWYDGTI	106	ASQYSSGWHTD FFDV	107	RASQSISTWLA	108	KASSLE S	109	QQYSGYS LT	110
01E2	GFTFSSYG MH	115	VIWYAGSN	116	AGWDFY	117	RASQTVPNYLA	118	DASNRA T	119	QQRANWP PIT	120
41A9	GGSFSDY WS	125	EINHSGSTNYP SL	126	ARDYDVLTHGF YYYGMDV	127	RASQSVRRYLA	128	DASNRA T	129	QQRNNWP LT	130
02F3	GFSFSDYG IH	135	VIWYDGSN	136	ARDRGYSSGWY VDYIYGGMDV	137	RSSQSLHSSG YNYLD	138	LGSNRA S	139	MQALQTP WT	140
50D6	GFTFSNYA MN	145	AISGGGGSTYYA DSV	146	AKTSSGWYDSY YDYGLDV	147	RASQGISNYLA	148	AVSTLQ S	149	QQLNSYP FT	150
38E11	GFTFSNYA MN	155	AISGGGGSTYYA DSV	156	AKESITMVRGV MDYIYGGMDV	157	RASQGISSYLA	158	AASTLQ G	159	QHLNRFP RT	160
05A8	GFTFSNYA MS	165	AISGRGGSTYYA DSV	166	AKDIVVVPAAK GYVMDA	167	RASQSVSSNLA	168	GASTRA T	169	QQYNNWP LT	170
12C2	GFTFSSYG MH	175	VIWYDGTNKYYA DTV	176	AREGCDTISCP YYYIYGGMDV	177	RASQGINIYLA	178	TASTLQ S	179	QKYSAP FT	180
03G11	GFTFSSYA MS	185	AISGSGNSAYYA DSVKG	186	SSGWYLVYVYFD L	187	RASQSVSSNLA	188	GASIRA T	189	QQYNNWP LT	190

图20

06H1	GFTFSSYA MS	195	GISGSGGNTHYA DSVKG	196	QWPQGY	197	RASQGISIYLA	198	AASTLQ S	199	QKNSAP FT	200
07C06 _D2	GFTFSNYI MS	205	GISGSGGSTHYA GSVKG	206	QWPQGY	207	RASQGITIYLA	208	AASTLQ S	209	QKNSAP FT	210
09F6	GFTFSSYA MS	215	GLSGGGDTHYA GSVKG	216	QWPQGY	217	RASQGISIYLA	218	AASTLQ S	219	QKNSAP FT	220
14D4	GFTFSSYA MS	225	GISGSGGSTHYA DSVKG	226	QWPQGH	227	RASQDISIYLA	228	AASTLQ S	229	QKNSDP FT	230
15H5	GFTFSSYA MS	235	VLSGSGDDTHYA DSVKG	236	QWPQGY	237	RASQDISIYLA	238	AASTLQ S	239	QKNSAP FT	240
20F5	GFTFSSYV MS	245	GISGSGGSTHYT DSVQG	246	QWPQGY	247	RASQGISIYLA	248	AASTLQ S	249	QKNSAP FT	250
38A6	GFTFNTYA MS	255	AISDNGGGTYNA DSVKG	256	GEQWGAFFDY	257	RASQGISIYLA	258	AASTLQ S	259	QKNSAP WT	260
39D7	GFTFSSYA MS	265	TISGSGGSTYYA DSVKG	266	LDTAMAADAF I	267	RSSQSLHHSNG YNYLD	268	LGSNRA S	269	MQALLIP LY	270
18C11	GFTFSSYW MS	275	NIKQDGSSEKYV DSVKG	276	DWRSSGWTLDY	277	RSSQSLHHSNG HNFLD	278	LGSNRA S	279	MQALQTP RI	280
38G4	GFTFSSYW MS	285	NVKQDGSSEKDYV DSVKG	286	EWNSSGWTFFDY	287	RSSQSLHHSNG YNYLD	288	LGSNRA S	289	MQALQTP LT	290
27D8	GFTFSSYG MH	295	VIWYDGSNKYYA DSVKG	296	DRVYDGSGSY YNGVMDV	297	RASQSVSNLA	298	GVSTRA T	299	QQYNDWP LT	300
11A4	GFTFSSYA MH	305	LIYDGSSEHYYS DSVKG	306	DGSGSGHYPPD AFDI	307	RASQSISSWLA	308	KASSLE S	309	QQYNTYY T	310
24H1	GGSISSYY WS	315	YIYYTGRNNYNP SLKS	316	EGGWGPHFDY	317	RSSQSLHHSNG YNYLD	318	LGSNRA S	319	MQALQIP YT	320
18C02	GGFSDYY WS	325	EINHSGSTNYNP SLKS	326	DYDVLTHGFY YIGMDV	327	RASQSISSYLN	328	AASSLQ S	329	QQSYTMP YT	330
07C10	GFTFSSYG MH	335	LIWYDGSNKYYA DSVQG	336	DYDILTGHVLY VMDA	337	RASQSVTNYLA	338	DAFNRA T	339	QQRSYWP LT	340
12D9	GFTFSNYG MN	345	VIWYDGTIKYYA DSVKG	346	EYSSGWYRGAF DI	347	RASQGISSYLA	348	AASTLQ S	349	QQLNSYP YT	350
21F2	GFTFSSYG MF	355	NIWYDGSNKYYT DSVKG	356	ETYYYGSGSYG GGLDV	357	RASQSISSWLA	358	KASSLE S	359	QQYYSYI T	360
25B12	GYSISSGY YWG	365	SIYHSGSTYNNP SLKS	366	DKITVAAFDI	367	RASQGISSYLA	368	AASTLQ S	369	QQLNSYP YT	370
47A2	GYSISSDY YWG	375	SIYHSGSTYNT SLKS	376	EGTVGGHYYY YGMVDV	377	RASQSVRSYLA	378	DASKRA T	379	QQRNSWP T	380
14F11	GFTFSSYA MS	385	GIDSGGDTYYAD SVKG	386	DLYSSGWLAFD I	387	RASQGISSYLA	388	AASTLQ S	389	QQLNSYP LYT	390
18B2	GFTFSSYA MS	395	GISDNGNTYYAD SVKG	396	DLYSSGWLAFD I	397	RASQGISSYLA	398	AASTLQ S	399	QQLNSYP LYT	400

