(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113429484 A
(43)申请公布日 2021.09.24

(21)申请号 202110535457.2
(22)申请日 2015.12.04
(30)优先权数据
62/088,228 2014.12.05 US
(62)分案原申请数据
201580075556.X 2015.12.04
(71)申请人 纪念斯隆-凯特琳癌症中心
地址 美国纽约州
申请人 尤里卡治疗(开曼群岛)公司
(72)发明人 R·J·布伦特延斯 E·L·史密斯 C·刘
(74)专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322
代理人 龙淳 周琴
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)

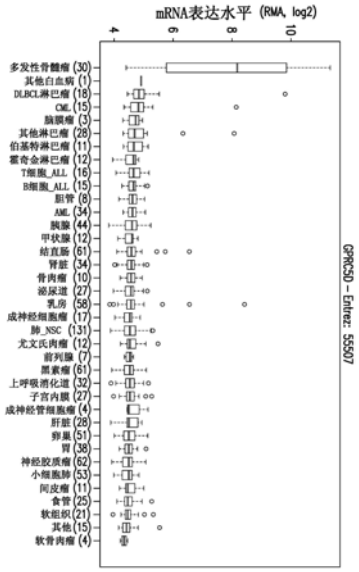
权利要求书2页 说明书162页
序列表167页 附图17页

(54)发明名称

靶向G-蛋白偶联受体的抗体和使用方法

(57)摘要

本文公开的主题提供结合GPRC5D的抗体和使用该抗体的方法。



CN 113429484 A

1.一种抗G-蛋白偶联受体C家族5组D成员(GPRC5D)抗体或其抗原结合片段,其包含:包含具有SEQ ID NO:226所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:227所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包含具有SEQ ID NO:228所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包含具有SEQ ID NO:229所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:230所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:231所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

2.一种抗G-蛋白偶联受体C家族5组D成员(GPRC5D)抗体或其抗原结合片段,其包含:包含具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包含具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包含具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

3.一种抗G-蛋白偶联受体C家族5组D成员(GPRC5D)抗体或其抗原结合片段,其包含:包含具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包含具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包含具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

4.一种抗G-蛋白偶联受体C家族5组D成员(GPRC5D)抗体或其抗原结合片段,其包含:包含具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包含具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包含具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

5.一种抗G-蛋白偶联受体C家族5组D成员(GPRC5D)抗体或其抗原结合片段,其包含:包含具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:191所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包含具有SEQ ID NO:192所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包含具有SEQ ID NO:193所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:194所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:195所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

6.一种抗G-蛋白偶联受体C家族5组D成员(GPRC5D)抗体或其抗原结合片段,其包含:包含具有SEQ ID NO:196所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:197所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包含具有SEQ ID NO:198所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包含具有SEQ ID NO:199所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:200所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:201所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

7.一种抗G-蛋白偶联受体C家族5组D成员(GPRC5D)抗体或其抗原结合片段,其包含:包含具有SEQ ID NO:202所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:203所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包含具有SEQ ID NO:204所示序列的氨基酸的重链可变

区CDR3;包含具有SEQ ID NO:205所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:206所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:207所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

8.一种抗G-蛋白偶联受体C家族5组D成员(GPRC5D)抗体或其抗原结合片段,其包含:包含具有SEQ ID NO:232所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:233所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包含具有SEQ ID NO:234所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包含具有SEQ ID NO:235所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:236所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:237所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

9.一种抗G-蛋白偶联受体C家族5组D成员(GPRC5D)抗体或其抗原结合片段,其包含:包含具有SEQ ID NO:238所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:239所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包含具有SEQ ID NO:240所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包含具有SEQ ID NO:241所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:242所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:243所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

10.一种抗G-蛋白偶联受体C家族5组D成员(GPRC5D)抗体或其抗原结合片段,其包含:包含具有SEQ ID NO:244所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:245所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包含具有SEQ ID NO:246所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包含具有SEQ ID NO:247所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:248所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:249所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

靶向G-蛋白偶联受体的抗体和使用方法

[0001] 本申请是2017年8月4日提交到中华人民共和国国家知识产权局 的发明名称为“靶向G-蛋白偶联受体的抗体和使用方法”、申请号为 “201580075556.X”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2014年12月5日提交的美国临时申请序列号第 62/088,228号的优先权,引入其全部内容以供参考,并要求其优先权。

技术领域

[0004] 本发明公开的主题涉及与G-蛋白偶联受体(例如G-蛋白偶联受体 C家族5组D成员(GPRC5D))结合的人抗体以及使用该抗体的方法。

背景技术

[0005] G蛋白偶联受体,也称为七跨膜结构域受体、7TM受体、七螺旋 区受体、蛇型受体和G蛋白-连接受体,其构成感知细胞外的分子并激 活内部信号转导通路且最终激活细胞应答的一大类受体蛋白质家族。GPCR基于序列同源性和功能相似性可分为六类:A类(视紫红质样)、B类(分泌素受体家族)、C类(代谢型谷氨酸受体/信息素)、D类(真 菌交配信息素受体)、E类(环AMP受体)以及F类(卷曲/平滑受体 (Frizzled/Smoothened))。

[0006] G-蛋白偶联受体C家族5组D成员(GPRC5D)是在人体中无已 知配体或功能的孤独受体。它是视黄酸诱导性G-蛋白-偶联受体家族的 成员。它在多发性骨髓瘤(MM)细胞中过表达,并且在任何其他细胞 类型、良性或恶性肿瘤中都不表达或以显著更低的水平表达,如图1 所示。几个研究组已经通过将原发性MM细胞的基因表达分析与正常 组织1或其他血液恶性肿瘤相比较而鉴定出该基因高度分化表达 (Frigyesi,I.,等人,Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma.Blood 123,1336-1340(2014);Cohen,Y.,Gutwein,O., Garach-Jehoshua,O.,Bar-Haim,A.&Kornberg,A.GPRC5D is a promising marker for monitoring the tumor load and to target multiple myeloma cells.Hematology(Amsterdam,Netherlands)18,348-351 (2013);Bam,R.,等人GPRC5D Is a Cell Surface Plasma Cell Marker Whose Expression Is High In Myeloma Cells and Reduced Following Coculture With Osteoclasts.Blood 122,3099(2013))。已显示更高的 mRNA表达与更差的总体存活相关联(Atamaniuk,J.,等人 Overexpression of G protein-coupled receptor 5D in the bone marrow is associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma. European journal of clinical investigation 42,953-960(2012))。来自MM 患者的骨髓抽吸物的表面染色显示出浆细胞特异性染色(Bam,R.,等人 GPRC5D Is a Cell Surface Plasma Cell Marker Whose Expression Is High In Myeloma Cells and Reduced Following Coculture With Osteoclasts. Blood 122,3099(2013))。鉴于GPRC5D在多发性骨髓瘤中的显著作用, 需要识别GPRC5D的抗体和使用这些试剂的方法。

发明内容

[0007] 本发明公开的主题提供结合G-蛋白偶联受体(例如GPRC5D)的 人抗体以及使用该抗体的方法。

[0008] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原 结合片段,该分离的抗体或其抗原结合片段包含含有与选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、 61、65、69、73、77、81、85、89、93、274、286、298、310、322、 334、346和358的氨基酸序列至少大约80%、81%、82%、83%、84%、 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、 96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列的重链可变区,其中该抗体 或其抗原结合片段特异性地结合人GPRC5D。

[0009] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原 结合片段,该分离的抗体或其抗原结合片段包含含有与选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、 62、66、70、74、78、82、86、90、94、275、287、299、311、323、 335、347和359的氨基酸序列至少大约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、 96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列的轻链可变区,其中该抗体 或其抗原结合片段特异性地结合人GPRC5D。

[0010] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原 结合片段,该分离的抗体或其抗原结合片段包含:(a)包含与选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、 61、65、69、73、77、81、85、89、93、274、286、298、310、322、 334、346和358的氨基酸序列至少大约80%、81%、82%、83%、84%、 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、 96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列的重链可变区;和(b)含 有与选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、 46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、275、287、 299、311、323、335、347和359的氨基酸序列至少大约80%、81%、 82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、 93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列的轻链 可变区,其中所述抗体或其抗原结合片段特异性地结合人GPRC5D。

[0011] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原 结合片段,该分离的抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可 变区,其中重链可变区和轻链可变区选自:(i)包含具有与SEQ ID NO:1 所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、 89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99% 同源的序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有与SEQ ID NO:2所示 序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的 序列的氨基酸的轻链可变区;(ii)包含具有与SEQ ID NO:5所示序列 至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的 序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有与SEQ ID NO:6所示序列至 少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区;(iii)包含具有与SEQ ID NO:9所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列至 少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、

93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:10所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(iv)包含具有与SEQ ID NO:13所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:14所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(v)包含具有与SEQ ID NO:17所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:18所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(vi)包含具有与SEQ ID NO:21所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:22所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(vii)包含具有与SEQ ID NO:25所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:26所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(viii)包含具有与SEQ ID NO:29所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:30所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(ix)包含具有与SEQ ID NO:33所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:34所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(x)包含具有与SEQ ID NO:37所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:38所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(xi)包含具有与SEQ ID NO:41所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:42所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨

基酸的轻链可变区；(xii)包含具有与SEQ ID NO:45所示序列至少 80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、 91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:46所示序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、 91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(xiii)包含具有与SEQ ID NO:49所示序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:50所示序列至少 80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、 91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(xiv)包含具有与SEQ ID NO:53所示序列至少 80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、 91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:54所示序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、 91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(xv)包含具有与SEQ ID NO:57所示序列至少 80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:58所示序列至少 80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、 91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(xvi)包含具有与SEQ ID NO:61所示序列至少 80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、 91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:62所示序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、 91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(xvii)包含具有与SEQ ID NO:65所示序列至少 80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:66所示序列至少 80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、 91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(xviii)包含具有与SEQ ID NO:69所示序列至 少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:70所示序列至少 80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、 91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(xix)包含具有与SEQ ID NO:73所示序列至少 80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、 91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:74所示序列至少 80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、 91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的轻链可变区；(xx)包含具有与SEQ ID NO:77所示序列至少 80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、 91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的 氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:78所示序

列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区;(xxi)包含具有与SEQ ID NO:81所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区,和包含具有与SEQ ID NO:82所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区;(xxii)包含具有与SEQ ID NO:85所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区,和包含具有与SEQ ID NO:86所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区;(xxiii)包含具有与SEQ ID NO:89所示序列至 少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区,和包含具有与SEQ ID NO:90所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区;(xxiv)包含具有与SEQ ID NO:93所示序列至 少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区,和包含具有与SEQ ID NO:94所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区;(xxv)包含具有与SEQ ID NO:274所示序列至 少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区,和包含具有与SEQ ID NO:275所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区;(xxvi)包含具有与SEQ ID NO:286所示序列至 少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区,和包含具有与SEQ ID NO:287所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区;(xxvii)包含具有与SEQ ID NO:298所示序列至 少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的重链可变区,和包含具有与SEQ ID NO:299所示序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的 氨基酸的轻链可变区;(xxviii)包含具有与SEQ ID NO:310所示序列 至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的 序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有与SEQ ID NO:311所示序列 至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的 序列的氨基酸的轻链可变区;(xxix)包含具有与SEQ ID NO:322所示 序列至

少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、 90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的 序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:323所示序列 至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的 序列的氨基酸的轻链可变区；(xxx)包含具有与SEQ ID NO:334所示 序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、 90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:335所示序列 至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、 90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的 序列的氨基酸的轻链可变区；(xxxi)包含具有与SEQ ID NO:346所示 序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、 90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的 序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:347所示序列 至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、 90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的 序列的氨基酸的轻链可变区；或者(xxxii)包含具有与SEQ ID NO:358 所示序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、 89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％ 同源的序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:359所 示序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、 89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％ 同源的序列的氨基酸的轻链可变区，其中该抗体或其抗原结合片段特 异性地结合人GPRC5D。

[0012] 在某些实施方式中，该抗体或抗原结合片段包含：(i)包含具有 SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的轻链可变区；(ii)包含具有SEQ ID NO:5所 示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:6所示序列的 氨基酸的轻链可变区；(iii)包含具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸 的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可 变区；(iv)包含具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的重链可变区， 和包含具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的轻链可变区；(v)包含 具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的轻链可变区；(vi)包含具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:22所 示序列的氨基酸的轻链可变区；(vii)包含具有SEQ ID NO:25所示序 列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基 酸的轻链可变区；(viii)包含具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的 重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的轻链可变 区；(ix)包含具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的重链可变区， 和包含具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的轻链可变区；(x)包含 具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的轻链可变区；(xi)包含具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:42所 示序列的氨基酸的轻链可变区；(xii)包含具有SEQ ID NO:45所示序 列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基 酸的轻链可变区；(xiii)包含具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的 重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的轻链可变 区；(xiv)包含具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区， 和包含具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变

区;(xv)包 含具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有 SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xvi)包含具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:62 所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xvii)包含具有SEQ ID NO:65所示 序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xviii)包含具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基 酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:70所示序列的氨基酸的轻链 可变区;(xix)包含具有SEQ ID NO:73所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:74所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xx) 包含具有SEQ ID NO:77所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有 SEQ ID NO:78所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxi)包含具有SEQ ID NO:81所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:82 所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxii)包含具有SEQ ID NO:85所示 序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:86所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxiii)包含具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基 酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的轻链 可变区;(xxiv)包含具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的重链可 变区,和包含具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的轻链可变区; (xxv)包含具有SEQ ID NO:274所示序列的氨基酸的重链可变区,和 包含具有SEQ ID NO:275所示的氨基酸的轻链可变区;(xxvi)包含具 有SEQ ID NO:286所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:287所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxvii)包含具有SEQ ID NO:298所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:299 所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxviii)包含具有SEQ ID NO:310 所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:311所示序 列的氨基酸的轻链可变区;(xxix)包含具有SEQ ID NO:322所示序列 的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:323所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxx)包含具有SEQ ID NO:334所示序列的氨基酸 的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:335所示序列的氨基酸的轻链 可变区;(xxxi)包含具有SEQ ID NO:346所示序列的氨基酸的重链可 变区,和包含具有SEQ ID NO:347所示序列的氨基酸的轻链可变区; 或者(xxxii)包含具有SEQ ID NO:358所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:359所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0013] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原 结合片段,该分离的抗体或其抗原结合片段包含含有选自SEQ ID NO: 1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、 65、69、73、77、81、85、89、93、274、286、298、310、322、334、 346和358及其保守性修饰的氨基酸序列的重链可变区,其中该抗体或 其抗原结合片段特异性地结合人GPRC5D。

[0014] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原 结合片段,该分离的抗体或其抗原结合片段包含含有选自SEQ ID NO: 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、 66、70、74、78、82、86、90、94、275、287、299、311、323、335、 347和359及其保守性修饰的氨基酸序列的轻链可变区,其中该抗体或 其抗原结合片段特异性地结合人GPRC5D。

[0015] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原 结合片段,该分离的抗体或其抗原结合片段包含:包含选自SEQ ID NO: 1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、 65、69、73、77、81、85、89、93、274、286、298、310、322、334、 346和358

及其保守性修饰的氨基酸序列的重链可变区;和包含选自 SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、 54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、275、287、299、311、 323、335、347和359及其保守性修饰的氨基酸序列的轻链可变区,其 中该抗体或其抗原结合片段特异性地结合人GPRC5D。

[0016] 本发明公开的主题还提供分离的抗体或其抗原结合片段,该分离 的抗体或其抗原结合片段包含含有CDR1、CDR2和CDR3结构域的重 链可变区;和含有CDR1、CDR2和CDR3结构域的轻链可变区,其中 重链可变区和轻链可变区CDR3结构域选自:

[0017] (i)包含具有SEQ ID NO:126所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:129所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0018] (ii)包含具有SEQ ID NO:132所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:135所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0019] (iii)包含具有SEQ ID NO:138所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:141所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0020] (iv)包含具有SEQ ID NO:144所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:147所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0021] (v)包含具有SEQ ID NO:150所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:153所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0022] (vi)包含具有SEQ ID NO:156所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:159所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0023] (vii)包含具有SEQ ID NO:162所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:165所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0024] (viii)包含具有SEQ ID NO:168所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:171所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0025] (ix)包含具有SEQ ID NO:174所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:177所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0026] (x)包含具有SEQ ID NO:180所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:183所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0027] (xi)包含具有SEQ ID NO:186所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:189所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0028] (xii)包含具有SEQ ID NO:192所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:195所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0029] (xiii)包含具有SEQ ID NO:198所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:201所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0030] (xiv)包含具有SEQ ID NO:204所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:207所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0031] (xv)包含具有SEQ ID NO:210所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:213所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0032] (xvi)包含具有SEQ ID NO:216所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:219所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0033] (xvii)包含具有SEQ ID NO:222所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:225所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0034] (xviii)包含具有SEQ ID NO:228所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:231所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0035] (xix)包含具有SEQ ID NO:234所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:237所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0036] (xx)包含具有SEQ ID NO:240所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:243所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0037] (xxi)包含具有SEQ ID NO:246所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:249所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0038] (xxii)包含具有SEQ ID NO:252所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:255所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0039] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:258所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:261所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0040] (xxiv)包含具有SEQ ID NO:264所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:267所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0041] (xxv)包含具有SEQ ID NO:270所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:273所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0042] (xxvi)包含具有SEQ ID NO:282所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:285所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0043] (xxvii)包含具有SEQ ID NO:294所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:297所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0044] (xxviii)包含具有SEQ ID NO:305所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:308所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0045] (xxix)包含具有SEQ ID NO:318所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:321所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0046] (xxx)包含具有SEQ ID NO:330所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:333所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0047] (xxxi)包含具有SEQ ID NO:342所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:345所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;以及

[0048] (xxxii)包含具有SEQ ID NO:354所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:357所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3,

[0049] 其中该抗体或其抗原结合部分特异性地结合GPRC5D。

[0050] 在某些实施方式中,该抗体或其抗原结合部分的重链可变区和轻 链可变区CDR2结构域选自:

[0051] (i)包含具有SEQ ID NO:125所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:128所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0052] (ii)包含具有SEQ ID NO:131所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:134所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0053] (iii)包含具有SEQ ID NO:137所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:140所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0054] (iv)包含具有SEQ ID NO:143所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:146所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0055] (v)包含具有SEQ ID NO:149所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:152所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0056] (vi)包含具有SEQ ID NO:155所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:158所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0057] (vii)包含具有SEQ ID NO:161所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:164所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0058] (viii)包含具有SEQ ID NO:167所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:170所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0059] (ix)包含具有SEQ ID NO:173所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:176所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0060] (x)包含具有SEQ ID NO:179所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:182所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0061] (xi)包含具有SEQ ID NO:185所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:188所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0062] (xii)包含具有SEQ ID NO:191所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:194所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0063] (xiii)包含具有SEQ ID NO:197所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:200所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0064] (xiv)包含具有SEQ ID NO:203所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:206所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0065] (xv)包含具有SEQ ID NO:209所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:212所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0066] (xvi)包含具有SEQ ID NO:215所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:218所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0067] (xvii)包含具有SEQ ID NO:221所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:224所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0068] (xviii)包含具有SEQ ID NO:227所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:230所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0069] (xix)包含具有SEQ ID NO:233所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:236所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0070] (xx)包含具有SEQ ID NO:239所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:242所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0071] (xxi)包含具有SEQ ID NO:245所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:248所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0072] (xxii)包含具有SEQ ID NO:251所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:254所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0073] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:257所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:260所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0074] (xxiv)包含具有SEQ ID NO:263所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:266所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0075] (xxv)包含具有SEQ ID NO:269所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:272所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0076] (xxvi)包含具有SEQ ID NO:281所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:284所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0077] (xxvii)包含具有SEQ ID NO:293所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:296所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0078] (xxviii)包含具有SEQ ID NO:304所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:307所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0079] (xxix)包含具有SEQ ID NO:317所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:320所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0080] (xxx)包含具有SEQ ID NO:329所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:332所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0081] (xxxi)包含具有SEQ ID NO:341所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:344所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;以及

[0082] (xxxii)包含具有SEQ ID NO:353所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:356所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2,

[0083] 其中该抗体或其抗原结合部分特异性地结合GPRC5D。

[0084] 在某些实施方式中,该抗体或其抗原结合部分的重链可变区和轻 链可变区CDR1结构域选自:

[0085] (i)包含具有SEQ ID NO:124所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:127所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0086] (ii)包含具有SEQ ID NO:130所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:133所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0087] (iii)包含具有SEQ ID NO:136所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:139所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0088] (iv)包含具有SEQ ID NO:142所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:145所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0089] (v)包含具有SEQ ID NO:148所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:151所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0090] (vi)包含具有SEQ ID NO:154所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:157所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0091] (vii)包含具有SEQ ID NO:160所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:163所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0092] (viii)包含具有SEQ ID NO:166所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:169所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0093] (ix)包含具有SEQ ID NO:172所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:175所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0094] (x)包含具有SEQ ID NO:178所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:181所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0095] (xi)包含具有SEQ ID NO:184所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:187所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0096] (xii)包含具有SEQ ID NO:190所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:193所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0097] (xiii)包含具有SEQ ID NO:196所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:199所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0098] (xiv)包含具有SEQ ID NO:202所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:205所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0099] (xv)包含具有SEQ ID NO:208所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:211所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0100] (xvi)包含具有SEQ ID NO:214所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:217所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0101] (xvii)包含具有SEQ ID NO:220所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:223所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0102] (xviii)包含具有SEQ ID NO:226所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:229所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0103] (xix)包含具有SEQ ID NO:232所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:235所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0104] (xx)包含具有SEQ ID NO:238所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:241所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0105] (xxi)包含具有SEQ ID NO:244所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:247所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0106] (xxii)包含具有SEQ ID NO:250所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:253所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0107] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:256所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:259所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0108] (xxiv)包含具有SEQ ID NO:262所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:265所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0109] (xxv)包含具有SEQ ID NO:268所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:271所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0110] (xxvi)包含具有SEQ ID NO:280所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:283所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0111] (xxvii)包含具有SEQ ID NO:292所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:295所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0112] (xxviii)包含具有SEQ ID NO:303所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:306所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0113] (xxix)包含具有SEQ ID NO:316所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变

区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:319所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0114] (xxx)包含具有SEQ ID NO:328所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:331所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0115] (xxxi)包含具有SEQ ID NO:340所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:343所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;和

[0116] (xxxii)包含具有SEQ ID NO:352所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:355所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1,

[0117] 其中该抗体或其抗原结合部分特异性地结合GPRC5D。

[0118] 此外,本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原结合部分,该 分离的抗体或其抗原结合部分包含:

[0119] (i)包含具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0120] (ii)包含具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0121] (iii)包含具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0122] (iv)包含具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0123] (v)包含具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0124] (vi)包含具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0125] (vii)包含具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0126] (viii)包含具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0127] (ix)包含具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:174所示序

列的氨基酸的重链可变区 CDR3；

[0128] (x)包含具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3；

[0129] (xi)包含具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3；

[0130] (xii)包含具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:191所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:192所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3；

[0131] (xiii)包含具有SEQ ID NO:196所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:197所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:198所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3；

[0132] (xiv)包含具有SEQ ID NO:202所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:203所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:204所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3；

[0133] (xv)包含具有SEQ ID NO:208所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:209所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:210所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3；

[0134] (xvi)包含具有SEQ ID NO:214所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:215所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:216所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3；

[0135] (xvii)包含具有SEQ ID NO:220所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:221所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:222所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3；

[0136] (xviii)包含具有SEQ ID NO:226所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:227所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:228所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3；

[0137] (xix)包含具有SEQ ID NO:232所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:233所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:234所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3；

[0138] (xx)包含具有SEQ ID NO:238所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:239所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:240所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3；

[0139] (xxi)包含具有SEQ ID NO:244所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:245所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:246所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3；

[0140] (xxii)包含具有SEQ ID NO:250所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:251所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:252所示序

列的氨基酸的重链可变区CDR3;和

[0141] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:256所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:257所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:258所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0142] (xxiv)包含具有SEQ ID NO:262所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:263所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:264所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0143] (xxv)包含具有SEQ ID NO:268所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:269所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:270所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0144] (xxvi)包含具有SEQ ID NO:280所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:281所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:282所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0145] (xxvii)包含具有SEQ ID NO:292所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:293所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:294所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0146] (xxviii)包含具有SEQ ID NO:303所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:304所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:305所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0147] (xxix)包含具有SEQ ID NO:316所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:317所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:318所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0148] (xxx)包含具有SEQ ID NO:328所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:329所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:330所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0149] (xxxi)包含具有SEQ ID NO:340所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:341所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:342所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;或者

[0150] (xxxii)包含具有SEQ ID NO:352所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:353所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:354所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0151] 其中该抗体或其抗原结合部分特异性地结合GPRC5D。

[0152] 此外,本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原结合部分,该 分离的抗体或其抗原结合部分包含:

[0153] (i)包含具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0154] (ii)包含具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含SEQ ID NO:135的轻链可变

区CDR3；

[0155] (iii)包含具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0156] (iv)包含具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含SEQ ID NO:146的轻链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0157] (v)包含具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0158] (vi)包含具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0159] (vii)包含具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0160] (viii)包含具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0161] (ix)包含具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0162] (x)包含具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0163] (xi)包含具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0164] (xii)包含具有SEQ ID NO:193所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:194所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:195所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0165] (xiii)包含具有SEQ ID NO:199所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:200所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:201所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0166] (xiv)包含具有SEQ ID NO:205所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:206所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:207所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0167] (xv)包含具有SEQ ID NO:211所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:212所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:213所示序

列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0168] (xvi)包含具有SEQ ID NO:217所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:218所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:219所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0169] (xvii)包含具有SEQ ID NO:223所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:224所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:225所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0170] (xviii)包含具有SEQ ID NO:229所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:230所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:231所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0171] (xix)包含具有SEQ ID NO:235所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:236所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:237所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0172] (xx)包含具有SEQ ID NO:241所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:242所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:243所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0173] (xxi)包含具有SEQ ID NO:247所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:248所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:249所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0174] (xxii)包含具有SEQ ID NO:253所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:254所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:255所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0175] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:259所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:250所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:261所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;或者

[0176] (xxiv)包含具有SEQ ID NO:265所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:266所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:267所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0177] (xxv)包含具有SEQ ID NO:271所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:272所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:273所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0178] (xxvi)包含具有SEQ ID NO:283所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:284所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:285所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0179] (xxvii)包含具有SEQ ID NO:295所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:296所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:297所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0180] (xxviii)包含具有SEQ ID NO:306所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:307所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:308所示

序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0181] (xxix)包含具有SEQ ID NO:319所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:320所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:321所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0182] (xxx)包含具有SEQ ID NO:331所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:332所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:333所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0183] (xxxi)包含具有SEQ ID NO:343所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:344所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:345所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;或者

[0184] (xxxii)包含具有SEQ ID NO:355所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:356所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:357所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3，

[0185] 其中该抗体或其抗原结合部分特异性地结合GPRC5D。

[0186] 本发明公开的主题还提供分离的抗体或其抗原结合部分,该分离 的抗体或其抗原结合部分包含：

[0187] (i)包含具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0188] (ii)包含具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0189] (iii)包含具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0190] (iv)包含具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0191] (v)包含具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

包含具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0192] (vi)包含具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0193] (vii)包含具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包含具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0194] (viii)包含具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0195] (ix)包含具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0196] (x)包含具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0197] (xi)包含具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0198] (xii)包含具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:191所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:192所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:193所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:194所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:195所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0199] (xiii)包含具有SEQ ID NO:196所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:197所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:198所示序列

的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:199所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:200所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:201所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0200] (xiv)包含具有SEQ ID NO:202所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:203所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:204所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:205所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:206所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:207所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0201] (xv)包含具有SEQ ID NO:208所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:209所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:210所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:211所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:212所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:213所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0202] (xvi)包含具有SEQ ID NO:214所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:215所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:216所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:217所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:218所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:219所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0203] (xvii)包含具有SEQ ID NO:220所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:221所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:222所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:223所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:224所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:225所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0204] (xviii)包含具有SEQ ID NO:226所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:227所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:228所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:229所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:230所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:231所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0205] (xix)包含具有SEQ ID NO:232所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:233所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:234所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:235所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:236所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:237所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0206] (xx)包含具有SEQ ID NO:238所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:239所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:240所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:241所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:242所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:243所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0207] (xxi)包含具有SEQ ID NO:244所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有

SEQ ID NO:245所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:246所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:247所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:248所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:249所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0208] (xxii)包含具有SEQ ID NO:250所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:251所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:252所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:253所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:254所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:255所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0209] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:256所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:257所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:258所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:259所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:260所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:261所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0210] (xxiv)包含具有SEQ ID NO:262所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:263所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:264所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:265所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:266所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:267所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0211] (xxv)包含具有SEQ ID NO:268所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:269所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:270所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:271所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:272所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[0212] (vi)包含具有SEQ ID NO:273所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0213] (xxvi)包含具有SEQ ID NO:280所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:281所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:282所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:283所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:284所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:285所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0214] (xxvii)包含具有SEQ ID NO:292所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:293所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:294所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:295所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:296所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:297所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0215] (xxviii)包含具有SEQ ID NO:303所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:304所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:305所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:306所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:307所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:308所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0216] (xxix)包含具有SEQ ID NO:316所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:317所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包含具有SEQ ID NO:318所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:319所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:320所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:321所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0217] (xxx)包含具有SEQ ID NO:328所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:329所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:330所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:331所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:332所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:333所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0218] (xxxi)包含具有SEQ ID NO:340所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:341所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:342所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:343所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:344所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:345所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;或者

[0219] (xxxii)包含具有SEQ ID NO:352所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:353所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:354所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:355所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:356所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:357所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[0220] 此外,本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原结合部分,其 与任意所公开的抗体交叉竞争结合人GPRC5D。在某些实施方式中, 本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原结合部分,其与任意本文 公开的抗体的分离抗体或其抗原结合部分结合人GPRC5D上的相同表 位。

[0221] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原 结合部分,其与参考抗体或其参考抗原结合部分交叉竞争结合人 GPRC5D,该参考抗体或其参考抗原结合部分包含:(i)包含具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:2 所示序列的氨基酸的轻链可变区;(ii)包含具有SEQ ID NO:5所示序 列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基 酸的轻链可变区;(iii)包含具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重 链可变区,和包含具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变 区;(iv)包含具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包含具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的轻链可变区;(v)包含 具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的轻链可变区;(vi)包含具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:22所 示序列的氨基酸的轻链可变区;(vii)包含具有SEQ ID NO:25所示序 列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基 酸的轻链可变区;(viii)包含具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的 重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的轻链可变 区;(ix)包含具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包含具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的轻链可变区;(x)包含 具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸

的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xi)包含具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:42所 示序列的氨基酸的轻链可变区;(xii)包含具有SEQ ID NO:45所示序 列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基 酸的轻链可变区;(xiii)包含具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的 重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xiv)包含具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包含具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xv)包 含具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有 SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xvi)包含具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:62 所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xvii)包含具有SEQ ID NO:65所示 序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:66所示序列的氨 基酸的轻链可变区;(xviii)包含具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基 酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:70所示序列的氨基酸的轻链 可变区;(xix)包含具有SEQ ID NO:73所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:74所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xx) 包含具有SEQ ID NO:77所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有 SEQ ID NO:78所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxi)包含具有SEQ ID NO:81所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:82 所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxii)包含具有SEQ ID NO:85所示 序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:86所示序列的氨 基酸的轻链可变区;(xxiii)包含具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基 酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的轻链 可变区;(xxiv)包含具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的重链可 变区,和包含具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的轻链可变区; (xxv)包含具有SEQ ID NO:274所示序列的氨基酸的重链可变区,和 包含具有SEQ ID NO:275所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxvi)包 含具有SEQ ID NO:286所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有 SEQ ID NO:287所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxvii)包含具有SEQ ID NO:298所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:299所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xviii)包含具有SEQ ID NO:310所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:311 所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxi)包含具有SEQ ID NO:322所 示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:323所示序列 的氨基酸的轻链可变区;(xx)包含具有SEQ ID NO:334所示序列的氨 基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:335所示序列的氨基酸的 轻链可变区;(xxi)包含具有SEQ ID NO:346所示序列的氨基酸的重 链可变区,和包含具有SEQ ID NO:347所示序列的氨基酸的轻链可变 区;或者(xxii)包含具有SEQ ID NO:358所示序列的氨基酸的重链 可变区,和包含具有SEQ ID NO:359所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0222] 此外,本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原结合部分,其 与参考抗体或其参考抗原结合部分结合人GPRC5D上的相同表位,该 参考抗体或其参考抗原结合部分包含:(i)包含具有SEQ ID NO:1所 示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:2所示序列的 氨基酸的轻链可变区;(ii)包含具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸 的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的轻链可 变区;(iii)包含具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包含具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变区;(iv)包 含具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有 SEQ ID

NO:14所示序列的氨基酸的轻链可变区;(v)包含具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:18所 示序列的氨基酸的轻链可变区;(vi)包含具有SEQ ID NO:21所示序 列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基 酸的轻链可变区;(vii)包含具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的 重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的轻链可变 区;(viii)包含具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包含具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的轻链可变区;(ix)包 含具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有 SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的轻链可变区;(x)包含具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:38所 示序列的氨基酸的轻链可变区;(xi)包含具有SEQ ID NO:41所示序 列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基 酸的轻链可变区;(xii)包含具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的 重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的轻链可变 区;(xiii)包含具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包含具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xiv)包 含具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有 SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xv)包含具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:58所 示序列的氨基酸的轻链可变区;(xvi)包含具有SEQ ID NO:61所示序 列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基 酸的轻链可变区;(xvii)包含具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的 重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变 区;(xviii)包含具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包含具有SEQ ID NO:70所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xix)包 含具有SEQ ID NO:73所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有 SEQ ID NO:74所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xx)包含具有SEQ ID NO:77所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:78所 示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxi)包含具有SEQ ID NO:81所示序 列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:82所示序列的氨基 酸的轻链可变区;(xxii)包含具有SEQ ID NO:85所示序列的氨基酸的 重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:86所示序列的氨基酸的轻链可变 区;(xxiii)包含具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包含具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxiv) 包含具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有 SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxv)包含具有SEQ ID NO:274所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:275所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxvi)包含具有SEQ ID NO:286所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:287 所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxvii)包含具有SEQ ID NO:298所 示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:299所示序列 的氨基酸的轻链可变区;(xviii)包含具有SEQ ID NO:310所示序列的 氨基酸的重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:311所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxi)包含具有SEQ ID NO:322所示序列的氨基酸的 重链可变区,和包含具有SEQ ID NO:323所示序列的氨基酸的轻链可 变区;(xx)包含具有SEQ ID NO:334所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包含具有SEQ ID NO:335所示序列的氨基酸的轻链可变区;(xxi) 包含具有SEQ ID NO:346所示序列的氨基酸的重链可变区,和包含具 有SEQ ID NO:347所示序列的氨基酸的轻链可变区;或者(xxii)包含 具有SEQ ID NO:358所示序列的氨

基酸的重链可变区,和包含具有 SEQ ID NO:359所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0223] 在某些实施方式中,本公开的抗体结合包含SEQ ID NO:97所示氨 基酸序列的GPRC5D。在某些实施方式中,本公开的抗体以大约1×10^{-9} M至大约1×10^{-8}M的结合亲和力(K_d)结合人GPRC5D。

[0224] 在某些实施方式中,本公开的抗体结合一个、两个、三个或四个 选自以下的表位区域:包含SEQ ID NO:97的氨基酸1-27的N-端区域 中的表位区域、包含SEQ ID NO:97的氨基酸85-93的ECL1区域中的 表位区域、包含SEQ ID NO:97的氨基酸145-167的ECL2区域中的表 位区域以及包含SEQ ID NO:97的氨基酸226-239的ECL3区域中的表 位区域。在某些实施方式中,本公开的抗体结合包含SEQ ID NO:97的 氨基酸16-23的表位区域。在某些实施方式中,本公开的抗体结合包含 SEQ ID NO:97的氨基酸15-23的表位区域。在某些实施方式中,本公 开的抗体结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸16-25的表位区域。在某些 实施方式中,本公开的抗体结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸10-17的 表位区域。在某些实施方式中,本公开的抗体结合包含SEQ ID NO:97 的氨基酸5-17的表位区域。在某些实施方式中,本公开的抗体结合包 含SEQ ID NO:97的氨基酸85-95的表位区域。在某些实施方式中,本公开的抗体结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸157-164的表位区域。在 某些实施方式中,本公开的抗体结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸 157-167的表位区域。在某些实施方式中,本公开的抗体结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸230-237的表位区域。在某些实施方式中,本公开 的抗体结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸229-237的表位区域。在某些 实施方式中,本公开的抗体结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸230-243 的表位区域。在某些实施方式中,本公开的抗体结合包含SEQ ID NO:97 的氨基酸227-237的表位区域。

[0225] 本发明公开的主题还提供分离的抗体或其抗原结合片段,该分离 的抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:100-123、276、288、 300、312、324、336、348和360的氨基酸序列。

[0226] 在某些实施方式中,该抗体或其抗原结合片段包含人可变区框架 区。在某些实施方式中,该抗体或其抗原结合片段是全人的或其抗原 结合片段。在某些实施方式中,该抗体或其抗原结合片段是嵌合抗体 或其抗原结合片段。在某些实施方式中,该抗体或其抗原结合部分是 人源化抗体或其抗原结合片段。在某些实施方式中,该抗体的抗原结 合片段是Fab、Fab'、F(ab')$_2$、Fv或者单链Fv(scFv)。

[0227] 本发明公开的主题还提供一种组合物,其包含本文公开的抗体或 其抗原结合片段以及药学可接受的载体。

[0228] 另外,本发明公开的主题提供一种免疫偶联物,其包含连接至治 疗剂的本文公开的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方式中,该治 疗剂是药物、细胞毒素或放射性同位素。本发明公开的主题还提供一 种组合物,其包含这样的免疫偶联物和药学可接受的载体。

[0229] 此外,本发明公开的主题提供一种双特异性分子,其包含连接至 第二功能部分(moiety)的本文公开的抗体或其抗原结合片段。在某些 实施方式中,该第二功能部分具有不同于该抗体或其抗原结合片段的 结合特异性。在某些实施方式中,该第二功能部分对免疫细胞具有结 合特异性。在某些实施方式中,该第二功能部分对CD3具有结合特异 性。

[0230] 本发明公开的主题还提供一种组合物,其包含这样的双特异性分 子和药学上可

接受的载体。

[0231] 另外,本发明公开的主题提供编码本文公开的抗体或其抗原结合 片段的分离核酸,包含这样的核酸分子的表达载体以及包含这样的表 达载体的宿主细胞。

[0232] 此外,本发明公开的主题提供检测全细胞或组织中的GPRC5D的 方法。在某些实施方式中,该方法包括:将细胞或组织与本文公开的 抗体或其抗原结合片段接触,其中所述抗体或其抗原结合片段包含可 检测标记;以及通过测量与所述细胞或组织相关联的可检测标记的量, 确定与所述细胞或组织结合的标记的抗体或其抗原结合片段的量,其 中结合的抗体或其抗原结合片段的量表明所述细胞或组织中GPRC5D 的量。

[0233] 此外,本发明公开的主题提供治疗受试者的肿瘤的方法。在某些 实施方式中,该方法包括:向受试者施用有效量的本文公开的抗体或 其抗原结合片段,从而诱发受试者中肿瘤细胞死亡。在某些实施方式 中,该方法降低肿瘤细胞的数量。在某些实施方式中,该方法减小肿 瘤尺寸。在某些实施方式中,该方法根除受试者的肿瘤。在某些实施 方式中,受试者是人。

[0234] 另外,本发明公开的主题提供本文公开的抗体或抗原结合片段用 于治疗肿瘤的用途,以及本文公开的抗体或其抗原结合片段,其用于 治疗受试者的肿瘤。

[0235] 此外,本发明公开的主题提供用于治疗肿瘤的试剂盒,其包含本 文公开的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方式中,该试剂盒还包 含使用该抗体或其抗原结合片段治疗患有肿瘤的受试者的书面说明 书。

[0236] 在某些实施方式中,肿瘤是多发性骨髓瘤或瓦氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's Macroglobulinemia)。在某些实施方式中,肿瘤是多发 性骨髓瘤。

[0237] 1.分离的抗体或其抗原结合片段,其包含重链可变区,所述重 链可变区包含与选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、 37、41、45、49、53、57、61、65、69、73、77、81、85、89、93、 274、286、298、310、322、334、346和358的氨基酸序列至少大约 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸 序列,其中所述抗体或其抗原结合片段特异性地结合人GPRC5D。

[0238] 2.分离的抗体或其抗原结合片段,其包含轻链可变区,所述轻 链可变区包含与选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、 38、42、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、 275、287、299、311、323、335、347和359的氨基酸序列至少大约 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸 序列,其中所述抗体或其抗原结合片段特异性地结合人GPRC5D。

[0239] 3.分离的抗体或其抗原结合片段,其包含

[0240] (a)包含与选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、 37、41、45、49、53、57、61、65、69、73、77、81、85、89、93、 274、286、298、310、322、334、346和358的氨基酸序列至少大约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸 序列的重链可变区;和

[0241] (b)包含与选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、 94、275、287、299、311、323、335、347和359的氨基酸序列至少大约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸 序列的轻链可变区,其中所述抗体或其

抗原结合片段特异性地结合人 GPRC5D。

[0242] 4.分离的抗体或其抗原结合片段,其包含重链可变区和轻链可 变区,其中所述重链可变区和所述轻链可变区选自:

[0243] (i)包含具有与SEQ ID NO:1所示序列至少大约80%、81%、82%、 83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、 94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有与SEQ ID NO:2所示序列至少大约80%、81%、82%、 83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、 94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变 区;

[0244] (ii)包含具有与SEQ ID NO:5所示序列至少80%、81%、82%、 83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、 94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有与SEQ ID NO:6所示序列至少大约80%、81%、82%、 83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、 94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变 区;

[0245] (iii)包含具有与SEQ ID NO:9所示序列至少大约80%、81%、 82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、 93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重 链可变区,和包含具有与SEQ ID NO:10所示序列至少大约80%、81%、 82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、 93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻 链可变区;

[0246] (iv)包含具有与SEQ ID NO:13所示序列至少大约80%、81%、 82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、 93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重 链可变区,和包含具有与SEQ ID NO:14所示序列至少大约80%、81%、 82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、 93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻 链可变区;

[0247] (v)包含具有与SEQ ID NO:17所示序列至少大约80%、81%、 82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、 93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重 链可变区,和包含具有与SEQ ID NO:18所示序列至少大约80%、81%、 82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、 93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻 链可变区;

[0248] (vi)包含具有与SEQ ID NO:21所示序列至少80%、81%、82%、 83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、 94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有与SEQ ID NO:22所示序列至少大约80%、81%、82%、 83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、 94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变 区;

[0249] (vii)包含具有与SEQ ID NO:25所示序列至少80%、81%、82%、 83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、 94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有与SEQ ID NO:26所示序列至少大约80%、81%、82%、 83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、 94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变 区;

[0250] (viii)包含具有与SEQ ID NO:29所示序列至少80%、81%、82%、 83%、84%、

85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、 94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的重链可变 区，和包含具有与SEQ ID NO:30所示序列至少大约80％、81％、82％、 83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的轻链可变 区；

[0251] (ix)包含具有与SEQ ID NO:33所示序列至少80％、81％、82％、 83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、 94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的重链可变 区，和包含具有与SEQ ID NO:34所示序列至少80％、81％、82％、83％、 84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、 95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的轻链可变区；

[0252] (x)包含具有与SEQ ID NO:37所示序列至少80％、81％、82％、 83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、 94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的重链可变 区，和包含具有与SEQ ID NO:38所示序列至少80％、81％、82％、83％、 84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、 95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的轻链可变区；

[0253] (xi)包含具有与SEQ ID NO:41所示序列至少80％、81％、82％、 83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、 94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的重链可变 区，和包含具有与SEQ ID NO:42所示序列至少80％、81％、82％、83％、 84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、 95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的轻链可变区；

[0254] (xii)包含具有与SEQ ID NO:45所示序列至少80％、81％、82％、 83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、 94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的重链可变 区，和包含具有与SEQ ID NO:46所示序列至少80％、81％、82％、83％、 84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、 95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的轻链可变区；

[0255] (xiii)包含具有与SEQ ID NO:49所示序列至少80％、81％、82％、 83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、 94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的重链可变 区，和包含具有与SEQ ID NO:50所示序列至少80％、81％、82％、83％、 84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的轻链可变区；

[0256] (xiv)包含具有与SEQ ID NO:53所示序列至少80％、81％、82％、 83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、 94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的重链可变 区，和包含具有与SEQ ID NO:54所示序列至少80％、81％、82％、83％、 84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、 95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的轻链可变区；

[0257] (xv)包含具有与SEQ ID NO:57所示序列至少80％、81％、82％、 83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、 94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的重链可变 区，和包含具有与SEQ ID NO:58所示序列至少80％、81％、82％、83％、 84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、 95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的轻链可变区；

[0258] (xvi)包含具有与SEQ ID NO:61所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有与SEQ ID NO:62所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变区;

[0259] (xvii)包含具有与SEQ ID NO:65所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有与SEQ ID NO:66所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变区;

[0260] (xviii)包含具有与SEQ ID NO:69所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有与SEQ ID NO:70所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变区;

[0261] (xix)包含具有与SEQ ID NO:73所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有与SEQ ID NO:74所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变区;

[0262] (xx)包含具有与SEQ ID NO:77所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有与SEQ ID NO:78所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变区;

[0263] (xxi)包含具有与SEQ ID NO:81所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有与SEQ ID NO:82所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变区;

[0264] (xxii)包含具有与SEQ ID NO:85所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有与SEQ ID NO:86所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变区;

[0265] (xxiii)包含具有与SEQ ID NO:89所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有与SEQ ID NO:90所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变区；

[0266] (xxiv)包含具有与SEQ ID NO:93所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:94所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变区；

[0267] (xxv)包含具有与SEQ ID NO:274所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:275所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变区；

[0268] (xxvi)包含具有与SEQ ID NO:286所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:287所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变区；

[0269] (xxvii)包含具有与SEQ ID NO:298所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:299所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变区；

[0270] (xxviii)包含具有与SEQ ID NO:310所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:311所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变区；

[0271] (xxix)包含具有与SEQ ID NO:322所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:323所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变区；

[0272] (xxx)包含具有与SEQ ID NO:334所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:335所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的轻链可变区；

[0273] (xxxi)包含具有与SEQ ID NO:346所示序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有与SEQ ID NO:347所示序列至少80%、

81％、82％、 83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、 94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的轻链可变 区;或者

[0274] (xxxii)包含具有与SEQ ID NO:358所示序列至少80％、81％、 82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、 93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的重 链可变区,和包含具有与SEQ ID NO:359所示序列至少80％、81％、 82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、 93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的序列的氨基酸的轻 链可变区。

[0275] 5.根据实施方式1-4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其包含：

[0276] (i)包含具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的重链可变区,和 包含具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0277] (ii)包含具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的重链可变区,和 包含具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0278] (iii)包含具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0279] (iv)包含具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0280] (v)包含具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0281] (vi)包含具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0282] (vii)包含具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0283] (viii)包含具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0284] (ix)包含具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0285] (x)包含具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0286] (xi)包含具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0287] (xii)包含具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0288] (xiii)包含具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0289] (xiv)包含具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0290] (xv)包含具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0291] (xvi)包含具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ

ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0292] (xvii)包含具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0293] (xviii)包含具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:70所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0294] (xix)包含具有SEQ ID NO:73所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:74所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0295] (xx)包含具有SEQ ID NO:77所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:78所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0296] (xxi)包含具有SEQ ID NO:81所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:82所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0297] (xxii)包含具有SEQ ID NO:85所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:86所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0298] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0299] (xxiv)包含具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0300] (xxv)包含具有SEQ ID NO:274所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:275所示的氨基酸的轻链可变区；

[0301] (xxvi)包含具有SEQ ID NO:286所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:287所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0302] (xxvii)包含具有SEQ ID NO:298所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:299所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0303] (xxviii)包含具有SEQ ID NO:310所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:311所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0304] (xxix)包含具有SEQ ID NO:322所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:323所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0305] (xxx)包含具有SEQ ID NO:334所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:335所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0306] (xxxi)包含具有SEQ ID NO:346所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:347所示序列的氨基酸的轻链可变区;或 者

[0307] (xxxii)包含具有SEQ ID NO:358所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:359所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0308] 6.分离的抗体或其抗原结合片段,其包含重链可变区,所述重 链可变区包含选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、 37、41、45、49、53、57、61、65、69、73、77、81、85、89、93、 274、286、298、310、322、334、346和358及其保守性修饰的氨基酸 序列,其中所述抗体或其抗原结合片段特异性地结合人GPRC5D。

[0309] 7.分离的抗体或其抗原结合片段,其包含轻链可变区,所述轻 链可变区包含选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、 38、42、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、

90、94、275、287、299、311、323、335、347和359及其保守性修饰的氨基酸 序列，其中所述抗体或其抗原结合片段特异性地结合人GPRC5D。

[0310] 8.分离的抗体或其抗原结合片段，其包含

[0311] (a)包含选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、65、69、73、77、81、85、89、93、274、286、298、310、322、334、346和358及其保守性修饰的氨基酸 序列的重链可变区；和

[0312] (b)包含选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、275、287、299、311、323、335、347和359及其保守性修饰的氨基酸 序列的轻链可变区，

[0313] 其中所述抗体或其抗原结合片段特异性地结合人GPRC5D。

[0314] 9.分离的抗体或其抗原结合片段，其包含含有CDR1、CDR2 和CDR3结构域的重链可变区；和含有CDR1、CDR2和CDR3结构域 的轻链可变区，其中所述重链可变区和轻链可变区CDR3结构域选自：

[0315] (i)包含具有SEQ ID NO:126所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR3；和包含具有SEQ ID NO:129所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0316] (ii)包含具有SEQ ID NO:132所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR3；和包含具有SEQ ID NO:135所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0317] (iii)包含具有SEQ ID NO:138所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3；和包含具有SEQ ID NO:141所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0318] (iv)包含具有SEQ ID NO:144所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3；和包含具有SEQ ID NO:147所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0319] (v)包含具有SEQ ID NO:150所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR3；和包含具有SEQ ID NO:153所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0320] (vi)包含具有SEQ ID NO:156所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3；和包含具有SEQ ID NO:159所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0321] (vii)包含具有SEQ ID NO:162所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3；和包含具有SEQ ID NO:165所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0322] (viii)包含具有SEQ ID NO:168所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3；和包含具有SEQ ID NO:171所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0323] (ix)包含具有SEQ ID NO:174所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3；和包含具有SEQ ID NO:177所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0324] (x)包含具有SEQ ID NO:180所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR3；和包含具有SEQ ID NO:183所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0325] (xi)包含具有SEQ ID NO:186所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3；和包含具有SEQ ID NO:189所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0326] (xii)包含具有SEQ ID NO:192所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3；和包含具有SEQ ID NO:195所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0327] (xiii)包含具有SEQ ID NO:198所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变

区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:201所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0328] (xiv)包含具有SEQ ID NO:204所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:207所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0329] (xv)包含具有SEQ ID NO:210所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:213所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0330] (xvi)包含具有SEQ ID NO:216所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:219所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0331] (xvii)包含具有SEQ ID NO:222所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:225所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0332] (xviii)包含具有SEQ ID NO:228所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:231所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0333] (xix)包含具有SEQ ID NO:234所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:237所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0334] (xx)包含具有SEQ ID NO:240所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:243所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0335] (xxi)包含具有SEQ ID NO:246所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:249所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0336] (xxii)包含具有SEQ ID NO:252所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:255所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0337] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:258所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:261所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0338] (xxiv)包含具有SEQ ID NO:264所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:267所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0339] (xxv)包含具有SEQ ID NO:270所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:273所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0340] (xxvi)包含具有SEQ ID NO:282所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:285所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0341] (xxvii)包含具有SEQ ID NO:294所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:297所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0342] (xxviii)包含具有SEQ ID NO:305所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:308所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区

CDR3；

[0343] (xxix)包含具有SEQ ID NO:318所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:321所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0344] (xxx)包含具有SEQ ID NO:330所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:333所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0345] (xxxi)包含具有SEQ ID NO:342所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:345所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3;和

[0346] (xxxii)包含具有SEQ ID NO:354所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR3;和包含具有SEQ ID NO:357所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR3，

[0347] 其中所述抗体或其抗原结合部分特异性地结合GPRC5D。

[0348] 10.根据实施方式9所述的抗体或其抗原结合部分,其中所述重 链可变区和轻链可变区CDR2结构域选自：

[0349] (i)包含具有SEQ ID NO:125所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:128所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2；

[0350] (ii)包含具有SEQ ID NO:131所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:134所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2；

[0351] (iii)包含具有SEQ ID NO:137所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:140所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2；

[0352] (iv)包含具有SEQ ID NO:143所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:146所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2；

[0353] (v)包含具有SEQ ID NO:149所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:152所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2；

[0354] (vi)包含具有SEQ ID NO:155所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:158所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2；

[0355] (vii)包含具有SEQ ID NO:161所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:164所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2；

[0356] (viii)包含具有SEQ ID NO:167所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:170所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2；

[0357] (ix)包含具有SEQ ID NO:173所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:176所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2；

[0358] (x)包含具有SEQ ID NO:179所示序列及其保守性修饰的氨基酸 的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:182所示序列及其保守 性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2；

[0359] (xi)包含具有SEQ ID NO:185所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:188所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2；

[0360] (xii)包含具有SEQ ID NO:191所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区

CDR2;和包含具有SEQ ID NO:194所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0361] (xiii)包含具有SEQ ID NO:197所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:200所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0362] (xiv)包含具有SEQ ID NO:203所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:206所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0363] (xv)包含具有SEQ ID NO:209所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:212所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0364] (xvi)包含具有SEQ ID NO:215所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:218所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0365] (xvii)包含具有SEQ ID NO:221所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:224所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0366] (xviii)包含具有SEQ ID NO:227所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:230所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0367] (xix)包含具有SEQ ID NO:233所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:236所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0368] (xx)包含具有SEQ ID NO:239所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:242所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0369] (xxi)包含具有SEQ ID NO:245所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:248所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0370] (xxii)包含具有SEQ ID NO:251所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:254所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0371] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:257所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:260所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0372] (xxiv)包含具有SEQ ID NO:263所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:266所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0373] (xxv)包含具有SEQ ID NO:269所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:272所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0374] (xxvi)包含具有SEQ ID NO:281所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:284所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0375] (xxvii)包含具有SEQ ID NO:293所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:296所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0376] (xxviii)包含具有SEQ ID NO:304所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:307所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0377] (xxix)包含具有SEQ ID NO:317所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:320所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0378] (xxx)包含具有SEQ ID NO:329所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:332所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[0379] (xxxi)包含具有SEQ ID NO:341所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:344所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2;和

[0380] (xxxii)包含具有SEQ ID NO:353所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:356所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR2,

[0381] 其中所述抗体或其抗原结合部分特异性地结合GPRC5D。

[0382] 11.根据实施方式9或10所述的抗体或其抗原结合部分,其中 所述重链可变区和轻链可变区CDR1结构域选自:

[0383] (i)包含具有SEQ ID NO:124所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:127所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0384] (ii)包含具有SEQ ID NO:130所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:133所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0385] (iii)包含具有SEQ ID NO:136所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:139所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0386] (iv)包含具有SEQ ID NO:142所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:145所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0387] (v)包含具有SEQ ID NO:148所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:151所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0388] (vi)包含具有SEQ ID NO:154所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:157所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0389] (vii)包含具有SEQ ID NO:160所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:163所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0390] (viii)包含具有SEQ ID NO:166所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:169所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0391] (ix)包含具有SEQ ID NO:172所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:175所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0392] (x)包含具有SEQ ID NO:178所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:181所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0393] (xi)包含具有SEQ ID NO:184所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区

CDR1;和包含具有SEQ ID NO:187所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0394] (xii)包含具有SEQ ID NO:190所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:193所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0395] (xiii)包含具有SEQ ID NO:196所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:199所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0396] (xiv)包含具有SEQ ID NO:202所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:205所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0397] (xv)包含具有SEQ ID NO:208所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:211所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0398] (xvi)包含具有SEQ ID NO:214所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:217所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0399] (xvii)包含具有SEQ ID NO:220所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:223所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0400] (xviii)包含具有SEQ ID NO:226所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:229所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0401] (xix)包含具有SEQ ID NO:232所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:235所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0402] (xx)包含具有SEQ ID NO:238所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:241所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0403] (xxi)包含具有SEQ ID NO:244所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:247所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0404] (xxii)包含具有SEQ ID NO:250所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:253所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0405] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:256所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:259所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0406] (xxiv)包含具有SEQ ID NO:262所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:265所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0407] (xxv)包含具有SEQ ID NO:268所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:271所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0408] (xxvi)包含具有SEQ ID NO:280所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:283所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0409] (xxvii)包含具有SEQ ID NO:292所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变

区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:295所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0410] (xxviii)包含具有SEQ ID NO:303所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:306所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0411] (xxix)包含具有SEQ ID NO:316所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:319所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0412] (xxx)包含具有SEQ ID NO:328所示序列及其保守性修饰的氨基 酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:331所示序列及其保 守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[0413] (xxxi)包含具有SEQ ID NO:340所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:343所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1;和

[0414] (xxxii)包含具有SEQ ID NO:352所示序列及其保守性修饰的氨 基酸的重链可变区CDR1;和包含具有SEQ ID NO:355所示序列及其 保守性修饰的氨基酸的轻链可变区CDR1,

[0415] 其中所述抗体或其抗原结合部分特异性地结合GPRC5D。

[0416] 12.分离的抗体或其抗原结合部分,其包含

[0417] (i)包含具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0418] (ii)包含具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0419] (iii)包含具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0420] (iv)包含具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0421] (v)包含具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0422] (vi)包含具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0423] (vii)包含具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0424] (viii)包含具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0425] (ix)包含具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0426] (x)包含具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0427] (xi)包含具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0428] (xii)包含具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:191所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:192所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0429] (xiii)包含具有SEQ ID NO:196所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:197所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:198所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0430] (xiv)包含具有SEQ ID NO:202所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:203所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:204所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0431] (xv)包含具有SEQ ID NO:208所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:209所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:210所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0432] (xvi)包含具有SEQ ID NO:214所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:215所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:216所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0433] (xvii)包含具有SEQ ID NO:220所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:221所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:222所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0434] (xviii)包含具有SEQ ID NO:226所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:227所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:228所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0435] (xix)包含具有SEQ ID NO:232所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:233所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:234所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0436] (xx)包含具有SEQ ID NO:238所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:239所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:240所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0437] (xxi)包含具有SEQ ID NO:244所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:245所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:246所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0438] (xxii)包含具有SEQ ID NO:250所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:251所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:252所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0439] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:256所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:257所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:258所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0440] (xxiv)包含具有SEQ ID NO:262所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:263所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:264所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0441] (xxv)包含具有SEQ ID NO:268所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:269所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:270所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0442] (xxvi)包含具有SEQ ID NO:280所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:281所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:282所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0443] (xxvii)包含具有SEQ ID NO:292所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:293所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:294所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0444] (xxviii)包含具有SEQ ID NO:303所示序列的氨基酸的重链可 变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:304所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:305所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR3;

[0445] (xxix)包含具有SEQ ID NO:316所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:317所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:318所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0446] (xxx)包含具有SEQ ID NO:328所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:329所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:330所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0447] (xxxi)包含具有SEQ ID NO:340所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:341所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:342所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;和

[0448] (xxxii)包含具有SEQ ID NO:352所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:353所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:354所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0449] 其中所述抗体或其抗原结合部分特异性地结合GPRC5D。

[0450] 13.分离的抗体或其抗原结合部分,其包含:

[0451] (i)包含具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ

ID NO:129所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0452] (ii)包含具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含SEQ ID NO:135的轻链可变区CDR3;

[0453] (iii)包含具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0454] (iv)包含具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0455] (v)包含具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0456] (vi)包含具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0457] (vii)包含具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0458] (viii)包含具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含SEQ ID NO:171的轻链可变区CDR3;

[0459] (ix)包含具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0460] (x)包含具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0461] (xi)包含具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0462] (xii)包含具有SEQ ID NO:193所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:194所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:195所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0463] (xiii)包含具有SEQ ID NO:199所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:200所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:201所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0464] (xiv)包含具有SEQ ID NO:205所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有

SEQ ID NO:206所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:207所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0465] (xv)包含具有SEQ ID NO:211所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:212所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:213所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0466] (xvi)包含具有SEQ ID NO:217所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:218所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:219所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0467] (xvii)包含具有SEQ ID NO:223所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:224所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:225所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0468] (xviii)包含具有SEQ ID NO:229所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:230所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:231所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0469] (xix)包含具有SEQ ID NO:235所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:236所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:237所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0470] (xx)包含具有SEQ ID NO:241所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:242所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:243所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0471] (xxi)包含具有SEQ ID NO:247所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:248所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:249所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0472] (xxii)包含具有SEQ ID NO:253所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:254所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:255所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0473] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:259所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:250所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:261所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0474] (xxiv)包含具有SEQ ID NO:265所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:266所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:267所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0475] (xxv)包含具有SEQ ID NO:271所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:272所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:273所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0476] (xxvi)包含具有SEQ ID NO:283所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:284所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:285所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0477] (xxvii)包含具有SEQ ID NO:295所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具

有SEQ ID NO:296所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:297所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0478] (xxviii)包含具有SEQ ID NO:306所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:307所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:308所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0479] (xxix)包含具有SEQ ID NO:319所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:320所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:321所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0480] (xxx)包含具有SEQ ID NO:331所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:332所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:333所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0481] (xxxi)包含具有SEQ ID NO:343所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:344所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:345所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0482] (xxxii)包含具有SEQ ID NO:355所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:356所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:357所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0483] 其中所述抗体或其抗原结合部分特异性地结合GPRC5D。

[0484] 14.分离的抗体或其抗原结合部分,其包含

[0485] (i)包含具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0486] (ii)包含具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0487] (iii)包含具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0488] (iv)包含具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0489] (v)包含具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0490] (vi)包含具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0491] (vii)包含具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0492] (viii)包含具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0493] (ix)包含具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0494] (x)包含具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0495] (xi)包含具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0496] (xii)包含具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:191所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:192所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:193所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:194所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID

NO:195所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0497] (xiii)包含具有SEQ ID NO:196所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:197所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:198所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:199所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:200所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:201所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0498] (xiv)包含具有SEQ ID NO:202所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:203所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:204所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:205所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:206所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:207所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0499] (xv)包含具有SEQ ID NO:208所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:209所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:210所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包含具有SEQ ID NO:211所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:212所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:213所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0500] (xvi)包含具有SEQ ID NO:214所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:215所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:216所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:217所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:218所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:219所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0501] (xvii)包含具有SEQ ID NO:220所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:221所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:222所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:223所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:224所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:225所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0502] (xviii)包含具有SEQ ID NO:226所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:227所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:228所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:229所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:230所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:231所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3；

[0503] (xix)包含具有SEQ ID NO:232所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:233所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:234所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:235所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:236所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:237所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3；

[0504] (xx)包含具有SEQ ID NO:238所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:239所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:240所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:241所示序列的氨基酸的轻链可变区

CDR1;包含具有SEQ ID NO:242所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:243所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0505] (xxi)包含具有SEQ ID NO:244所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:245所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:246所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:247所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:248所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:249所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0506] (xxii)包含具有SEQ ID NO:250所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:251所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:252所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:253所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:254所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:255所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0507] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:256所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:257所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:258所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:259所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:260所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:261所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0508] (xxiv)包含具有SEQ ID NO:262所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:263所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包含具有SEQ ID NO:264所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:265所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:266所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:267所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0509] (xxv)包含具有SEQ ID NO:268所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:269所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:270所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:271所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:272所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和(vi)包含具有SEQ ID NO:273所示序列的氨基酸的轻链可 变区CDR3;和

[0510] (xxvi)包含具有SEQ ID NO:280所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:281所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:282所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:283所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:284所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:285所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0511] (xxvii)包含具有SEQ ID NO:292所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:293所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:294所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:295所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:296所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:297所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0512] (xxviii)包含具有SEQ ID NO:303所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:304所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:305所示序

列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:306所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:307所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包含具有SEQ ID NO:308所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0513] (xxix)包含具有SEQ ID NO:316所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:317所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:318所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:319所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:320所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:321所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0514] (xxx)包含具有SEQ ID NO:328所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;包含具有SEQ ID NO:329所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:330所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:331所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:332所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:333所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;

[0515] (xxxi)包含具有SEQ ID NO:340所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:341所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:342所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:343所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:344所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:345所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3;或者

[0516] (xxxii)包含具有SEQ ID NO:352所示序列的氨基酸的重链可变 区CDR1;包含具有SEQ ID NO:353所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;包含具有SEQ ID NO:354所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;包含具有SEQ ID NO:355所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包含具有SEQ ID NO:356所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和包含具有SEQ ID NO:357所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[0517] 15.根据实施方式9-14中任一项所述的分离的抗-GPRC5D抗体 或其抗原结合片段,其中所述CDR序列中的一个或多个具有至多大约 5个氨基酸替换。

[0518] 16.根据实施方式9-15中任一项所述的分离的抗-GPRC5D抗体 或其抗原结合片段,其中所述CDR序列中的一个或多个具有至多大约 3个氨基酸替换。

[0519] 17.分离的抗体或其抗原结合部分,其与根据实施方式1-16中任 一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分交叉竞争对人GPRC5D的结 合。

[0520] 18.分离的抗体或其抗原结合部分,其与根据实施方式1-16中任 一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分结合人GPRC5D上的相同表 位。

[0521] 19.分离的抗体或其抗原结合部分,其与参考抗体或其参考抗原 结合部分交叉竞争对人GPRC5D的结合,所述参考抗体或其参考抗原 结合部分包含:

[0522] (i)包含具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的重链可变区,和 包含具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0523] (ii)包含具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的重链可变区,和 包含具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0524] (iii)包含具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包含具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0525] (iv)包含具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0526] (v)包含具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0527] (vi)包含具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0528] (vii)包含具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0529] (viii)包含具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0530] (ix)包含具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0531] (x)包含具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0532] (xi)包含具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0533] (xii)包含具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0534] (xiii)包含具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0535] (xiv)包含具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0536] (xv)包含具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0537] (xvi)包含具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0538] (xvii)包含具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0539] (xviii)包含具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:70所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0540] (xix)包含具有SEQ ID NO:73所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:74所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0541] (xx)包含具有SEQ ID NO:77所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:78所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0542] (xxi)包含具有SEQ ID NO:81所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:82所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0543] (xxii)包含具有SEQ ID NO:85所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:86所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0544] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有

SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0545] (xxiv)包含具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0546] (xxv)包含具有SEQ ID NO:274所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:275所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0547] (xxvi)包含具有SEQ ID NO:286所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:287所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0548] (xxvii)包含具有SEQ ID NO:298所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:299所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0549] (xviii)包含具有SEQ ID NO:310所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:311所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0550] (xxi)包含具有SEQ ID NO:322所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:323所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0551] (xx)包含具有SEQ ID NO:334所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:335所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0552] (xxi)包含具有SEQ ID NO:346所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:347所示序列的氨基酸的轻链可变区;或者

[0553] (xxii)包含具有SEQ ID NO:358所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:359所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0554] 20.分离的抗体或其抗原结合部分,其与参考抗体或其参考抗原 结合部分结合人GPRC5D上的相同表位,所述参考抗体或其参考抗原 结合部分包含：

[0555] (i)包含具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的重链可变区,和 包含具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0556] (ii)包含具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的重链可变区,和 包含具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0557] (iii)包含具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0558] (iv)包含具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0559] (v)包含具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0560] (vi)包含具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0561] (vii)包含具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0562] (viii)包含具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0563] (ix)包含具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0564] (x)包含具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0565] (xi)包含具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0566] (xii)包含具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0567] (xiii)包含具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0568] (xiv)包含具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0569] (xv)包含具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0570] (xvi)包含具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0571] (xvii)包含具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0572] (xviii)包含具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:70所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0573] (xix)包含具有SEQ ID NO:73所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:74所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0574] (xx)包含具有SEQ ID NO:77所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:78所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0575] (xxi)包含具有SEQ ID NO:81所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:82所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0576] (xxii)包含具有SEQ ID NO:85所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:86所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0577] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0578] (xxiv)包含具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0579] (xxv)包含具有SEQ ID NO:274所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:275所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0580] (xxvi)包含具有SEQ ID NO:286所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:287所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0581] (xxvii)包含具有SEQ ID NO:298所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:299所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0582] (xviii)包含具有SEQ ID NO:310所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:311所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0583] (xxi)包含具有SEQ ID NO:322所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ

ID NO:323所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0584] (xx)包含具有SEQ ID NO:334所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:335所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0585] (xxi)包含具有SEQ ID NO:346所示序列的氨基酸的重链可变区，和包含具有SEQ ID NO:347所示序列的氨基酸的轻链可变区;或者

[0586] (xxii)包含具有SEQ ID NO:358所示序列的氨基酸的重链可变 区,和包含具有SEQ ID NO:359所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0587] 21.根据实施方式1-20中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其中所述GPRC5D包含SEQ ID NO:97所示的氨基酸序列。

[0588] 22.根据实施方式1-20中任一项所述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结合一个、两个、三个或四个选自以 下的表位区域:包含SEQ ID NO:97的氨基酸1-27的N-末端区域中的 表位区域、包含SEQ ID NO:97的氨基酸85-93的ECL1区域中的表位 区域、包含SEQ ID NO:97的氨基酸145-167的ECL2区域中的表位区 域、以及包含SEQ ID NO:97的氨基酸226-239的ECL3区域中的表位 区域。

[0589] 23.根据实施方式1-20中任一项所述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结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸 16-23的表位区域。

[0590] 24.根据实施方式1-20中任一项所述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结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸 15-23的表位区域。

[0591] 25.根据实施方式1-20中任一项所述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结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸 16-25的表位区域。

[0592] 26.根据实施方式1-20中任一项所述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结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸 10-17的表位区域。

[0593] 27.根据实施方式1-20中任一项所述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结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸 5-17的表位区域。

[0594] 28.根据实施方式1-20中任一项所述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结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸 85-95的表位区域。

[0595] 29.根据实施方式1-20中任一项所述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结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸 157-164的表位区域。

[0596] 30.根据实施方式1-20中任一项所述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结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸 157-167的表位区域。

[0597] 31.根据实施方式1-20中任一项所述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结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸 230-237的表位区域。

[0598] 32.根据实施方式1-20中任一项所述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结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸 229-237的表位区域。

[0599] 33.根据实施方式1-20中任一项所述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结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸230-243的表位区域。

[0600] 34.根据实施方式1-20中任一项所述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结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸 227-237的表位区域。

[0601] 35.分离的抗体或其抗原结合片段,其包含选自SEQ ID NO: 100-123、276、288、

300、312、324、336、348和360的氨基酸序列。

[0602] 36.分离的抗-GPRC5D scFv抗体，其包含轻链可变区、重链可 变区、肽接头和His-标签及HA-标签，其中所述His-标签和HA-标签 包含SEQ ID NO:379的氨基酸序列。

[0603] 37.根据实施方式1-36中任一项所述的分离的抗体或其抗原结 合部分，其中所述抗体或其抗原结合部分以大约1×10^{-9}M至大约1× 10^{-8}M的结合亲和力(K_d)结合人GPRC5D。

[0604] 38.根据实施方式1-37中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体包含人可变区框架区。

[0605] 39.根据实施方式1-37中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其是全人的或其抗原结合片段。

[0606] 40.根据实施方式1-37中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其是嵌合抗体或其抗原结合片段。

[0607] 41.根据实施方式1-37中任一项所述的抗体或其抗原结合部分，其是人源化抗体或其抗原结合片段。

[0608] 42.根据实施方式1-41中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体的抗原结合片段是Fab、Fab'、F(ab')2、Fv或单链Fv (scFv)。

[0609] 43.一种组合物，其包含根据实施方式1-42中任一项所述的抗体 或其抗原结合片段，以及药学可接受的载体。

[0610] 44.一种免疫偶联物，其包含与治疗剂连接的根据实施方式1-42 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

[0611] 45.根据实施方式44所述的免疫偶联物，其中所述治疗剂是药 物、细胞毒素或放射性同位素。

[0612] 46.一种组合物，其包含根据实施方式44或45所述的免疫偶联 物以及药学可接受的载体。

[0613] 47.一种双特异性分子，其包含与第二功能部分连接的根据实施 方式1-42中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

[0614] 48.根据实施方式47所述的双特异性分子，其中所述第二功能 部分具有与所述抗体或其抗原结合片段不同的结合特异性。

[0615] 49.根据实施方式48所述的双特异性分子，其中所述第二功能 部分对免疫细胞具有结合特异性。

[0616] 50.根据实施方式48所述的双特异性分子，其中所述第二功能 部分对CD3具有结合特异性。

[0617] 51.一种组合物，其包含根据实施方式47、48、49或50所述的 双特异性分子以及药学可接受的载体。

[0618] 52.分离的核酸，其编码根据实施方式1-42中任一项所述的抗体 或其抗原结合片段。

[0619] 53.一种表达载体，其包含根据实施方式52所述的核酸分子。

[0620] 54.一种宿主细胞，其包含根据实施方式53所述的表达载体。

[0621] 55.一种用于检测全细胞或组织中的GPRC5D的方法，其包括：

[0622] 将细胞或组织与根据实施方式1-42中任一项所述的抗体或其抗原 结合片段接

触,其中所述抗体或其抗原结合片段包含可检测标记;以 及

[0623] 通过测量与所述细胞或组织相关联的可检测标记的量,确定与所 述细胞或组织结合的标记的抗体或其抗原结合片段的量,其中所结合 的抗体或其抗原结合片段的量表明所述细胞或组织中GPRC5D的量。

[0624] 56.一种治疗受试者的肿瘤的方法,其包括向所述受试者施用有 效量的根据实施方式1-42中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,从 而诱导所述受试者中肿瘤细胞的死亡。

[0625] 57.根据实施方式56所述的方法,其中所述方法使所述肿瘤细 胞的数量减少。

[0626] 58.根据实施方式56所述的方法,其中所述方法使所述肿瘤尺 寸减小。

[0627] 59.根据实施方式56所述的方法,其中所述方法根除所述受试 者的肿瘤。

[0628] 60.根据实施方式56-59中任一项所述的方法,其中所述肿瘤是 多发性骨髓瘤或瓦氏巨球蛋白血症。

[0629] 61.根据实施方式60所述的方法,其中所述肿瘤是多发性骨髓 瘤。

[0630] 62.根据实施方式56-61中任一项所述的方法,其中所述受试者 是人。

[0631] 63.根据实施方式1-42中任一项所述的抗体或其抗原结合片段 用于治疗肿瘤的用途

[0632] 64.根据实施方式63所述的用途,其中所述肿瘤是多发性骨髓 瘤或瓦氏巨球蛋白血症。

[0633] 65.根据实施方式63或64所述的用途,其中所述肿瘤是多发性 骨髓瘤。

[0634] 66.根据实施方式1-42中任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其用于治疗受试者的肿瘤。

[0635] 67.根据实施方式66所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述 肿瘤是多发性骨髓瘤或瓦氏巨球蛋白血症。

[0636] 68.根据实施方式66或67所述的抗体或其抗原结合片段,其中 所述肿瘤是多发性骨髓瘤。

[0637] 69.一种用于治疗肿瘤的试剂盒,其包含根据实施方式1-42中任 一项所述的抗体或其抗原结合片段。

[0638] 70.根据实施方式69所述的试剂盒,其中所述试剂盒还包含用 于使用所述抗体或其抗原结合片段治疗患有肿瘤的受试者的书面说明 书。

[0639] 71.根据实施方式69或70所述的试剂盒,其中所述肿瘤是多发 性骨髓瘤或瓦氏巨球蛋白血症。

[0640] 72.根据实施方式69、70或71所述的试剂盒,其中所述肿瘤是 多发性骨髓瘤。

附图说明

[0641] 可以结合附图理解以下以实例方式给出的具体实施方式,但并不 意在将本发明局限于所描述的具体的实施方式。

[0642] 图1描绘各种组织中的人GPRC5D表达。

[0643] 图2示出CLIPS技术。CLIPS反应发生在CLIPS骨架的溴基团和 半胱氨酸的巯基侧链之间。反应在温和条件下快速且特异性进行。使 用此精妙化学,将天然蛋白质序列转化

成具有一系列结构的CLIPS构 建物。从左至右:两个不同的单T2环、T3双环、共轭T2+T3环、稳 定的β片层和稳定的α螺旋(Timmerman等人,J.Mol.Recognit.2007; 20:283-29)。

[0644] 图3示出组合CLIPS文库筛选。含有不连续构象表位的靶蛋白(左) 转化为矩阵文库(中间)。组合肽在专用小卡上合成并化学作用转化成 空间限定的CLIPS构建物(右)。

[0645] 图4描绘带T3环的CLIPSTM构建物。

[0646] 图5A-5D示出热度图技术。(i)组合肽的表格,有两个表示为“环 1”和“环2”的子序列。(ii)展示为矩阵的A的数据。(iii)热度图表 示法的彩条指示。(iv)来自A的数据的热度图可视化。

[0647] 图6示出针对ET150-2记录的强度分布。在记录到单肽信号的高 度上从该肽的起始残基到末尾残基划线。

[0648] 图7示出在高严格条件下针对ET150-5记录的数据的热度图分析。

[0649] 图8示出针对ET150-18记录的强度分布。

[0650] 图9示出针对ET150-8记录的强度分布。

[0651] 图10描绘包含七个跨膜螺旋(TM)和3个细胞外区域(ECL) 的GPCR的示意图。用彩色箭头描绘每个抗体的结合位点。

[0652] 图11描绘针对各样品记录的所有数据的散点图分析。斜线是统计 学数据分布。

[0653] 图12描绘抗-GPRC5D抗体的FACS分析。

[0654] 图13描绘抗-GPRC5D抗体的FACS分析。

[0655] 图14描绘抗-GPRC5D/CD3双特异性抗体的FACS分析。

具体实施方式

[0656] 本文引用的所有出版物、专利和其他参考文献,其全部内容并入 本公开以供参考。

[0657] 在本发明公开主题的实践中,使用分子生物学、微生物学、细胞 生物学、生物化学和免疫学中的许多常规技术,它们处于本领域技术 人员的能力范围内。这些技术更详细地描述于例如Molecular Cloning:a Laboratory Manual第三版,J.F.Sambrook和D.W.Russell编著Cold Spring Harbor Laboratory Press 2001;Recombinant Antibodies for Immunotherapy,Melvyn Little编著Cambridge University Press 2009; Oligonucleotide Synthesis”(M.J.Gait编著,1984);“Animal Cell Culture”(R.I.Freshney编著,1987);Methods in Enzymology”(Academic Press, Inc.);“Current Protocols in Molecular Biology”(F.M.Ausubel等人编著, 1987,及定期更新);“PCR:The Polymerase Chain Reaction”,(Mullis等 人编著,1994);“A Practical Guide to Molecular Cloning”(Perbal Bernard V.,1988);“Phage Display:A Laboratory Manual”(Barbas等人,2001)。本领域技术人员熟知并遵循的这些参考文献和其他包含标准方案的参 考资料的内容,包括制造商的说明书,作为本公开的一部分并入本文 以供参考。

[0658] 定义

[0659] 在以下描述中,关于术语使用将遵循某些惯例。总体上,本文使 用的术语意在按照与本领域技术人员已知的那些术语的含义相一致的 方式解释。

[0660] “抗原结合蛋白”是包含抗原结合区域或抗原结合部分的蛋白质 或多肽,即其对与之结合的另一个分子具有强亲和力。抗原结合蛋白 包括抗体、嵌合抗原受体(CAR)和融合蛋白。

[0661] “抗体”作为本领域已知的那些术语,指免疫系统的抗原结合蛋 白。如本文提到的术语“抗体”包括具有抗原结合区域的完整的全长 抗体以及其保留“抗原结合部分”或“抗原结合区域”的任何片段、或其单链例如单链可变片段(scFv)。天然存在的“抗体”是包含由二 硫键相互连接的至少两条重(H)链和两条轻(L)链的糖蛋白。每条 重链包含重链可变区(本文中缩写为V_H)和重链恒定(CH)区。重链 恒定区包含3个结构域,CH1、CH2和CH3。每条轻链包含轻链可变 区(本文中缩写为V_L)和轻链恒定C_L区。轻链恒定区包含一个结构域 C_L。V_H和V_L区可以进一步再划分为超变区,命名为互补决定区(CDR), 其间插入更保守的区域,名为框架区(FR)。每个V_H和V_L从氨基-末 端至羧基-末端由按以下顺序:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、 FR4排列的3个CDR和4个FR组成。重链的可变区和轻链的可变区 含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋 白与宿主组织或因子(包括免疫系统的各种细胞(例如,效应细胞) 和经典补体系统的第一组分(C1 q))结合。

[0662] 如本文使用的术语“人抗体”意在包括具有其中框架区和CDR区 二者都衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变区的抗体。此外,如果抗 体含有恒定区,那么该恒定区也衍生自该人种系免疫球蛋白序列。本 发明公开的主题的人抗体可包含并非由人种系免疫球蛋白序列编码的 氨基酸残基(例如通过体外随机或定点诱变或者通过体内体细胞突变 而引入的突变)。

[0663] 如本文使用的术语“单克隆抗体”是指从基本上同种的抗体群体 获得的抗体,即,包含在该群体中的各个抗体是相同的和/或结合相同 的表位,除了可能的变体抗体之外(例如,含有天然存在的突变或在 产生单克隆抗体制备物期间出现的),这类变体通常以微小的量存在。与一般包含针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制备物 相反,单克隆抗体制备物中的每个单克隆抗体针对抗原上的单一决定 簇。因此,修饰语“单克隆的”指示该抗体的特征为从基本上同种的 抗体群体获得,并且不解释为需要通过任何特定方法产生该抗体。例 如,可以通过多种技术产生将根据本发明公开主题使用的单克隆抗体, 该技术包括但不限于杂交瘤方法、重组DNA方法、噬菌体展示方法和 利用含有全部或部分的人免疫球蛋白基因座的转基因动物的方法,本 文中描述了用于产生单克隆抗体的这类方法和其他示例性方法。

[0664] 如本文使用的术语“重组人抗体”包括通过重组方法制备、表达、构建或分离的所有人抗体,比如(a)从对于人免疫球蛋白基因为转基 因或转染色体的动物(例如小鼠)或者从由此制备的杂交瘤中分离的 抗体(下文进一步描述),(b)从经转化以表达该人抗体的宿主细胞例 如从转染瘤中分离的抗体,(c)从重组、组合人抗体文库中分离的抗 体,以及(d)通过任何其它手段制备、表达、构建或分离的抗体,该 手段包括将人免疫球蛋白基因序列剪接至其它DNA序列。这样的重组 人抗体具有其中框架区和CDR区衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变 区。然而,在某些实施方式中,这样的重组人抗体可以经过体外诱变 (或者当使用人Ig序列的转基因动物时,经过体内体细胞诱变),因而 该重组抗体的VH区和VL区的氨基酸序列尽管衍生自人种系的V_H和 V_L序列并与之相关,但是可能并非天然存在于体内的人抗体种系库中 的序列。

[0665] 术语“人源化抗体”意指已经将其中衍生自另一哺乳动物物种(比 如小鼠)种系的CDR序列移植到人框架序列上的抗体。可在人框架序 列内做出其他框架区修饰。

[0666] 术语“嵌合抗体”意指其中可变区序列衍生自一种物种且恒定区 序列衍生自另一物种的抗体,比如其中可变区序列衍生自小鼠抗体且 恒定区序列衍生自人抗体的抗体。

[0667] 如本文使用的“特异性地结合人GPRC5D”的抗体意指以5×10^{-7} M或更低、1×10^{-7}M或更低、5×10^{-8}M或更低、1×10^{-8}M或更低、 5×10^{-9}M或更低、1×10^{-9}M或更低、5×10^{-10}M或更低、或1×10^{-10} M或更低的K_D结合人GPRC5D的抗体。

[0668] 对于结合抗原例如GRPC5D而言,与参考抗体“竞争结合的抗体” 或“交叉竞争结合的抗体”是指在竞争试验中以50%或更多来阻断参 考抗体与抗原(例如GRPC5D)的结合的抗体,反过来,该参考抗体 在竞争试验中以50%或更多来阻断该抗体与抗原(例如GRPC5D)的 结合。示例性的竞争试验描述于“Antibodies”,Harlow and Lane(Cold Spring Harbor Press,Cold Spring Harbor,NY)。

[0669] 如本文使用的“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体类别 (例如IgM或IgG1)。

[0670] 短语“识别抗原的抗体”和“抗原特异性抗体”在本文可与术语 “特异性地结合抗原(例如GPRC5D多肽)的抗体”互换使用。

[0671] 如本文使用的抗体的术语抗体的“抗原结合部分”或“抗原结合 区域”是指结合抗原并且赋予抗体抗原特异性的抗体的区域或部分; 抗原结合蛋白例如抗体的片段包含保留特异性地结合抗原(例如 GPRC5D多肽)的能力的抗体的一个或多个片段。已显示,抗体的抗 原结合功能可通过全长抗体的片段来实施。术语抗体的“抗体片段” 所涵盖的抗原结合片段的实例包括由V_L、V_H、C_L和CH1结构域组成 的单价片段Fab片段;包含通过铰链区的二硫桥连接的两个Fab片段 的二价片段$F(ab)_2$片段;由V_H和CH1结构域组成的Fd片段;由抗体 的单臂的V_L和V_H结构域组成的Fv片段;由V_H结构域组成的dAb片 段(Ward等人,1989Nature 341:544-546);以及分离的互补决定区 (CDR)。

[0672] 此外,尽管Fv片段的两个结构域V_L和V_H由分开的基因编码,但 可使用重组方法,通过合成接头将它们联接,该接头使得它们能够作 为其中V_L和V_H区配对以形成单价分子的单一蛋白质链制备。这些称 为单链Fv(scFv);参见例如,Bird等人,1988Science 242:423-426;和 Huston等人,1988Proc.Natl.Acad.Sci.85:5879-5883。这些抗体片段 使用本领域技术人员已知的常规技术来获得,并且以与针对完整抗体 所使用的方式相同的方式就功用进行片段筛选。

[0673] “分离的抗体”或“分离的抗原结合蛋白”是已经被鉴定并且从 其天然环境的组分中分离和/或回收的那些。“合成抗体”或“重组抗体” 通常使用本领域技术人员已知的重组技术或者使用肽合成技术产生。

[0674] 术语“GPRC5D”和“G-蛋白偶联受体C家族5组D成员”可互 换地使用,并且包括人GPRC5D的变体、亚型、同源种类和与GPRC5D (例如人GPRC5D)具有至少一个共同表位的类似物。示例性的人 GPRC5D序列可见于GenBank Protein Accession No:NP_061124.1。

[0675] 如本文使用的术语“单链可变片段”或“scFv”是免疫球蛋白(例 如小鼠或人)的重链(VH)和轻链(VL)的可变区共价连接形成VH::VL 异二聚体的融合蛋白。重链(VH)和轻链(VL)或者直接联接或者通 过编码肽的接头(例如10、15、20、25个氨基酸)联接,该接头将

VH的N-末端与VL的C-末端连接,或者将VH的C-末端与VL的N- 末端连接。接头通常出于柔性而富含甘氨酸,以及出于溶解性而富含 丝氨酸或苏氨酸。接头可将抗体或其抗原结合片段的重链可变区与轻 链可变区连接。接头的非限制性实例在Shen等人.,Anal.Chem. 80(6):1910-1917(2008)和WO 2014/087010中公开,其全部内容并入本 文以供参考。在某些实施方式中,接头是G4S接头。

[0676] 在某些实施方式中,接头包含具有如下文所提供的SEQ ID NO:309 所示序列的氨基酸:

[0677] GGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO:309]。

[0678] 在某些实施方式中,编码SEQ ID NO:309的氨基酸序列的核酸序 列如SEQ ID NO:364所示,其提供如下:

[0679] GGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCT [SEQ ID NO:364]。

[0680] 在一个非限制性的实例中,接头包含具有如下文所提供的SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸:

[0681] SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA [SEQ ID NO:98]。

[0682] 在某些实施方式中,编码SEQ ID NO:98的氨基酸序列的核酸序列 如SEQ ID NO:99所示,其提供如下:

[0683] tctagaggtggtggtggtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggcc [SEQ ID NO:99]

[0684] 在某些实施方式中,接头包含具有以下序列GGGGS[SEQ ID NO:365]的氨基酸。

[0685] 在某些实施方式中,接头包含具有以下序列SGGSGGS[SEQ ID NO:366]的氨基酸。

[0686] 在某些实施方式中,接头包含具有以下序列GGGGSGGGS[SEQ ID NO:367]的氨基酸。

[0687] 在某些实施方式中,接头包含具有以下序列GGGGSGGGGS[SEQ ID NO:368]的氨基酸。

[0688] 在某些实施方式中,接头包含具有以下序列 GGGGSGGGGSGGGGGGGS[SEQ ID NO:369]的氨基酸。

[0689] 在某些实施方式中,接头包含具有以下序列 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS[SEQ ID NO:370]的氨基酸。

[0690] 在某些实施方式中,接头包含具有以下序列 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS[SEQ ID NO:371]的氨基酸。

[0691] 在某些实施方式中,接头包含具有以下序列 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS[SEQ ID NO:372]的氨 基酸。

[0692] 在某些实施方式中,接头包含具有以下序列 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS[SEQ ID NO:373]的氨基酸。

[0693] 在某些实施方式中,接头包含具有以下序列EPKSCDKTHTCPPCP [SEQ ID NO:374]的氨基酸。

[0694] 在某些实施方式中,接头包含具有以下序列 GGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCP[SEQ ID NO:375]的氨基酸。

[0695] 在某些实施方式中,接头包含具有以下序列 ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPR CPEPKSCDTPPPCPRCPE PKSCDTPP PCPRCP[SEQ ID NO:376]的氨基酸。

[0696] 在某些实施方式中,接头包含具有以下序列GSGSGS[SEQ ID NO:377]的氨基酸。

[0697] 在某些实施方式中,接头包含具有以下序列AAA[SEQ ID NO:378] 的氨基酸。

[0698] 尽管去除了恒定区并引入了接头,scFv蛋白保留了原始免疫球蛋 白的特异性。单链Fv多肽抗体可以由包含V_H和V_L编码序列的核酸表 达,如Huston等人所述(Proc.Nat.Acad.Sci.USA,85:5879～5883, 1988)。还可参见美国专利号5,091,513、5,132,405和4,956,778;以及 美国专利公开号20050196754和20050196754。具有抑制活性的拮抗 性scFv已有描述(参见,例如,Zhao等人,Hyrbidoma(Larchmt)2008 27(6):455～51;Peter等人,J Cachexia Sarcopenia Muscle 2012年8月 12日;Shieh等人,J Imunol 2009 183(4):2277～85;Giomarelli等人, Thromb Haemost 2007 97(6):955～63;Fife等人,J Clin Invst 2006 116(8): 2252～61;Brocks等人,Immunotechnology 1997 3(3):173～84; Moosmayer等人,Ther Immunol 1995 2(10:31～40)。具有刺激活性的 激动性scFv已有描述(参见,例如,Peter等人,J Bioi Chern 2003 25278(38):36740～7;Xie等人,Nat Biotech 1997 15(8):768～71;Ledbetter 等人,Crit Rev Immunol 1997 17(5-6):427～55;Ho等人,BioChim Biophys Acta 2003 1638(3):257～66)。