图20续

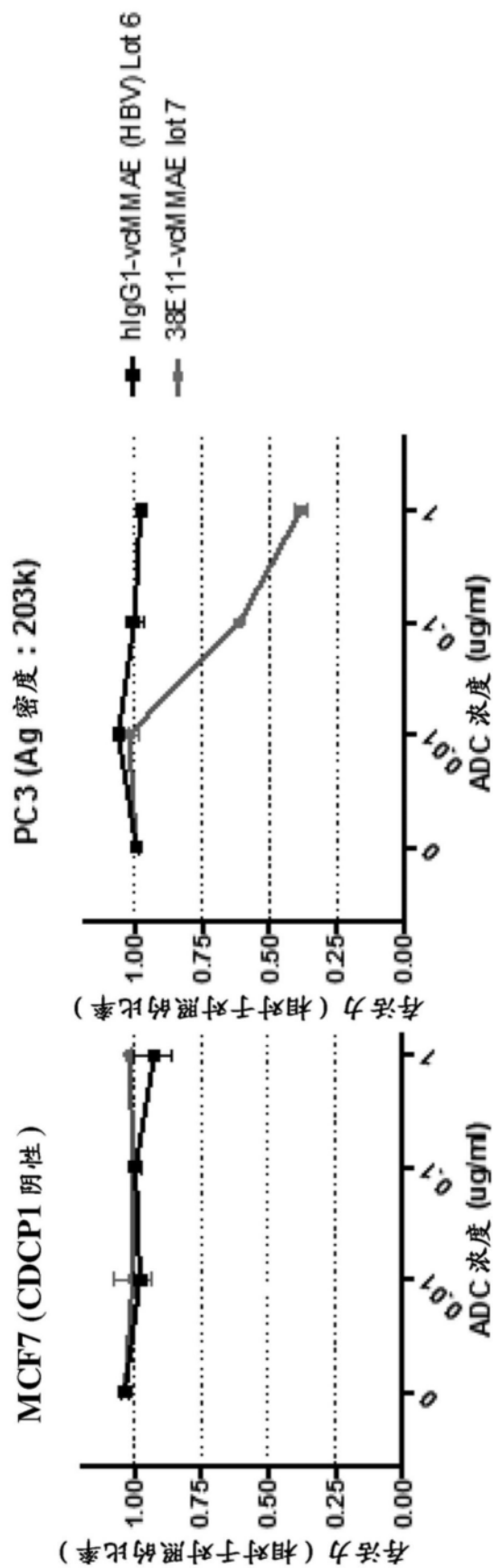


图21A

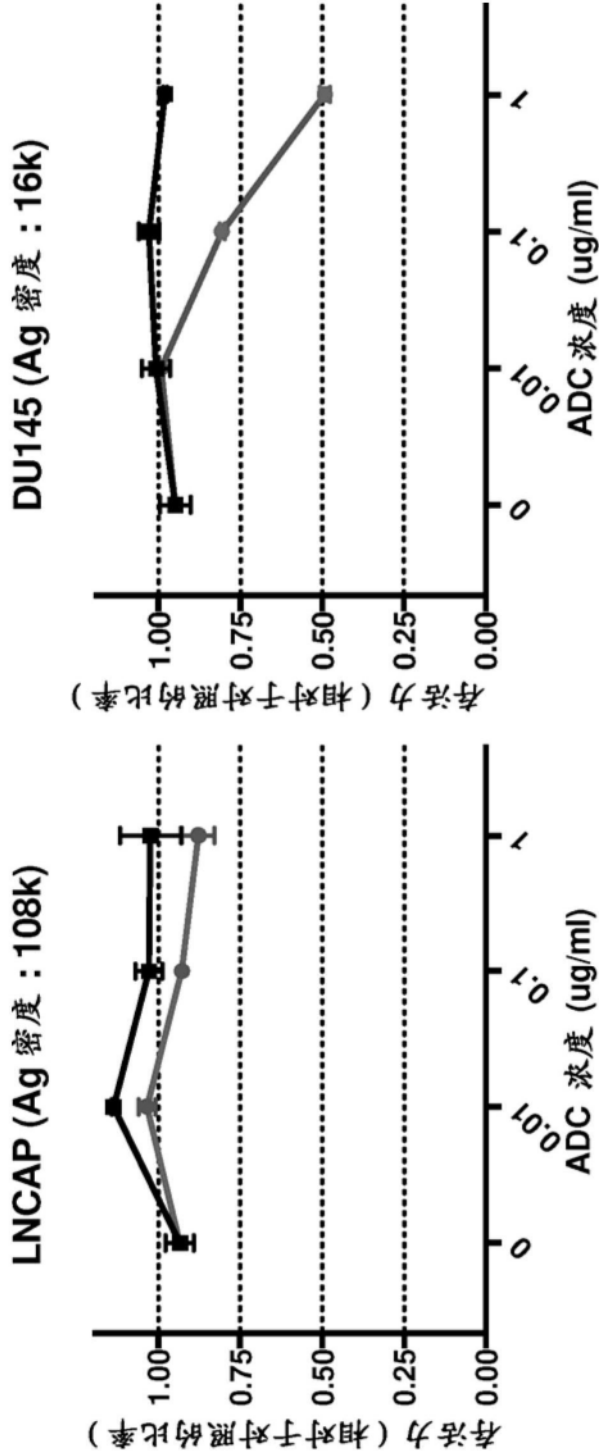


图21B

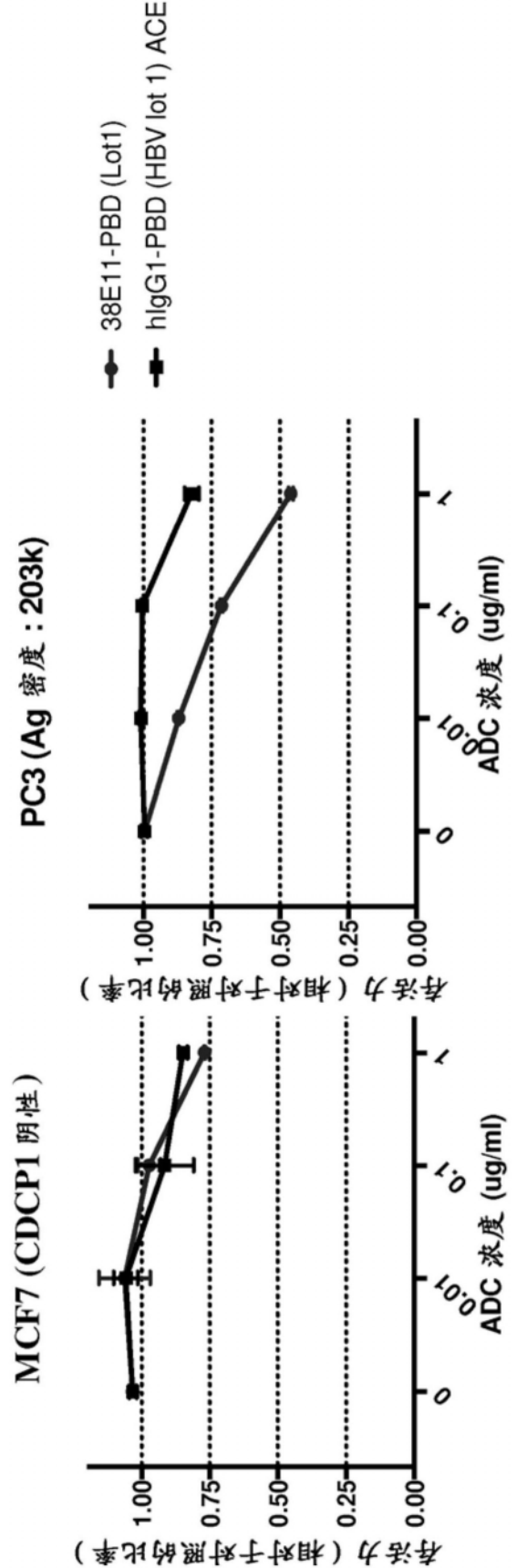


图22A