[0699] 本文使用的"F(ab)"是指结合抗原但是是单价的并且不具有Fc部 分的抗体结构的片段,例如,由木瓜蛋白酶消化的抗体产生两个F(ab) 片段和一个Fc片段(例如,重(H)链恒定区;不结合抗原的Fc区)。

[0700] 本文使用的"$F(ab')_2$"是指由胃蛋白酶消化完整IgG抗体产生的 抗体片段,其中该片段具有两个抗原结合(ab')(二价)区,其中每个(ab') 区包含两条分开的氨基酸链,H链的一部分通过S-S键与轻(L)链连 接用于结合抗原,其中H链的剩余部分连接在一起。"$F(ab')_2$"片段可 以分裂成两个单独的Fab'片段。

[0701] 本文使用的术语"载体"是指任何遗传元件,比如质粒、噬菌体、转座子、粘粒、染色体、病毒、病毒粒子等,其当关联有适当的控制 元件时能够复制,并且其可以将基因序列转移到细胞中。因此,该术 语包括克隆和表达载体,以及病毒载体和质粒载体。

[0702] "CDR"定义为抗体的互补决定区氨基酸序列,其是免疫球蛋白 重链和轻链的超变区。参见,例如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,4th U.S.Department of Health and Human Services,National Institutes of Health (1987)。如本文使用的术语"高变 区"或"HVR"是指抗体可变结构域中在序列上高变("互补决定区" 或"CDR")和/或形成结构上限定的环("高变环")和/或含有接触抗 原的残基("抗原接触")的每个区域。通常,抗体在可变区中包含三 个重链CDR或CDR区和三个轻链CDR或CDR区。CDR提供用于抗 体与抗原或表位结合的接触残基中的大多数。

[0703] "分离的抗体"是指已经与其天然环境的组分分开的抗体。在某 些实施方式中,将抗体纯化至大于95%或99%的纯度,如通过例如电 泳(例如SDS-PAGE、等电聚焦(IEF)、毛细管电泳)或层析(例如 离子交换或反相HPLC)所测定的。对于用于评估抗体纯度的方法的综 述参见例如Flatman等人,J.Chromatogr.B 848:79-87(2007)。

[0704] “分离的核酸”指已经与其天然环境的组分分开的核酸分子。分 离的核酸包括通常含有核酸分子的细胞中含有的核酸分子，但是核酸 分子在染色体外或在与其天然染色体位置不同的染色体位置处存在。

[0705] “编码抗体的分离核酸”(包括参照特定抗体例如抗KLB抗体) 是指一个或多个编码抗体重链和轻链(或其片段)的核酸分子，包括 在单一载体、分开载体中的这类核酸分子，以及在宿主细胞的一个或 多个位置处存在的这类核酸分子。

[0706] 如本文使用的术语“载体”是指能够增殖与其连接的另一种核酸 的核酸分子。该术语包括作为自身复制型核酸结构的载体以及并入已 经引入该载体的宿主细胞的基因组中的载体。某些载体能够指导与其 可操作连接的核酸的表达。此类载体在本文中称为“表达载体”。

[0707] “免疫偶联物”是与一个或多个异源分子缀合的抗体，该异源分 子包括但不限于细胞毒性剂。

[0708] 试剂例如抗-GPRC5D抗体或其抗原结合片段、包含其的药物组合 物的“有效量”是指在剂量上并且对于必需的时段有效实现期望的治 疗或预防结果例如治疗肿瘤(例如多发性骨髓瘤)的量。

[0709] “个体”或“受试者”是哺乳动物。哺乳动物包括但不限于驯养 动物(例如牛、羊、猫、狗和马)、灵长类动物(例如人和非人灵长类 动物比如猴)、兔和啮齿类动物(例如小鼠和大鼠)。在某些实施方式 中，个体或受试者是人。

[0710] 如本文使用的“治疗/处理”(及其语法变型)指试图改变所治疗个 体的天然过程的临床干预，并且可以为了预防或者在临床病理学的过 程期间实施。期望的治疗效果包括但不限于预防疾病的发生或复发、减轻症状、减少疾病的任何直接或间接病理后果、预防转移、降低疾 病进展速率、改善或减轻疾病状态、以及消退或改善的预后。在一些 实施方式中，使用本发明公开主题的抗体来延迟疾病例如肿瘤(多发 性骨髓瘤)的形成或减缓疾病的进展。

[0711] 本文使用的术语“大约(about)”或“大约(approximately)”是 指在由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差范围内，这将 部分地取决于如何测量或确定该值，即测量系统的局限性。例如，按 照本领域的惯例，“大约”可以表示在3个或多于3个标准偏差内。或 者，“大约”可以表示给定值的最多20％、优选最多10％、更优选最多 5％、再更优选最多1％的范围。或者，特别是关于生物系统或过程，该术语可以表示在数值的数量级内、优选在5倍以内、更优选在2倍 以内。

[0712] 如本文所述，除非另外指明，任何浓度范围、百分比范围、比率 范围或整数范围应理解为包括在列举范围内的任何整数值，并且适当 时包括其分数(比如整数的十分之一和百分之一)。

[0713] 抗-GPRC5D抗体

[0714] 本发明公开主题的抗体特征在于抗体的特定功能特征或特性。例 如，抗体特异性地结合GPRC5D(例如结合人GPRC5D并且可与来自 其他物种比如小鼠的GPRC5D交叉反应)。在某些实施方式中，本发明 公开主题的抗体以高亲和力结合GPRC5D，例如K_d为1×10^{-7}M或更 小，例如大约1×10^{-8}M或更小、大约1×10^{-9}M或更小、或者大约1×10^{-10}M或更小。在某些实施方式中，本发明公开的抗-GPRC5D抗体结 合GPRC5D(例如人GPRC5D)的K_d为大约1×10

$^{-10}$M至大约1×10^{-7} M,例如大约1×10^{-10}M至大约1×10^{-9}M、1×10^{-9}M至大约1×10^{-8}M、或大约1×10^{-8}M至大约1×10^{-7}M。在某些实施方式中,本发明公开 的抗-GPRC5D抗体结合GPRC5D(例如人GPRC5D)的K_d为大约1× 10^{-8}M或更小。在某些实施方式中,本发明公开的抗-GPRC5D抗体结 合GPRC5D(例如人GPRC5D)的K_d为大约1×10^{-9}M至大约1×10^{-8} M。在某些实施方式中,本发明公开的抗-GPRC5D抗体结合GPRC5D (例如人GPRC5D)的K_d为大约1×10^{-9}M至大约1.5×10^{-9}M。在某 些实施方式中,本发明公开的抗-GPRC5D抗体结合GPRC5D(例如人GPRC5D)的K_d为大约1.2×10^{-9}M。在某些实施方式中,本发明公开 的抗-GPRC5D抗体结合GPRC5D(例如人GPRC5D)的K_d为大约4× 10^{-9}M至大约5×10^{-9}M。在某些实施方式中,本发明公开的抗-GPRC5D 抗体结合GPRC5D(例如人GPRC5D)的K_d为大约5×10^{-9}M。在某 些实施方式中,本发明公开的抗-GPRC5D抗体结合GPRC5D(例如人 GPRC5D)的K_d为大约4.8×10^{-9}M。在某些实施方式中,本发明公开 的抗-GPRC5D抗体结合GPRC5D(例如人GPRC5D)的K_d为大约8×10^{-9}M至大约9×10^{-9}M。在某些实施方式中,本发明公开的抗-GPRC5D 抗体结合GPRC5D(例如人GPRC5D)的K_d为大约8×10^{-9}M。在某 些实施方式中,本发明公开的抗-GPRC5D抗体结合GPRC5D(例如人 GPRC5D)的K_d为大约8.1×10^{-9}M。

[0715] 本发明公开主题的抗体的重链和轻链可以是全长的(例如抗体可 包含至少一个(例如一个或两个)完整重链和至少一个(例如一个或 两个)完整轻链),或者可包括抗原结合部分(Fab、F(ab')$_2$、Fv或单 链Fv片段("scFv"))。在某些实施方式中,抗体重链恒定区选自例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE,特别地选 自例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4,更特别地为IgG1(例如人IgG1)。 在另一个实施方式中,抗体轻链恒定区选自例如κ或λ,特别是κ。

[0716] 1.单链可变片段(scFv)

[0717] 在某些实施方式中,本发明公开的主题包括下述抗体,其具有的 scFv序列与一个或多个恒定结构域融合以形成具有人免疫球蛋白的Fc 区的抗体,从而产生二价蛋白质,使抗体的整体亲合力和稳定性增加。此外,Fc部分允许其他分子(包括但不限于荧光染料、细胞毒素、放 射性同位素等)与抗体直接缀合,例如用于抗原定量研究中,以便固 定抗体用于亲和力测量;用于治疗剂的靶向递送,以使用免疫效应细 胞测试Fc介导的细胞毒性,以及许多其他应用。

[0718] 本文呈现的结果突出本发明的抗体在靶向GRPC5D多肽时的特异 性、灵敏性和功用。

[0719] 本发明的分子基于使用噬菌体展示鉴定和选择单链可变片段 (scFv),其氨基酸序列赋予分子对于感兴趣GRPC5D多肽的特异性并 且形成本公开的所有抗原结合蛋白的基础。因此,所述scFv可以用于 设计一系列不同的"抗体"分子,包括例如全长抗体、其片段如Fab 和F(ab')$_2$、微型抗体、融合蛋白(包括scFv-Fc融合物)、多价抗体(即, 具有对于相同抗原或不同抗原的多于一种特异性的抗体)例如双特异 性抗体、三特异性抗体(tribodies)等(见Cuesta等人,Multivalent antibodies:when design surpasses evolution.Trends in Biotechnology 28:355-362 2010)。

[0720] 在某些实施方式中,抗原结合蛋白是全长抗体,本发明公开主题 的抗体的重链和轻链可以是全长的(例如抗体可包含至少一个并且优 选两个完整的重链以及至少一个并且优选两个完整的轻链),或者可包 括抗原结合部分(Fab、F(ab')$_2$、Fv或单链Fv片段

("scFv"))。在某 些实施方式中,抗体重链恒定区选自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、 IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE。在某些实施方式中,免疫球蛋白同种 型选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4,更具体地为IgG1(例如人IgG1)。 抗体同种型的选择可取决于所设计的抗体欲引发的免疫效应子功能。

[0721] 在重组免疫球蛋白的构建中,对于各种免疫球蛋白同种型的恒定 区合适的氨基酸序列和用于产生宽泛系列的抗体的方法对本领域技术 人员是已知的。

[0722] 在某些实施方式中,该抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原 结合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区包含 SEQ ID NO:100的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有下文提供的氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或者其片 段)。

[0723] MYKDCIESTGDYFLLCDAEGPWGIILESLAILGIVVTILLLLAFLFLMRKIQDCS QWNVLPTQLLFLLSVLGLFGLAFAFIIELNQQTAPVRYFLFGVLFALCFSCLLA HASNLVKLVRGCVSFSWTTILCIAIGCSLLQIIIATEYVTLIMTRGMMFVNMTP CQLNVDFVVLLVYVLFLMALTFFVSKATFCGPCENWKQHGRLIFITVLFSIIIW VVWISMLLRGNPQFQRQPQWDDPVVCIALVTNAWVFLLLYIVPELCILYRSCR QECPLQGNACPVTAYQHSFQVENQELSRARDSDGAEEDVALTSYGTPIQPQT VDPTQECFIPQAKLSPQQDAGGV [SEQ ID NO:97]

[0724] 人GPRC5D的N-末端区域具有SEQ ID NO:97的氨基酸1-27。人 GPRC5D的胞外环1(ECL1)区域具有SEQ ID NO:97的氨基酸85-93。 人GPRC5D的胞外环2(ECL2)区域具有SEQ ID NO:97的氨基酸 145-167。人GPRC5D的胞外环3(ECL3)区域具有SEQ ID NO:97的 氨基酸226-239。

[0725] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:100的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-153 scFv(也称为"ET150-3 scFv")。

[0726] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表1的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的V_H,如表1所 示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:2 所示序列的氨基酸的V_L,如表1所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的V_H,和包含具 有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的V_L,如表1所示。在某些实施方 式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:124所示序列或其 保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:125所示序列 或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:126 所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表1所示。在某些 实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:127所示序 列或其保守性

修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:128所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:129所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3,如表1所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:124 所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:125所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,包含具有SEQ ID NO:126所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,包含具有 SEQ ID NO:127所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含 具有SEQ ID NO:128所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2, 以及包含具有SEQ ID NO:129所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3,如表1所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包 含具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有SEQ ID NO:126 所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:127所示序列的 氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0727] 表1

[0728]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTSYY [SEQ ID NO:124]	GYTFTSYY [SEQ ID NO:125]	ARGMYRSLLFYDP [SEQ ID NO:126]
V_L	RSNVGNYY [SEQ ID NO:127]	DNN [SEQ ID NO:128]	GTWDGSLSAHV [SEQ ID NO:129]
全长 V_H	QVQLVQSGSELKKPGASVRVSCTASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW MGVINPNAGSTRYAQKFQGRVTMSTDTSTSTAYMDLSSLRSEDTAVYY		
	CARGMYRSLLFYDPWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:1]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagtctgggtctgagttgaagaagcctggggcctcagtcagagtctcctgcacggcttctg gatacaccttcaccagttactatatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggagtaat caaccctaatgctggcagcacaagatacgcacagaaattccagggcagagtcaccatgagcactgacacgtcca cgagcacagcctacatggacctgagcagtctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcggtatgta ccgttctctgctgttctacgatccgtggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:3]		
全长 V_L	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTIPCSGSRSNVGNYYVSWYQQLPGTAPKLLI YDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYFCGTWDGSLSA HVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:2]		
DNA	Cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatccctgctctggaagc cgttccaacgttgggaattattatgtgtcctggtaccagcaactcccaggaacagcccccaaactcctcatttatgac aataataagcgacccctcagggattcctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcac cggactccagactggggacgaggccgattatttctgcggaacatgggatggcagcctgagtgcccatgtcttcgga actgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:4]		
scFv	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTIPCSGSRSNVGNYYVSWYQQLPGTAPKLLI YDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYFCGTWDGSLSA HVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGSELKK PGASVRVSCTASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGVINPNAGSTRY AQKFQGRVTMSTDTSTSTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARGMYRSLLFYD PWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:100]		

[0729] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:101的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-166 scFv(也称为“ET150-16 scFv”)。

[0730] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸。

在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表2的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的V_H,如表2所 示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:6 所示序列的氨基酸的V_L,如表2所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的V_H和包含具 有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的V_L,如表2所示。在某些实施方 式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:130所示序列或其 保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:131所示序列 或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:132 所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表2所示。在某些 实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:133所示序 列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:134所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:135所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3,如表2所示。 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:130 所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:131所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,包含具有SEQ ID NO:132所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,包含具有 SEQ ID NO:133所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含 具有SEQ ID NO:134所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2, 以及包含具有SEQ ID NO:135所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3,如表2所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包 含具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有SEQ ID NO:132 所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:133所示序列的 氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0731] 表2

[0732]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFSNYA [SEQ ID NO:130]	ISGSGNT [SEQ ID NO:131]	ARGSVRYTDI [SEQ ID NO:132]
V_L	SGAIAGAY [SEQ ID NO:133]	DDN [SEQ ID NO:134]	QSYDYDSSNVL [SEQ ID NO:135]
全长 V_H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSVRYTDIWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:5]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttagcaactatgccatgagttgggtccgccaggctccagggaagggactggagtgggtctcagctattagtggtagtggtaacacatactacgcagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgcggttctgttcgttacactgatatctggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:7]		
全长 V_L	NFMLTQPHSVSESPGKTVSISCTRTSGAIAGAYVQWFQQRPGSAPTTVIYDDNKRPSGVPDRFSGSIDKSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDYDSSNVLFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:6]		
DNA	Aattttatgctgactcagccccactcagtgtcggagtctccggggaagacggtaagcatctcctgcacccgccagtggcgccattgccggcgcctatgtgcagtggttccagcagcgcccgggcagtgcccccaccactgtgatctatgacgataacaaaagaccctctggggtccctgatcggttctctgggtccatcgacaagtcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactattattgtcagtcttatgattatgatagcagcaatgtgctattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:8]		
scFv	NFMLTQPHSVSESPGKTVSISCTRTSGAIAGAYVQWFQQRPGSAPTTVIYDDNKRPSGVPDRFSGSIDKSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDYDSSNVLFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS		
	GNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSVRYTDIWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:101]		

[0733] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-170 scFv(也称为“ET150-20 scFv”)。

[0734] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有

SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸，该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表3的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的V_H,如表3所 示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:10 所示序列的氨基酸的V_L,如表3所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的V_H和包含具 有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的V_L,如表3所示。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:136所示序列或 其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:137所示序 列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:138所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表3所示。 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:139 所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:140所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有 SEQ ID NO:141所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3,如表3 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:136所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:137所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,包含具有 SEQ ID NO:138所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,包含 具有SEQ ID NO:139所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1， 包含具有SEQ ID NO:140所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:141所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR3,如表3所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包 含:包含具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸的V_H CDR1,包含具 有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:139所 示序列的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0735] 表3

[0736]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFNNYW [SEQ ID NO:136]	IKQDGSEK [SEQ ID NO:137]	ARSMSTAV [SEQ ID NO:138]
V_L	QSISSY [SEQ ID NO:139]	AAS [SEQ ID NO:140]	QQSYSVPYT [SEQ ID NO:141]
全长 V_H	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFNNYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYADSVRGRFTISRDNAKNSLSLQLNNLRAEDTAVYYCARSMSTAWGYDEWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:9]		
DNA	Gaggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcaacctctggattcacctttaataactattggatgagttgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtggcc		
	aacataaagcaagatggaagtgagaaatactacgcggactctgtgaggggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtctctgcaattgaacaacctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgctctatgtctactgcttggggttacgatgaatggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:11]		
全长 V_L	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPADFATYYCQQSYSVPYTFGQGTKLEIKR [SEQ ID NO:10]		
DNA	Gacatccagttgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtcggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatcaacagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgcagattttgcaacttactactgtcaacagagttacagtgtcccgtacacttttggccagggga ccaagctggagatcaaacgt [SEQ ID NO:12]		
scFv	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPADFATYYCQQSYSVPYTFGQGTKLEIKRSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFNNYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYADSVRGRFTISRDNAKNSLSLQLNNLRAEDTAVYYCARSMSTAWGYDEWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:102]		

[0737] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:103的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-171 scFv(也称为“ET150-21 scFv”)。

[0738] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表4的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸

的V_H，如表4 所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的V_L，如表4所示。在某些实施方式中，抗 -GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的V_L，如表4所示。在 某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:142所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:143所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:144所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 4所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:145所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:146所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:147所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3， 如表4所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:142所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有 SEQ ID NO:143所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，包含 具有SEQ ID NO:144所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3， 包含具有SEQ ID NO:145所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:146所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:147所示序列或其保守性修饰的 氨基酸的V_L CDR3，如表4所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv 包含：包含具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:145所 示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:146所示序列的氨 基酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0739] 表4

[0740]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTSYY [SEQ ID NO:142]	INPSGGST [SEQ ID NO:143]	ARGSSRWGGWTGDY [SEQ ID NO:144]
V_L	SSDVGGYNF [SEQ ID NO:145]	DVS [SEQ ID NO:146]	SSYTSTRTVIFAGGTKVTVL [SEQ ID NO:147]
全长 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSSRWGGWTGDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:13]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggcatctggatacaccttcaccagctactatatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggaataatcaaccctagtggtggtagcacaaggtacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtcaacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcggttcttctcgctggggtggttggactggtgattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:15]		
全长 V_L	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNFVSWYQQHPGKAPKVMIYDVSKRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLQVEDEAEYYCSSYTSTRTVIFAGGTKVTVLG [SEQ ID NO:14]		
DNA	Caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggtggttataactttgtctcctggtaccaacagcacccaggcaaagcccccaaagtcatgatttatgatgtcagtaagcggccctcagggatttctaatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctggctccaggttgaggacgaggctgaatattactgcagctcatatacaagcactagaactgtgatattcgccggagggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:16]		

scFv	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNFVSWYQQHPGKAPKVMIYDVSKRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLQVEDEAEYYCSSYTSTRTVIFAGGTKVTVLG SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSSRWGGWTGDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:103]

[0741] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-175 scFv(也称为“ET150-25 scFv”)。

[0742] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表5的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的V_H,如表5 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的V_L,如表5所示。在某些实施方式中,抗 -GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ

ID NO:17所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的V_L，如表5所示。在 某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:148所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:149所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:150所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 5所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:151所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:152所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:153所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3， 如表5所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:148所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有 SEQ ID NO:149所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，包含 具有SEQ ID NO:150所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3， 包含具有SEQ ID NO:151所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:152所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:153所示序列或其保守性修饰的 氨基酸的V_L CDR3，如表5所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv 包含：包含具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:151所 示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:152所示序列的氨 基酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0743] 表5

[0744]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GSTFSSYA [SEQ ID NO:148]	ISGRGRST [SEQ ID NO:149]	ARYYKSKDH [SEQ ID NO:150]
V_L	RSNIGTNY [SEQ ID NO:151]	RNH [SEQ ID NO:152]	AAWDDNLSGVV [SEQ ID NO:153]
全长 V_H	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAAASGSTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGRGRSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARYYKSSKDHWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:17]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagactgggggaggcttggtacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcc tctggatccacctttagcagctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctc agctattagtggtcgtggtcgtagcacatactacgcagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagaca attccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgc tactacaaatcttctaaagatcattggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:19]		
全长 V_L	QSVLTQPPSLSGAPGQRVTISCSGSRSNIGTNYVSWXQQLPGTAPKLLI YRNHQWPSGVPDRFTGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDNL SGVVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:18]		
DNA	Cagtctgtgttgacgcagccgccctcactgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcttgttccggaag caggtccaacatcggaactaattatgtatcctggnaccagcaactcccaggaacggcccccaaactcctcatcta taggaatcatcagtggccctcaggggtccctgaccgattcactggctccaagtctggcacctcagcctccctggc catcagtgggctccggtccgaggatgaggctgattactactgtgcagcatgggatgacaatttgagtggtgtggt gttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:20]		

scFv	QSVLTQPPSLSGAPGQRVTISCSGSRSNIGTNYVSWXQQLPGTAPKLLI YRNHQWPSGVPDRFTGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDNL SGVVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVETGGG LVQPGGSLRLSCAAASGSTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGRGRS TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYKSSK DHWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:104]

[0745] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:105的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-154 scFv(也称为“ET150-4 scFv”)。

[0746] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表6的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的V_H,如表6 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的V_L,如表6所示。在某些实施方式中,抗 -GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的V_L,如表6所

示。在 某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:154所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:155所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有 SEQ ID NO:156所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表 6所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:157所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:158所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含 具有SEQ ID NO:159所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3, 如表6所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:154所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有 SEQ ID NO:155所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,包含 具有SEQ ID NO:156所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3, 包含具有SEQ ID NO:157所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:158所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:159所示序列或其保守性修饰的 氨基酸的V_L CDR3,如表6所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv 包含:包含具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸的V_H CDR1,包含 具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:157所 示序列的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:158所示序列的氨 基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0747] 表6

[0748]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	AYTFTDYY [SEQ ID NO:154]	INPKSGRT [SEQ ID NO:155]	ARVYGYSRWSGFDL [SEQ ID NO:156]
V_L	SSNIGSNY [SEQ ID NO:157]	RNN [SEQ ID NO:158]	AAWDDSLSGYV [SEQ ID NO:159]
全长 V_H	QVQLVQSGAEVQRPGASVRVSCKAIAYTFTDYYIHWVRQAPGQGP EWMGWINPKSGRTQYAPKFQDRVTLARETPISTASMELRGLTSDDT AVYYCARVYGYSRWSGFDLWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:21]		
DNA	Caggtccagctggtgcagtctggggctgaggtgcagaggcctggggcctcagtgagggtctcctgcaag gctattgcgtacaccttcaccgactactatatccactgggtgcgacaggcccctggacaagggcctgagtgg atggggtggatcaaccctaaaagtggtcgcacacagtatgcaccgaagtttcaagacagggtcaccctggc cagggagacgcccatcagcacagcctccatggagctgcgcggactgacatctgacgacacggccgtgtat tactgtgcgcgcgtttacggttactctcgttggtctggtttcgatctgtggggtcaaggtactctggtgaccgtc tcctca [SEQ ID NO:23]		
全长 V_L	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKL LIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWD DSLSGYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:22]		

DNA	Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctgg aagcagctccaacatcggaagtaattatgtatactggtaccagcagctcccaggaacggcccccaaactcct catctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagc ctccctggccatcagtgggctccggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcct gagtggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:24]
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKL LIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWD DSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLV QSGAEVQRPGASVRVSCKAIAYTFTDYYIHWVRQAPGQGPEWMG WINPKSGRTQYAPKFQDRVTLARETPISTASMELRGLTSDDTAVYY CARVYGYSRWSGFDLWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:105]

[0749] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-156 scFv(也称为“ET150-6 scFv”)。

[0750] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表7的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的V_H,如表7 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:26所示

序列的氨基酸的V_L，如表7所示。在某些实施方式中，抗 -GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的V_L，如表7所示。在 某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:160所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:161所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:162所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 7所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:163所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:164所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:165所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3， 如表7所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:160所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有 SEQ ID NO:161所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，包含 具有SEQ ID NO:162所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3， 包含具有SEQ ID NO:163所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:164所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:165所示序列或其保守性修饰的 氨基酸的V_L CDR3，如表7所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv 包含：包含具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:163所 示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:164所示序列的氨 基酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0751] 表7

[0752]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTTYY [SEQ ID NO:160]	INPNGGGT [SEQ ID NO: 161]	ARGHKVYKSHPTGGYDR [SEQ ID NO:162]
V_L	SRDVGGYNY [SEQ ID NO:163]	EVS [SEQ ID NO:164]	SSYTSSSTLD [SEQ ID NO:165]
全长 V_H	QVQLVQSGAEVKQPGASVKVSCQASGYTFTTYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPNGGGTFYAQKFQDRVTMTRDTSTGTVYMELSSLRSDDTAVYYCARGHKVYKSHPTGGYDRWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:25]		
DNA	Caggtgcagctggtgcaatctggggctgaggtgaagcagcctggggcctcagtgaaggtttcctgccaggcatctggatacaccttcaccacttattatatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggaataatcaaccctaatggtggtggcacattctacgcacagaagttccaggacagagtcaccatgaccagggacacgtccacgggcacagtctacatggaactgagcagcctgagatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgcggtcataaagtttacaaatctcatccgactggtggttacgatcgttggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:27]		

全长 V_L	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSRDVGGYNYVSWYQQYPGKAPKLMIYEVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLDFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:26]
DNA	Caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagccgtgacgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacagtacccaggcaaagcccccaaactcatgatttatgaggtcagtaagcggccctcaggggtttctaatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggctccaggctgaggacgaggctgattattactgcagctcatataccagtagcagcactttagacttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:28]
scFv	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSRDVGGYNYVSWYQQYPGKAPKLMIYEVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLDFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKQPGASVKVSCQASGYTFTTYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPNGGGTFYAQKFQDRVTMTRDTSTGTVYMELSSLRSDDTAVYYCARGHKVYKSHPTGGYDRWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:106]

[0753] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:107的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-157 scFv(也称为“ET150-7 scFv”)。

[0754] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表8的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的V_H,如表8 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的V_L,如表8所示。在某些实施方式中,抗 -GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ

ID NO:29所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的V_L，如表8所示。在 某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:166所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:167所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:168所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 8所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:169所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:170所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:171所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3， 如表8所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:166所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有 SEQ ID NO:167所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，包含 具有SEQ ID NO:168所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3， 包含具有SEQ ID NO:169所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:170所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:171所示序列或其保守性修饰的 氨基酸的V_L CDR3，如表8所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv 包含：包含具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:169所 示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:170所示序列的氨 基酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0755] 表8

[0756]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GGTFSSYA [SEQ ID NO:166]	IIPIFGTA [SEQ ID NO: 167]	ARSHVAWSLLDY [SEQ ID NO: 168]
V_L	SSNIGSNY [SEQ ID NO: 169]	RNN [SEQ ID NO: 170]	AAWDDSLSGVV [SEQ ID NO: 171]

全长 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTAKYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHVAWSLLDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:29]
DNA	Gaggtccagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggagggattatccctatctttggtacagcaaaatatgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgctctcatgttgcttggtctctgctggattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:31]
全长 V_L	SYELTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGVVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:30]
DNA	Tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacatcggaagtaattatgtatcctggtaccagcagctccaggaacggcccccaaactcctcatctataggaataatcagcggccctcaggggtcccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtggtgtggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:32]

[0757]

scFv	SYELTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGVVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTAKYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHVAWSLLDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:107]

[0758] 在某些实施方式中，抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段，该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:108的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段)，将其命名 为ET150-159 scFv(也称为“ET150-9 scFv”)。

[0759] 在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区，任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽，该重链可变区包含具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸，该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中，接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中，抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表9的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的V_H，如表9 所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的V_L，如表9所示。在某些实施方式中，抗 -GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的V_L，如表9所示。在 某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:172所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:173所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:174所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 9所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:175所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:176所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:177所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3，如表9所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:172所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有 SEQ ID NO:173所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，包含 具有SEQ ID NO:174所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:175所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:176所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:177所示序列或其保守性修饰的 氨基酸的V_L CDR3，如表9所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv 包含：包含具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:175所 示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:176所示序列的氨 基酸的V_L CDR2以及包含具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0760] 表9

[0761]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3

[0762]

V_H	GGTFSSYA [SEQ ID NO:172]	MNPNSGNT [SEQ ID NO:173]	ARYQSYKGSQSDS [SEQ ID NO:174]
V_L	SSNIGSNY[SEQ ID NO:175]	RNN [SEQ ID NO:176]	AAWDDSLSGWV [SEQ ID NO:177]
全长 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYQSYKGSQSDSWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:33]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggatggatgaaccctaacagtggtaacacaggctatgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccaggaacacctccataagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgctaccagtcttacaaaggttctcagtctgattcttggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:35]		
全长 V_L	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:34]		
DNA	Cagtctgtgttgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacatcggaagtaattatgtatactggtaccagcagctcccaggaacggcccccaaactcctcatctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtggttgggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:36]		
scFv	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYQSYKGSQSDSWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:108]		

[0763] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:109的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-160 scFv(也称为“ET150-10 scFv”)。

[0764] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表10的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的V_H,如表10 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的V_L,如表10所示。在某些实施方式中,抗 -GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的V_L,如表10

所示。在 某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:178所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:179所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有 SEQ ID NO:180所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表 10所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:181所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:182所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含 具有SEQ ID NO:183所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3, 如表10所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有 SEQ ID NO:178所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含 具有SEQ ID NO:179所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2, 包含具有SEQ ID NO:180所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:181所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:182所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:183所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3,如表10所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的V_H CDR1, 包含具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有 SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:182所示 序列的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:183所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0765] 表10

[0766]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTSYY[SEQ ID NO:178]	INPSGGST [SEQ ID NO:179]	ARGGSKKWSGEKW RRENFDY [SEQ ID NO:180]
V_L	SSDVGGYNY [SEQ ID NO:181]	DVS [SEQ ID NO:182]	SSYTRSSTEV [SEQ ID NO:183]
全长 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQG LEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARGGSKKWSGEKWRRENFDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:37]		
DNA	Gaggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaagg catctggatacaccttcaccagctactatatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtgga tgggaataatcaaccctagtggtggtagcacaagctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgacc agggacacgtccacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtatt actgtgcgcgcggtggttctaaaaaatggtctggtgaaaaatggcgtcgtgaaaacttcgattactggggtca aggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:39]		
全长 V_L	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAP KLMIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY TRSSTEVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:38]		
DNA	Caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaa ccagcagtgacgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacagcacccaggcaaagccccccaaactca tgatttatgatgtcagtaagcggccctcaggggtttctaatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcc tccctgaccatctctgggctccaggctgaggacgaggctgattattactgcagctcatatacaagaagcagc actgaggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:40]		
scFv	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAP KLMIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY TRSSTEVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARGGSKKWSGEKWRRENFDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:109]		

[0767] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:110的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-161 scFv(也称为“ET150-11 scFv”)。

[0768] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表11的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人

IgG。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的V_H，如表11 所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的V_L，如表11所示。在某些实施方式中，抗 -GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的V_L，如表11所示。在 某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:184所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:185所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:186所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 11所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:187所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:188所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:189所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3， 如表11所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有 SEQ ID NO:184所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:185所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2， 包含具有SEQ ID NO:186所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:187所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:188所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:189所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3，如表11所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的V_H CDR1， 包含具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有 SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:188所示 序列的氨基酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:189所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0769] 表11

[0770]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	EYTFTRHI [SEQ ID NO: 184]	INPGNGNT [SEQ ID NO: 185]	ARLPDQ [SEQ ID NO: 186]
V_L	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 187]	RNN [SEQ ID NO: 188]	AAWDDSLSGL [SEQ ID NO:189]
全长 V_H	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASEYTFTRHILHWVRQAPGQSLEWMGWINPGNGNTKYSQKFQVRVTFTRDTSASTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLPDQWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:41]		
DNA	Cagatgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggcttctgaatacaccttcactaggcatattctacattgggtgcgccaggctcccggacaaagccttgagtggatgggatggatcaacccaggcaatggtaatacaaaatattcacagaagttccaggtcagagtcacctttaccaggacacatccgcgagcacagtctatatggagctgagcagcctgagatctgaagacacggccgtgtattactgtgcgcgcctgccggatcagtggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:43]		
全长 V_L	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGLFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:42]		
DNA	Tcctatgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacatcggaagtaatactgtaaactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtggtctcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:44]		
scFv	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGLFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASEYTFTRHILHWVRQAPGQSLEWMGWINPGNGNTKYSQKFQVRVTFTRDTSASTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLPDQWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:110]		

[0771] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:111的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-162 scFv(也称为“ET150-12 scFv”)。

[0772] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表12的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的V_H,如表12 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的V_L,如表12所示。在某些实施方式中,抗 -GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ

ID NO:45所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的V_L,如表12所示。在 某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:190所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:191所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有 SEQ ID NO:192所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表 12所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:193所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:194所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含 具有SEQ ID NO:195所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3, 如表12所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有 SEQ ID NO:190所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含 具有SEQ ID NO:191所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2, 包含具有SEQ ID NO:192所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:193所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:194所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:195所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3,如表12所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的V_H CDR1, 包含具有SEQ ID NO:191所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有 SEQ ID NO:192所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:193所示序列的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:194所示 序列的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:195所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0773] 表12

[0774]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFGDYG [SEQ ID NO: 190]	INWNGGST [SEQ ID NO: 191]	ARSKQDY [SEQ ID NO: 192]
V_L	SRDAGGYNY [SEQ ID NO: 193]	EVT [SEQ ID NO: 194]	SSYGGSNNFRV [SEQ ID NO:195]
全长 V_H	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFGDYGMSWVRQAPGKG LEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARSKQDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:45]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagtctgggggaggtgtggtacggcctgggggtccctgagactctcctgtgca gcctctggattcacctttggtgattatggcatgagctgggtccgccaagctccagggaaggggctggagtg ggtctctggtattaattggaatggtggtagcacaggttatgcagactctgtgaagggccgattcaccatctcc agagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagccgaggacacggccgtatatt actgtgcgcgctctaaacaggattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:47]		
全长 V_L	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSRDAGGYNYFSWYQQHPGKA PKLLIYEVTKRPSGVPDRFSGSKSGKTASLTVSGLQADDEAVYYCS SYGGSNNFRVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:46]		
DNA	Cagtctgccctgactcagcctccctccgcgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactgg aaccagcagggacgctggtggttataattatttctcctggtaccaacaacacccaggcaaagcccccaaac tcctgatttatgaggtcactaagcggccctcaggggtccctgatcgcttctctggctccaagtctggcaaga cggcctccctgaccgtctctgggctccaggctgacgatgaggctgtatattactgcagctcatatggaggc agcaacaactttcgggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:48]		
scFv	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSRDAGGYNYFSWYQQHPGKA PKLLIYEVTKRPSGVPDRFSGSKSGKTASLTVSGLQADDEAVYYCS SYGGSNNFRVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEV QLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFGDYGMSWVRQAPGKGLE WVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARSKQDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:111]		

[0775] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:112的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-163 scFv(也称为“ET150-13 scFv”)。

[0776] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表13的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸

的V_H，如表13 所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的V_L，如表13所示。在某些实施方式中，抗 -GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的V_L，如表13所示。在 某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:196所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:197所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:198所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 13所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:199所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:200所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:201所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3，如表13所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有 SEQ ID NO:196所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:197所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，包含具有SEQ ID NO:198所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:199所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:200所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:201所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3，如表13所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:196所示序列的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:197所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有 SEQ ID NO:198所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:199所示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:200所示 序列的氨基酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:201所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0777] 表13

[0778]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GFSFSGTA[SEQ ID NO: 196]	ISSTGRST [SEQ ID NO: 197]	ARVSFDY [SEQ ID NO: 198]
V_L	SSNIGAGYD [SEQ ID NO: 199]	GNS [SEQ ID NO:200]	QSYDSSLSGSYV [SEQ ID NO:201]
全长 V_H	EVQLVETGGNLVQPGASLRLSCAASGFSFSGTAMHWVRQAPGKGLEWVSTISSTGRSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARVSFDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:49]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagactgggggaaacttggtacagccgggggcgtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcagctttagtggcactgccatgcactgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatgggtctcgactattagtagtactgggcgtagcacatactacagagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagaggcgaggacacggccgtatattactgtgcgcgcgtttctttcgattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:51]		
全长 V_L	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGSYVFGTGTKLTVLG [SEQ ID NO:50]		
DNA	Cagtctgtcgtgacgcagccgcccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagctccaacatcggggcaggttatgatgtacactggtaccagcagcttccaggaacagccccaaactcctcatctatggtaacagcaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggctcctacgtcttcggaactgggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:52]		
scFv	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGSYVFGTGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVETGGNLVQPGASLRLSCAASGFSFSGTAMHWVRQAPGKGLEWVSTISSTGRSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARVSFDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:112]		

[0779] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:113的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-151 scFv(也称为“ET150-1 scFv”)。

[0780] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表14的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的V_H,如表14 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的V_L,如表14所示。在某些实施方式中,抗 -GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的V_L,如表14

所示。在 某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:202所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:203所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有 SEQ ID NO:204所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表 14所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:205所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:206所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含 具有SEQ ID NO:207所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3, 如表14所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有 SEQ ID NO:202所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含 具有SEQ ID NO:203所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2, 包含具有SEQ ID NO:204所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:205所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:206所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:207所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3,如表14所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:202所示序列的氨基酸的V_H CDR1, 包含具有SEQ ID NO:203所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有 SEQ ID NO:204所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:205所示序列的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:206所示 序列的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:207所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0781] 表14

[0782]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFSSYA [SEQ ID NO: 202]	ISGRGRST [SEQ ID NO: 203]	ARYYHAGAFDL [SEQ ID NO: 204]
V_L	SSDVGGYNY [SEQ ID NO: 205]	DVS [SEQ ID NO: 206]	SSYTSSSTLV [SEQ ID NO: 207]
全长 V_H	EVQLVESGGAFVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMTWVRQAPGKGLEWVSTISGRGRSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYHAGAFDLWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:53]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagtctgggggagcctttgtacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttagcagctatgccatgacctgggtccgccaggctccagggaagggcctggaatgggtctcgactattagtggtcgtggtcgtagcacattctacgcagactccgtgaagggccggtttaccatctccagagacaattccaagaacacgctatatctgcaaatgaacagtctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctactaccatgctggtgctttcgatctgtggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:55]		
全长 V_L	QSVVTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:54]		
DNA	Cagtctgtcgtgacgcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacagcacccaggcaaagcccccaaactcatgatttatgatgtcagtaagcggccctcaggggtttctaatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggctccaggctgaggacgaggctgattattactgcagctcatatacaagcagcagcactttggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:56]		
scFv	QSVVTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGAFVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMTWVRQAPGKGLEWVSTISGRGRSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYHAGAFDLWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:113]		

[0783] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:114的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-152 scFv(也称为“ET150-2 scFv”)。

[0784] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表15的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸

的V_H,如表15 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的V_L,如表15所示。在某些实施方式中,抗 -GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的V_L,如表15所示。在 某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:208所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:209所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有 SEQ ID NO:210所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表 15所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:211所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:212所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含 具有SEQ ID NO:213所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3, 如表15所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有 SEQ ID NO:208所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含 具有SEQ ID NO:209所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2, 包含具有SEQ ID NO:210所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:211所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:212所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:213所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3,如表15所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:208所示序列的氨基酸的V_H CDR1, 包含具有SEQ ID NO:209所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有 SEQ ID NO:210所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:211所示序列的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:212所示 序列的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:213所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0785] 表15

[0786]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFNRYA [SEQ ID NO: 208]	ISAYNGNS [SEQ ID NO: 209]	ARMAYDS [SEQ ID NO: 210]
V_L	SNDVGAYKY [SEQ ID NO: 211]	DVF [SEQ ID NO: 212]	FSLTSSNTYV [SEQ ID NO: 213]
全长 V_H	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNRYAITWVRQAPGQG LEWMGWISAYNGNSHYAQKLQGRVTMTTDTSTGTAYMELRRLRS DDTAVYYCARMAYDSWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:57]		
DNA	Cagatgcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaagg cttctggttacacctttaacagatatgctatcacctgggtgcgacaggccccctggacaaggccttgagtggat gggatggatcagcgcttacaatggtaattcacactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgacca cagacacatccacgggcacagcctatatggagctgaggaggctgagatctgacgacacggccgtgtatta ctgtgcgcgcatggcttacgattcttggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:59]		
全长 V_L	QSVLTQPASVSGSPGQSLTISCTGTSNDVGAYKYVSWYQQYPGKAP KLILYDVFKRPSGVSNRFSGSKSDNTASLTISGLQAEDEADYYCFSL TSSNTYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:58]		
DNA	Cagtctgtgttgacgcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgctcaccatctcctgcactggaa ccagcaatgacgttggtgcttataagtatgtctcctggtatcaacagtacccaggcaaagcccccaaactcat actttatgatgtctttaagcggccctcaggggtctctaatcgcttctctggctccaagtctgacaacacggcctc cctgaccatctctgggctccaggctgaggacgaggctgattattactgcttctcacttacaagcagtaacactt atgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:60]		
scFv	QSVLTQPASVSGSPGQSLTISCTGTSNDVGAYKYVSWYQQYPGKAP KLILYDVFKRPSGVSNRFSGSKSDNTASLTISGLQAEDEADYYCFSL TSSNTYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLV QSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNRYAITWVRQAPGQGLEWMG WISAYNGNSHYAQKLQGRVTMTTDTSTGTAYMELRRLRSDDTAV YYCARMAYDSWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:114]		

[0787] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:115的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-155 scFv(也称为“ET150-5 scFv”)。

[0788] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表16的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的V_H,如表16 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:62所示

序列的氨基酸的V_L，如表16所示。在某些实施方式中，抗 -GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的V_L，如表16所示。在 某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:214所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:215所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:216所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 16所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:217所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:218所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:219所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3，如表16所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有 SEQ ID NO:214所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:215所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，包含具有SEQ ID NO:216所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:217所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:218所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:219所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3，如表16所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:214所示序列的氨基酸的V_H CDR1， 包含具有SEQ ID NO:215所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有 SEQ ID NO:216所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:217所示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:218所示 序列的氨基酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:219所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0789] 表16

[0790]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFSDYY [SEQ ID NO: 214]	ISSSGSTI [SEQ ID NO: 215]	ARGYGKAYDQ [SEQ ID NO: 216]
V_L	RSNVGGNY [SEQ ID NO: 217]	RSN [SEQ ID NO: 218]	ATWDDSLSGFV [SEQ ID NO: 219]
全长 V_H	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGKAYDQWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:61]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtcaagcctggagggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagtgactactacatgagctggatccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtttcatacattagtagtagtggtagtaccatatactacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagggacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgcggttacggtaaagcttacgatcagtggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:63]		
全长 V_L	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNVGGNYVFWYQQVPGATPKLLIYRSNQRPSGVPDRFAGSKSGSSASLAISGLRSEDEADYYCATWDDSLSGFVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:62]		
DNA	Cagtctgtgttgactcagccaccctcagcgtctgggacccccggacagagggtcaccatctcttgttctggaagcaggtccaacgtaggaggtaattatgtattttggtaccagcaagtccccggagcgacccccaaactcctcatctataggagtaatcagcggccctcgggggtccctgaccgattcgctggctccaagtctggctcctcagcctccctggccatcagtggactccggtccgaggatgaggctgattattactgtgcaacatgggatgacagcctgagtggttttgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:64]		
scFv	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNVGGNYVFWYQQVPGATPKLLIYRSNQRPSGVPDRFAGSKSGSSASLAISGLRSEDEADYYCATWDDSLSGFVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGKAYDQWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:115]		

[0791] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:116的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-158 scFv(也称为“ET150-8 scFv”)。

[0792] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表17的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸

的V_H，如表17 所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的V_L，如表17所示。在某些实施方式中，抗 -GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的V_L，如表17所示。在 某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:220所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:221所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:222所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 17所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:223所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:224所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:225所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3，如表17所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有 SEQ ID NO:220所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:221所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，包含具有SEQ ID NO:222所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:223所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:224所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:225所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3，如表17所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:220所示序列的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:221所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有SEQ ID NO:222所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:223所示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:224所示 序列的氨基酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:225所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0793] 表17