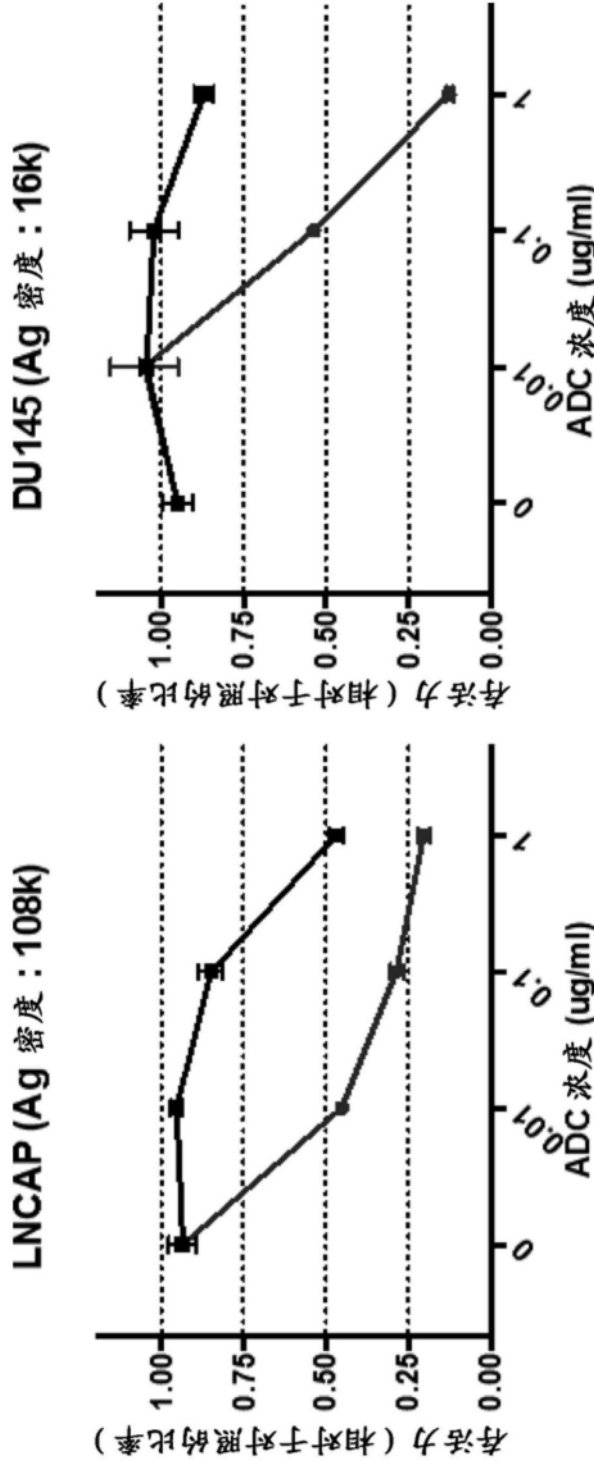


图22B

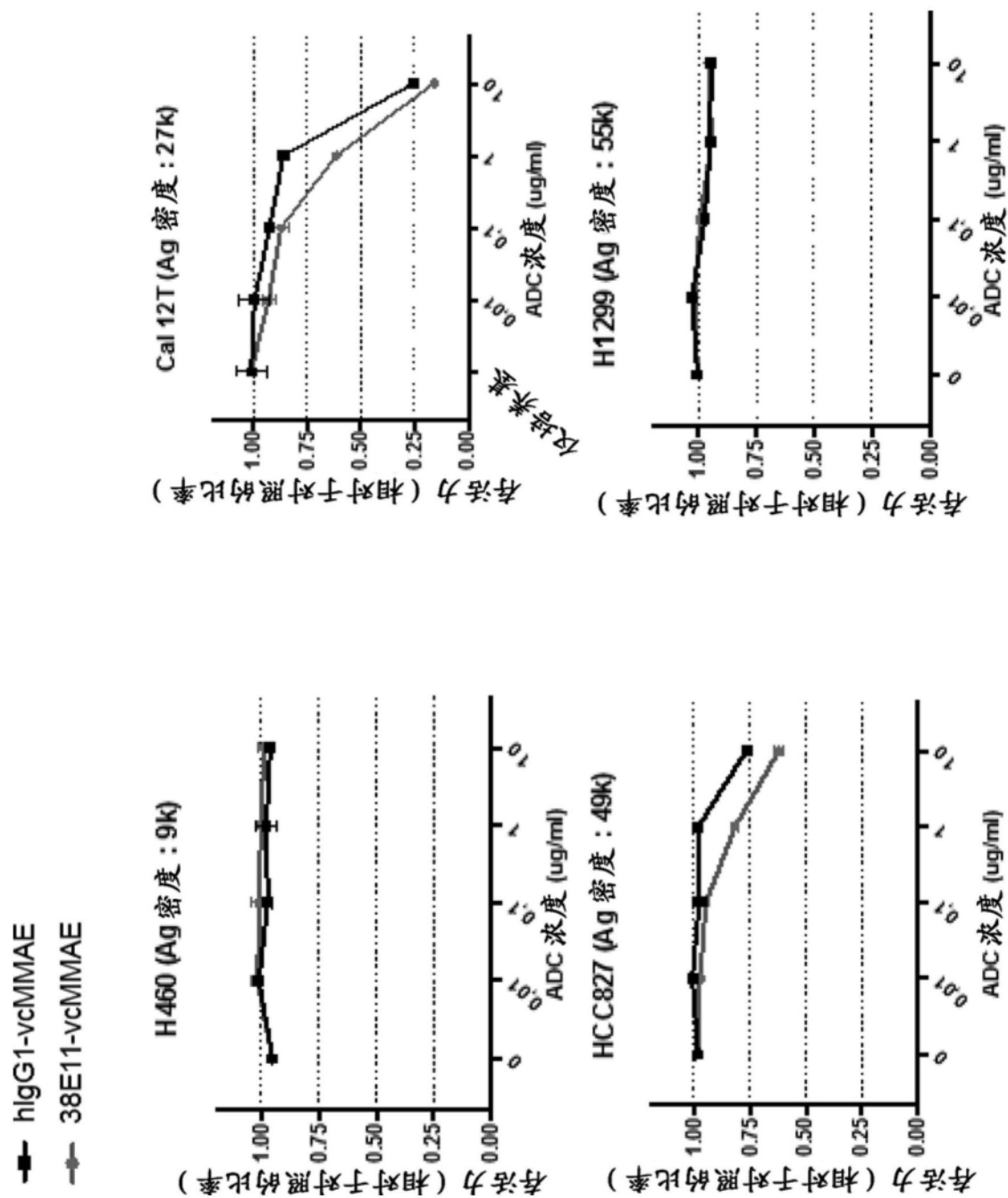


图23A