[0794]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFRSHS [SEQ ID NO: 220]	ISSDSTYT [SEQ ID NO: 221]	ARSGGQWKYYDY [SEQ ID NO: 222]
V_L	SLRSYY [SEQ ID NO: 223]	GKN [SEQ ID NO: 224]	NSRDSSGNPPVV [SEQ ID NO: 225]
全长 V_H	QVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSDSTYTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGGQWKYYDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:65]		
DNA	Caggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtccaccctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagaagccatagcatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcatccattagtagtgatagtacttacacatactacgcagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctggtggtcagtggaaatactacgattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:67]		
全长 V_L	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNPPVVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:66]		
DNA	Tcttctgagctgactcaggaccctgctgtgtctgtggccttgggacagacagtcaggatcacatgccaaggagacagcctcagaagctattatgcaagctggtaccagcagaagccaggacaggcccctgtacttgtcatctatggtaaaaacaaccggccctcagggatcccagaccgattctctggctccagctcaggaaacacagcttccttgaccatcactggggctcaggcggaagatgaggctgactattactgtaactcccgggacagcagtggtaacccccctgtggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:68]		
scFv	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNPPVVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSDSTYTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGGQWKYYDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:116]		

[0795] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:117的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-168 scFv(也称为“ET150-18 scFv”)。

[0796] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表18的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸的V_H,如表18 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:70所示序列的氨基酸的V_L,如表18所示。在某些实施方式中,抗 -GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ

ID NO:69所示序列的氨基酸的V_H，和包含具有SEQ ID NO:70所示序列的氨基酸的V_L，如表18所示。在 某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:226所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:227所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:228所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 18所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:229所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:230所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:231所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3，如表18所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有 SEQ ID NO:226所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:227所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，包含具有SEQ ID NO:228所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:229所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:230所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:231所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3，如表18所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:226所示序列的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:227所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有SEQ ID NO:228所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:229所示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:230所示 序列的氨基酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:231所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0797] 表18

[0798]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFSNYA [SEQ ID NO: 226]	INGRGSST [SEQ ID NO: 227]	ARYISRGLGDS [SEQ ID NO: 228]
V_L	NSNIERNY[SEQ ID NO: 229]	DND [SEQ ID NO: 230]	GTWDSSLRGWV [SEQ ID NO: 231]
全长 V_H	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGKGL EWVSTINGRGSSTIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT ATYYCARYISRGLGDSWGQGTLVTV [SEQ ID NO:69]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagtccgggggaggcttgatacagcctgggggtccctgagactctcctgtgca gcctctggattcacctttagcaactatgccatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagt gggtctcaactattaatggtcgtggtagtagtacaatctacgcagactccgtgaagggccggttcaccatct ccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacagccacgt attactgtgcgcgctacatctctcgtggtctgggtgattcttggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:71]		
全长 V_L	QSVVTQPPSMSAAPGQQVTISCSGGNSNIERNYVSWYLQLPGTAP KLVIFDNDRRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLRGWVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:70]		
DNA	Cagtctgtcgtgacgcagccgccctcaatgtctgcggccccaggacagcaagtcaccatctcctgctctg gaggcaactccaacattgagagaaattatgtatcctggtacctccagctccctggaacagccccaaactc gtcatttttgacaatgataggcgaccctcagggattcctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcag ccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgaggccgattattactgcggaacatgggatagca gcctgagaggttgggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:72]		
scFv	QSVVTQPPSMSAAPGQQVTISCSGGNSNIERNYVSWYLQLPGTAP KLVIFDNDRRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLRGWVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEV QLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGKGLE WVSTINGRGSSTIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA TYYCARYISRGLGDSWGQGTLVTV [SEQ ID NO:117]		

[0799] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:118的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-164 scFv(也称为“ET150-14 scFv”)。

[0800] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:73所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:74所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表19的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:73所示序列的氨基酸

的V_H,如表19 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:74所示序列的氨基酸的V_L,如表19所示。在某些实施方式中,抗 -GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:73所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:74所示序列的氨基酸的V_L,如表19所示。在 某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:232所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:233所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有 SEQ ID NO:234所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表 19所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:235所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:236所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含 具有SEQ ID NO:237所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3, 如表19所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有 SEQ ID NO:232所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含 具有SEQ ID NO:233所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2, 包含具有SEQ ID NO:234所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:235所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:236所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:237所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3,如表19所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:232所示序列的氨基酸的V_H CDR1, 包含具有SEQ ID NO:233所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有 SEQ ID NO:234所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:235所示序列的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:236所示 序列的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:237所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0801] 表19

[0802]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTSYY [SEQ ID NO: 232]	INPSGGST [SEQ ID NO: 233	ARAGMGMDT [SEQ ID NO: 234]
V_L	SSDVGGYNY [SEQ ID NO: 235]	EVS [SEQ ID NO: 236]	SSYAGSNTLV [SEQ ID NO: 237]
全长 V_H	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQ GLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARAGMGMDTWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:73]		
DNA	Cagatgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaag gcatctggatacaccttcaccagctactatatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtg gatgggaataatcaaccctagtggtggtagcacaagctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatg accagggacacgtccacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgt gtattactgtgcgcgcgctggtatgggtatggatacttggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:75]		
全长 V_L	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCS SYAGSNTLVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:74]		
DNA	Cagtctgccctgactcagcctccctccgcgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactgg aaccagcagtgacgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacagcacccaggcaaagcccccaaac tcatgatttatgaggtcagtaagcggccctcaggggtccctgatcgcttctctggctccaagtctggcaaca cggcctccctgaccgtctctgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgcagctcatatgcaggc agcaacaccttggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:76]		
scFv	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCS SYAGSNTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLE WMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCARAGMGMDTWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:118]		

[0803] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含SEQ ID NO:119的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-165 scFv(也称为“ET150-15 scFv”)。

[0804] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:77所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:78所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表20的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:77所示序列的氨基酸

的V_H,如表20 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:78所示序列的氨基酸的V_L,如表20所示。在某些实施方式中,抗 -GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:77所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:78所示序列的氨基酸的V_L,如表20所示。在 某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:238所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:239所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有 SEQ ID NO:240所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表 20所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:241所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:242所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含 具有SEQ ID NO:243所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3, 如表20所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有 SEQ ID NO:238所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含 具有SEQ ID NO:239所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2, 包含具有SEQ ID NO:240所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:241所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:242所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:243所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3,如表20所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:238所示序列的氨基酸的V_H CDR1, 包含具有SEQ ID NO:239所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有 SEQ ID NO:240所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:241所示序列的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:242所示 序列的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:243所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0805] 表20

[0806]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTAYS [SEQ ID NO: 238]	INPSSGGA [SEQ ID NO: 239]	ARNVGGQADD [SEQ ID NO: 240]
V_L	SSDIGGYNY [SEQ ID NO: 241]	EVN [SEQ ID NO: 242]	ASFAGRKTLV [SEQ ID NO: 243]
全长 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFTAYSLHWVRQAPGQG LEWMGWINPSSGGAVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSD DTAVYYCARNVGGQADDWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:77]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcagg gcttctggatacaccttcaccgcctactctttacactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtgg atgggatggatcaaccctagcagtggtggcgcagtttatgcacagaaatttcagggtagggtcaccatgacc agggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagtggcctgagatctgacgacacggccgtgtatta ctgtgcgcgcaacgttggtggtcaggctgatgactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:79]		
全长 V_L	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPGKAP KLMIYEVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCAS FAGRKTLVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:78]		
DNA	Caatctgccctgactcagcctccctccgcgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactgga accagcagtgacattggtggttataactatgtctcctggtaccaacagcacccaggcaaagcccccaaactc atgatttatgaggtcaataagcggccctcaggggtccctgatcgcttctcgggctccaagtctggcaacacg gcctccctgaccgtctctgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgcgcctcatttgcgggcagg aagacattggtcttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:80]		
scFv	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPGKAP KLMIYEVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCAS FAGRKTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQL VQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFTAYSLHWVRQAPGQGLEWM GWINPSSGGAVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDDTAV YYCARNVGGQADDWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:119]		

[0807] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含SEQ ID NO:120的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-167 scFv(也称为“ET150-17 scFv”)。

[0808] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:81所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:82所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表21的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:81所示序列的氨基酸的V_H,如表21 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:82所示

序列的氨基酸的V_L，如表21所示。在某些实施方式中，抗 -GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:81所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:82所示序列的氨基酸的V_L，如表21所示。在 某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:244所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:245所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:246所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 21所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:247所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:248所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:249所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3，如表21所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有 SEQ ID NO:244所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:245所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，包含具有SEQ ID NO:246所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:247所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:248所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:249所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3，如表21所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:244所示序列的氨基酸的V_H CDR1， 包含具有SEQ ID NO:245所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有 SEQ ID NO:246所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:247所示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:248所示 序列的氨基酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:249所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0809] 表21

[0810]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTAYS [SEQ ID NO: 244]	INPSSGGA [SEQ ID NO: 245]	ARNVGGHADD [SEQ ID NO: 246]
V_L	STDIGGYNY [SEQ ID NO: 247]	EVN [SEQ ID NO: 248]	ASFAGRKTLV [SEQ ID NO: 249]
全长 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFTAYSLHWVRQAPGQGLEWMGWINPSSGGAVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDDTAVYYCARNVGGHADDWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:81]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaaaaagcctggggcctcagtgaaagtctcctgcagggcttctggatacaccttcaccgcctactctttacactgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatggatggatcaaccctagcagtggtggcgcagtttatgcacagaaatttcagggtagggtcaccatgaccagggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagtggcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcaacgttggtggtcacgctgatgactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:83]		
全长 V_L	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSTDIGGYNYVSWYQHHPSKAPKLMIYEVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCASFAGRKTLVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:82]		
DNA	Caatctgccctgactcagcctccctccgcgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactggaaccagcactgacattggtggttataactatgtctcctggtaccaacaccacccaagcaaagcccccaaactcatgatttatgaggtcaataagcggccctcaggggtccctgatcgcttctcgggctccaagtctggcaacacggcctcccctgaccgtctctgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgcgcctcatttgcgggcaggaagacattggtcttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:84]		
scFv	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSTDIGGYNYVSWYQHHPSKAPKLMIYEVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCASFAGRKTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFTAYSLHWVRQAPGQGLEWMGWINPSSGGAVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDDTAVYYCARNVGGHADDWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:120]		

[0811] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-169 scFv(也称为“ET150-19 scFv”)。

[0812] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:85所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:86所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表22的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:85所示序列的氨基酸的V_H,如表22 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:86所示序列的氨基酸的V_L,如表22所示。在某些实施方式中,抗 -GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ

ID NO:85所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:86所示序列的氨基酸的V_L,如表22所示。在 某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:250所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:251所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有 SEQ ID NO:252所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表 22所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:253所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:254所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含 具有SEQ ID NO:255所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3, 如表22所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有 SEQ ID NO:250所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含 具有SEQ ID NO:251所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2, 包含具有SEQ ID NO:252所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:253所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:254所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:255所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3,如表22所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:250所示序列的氨基酸的V_H CDR1, 包含具有SEQ ID NO:251所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有 SEQ ID NO:252所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:253所示序列的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:254所示 序列的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:255所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0813] 表22

[0814]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFNTYG [SEQ ID NO: 250]	ISANNGHT [SEQ ID NO: 251]	ARGGYHHQMQRYY KATSVYSDY [SEQ ID NO: 252]
V_L	SSNIGNNY [SEQ ID NO: 253]	DNN [SEQ ID NO: 254]	GTWDSSLSGVV [SEQ ID NO: 255]
全长 V_H	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGFTFNTYGISWVRQAPGQGLE WMGWISANNGHTKSAQRFQDRVAMATDTSTSTAYMELRSLKFDDT AVYYCARGGYHHQMQRYYKATSVYSDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:85]		
DNA	Caggtccagctggtgcagtctggaggtgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaagg cttctggtttcacctttaacacctatggcatcagttgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatg ggatggatcagcgctaacaatggtcacacaaagtctgcacagaggttccaggacagagtcgccatggccac agacacatccacgagcacggcctacatggagctgaggagcctgaaatttgacgacacggccgtgtattactg tgcgcgcggtggttaccatcatcagatgcagcggtactacaaagctacttctgtttactctgattactggggtca aggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:87]		
全长 V_L	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKL LIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDS SLSGVVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:86]		
DNA	Cagtctgtcgtgacgcagccgcccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatctcctgctctgga agcagctccaacattgggaataattatgtatcctggtaccagcaactcccaggaacagccccaaactcctca tttatgacaataataagcgaccctcagggattcctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtctgccacc ctgggcatcaccggactccagactggggacgaggccgattattactgcggaacatgggatagcagcctgag tggtgtggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:88]		
scFv	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKL LIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDS SLSGVVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQS GGEVKKPGASVKVSCKASGFTFNTYGISWVRQAPGQGLEWMGWIS ANNGHTKSAQRFQDRVAMATDTSTSTAYMELRSLKFDDTAVYYCA RGGYHHQMQRYYKATSVYSDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:121]		

[0815] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:122的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-172 scFv(也称为“ET150-22 scFv”)。

[0816] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表23的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人

IgG。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸的V_H，如表23 所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的V_L，如表23所示。在某些实施方式中，抗 -GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的V_L，如表23所示。在 某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:256所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:257所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:258所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 23所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:259所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:260所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:261所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3， 如表23所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有 SEQ ID NO:256所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:257所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2， 包含具有SEQ ID NO:258所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:259所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:260所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:261所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3，如表23所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:256所示序列的氨基酸的V_H CDR1， 包含具有SEQ ID NO:257所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有 SEQ ID NO:258所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:259所示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:260所示 序列的氨基酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:261所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0817] 表23

[0818]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTSYY [SEQ ID NO: 256]	INPSGGSS [SEQ ID NO: 257]	ARAGMGMDT [SEQ ID NO: 258]
V_L	SSDVGGYNY [SEQ ID NO: 259]	EVS [SEQ ID NO: 260]	SSYAGSNTLV [SEQ ID NO: 261]
全长 V_H	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSSSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAGMGMDTWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:89]		
DNA	Cagatgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggcatctggatacaccttcaccagctactatatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggaataatcaaccctagtggtggtagctcaagctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtccacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcgctggtatgggtatggatacttggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:91]		
全长 V_L	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNTLVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:90]		
DNA	Cagtctgccctgactcagcctccctccgcgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacagcacccaggcaaagcccccaaactcatgatttatgaggtcagtaagcggccctcaggggtccctgatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctcccctgaccgtctctgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgcagctcatatgcaggcagcaacaccttggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:92]		
scFv	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSSSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAGMGMDTWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:122]		

[0819] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:123的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-173 scFv(也称为“ET150-23 scFv”)。

[0820] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表24的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的V_H,如表24 所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的V_L,如表24所示。在某些实施方式中,抗 -GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的V_L,如表24

所示。在 某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:262所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:263所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有 SEQ ID NO:264所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表 24所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:265所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:266所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含 具有SEQ ID NO:267所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3, 如表24所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有 SEQ ID NO:262所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含 具有SEQ ID NO:263所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2, 包含具有SEQ ID NO:264所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:265所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:266所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:267所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3,如表24所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:262所示序列的氨基酸的V_H CDR1, 包含具有SEQ ID NO:263所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有 SEQ ID NO:264所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:265所示序列的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:266所示 序列的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:267所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0821] 表24

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTSYY [SEQ ID NO: 262]	INPSGGST [SEQ ID NO: 263]	ARDVISGFDS [SEQ ID NO: 264]
V_L	SSDVGGYNY [SEQ ID NO: 265]	GVS [SEQ ID NO: 266]	SSYAGVNNLM [SEQ ID NO: 267]
全长 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQG LEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDVISGFDSWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:93]		
DNA	Caggtgcagctggtgcaatctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaagg catctggatacaccttcaccagctactatatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtgga tgggaataatcaaccctagtggtggtagcacaagctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgacc agggacacgtccacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtatta ctgtgcgcgcgacgttatctctggtttcgattcttggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:95]		
全长 V_L	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQSPGKAP RLMIYGVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSS YAGVNNLMFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:94]		
DNA	Cagtctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactgga accagcagtgacgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacaatccccaggcaaagcccccagactc atgatttatggggtcagtaagcggccctctggggtccctgatcgcttctctggctccaagtctggcaacacgg cctccctgaccgtctctgggctccaggctgaagatgaggctgattattactgcagctcatatgcaggcgtcaa caatttaatgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:96]		
scFv	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQSPGKAP RLMIYGVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSS YAGVNNLMFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQL VQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW		

[0822]

	MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARDVISGFDSWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:123]

[0823]

[0824] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:276的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-024 scFv(也称为“ET150-174 scFv”)。

[0825] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:274所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:275所示序列的氨基酸。在某些实 施方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实 施方

式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表25的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:274所示序列的氨基酸的V_H,如表 25所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:275所示序列的氨基酸的V_L,如表25所示。在某些实施方式中, 抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:274所示序列的氨基酸的 V_H和包含具有SEQ ID NO:275所示序列的氨基酸的V_L,如表25所示。 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:268 所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:269所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有 SEQ ID NO:270所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表 8所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:271所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:272所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含 具有SEQ ID NO:273所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3, 如表25所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有 SEQ ID NO:268所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含 具有SEQ ID NO:269所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2, 包含具有SEQ ID NO:270所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:271所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:272所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:273所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3,如表25所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:268所示序列的氨基酸的V_H CDR1, 包含具有SEQ ID NO:269所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有 SEQ ID NO:270所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:271所示序列的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:272所示 序列的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:273所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0826] 表25

[0827]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFGDYG [SEQ ID NO: 268]	INWNGGST [SEQ ID NO: 269]	ARSKQGY [SEQ ID NO: 270]
V_L	SRDAGGYNY [SEQ ID NO: 271]	EVT [SEQ ID NO: 272]	SSYGGSNNFRV [SEQ ID NO: 273]
全长 V_H	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFGDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKQDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:274]		
DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGGTGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGAATGGTGGTAGCACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCTCTAAACAGGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:277]		
全长 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSRDAGGYNYFSWYQQHPGKAPKLLIYEVTKRPSGVPDRFSGSKSGKTASLTVSGLQADDEAVYYCSSYGGSNNFRVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:275]		

DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTT CGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGCCCTGACTCA GCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTC CTGCACTGGAACCAGCAGGGACGCTGGTGGTTATAATTATTTCTC CTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCCTGATTT ATGAGGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTG GCTCCAAGTCTGGCAAGACGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGGCTCC AGGCTGACGATGAGGCTGTATATTACTGCAGCTCATATGGAGGC AGCAACAACTTTCGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT CCTAGGT [SEQ ID NO:278]
scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSALTQPPSASGSPGQSVTISCT GTSRDAGGYNYFSWYQQHPGKAPKLLIYEVTKRPSGVPDRFSGSKS GKTASLTVSGLQADDEAVYYCSSYGGSNNFRVFGGGTKLTVLGSRG GGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGF TFGDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKQDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:276]
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTT CGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGCCCTGACTCA GCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTC CTGCACTGGAACCAGCAGGGACGCTGGTGGTTATAATTATTTCTC CTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCCTGATTT ATGAGGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTG GCTCCAAGTCTGGCAAGACGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGGCTCC AGGCTGACGATGAGGCTGTATATTACTGCAGCTCATATGGAGGC AGCAACAACTTTCGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT CCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTG GTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGCTGGTGGAG TCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGGTGATTATGGCATGAGCTG GGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTA TTAATTGGAATGGTGGTAGCACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAG GGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTA TCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATT ACTGTGCGCGCTCTAAACAGGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTG GTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:279]

[0828]

[0829] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:288的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-026 scFv(也称为“ET150-176 scFv”)。

[0830] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:286所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:287所示序列的氨基酸。在某些实 施方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实 施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表26的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:286所示序列的氨基酸的V_H,如表 26所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:287所

示序列的氨基酸的V_L，如表26所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:286所示序列的氨基酸的 V_H和包含具有SEQ ID NO:287所示序列的氨基酸的V_L，如表26所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:280 所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:281所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:282所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 26所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:283所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:284所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:285所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3， 如表26所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有 SEQ ID NO:280所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:281所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2， 包含具有SEQ ID NO:282所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:283所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:284所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:285所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3，如表26所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:280所示序列的氨基酸的V_H CDR1， 包含具有SEQ ID NO:281所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有 SEQ ID NO:282所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:283所示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:284所示 序列的氨基酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:285所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0831] 表26

[0832]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFSNYA [SEQ ID NO: 280]	ITNSGRST [SEQ ID NO: 281]	ARVTHRRYGSTFDS [SEQ ID NO: 282]
V_L	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 283]	SNN [SEQ ID NO: 284]	AAWDDSVNGYV [SEQ ID NO: 285]
全长 V_H	QLQLQESGGGSVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAITNSGRSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLSLQMSSLRAEDTAVYYCARVTHRRYGSTFDSRGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:286]		
DNA	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGGGAGGCTCGGTACAGCCGGGGGGGTCTCTGAGACTGTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAACTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATCACTAATAGTGGTCGTAGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTCTTTGCAAATGAGCAGCCTGAGAGCCGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGTTACTCATCGTCGTTACGGTTCTACTTTCGATTCTCGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGC [SEQ ID NO:289]		
全长 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELSYELTQPPSASGTPGQRVSISCSGSSSNIGSNTVNWYQQFPGTAPKLLIHSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGPQSEDEADYYCAAWDDSVNGYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:287]		
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCTCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCAGCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGGAGTAATACTGTAAACTGGTACCAACAGTTCCCCGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCCATAGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCCCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCTTGGGATGACAGTGTGAATGGTTATGTCTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGT [SEQ ID NO:290]		
scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELSYELTQPPSASGTPGQRVSISCSGSSSNIGSNTVNWYQQFPGTAPKLLIHSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGPQSEDEADYYCAAWDDSVNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQLQLQESGGGSVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAITNSGRSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLSLQMSSLRAEDTAVYYCARVTHRRYGSTFDSRGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:288]		

[0833]

DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTT CGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCTCCTATGAGCTGACTCA GCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCAGCATCT CTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGGAGTAATACTGTAAACT GGTACCAACAGTTCCCCGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCCATA GTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCT CCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCCCCAGT CTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCTTGGGATGACAGTG TGAATGGTTATGTCTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAG GTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGT GGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGG GGGAGGCTCGGTACAGCCGGGGGGGTCTCTGAGACTGTCCTGTG CAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAACTATGCCATGAGCTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATCACT AATAGTGGTCGTAGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTCTTTGCA AATGAGCAGCCTGAGAGCCGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTG CGCGCGTTACTCATCGTCGTTACGGTTCTACTTTCGATTCTCGGG GTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:291]

[0834] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:300的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-028 scFv(也称为“ET150-178 scFv”)。

[0835] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:298所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:299所示序列的氨基酸。在某些实 施方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实 施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表27的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:298所示序列的氨基酸的V_H,如表 27所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:299所示序列的氨基酸的V_L,如表27所示。在某些实施方式中, 抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:298所示序列的氨基酸的 V_H和包含具有SEQ ID NO:299所示序列的氨基酸的V_L,如表27所示。 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:292 所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:293所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有 SEQ ID NO:294所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表 27所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:295所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:296所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含 具有SEQ ID NO:297所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3, 如表27所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有 SEQ ID NO:292所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含 具有SEQ ID NO:293所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2, 包含具有SEQ ID NO:294所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:295所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:296所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2,以及包含具

有SEQ ID NO:297所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3,如表27所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:292所示序列的氨基酸的V_H CDR1, 包含具有SEQ ID NO:293所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有 SEQ ID NO:294所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:295所示序列的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:296所示 序列的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:297所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0836] 表27

[0837]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GGTFRSYA [SEQ ID NO: 292]	IIPMLDIT [SEQ ID NO: 293]	ARTYSRSPFHMEDF [SEQ ID NO: 294]
V_L	SSNIGGNT [SEQ ID NO: 295]	RNN [SEQ ID NO: 296]	AAWDASRQGV [SEQ ID NO: 297]
全长 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRSYAITWVRQAPGQGLEWMGRIIPMLDITNYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTYSRSPFHMEDFWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:298]		

[0838]

DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTG GGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTC CGCAGCTATGCTATCACCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGAAGGATCATCCCTATGCTTGATATAACAA ACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGA CAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGA TCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCACTTACTCTCG TTCTCCGTTCCATATGGAAGATTTCTGGGGTCAAGGTACTCTGGT GACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:300]
全长 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQPVLTQPPSASGTPGQRVTISCS GSSSNIGGNTVSWYQQVPGTAPRLLIFRNNQRPPGVPDRFSGSKSGT SASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASRQGVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:299]
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTT CGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGCCTGTGCTGACTC AGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATC TCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAATATCGGAGGTAACACTGTCAG CTGGTACCAGCAGGTCCCAGGAACGGCCCCCAGACTCCTCATTT TTAGGAATAATCAACGGCCCCCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCT GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCT CCGGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGACG CCAGTCGACAAGGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT CCTAGGT [SEQ ID NO:301]
scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQPVLTQPPSASGTPGQRVTISCS GSSSNIGGNTVSWYQQVPGTAPRLLIFRNNQRPPGVPDRFSGSKSGT SASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASRQGVFGGGTKLTVLGSRGGG GSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT FRSYAITWVRQAPGQGLEWMGRIIPMLDITNYAQKFQGRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTYSRSPFHMEDFWGQGTLVTV SS [SEQ ID NO:300]
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTT CGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGCCTGTGCTGACTC AGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATC TCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAATATCGGAGGTAACACTGTCAG CTGGTACCAGCAGGTCCCAGGAACGGCCCCCAGACTCCTCATTT TTAGGAATAATCAACGGCCCCCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCT GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCT CCGGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGACG CCAGTCGACAAGGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT CCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTG GTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAG TCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTC CTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCCGCAGCTATGCTATCACCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAG GATCATCCCTATGCTTGATATAACAAACTACGCACAGAAGTTCC AGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCGCGCACTTACTCTCGTTCTCCGTTCCATATGGAAG ATTTCTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:302]

[0839] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:312的氨基酸序列并且

特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段)，将其命名 为ET150-029 scFv(也称为“ET150-179 scFv”)。

[0840] 在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区，任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽，该重链可变区包含具有SEQ ID NO:310所示序列的氨基酸，该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:311所示序列的氨基酸。在某些实 施方式中，接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实 施方式中，抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表28的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:310所示序列的氨基酸的V_H，如表 28所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:311所示序列的氨基酸的V_L，如表28所示。在某些实施方式中， 抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:310所示序列的氨基酸的 V_H和包含具有SEQ ID NO:311所示序列的氨基酸的V_L，如表28所示。 在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:303 所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:304所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:305所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 28所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:306所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:307所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:308所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3， 如表28所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有 SEQ ID NO:303所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:304所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2， 包含具有SEQ ID NO:305所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:306所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:307所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:308所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3，如表28所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:303所示序列的氨基酸的V_H CDR1， 包含具有SEQ ID NO:304所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有 SEQ ID NO:305所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:306所示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:307所示 序列的氨基酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:308所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0841] 表28

[0842]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFSSYA[SEQ ID NO: 303]	ISGSGGST [SEQ ID NO: 304]	ARKYQDV [SEQ ID NO: 305]
V_L	SSNIGSNT[SEQ ID NO: 306]	RNN [SEQ ID NO: 307]	AAWDDSLSGRV [SEQ ID NO: 308]
全长 V_H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARKYQDVWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:310]		
DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTA GCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACAT ACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGAC AATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCAAATACCAGGAT GTTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:313]		
全长 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCS GSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGT SASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGRVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:311]		
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTT CGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGCTGACGC AGCCGCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATC TCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATACTGTAAA CTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCT ATAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCT GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCT CCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATG ACAGCCTGAGTGGTAGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGAC CGTCCTAGGT [SEQ ID NO:314]		

[0843]

scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCS GSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGT SASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGRVFGGGTKLTVLGSRGG GGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARKYQDVWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:312]
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTT CGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGCTGACGC AGCCGCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATC TCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATACTGTAAA CTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCT ATAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCT GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCT CCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATG ACAGCCTGAGTGGTAGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGAC CGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCT CTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGCTGGTG GAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAG CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA GCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGT GAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACG CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGCGCAAATACCAGGATGTTTGGGGTCAAGGT ACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:315]

[0844] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:324的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-030 scFv(也称为“ET150-180 scFv”)。

[0845] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:322所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:323所示序列的氨基酸。在某些实 施方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实 施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表29的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:322所示序列的氨基酸的V_H,如表 29所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:323所示序列的氨基酸的V_L,如表29所示。在某些实施方式中, 抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:322所示序列的氨基酸的 V_H和包含具有SEQ ID NO:323所示序列的氨基酸的V_L,如表29所示。 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:316 所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:317所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有 SEQ ID NO:318所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表 29所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:319所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:320所示序列或其保守性

修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含 具有SEQ ID NO:321所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3，如表29所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有 SEQ ID NO:316所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含 具有SEQ ID NO:317所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，包含具有SEQ ID NO:318所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:319所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:320所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:321所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3,如表29所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:316所示序列的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:317所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有 SEQ ID NO:318所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:319所示序列的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:320所示 序列的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:321所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0846] 表29

[0847]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GFSFSGTA [SEQ ID NO: 316]	ISSTGRST [SEQ ID NO: 317]	ARPVSSMTLSIQSDG [SEQ ID NO: 318]
V_L	SSNIGAGYD [SEQ ID NO: 319]	GNS [SEQ ID NO: 320]	QSYDSSLRGYV [SEQ ID NO: 321]
全长 V_H	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSGTAMHWVRQAPGKGLEWVSTISSTGRSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARPVSSMTLSIQSDGWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:322]		
DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAGCTTTAGTGGCACTGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCTCGACTATTAGTAGTACTGGGCGTAGCACATACTACAGAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGGCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCCCGGTTTCTTCTATGACTCTGTCTATCCAGTCTGATGGTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:325]		
全长 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGRAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLRGYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:323]		
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTTATGATGTACACTGGTACCAGCAGCTTCCAGGAAGAGCCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGAGAGGTTATGTCTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGT [SEQ ID NO:326]		
scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGRAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLRGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSGTAMHWVRQAPGKGLEWVSTISSTGRSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARPVSSMTLSIQSDGWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:324]		

[0848]

DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTT CGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGTTGACGC AGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATC TCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTTATGATGT ACACTGGTACCAGCAGCTTCCAGGAAGAGCCCCCAAACTCCTCA TCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCT CTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGC TCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTATGACA GCAGCCTGAGAGGTTATGTCTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACC GTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTC TGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAGGTGCAGCTGGTGC AGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAGCTTTAGTGGCACTGCCATGCAC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCTCGAC TATTAGTAGTACTGGGCGTAGCACATACTACAGAGACTCCGTGA AGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGGCGAGGACACGGCCGTATA TTACTGTGCGCGCCCGGTTTCTTCTATGACTCTGTCTATCCAGTCT GATGGTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:327]

[0849] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:336的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-031 scFv(也称为“ET150-181 scFv”)。

[0850] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:334所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:335所示序列的氨基酸。在某些实 施方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实 施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表30的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:334所示序列的氨基酸的V_H,如表 30所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:335所示序列的氨基酸的V_L,如表30所示。在某些实施方式中, 抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:334所示序列的氨基酸的 V_H和包含具有SEQ ID NO:335所示序列的氨基酸的V_L,如表30所示。 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:328 所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含具有SEQ ID NO:329所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2,以及包含具有 SEQ ID NO:330所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,如表 30所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:331所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:332所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2,以及包含 具有SEQ ID NO:333所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3, 如表30所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有 SEQ ID NO:328所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1,包含 具有SEQ ID NO:329所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2, 包含具有SEQ ID NO:330所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:331所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L

CDR1,包含具有SEQ ID NO:332所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:333所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3,如表30所示。在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv包含:包含具有SEQ ID NO:328所示序列的氨基酸的V_H CDR1, 包含具有SEQ ID NO:329所示序列的氨基酸的V_H CDR2,包含具有 SEQ ID NO:330所示序列的氨基酸的V_H CDR3,包含具有SEQ ID NO:331所示序列的氨基酸的V_L CDR1,包含具有SEQ ID NO:332所示 序列的氨基酸的V_L CDR2,以及包含具有SEQ ID NO:333所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0851] 表30

[0852]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTSYY [SEQ ID NO: 328]	INPSGGST [SEQ ID NO: 329]	ARGQKYHSQYSRGG TGGGMTQDM [SEQ ID NO: 330]
V_L	SSNIGNNY [SEQ ID NO: 331]	DNN [SEQ ID NO: 332]	GTWDSSLRNWV [SEQ ID NO: 333]
全长 V_H	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGQKYHSQYSRGGTGGGMTQDMWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:334]		

[0853]

DNA	CAGATGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCAC CAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCT TGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTA CGCACAAAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGT CCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGGTCAGAAATACCATTCTC AGTACTCTCGTGGTGGTACTGGTGGTGGTATGACTCAGGATATGT GGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:337]
全长 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVVTQPPSVSAAPGQRVTISCS GGSSNIGNNYVSWFQQLPRTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTS AALDITVLQTGDEADYYCGTWDSSLRNWVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:335]
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTC GCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTCGTGACGCAG CCGCCCTCTGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAGGGTCACCATCTCC TGCTCTGGAGGTAGTTCCAACATTGGGAATAATTATGTTTCCTGGT TCCAACAACTCCCACGAACAGCCCCCAAACTCCTCATTTATGACA ATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCA AGTCTGGCACGTCAGCCGCCCTGGACATCACCGTTCTCCAGACTG GGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACTTGGGATAGCAGCCTGA GAAATTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT [SEQ ID NO:338]
scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVVTQPPSVSAAPGQRVTISCS GGSSNIGNNYVSWFQQLPRTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTS AALDITVLQTGDEADYYCGTWDSSLRNWVFGGGTKLTVLGSRGGG GSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGQKYHSQYSRGGTGGGMTQDMW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:336]
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTC GCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTCGTGACGCAG CCGCCCTCTGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAGGGTCACCATCTCC TGCTCTGGAGGTAGTTCCAACATTGGGAATAATTATGTTTCCTGGT TCCAACAACTCCCACGAACAGCCCCCAAACTCCTCATTTATGACA ATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCA AGTCTGGCACGTCAGCCGCCCTGGACATCACCGTTCTCCAGACTG GGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACTTGGGATAGCAGCCTGA GAAATTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTT CTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTG GATCCCTCGAGATGGCCCAGATGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCAT CTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTG GTGGTAGCACAAGCTACGCACAAAAGTTCCAGGGCAGAGTCACC ATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGG TCAGAAATACCATTCTCAGTACTCTCGTGGTGGTACTGGTGGTGGT ATGACTCAGGATATGTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCC TCA [SEQ ID NO:339]

[0854] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:348的氨基酸序列并且

特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段)，将其命名 为ET150-032 scFv(也称为“ET150-182 scFv”)。

[0855] 在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区，任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽，该重链可变区包含具有SEQ ID NO:346所示序列的氨基酸，该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:347所示序列的氨基酸。在某些实 施方式中，接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实 施方式中，抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表31的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:346所示序列的氨基酸的V_H，如表 31所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:347所示序列的氨基酸的V_L，如表31所示。在某些实施方式中， 抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:346所示序列的氨基酸的 V_H和包含具有SEQ ID NO:347所示序列的氨基酸的V_L，如表31所示。 在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:340 所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:341所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:342所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 31所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:343所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:344所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:345所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3， 如表31所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有 SEQ ID NO:340所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:341所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2， 包含具有SEQ ID NO:342所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:343所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:344所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:345所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3，如表31所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:340所示序列的氨基酸的V_H CDR1， 包含具有SEQ ID NO:341所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有 SEQ ID NO:342所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:343所示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:344所示 序列的氨基酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:345所示序列的 氨基酸的V_L CDR3。

[0856] 表31

[0857]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFSRYY [SEQ ID NO: 340]	MNPNSGNT [SEQ ID NO: 341]	ARGRYHVIDY [SEQ ID NO: 342]
V_L	SSDVGGYNH [SEQ ID NO: 343]	EVT [SEQ ID NO: 344]	SSYAGSAHWV [SEQ ID NO: 345]
全长 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSRYYIHWVRQAPGQG LEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRS EDTAVYYCARGRYHVIDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:346]		
DNA	GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTG GGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTC AGCAGGTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATGGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTAACAC AGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGG AACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGGTCGTTAC CATGTTATCGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTC CTCA [SEQ ID NO:349]		
全长 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVLTQPPSASGSPGQSLTISC TGTSSDVGGYNHVSWYQQYPGKAPKLMIYEVTKRPSGVPDRFSG SKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSAHWVFGGGTKLTVL G [SEQ ID NO:347]		

DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTT TCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGTTGACT CAGCCACCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCACTCACCAT CTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACCATG TCTCCTGGTACCAACAGTACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCAT GATTTATGAGGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCT TCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCGTCTCT GGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCAT ATGCAGGCAGCGCCCATTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCT GACCGTCCTAGGT [SEQ ID NO:350]
scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVLTQPPSASGSPGQSLTISC TGTSSDVGGYNHVSWYQQYPGKAPKLMIYEVTKRPSGVPDRFSG SKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSAHWVFGGGTKLTVL GSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFSRYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQ GRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRYHVIDYWGQ GTLVTVSS [SEQ ID NO:348]

[0858]

DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTT TCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGTTGACT CAGCCACCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCACTCACCAT CTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACCATG TCTCCTGGTACCAACAGTACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCAT GATTTATGAGGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCT TCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCGTCTCT GGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCAT ATGCAGGCAGCGCCCATTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCT GACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGC GGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTCCAGC TGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCAGCAGGTACT ATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGCA CAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTCCA TAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGA CACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGGTCGTTACCATGTTATCG ATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:351]

[0859] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白是具有如下抗原结 合区域的抗-GPRC5D scFv或其抗原结合片段,该抗原结合区域包含 SEQ ID NO:360的氨基酸序列并且特异性地结合GPRC5D多肽(例如 具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的GPRC5D多肽或其片段),将其命名 为ET150-033 scFv(也称为“ET150-183 scFv”)。

[0860] 在某些实施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体包含重链可变区和轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:358所示序列的氨基酸, 该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:359所示序列的氨基酸。在某些实 施方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实 施方式中,抗-GPRC5D scFv抗体是具有选自表32的V_H和V_L区或CDR 的scFv-Fc融合蛋白或全长人

IgG。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:358所示序列的氨基酸的V_H，如表 32所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:359所示序列的氨基酸的V_L，如表32所示。在某些实施方式中， 抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:358所示序列的氨基酸的 V_H和包含具有SEQ ID NO:359所示序列的氨基酸的V_L，如表32所示。 在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:352 所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含具有SEQ ID NO:353所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2，以及包含具有 SEQ ID NO:354所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，如表 32所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:355所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:356所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2，以及包含 具有SEQ ID NO:357所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3， 如表32所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有 SEQ ID NO:352所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1，包含 具有SEQ ID NO:353所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2， 包含具有SEQ ID NO:354所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:355所示序列或其保守性修饰的氨基酸的 V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:356所示序列或其保守性修饰的氨基 酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:357所示序列或其保守性修 饰的氨基酸的V_L CDR3，如表32所示。在某些实施方式中，抗-GPRC5D scFv包含：包含具有SEQ ID NO:352所示序列的氨基酸的V_H CDR1， 包含具有SEQ ID NO:353所示序列的氨基酸的V_H CDR2，包含具有 SEQ ID NO:354所示序列的氨基酸的V_H CDR3，包含具有SEQ ID NO:355所示序列的氨基酸的V_L CDR1，包含具有SEQ ID NO:356所示 序列的氨基酸的V_L CDR2，以及包含具有SEQ ID NO:357所示序列的 氨基酸的 V_L CDR3。

[0861] 表32

[0862]

抗原	具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的GPRC5D多肽		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFNTYY [SEQ ID NO: 352]	INPNNGGT [SEQ ID NO: 353]	ARSYDY [SEQ ID NO: 354]
V_L	SSNIGSNY [SEQ ID NO: 355]	RNN [SEQ ID NO: 356]	AAWDDSLSGRV [SEQ ID NO: 357]
全长 V_H	QLQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFNTYYLHWVRQAPGQG LEWMGRINPNNGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSINTAYMELSRLRSD DTAVYYCARSYDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:358]		
DNA	CAGCTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTG GGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTC AACACCTACTATCTGCACTGGGTACGACAGGCCCCTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGACGGATCAACCCTAACAATGGTGGCACA AACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGG ACACGTCCATCAACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAG ATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCTCTTACGATT ACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:361]		
全长 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQAVLTQPPSASGTPGQRVTISC SGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGRVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:359]		
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTT CGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGGCTGTGCTGACTC AGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATC TCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTATGTATA CTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCT ATAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCT GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCT CCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATG ACAGCCTGAGTGGTCGGGTCTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACC GTCCTAGGT [SEQ ID NO:362]		
scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQAVLTQPPSASGTPGQRVTISC SGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGRVFGTGTKVTVLGSRG GGGSGGGGSGGGGSLEMAQLQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG YTFNTYYLHWVRQAPGQGLEWMGRINPNNGGTNYAQKFQGRVT MTRDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSYDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:360]		

[0863]

DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTT CGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGGCTGTGCTGACTC AGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATC TCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTATGTATA CTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCT ATAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCT GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCT CCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATG ACAGCCTGAGTGGTCGGGTCTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACC GTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTC TGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAGCTGCAGCTGGTGC AATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCAACACCTACTATCTGCAC TGGGTACGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAC GGATCAACCCTAACAATGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTT CAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAACACAG CCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGT GTATTACTGTGCGCGCTCTTACGATTACTGGGGTCAAGGTACTCT GGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:363]

[0864] 本发明公开的主题还提供如下的抗-GPRC5D scFv抗体,其包含重 链可变区、轻链可变区、在重链可变区与轻链可变区之间的接头肽，以及His-标签和HA-标签。在某些实施方式中,His-标签和HA-标签的 氨基酸序列包含以下提供的SEQ ID NO:379的氨基酸序列：

[0865] TSGQAGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 379]

[0866] 编码SEQ ID NO:379的核苷酸序列是SEQ ID NO:380,其在以下 提供：

[0867] ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 380]

[0868] 2.单克隆抗体

[0869] 本发明公开的主题提供特异性地结合GPRC5D(例如人GPRC5D) 并且如实施例2所述分离和结构表征的人抗体(例如人单克隆抗体)。人抗-GPRC5D抗体ET150-153、ET150-166、ET150-170、ET150-171、 ET150-175、ET150-154、ET150-156、ET150-157、ET150-159、ET150-160、 ET150-161、ET150-162、ET150-163、ET150-151、ET150-152、ET150-155、ET150-158、ET150-168、ET150-165、ET150-167、ET150-169、ET150-172、 ET150-173、ET150-024、ET150-026、ET150-028、ET150-029、ET150-030、 ET150-031、ET150-032和ET150-033的V_H氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、65、69、73、77、81、85、89、93、274、286、298、310、322、 334、346和358。ET150-153、ET150-166、ET150-170、ET150-171、 ET150-175、ET150-154、ET150-156、ET150-157、ET150-159、ET150-160、 ET150-161、ET150-162、ET150-163、ET150-151、ET150-152、ET150-155、ET150-158、ET150-168、ET150-165、ET150-167、ET150-169、ET150-172、 ET150-173、ET150-024、ET150-026、ET150-028、ET150-029、ET150-030、 ET150-031、ET150-032和ET150-033的V_L氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、 62、66、70、74、78、82、86、90、94、275、287、299、311、323、 335、347和359。

[0870] 鉴于ET150-153、ET150-166、ET150-170、ET150-171、ET150-175、 ET150-154、

ET150-156、ET150-157、ET150-159、ET150-160、ET150-161、 ET150-162、ET150-163、ET150-151、ET150-152、ET150-155、ET150-158、 ET150-168、ET150-165、ET150-167、ET150-169、ET150-172、ET150-173、 ET150-024、ET150-026、ET150-028、ET150-029、ET150-030、ET150-031、 ET150-032和ET150-033抗体中的每一个能够结合GPRC5D，可将V_H和V_L序列“混合并匹配”以产生其他抗-GPRC5D结合分子。这类“混 合并匹配”的抗体的GPRC5D结合可使用领域内已知的结合试验进行 测试，该试验包括，例如ELISA、蛋白质印迹、RIA、Biacore分析。优选地，当将V_H和V_L链混合并匹配时，来自特定V_H/V_L配对的V_H序列被结构相似的V_H序列取代。同样地，来自特定V_H/V_L配对的V_L序列被结构相似的V_L序列取代。

[0871] 在某些实施方式中，本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原 结合部分，该分离的抗体或其抗原结合部分包含：(i)包含选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、 61、65、69、73、77、81、85、89、93、274、286、298、310、322、 334、346和358的氨基酸序列的重链可变区；和(ii)包含选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、 62、66、70、74、78、82、86、90、94、275、287、299、311、323、 335、347和359的氨基酸序列的轻链可变区；其中该抗体特异性地结 合GPRC5D，例如人GPRC5D。

[0872] 优选的重链和轻链组合包括：

[0873] (i)包含具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的重链可变区，以 及包含具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的轻链可变区；或者

[0874] (ii)包含具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的重链可变区，以 及包含具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0875] (iii)包含具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重链可变区， 以及包含具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0876] (iv)包含具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的重链可变区， 以及包含具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0877] (v)包含具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的重链可变区， 以及包含具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0878] (vi)包含具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区， 以及包含具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0879] (vii)包含具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的重链可变区， 以及包含具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0880] (viii)包含具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的重链可变区， 以及包含具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0881] (ix)包含具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的重链可变区， 以及包含具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0882] (x)包含具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的重链可变区， 以及包含具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0883] (xi)包含具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的重链可变区， 以及包含具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0884] (xii)包含具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的重链可变区， 以及包含具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0885] (xiii)包含具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0886] (xiv)包含具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0887] (xv)包含具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0888] (xvi)包含具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0889] (xvii)包含具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0890] (xviii)包含具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:70所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0891] (xix)包含具有SEQ ID NO:73所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:74所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0892] (xx)包含具有SEQ ID NO:77所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:78所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0893] (xxi)包含具有SEQ ID NO:81所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:82所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0894] (xxii)包含具有SEQ ID NO:85所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:86所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0895] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0896] (x)包含具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0897] (xvi)包含具有SEQ ID NO:274所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:275所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0898] (xvii)包含具有SEQ ID NO:286所示序列的氨基酸的重链可变 区,以及包含具有SEQ ID NO:287所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0899] (xviii)包含具有SEQ ID NO:298所示序列的氨基酸的重链可变 区,以及包含具有SEQ ID NO:299所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0900] (xix)包含具有SEQ ID NO:310所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:311所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0901] (xx)包含具有SEQ ID NO:322所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:323所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0902] (xxi)包含具有SEQ ID NO:334所示序列的氨基酸的重链可变区，以及包含具有SEQ ID NO:335所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0903] (xxii)包含具有SEQ ID NO:346所示序列的氨基酸的重链可变 区,以及包含具有SEQ ID NO:347所示序列的氨基酸的轻链可变区；或者

[0904] (xxiii)包含具有SEQ ID NO:358所示序列的氨基酸的重链可变 区,以及包含具

有SEQ ID NO:359所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0905] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供抗体,其包含 ET150-153、ET150-166、ET150-170、ET150-171、ET150-175、ET150-154、 ET150-156、ET150-157、ET150-159、ET150-160、ET150-161、ET150-162、 ET150-163、ET150-151、ET150-152、ET150-155、ET150-158、ET150-168、 ET150-165、ET150-167、ET150-169、ET150-172、ET150-173、ET150-024、ET150-026、ET150-028、ET150-029、ET150-030、ET150-031、ET150-032 和ET150-033抗体的重链和轻链CDR1、CDR2和CDR3。ET150-153、 ET150-166、ET150-170、ET150-171、ET150-175、ET150-154、ET150-156、 ET150-157、ET150-159、ET150-160、ET150-161、ET150-162、ET150-163、 ET150-151、ET150-152、ET150-155、ET150-158、ET150-168、ET150-165、 ET150-167、ET150-169、ET150-172、ET150-173、ET150-024、ET150-026、 ET150-028、ET150-029、ET150-030、ET150-031、ET150-032和 ET150-033的V_H CDR1的氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:124、130、 136、142、148、154、160、166、172、178、184、190、196、202、 208、214、220、226、232、238、244、250、256、262、268、280、 292、303、316、328、340和352。ET150-153、ET150-166、ET150-170、 ET150-171、ET150-175、ET150-154、ET150-156、ET150-157、ET150-159、ET150-160、ET150-161、ET150-162、ET150-163、ET150-151、ET150-152、 ET150-155、ET150-158、ET150-168、ET150-165、ET150-167、ET150-169、 ET150-172、ET150-173、ET150-024、ET150-026、ET150-028、ET150-029、 ET150-030、ET150-031、ET150-032和ET150-033抗体的V_H CDR2的 氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:125、131、137、143、149、155、161、 167、173、179、185、191、197、203、209、215、221、227、233、 239、245、251、257、263、269、281、293、304、317、329、341和 353。ET150-153、ET150-166、ET150-170、ET150-171、ET150-175、 ET150-154、ET150-156、ET150-157、ET150-159、ET150-160、ET150-161、 ET150-162、ET150-163、ET150-151、ET150-152、ET150-155、ET150-158、ET150-168、ET150-165、ET150-167、ET150-169、ET150-172、ET150-173、 ET150-024、ET150-026、ET150-028、ET150-029、ET150-030、ET150-031、 ET150-032、ET150-033和ET150-033的V_H CDR3的氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、 198、204、210、216、222、228、234、240、246、252、258、264、 270、282、294、305、318、330、342和354。

[0906] 1ET150-153、ET150-166、ET150-170、ET150-171、ET150-175、 ET150-154、ET150-156、ET150-157、ET150-159、ET150-160、ET150-161、 ET150-162、ET150-163、ET150-151、ET150-152、ET150-155、ET150-158、 ET150-168、ET150-165、ET150-167、ET150-169、ET150-172、ET150-173、 ET150-024、ET150-026、ET150-028、ET150-029、ET150-030、ET150-031、ET150-032和ET150-033的V_L CDR1的氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:127、133、139、145、151、157、163、169、175、181、187、193、 199、205、211、217、223、229、235、241、247、253、259、265、 271、283、295、306、319、331、343和355。ET150-153、ET150-166、 ET150-170、ET150-171、ET150-175、ET150-154、ET150-156、ET150-157、 ET150-159、ET150-160、ET150-161、ET150-162、ET150-163、ET150-151、 ET150-152、ET150-155、ET150-158、ET150-168、ET150-165、ET150-167、 ET150-169、ET150-172、ET150-173、ET150-024、ET150-026、ET150-028、ET150-029、ET150-030、ET150-031、ET150-032和ET150-033的V_L CDR2的氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:128、134、140、146、152、 158、164、170、176、182、188、194、200、206、212、218、224、 230、236、242、248、254、260、266、272、284、296、307、320、 332、344和356。ET150-153、

ET150-166、ET150-170、ET150-171、 ET150-175、ET150-154、ET150-156、ET150-157、ET150-159、ET150-160、 ET150-161、ET150-162、ET150-163、ET150-151、ET150-152、ET150-155、ET150-158、ET150-168、ET150-165、ET150-167、ET150-169、ET150-172、 ET150-173、ET150-024、ET150-026、ET150-028、ET150-029、ET150-030、 ET150-031、ET150-032和ET150-033的V_L CDR3的氨基酸序列分别示 于SEQ ID NO:129、135、141、147、153、159、165、171、177、183、 189、195、201、207、213、219、225、231、237、243、249、255、261、267、273、285、297、308、321、333、345和357。CDR区使用 Kabat系统(Kabat,E.A.,等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH Publication No.91-3242)进行划分。

[0907] 鉴于这些抗体中的每一种能够结合GPRC5D以及抗原结合特异性 主要是由CDR1、CDR2和CDR3区提供,可将V_H CDR1、V_H CDR2 和V_H CDR3序列与V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3序列“混合并匹 配”(即,尽管各个抗体必须含有V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3以 及V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,但可以将来自不同抗体的CDR 混合并匹配)以产生其他抗-GPRC5D结合分子。这些“混合并匹配” 的抗体的GPRC5D结合可使用如上所述的结合试验进行测试。当混合并匹配V_H CDR序列时,来自特定V_H序列的CDR1、CDR2和/或CDR3 序列被结构相似的CDR序列取代。同样地,当混合并匹配V_L CDR序 列时,来自特定V_L序列的CDR1、CDR2和/或CDR3序列优选被结构 相似的CDR序列取代。对于普通技术人员显而易见的是,可通过将一 个或多个V_H和/或V_L CDR区序列用来自本文所公开的抗体 ET150-153、ET150-166、ET150-170、ET150-171、ET150-175、ET150-154、 ET150-156、ET150-157、ET150-159、ET150-160、ET150-161、ET150-162、 ET150-163、ET150-151、ET150-152、ET150-155、ET150-158、ET150-168、ET150-165、ET150-167、ET150-169、ET150-172、ET150-173、ET150-024、 ET150-026、ET150-028、ET150-029、ET150-030、ET150-031、ET150-032 和ET150-033的CDR序列的结构相似序列取代,产生新的V_H和V_L序列。

[0908] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原 结合部分,该分离的抗体或其抗原结合部分包含:(ix)包含选自SEQ ID NO:124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184、 190、196、202、208、214、220、226、232、238、244、250、256、 262、268、280、292、303、316、328、340和352的氨基酸序列的重 链可变区CDR1;(ii)包含选自SEQ ID NO:125、131、137、143、149、 155、161、167、173、179、185、191、197、203、209、215、221、227、233、239、245、251、257、263、269、281、293、304、317、 329、341和353的氨基酸序列的重链可变区CDR2;(iii)包含选自SEQ ID NO:126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、 192、198、204、210、216、222、228、234、240、246、252、258、 264、270、282、294、305、318、330、342和354的氨基酸序列的重 链可变区CDR3;(iv)包含选自SEQ ID NO:127、133、139、145、151、 157、163、169、175、181、187、193、199、205、211、217、223、 229、235、241、247、253、259、265、271、283、295、306、319、 331、343和355的氨基酸序列的轻链可变区CDR1;(v)包含选自SEQ ID NO:128、134、140、146、152、158、164、170、176、182、188、 194、200、206、212、218、224、230、236、242、248、254、260、 266、272、284、296、307、320、332、344和356的氨基酸序列的轻 链可变区CDR2;和(f)包含选自SEQ ID NO:129、135、141、147、153、159、165、171、177、183、189、195、201、207、213、219、 225、231、237、243、249、255、261、267、273、285、297、308、 321、333、345和357的氨基酸序列的轻链可变区CDR3;其中该抗体

特异性地结合GPRC5D,例如人GPRC5D。

[0909] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[0910] (i)包含具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[0911] (ii)包含具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[0912] (iii)包含具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0913] (iv)包含具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[0914] (v)包含具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[0915] (vi)包含具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[0916] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[0917] (i)包含具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;

[0918] (ii)包含具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[0919] (iii)包含具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0920] (iv)包含具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[0921] (v)包含具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[0922] (vi)包含具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[0923] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[0924] (i)包含具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[0925] (ii)包含具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[0926] (iii)包含具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0927] (iv)包含具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[0928] (v)包含具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[0929] (vi)包含具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[0930] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[0931] (i)包含具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[0932] (ii)包含具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[0933] (iii)包含具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0934] (iv)包含具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[0935] (v)包含具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[0936] (vi)包含具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[0937] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[0938] (i)包含具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[0939] (ii)包含具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[0940] (iii)包含具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0941] (iv)包含具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[0942] (v)包含具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[0943] (vi)包含具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[0944] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[0945] (i)包含具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[0946] (ii)包含具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[0947] (iii)包含具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0948] (iv)包含具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[0949] (v)包含具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[0950] (vi)包含具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0951] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[0952] (i)包含具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[0953] (ii)包含具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[0954] (iii)包含具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0955] (iv)包含具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[0956] (v)包含具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[0957] (vi)包含具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3.

[0958] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[0959] (i)包含具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[0960] (ii)包含具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[0961] (iii)包含具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0962] (iv)包含具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[0963] (v)包含具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[0964] (vi)包含具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[0965] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[0966] (i)包含具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[0967] (ii)包含具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;

[0968] (iii)包含具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0969] (iv)包含具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[0970] (v)包含具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[0971] (vi)包含具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[0972] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[0973] (i)包含具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[0974] (ii)包含具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[0975] (iii)包含具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0976] (iv)包含具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[0977] (v)包含具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[0978] (vi)包含具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[0979] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[0980] (i)包含具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[0981] (ii)包含具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[0982] (iii)包含具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0983] (iv)包含具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[0984] (v)包含具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[0985] (vi)包含具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[0986] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[0987] (i)包含具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[0988] (ii)包含具有SEQ ID NO:191所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[0989] (iii)包含具有SEQ ID NO:192所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0990] (iv)包含具有SEQ ID NO:193所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[0991] (v)包含具有SEQ ID NO:194所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[0992] (vi)包含具有SEQ ID NO:195所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[0993] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[0994] (i)包含具有SEQ ID NO:196所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[0995] (ii)包含具有SEQ ID NO:197所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[0996] (iii)包含具有SEQ ID NO:198所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[0997] (iv)包含具有SEQ ID NO:199所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[0998] (xxii)包含具有SEQ ID NO:200所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR2;和

[0999] (vi)包含具有SEQ ID NO:201所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1000] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1001] (i)包含具有SEQ ID NO:202所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1002] (ii)包含具有SEQ ID NO:203所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1003] (iii)包含具有SEQ ID NO:204所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1004] (iv)包含具有SEQ ID NO:205所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1005] (xxii)包含具有SEQ ID NO:206所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[1006] (vi)包含具有SEQ ID NO:207所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1007] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1008] (i)包含具有SEQ ID NO:208所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1009] (ii)包含具有SEQ ID NO:209所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1010] (iii)包含具有SEQ ID NO:210所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1011] (iv)包含具有SEQ ID NO:211所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1012] (xxii)包含具有SEQ ID NO:212所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[1013] (vi)包含具有SEQ ID NO:213所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1014] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1015] (i)包含具有SEQ ID NO:214所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1016] (ii)包含具有SEQ ID NO:215所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1017] (iii)包含具有SEQ ID NO:216所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;

[1018] (iv)包含具有SEQ ID NO:217所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1019] (xxii)包含具有SEQ ID NO:218所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR2;和

[1020] (vi)包含具有SEQ ID NO:219所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1021] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1022] (i)包含具有SEQ ID NO:220所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1023] (ii)包含具有SEQ ID NO:221所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1024] (iii)包含具有SEQ ID NO:222所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1025] (iv)包含具有SEQ ID NO:223所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1026] (xxii)包含具有SEQ ID NO:224所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR2;和

[1027] (vi)包含具有SEQ ID NO:225所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1028] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1029] (i)包含具有SEQ ID NO:226所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1030] (ii)包含具有SEQ ID NO:227所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1031] (iii)包含具有SEQ ID NO:228所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1032] (iv)包含具有SEQ ID NO:229所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1033] (xxii)包含具有SEQ ID NO:230所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[1034] (vi)包含具有SEQ ID NO:231所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1035] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1036] (i)包含具有SEQ ID NO:232所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1037] (ii)包含具有SEQ ID NO:233所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1038] (iii)包含具有SEQ ID NO:234所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1039] (iv)包含具有SEQ ID NO:235所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1040] (xxii)包含具有SEQ ID NO:236所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[1041] (vi)包含具有SEQ ID NO:237所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1042] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1043] (i)包含具有SEQ ID NO:238所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1044] (ii)包含具有SEQ ID NO:239所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1045] (iii)包含具有SEQ ID NO:240所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1046] (iv)包含具有SEQ ID NO:241所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1047] (xxii)包含具有SEQ ID NO:242所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR2;和

[1048] (vi)包含具有SEQ ID NO:243所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1049] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1050] (i)包含具有SEQ ID NO:244所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1051] (ii)包含具有SEQ ID NO:245所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1052] (iii)包含具有SEQ ID NO:246所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1053] (iv)包含具有SEQ ID NO:247所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1054] (xxii)包含具有SEQ ID NO:248所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR2;和

[1055] (vi)包含具有SEQ ID NO:249所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1056] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1057] (i)包含具有SEQ ID NO:250所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1058] (ii)包含具有SEQ ID NO:251所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1059] (iii)包含具有SEQ ID NO:252所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1060] (iv)包含具有SEQ ID NO:253所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1061] (xxii)包含具有SEQ ID NO:254所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[1062] (vi)包含具有SEQ ID NO:255所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1063] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1064] (i)包含具有SEQ ID NO:256所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1065] (ii)包含具有SEQ ID NO:257所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1066] (iii)包含具有SEQ ID NO:258所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1067] (iv)包含具有SEQ ID NO:259所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;

[1068] (xxii)包含具有SEQ ID NO:260所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR2;和

[1069] (vi)包含具有SEQ ID NO:261所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1070] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1071] (i)包含具有SEQ ID NO:262所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1072] (ii)包含具有SEQ ID NO:263所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1073] (iii)包含具有SEQ ID NO:264所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1074] (iv)包含具有SEQ ID NO:265所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1075] (xxii)包含具有SEQ ID NO:266所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[1076] (vi)包含具有SEQ ID NO:267所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1077] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1078] (i)包含具有SEQ ID NO:268所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1079] (ii)包含具有SEQ ID NO:269所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1080] (iii)包含具有SEQ ID NO:270所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1081] (iv)包含具有SEQ ID NO:271所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1082] (xxii)包含具有SEQ ID NO:272所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[1083] (vi)包含具有SEQ ID NO:273所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1084] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1085] (i)包含具有SEQ ID NO:280所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1086] (ii)包含具有SEQ ID NO:281所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1087] (iii)包含具有SEQ ID NO:282所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1088] (iv)包含具有SEQ ID NO:283所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1089] (xxii)包含具有SEQ ID NO:284所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[1090] (vi)包含具有SEQ ID NO:285所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1091] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1092] (i)包含具有SEQ ID NO:292所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1093] (ii)包含具有SEQ ID NO:293所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1094] (iii)包含具有SEQ ID NO:294所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1095] (iv)包含具有SEQ ID NO:295所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1096] (xxii)包含具有SEQ ID NO:296所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR2;和

[1097] (vi)包含具有SEQ ID NO:297所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1098] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1099] (i)包含具有SEQ ID NO:303所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1100] (ii)包含具有SEQ ID NO:304所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1101] (iii)包含具有SEQ ID NO:305所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1102] (iv)包含具有SEQ ID NO:306所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1103] (xxii)包含具有SEQ ID NO:307所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR2;和

[1104] (vi)包含具有SEQ ID NO:308所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1105] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1106] (i)包含具有SEQ ID NO:316所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1107] (ii)包含具有SEQ ID NO:317所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1108] (iii)包含具有SEQ ID NO:318所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1109] (iv)包含具有SEQ ID NO:319所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1110] (xxii)包含具有SEQ ID NO:320所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR2;和

[1111] (vi)包含具有SEQ ID NO:321所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1112] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1113] (i)包含具有SEQ ID NO:328所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1114] (ii)包含具有SEQ ID NO:329所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1115] (iii)包含具有SEQ ID NO:330所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1116] (iv)包含具有SEQ ID NO:331所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1117] (xxii)包含具有SEQ ID NO:332所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR2;和

[1118] (vi)包含具有SEQ ID NO:333所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1119] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1120] (i)包含具有SEQ ID NO:340所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1121] (ii)包含具有SEQ ID NO:341所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1122] (iii)包含具有SEQ ID NO:342所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1123] (iv)包含具有SEQ ID NO:343所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1124] (xxii)包含具有SEQ ID NO:344所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR2;和

[1125] (vi)包含具有SEQ ID NO:345所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1126] 在某些实施方式中,该抗体包含:

[1127] (i)包含具有SEQ ID NO:352所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR1;

[1128] (ii)包含具有SEQ ID NO:353所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR2;

[1129] (iii)包含具有SEQ ID NO:354所示序列的氨基酸的重链可变区 CDR3;

[1130] (iv)包含具有SEQ ID NO:355所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR1;

[1131] (xxii)包含具有SEQ ID NO:356所示序列的氨基酸的轻链可变 区CDR2;和

[1132] (vi)包含具有SEQ ID NO:357所示序列的氨基酸的轻链可变区 CDR3。

[1133] 本文公开的抗-GPRC5D抗体的恒定区/框架区可通过例如氨基酸 替换加以改变,以修饰抗体的特性(例如,以使以下中的一种或多种 增加或降低:抗原结合亲和力、Fc受体结合、抗体碳水化合物(例如 糖基化、岩藻糖基化等)、半胱氨酸残基的数目、效应细胞功能、效应 细胞功能、补体功能或缀合位点的引入)。

[1134] 在某些实施方式中,本发明公开的抗-GPRC5D抗体是全人抗体, 例如ET150-153、ET150-166、ET150-170、ET150-171、ET150-175、 ET150-154、ET150-156、ET150-157、ET150-159、ET150-160、ET150-161、 ET150-162、ET150-163、ET150-151、ET150-152、ET150-155、ET150-158、 ET150-168、ET150-165、ET150-167、ET150-169、ET150-172、ET150-173、ET150-024、ET150-026、ET150-028、ET150-029、ET150-030、ET150-031、 ET150-032和

ET150-033中的任一种。对于在人中的治疗用途优选全人 mAb,因为鼠抗体在施用于人时导致免疫原性反应,称为HAMA(人 抗小鼠抗体)应答(Azinovic I,等人Survival benefit associated with human anti-mouse antibody(HAMA)in patients with B-cell malignancies. Cancer Immunol Immunother 2006;55(12):1451-8;Tjandra JJ,等人Development of human anti-murine antibody(HAMA)response in patients. Immunol Cell Biol 1990;68(6):367-76),引起严重的副作用包括过敏反 应和超敏反应。该免疫原性反应的引发是由于鼠抗体与天然的人抗体 略微不同的氨基酸序列而使人免疫系统将其识别为外来物。可采用本 领域已知的人源化方法(Riechmann L,等人Reshaping human antibodies for therapy.Nature 1988;332(6162):332:323;Queen C,等人A humanized antibody that binds to the interleukin 2receptor.Proc Natl Acad Sci USA 1989;86(24):10029-33)以降低鼠源抗体的免疫原性(Gerd R,等人 Serological Analysis of Human Anti-Human Antibody Responses in Colon Cancer Patients Treated with Repeated Doses of Humanized Monoclonal Antibody A33.Cancer Res 2001;61,6851-6859)。

[1135] 噬菌体展示文库的使用已经使得针对非常明确的表位选择庞大数 目的独特和稀有Ab的Ab谱成为可能(关于噬菌体展示的更多细节, 参见McCafferty等人,Phage antibodies:filamentous phage displaying antibody variable domains.Nature,348:552-554)。快速鉴定对肿瘤抗原 衍生的肽-MHC复合物分子高度特异的人Fab或单链Fv(ScFv)片段 因此已经变得可能(19-22)。最近,通过将对黑素瘤Ag MART-1 26-35/A2或gp100 280-288/A2特异性的TCR样Fab融合至截短形式的 假单胞菌(Pseudomonas)内毒素所产生的免疫毒素已经显示抑制人黑 素瘤体外和体内生长(Klechevsky E,等人Antitumor activity of immunotoxins with T-cell receptor-like specificity against human melanoma xenografts.Cancer Res 2008;68(15):6360-6367)。此外,通过使用Fab片段工程化设计全长mAb,可以直接产生治疗性人mAb,而 绕过正常情况下开发治疗性mAb所需要的耗时多月的工作。本发明公 开的主题涉及开发识别例如人GPRC5D多肽(例如具有SEQ ID NO:97 所示的氨基酸序列的多肽)的全长人mAb用于癌症疗法。

[1136] 3.同源抗体

[1137] 在某些实施方式中,本发明公开主题的抗体包含含有与本文所公 开的抗体(例如ET150-153、ET150-166、ET150-170、ET150-171、 ET150-175、ET150-154、ET150-156、ET150-157、ET150-159、ET150-160、 ET150-161、ET150-162、ET150-163、ET150-151、ET150-152、ET150-155、 ET150-158、ET150-168、ET150-165、ET150-167、ET150-169、ET150-172、ET150-173、ET150-024、ET150-026、ET150-028、ET150-029、ET150-030、 ET150-031、ET150-032和ET150-033抗体)的氨基酸序列同源的氨基 酸序列的重链可变区和轻链可变区,并且其中该抗体保留本发明公开 主题的抗-PGPRC5D抗体的期望的功能特性。

[1138] 例如,本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原结合部分,该 分离的抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,其中:

[1139] (a)重链可变区包含与选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、 25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、65、69、73、77、81、 85、89、93、274、286、298、310、322、334、346和358的氨基酸序 列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、 90%、91%、92%、

93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的 氨基酸序列;且

[1140] (b)轻链可变区包含与选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、 26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、 86、90、94、275、287、299、311、323、335、347和359的氨基酸序 列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源的 氨基酸序列;并且该抗体以1×10^{-7}M或更低的K_d结合人GPRC5D。

[1141] 在某些实施方式中,V_H和/或V_L氨基酸序列可以与上述的序列至 少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、 91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源。可通过 诱变(例如定点诱变或PCR介导的诱变)、接着使用本文描述的结合 试验就保留的功能(即结合亲和力)对所编码的改变的抗体进行测试, 来获得具有与上述序列的V_H和V_L区有高(即80％或更大)同源性的 V_H和V_L区的抗体。

[1142] 如本文使用的两个氨基酸序列之间的同源性百分数等同于两个序 列之间的同一性百分数。两个序列之间的同一性百分数是序列所共有 的相同位置数的函数(即％同源性＝相同位置数#/位置总数#×100),考 虑空位(gap)数、以及各空位的长度,需要将其引入用于两个序列的 最佳比对。如下面的非限制性实例中所述,可以使用数学算法完成序 列的比较和两个序列之间同一性百分数的确定。

[1143] 可使用已经并入到ALIGN程序(版本2.0)中的E.Meyers和W. Miller(Comput.Appl.Biosci.,4:11-17(1988))的算法,使用PAM120 权重残基表、空位长度罚分12和空位罚分4,来确定两个氨基酸序列 之间的同源性百分数。此外,可以使用已经整合到GCG软件包(可以 在www.gcg.com得到)的GAP程序的Needleman和Wunsch(J.Mol.Biol. 48:444-453(1970))算法,使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵,和空 位权重(gap weight)16、14、12、10、8、6或4以及长度权重(length weight)1、2、3、4、5或6,来确定两个氨基酸序列之间的同源性百 分数。

[1144] 另外或替代地,本发明公开主题的蛋白质序列还可以用作“查询 序列”以对公共数据库进行搜索,例如以鉴定相关的序列。可以使用 Altschul,等人(1990)J.Mol.Biol.215:403-10的XBLAST(版本2.0)进 行此类搜索。可以用XBLAST程序,得分＝50,字长＝3进行BLAST 蛋白质搜索以得到与本发明的抗体分子同源的氨基酸序列。为了得到 用于比较目的的空位比对,可以利用如Altschul等人,(1997)Nucleic Acids Res.25(17):3389-3402中描述的Gapped BLAST。当利用BLAST 和Gapped BLAST程序时,可以使用各自程序((例如XBLAST和 NBLAST)的默认参数(参见www.ncbi.nlm.nih.gov)。

[1145] 4.具有保守性修饰的抗体

[1146] 在某些实施方式中,本发明公开主题的抗体包含含有CDR1、CDR2 和CDR3序列的重链可变区以及含有CDR1、CDR2和CDR3序列的轻 链可变区,其中这些CDR序列中的一个或多个包含基于本文所述的优 选抗体(例如ET150-153、ET150-166、ET150-170、ET150-171、ET150-175、ET150-154、ET150-156、ET150-157、ET150-159、ET150-160、 ET150-161、ET150-162、ET150-163、ET150-151、ET150-152、ET150-155、 ET150-158、ET150-168、ET150-165、ET150-167、ET150-169、ET150-172、 ET150-173、ET150-024、ET150-026、ET150-028、ET150-029、ET150-030、 ET150-031、ET150-032和ET150-033抗体)的特定氨基酸序列或者其 保守性修饰,并且其中该抗体保留本发明公开主题的抗-GPRC5D抗体 的期望的功能特性。

[1147] 本发明公开的主题提供分离的抗体或其抗原结合部分，该分离的 抗体或其抗原结合部分包含含有CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可 变区以及含有CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区，其中：

[1148] (a)重链可变区CDR3序列包含的氨基酸序列选自SEQ ID NO: 126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、 198、204、210、216、222、228、234、240、246、252、258、264、 270、282、294、305、318、330、342和354及其保守性修饰的氨基酸 序列；

[1149] (b)轻链可变区CDR3序列包含的氨基酸序列选自SEQ ID NO: 129、135、141、147、153、159、165、171、177、183、189、195、 201、207、213、219、225、231、237、243、249、255、261、267、 273、285、297、308、321、333、345和357以及431及其保守性修饰 的氨基酸序列；并且该抗体表现出以1×10^{-7}M或更低的K_d结合人 GPRC5D。

[1150] 在某些实施方式中，重链可变区CDR2序列包含的氨基酸序列选 自SEQ ID NO: 125、131、137、143、149、155、161、167、173、179、 185、191、197、203、209、215、221、227、233、239、245、251、257、263、269、281、293、304、317、329、341和353及其保守性修 饰的氨基酸序列；并且轻链可变区CDR2序列包含的氨基酸序列选自 SEQ ID NO:128、134、140、146、152、158、164、170、176、182、 188、194、200、206、212、218、224、230、236、242、248、254、 260、266、272、284、296、307、320、332、344和356及其保守性修 饰的氨基酸序列。

[1151] 在某些实施方式中，重链可变区CDR1序列包含的氨基酸序列选 自SEQ ID NO: 124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、 184、190、196、202、208、214、220、226、232、238、244、250、 256、262、268、280、292、303、316、328、340和352及其保守性修 饰的氨基酸序列；并且轻链可变区CDR1序列包含的氨基酸序列选自 SEQ ID NO:127、133、139、145、151、157、163、169、175、181、 187、193、199、205、211、217、223、229、235、241、247、253、259、265、271、283、295、306、319、331、343和355及其保守性修 饰的氨基酸序列。

[1152] 如本文使用的术语“保守性序列修饰”意指如下的氨基酸修饰，其不显著影响或改变含有该氨基酸序列的抗体的结合特征。此类保守 性修饰包括氨基酸替换、添加和缺失。可以通过本领域已知的标准技 术，如定点诱变和PCR介导的诱变向本发明的抗体中引入修饰。

[1153] 保守性氨基酸替换是其中将氨基酸残基用具有相似侧链的氨基酸 残基置换的替换。在本领域中已经定义了具有相似侧链的氨基酸残基 家族。示例性的保守性氨基酸替换在表33中示出。可将氨基酸替换引 入到感兴趣抗体中并就期望活性(例如保留/改善的抗原结合、降低的 免疫原性或改善的ADCC或CDC)对产物进行筛选。在某些实施方式 中，本文公开的序列例如CDR序列、VH序列或VL序列可具有至多 大约一个、至多大约两个、至多大约三个、至多大约四个、至多大约 五个、至多大约六个、至多大约七个、至多大约八个、至多大约九个 或至多大约十个经修饰和/或替换的氨基酸残基。

[1154] 表33

[1155]

原始残基	示例性的保守性氨基酸替换
Ala(A)	Val;Leu;Ile
Arg(R)	Lys;Gln;Asn
Asn(N)	Gln;His;Asp,Lys;Arg
Asp(D)	Glu;Asn

Cys(C)	Ser;Ala
Gln(Q)	Asn;Glu
Glu(E)	Asp;Gln
Gly(G)	Ala
His(H)	Asn;Gln;Lys;Arg
Ile(I)	Leu;Val;Met;Ala;Phe
Leu(xii)	Ile;Val;Met;Ala;Phe
Lys(K)	Arg;Gln;Asn
Met(M)	Leu;Phe:Ile
Phe(F)	Trp;Leu;Val;Ile;Ala;Tyr
Pro(P)	Ala
Ser(S)	Thr
Thr(T)	Val;Ser
Trp(xxiii)	Tyr;Phe
Tyr(Y)	Trp;Phe;Thr;Ser
Val(V)	Ile;Leu;Met;Phe;Ala

[1156] 可根据共有侧链性质对氨基酸分组：

[1157] 疏水性：正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

[1158] 中性亲水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

[1159] 酸性：Asp、Glu；

[1160] 碱性：His、Lys、Arg；

[1161] 影响链取向的残基：Gly、Pro；

[1162] 芳族：Trp、Tyr、Phe。

[1163] 非保守性替换将牵涉这些类别之一的成员转变成另一类别。

[1164] 5.与本发明的抗-GPRC5D抗体交叉竞争结合GPRC5D的抗-GPRC5D抗体

[1165] 本发明公开的主题提供与所公开的抗-GPRC5D抗体的任一者交叉 竞争结合GPRC5D(例如人GPRC5D)的抗体。例如，并且并非以限 制的方式，交叉竞争的抗体可以与本发明公开主题的抗-GPRC5D抗体 中的任一者结合相同的表位区域，例如相同表位、邻近表位或重叠。 在某些实施方式中，用于交叉竞争研究的参考抗体可以是本文公开的 抗-GPRC5D抗体例如ET150-153、ET150-166、ET150-170、ET150-171、 ET150-175、ET150-154、ET150-156、ET150-157、ET150-159、ET150-160、 ET150-161、ET150-162、ET150-163、ET150-151、ET150-152、ET150-155、 ET150-158、ET150-168、ET150-165、ET150-167、ET150-169、ET150-172、 ET150-173、ET150-024、ET150-026、ET150-028、ET150-029、ET150-030、ET150-031、ET150-032和ET150-033抗体中的任一种。

[1166] 在某些实施方式中，交叉竞争的抗体结合包含SEQ ID NO:97的 氨基酸14-22的表位区域。在某些实施方式中，交叉竞争的抗体结合一 个、两个、三个、四个、五个、六个或七个选自SEQ ID NO:97的氨 基酸5-17、10-17、1-27、15-23、16-23、16-25、85-93、85-95、145-167、 157-164、157-167、226-239、230-237、229-237、230-243和227-237 的表位区域。

[1167] 这些交叉竞争的抗体可基于它们在标准GPRC5D结合试验中与本 发明公开的抗-

GPRC5D抗体中的任一种交叉竞争的能力而加以鉴定。例如,可使用Biacore分析、ELISA试验或流式细胞术来证实与本发明 公开主题的抗体的交叉竞争。测试抗体抑制例如本发明公开的 GPRC5D抗体(例如ET150-153、ET150-166、ET150-170、ET150-171、 ET150-175、ET150-154、ET150-156、ET150-157、ET150-159、ET150-160、 ET150-161、ET150-162、ET150-163、ET150-151、ET150-152、ET150-155、 ET150-158、ET150-168、ET150-165、ET150-167、ET150-169、ET150-172、 ET150-173、ET150-024、ET150-026、ET150-028、ET150-029、ET150-030、 ET150-031、ET150-032和ET150-033抗体)中的任一种与人GPRC5D 结合的能力表明,该测试抗体可与本发明公开的抗-GPRC5D抗体中的 任一种竞争结合人GPRC5D,并因此与本发明公开的抗-GPRC5D抗体 中的任一种结合人GPRC5D上的相同表位区域。在某些实施方式中, 交叉竞争的抗体与本发明公开的抗-GPRC5D抗体中的任一种结合人GPRC5D上的相同表位。

[1168] 6.结合抗原的抗体的表征

[1169] 可以通过例如标准ELISA对本发明公开主题的抗体测试其对 GPRC5D的结合。为确定所选的抗-GPRC5D抗体是否结合独特的表位, 可使用市售的试剂(Pierce,Rockford,IL)将各个抗体生物素化。可以 如上所述使用GPRC5D包被的ELISA板来进行使用未标记的单克隆抗 体和生物素化的单克隆抗体的竞争研究。可使用链霉素-抗生物素蛋白- 碱性磷酸酶探针来检测生物素化的mAb结合。

[1170] 为了确定纯化抗体的同种型,可以使用对具体同种型的抗体特异 性的试剂进行同种型ELISA。可通过蛋白质印迹进一步测试抗 -GPRC5D人IgG与GPRC5D抗原的反应性。

[1171] 在某些实施方式中,通过放射性标记抗原结合试验(RIA)测量 K_d。在某些实施方式中,用Fab形式的感兴趣抗体及其抗原进行RIA。 例如,通过在存在滴定系列的未标记抗原的情况下用最小浓度的(^{125}I)- 标记的抗原平衡Fab,然后用抗-Fab抗体包被的板捕捉结合的抗原,来 测量Fab对抗原的溶液结合亲和力(参见例如Chen等人,J.Mol.Biol. 293:865-881(1999))。

[1172] 在某些实施方式中,使用BIACORE®表面等离子体共振试验来测 量K_d。例如,使用BIACORE®-2000或BIACORE®-3000(BIAcore,Inc., Piscataway,NJ)的试验。

[1173] 表位作图

[1174] 在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段结合包含SEQ ID NO: 97所示的氨基酸序列的人GPRC5D多肽。在某些实施方式中,抗体或 其抗原结合片段结合N-末端区域(SEQ ID NO:97的氨基酸1-27)、ECL1 区域(SEQ ID NO:97的氨基酸85-93)、ECL2区域(SEQ ID NO:97的 氨基酸145-167)和ECL3区域(SEQ ID NO:97的氨基酸226-239)中 的一个、两个、三个或四个。在某些实施方式中,本发明公开主题的 抗体或其抗原结合片段结合N-末端区域中的表位区域,包括但不限于, 包含SEQ ID NO:97的氨基酸16-23的表位区域和包含SEQ ID NO:97 的氨基酸10-17的表位区域。在某些实施方式中,N-末端区域中的表 位区域包含SEQ ID NO:97的氨基酸15-23。在某些实施方式中,N-末 端区域中的表位区域包含SEQ ID NO:97的氨基酸16-25。在某些实施 方式中,N-末端区域中的表位区域包含SEQ ID NO:97的氨基酸10-17。 在某些实施方式中,N-末端区域中的表位区域包含SEQ ID NO:97的氨 基酸5-17。

[1175] 在某些实施方式中,本发明公开主题的抗体或其抗原结合片段结 合ECL1区域中

的表位区域,包括但不限于,包含SEQ ID NO:97的氨 基酸85-95的表位区域。

[1176] 在某些实施方式中,本发明公开主题的抗体或其抗原结合片段结 合ECL2区域中的表位区域,包括但不限于,包含SEQ ID NO:97的氨 基酸157-164的表位区域。在某些实施方式中,ECL2区域中的表位区 域包含SEQ ID NO:97的氨基酸157-164。在某些实施方式中,ECL2 区域中的表位区域包含SEQ ID NO:97的氨基酸157-167。

[1177] 在某些实施方式中,本发明公开主题的抗体或其抗原结合片段结 合ECL3区域中的表位区域,包括但不限于,包含SEQ ID NO:97的氨 基酸230-237的表位区域。在某些实施方式中,ECL3区域中的表位区 域包含SEQ ID NO:97的氨基酸229-237。在某些实施方式中,ECL3 区域中的表位区域包含SEQ ID NO:97的氨基酸230-243。在某些实施 方式中,ECL3区域中的表位区域包含SEQ ID NO:97的氨基酸 227-237。

[1178] 在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸16-25的表位区域、包含SEQ ID NO:97的氨基酸 157-164的表位区域以及包含SEQ ID NO:97的氨基酸229-237的表位 区域。例如,抗体或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区和包含具有SEQ ID NO:58所示序列的 氨基酸的轻链可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii) 接头序列例如接头肽。在某些实施方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98 所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段是 scFv。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段是具有选自表15的 V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方 式中,抗体或其抗原结合片段包含含有与SEQ ID NO:57所示的氨基酸 序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的 氨基酸序列的V_H。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段包含: 包含具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的V_H。在某些实施方式中, 抗体或其抗原结合片段包含含有与SEQ ID NO:58所示氨基酸序列至 少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸 序列的V_L。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段包含:包含具 有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的V_L。在某些实施方式中,抗体 或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的 V_H和包含具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的V_L。在某些实施方 式中,抗体或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:208所示序 列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1、包含具有SEQ ID NO:209所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2、以及包含具有SEQ ID NO:210所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3。在某些实施方 式中,抗体或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:211所示序 列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1、包含具有SEQ ID NO:212所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2、以及包含具有SEQ ID NO:213所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3。在某些实施方 式中,抗体或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:208所示序 列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1、包含具有SEQ ID NO:209所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2、包含具有SEQ ID NO:210所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3、包含具有SEQ ID NO:211所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1、包含具有 SEQ ID NO:212所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2、以及 包含具有SEQ ID NO:213所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:208所示序列

的氨基酸的V_H CDR1、包含具有SEQ ID NO:209 所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包含具有SEQ ID NO:210所示序列的 氨基酸的V_H CDR3、包含具有SEQ ID NO:211所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包含具有SEQ ID NO:212所示序列的氨基酸的V_L CDR2、以 及包含具有SEQ ID NO:213所示序列的氨基酸的V_L CDR3。在某些实 施方式中,抗体或其抗原结合片段是ET150-2 scFv(或ET150-152 scFv)。

[1179] 在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸5-17的表位区域、包含SEQ ID NO:97的氨基酸85-95 的表位区域和包含SEQ ID NO:97的氨基酸157-164的表位区域。例如, 抗体或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基 酸的重链可变区和包含具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链 可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列例 如接头肽。在某些实施方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列 的氨基酸。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段是scFv。在某 些实施方式中,抗体或其抗原结合片段是具有选自表16的V_H和V_L区 或CDR的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗体 或其抗原结合片段包含含有与SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸 序列的V_H。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段包含:包含具 有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的V_H。在某些实施方式中,抗体 或其抗原结合片段包含与SEQ ID NO:62所示的氨基酸序列至少80%、 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列 的V_L。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的V_L。在某些实施方式中,抗体或其抗原 结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的V_H和包 含具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的V_L。在某些实施方式中, 抗体或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:214所示序列或其 保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1、包含具有SEQ ID NO:215所示序列 或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2、以及包含具有SEQ ID NO:216 所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3。在某些实施方式中, 抗体或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:217所示序列或其 保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1、包含具有SEQ ID NO:218所示序列 或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2、以及包含具有SEQ ID NO:219 所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3。在某些实施方式中, 抗体或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:214所示序列或其 保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1、包含具有SEQ ID NO:215所示序列 或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2、包含具有SEQ ID NO:216所示 序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3、包含具有SEQ ID NO:217所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1、包含具有SEQ ID NO:218所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2、以及包含具有 SEQ ID NO:219所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3。在某 些实施方式中,抗体或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:214 所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包含具有SEQ ID NO:215所示序列的 氨基酸的V_H CDR2、包含具有SEQ ID NO:216所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包含具有SEQ ID NO:217所示序列的氨基酸的V_L CDR1、 包含具有SEQ ID NO:218所示序列的氨基酸的V_L CDR2、以及包含具有SEQ ID NO:219所示序列的氨基酸的V_L CDR3。在某些实施方式中, 抗体或其抗原结合片段是ET150-155 scFv(或ET150-5 scFv)。

[1180] 在某些实施方式中，抗体或其抗原结合片段结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸15-23的表位区域，和包含SEQ ID NO:97的氨基酸 230-243的表位区域。例如，抗体或其抗原结合片段包含：包含具有 SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区和包含具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区，任选地在重链可变区和轻链 可变区之间具有(iii)接头序列例如接头肽。在某些实施方式中，接头 包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施方式中，抗体 或其抗原结合片段是scFv。在某些实施方式中，抗体或其抗原结合片 段是具有选自表17的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或全长 人IgG。在某些实施方式中，抗体或其抗原结合片段包含含有与SEQ ID NO:65所示的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、 86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、 97％、98％或99％同源的氨基酸序列的V_H。在某些实施方式中，抗体 或其抗原结合片段包含：包含具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的 V_H。在某些实施方式中，抗体或其抗原结合片段包含含有与SEQ ID NO:66所示的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、 97％、98％或99％同源的氨基酸序列的V_L，如表17所示。在某些实施 方式中，抗体或其抗原结合片段包含：包含具有SEQ ID NO:66所示序 列的氨基酸的V_L。在某些实施方式中，抗体或其抗原结合片段包含： 包含具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的V_L。在某些实施方式中，抗体或其抗原结 合片段包含：包含具有SEQ ID NO:220所示序列或其保守性修饰的氨 基酸的V_H CDR1、包含具有SEQ ID NO:221所示序列或其保守性修饰 的氨基酸的V_H CDR2、以及包含具有SEQ ID NO:222所示序列或其保 守性修饰的氨基酸的V_H CDR3。在某些实施方式中，抗体或其抗原结 合片段包含：包含具有SEQ ID NO:223所示序列或其保守性修饰的氨 基酸的V_L CDR1、包含具有SEQ ID NO:224所示序列或其保守性修饰 的氨基酸的V_L CDR2、以及包含具有SEQ ID NO:225所示序列或其保 守性修饰的氨基酸的V_L CDR3。在某些实施方式中，抗体或其抗原结 合片段包含：包含具有SEQ ID NO:220所示序列或其保守性修饰的氨 基酸的V_H CDR1、包含具有SEQ ID NO:221所示序列或其保守性修饰 的氨基酸的V_H CDR2、包含具有SEQ ID NO:222所示序列或其保守性 修饰的氨基酸的V_H CDR3、包含具有SEQ ID NO:223所示序列或其保 守性修饰的氨基酸的V_L CDR1、包含具有SEQ ID NO:224所示序列或 其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2、以及包含具有SEQ ID NO:225所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3。在某些实施方式中，抗 体或其抗原结合片段包含：包含具有SEQ ID NO:220所示序列的氨基 酸的V_H CDR1、包含具有SEQ ID NO:221所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包含具有SEQ ID NO:222所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包 含具有SEQ ID NO:223所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包含具有SEQ ID NO:224所示序列的氨基酸的V_L CDR2、以及包含具有SEQ ID NO:225所示序列的氨基酸的V_L CDR3。在某些实施方式中，抗体或其 抗原结合片段是ET150-8 scFv(或ET150-158 scFv)。

[1181] 在某些实施方式中，抗体或其抗原结合片段结合包含SEQ ID NO:97的氨基酸10-17的表位区域、包含SEQ ID NO:97的氨基酸 157-167的表位区域、以及包含SEQ ID NO:97的氨基酸227-237的表 位区域。例如，抗体或其抗原结合片段包含：包含具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸的重链可变区和包含具有SEQ ID NO:70所示序列 的氨基酸的轻链可变区，任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有 (iii)接头序列例如接头肽。在某些实施