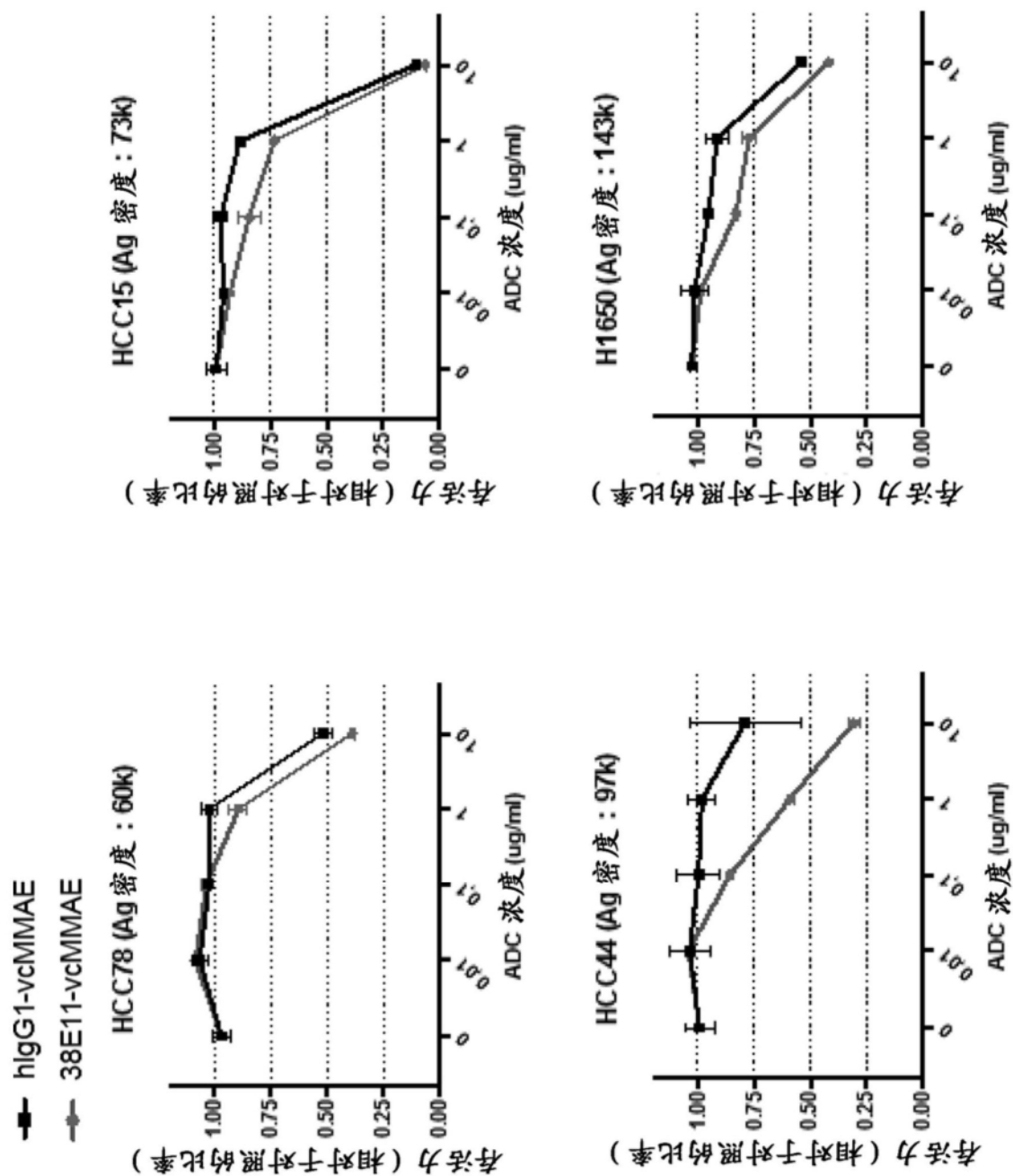


图23B

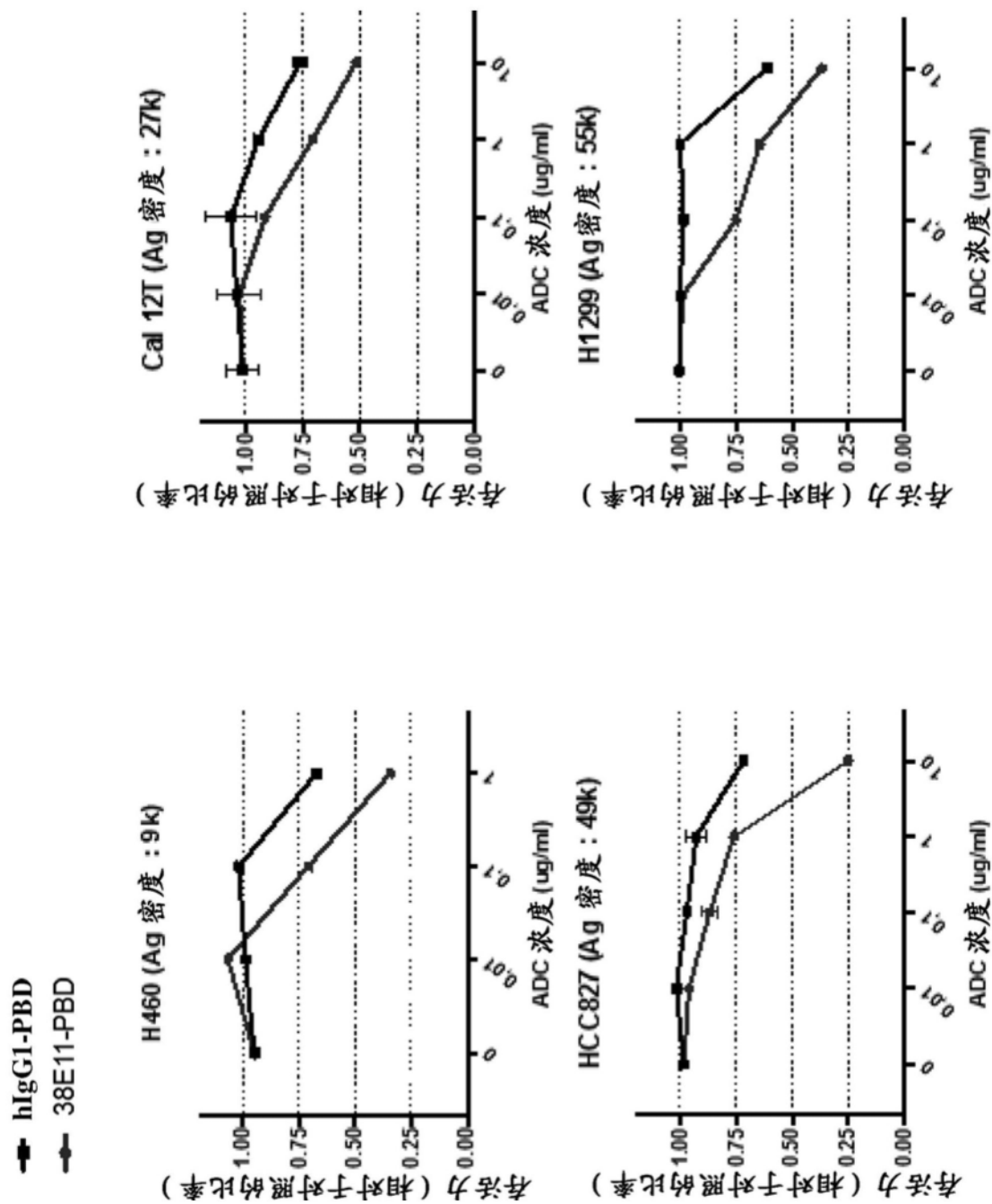