方式中,接头包含具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片 段是scFv。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段是具有选自表 18的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实 施方式中,抗体或其抗原结合片段包含与SEQ ID NO:69所示的氨基酸 序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的 氨基酸序列的V_H。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段包含: 包含具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸的V_H。在某些实施方式中, 抗体或其抗原结合片段包含与SEQ ID NO:70所示的氨基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸 序列的V_L。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段包含:包含具 有SEQ ID NO:70所示序列的氨基酸的V_L。在某些实施方式中,抗体 或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸的V_H和包含具有SEQ ID NO:70所示序列的氨基酸的V_L。在某些实施方 式中,抗体或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:226所示序 列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1、包含具有SEQ ID NO:227所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2、以及包含具有SEQ ID NO:228所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3。在某些实施方 式中,抗体或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:229所示序 列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1、包含具有SEQ ID NO:230所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2、以及包含具有SEQ ID NO:231所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3。在某些实施方 式中,抗体或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:226所示序 列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR1、包含具有SEQ ID NO:227所 示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR2、包含具有SEQ ID NO:228所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_H CDR3、包含具有SEQ ID NO:229所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR1、包含具有 SEQ ID NO:230所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR2、以及 包含具有SEQ ID NO:231所示序列或其保守性修饰的氨基酸的V_L CDR3。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段包含:包含具有SEQ ID NO:226所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包含具有SEQ ID NO:227 所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包含具有SEQ ID NO:228所示序列的 氨基酸的V_H CDR3、包含具有SEQ ID NO:229所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包含具有SEQ ID NO:230所示序列的氨基酸的V_L CDR2、 以及包含具有SEQ ID NO:231所示序列的氨基酸的V_L CDR3。在某些 实施方式中,抗体或其抗原结合片段是ET150-18 scFv(或ET150-168 scFv)。

[1182] 7.免疫偶联物

[1183] 本发明公开的主题提供缀合到治疗部分的抗-GPRC5D抗体或其片 段,该治疗部分如细胞毒素、药物(例如,免疫抑制剂)或放射性毒 素。此类偶联物在本文中被称作“免疫偶联物”。包括一个或多个细胞 毒素的免疫偶联物被称作“免疫毒素”。细胞毒素或细胞毒性剂包括对 细胞有害(例如,杀死)的任何物质。实例包括紫杉醇(比如蓖麻毒 蛋白、白喉、白树毒素)、细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、吐 根碱、丝裂霉素、依托泊苷、替尼泊苷、长春新碱、长春花碱、秋水 仙素、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-去氢睾酮、糖皮质激素类、普鲁卡因、丁卡因、利 多卡因、普萘洛尔和嘌呤霉素及其类似物或同系物。治疗剂还包括例 如,刺孢霉素(calecheamicin)、aureastatin、抗代谢物(例如氨甲蝶呤、 6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶氨烯咪胺)、烷

基化 剂(例如氮芥、噻替派苯丁酸氮芥(thioepa chlorambucil)、苯丙氨酸 氮芥、亚硝脲氮芥(BSNU)和环己亚硝脲(CCNU)、环磷酰胺、甲 磺酸丁二醇二酯、二溴甘露醇、链脲霉素、丝裂霉素C、和顺-二氯二 胺铂(II)(DDP)顺铂)、蒽环类(例如,柔红霉素(以前称道诺霉素)和阿霉素)、抗生素(例如,更生霉素(以前称放线菌素)、博来霉素、 光辉霉素、和氨茴霉素(AMC)),和抗有丝分裂剂(例如,长春新碱 和长春花碱)。

[1184] 可与本文公开的抗-GPRC5D抗体缀合的治疗性细胞毒素的其他实 例包括多卡米星(duocarmycin)类、卡奇霉素(calicheamicin)类、美 登素类和auristatin类以及它们的衍生物。卡奇霉素抗体偶联物的实例 是市售可得的(Mylotarg™;Wyeth-Ayerst)。

[1185] 可以使用本领域中可获得的接头技术,将细胞毒素缀合到本文公 开的抗-GPRC5D抗体。已经用于将细胞毒素缀合到抗体的接头类型的 实例包括,但不限于,腙类、硫醚、酯类、二硫化物和含有肽的接头。可以选择例如对溶酶体隔室内的低pH切割敏感或者对蛋白酶切割敏 感的接头,该蛋白酶为比如优先在肿瘤组织中表达的蛋白酶,如组织 蛋白酶类(例如,组织蛋白酶B、C、D)。关于细胞毒素类型、用于将 治疗剂缀合到抗体的接头和方法的进一步讨论,还参见Saito,G.等人 (2003)Adv.Drug Deliv.Rev.55:199-215;Trail,P.A.等人.(2003)Cancer Immunol.Immunother.52:328-337;Payne,G.(2003)Cancer Cell 3:207-212;Allen,T.M.(2002)Nat.Rev.Cancer 2:750-763;Pastan,I.和 Kreitman,R.J.(2002)Curr.Opin.Investig.Drugs 3:1089-1091;Senter, P.D.和Springer,C.J.(2001)Adv.Drug Deliv.Rev.53:247-264。

[1186] 还可以将本发明公开主题的抗-GPRC5D抗体缀合到放射性同位素 以产生细胞毒性放射性药物,也称作放射免疫偶联物。可以缀合到诊 断或治疗应用的抗体的放射性同位素的实例包括,但不限于,^{90}Y、^{131}I、 ^{225}Ac、^{213}Bi、^{223}Ra和^{227}Th。用于制备放射免疫偶联物的方法是本领域 中已建立的。放射性免疫偶联物的实例是市售可得的,包括Zevalin™ (IDEC Pharmaceuticals)和Bexxar™(Corixa Pharmaceuticals),并且 可以用类似的方法使用本发明的抗体制备放射性免疫偶联物。

[1187] 本发明公开主题的抗体偶联物可以用于修饰给定生物应答,并且 药物部分将不被理解为局限于典型的化学治疗剂。例如,药物部分可 以是具有所期望的生物活性的蛋白质或多肽。此类蛋白质可以包括, 例如,酶促活性毒素或其活性片段,如相思豆毒蛋白、蓖麻毒蛋白A、假单胞菌外毒素或白喉毒素;蛋白质,如肿瘤坏死因子(TNF)或γ 干扰素;或生物应答调节剂,如淋巴因子、白介素-1(“IL-1”)、白介 素-2(“IL-2”)、白介素-6(“IL-6”)、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”),或其他生长因子。

[1188] 用于将此类治疗部分缀合到抗体的技术是本领域公知的,参见例 如Arnon等人,“Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy”,Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy,Reisfeld等 人(编著),pp.243-56(Alan R.Liss,Inc.1985);Hellstrom等人,“Antibodies For Drug Delivery”,Controlled Drug Delivery(第二版),Robinson等人(编著),pp.623-53(Marcel Dekker,Inc.1987);Thorpe,“Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy:A Review”,Monoclonal Antibodies’84:Biological And Clinical Applications,Pinchera 等人(编著),pp.475-506(1985);“Analysis,Results,And Future Prospective Of The

Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy",Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin等人(编著),pp.303-16 (Academic Press 1985),和Thorpe等 人,"The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates",Immunol.Rev.,62:119-58(1982)。

[1189] 8.双特异性分子

[1190] 本发明公开的主题提供双特异性分子,其包含本文公开的抗 -GPRC5D抗体或其片段。可以将本发明公开主题的抗体或其抗原结合 部分衍生化或者连接到另一功能分子,例如,另一肽或蛋白质(例如, 另一抗体或受体的配体)以产生双特异性分子,其结合至少两个不同 的结合位点或靶分子。实际上可以将本发明公开主题的抗体衍生化或 连接到多于一个的其它功能分子以产生结合多于两个不同结合位点和/ 或靶分子的多特异性分子;本文使用的术语"双特异性分子"也意在 包括此类多特异性分子。为了产生双特异性分子,可以将本发明公开 主题的抗-GPRC5D抗体功能性地连接(例如,通过化学偶联、遗传融 合、非共价结合或其他方法)到一个或多个其它结合分子,如另一抗 体、抗体片段、肽或结合模拟物,从而产生双特异性分子。

[1191] 本发明公开的主题提供双特异性分子,其包含至少对GRPC5D的 第一结合特异性和对第二靶表位的第二结合特异性。第二靶表位可以 是GPRC5D表位或者非GPRC5D表位,例如不同的抗原。在某些实施 方式中,双特异性分子是多特异性的,该分子还可包括第三结合特异 性。例如在双特异性抗体的第一部分结合肿瘤细胞上的抗原且双特异 性抗体的第二部分识别人免疫效应细胞表面上的抗原的情况下,抗体 能够通过特异性地结合人免疫效应细胞上的效应抗原而募集效应细胞 的活性。在某些实施方式中,双特异性抗体由此能在效应细胞例如T 细胞与肿瘤细胞之间形成连接,从而增强效应功能。在某些实施方式中,本公开的双特异性抗体包含至少对GPRC5D的第一结合和至少对 免疫细胞的第二结合。例如,并且并非以限制的方式,本公开的双特 异性抗体包含至少对GPRC5D的第一结合和至少对免疫细胞表面上存 在的受体例如CD3的第二结合。

[1192] 可以使用本领域已知的方法,通过缀合组分结合特异性,制备本 发明公开主题的双特异性分子。例如,可以单独产生双特异性分子的 每种结合特异性,然后将它们相互缀合。当结合特异性是蛋白质或肽 时,可使用多种偶联剂或交联剂用于共价连接。交联剂的实例包括蛋 白A、碳二亚胺、N-琥珀酰亚胺基-S-乙酰基-硫代乙酸酯(SATA)、5,5'- 二硫代二(2-硝基苯甲酸)(DTNB)、邻苯二马来酰亚胺(oPDM)、N-琥 珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)、和硫代琥珀酰亚胺基 醇4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸酯(硫代-SMCC)(参见例如 Karpovsky等人(1984)J.Exp.Med.160:1686;Liu,MA等人(1985) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 82:8648)。其他方法包括Paulus(1985) Behring Ins.Mitt.No.78,118-132;Brennan等人(1985)Science 229:81-83) 和Glennie等人(1987)J.Immunol.139:2367-2375)中描述的那些。优选 的缀合剂是SATA和硫代-SMCC,二者均可得自Pierce Chemical Co. (Rockford,IL)。

[1193] 当结合特异性是抗体时,它们可以通过两个重链的C-末端铰链区 的巯基键合而缀合。在某些实施方式中,将铰链区修饰以在缀合前含 有奇数个巯基,优选一个巯基。

[1194] 或者,可以在相同载体中编码两种结合特异性并在相同的宿主细 胞中表达和装配。当双特异性分子是mAb×mAb、mAb×Fab、Fab× $F(ab')_2$或配体×Fab融合蛋白时,该方

法尤其有用。

[1195] 双特异性分子与它们的特定靶标的结合可以通过例如酶联免疫吸 附(ELISA)、放射免疫试验(RIA)、FACS分析、生物测定(例如，生长抑制)或者蛋白质印迹试验来证实。这些试验的每一种通常通过 采用对感兴趣复合物特异性的标记试剂(例如,抗体)来检测具体感 兴趣的蛋白质-抗体复合物的存在。或者,可以使用多种其他免疫试验 的任一种来检测复合物。例如,可以将抗体进行放射性标记并用于放 射免疫试验(RIA)中(参见例如Weintraub,B.,Principles of Radioimmunoassays,Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques,The Endocrine Society,March,1986,将其引入本文以供参 考)。可以通过如使用γ计数器或者闪烁计数器的手段或者通过放射自 显影来检测放射性同位素。

[1196] 9.选择针对GPRC5D多肽的高亲和力ScFv

[1197] 下一步是在人噬菌体展示文库中,从不结合或者以低亲和力结合 的噬菌体中选出以高亲和力结合感兴趣的靶抗原的噬菌体。这通过噬 菌体与结合于固相支持物(例如,珠或哺乳动物细胞)的抗原反复结 合、随后除去未结合的噬菌体并洗脱特异性结合的噬菌体来实现。在 某些实施方式中,首先将抗原生物素化以固定至如链霉亲和素缀合的 免疫磁珠(Dynabeads)M-280。将噬菌体文库与细胞、珠或其他固相 支持物孵育并通过洗涤移除未结合的噬菌体。选出结合的克隆并对其 进行测试。

[1198] 一旦选出,则通过流式细胞术对阳性scFv克隆测试它们与活3T3 细胞表面上的GPRC5D(人GPRC5D)的结合。简而言之,将噬菌体 克隆与过表达GPRC5D的3T3细胞孵育。将细胞洗涤并随后与小鼠抗 -M13外壳蛋白mAb温育。将细胞再次洗涤并用FITC-山羊抗小鼠Ig标记,之后进行流式细胞术。

[1199] 在其他实施方式中,抗-GPRC5D抗体可以包含一个或多个设计以 改善蛋白质稳定性、抗体结合、表达水平或引入治疗剂缀合位点的框 架区氨基酸替换。随后根据本领域技术人员已知的方法将这些scFv用 于制备重组人单克隆Ig。

[1200] 10.使用所选的ScFv片段工程化设计全长mAb

[1201] 噬菌体展示技术允许快速选择和产生抗原特异性的scFv和Fab片 段,该抗原特异性scFv和Fab片段本身有用或可以经进一步开发以提 供完整抗体、抗原结合蛋白或其抗原结合片段。具有Fc结构域的完整 mAb具有优于scFv和Fab抗体的众多优点。首先,仅全长Ab发挥出 由Fc结构域介导的免疫功能如CDC和ADCC。其次,双价mAb比单 体Fab Ab提供更强的抗原结合亲和力。第三,Fab和双价mAb的血浆 半衰期和肾清除率是不同的。各自的具体特征和优点可以匹配于计划 的效应子策略。第四,双价mAb可以以不同于scFv和Fab的速率内 化,改变免疫功能或载体功能。例如,α发射体(alpha emitter)不需 要内化以杀伤靶标,但是许多药物和毒素将得益于免疫复合物的内化。 因此,在某些实施方式中,一旦从噬菌体展示文库获得对GPRC5D特 异的scFv克隆,则使用scFv片段制备全长IgG mAb。

[1202] 为了在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中制备重组人单克隆IgG,基 于本领域技术人员已知的方法(Tomomatsu等人,Production of human monoclonal antibodies against FceRIa by a method combining in vitro immunization with phage display.Biosci Biotechnol Biochem 73(7): 1465-1469 2009)将全长IgG mAb工程化。简言之,可以将抗体可变 区亚克隆至哺乳动物表达载体中,匹配λ或κ轻链恒定区序列和IgG1 亚类Fc(例如)

(Lidija P,等人An integrated vector system for the eukaryotic expression of antibodies or their fragments after selection from phage display libraries.Gene 1997;187(1):9-18;Lisa JH,等人 Crystallographic structure of an intact lgG1 monoclonal antibody.Journal of Molecular Biology 1998;275(5):861-872)。可使用动力学结合分析 (Yasmina NA,等人Probing the binding mechanism and affinity of tanezumab,a recombinant humanized anti-NGF monoclonal antibody, using a repertoire of biosensors.Protein Science 2008;17(8):1326-1335) 以证实全长IgG与GPRC5D以纳摩尔范围的K_D特异性的结合。

[1203] 药物组合物和治疗方法

[1204] 可以将本发明公开主题的抗-GPRC5D抗体以足以预防、抑制或降 低肿瘤进展的量对患有肿瘤(例如多发性骨髓瘤)的患者施用用于治 疗性治疗。进展包括例如肿瘤的生长、浸润、转移和/或复发。对于这 个用途有效的量将取决于疾病的严重性和患者自身免疫系统的总体状 态。给药方案将也随疾病状态和患者状态变动,并且一般范围将从单 次大量(bolus)剂量或连续输注至每天多次施用(例如每4-6小时),或通过治疗医师和患者状况所指示。

[1205] 可由本发明公开主题的抗-GPRC5D抗体治疗的医学病症的鉴定完 全处于本领域技术人员的能力和知识范围内。例如,正患有多发性骨 髓瘤或存在形成多发性骨髓瘤的风险的人类个体适合施用本发明公开 的抗-GPRC5D抗体。本领域熟练的临床医生可以例如通过利用临床试 验、身体检查和就医/家族史,容易地确定某个体是否为这种治疗的候 选者。

[1206] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供通过与一种或多种其 他试剂组合施用本发明公开的抗-GPRC5D抗体来治疗肿瘤的方法。例 如,本发明公开的主题提供通过与抗肿瘤剂组合施用本发明公开的抗 -GPRC5D抗体来治疗肿瘤的方法。抗-GPRC5D抗体可以以化学方式或 者生物合成方式连接至一种或多种抗肿瘤剂。

[1207] 合适肿瘤的非限制性实例包括多发性骨髓瘤和瓦氏巨球蛋白血 症。在某些实施方式中,肿瘤是多发性骨髓瘤。

[1208] 可以使用任何合适的方法或途径施用本发明公开的抗-GPRC5D抗 体,并任选地共同施用抗肿瘤剂。给药途径包括,例如,口服、静脉 内、腹膜内、皮下或者肌内给药。然而,应当强调的是,本发明公开 的主题不限于任何具体的给药方法或途径。

[1209] 值得注意的是,本发明公开的抗-GPRC5D抗体可以作为偶联物施 用,其特异性地结合受体并在配体-毒素内化之后递送毒性、致死的有 效载荷(payload)。

[1210] 应理解的是,本发明公开主题的抗-GPRC5D抗体可以以额外包含 药学可接受的载体的组合物形式施用。合适的药学可接受的载体包括, 例如,水、盐水、磷酸缓冲盐水、右旋糖、甘油、乙醇等当中的一种 或多种以及它们的组合。药学可接受的载体还可包括微量辅助物质, 比如延长保存期限或提高结合蛋白有效性的湿润剂或乳化剂、防腐剂 或缓冲剂。还可以配制本领域众所周知的注射用组合物,以便在施用 于哺乳动物后提供快速释放、持续释放或延迟释放的活性成分。

[1211] 本发明公开的主题还提供抗体和编码它们的核酸用于治疗肿瘤 (例如多发性骨髓瘤)、用于诊断和预防应用以及用作检测细胞和组织 中GPRC5D的研究工具的用途。本发

明公开的主题涵盖包含所公开的 抗体和核酸的药物组合物。本发明公开的主题还考虑包含本发明公开 主题的核酸的载体通过带载体的免疫疗法用于基于抗体的治疗。载体 包括使抗体的表达和分泌成为可能的表达载体、以及针对抗原结合蛋 白(比如嵌合抗原受体)的细胞表面表达的载体。

[1212] 本发明公开的主题还涵盖包含核酸的细胞,例如已经用本发明的 载体转染的细胞。

[1213] 试剂盒

[1214] 本发明公开的主题提供用于治疗或预防肿瘤(例如多发性骨髓瘤) 的试剂盒。在某些实施方式中,试剂盒包含在单位剂型中含有有效量 的抗-GPRC5D抗体的治疗组合物。在某些实施方式中,试剂盒包含含 有治疗性或预防性疫苗的无菌容器;这些容器可以是盒、安瓿、瓶、 小瓶、管子、袋子、小袋(pouch)、泡罩包装或者本领域已知的其他 合适容器形式。这些容器可以由塑料、玻璃、层压纸、金属箔或适用 于保存药物的其他材料制成。

[1215] 如果需要,抗-GPRC5D抗体与用于对患有或处于形成肿瘤(例如 多发性骨髓瘤)风险的受试者施用细胞的说明书一起提供。说明书通 常将包括关于使用组合物用于治疗或预防肿瘤(例如多发性骨髓瘤) 的信息。在其他实施方式中,说明书包括以下当中的至少一种:治疗 剂的描述;用于治疗或预防瘤形成(例如多发性骨髓瘤)或其症状的 剂量方案和给药;注意事项;警告;适应症;禁忌症;过剂量信息; 不良反应;动物药理学;临床研究;和/或参考资料。说明书可直接打 印在容器(如果存在的话)上,或作为贴于容器的标签,或者作为提 供于容器中或与容器在一起的单独的纸、册、卡或折叠印刷品。

[1216] 方法

[1217] 流式细胞术分析.对于细胞表面染色,将细胞与合适的mAb在冰 上温育30分钟,洗涤,并在必要时与第二抗体试剂温育。流式细胞术 数据可以在FACS Calibur(Becton Dickinson)上收集并用FlowJo V8.7.1 和9.4.8软件分析。

[1218] 选择和表征对GPRC5D特异性的scFv.使用人scFv抗体噬菌体展 示文库用于mAb克隆的选择。简而言之,首先将生物素化的抗原与人 scFv噬菌体文库混合,随后抗原-scFv抗体复合物可通过磁性分离架由 链霉亲和素缀合的Dynabeads M-280而拉下。然后将结合的克隆洗脱 并用于感染大肠杆菌XL1-Blue。可对细菌中表达的scFv噬菌体克隆进 行纯化(Yasmina NA,等人Probing the binding mechanism and affinity of tanezumab,a recombinant humanized anti-NGF monoclonal antibody, using a repertoire of biosensors.Protein Science 2008;17(8):1326-1335; Roberts WK,等人Vaccination with CD20 peptides induces a biologically active,specific immune response in mice.Blood 2002:99(10): 3748-3755)。可进行3-4轮淘选以富集与GPRC5D特异性地结合的scFv 噬菌体克隆。可通过针对生物素化的单链GPRC5D的流式细胞术方法 确定阳性克隆。可进一步使用GPRC5D^{+}细胞系3T3,通过流式细胞术 对阳性克隆测试它们与活细胞表面上的GPRC5D的结合。可将细胞洗 涤,并且在后续步骤中进行染色。

[1219] 首先可用纯化的scFv噬菌体克隆对细胞染色,随后用小鼠抗-M13 mAb染色,最后用与FITC缀合的山羊抗小鼠Ig染色。每个染色步骤 可在冰上进行30-60分钟并在每个染色步骤之间洗涤细胞2次。

[1220] 使用所选的ScFv片段工程化设计全长mAb.可以在HEK293和中 国仓鼠卵巢(CHO)

细胞系中产生所选的噬菌体克隆的全长人IgG，如(Caron PC,Class K,Laird W,Co MS,Queen C,Scheinberg DA. Engineered humanized dimeric forms of IgG are more effective antibodies. J Exp Med 176:1 191-1 195(1992))所描述。简而言之,可以将抗体可 变区亚克隆至哺乳动物表达载体中,匹配人λ或κ轻链恒定区和人IgG 恒定区序列。可通过电泳在还原和非还原条件下测量纯化的全长IgG 抗体的分子量。

[1221] 针对GPRC5D的全长人IgG表征.起初,可通过对经转导以过表 达GPRC5D的3T3细胞染色,接着用与PE或FITC缀合的第二山羊抗 人IgG mAb染色,来确定针对GPRC5D的全人IgG mAb的特异性。可通过流式细胞术测量荧光强度。可使用相同方法来测定mAb与新鲜 肿瘤细胞和细胞系的结合。

[1222] 抗体依赖的细胞毒性作用(ADCC).用于ADCC的靶细胞可以是 过表达GPRC5D的3T3细胞。可将不同浓度的抗-GPRC5D抗体或其对 照人IgG与靶细胞和新鲜PBMC以不同的效应物:靶标(E:T)比率孵 育16小时。可收集上清,并可使用来自Promega的Cytotox 96非放射性试剂盒,遵循其说明,通过LDH释放试验来测量细胞毒性。还可通 过标准的4小时51Cr释放试验来测量细胞毒性。

[1223] 实施例

[1224] 提出以下实施例以便为本领域普通技术人员提供如何进行和使用 本发明公开主题的抗体、双特异性抗体、包含其的组合物、筛选和治 疗方法的完全公开和说明,并不意在限制发明人视为本发明公开主题 的内容的范围。应当理解的是,在给出以上提供的总体说明的情况下，可以实践各种其他实施方式。

[1225] 实施例1.不同组织中的GPRC5D表达

[1226] 通过调查比如癌细胞系百科全书和BioGPS的数据库中的基因表 达谱,对人GPRC5D在不同恶性和正常组织中的表达进行评估。如图 2所示,人GPRC5D在多发性骨髓瘤中高度表达,而在其他恶性组织 中并不如此。正常表达似乎限于浆细胞。基于发明人对靶向CD19的 CAR T细胞的患者经验,潜在的靶向GPRC5D的CAR T细胞根除这 种正常细胞类型可能没有显著的不良反应。生理抗体产生的任何缺乏 可通过静脉注射免疫球蛋白治疗解决。

[1227] 实施例2.使用全人噬菌体展示文库选择对GPRC5D特异性的ScFv

[1228] 针对GPRC5D的噬菌体展示进行4轮淘选,以富集特异性地结合 GPRC5D的scFv噬菌体克隆。用12个不同的噬菌体文库对过表达 GPRC5D的3T3细胞进行四次独立淘选,鉴定出80个阳性克隆。通过 ELISA确定GPRC5D阳性的独特scFv噬菌体克隆,并将具有独特的 DNA编码序列的克隆进行进一步表征。为测试ScFv是否结合活细胞 上的GPRC5D,测试阳性噬菌体克隆对GPRC5D阳性细胞系3T3的结 合。经FACS筛选,80个克隆中鉴定出72个阳性克隆;阳性克隆率为 90％。测序后,从72个经测序的阳性克隆中发现32个独特的 GPRC5D-3T3阳性结合克隆;独特克隆率为45％。

[1229] 实施例3.抗-GPRC5D抗体的表位作图

[1230] 四种抗-GPRC5D抗体:ET150-2、ET150-5、ET150-8和ET150-18 mIgG1。在所有实施例中使用的“mIgG1”表示可变区是全人的且Fc 部分是小鼠IgG1。参见表34。

[1231] 表34

[1232]

名称	来源	浓度	位置	状态

ET150-18mIgG1	小鼠Fc	1.1mg/ml	+4℃/22	良好
ET150-2mIgG1	小鼠Fc	0.66mg/ml	+4℃/22	良好
ET150-5mIgG1	小鼠Fc	1.9mg/ml	+4℃/22	良好
ET150-8mIgG1	小鼠Fc	2.9mg/ml	+4℃/22	良好

[1233] 靶蛋白是具有SEQ ID NO:97所示的氨基酸序列的人GPRC5D。人GPRC5D的N-末端区域具有SEQ ID NO:97的氨基酸1-27。人 GPRC5D的胞外环1(ECL1)区域具有SEQ ID NO:97的氨基酸85-93。人GPRC5D的胞外环2(ECL2)区域具有SEQ ID NO:97的氨基酸 145-167。人GPRC5D的胞外环3(ECL3)区域具有SEQ ID NO:97的 氨基酸226-239。

[1234] 方法

[1235] CLIPS技术的原理.CLIPS技术在结构上将肽固定为指定的三维结 构。这导致甚至最复杂的结合位点的功能模拟。CLIPS技术现在常规 地用于使肽文库形成单、双或三环结构以及片层和螺旋样折叠(图2)。

[1236] 组合CLIPS文库筛选细节.CLIPS文库筛选从利用组合的矩阵设计 将靶蛋白转变成达10,000个重叠肽构建物的文库开始。在固体载体上， 合成线性肽矩阵,其随后形成空间确定的CLIPS构建物(图3)。代表 正确构象的非连续表位的两部分的构建物以高亲和性结合抗体,对亲 和力进行检测并定量。呈现不完整表位的构建物以较低的亲和力结合 抗体,而不含有表位的构建物根本不结合抗体。亲和力信息用于反复 的筛选以详细地限定表位的序列和构象。

[1237] 热度图分析.热度图是数据的图形表示,其中在二维图中变量所取 的值以颜色表示。对于双环CLIPS肽,这样的二维图可得自第一和第 二环的独立序列。例如,图5中描绘的16个CLIPS肽的序列实际上是 环1中4个独特子序列(图4中颜色为蓝色)和环2中4个独特子序 列(图4中颜色为绿色)的排列。因此,观察到的ELISA数据(图5A 中颜色为红色)可以以4×4矩阵作图,其中各个X坐标对应于第一环 的序列,并且各个Y坐标对应于第二环的序列。例如针对CLIPS肽CLSSERERVEDLFEYECELLTSEPIFHCRQEDC(在图5A中以箭头示 出)观察到的ELISA值可以见于图5B的第三行第三列(用箭头和红 框示出)。为进一步便于可视化,可将ELISA值用连续梯度的颜色替代。 在此情况下,极低值颜色为绿色,极高值颜色为红色,且均值颜色为 黑色(参见图5C)。对于上述实施例,均值为0.71。当将此彩图应用 于图5B中描绘的数据矩阵时,得到彩色热度图(参见图5D,为了更 加清楚仍示出原始数据)。

[1238] 肽的合成.为重建靶分子的表位,合成了肽文库。通过用专有亲水 性聚合物配方进行接枝,接着使用二环己基碳二亚胺(DCC)和N-羟 基苯并三唑(HOBt),与叔丁氧羰基-六亚甲基二胺(BocHMDA)进 行反应,随后使用三氟乙酸(TFA)裂解Boc-基团,得到氨基官能化的聚丙烯载体。通过定制改良的JANUS液体处理站(Perkin Elmer) 使用标准Fmoc-肽合成在氨基官能化的固体载体上合成肽。使用 Pepscan的专有的支架上化学连接肽(Chemically Linked Peptides on Scaffolds,CLIPS)技术进行结构模拟物的合成。CLIPS技术使得肽构 成为单环、双环、三环、片层折叠、螺旋样折叠及它们的组合成为可 能。CLIPS模板与半胱氨酸残基联接。肽中的多个半胱氨酸的侧链与 一个或两个CLIPS模板联接。例如,将P2 CLIPS(2,6-双(溴甲基)吡啶) 的0.5mM溶液溶于碳酸氢铵(20mM,pH 7.8)/乙腈(1:3(v/v))中。 将此溶液加至肽阵列上。CLIPS模板结合到肽阵列(具有3μl孔的455孔板)的固相结合肽中存在的两个半胱氨酸的侧链。将肽阵列在被覆 盖于溶液中的同时在

溶液中轻柔晃动30-60分钟。最后，用过量的H_2O 彻底清洗肽阵列，并于70℃在含有1％SDS/0.1％β-巯基乙醇的PBS(pH 7.2)的断裂缓冲液(disrupt-buffer)中超声处理30分钟，接着在H_2O 中再超声处理45分钟。携带肽的T3 CLIPS以类似的方式制备，但现 在具有三个半胱氨酸。

[1239] ELISA筛选.在基于PEPSCAN的ELISA中测试抗体对各个合成肽 的结合。将肽阵列与一抗溶液一起孵育(4℃下过夜)。洗涤后，在25℃ 将肽阵列与适当的抗体过氧化物酶偶联物(SBA)的1/1000稀释液一 起孵育一小时。洗涤后，加入过氧化物酶底物2,2'-连氮-二-3-乙基苯并 噻唑磺酸(ABTS)和2μl/ml的3％H_2O_2。一小时后，测量颜色显影。 用电荷耦合器件(CCD)摄像机和图像处理系统对颜色显影进行定量。

[1240] 数据处理.从CCD摄像机得到的数值在0-3000mAU的范围内，与 标准96-孔板酶标仪(ELISA-reader)类似。对结果定量并存储到Peplab 数据库中。偶尔有孔中含有气泡导致假阳性值，手动检查卡片并将气 泡引起的任何值记为0。

[1241] 合成质量控制.为验证合成肽的质量，并行地合成一组单独的阳性 和阴性对照肽。它们用抗体57.9筛选(参考文献Posthumus等人，J. Virology，1990，64:3304-3309)。

[1242] 结果

[1243] 筛选.抗体结合取决于多因素的组合，包括ELISA缓冲液中的抗体 浓度和竞争性蛋白质的量和性质。而且，预包被条件(在与试验样品 孵育之前对肽阵列的特别处理)影响结合。这些细节汇总于表35中。 对于Pepscan缓冲液和预处理(SQ)，数字表示竞争性蛋白质(马血清 和卵清蛋白的组合)的相对量。

[1244] 表35.筛选条件

[1245]

标签	稀释	样品缓冲液	预处理
ET150-18 mIgG1	1μg/ml	1％SQ	1％SQ
ET150-2 mIgG1	1μg/ml	10％SQ	10％SQ
ET150-5 mIgG1	1μg/ml	10％SQ	10％SQ
ET150-8 mIgG1	3μg/ml	10％SQ	10％SQ

[1246] 抗体ET150-2.当在适中严格条件下进行测试时，抗体ET150-2强 烈地结合所有组的肽(图6)。累积数据分析显示，该抗体识别由肽段 $_{16}$CDAEGPWGII$_{25}$(N-末端)、$_{157}$MFVNMTPC$_{164}$(ECL2)和 $_{229}$PQFQRQPQW$_{237}$(ECL3)组成的非连续表位，其中单独肽段$_{16}$CDAEGPWGII$_{25}$和$_{229}$PQFQRQPQW$_{237}$足够用于结合。

[1247] 抗体ET150-5.当在高严格条件下进行测试时，抗体ET150-5强烈 地结合所有组的肽(图7)。累积数据分析显示，该抗体识别由肽段 $_{5}$CIESTGDYFLLCD$_{17}$(N-末端)、$_{85}$NQQTAPVRYFL$_{95}$(ECL1)和 $_{157}$MFVNMTPC$_{164}$(ECL2)组成的非连续表位，其中单独肽段$_{5}$CIESTGDYFLCD$_{17}$足够用于结合。

[1248] 抗体ET150-18.当在高严格条件下进行测试时，抗体ET150-18结 合第4组和第7组的肽，其包含结构限制性肽。在含有线性肽的组中 未记录显著的结合(图8)。累积数据分析显示，该抗体识别由肽段 $_{10}$GDYFLLCD$_{17}$(N-末端)、$_{157}$MFVNMTPCQLN$_{167}$(ECL2)和$_{227}$GNPQFQRQPQW$_{237}$(ECL3)组成的非连续表位。肽段$_{10}$GDYFLLCD$_{17}$和$_{227}$GNPQFQRQPQW$_{237}$表示表位核心，因为两个肽段分别足以结合。

[1249] 抗体ET150-8.当在高严格条件下进行测试时，抗体ET150-8结合 所有组的肽，除

了第2组(图9)。累积数据分析显示,该抗体识别由 肽段$_{15}$LCDAEGPWG$_{23}$(N-末端)和$_{230}$QFQRQPQWDDPVVC$_{243}$(ECL3) 组成的非连续表位,其中肽段$_{15}$LCDAEGPWG$_{23}$是表位的显性部分, 因为其单独足以结合。而且,从第1组(线性)和第4组(环)获得 的比较结果显示,对表位模拟物引入结构性限制使肽的结合增强,在 含有序列$_{230}$QFQRQPQWDDPVVC$_{243}$的肽的情况下尤其如此。

[1250] 结论

[1251] 调查的所有抗体均识别非连续表位,使用Pepscan阵列对其作图。核心的假定表位列于表36中。所有抗体普遍识别蛋白质N-末端的重叠 区域以及一个或两个ECL的区域。两种抗体ET150-18和ET150-8显 示出需要结构性限制以支持抗体结合,表明这两种抗体不仅识别非连 续表位,还识别构象表位。抗体ET150-2和ET150-5在肽结合方面在 线性和环状肽之间未显示出显著差异。

[1252] 表36.表位列表

[1253]

抗体	N-末端	ECL1	ECL2	ECL3
ET150-2	$_{16}$CDAEGPWGII$_{25}$ *)	-	$_{157}$MFVNMTPC$_{164}$	$_{229}$PQFQRQPQW$_{237}$ *)
ET150-5	$_{5}$CIESTGDYFLLCD$_{17}$ *)	$_{85}$NQQTAPVRYFL$_{95}$	$_{157}$MFVNMTPC$_{164}$	-
ET150-8	$_{15}$LCDAEGPWG$_{23}$ *)	-	-	$_{230}$QFQRQPQWDDPVVC$_{243}$
ET150-18	$_{10}$GDYFLLCD$_{17}$ *)	-	$_{157}$MFVNMTPCQLN$_{167}$	$_{227}$GNPQFQRQPQW$_{237}$ *)

[1254] *) 显性部分

[1255] 图10是关于GPCR的整体结构的研究结果的图示。因为N-末端 高度柔性且未结构化,它可能与ECL瞬时相互作用形成非连续免疫显 性区域。

[1256] 肽结合中的差异和共性可在图11中用散点图分析图示。左上角和 右下角的数据点表明结合中的差异。尽管有显著的表位重叠,但各抗 体的表位的细微特异性在很大程度上不同。

[1257] 实施例4.抗-GPRC5D抗体的筛选数据

[1258] FACS筛选.

[1259] 图12示出GPRC5D-特异性噬菌体抗体克隆(ET150-1、ET150-2、 ET150-5、ET150-8、ET150-18)的FACS分析。将噬菌体克隆与 3T3-GPRC5D细胞系一起孵育,然后与抗-M13小鼠抗体一起孵育。最 终再次洗涤后向反应中添加APC标记的抗小鼠IgG二抗。通过FACS 测量结合并表示为平均荧光强度(MFI)。将细胞与M13 KO7辅助噬菌 体一起孵育,并将单独的细胞用作阴性对照。

[1260] 实施例5.抗-GPRC5D抗体的结合亲和力

[1261] 图13示出GPRC5D特异性噬菌体抗体克隆(ET150-2、ET150-5、 ET150-8、ET150-18)的FACS分析。将各抗体(ET150-1、ET150-2、 ET150-5、ET150-8、ET150-18)以10μg/mL或1μg/mL与3T3或 3T3-GPRC5D细胞一起孵育,接着与抗M13小鼠抗体一起孵育。最终 向反应中添加PE-标记的抗小鼠IgG二抗。通过FACS测量结合并表示 为平均荧光强度(MFI)(图13)。将细胞与单独的二抗、ET901 mIgG1 同种型对照一起孵育,并将单独的细胞用作阴性对照。

[1262] 实施例6.对GPRC5D和CD3特异性的双特异性抗体

[1263] 图14示出使用本文公开的ET150-2、ET150-5、ET150-8、ET150-18 克隆产生的抗-GPRC5D/抗-CD3双特异性抗体的FACS分析。将各抗体 以10μg/ml与3T3或3T3-GPRC5D细胞一

起孵育,接着与FITC缀合 的抗-His标签抗体一起孵育。通过FACS测量结合并表示为平均荧光 强度(MFI)。将细胞与单独的二抗、ET901双特异性抗体对照一起孵 育,并将单独的细胞用作阴性对照。如图14所示,使用所公开的特异 性地结合表达GPRC5D的3T3细胞的scFv产生抗-GPRC5D/CD3双特 异性抗体。

[1264] 尽管出于理解清楚的目的以例证和实施例的方式相当详细地描述 了前述的本发明公开的主题,但说明书和实施例不应被理解为限制本 发明公开主题的范围。本文引用的所有专利和科技文献的公开内容明 确地全部并入本文以供参考。

序列表

<110> 纪念斯隆-凯特琳癌症中心(MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER)
尤里卡治疗公司(EUREKA THERAPEUTICS, INC.)

<120> 靶向G-蛋白偶联受体的抗体和使用方法

<130> 072734.0349

<140> PCT/US2015/064122

<141> 2015-12-04

<150> 62/088,228

<151> 2014-12-05

<160> 415

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成

多肽

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Arg Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Asn Ala Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Ser Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Met Tyr Arg Ser Leu Leu Phe Tyr Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 2

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

<210> 3
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 3

```
caggtgcagc tggtgcagtc tgggtctgag ttgaagaagc ctggggcctc agtcagagtc 60
tcctgcacgg cttctggata caccttcacc agttactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagta atcaacccta atgctggcag cacaagatac 180
gcacagaaat tccagggcag agtcaccatg agcactgaca cgtccacgag cacagcctac 240
atggacctga gcagtctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcggtatg 300
taccgttctc tgctgttcta cgatccgtgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 360
```

<210> 4
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成

多核苷酸

<400> 4

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
ccctgctctg gaagccgttc caacgttggg aattattatg tgtcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggatg gcagcctgag tgcccatgtc 300
ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 5

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成

多肽

<400> 5

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

<210> 6

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成

多肽

<400> 6

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

<210> 7

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸

<400> 7

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aactatgcca tgagttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtaacac atactacgca 180
gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 240
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgcg cggttctgtt 300
cgttacactg atatctgggg tcaaggtact ctggtgaccg tctcctca 348

<210> 8

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸

<400> 8

aattttatgc tgactcagcc ccactcagtg tcggagtctc cggggaagac ggtaagcatc 60

tcctgcaccc gcaccagtgg cgccattgcc ggcgcctatg tgcagtggtt ccagcagcgc 120
ccgggcagtg cccccaccac tgtgatctat gacgataaca aaagaccctc tggggtccct 180
gatcggttct ctgggtccat cgacaagtcc tccaactctg cctccctcac catctctgga 240
ctgaagactg aggacgaggc tgactattat tgtcagtctt atgattatga tagcagcaat 300
gtgctattcg gcggagggac caagctgacc gtcctaggt 339

<210> 9
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 9

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

<210> 10
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 10

Asp Ile Gln Leu 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 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
65 70 75 80
Ala Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 11
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 11
gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcaa cctctggatt cacctttaat aactattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactac 180
gcggactctg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtct 240
ctgcaattga acaacctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctatg 300
tctactgctt ggggttacga tgaatggggt caaggtactc tggtgaccgt ctcctca 357
<210> 12
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 12
gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca acagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gcagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtg tcccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa acgt 324

<210> 13

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成
多肽

<400> 13

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Ser Ser Arg Trp Gly Gly Trp Thr Gly Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成
多肽

<400> 14

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
35 40 45

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

<210> 15
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 15
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaaggtac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtcaacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcggttct 300
tctcgctggg gtggttggac tggtgattac tggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc 360
tca 363
<210> 16
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 16
caatctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact ttgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aagcccccaa agtcatgatt tatgatgtca gtaagcggcc ctcagggatt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggttgagg acgaggctga atattactgc agctcatata caagcactag aactgtgata 300
ttcgccggag ggaccaaggt caccgtccta ggt 333
<210> 17
<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 17

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser 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 Arg Gly Arg 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 Arg Tyr Tyr Lys Ser Ser Lys Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 18
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> 任意氨基酸
<400> 18

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Thr Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Xaa Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn His Gln Trp Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Asn Leu
85 90 95

Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 19
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 19
gaggtgcagc tggtggagac tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatc cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggtc gtggtcgtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgctactac 300
aaatcttcta aagatcattg gggtcaaggt actctggtga ccgtctcctc a 351
<210> 20
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<220>
<221> modified_base
<222> (109)..(109)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 20
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcactg tctggggccc agggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttccg gaagcaggtc caacatcgga actaattatg tatcctggna ccagcaactc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaatcatc agtggccctc aggggtccct 180
gaccgattca ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ctactgtgca gcatgggatg acaatttgag tggtgtggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 21
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 21

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Gln Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ile Ala Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Arg Thr Gln Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Leu Ala Arg Glu Thr Pro Ile Ser Thr Ala Ser
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Tyr Gly Tyr Ser Arg Trp Ser Gly Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 22
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 22

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 23
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 23
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgcagaggc ctggggcctc agtgagggtc 60
tcctgcaagg ctattgcgta caccttcacc gactactata tccactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcctgagtg gatggggtgg atcaacccta aaagtggtcg cacacagtat 180
gcaccgaagt ttcaagacag ggtcaccctg gccagggaga cgcccatcag cacagcctcc 240
atggagctgc gcggactgac atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgcgtttac 300
ggttactctc gttggtctgg tttcgatctg tggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc 360
tca 363
<210> 24
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 24
caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatactggta ccagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240
tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggttatgtc 300
ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333
<210> 25

<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 25

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Gln	Pro	Gly	Ala
1				5				10						15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Gln	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
			20					25				30			
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Asn	Gly	Gly	Gly	Thr	Phe	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Gly	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	His	Lys	Val	Tyr	Lys	Ser	His	Pro	Thr	Gly	Gly	Tyr	Asp
			100					105					110		
Arg	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
		115					120								

<210> 26
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 26

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Thr Leu Asp Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 27
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 27
caggtgcagc tggtgcaatc tggggctgag gtgaagcagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgccagg catctggata caccttcacc acttattata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta atggtggtgg cacattctac 180
gcacagaagt tccaggacag agtcaccatg accagggaca cgtccacggg cacagtctac 240
atggaactga gcagcctgag atctgacgac actgccgtgt attactgtgc gcgcggtcat 300
aaagtttaca aatctcatcc gactggtggt tacgatcgtt ggggtcaagg tactctggtg 360
accgtctcct ca 372
<210> 28
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 28
caatctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagccg tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120
tacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaagcggcc tcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata ccagtagcag cactttagac 300
ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333
<210> 29
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 29

Glu 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 Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Ser His Val Ala Trp Ser Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 30
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 30

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

85 90 95

Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 31

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成

多核苷酸

<400> 31

gaggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg attatcccta tctttggtac agcaaaatat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcat 300

gttgcttggt ctctgctgga ttactggggt caaggtactc tggtgaccgt ctcctca 357

<210> 32

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成

多核苷酸

<400> 32

tcctatgagc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatcctggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggtgtggta 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 33

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成

多肽

<400> 33

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 Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile 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 Tyr Gln Ser Tyr Lys Gly Ser Gln Ser Asp Ser Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 34
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 34
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 35

<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 35
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctaccag 300
tcttacaaag gttctcagtc tgattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 360
<210> 36
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 36
cagtctgtgt tgacgcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatactggta ccagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240
tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333
<210> 37
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 37
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Gly Ser Lys Lys Trp Ser Gly Glu Lys Trp Arg Arg Glu
100 105 110
Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 38
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 38

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

<210> 39
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 39
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcggtggt 300
tctaaaaaat ggtctggtga aaaatggcgt cgtgaaaact tcgattactg gggtcaaggt 360
actctggtga ccgtctcctc a 381
<210> 40
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 40
caatctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgatgtca gtaagcggcc ctcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caagaagcag cactgaggta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333
<210> 41
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 41
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Glu Tyr Thr Phe Thr Arg His
20 25 30
Ile Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

<210> 42
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 42

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

<210> 43
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 43

cagatgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg cttctgaata caccttcact aggcatattc tacattgggt gcgccaggct 120
cccggacaaa gccttgagtg gatgggatgg atcaacccag gcaatggtaa tacaaaatat 180
tcacagaagt tccaggtcag agtcaccttt accagggaca catccgcgag cacagtctat 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtgt attactgtgc gcgcctgccg 300
gatcagtggg gtcaaggtac tctggtgacc gtctcctca 339

<210> 44
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 44

tcctatgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240
tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggtctcttc 300
ggaactggga ccaaggtcac cgtcctaggt 330

<210> 45
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 45

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala 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 Ser Lys Gln Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser
<210> 46
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 46
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Arg Asp Ala Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Phe Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Glu Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Lys Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Asp Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Gly Gly Ser
85 90 95
Asn Asn Phe Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110
<210> 47
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 47
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttggt gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggtag cacaggttat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgctctaaa 300
caggattact ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct ca 342

<210> 48
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 48
cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag ggacgctggt ggttataatt atttctcctg gtaccaacaa 120
cacccaggca aagcccccaa actcctgatt tatgaggtca ctaagcggcc ctcaggggtc 180
cctgatcgct tctctggctc caagtctggc aagacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240
caggctgacg atgaggctgt atattactgc agctcatatg gaggcagcaa caactttcgg 300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggt 336
<210> 49
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 49
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Asn Leu Val Gln Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Gly Thr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Ser Thr Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Arg 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 Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser
<210> 50
<211> 113

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 50

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

<210> 51
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 51

```
gaggtgcagc tggtggagac tgggggaaac ttggtacagc cgggggcgtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cagctttagt ggcactgcca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtctcgact attagtagta ctgggcgtag cacatactac 180
agagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag aggcgaggac acggccgtat attactgtgc gcgcgtttct 300
ttcgattact ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct ca 342
```

<210> 52
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 52
cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg atgtacactg gtaccagcag 120
cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaatcggcc ctcaggggtc 180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtggctcc 300
tacgtcttcg gaactgggac caagctgacc gtcctaggt 339
<210> 53
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 53
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Phe 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 Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Gly Arg Gly Arg Ser Thr Phe 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 Arg Tyr Tyr His Ala Gly Ala Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 54
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 54

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

<210> 55
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 55

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagcc tttgtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcgact attagtggtc gtggtcgtag cacattctac 180
gcagactccg tgaagggccg gtttaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctatat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgctactac 300
catgctggtg ctttcgatct gtggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 56
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 56

cagtctgtcg tgacgcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgatgtca gtaagcggcc ctcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caagcagcag cactttggta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 57
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 57

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

<210> 58
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 58

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

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

<210> 59
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 59
cagatgcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttaac agatatgcta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gccttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa ttcacactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacggg cacagcctat 240
atggagctga ggaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgcatggct 300
tacgattctt ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct ca 342
<210> 60
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 60
cagtctgtgt tgacgcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gctcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcaa tgacgttggt gcttataagt atgtctcctg gtatcaacag 120
tacccaggca aagcccccaa actcatactt tatgatgtct ttaagcggcc ctcaggggtc 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctgac aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc ttctcactta caagcagtaa cacttatgtc 300

ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 61

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成
多肽

<400> 61

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala 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 Gly Tyr Gly Lys Ala Tyr Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 62

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成
多肽

<400> 62

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Gly Gly Asn
20 25 30
Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Thr Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

<210> 63
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 63
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgcggttac 300
ggtaaagctt acgatcagtg gggtcaaggt actctggtga ccgtctcctc a 351

<210> 64
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 64
cagtctgtgt tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccggacagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcaggtc caacgtagga ggtaattatg tattttggta ccagcaagtc 120
cccggagcga cccccaaact cctcatctat aggagtaatc agcggccctc gggggtccct 180
gaccgattcg ctggctccaa gtctggctcc tcagcctccc tggccatcag tggactccgg 240
tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca acatgggatg acagcctgag tggttttgtc 300
ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 65
<211> 119
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 65

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser His
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Asp Ser Thr Tyr Thr Tyr Tyr Ala 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 Ser Gly Gly Gln Trp Lys Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 66
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 66

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro
85 90 95
Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 67
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 67
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtccacc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agccatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtg atagtactta cacatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgctctggt 300
ggtcagtgga aatactacga ttactggggt caaggtactc tggtgaccgt ctcctca 357
<210> 68
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 68
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120
caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattactg taactcccgg gacagcagtg gtaacccccc tgtggtattc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtcctaggt 330
<210> 69
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽

<400> 69

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile 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 Thr Ile Asn Gly Arg Gly Ser Ser Thr Ile 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 Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Ile Ser Arg Gly Leu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val
115

<210> 70

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成
多肽

<400> 70

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

<210> 71
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 71
gaggtgcagc tggtggagtc cgggggaggc ttgatacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aactatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attaatggtc gtggtagtag tacaatctac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acagccacgt attactgtgc gcgctacatc 300
tctcgtggtc tgggtgattc ttggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354
<210> 72
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 72
cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcaatg tctgcggccc caggacagca agtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcaactc caacattgag agaaattatg tatcctggta cctccagctc 120
cctggaacag cccccaaact cgtcattttt gacaatgata ggcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag aggttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333
<210> 73
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 73
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Ala Gly Met Gly Met Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 74
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 74
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Asn Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 75
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 75
cagatgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcgctggt 300
atgggtatgg atacttgggg tcaaggtact ctggtgaccg tctcctca 348
<210> 76
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 76
cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaagcggcc ctcaggggtc 180
cctgatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc agctcatatg caggcagcaa caccttggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333
<210> 77
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 77
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr
20 25 30
Ser Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Ala Val Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Val Gly Gly Gln Ala Asp Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 78
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Ala Gly Arg
85 90 95
Lys Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 79
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 79

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaggg cttctggata caccttcacc gcctactctt tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta gcagtggtgg cgcagtttat 180
gcacagaaat ttcagggtag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gtggcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgcaacgtt 300
ggtggtcagg ctgatgactg gggtcaaggt actctggtga ccgtctcctc a 351

<210> 80
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 80

caatctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacattggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca ataagcggcc ctcaggggtc 180
cctgatcgct tctcgggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc gcctcatttg cgggcaggaa gacattggtc 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 81
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 81

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

85 90 95
Ala Arg Asn Val Gly Gly His Ala Asp Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 82
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 82
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Thr Asp Ile Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Ser Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Ala Gly Arg
85 90 95
Lys Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 83
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 83
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaaaaagc ctggggcctc agtgaaagtc 60
tcctgcaggg cttctggata caccttcacc gcctactctt tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta gcagtggtgg cgcagtttat 180
gcacagaaat ttcagggtag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gtggcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgcaacgtt 300
ggtggtcacg ctgatgactg gggtcaaggt actctggtga ccgtctcctc a 351
<210> 84
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 84
caatctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcac tgacattggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacac 120
cacccaagca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca ataagcggcc ctcaggggtc 180
cctgatcgct tctcgggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc gcctcatttg cgggcaggaa gacattggtc 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333
<210> 85
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 85

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

115 120 125

Ser

<210> 86

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成

多肽

<400> 86

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

<210> 87

<211> 387

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成

多核苷酸

<400> 87

caggtccagc tggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggttt cacctttaac acctatggca tcagttgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgcta acaatggtca cacaaagtct 180
gcacagaggt tccaggacag agtcgccatg gccacagaca catccacgag cacggcctac 240
atggagctga ggagcctgaa atttgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgcggtggt 300
taccatcatc agatgcagcg gtactacaaa gctacttctg tttactctga ttactggggt 360
caaggtactc tggtgaccgt ctcctca 387

<210> 88
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 88
cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tctgccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tggtgtggta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333
<210> 89
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 89
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ser Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Ala Gly Met Gly Met Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115
<210> 90

<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 90

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

<210> 91
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 91

```
cagatgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag ctcaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcgctggt 300
atgggtatgg atacttgggg tcaaggtact ctggtgaccg tctcctca 348
```

<210> 92
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 92
cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaagcggcc ctcaggggtc 180
cctgatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc agctcatatg caggcagcaa caccttggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333
<210> 93
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 93
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Val Ile Ser Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 94
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 94

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

<210> 95
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 95

caggtgcagc tggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac actgccgtgt attactgtgc gcgcgacgtt 300
atctctggtt tcgattcttg gggtcaaggt actctggtga ccgtctcctc a 351

<210> 96
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 96

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacaa 120
tccccaggca aagcccccag actcatgatt tatggggtca gtaagcggcc ctctggggtc 180
cctgatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240
caggctgaag atgaggctga ttattactgc agctcatatg caggcgtcaa caatttaatg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 97
<211> 345
<212> PRT
<213> 人
<400> 97

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

Leu Arg Gly Asn Pro Gln Phe Gln Arg Gln Pro Gln Trp Asp Asp Pro
225 230 235 240
Val Val Cys Ile Ala Leu Val Thr Asn Ala Trp Val Phe Leu Leu Leu
245 250 255
Tyr Ile Val Pro Glu Leu Cys Ile Leu Tyr Arg Ser Cys Arg Gln Glu
260 265 270
Cys Pro Leu Gln Gly Asn Ala Cys Pro Val Thr Ala Tyr Gln His Ser
275 280 285
Phe Gln Val Glu Asn Gln Glu Leu Ser Arg Ala Arg Asp Ser Asp Gly
290 295 300
Ala Glu Glu Asp Val Ala Leu Thr Ser Tyr Gly Thr Pro Ile Gln Pro
305 310 315 320
Gln Thr Val Asp Pro Thr Gln Glu Cys Phe Ile Pro Gln Ala Lys Leu
325 330 335
Ser Pro Gln Gln Asp Ala Gly Gly Val
340 345

<210> 98
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 98
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Glu Met Ala
20

<210> 99
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
寡核苷酸
<400> 99
tctagaggtg gtggtggtag cggcggcggc ggctctggtg gtggtggatc cctcgagatg 60
gcc 63

<210> 100

<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 100

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

<210> 101
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 101

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

245 250

<210> 102
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 102

Asp Ile Gln Leu 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 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
65 70 75 80
Ala Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ser Arg Gly Gly
100 105 110
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met
115 120 125
Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175
Val Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190
Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu
195 200 205
Ser Leu Gln Leu Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Ser Met Ser Thr Ala Trp Gly Tyr Asp Glu Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 103
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 103

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

225 230 235 240
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 104
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> 任意氨基酸
<400> 104

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

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Lys Ser Ser Lys Asp His Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 105
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 105
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Gln
130 135 140
Arg Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ile Ala Tyr Thr
145 150 155 160
Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175
Pro Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Arg Thr Gln Tyr

180 185 190

Ala Pro Lys Phe Gln Asp Arg Val Thr Leu Ala Arg Glu Thr Pro Ile
195 200 205

Ser Thr Ala Ser Met Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Tyr Gly Tyr Ser Arg Trp Ser Gly Phe
225 230 235 240

Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 106
<211> 256
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 106

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Arg Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Leu Asp Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Gln Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Thr Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Phe Tyr
180 185 190
Ala Gln Lys Phe Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
195 200 205
Gly Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly His Lys Val Tyr Lys Ser His Pro Thr
225 230 235 240
Gly Gly Tyr Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 107
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 107

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
145 150 155 160
Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Lys Tyr
180 185 190
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Val Ala Trp Ser Leu Leu Asp Tyr
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 108
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 108
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr
180 185 190
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Gln Ser Tyr Lys Gly Ser Gln Ser Asp
225 230 235 240
Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 109
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 109
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Arg Ser
85 90 95
Ser Thr Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

145 150 155 160
Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
180 185 190
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
195 200 205
Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Ser Lys Lys Trp Ser Gly Glu Lys
225 230 235 240
Trp Arg Arg Glu Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255
Val Ser Ser

<210> 110
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 110
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser Arg
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu
115 120 125
Glu Met Ala Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Glu Tyr Thr Phe
145 150 155 160
Thr Arg His Ile Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu
165 170 175
Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser
180 185 190
Gln Lys Phe Gln Val Arg Val Thr Phe Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
195 200 205
Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Pro Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser

<210> 111
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 111

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Arg Asp Ala Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Phe Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Glu Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Lys Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Asp Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Gly Gly Ser
85 90 95
Asn Asn Phe Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160
Thr Phe Gly Asp Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205
Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Lys Gln Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 112
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 112
Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95
Leu Ser Gly Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110
Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Asn
130 135 140
Leu Val Gln Pro Gly Ala Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160
Phe Ser Phe Ser Gly Thr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Ser Thr Gly Arg Ser Thr
180 185 190
Tyr Tyr Arg Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205
Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp
210 215 220
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 113
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 113
Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Phe Val
130 135 140
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160
Phe Ser Ser Tyr Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Gly Arg Gly Arg Ser Thr Phe Tyr
180 185 190
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr His Ala Gly Ala Phe Asp Leu Trp
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 114
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 114
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Leu Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Asn Asp Val Gly Ala Tyr
20 25 30
Lys Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Ile Leu Tyr Asp Val Phe Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Phe Ser Leu Thr Ser Ser
85 90 95
Asn Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160
Phe Asn Arg Tyr Ala Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Ser His Tyr
180 185 190
Ala Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr
195 200 205
Gly Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Met Ala Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 115
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 115
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Gly Gly Asn
20 25 30
Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Thr Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Ser Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ala
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Phe Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140
Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160
Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr
180 185 190
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
195 200 205
Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Gly Lys Ala Tyr Asp Gln Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 116
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 116
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro
85 90 95

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu
115 120 125
Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His
130 135 140
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160
Arg Ser His Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175
Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Asp Ser Thr Tyr Thr Tyr Tyr Ala
180 185 190
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
195 200 205
Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Gly Gln Trp Lys Tyr Tyr Asp Tyr Trp
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 117
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 117
Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Met Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Gln Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Asn Ser Asn Ile Glu Arg Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Leu Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Val
35 40 45
Ile Phe Asp Asn Asp Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu

85 90 95
Arg Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile
130 135 140
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160
Phe Ser Asn Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Asn Gly Arg Gly Ser Ser Thr Ile Tyr
180 185 190
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ile Ser Arg Gly Leu Gly Asp Ser Trp
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
245

<210> 118
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 118
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Asn Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160
Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
180 185 190
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
195 200 205
Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Met Gly Met Asp Thr Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 119
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 119
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Ala Gly Arg
85 90 95
Lys Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160
Phe Thr Ala Tyr Ser Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Ala Val Tyr
180 185 190
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Gly Gly Gln Ala Asp Asp Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 120
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 120
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Thr Asp Ile Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Ser Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Ala Gly Arg
85 90 95
Lys Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160
Phe Thr Ala Tyr Ser Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Ala Val Tyr
180 185 190
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Gly Gly His Ala Asp Asp Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 121
<211> 261
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 121
Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160
Phe Asn Thr Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly His Thr Lys Ser
180 185 190
Ala Gln Arg Phe Gln Asp Arg Val Ala Met Ala Thr Asp Thr Ser Thr
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Lys Phe Asp Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr His His Gln Met Gln Arg Tyr
225 230 235 240
Tyr Lys Ala Thr Ser Val Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255
Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 122
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 122

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

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

<210> 123
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 123
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

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

<210> 124
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 124
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 125
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 125
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5
<210> 126
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 126
Ala Arg Gly Met Tyr Arg Ser Leu Leu Phe Tyr Asp Pro
1 5 10
<210> 127
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 127
Arg Ser Asn Val Gly Asn Tyr Tyr
1 5
<210> 128
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 128
Asp Asn Asn

1
<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 129
Gly Thr Trp Asp Gly Ser Leu Ser Ala His Val
1 5 10
<210> 130
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 130
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
1 5
<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 131
Ile Ser Gly Ser Gly Asn Thr
1 5
<210> 132
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 132

Ala Arg Gly Ser Val Arg Tyr Thr Asp Ile
1 5 10
<210> 133
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 133
Ser Gly Ala Ile Ala Gly Ala Tyr
1 5
<210> 134
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 134
Asp Asp Asn
1
<210> 135
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 135
Gln Ser Tyr Asp Tyr Asp Ser Ser Asn Val Leu
1 5 10
<210> 136
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽

<400> 136
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Trp
1 5
<210> 137
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 137
Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5
<210> 138
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 138
Ala Arg Ser Met Ser Thr Ala Val
1 5
<210> 139
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 139
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5
<210> 140
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成

肽
<400> 140
Ala Ala Ser
1
<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 141
Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Tyr Thr
1 5
<210> 142
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 142
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5
<210> 143
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 143
Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr
1 5
<210> 144
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 144
Ala Arg Gly Ser Ser Arg Trp Gly Gly Trp Thr Gly Asp Tyr
1 5 10
<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 145
Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Phe
1 5
<210> 146
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 146
Asp Val Ser
1
<210> 147
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 147
Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Arg Thr Val Ile Phe Ala Gly Gly Thr Lys
1 5 10 15
Val Thr Val Leu
20
<210> 148
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 148
Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 149
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 149
Ile Ser Gly Arg Gly Arg Ser Thr
1 5
<210> 150
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 150
Ala Arg Tyr Tyr Lys Ser Lys Asp His
1 5
<210> 151
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 151
Arg Ser Asn Ile Gly Thr Asn Tyr
1 5
<210> 152

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 152
Arg Asn His
1
<210> 153
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 153
Ala Ala Trp Asp Asp Asn Leu Ser Gly Val Val
1 5 10
<210> 154
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 154
Ala Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
1 5
<210> 155
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 155
Ile Asn Pro Lys Ser Gly Arg Thr
1 5

<210> 156
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 156
Ala Arg Val Tyr Gly Tyr Ser Arg Trp Ser Gly Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 157
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 157
Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
1 5
<210> 158
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 158
Arg Asn Asn
1
<210> 159
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 159
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 160

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 160

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Tyr

1 5

<210> 161

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 161

Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr

1 5

<210> 162

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 162

Ala Arg Gly His Lys Val Tyr Lys Ser His Pro Thr Gly Gly Tyr Asp

1 5 10 15

Arg

<210> 163

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 163
Ser Arg Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
1 5
<210> 164
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 164
Glu Val Ser
1
<210> 165
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 165
Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Asp
1 5 10
<210> 166
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 166
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 167
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成

肽
<400> 167
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5
<210> 168
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 168
Ala Arg Ser His Val Ala Trp Ser Leu Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 169
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 169
Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
1 5
<210> 170
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 170
Arg Asn Asn
1
<210> 171
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 171
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val
1 5 10
<210> 172
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 172
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 173
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 173
Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr
1 5
<210> 174
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 174
Ala Arg Tyr Gln Ser Tyr Lys Gly Ser Gln Ser Asp Ser
1 5 10
<210> 175
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 175
Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
1 5
<210> 176
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 176
Arg Asn Asn
1
<210> 177
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 177
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10
<210> 178
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 178
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5
<210> 179
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 179
Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr
1 5
<210> 180
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 180
Ala Arg Gly Gly Ser Lys Lys Trp Ser Gly Glu Lys Trp Arg Arg Glu
1 5 10 15
Asn Phe Asp Tyr
20
<210> 181
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 181
Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
1 5
<210> 182
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 182
Asp Val Ser
1

<210> 183
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 183
Ser Ser Tyr Thr Arg Ser Ser Thr Glu Val
1 5 10
<210> 184
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 184
Glu Tyr Thr Phe Thr Arg His Ile
1 5
<210> 185
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 185
Ile Asn Pro Gly Asn Gly Asn Thr
1 5
<210> 186
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 186
Ala Arg Leu Pro Asp Gln

1 5

<210> 187

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 187

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr

1 5

<210> 188

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 188

Arg Asn Asn

1

<210> 189

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 189

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Leu

1 5 10

<210> 190

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 190

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Gly
1 5
<210> 191
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 191
Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr
1 5
<210> 192
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 192
Ala Arg Ser Lys Gln Asp Tyr
1 5
<210> 193
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 193
Ser Arg Asp Ala Gly Gly Tyr Asn Tyr
1 5
<210> 194
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽

<400> 194
Glu Val Thr
1
<210> 195
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 195
Ser Ser Tyr Gly Gly Ser Asn Asn Phe Arg Val
1 5 10
<210> 196
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 196
Gly Phe Ser Phe Ser Gly Thr Ala
1 5
<210> 197
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 197
Ile Ser Ser Thr Gly Arg Ser Thr
1 5
<210> 198
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成

肽
<400> 198
Ala Arg Val Ser Phe Asp Tyr
1 5
<210> 199
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 199
Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp
1 5
<210> 200
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 200
Gly Asn Ser
1
<210> 201
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 201
Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Tyr Val
1 5 10
<210> 202
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 202
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 203
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 203
Ile Ser Gly Arg Gly Arg Ser Thr
1 5
<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 204
Ala Arg Tyr Tyr His Ala Gly Ala Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 205
Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
1 5
<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 206
Asp Val Ser
1
<210> 207
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 207
Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val
1 5 10
<210> 208
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 208
Gly Tyr Thr Phe Asn Arg Tyr Ala
1 5
<210> 209
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 209
Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Ser
1 5
<210> 210
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 210
Ala Arg Met Ala Tyr Asp Ser
1 5
<210> 211
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 211
Ser Asn Asp Val Gly Ala Tyr Lys Tyr
1 5
<210> 212
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 212
Asp Val Phe
1
<210> 213
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 213
Phe Ser Leu Thr Ser Ser Asn Thr Tyr Val
1 5 10
<210> 214
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 214
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5
<210> 215
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 215
Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile
1 5
<210> 216
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 216
Ala Arg Gly Tyr Gly Lys Ala Tyr Asp Gln
1 5 10
<210> 217
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 217
Arg Ser Asn Val Gly Gly Asn Tyr
1 5
<210> 218

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 218
Arg Ser Asn
1
<210> 219
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 219
Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Phe Val
1 5 10
<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 220
Gly Phe Thr Phe Arg Ser His Ser
1 5
<210> 221
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 221
Ile Ser Ser Asp Ser Thr Tyr Thr
1 5

<210> 222
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 222
Ala Arg Ser Gly Gly Gln Trp Lys Tyr Tyr Asp Tyr
1 5 10
<210> 223
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 223
Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr
1 5
<210> 224
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 224
Gly Lys Asn
1
<210> 225
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 225
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro Pro Val Val

1 5 10

<210> 226

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 226

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 227

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 227

Ile Asn Gly Arg Gly Ser Ser Thr

1 5

<210> 228

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 228

Ala Arg Tyr Ile Ser Arg Gly Leu Gly Asp Ser

1 5 10

<210> 229

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 229

Asn Ser Asn Ile Glu Arg Asn Tyr
1 5
<210> 230
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 230
Asp Asn Asp
1
<210> 231
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 231
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Arg Gly Trp Val
1 5 10
<210> 232
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 232
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5
<210> 233
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽

<400> 233
Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr
1 5
<210> 234
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 234
Ala Arg Ala Gly Met Gly Met Asp Thr
1 5
<210> 235
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 235
Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
1 5
<210> 236
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 236
Glu Val Ser
1
<210> 237
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成

肽
<400> 237
Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Thr Leu Val
1 5 10
<210> 238
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 238
Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ser
1 5
<210> 239
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 239
Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Ala
1 5
<210> 240
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 240
Ala Arg Asn Val Gly Gly Gln Ala Asp Asp
1 5 10
<210> 241
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 241
Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr
1 5
<210> 242
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 242
Glu Val Asn
1
<210> 243
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 243
Ala Ser Phe Ala Gly Arg Lys Thr Leu Val
1 5 10
<210> 244
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 244
Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ser
1 5
<210> 245
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 245
Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Ala
1 5
<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 246
Ala Arg Asn Val Gly Gly His Ala Asp Asp
1 5 10
<210> 247
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 247
Ser Thr Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr
1 5
<210> 248
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 248
Glu Val Asn
1
<210> 249
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 249
Ala Ser Phe Ala Gly Arg Lys Thr Leu Val
1 5 10
<210> 250
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 250
Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Gly
1 5
<210> 251
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 251
Ile Ser Ala Asn Asn Gly His Thr
1 5
<210> 252
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 252
Ala Arg Gly Gly Tyr His His Gln Met Gln Arg Tyr Tyr Lys Ala Thr
1 5 10 15
Ser Val Tyr Ser Asp Tyr
20

<210> 253
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 253
Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr
1 5
<210> 254
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 254
Asp Asn Asn
1
<210> 255
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 255
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Gly Val Val
1 5 10
<210> 256
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 256
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 257

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 257

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ser

1 5

<210> 258

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 258

Ala Arg Ala Gly Met Gly Met Asp Thr

1 5

<210> 259

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 259

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 260

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 260

Glu Val Ser
1
<210> 261
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 261
Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Thr Leu Val
1 5 10
<210> 262
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 262
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5
<210> 263
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 263
Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr
1 5
<210> 264
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽

<400> 264
Ala Arg Asp Val Ile Ser Gly Phe Asp Ser
1 5 10
<210> 265
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 265
Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
1 5
<210> 266
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 266
Gly Val Ser
1
<210> 267
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 267
Ser Ser Tyr Ala Gly Val Asn Asn Leu Met
1 5 10
<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成

肽
<400> 268
Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Gly
1 5
<210> 269
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 269
Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr
1 5
<210> 270
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 270
Ala Arg Ser Lys Gln Gly Tyr
1 5
<210> 271
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 271
Ser Arg Asp Ala Gly Gly Tyr Asn Tyr
1 5
<210> 272
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 272
Glu Val Thr
1
<210> 273
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 273
Ser Ser Tyr Gly Gly Ser Asn Asn Phe Arg Val
1 5 10
<210> 274
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 274
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala 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 Ser Lys Gln Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser
<210> 275

<211> 136
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 275

```
Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1               5                  10                  15
Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro
            20                  25                  30
Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
        35                  40                  45
Thr Ser Arg Asp Ala Gly Gly Tyr Asn Tyr Phe Ser Trp Tyr Gln Gln
    50                  55                  60
His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Glu Val Thr Lys Arg
65                  70                  75                  80
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Lys Thr
                85                  90                  95
Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Asp Asp Glu Ala Val Tyr
            100                 105                 110
Tyr Cys Ser Ser Tyr Gly Gly Ser Asn Asn Phe Arg Val Phe Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
    130                 135
```

<210> 276
<211> 271
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 276

```
Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1               5                  10                  15
Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro
            20                  25                  30
Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
        35                  40                  45
```

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

<210> 277
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 277
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttggt gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggtag cacaggttat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgctctaaa 300
caggattact ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct ca 342
<210> 278
<211> 408
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 278
atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tccagtctgc cctgactcag cctccctccg cgtccgggtc tcctggacag 120
tcagtcacca tctcctgcac tggaaccagc agggacgctg gtggttataa ttatttctcc 180
tggtaccaac aacacccagg caaagccccc aaactcctga tttatgaggt cactaagcgg 240
ccctcagggg tccctgatcg cttctctggc tccaagtctg gcaagacggc ctccctgacc 300
gtctctgggc tccaggctga cgatgaggct gtatattact gcagctcata tggaggcagc 360
aacaactttc gggtgttcgg cggagggacc aagctgaccg tcctaggt 408
<210> 279
<211> 813
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 279
atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tccagtctgc cctgactcag cctccctccg cgtccgggtc tcctggacag 120
tcagtcacca tctcctgcac tggaaccagc agggacgctg gtggttataa ttatttctcc 180
tggtaccaac aacacccagg caaagccccc aaactcctga tttatgaggt cactaagcgg 240
ccctcagggg tccctgatcg cttctctggc tccaagtctg gcaagacggc ctccctgacc 300
gtctctgggc tccaggctga cgatgaggct gtatattact gcagctcata tggaggcagc 360
aacaactttc gggtgttcgg cggagggacc aagctgaccg tcctaggttc tagaggtggt 420
ggtggtagcg gcggcggcgg ctctggtggt ggtggatccc tcgagatggc cgaggtgcag 480
ctggtggagt ctgggggagg tgtggtacgg cctgggggGT ccctgagact ctcctgtgca 540
gcctctggat tcacctttgg tgattatggc atgagctggg tccgccaagc tccagggaag 600
gggctggagt gggtctctgg tattaattgg aatggtggta gcacaggtta tgcagactct 660
gtgaagggcc gattcaccat ctccagagac aacgccaaga actccctgta tctgcaaatg 720
aacagtctga gagccgagga cacggccgta tattactgtg cgcgctctaa acaggattac 780

tggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc tca 813

<210> 280

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 280

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
1 5

<210> 281

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 281

Ile Thr Asn Ser Gly Arg Ser Thr
1 5

<210> 282

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 282

Ala Arg Val Thr His Arg Arg Tyr Gly Ser Thr Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 283

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 283

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr
1 5
<210> 284
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 284
Ser Asn Asn
1
<210> 285
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 285
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Val Asn Gly Tyr Val
1 5 10
<210> 286
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 286
Gln Leu Gln Leu Gln 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 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 Thr Asn Ser Gly Arg 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 Ser

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 Thr His Arg Arg Tyr Gly Ser Thr Phe Asp Ser Arg Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 287
<211> 135
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 287
Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1 5 10 15
Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro
20 25 30
Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly
35 40 45
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Phe
50 55 60
Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile His Ser Asn Asn Gln Arg Pro
65 70 75 80
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
85 90 95
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Pro Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
100 105 110
Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Val Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly
115 120 125
Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
130 135

<210> 288
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成

多肽

<400> 288

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1 5 10 15
Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro
20 25 30
Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly
35 40 45
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Phe
50 55 60
Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile His Ser Asn Asn Gln Arg Pro
65 70 75 80
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
85 90 95
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Pro Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
100 105 110
Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Val Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly
115 120 125
Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Leu Gln Leu
145 150 155 160
Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
165 170 175
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp
180 185 190
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr
195 200 205
Asn Ser Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
210 215 220
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Ser Leu Gln Met Ser
225 230 235 240
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Thr
245 250 255
His Arg Arg Tyr Gly Ser Thr Phe Asp Ser Arg Gly Gln Gly Thr Leu
260 265 270
Val Thr Val Ser Ser
275

<210> 289

<211> 385
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 289
cagctgcagc tgcaggagtc gggggggaggc tcggtacagc cgggggggtc tctgagactg 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct atcactaata gtggtcgtag tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtct 240
ttgcaaatga gcagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gcgcgttact 300
catcgtcgtt acggttctac tttcgattct cggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc 360
tcaactagtg gccaggccgg ccagc 385
<210> 290
<211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 290
atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tctcctatga gctgactcag ccaccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120
agggtcagca tctcttgttc tggaagcagc tccaacatcg ggagtaatac tgtaaactgg 180
taccaacagt tccccggaac ggcccccaaa ctcctcatcc atagtaataa tcagcggccc 240
tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300
agtgggcccc agtctgagga tgaggctgat tattactgtg cagcttggga tgacagtgtg 360
aatggttatg tcttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc taggt 405
<210> 291
<211> 831
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 291
atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tctcctatga gctgactcag ccaccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120

agggtcagca tctcttgttc tggaagcagc tccaacatcg ggagtaatac tgtaaactgg 180
taccaacagt tccccggaac ggcccccaaa ctcctcatcc atagtaataa tcagcggccc 240
tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300
agtgggcccc agtctgagga tgaggctgat tattactgtg cagcttggga tgacagtgtg 360
aatggttatg tcttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc taggttctag aggtggtggt 420
ggtagcggcg gcggcggctc tggtggtggt ggatccctcg agatggccca gctgcagctg 480
caggagtcgg ggggaggctc ggtacagccg gggggtctc tgagactgtc ctgtgcagcc 540
tctggattca cctttagcaa ctatgccatg agctgggtcc gccaggctcc agggaagggg 600
ctggagtggg tctcagctat cactaatagt ggtcgtagta catactacgc agactccgtg 660
aagggccggt tcaccatctc cagagacaat tccaagaaca cgctgtcttt gcaaatgagc 720
agcctgagag ccgaagacac ggccgtgtat tactgtgcgc gcgttactca tcgtcgttac 780
ggttctactt tcgattctcg gggtcaaggt actctggtga ccgtctcctc a 831

<210> 292
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成肽
<400> 292
Gly Gly Thr Phe Arg Ser Tyr Ala
1 5

<210> 293
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成肽
<400> 293
Ile Ile Pro Met Leu Asp Ile Thr
1 5

<210> 294
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成肽

<400> 294
Ala Arg Thr Tyr Ser Arg Ser Pro Phe His Met Glu Asp Phe
1 5 10
<210> 295
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 295
Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Thr
1 5
<210> 296
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 296
Arg Asn Asn
1
<210> 297
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 297
Ala Ala Trp Asp Ala Ser Arg Gln Gly Val
1 5 10
<210> 298
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成

多肽

<400> 298

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 Arg Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Met Leu Asp Ile 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 Thr Tyr Ser Arg Ser Pro Phe His Met Glu Asp Phe Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 299

<211> 134

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成

多肽

<400> 299

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

100 105 110
Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser Arg Gln Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125
Lys Leu Thr Val Leu Gly
130
<210> 300
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 300
Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1 5 10 15
Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro
20 25 30
Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
35 40 45
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val
50 55 60
Pro Gly Thr Ala Pro Arg Leu Leu Ile Phe Arg Asn Asn Gln Arg Pro
65 70 75 80
Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
85 90 95
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
100 105 110
Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser Arg Gln Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125
Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val
145 150 155 160
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser
165 170 175
Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Ser Tyr Ala Ile Thr Trp Val
180 185 190
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro
195 200 205

Met Leu Asp Ile Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
210 215 220
Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
225 230 235 240
Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Tyr Ser
245 250 255
Arg Ser Pro Phe His Met Glu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
260 265 270
Thr Val Ser Ser
275

<210> 301
<211> 402
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 301
atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tccagcctgt gctgactcag ccaccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120
agggtcacca tctcttgttc tggaagcagc tccaatatcg gaggtaacac tgtcagctgg 180
taccagcagg tcccaggaac ggcccccaga ctcctcattt ttaggaataa tcaacggccc 240
ccaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300
agtgggctcc ggtctgagga tgaggctgat tattactgtg cagcatggga cgccagtcga 360
caaggggtgt tcggcggagg gaccaagctg accgtcctag gt 402
<210> 302
<211> 828
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 302
atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tccagcctgt gctgactcag ccaccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120
agggtcacca tctcttgttc tggaagcagc tccaatatcg gaggtaacac tgtcagctgg 180
taccagcagg tcccaggaac ggcccccaga ctcctcattt ttaggaataa tcaacggccc 240
ccaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300
agtgggctcc ggtctgagga tgaggctgat tattactgtg cagcatggga cgccagtcga 360

caaggggtgt tcggcggagg gaccaagctg accgtcctag gttctagagg tggtggtggt 420
agcggcggcg gcggctctgg tggtggtgga tccctcgaga tggcccaggt gcagctggtg 480
cagtctgggg ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 540
ggaggcacct tccgcagcta tgctatcacc tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 600
gagtggatgg gaaggatcat ccctatgctt gatataacaa actacgcaca gaagttccag 660
ggcagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 720
ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgcgca cttactctcg ttctccgttc 780
catatggaag atttctgggg tcaaggtact ctggtgaccg tctcctca 828

<210> 303
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 303
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 304
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 304
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 305
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 305
Ala Arg Lys Tyr Gln Asp Val
1 5

<210> 306

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 306
Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr
1 5
<210> 307
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 307
Arg Asn Asn
1
<210> 308
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 308
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val
1 5 10
<210> 309
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 309
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 310
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 310

```
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
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 Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Lys Tyr Gln Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110
Ser Ser
```

<210> 311
<211> 135
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 311

```
Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1               5                  10                  15
Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro
            20                  25                  30
Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
        35                  40                  45
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu
    50                  55                  60
```

Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro
65 70 75 80
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
85 90 95
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
100 105 110
Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly
115 120 125
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
130 135

<210> 312
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 312

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1 5 10 15
Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro
20 25 30
Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
35 40 45
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu
50 55 60
Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro
65 70 75 80
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
85 90 95
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
100 105 110
Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly
115 120 125
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu
145 150 155 160
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu

165 170 175
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp
180 185 190
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
210 215 220
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
225 230 235 240
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Tyr
245 250 255
Gln Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 313
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 313
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca atgccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgcaaatac 300
caggatgttt ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct ca 342
<210> 314
<211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 314
atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tccagtctgt gctgacgcag ccgccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120
agggtcacca tctcttgttc tggaagcagc tccaacatcg gaagtaatac tgtaaactgg 180
taccagcagc tcccaggaac ggcccccaaa ctcctcatct ataggaataa tcagcggccc 240

tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300
agtgggctcc ggtccgagga tgaggctgat tattactgtg cagcatggga tgacagcctg 360
agtggtaggg tgttcggcgg agggaccaag ctgaccgtcc taggt 405

<210> 315
<211> 810
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 315

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tccagtctgt gctgacgcag ccgccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120
agggtcacca tctcttgttc tggaagcagc tccaacatcg gaagtaatac tgtaaactgg 180
taccagcagc tcccaggaac ggcccccaaa ctcctcatct ataggaataa tcagcggccc 240
tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300
agtgggctcc ggtccgagga tgaggctgat tattactgtg cagcatggga tgacagcctg 360
agtggtaggg tgttcggcgg agggaccaag ctgaccgtcc taggttctag aggtggtggt 420
ggtagcggcg gcggcggctc tggtggtggt ggatccctcg agatggccga ggtgcagctg 480
gtggagtctg ggggaggctt ggtacagcct ggggggtccc tgagactctc ctgtgcagcc 540
tctggattca cctttagcag ctatgccatg agctgggtcc gccaggctcc agggaagggg 600
ctggagtggg tctcagctat tagtggtagt ggtggtagca catactacgc agactccgtg 660
aagggccggt tcaccatctc cagagacaat gccaagaaca cgctgtatct gcaaatgaac 720
agcctgagag ccgaggacac ggccgtatat tactgtgcgc gcaaatacca ggatgtttgg 780
ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 810

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 316

Gly Phe Ser Phe Ser Gly Thr Ala
1 5

<210> 317
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 317
Ile Ser Ser Thr Gly Arg Ser Thr
1 5
<210> 318
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 318
Ala Arg Pro Val Ser Ser Met Thr Leu Ser Ile Gln Ser Asp Gly
1 5 10 15
<210> 319
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 319
Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp
1 5
<210> 320
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 320
Gly Asn Ser
1
<210> 321
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 321
Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Gly Tyr Val
1 5 10
<210> 322
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 322
Gln Val Gln Leu Val Gln 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 Gly Thr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Ser Thr Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Arg 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 Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Pro Val Ser Ser Met Thr Leu Ser Ile Gln Ser Asp Gly Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 323
<211> 136
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 323

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1 5 10 15
Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro
20 25 30
Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
35 40 45
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln
50 55 60
Leu Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg
65 70 75 80
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
85 90 95
Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
100 105 110
Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Gly Tyr Val Phe Gly Thr
115 120 125
Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
130 135

<210> 324
<211> 279
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 324

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

100 105 110
Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Gly Tyr Val Phe Gly Thr
115 120 125
Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln
145 150 155 160
Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg
165 170 175
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Gly Thr Ala Met His
180 185 190
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile
195 200 205
Ser Ser Thr Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val Lys Gly Arg
210 215 220
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
225 230 235 240
Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro
245 250 255
Val Ser Ser Met Thr Leu Ser Ile Gln Ser Asp Gly Trp Gly Gln Gly
260 265 270
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
275

<210> 325
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 325
caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cagctttagt ggcactgcca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtctcgact attagtagta ctgggcgtag cacatactac 180
agagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag aggcgaggac acggccgtat attactgtgc gcgcccggtt 300
tcttctatga ctctgtctat ccagtctgat ggttggggtc aaggtactct ggtgaccgtc 360
tcctca 366
<210> 326

<211> 408
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 326
atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tccagtctgt gttgacgcag ccgccctcag tgtctggggc cccagggcag 120
agggtcacca tctcctgcac tgggagcagc tccaacatcg gggcaggtta tgatgtacac 180
tggtaccagc agcttccagg aagagccccc aaactcctca tctatggtaa cagcaatcgg 240
ccctcagggg tccctgaccg attctctggc tccaagtctg gcacctcagc ctccctggcc 300
atcactgggc tccaggctga ggatgaggct gattattact gccagtccta tgacagcagc 360
ctgagaggtt atgtcttcgg aactgggacc aaggtcaccg tcctaggt 408
<210> 327
<211> 837
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 327
atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tccagtctgt gttgacgcag ccgccctcag tgtctggggc cccagggcag 120
agggtcacca tctcctgcac tgggagcagc tccaacatcg gggcaggtta tgatgtacac 180
tggtaccagc agcttccagg aagagccccc aaactcctca tctatggtaa cagcaatcgg 240
ccctcagggg tccctgaccg attctctggc tccaagtctg gcacctcagc ctccctggcc 300
atcactgggc tccaggctga ggatgaggct gattattact gccagtccta tgacagcagc 360
ctgagaggtt atgtcttcgg aactgggacc aaggtcaccg tcctaggttc tagaggtggt 420
ggtggtagcg gcggcggcgg ctctggtggt ggtggatccc tcgagatggc ccaggtgcag 480
ctggtgcagt ctgggggagg cgtggtccag cctgggaggt ccctgagact ctcctgtgca 540
gcctctggat tcagctttag tggcactgcc atgcactggg tccgccaggc tccagggaag 600
gggctggaat gggtctcgac tattagtagt actgggcgta gcacatacta cagagactcc 660
gtgaagggcc ggttcaccat ctccagagac aattccaaga acacgctgta tctgcaaatg 720
aacagcctga gaggcgagga cacggccgta tattactgtg cgcgcccggt ttcttctatg 780
actctgtcta tccagtctga tggttggggt caaggtactc tggtgaccgt ctcctca 837
<210> 328
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 328
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5
<210> 329
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 329
Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr
1 5
<210> 330
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 330
Ala Arg Gly Gln Lys Tyr His Ser Gln Tyr Ser Arg Gly Gly Thr Gly
1 5 10 15
Gly Gly Met Thr Gln Asp Met
20
<210> 331
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 331
Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr
1 5

<210> 332
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 332
Asp Asn Asn
1
<210> 333
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 333
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Arg Asn Trp Val
1 5 10
<210> 334
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 334
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Gln Lys Tyr His Ser Gln Tyr Ser Arg Gly Gly Thr Gly
100 105 110
Gly Gly Met Thr Gln Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125
Ser Ser
130
<210> 335
<211> 135
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 335
Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1 5 10 15
Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro
20 25 30
Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
35 40 45
Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Phe Gln Gln Leu
50 55 60
Pro Arg Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro
65 70 75 80
Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
85 90 95
Ala Leu Asp Ile Thr Val Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
100 105 110
Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Arg Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly
115 120 125
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
130 135
<210> 336
<211> 286
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成

多肽

<400> 336

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1 5 10 15
Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro
20 25 30
Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
35 40 45
Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Phe Gln Gln Leu
50 55 60
Pro Arg Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro
65 70 75 80
Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
85 90 95
Ala Leu Asp Ile Thr Val Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
100 105 110
Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Arg Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly
115 120 125
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Met Gln Leu
145 150 155 160
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
165 170 175
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp
180 185 190
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn
195 200 205
Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
210 215 220
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
225 230 235 240
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gln
245 250 255
Lys Tyr His Ser Gln Tyr Ser Arg Gly Gly Thr Gly Gly Gly Met Thr
260 265 270
Gln Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
275 280 285

<210> 337

<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 337
cagatgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacaaaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcggtcag 300
aaataccatt ctcagtactc tcgtggtggt actggtggtg gtatgactca ggatatgtgg 360
ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 390
<210> 338
<211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 338
atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tccagtctgt cgtgacgcag ccgccctctg tgtctgcggc cccaggacag 120
agggtcacca tctcctgctc tggaggtagt tccaacattg ggaataatta tgtttcctgg 180
ttccaacaac tcccacgaac agcccccaaa ctcctcattt atgacaataa taagcgaccc 240
tcagggattc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cgtcagccgc cctggacatc 300
accgttctcc agactgggga cgaggccgat tattactgcg gaacttggga tagcagcctg 360
agaaattggg tgttcggcgg agggaccaag ctgaccgtcc taggt 405
<210> 339
<211> 858
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 339
atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tccagtctgt cgtgacgcag ccgccctctg tgtctgcggc cccaggacag 120

agggtcacca tctcctgctc tggaggtagt tccaacattg ggaataatta tgtttcctgg 180
ttccaacaac tcccacgaac agcccccaaa ctcctcattt atgacaataa taagcgaccc 240
tcagggattc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cgtcagccgc cctggacatc 300
accgttctcc agactgggga cgaggccgat tattactgcg gaacttggga tagcagcctg 360
agaaattggg tgttcggcgg agggaccaag ctgaccgtcc taggttctag aggtggtggt 420
ggtagcggcg gcggcggctc tggtggtggt ggatccctcg agatggccca gatgcagctg 480
gtgcagtctg gggctgaggt gaagaagcct ggggcctcag tgaaggtttc ctgcaaggca 540
tctggataca ccttcaccag ctactatatg cactgggtgc gacaggcccc tggacaaggg 600
cttgagtgga tgggaataat caaccctagt ggtggtagca caagctacgc acaaaagttc 660
cagggcagag tcaccatgac cagggacacg tccacgagca cagtctacat ggagctgagc 720
agcctgagat ctgaggacac ggccgtgtat tactgtgcgc gcggtcagaa ataccattct 780
cagtactctc gtggtggtac tggtggtggt atgactcagg atatgtgggg tcaaggtact 840
ctggtgaccg tctcctca 858

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 340
Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr Tyr
1 5

<210> 341
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 341
Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 342
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成

肽
<400> 342
Ala Arg Gly Arg Tyr His Val Ile Asp Tyr
1 5 10
<210> 343
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 343
Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn His
1 5
<210> 344
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 344
Glu Val Thr
1
<210> 345
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 345
Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Ala His Trp Val
1 5 10
<210> 346
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 346

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

<210> 347
<211> 135
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 347

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

Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
100 105 110
Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Ala His Trp Val Phe Gly Gly Gly
115 120 125
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
130 135

<210> 348
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 348
Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1 5 10 15
Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro
20 25 30
Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Leu Thr Ile Ser Cys Thr Gly
35 40 45
Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn His Val Ser Trp Tyr Gln Gln
50 55 60
Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Thr Lys Arg
65 70 75 80
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
85 90 95
Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
100 105 110
Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Ala His Trp Val Phe Gly Gly Gly
115 120 125
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu
145 150 155 160
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
165 170 175
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr Tyr Ile His Trp
180 185 190
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asn