图24A

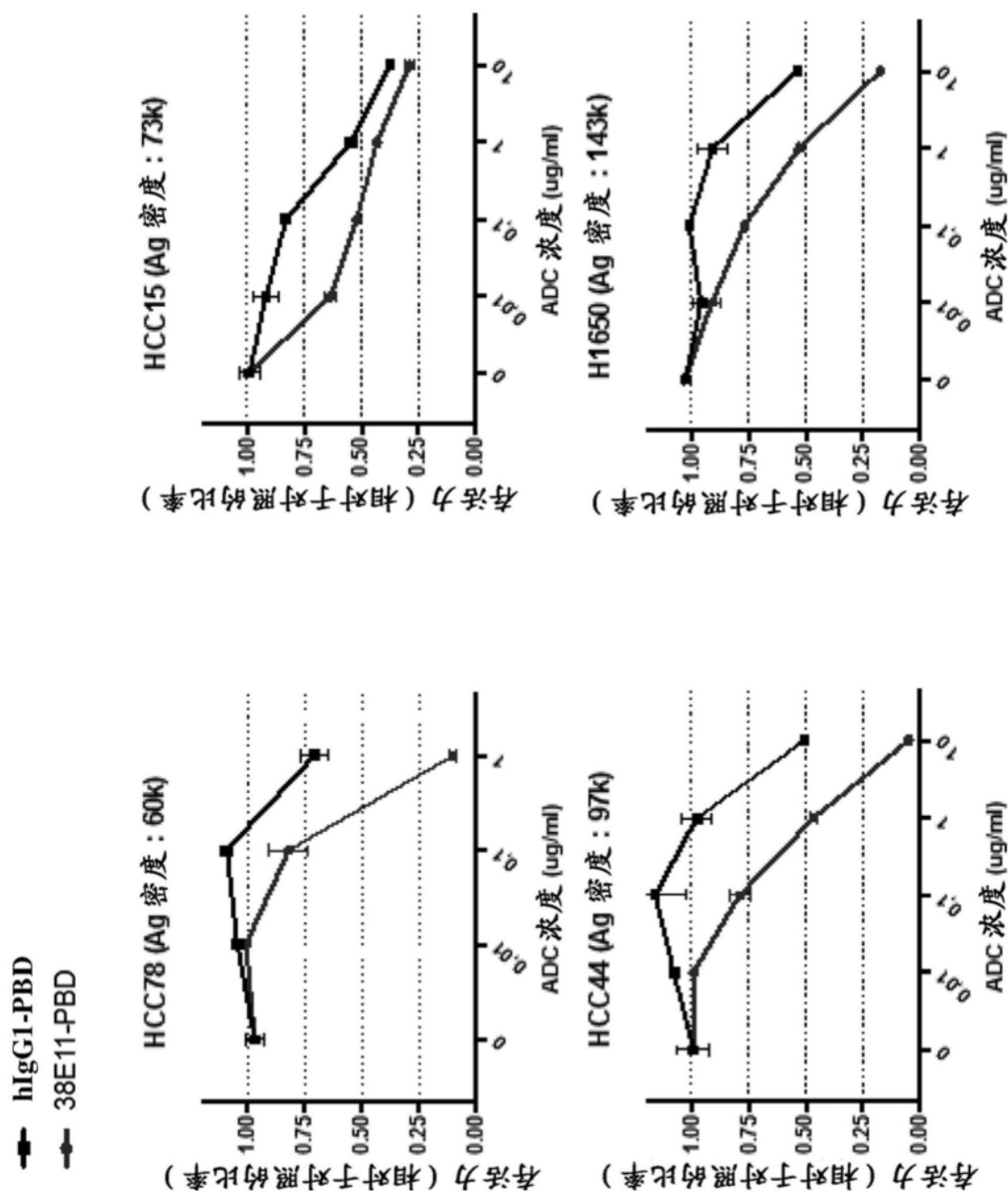


图24B

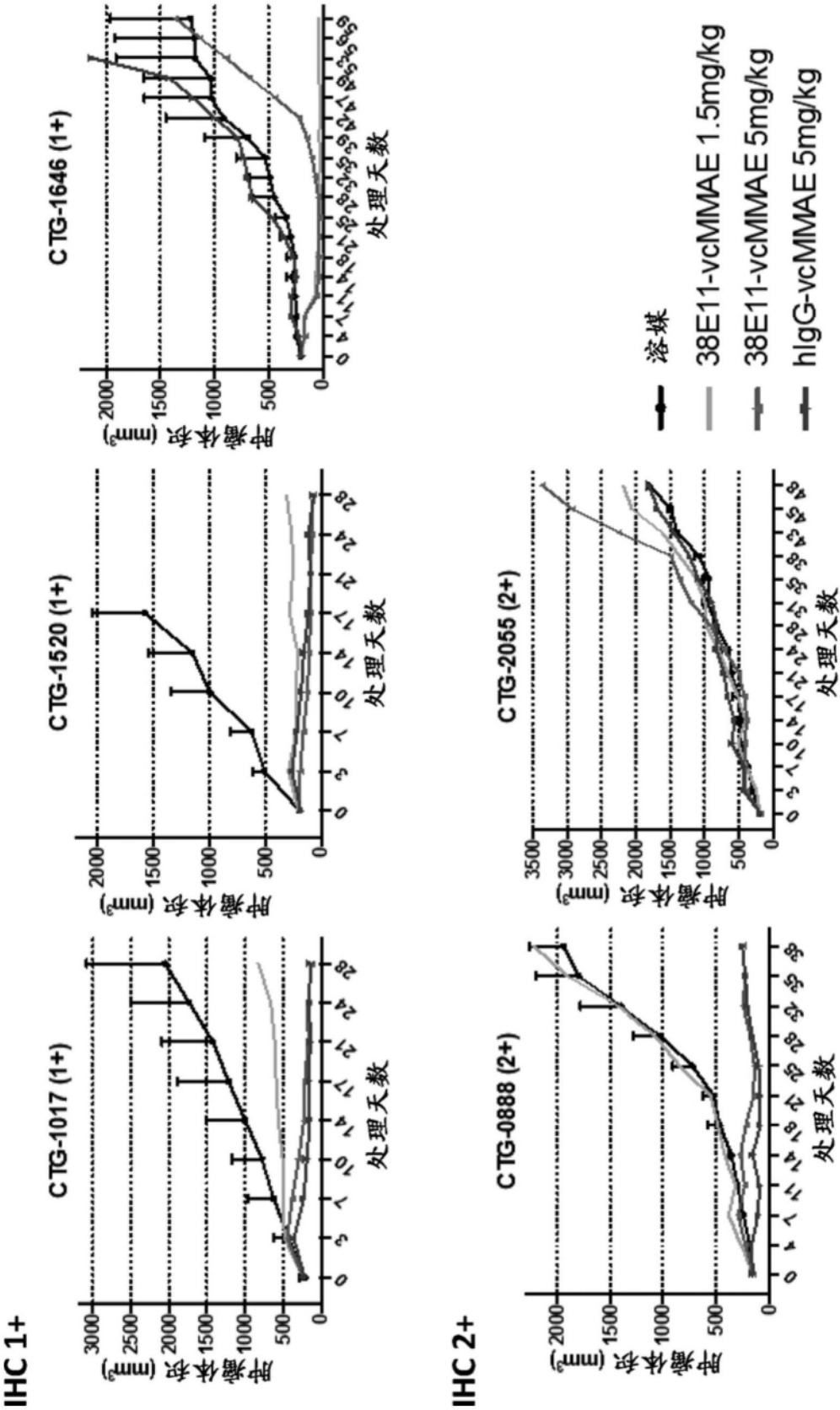


图25A

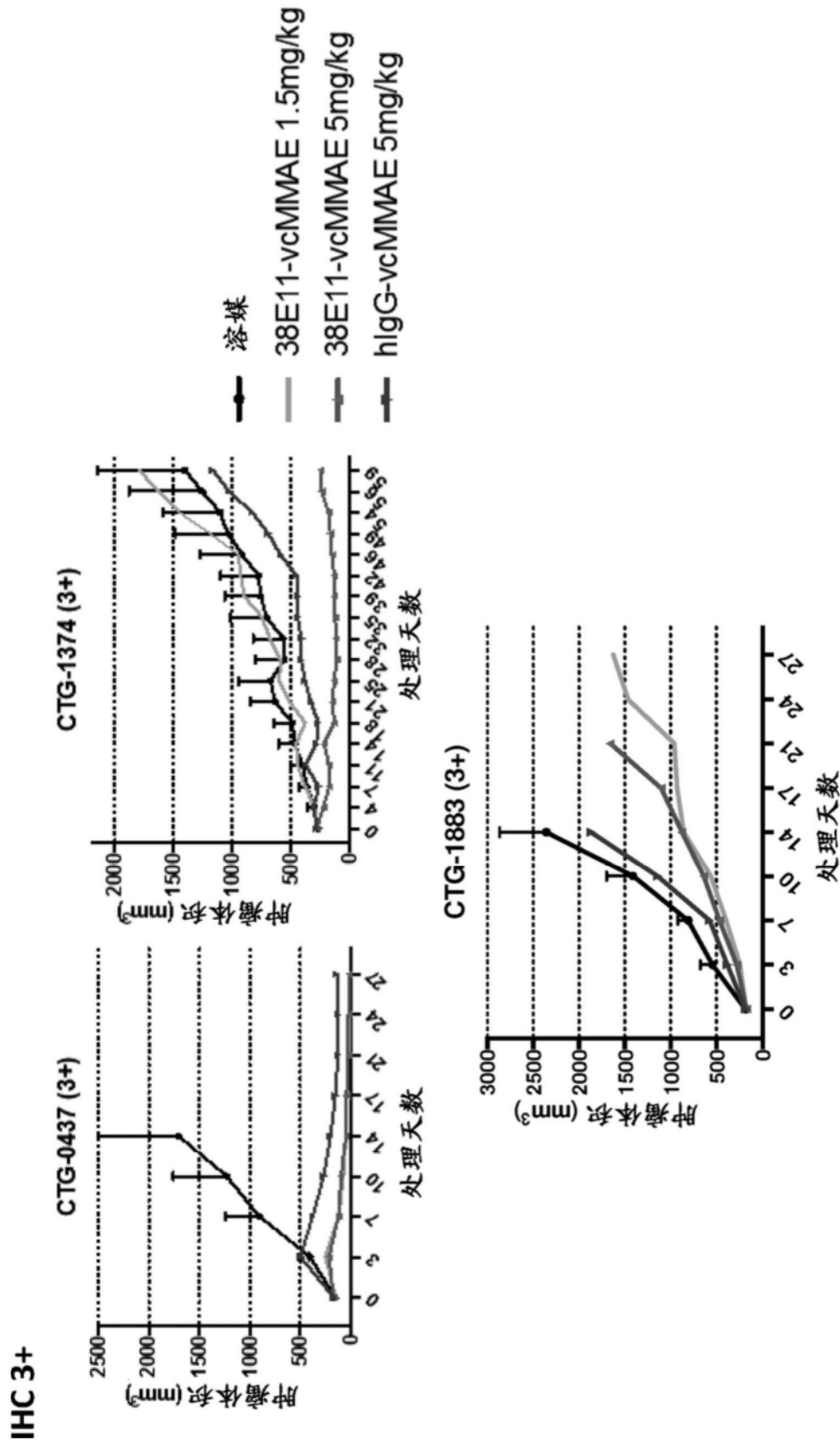


图25B

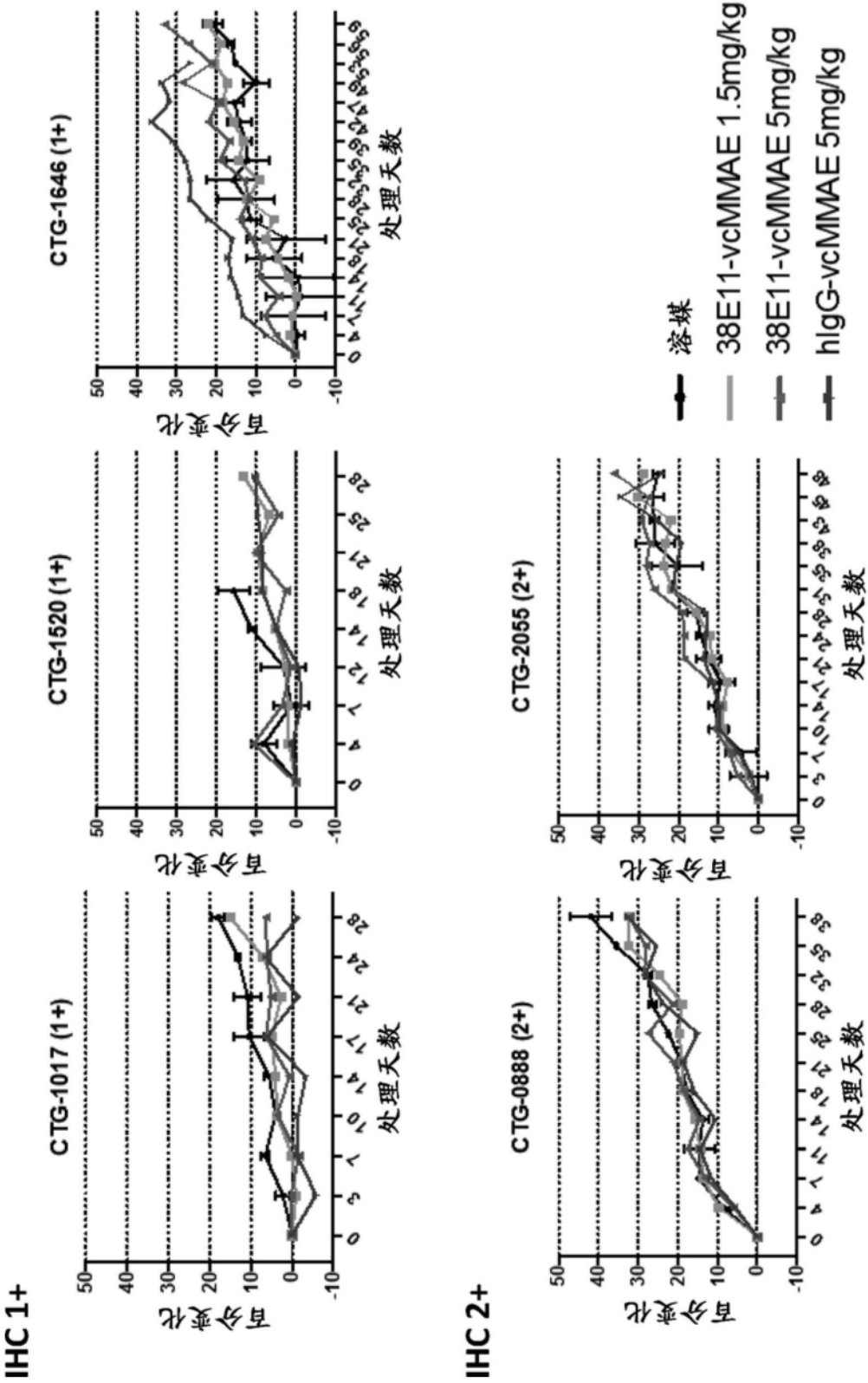


图26A

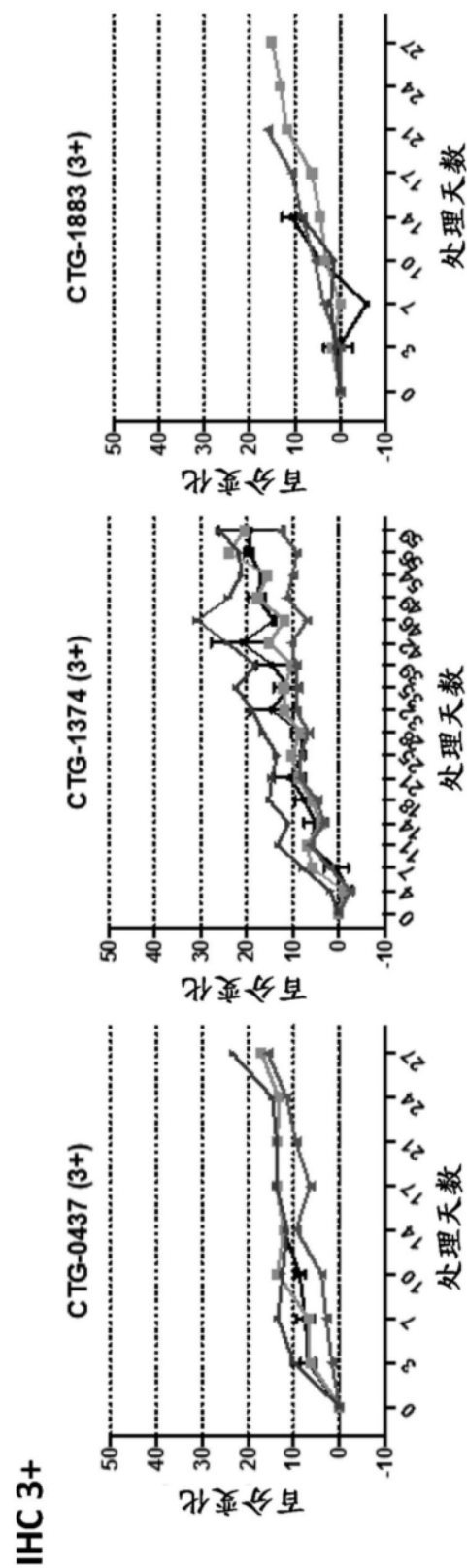


图26B