195 200 205

Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
210 215 220

Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
225 230 235 240

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg
245 250 255

Tyr His Val Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser

<210> 349

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成

多核苷酸

<400> 349

gaggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata caccttcagc aggtactata tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcggtcgt 300
taccatgtta tcgattactg gggtcaaggt actctggtga ccgtctcctc a 351

<210> 350

<211> 405

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成

多核苷酸

<400> 350

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tccagtctgt gttgactcag ccaccctccg cgtccgggtc tcctggacag 120
tcactcacca tctcctgcac tggaaccagc agtgacgttg gtggttataa ccatgtctcc 180
tggtaccaac agtacccagg caaagccccc aaactcatga tttatgaggt cactaagcgg 240
ccctcagggg tccctgatcg cttctctggc tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc 300
gtctctgggc tccaggctga ggatgaggct gattattact gcagctcata tgcaggcagc 360
gcccattggg tgttcggcgg agggaccaag ctgaccgtcc taggt 405

<210> 351
<211> 819
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 351
atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tccagtctgt gttgactcag ccaccctccg cgtccgggtc tcctggacag 120
tcactcacca tctcctgcac tggaaccagc agtgacgttg gtggttataa ccatgtctcc 180
tggtaccaac agtacccagg caaagccccc aaactcatga tttatgaggt cactaagcgg 240
ccctcagggg tccctgatcg cttctctggc tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc 300
gtctctgggc tccaggctga ggatgaggct gattattact gcagctcata tgcaggcagc 360
gcccattggg tgttcggcgg agggaccaag ctgaccgtcc taggttctag aggtggtggt 420
ggtagcggcg gcggcggctc tggtggtggt ggatccctcg agatggccga ggtccagctg 480
gtgcagtctg gggctgaggt gaagaagcct ggggcctcag tgaaggtttc ctgcaaggca 540
tctggataca ccttcagcag gtactatata cactgggtgc gacaggcccc tggacaaggg 600
cttgagtgga tgggatggat gaaccctaac agtggtaaca caggctatgc acagaagttc 660
cagggcagag tcaccatgac caggaacacc tccataagca cagcctacat ggagctgagc 720
agcctgagat ctgaggacac ggccgtgtat tactgtgcgc gcggtcgtta ccatgttatc 780
gattactggg gtcaaggtac tctggtgacc gtctcctca 819
<210> 352
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 352
Gly Tyr Thr Phe Asn Thr Tyr Tyr
1 5
<210> 353
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽

<400> 353
Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr
1 5
<210> 354
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 354
Ala Arg Ser Tyr Asp Tyr
1 5
<210> 355
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 355
Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
1 5
<210> 356
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 356
Arg Asn Asn
1
<210> 357
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成

肽

<400> 357

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val
1 5 10

<210> 358

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成

多肽

<400> 358

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

<210> 359

<211> 135

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成

多肽

<400> 359

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1 5 10 15
Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro
20 25 30

Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
35 40 45
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu
50 55 60
Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro
65 70 75 80
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
85 90 95
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
100 105 110
Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val Phe Gly Thr Gly
115 120 125
Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
130 135

<210> 360
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 360

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1 5 10 15
Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro
20 25 30
Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
35 40 45
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu
50 55 60
Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro
65 70 75 80
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
85 90 95
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
100 105 110
Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val Phe Gly Thr Gly
115 120 125
Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Leu Gln Leu
145 150 155 160
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
165 170 175
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Thr Tyr Tyr Leu His Trp
180 185 190
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn
195 200 205
Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
210 215 220
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
225 230 235 240
Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Tyr
245 250 255
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 361
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 361
cagctgcagc tggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcaac acctactatc tgcactgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggacgg atcaacccta acaatggtgg cacaaactat 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgctcttac 300
gattactggg gtcaaggtac tctggtgacc gtctcctca 339
<210> 362
<211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 362

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tccaggctgt gctgactcag ccaccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120
agggtcacca tctcttgttc tggaagcagc tccaacatcg gaagtaatta tgtatactgg 180
taccagcagc tcccaggaac ggcccccaaa ctcctcatct ataggaataa tcagcggccc 240
tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300
agtgggctcc ggtccgagga tgaggctgat tattactgtg cagcatggga tgacagcctg 360
agtggtcggg tcttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc taggt 405

<210> 363
<211> 807
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 363

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60
gcggccgagc tccaggctgt gctgactcag ccaccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120
agggtcacca tctcttgttc tggaagcagc tccaacatcg gaagtaatta tgtatactgg 180
taccagcagc tcccaggaac ggcccccaaa ctcctcatct ataggaataa tcagcggccc 240
tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300
agtgggctcc ggtccgagga tgaggctgat tattactgtg cagcatggga tgacagcctg 360
agtggtcggg tcttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc taggttctag aggtggtggt 420
ggtagcggcg gcggcggctc tggtggtggt ggatccctcg agatggccca gctgcagctg 480
gtgcaatctg gggctgaggt gaagaagcct gggtcctcgg tgaaggtctc ctgcaaggct 540
tctggataca ccttcaacac ctactatctg cactgggtac gacaggcccc tggacaaggg 600
cttgagtgga tgggacggat caaccctaac aatggtggca caaactatgc acagaagttt 660
cagggcaggg tcaccatgac cagggacacg tccatcaaca cagcctacat ggagctgagc 720
aggctgagat ctgacgacac ggccgtgtat tactgtgcgc gctcttacga ttactggggt 780
caaggtactc tggtgaccgt ctcctca 807

<210> 364
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
寡核苷酸
<400> 364

ggtggaggtg gatcaggtgg aggtggatct ggtggaggtg gatct 45

<210> 365

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 365
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5
<210> 366
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 366
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5
<210> 367
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 367
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5
<210> 368
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 368
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 369
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 369
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Gly Ser
<210> 370
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 370
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser
20
<210> 371
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 371
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25
<210> 372
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 372
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30
<210> 373
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 373
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser
35
<210> 374
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 374
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15
<210> 375
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽

<400> 375
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
1 5 10 15
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20
<210> 376
<211> 62
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 376
Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15
Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
20 25 30
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
35 40 45
Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
50 55 60
<210> 377
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 377
Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5
<210> 378
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 378

Ala Ala Ala
1
<210> 379
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 379
Thr Ser Gly Gln Ala Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr
1 5 10 15
Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser
20 25
<210> 380
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
寡核苷酸
<400> 380
actagtggcc aggccggcca gcaccatcac catcaccatg gcgcataccc gtacgacgtt 60
ccggactacg cttct 75
<210> 381
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多核苷酸
<400> 381
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttccgc agctatgcta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tgcttgatat aacaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcacttac 300
tctcgttctc cgttccatat ggaagatttc tggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc 360
tca 363

<210> 382
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 382
Cys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu
1 5 10 15
Cys Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp
20 25 30
Cys
<210> 383
<211> 10
<212> PRT
<213> 人
<400> 383
Cys Asp Ala Glu Gly Pro Trp Gly Ile Ile
1 5 10
<210> 384
<211> 8
<212> PRT
<213> 人
<400> 384
Met Phe Val Asn Met Thr Pro Cys
1 5
<210> 385
<211> 9
<212> PRT
<213> 人
<400> 385
Pro Gln Phe Gln Arg Gln Pro Gln Trp
1 5
<210> 386
<211> 13
<212> PRT
<213> 人
<400> 386

Cys Ile Glu Ser Thr Gly Asp Tyr Phe Leu Leu Cys Asp
1 5 10

<210> 387
<211> 11
<212> PRT
<213> 人
<400> 387
Asn Gln Gln Thr Ala Pro Val Arg Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> 人
<400> 388
Gly Asp Tyr Phe Leu Leu Cys Asp
1 5

<210> 389
<211> 11
<212> PRT
<213> 人
<400> 389
Met Phe Val Asn Met Thr Pro Cys Gln Leu Asn
1 5 10

<210> 390
<211> 11
<212> PRT
<213> 人
<400> 390
Gly Asn Pro Gln Phe Gln Arg Gln Pro Gln Trp
1 5 10

<210> 391
<211> 9
<212> PRT
<213> 人
<400> 391
Leu Cys Asp Ala Glu Gly Pro Trp Gly
1 5

<210> 392
<211> 14

<212> PRT
<213> 人
<400> 392
Gln Phe Gln Arg Gln Pro Gln Trp Asp Asp Pro Val Val Cys
1 5 10
<210> 393
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 393
Cys Met Asp Tyr Asp Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg
1 5 10 15
Cys Trp Ala Ile Gly Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro
20 25 30
Cys
<210> 394
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 394
Cys Met Asp Tyr Asp Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg
1 5 10 15
Cys Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys
20 25 30
Cys
<210> 395
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 395

Cys Met Asp Tyr Asp Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg
1 5 10 15
Cys Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp
20 25 30
Cys
<210> 396
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 396
Cys Met Asp Tyr Asp Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg
1 5 10 15
Cys Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp Ile Lys Thr Ser
20 25 30
Cys
<210> 397
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 397
Cys Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu
1 5 10 15
Cys Trp Ala Ile Gly Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro
20 25 30
Cys
<210> 398
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 398

Cys Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu
1 5 10 15
Cys Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys
20 25 30
Cys

<210> 399
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 399
Cys Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu
1 5 10 15
Cys Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp
20 25 30
Cys

<210> 400
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 400
Cys Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu
1 5 10 15
Cys Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp Ile Lys Thr Ser
20 25 30
Cys

<210> 401
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 401

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

<210> 402
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 402

Cys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu
1 5 10 15
Cys Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys
20 25 30
Cys

<210> 403
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 403

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

<210> 404
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 404

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

<210> 405
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 405
Cys Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu Gly Cys Lys Val
1 5 10 15
Cys Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys
20 25 30
Cys

<210> 406
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 406
Cys Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu Gly Cys Lys Val
1 5 10 15
Cys Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp
20 25 30
Cys

<210> 407
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
多肽
<400> 407

Cys Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu Gly Cys Lys Val
1 5 10 15
Cys Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp Ile Lys Thr Ser
20 25 30
Cys
<210> 408
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 408
Met Asp Tyr Asp Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg
1 5 10 15
<210> 409
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 409
Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu
1 5 10 15
<210> 410
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 410
Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu
1 5 10 15
<210> 411
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 411
Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu Gly Cys Lys Val
1 5 10 15
<210> 412
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 412
Trp Ala Ile Gly Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro
1 5 10 15
<210> 413
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 413
Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys
1 5 10 15
<210> 414
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的说明:合成
肽
<400> 414
Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp
1 5 10 15
<210> 415
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的说明:合成

肽

<400> 415

Ser	Glu	Pro	Ile	Phe	His	Cys	Arg	Gln	Glu	Asp	Ile	Lys	Thr	Ser
1				5					10					15

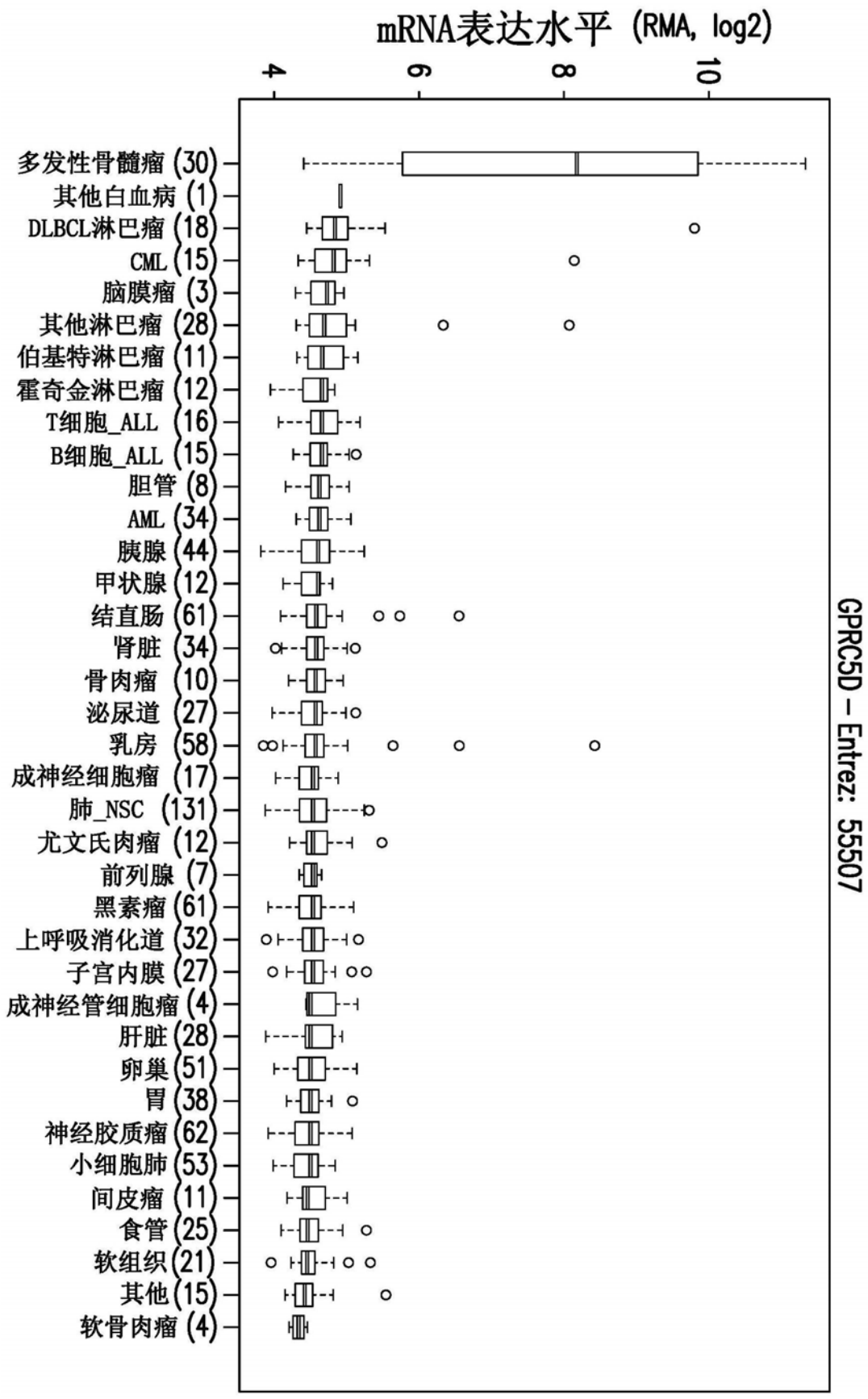

mRNA表达水平 (RMA, log2)
4
6
8
10
多发性骨髓瘤 (30)
其他白血病 (1)
DLBCL淋巴瘤 (18)
CML (15)
脑膜瘤 (3)
其他淋巴瘤 (28)
伯基特淋巴瘤 (11)
霍奇金淋巴瘤 (12)
T细胞_ALL (16)
B细胞_ALL (15)
胆管 (8)
AML (34)
胰腺 (44)
甲状腺 (12)
结直肠 (61)
肾脏 (34)
骨肉瘤 (10)
泌尿道 (27)
乳房 (58)
成神经细胞瘤 (17)
肺_NSC (131)
尤文氏肉瘤 (12)
前列腺 (7)
黑素瘤 (61)
上呼吸消化道 (32)
子宫内膜 (27)
成神经管细胞瘤 (4)
肝脏 (28)
卵巢 (51)
胃 (38)
神经胶质瘤 (62)
小细胞肺 (53)
间皮瘤 (11)
食管 (25)
软组织 (21)
其他 (15)
软骨肉瘤 (4)
GPRC5D – Entrez: 55507

图1A

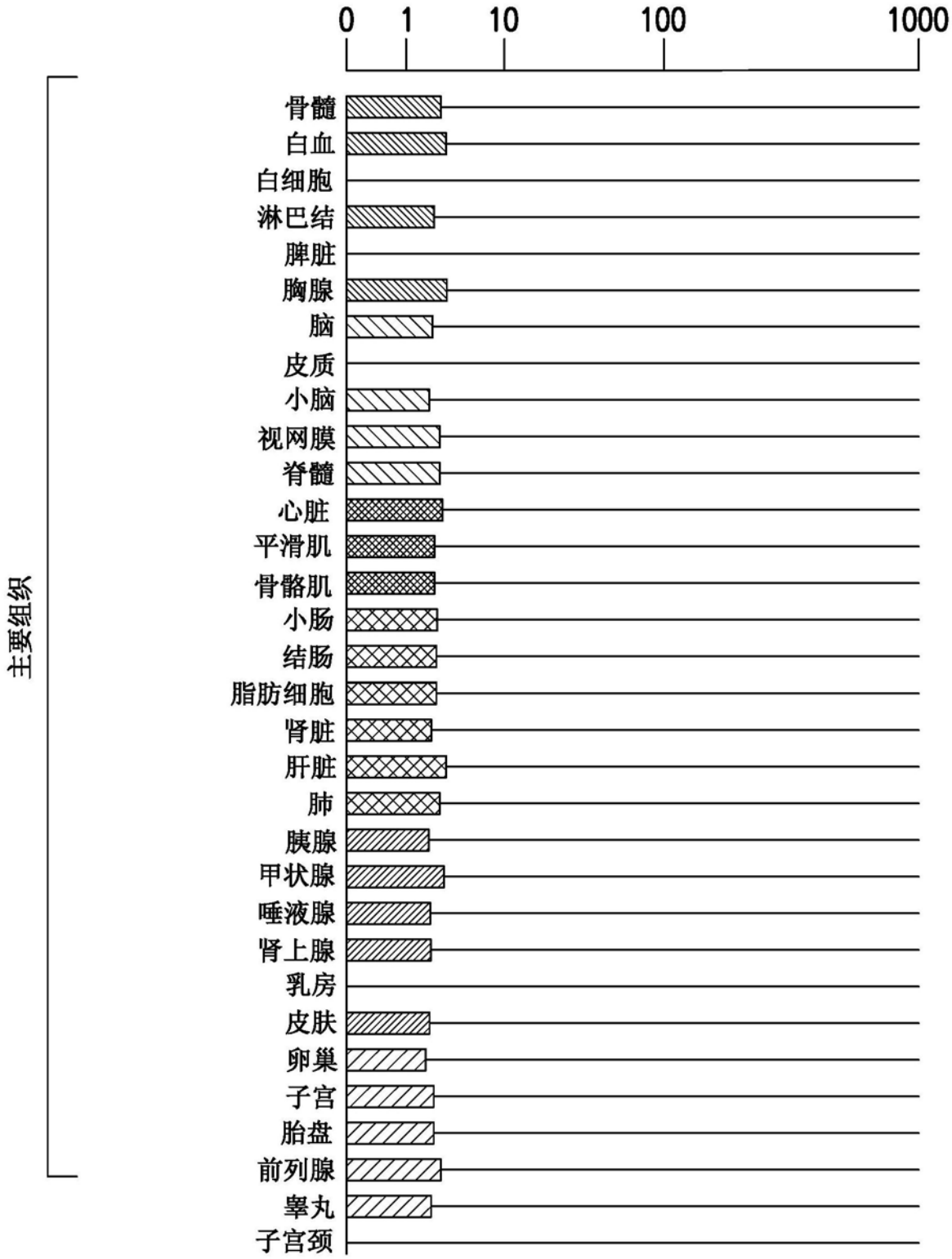

0
1
10
100
1000
主要组织
骨髓
白血
白细胞
淋巴结
脾脏
胸腺
脑
皮质
小脑
视网膜
脊髓
心脏
平滑肌
骨骼肌
小肠
结肠
脂肪细胞
肾脏
肝脏
肺
胰腺
甲状腺
唾液腺
肾上腺
乳房
皮肤
卵巢
子宫
胎盘
前列腺
睾丸
子宫颈

图1B

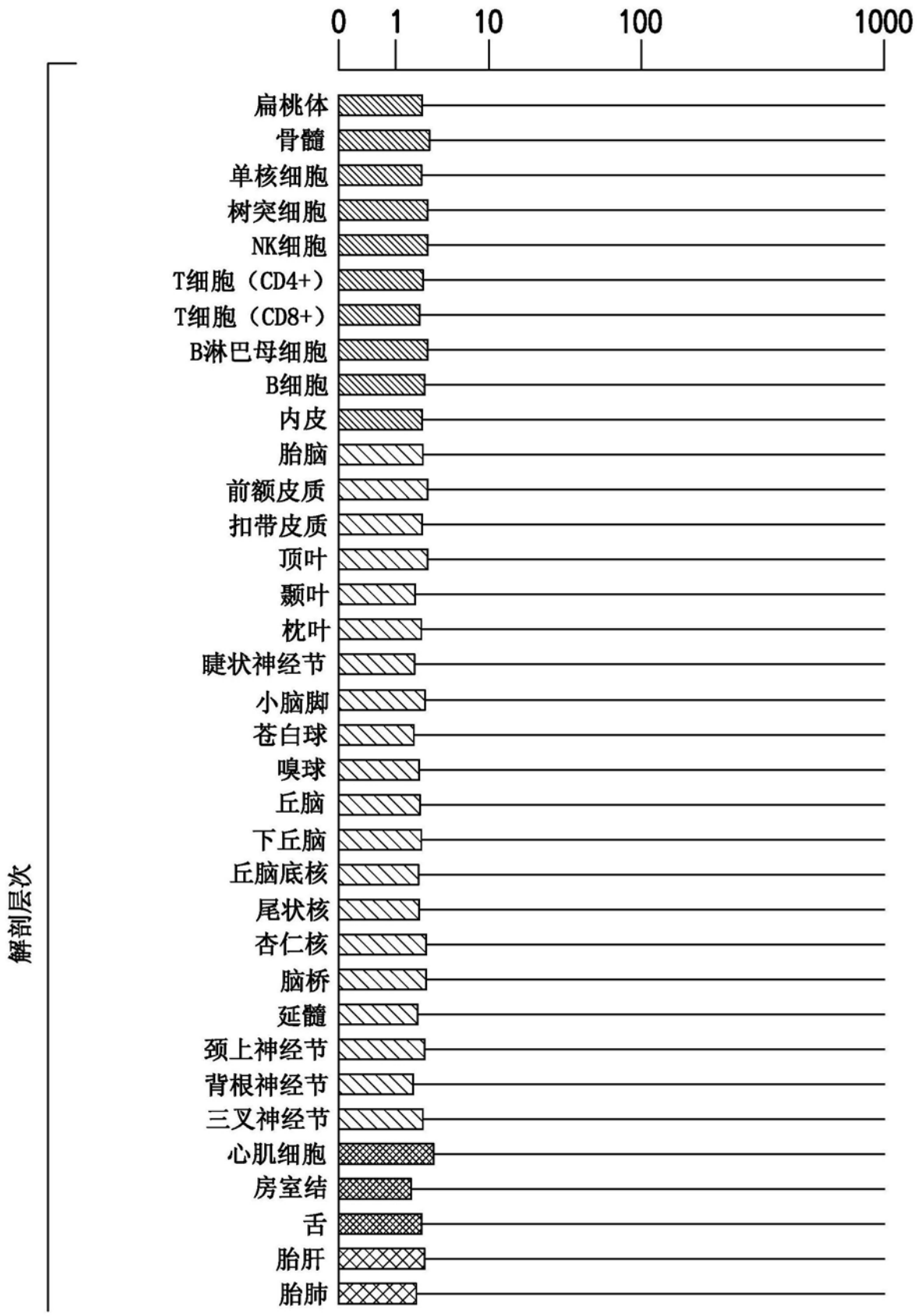

0
1
10
100
1000
扁桃体
骨髓
单核细胞
树突细胞
NK细胞
T细胞（CD4+）
T细胞（CD8+）
B淋巴母细胞
B细胞
内皮
胎脑
前额皮质
扣带皮质
顶叶
颞叶
枕叶
腱状神经节
小脑脚
苍白球
嗅球
丘脑
下丘脑
丘脑底核
尾状核
杏仁核
脑桥
延髓
颈上神经节
背根神经节
三叉神经节
心肌细胞
房室结
舌
胎肝
胎肺
解剖层次

图1C

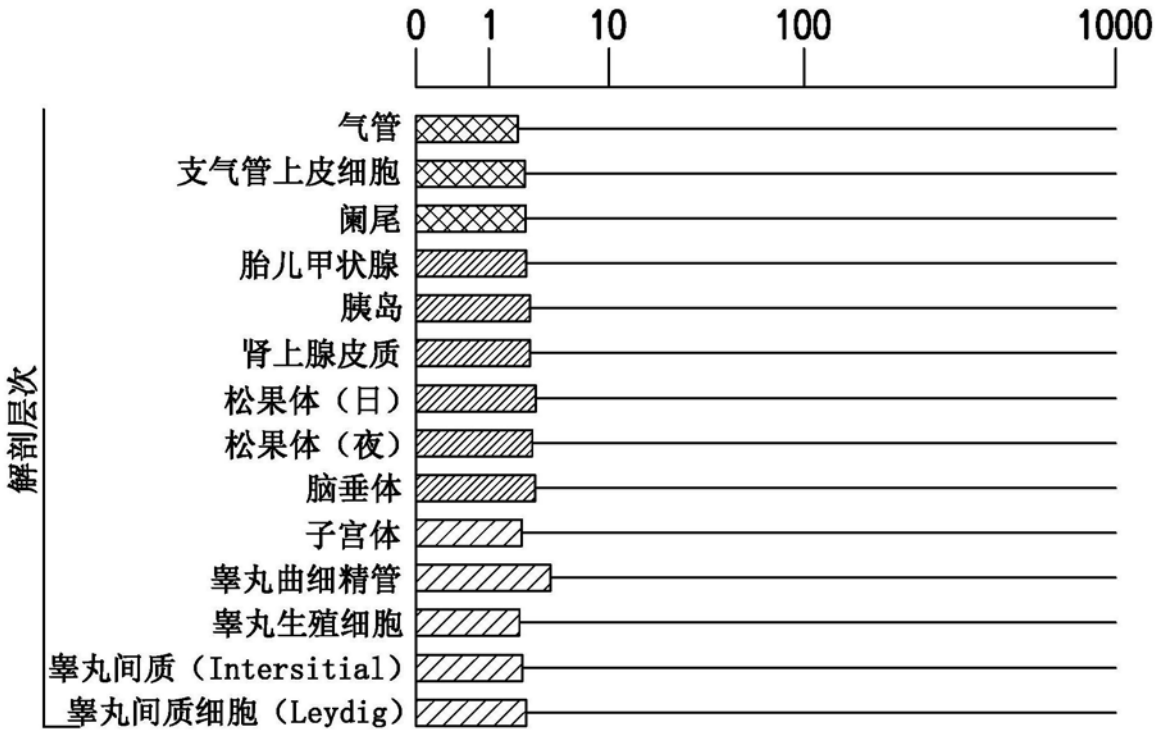

0
1
10
100
1000
解剖层次
气管
支气管上皮细胞
阑尾
胎儿甲状腺
胰岛
肾上腺皮质
松果体（日）
松果体（夜）
脑垂体
子宫体
睾丸曲细精管
睾丸生殖细胞
睾丸间质（Intersitial）
睾丸间质细胞（Leydig）

图1D

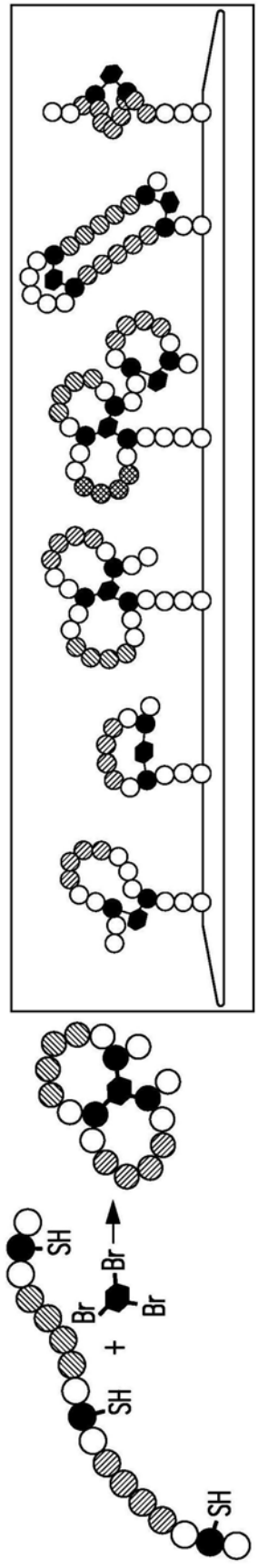


图2

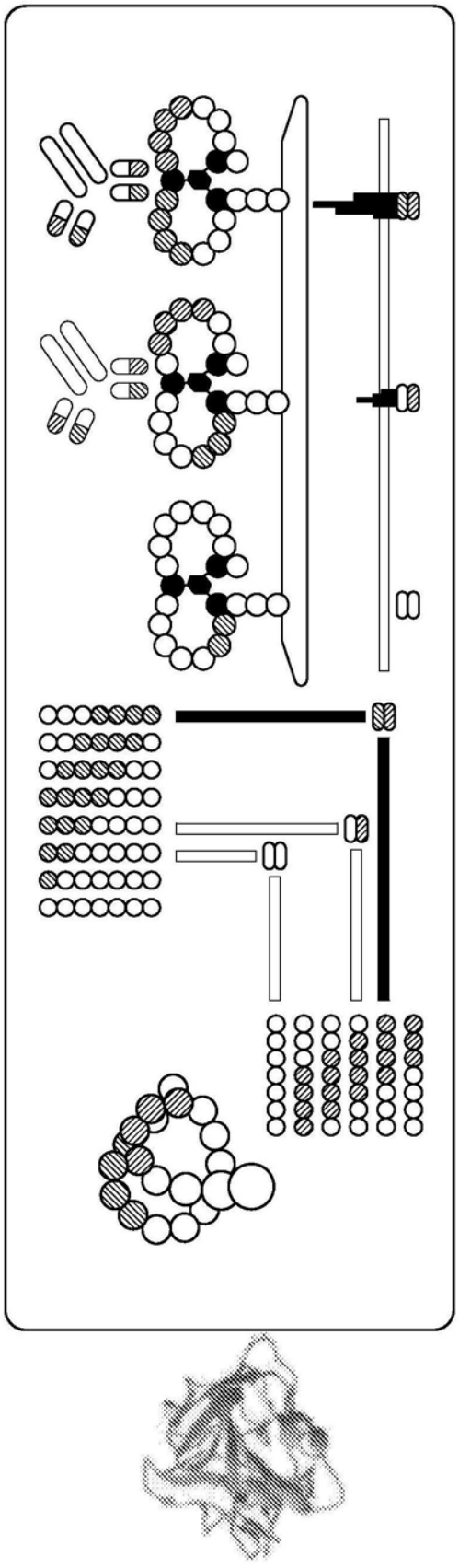


图3

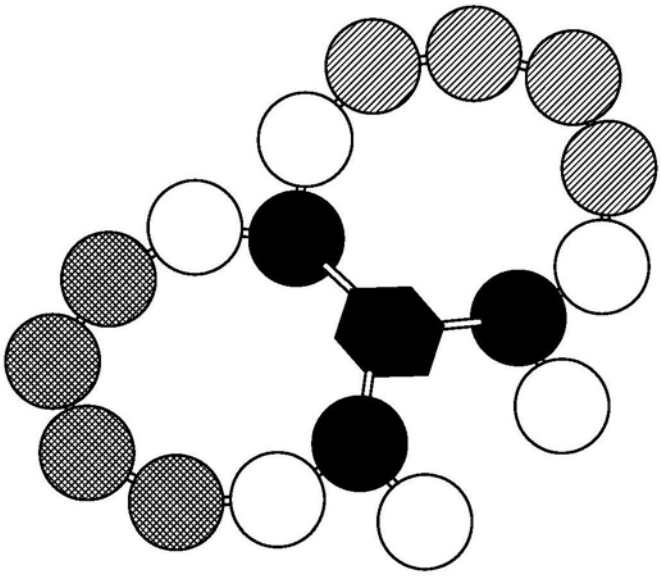


图4

环1	环2	ELISA
CMDYDFKVKLSSERERC	WAIGCIFAELLTSEPC	−0.01
CMDYDFKVKLSSERERC	CIFAELLTSEPIFHCC	0.79
CMDYDFKVKLSSERERC	ELLTSEPIFHCRQEDC	1.21
CMDYDFKVKLSSERERC	SEPIFHCRQEDIKTSC	0.36
CFKVKLSSERERVEDLC	WAIGCIFAELLTSEPC	0.17
CFKVKLSSERERVEDLC	CIFAELLTSEPIFHCC	1.19
CFKVKLSSERERVEDLC	ELLTSEPIFHCRQEDC	1.24
CFKVKLSSERERVEDLC	SEPIFHCRQEDIKTSC	0.56
CLSSERERVEDLFEYEC	WAIGCIFAELLTSEPC	0.61
CLSSERERVEDLFEYEC	CIFAELLTSEPIFHCC	1.21
CLSSERERVEDLFEYEC	ELLTSEPIFHCRQEDC	1.41
CLSSERERVEDLFEYEC	SEPIFHCRQEDIKTSC	0.58
CRERVEDLFEYEGCKVC	WAIGCIFAELLTSEPC	0.10
CRERVEDLFEYEGCKVC	CIFAELLTSEPIFHCC	0.83
CRERVEDLFEYEGCKVC	ELLTSEPIFHCRQEDC	1.21
CRERVEDLFEYEGCKVC	SEPIFHCRQEDIKTSC	−0.02

图5A

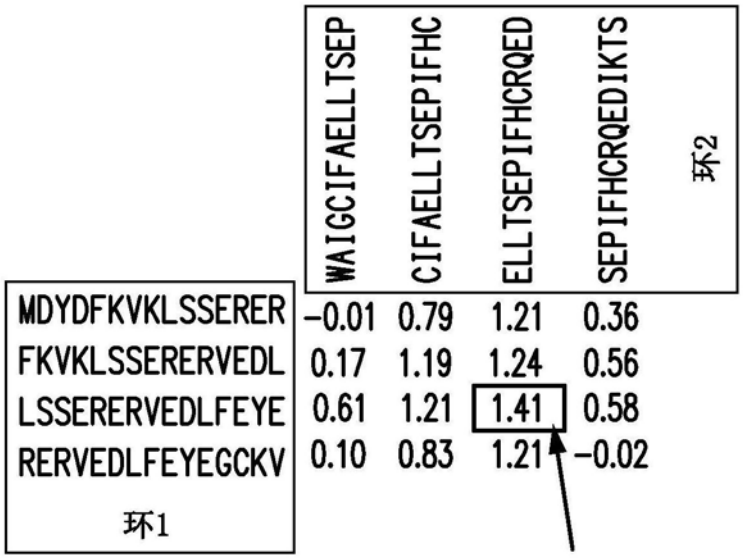

WAIGCIFAELLTSEP
CIFAELLTSEPIFHC
ELLTSEPIFHCRQED
SEPIFHCRQEDIKTS
环2
MDYDFKVKLSSERER
FKVKLSSERERVEDL
LSSERERVEDLFEYE
RERVEDLFEYEGCKV
环1
-0.01 0.79 1.21 0.36
0.17 1.19 1.24 0.56
0.61 1.21 1.41 0.58
0.10 0.83 1.21 -0.02

图5B

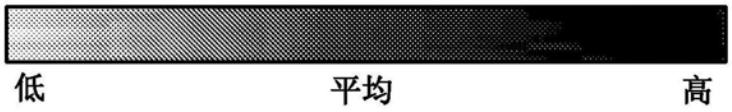

低
平均
高

图5C

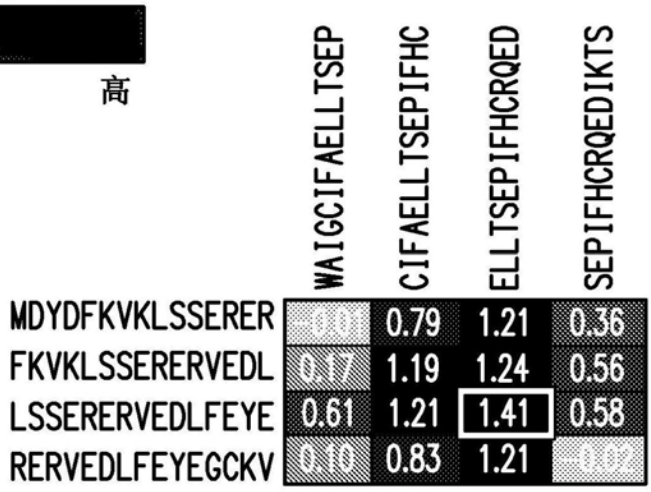

WAIGCIFAELLTSEP
CIFAELLTSEPIFHC
ELLTSEPIFHCRQED
SEPIFHCRQEDIKTS
MDYDFKVKLSSERER
FKVKLSSERERVEDL
LSSERERVEDLFEYE
RERVEDLFEYEGCKV
-0.01 0.79 1.21 0.36
0.17 1.19 1.24 0.56
0.61 1.21 1.41 0.58
0.10 0.83 1.21 -0.02

图5D

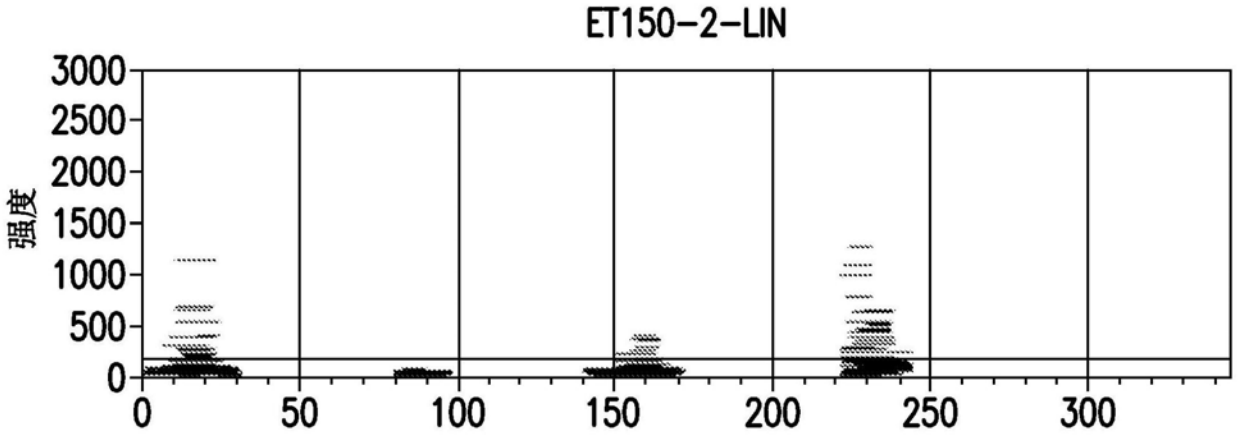

ET150-2-LIN
强度
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
50
100
150
200
250
300

图6

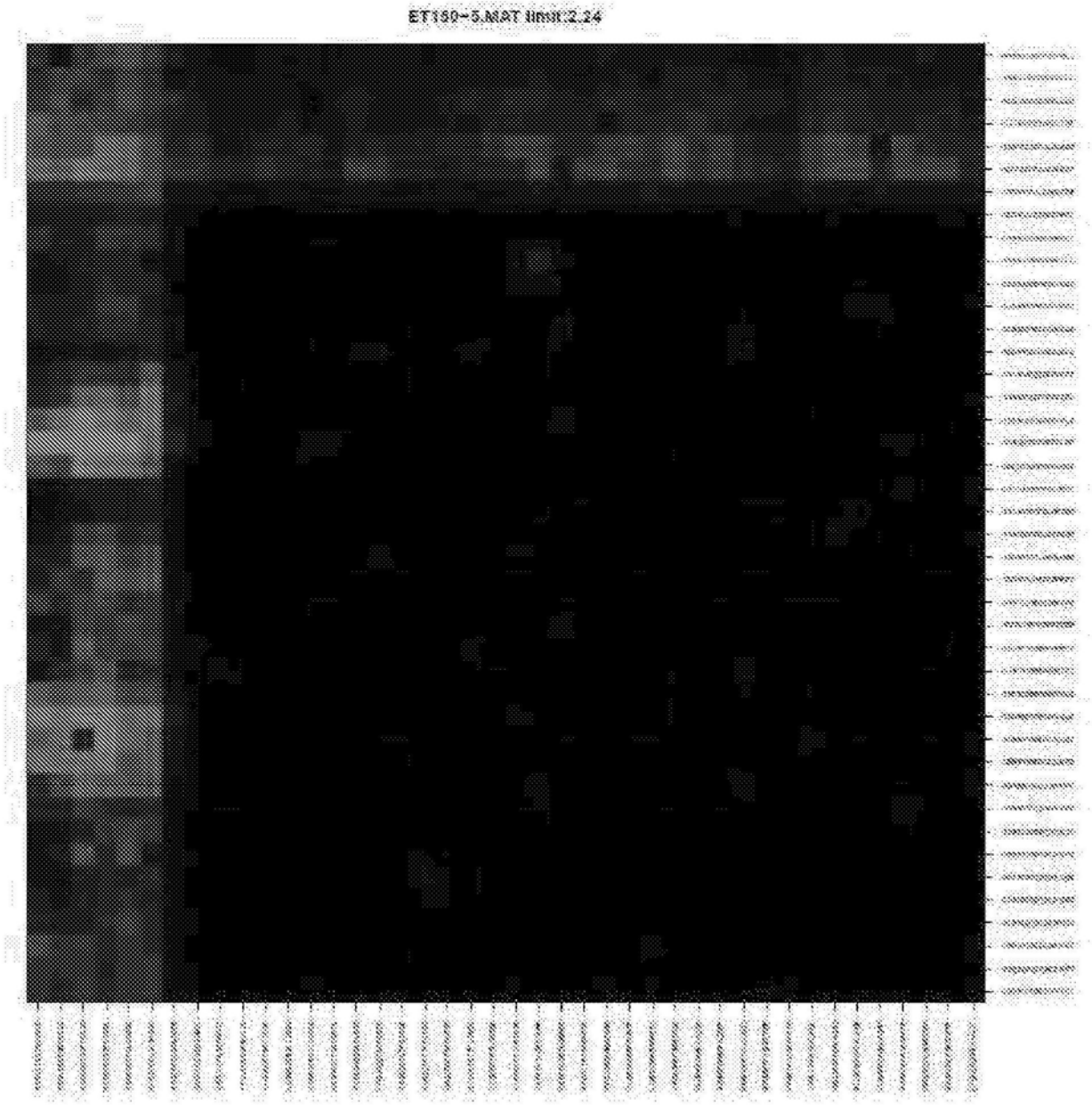


图7

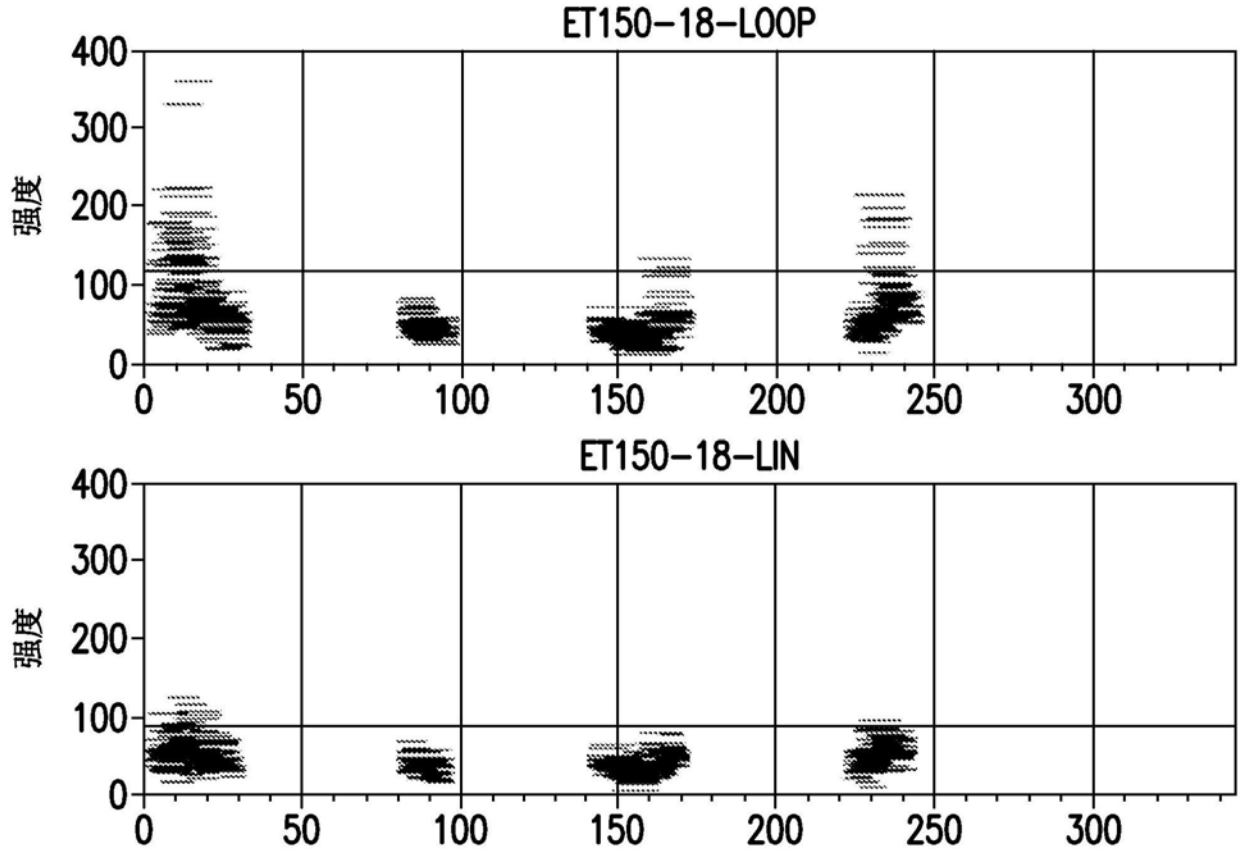

ET150-18-LOOP
强度
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
250
300
ET150-18-LIN
强度
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
250
300

图8

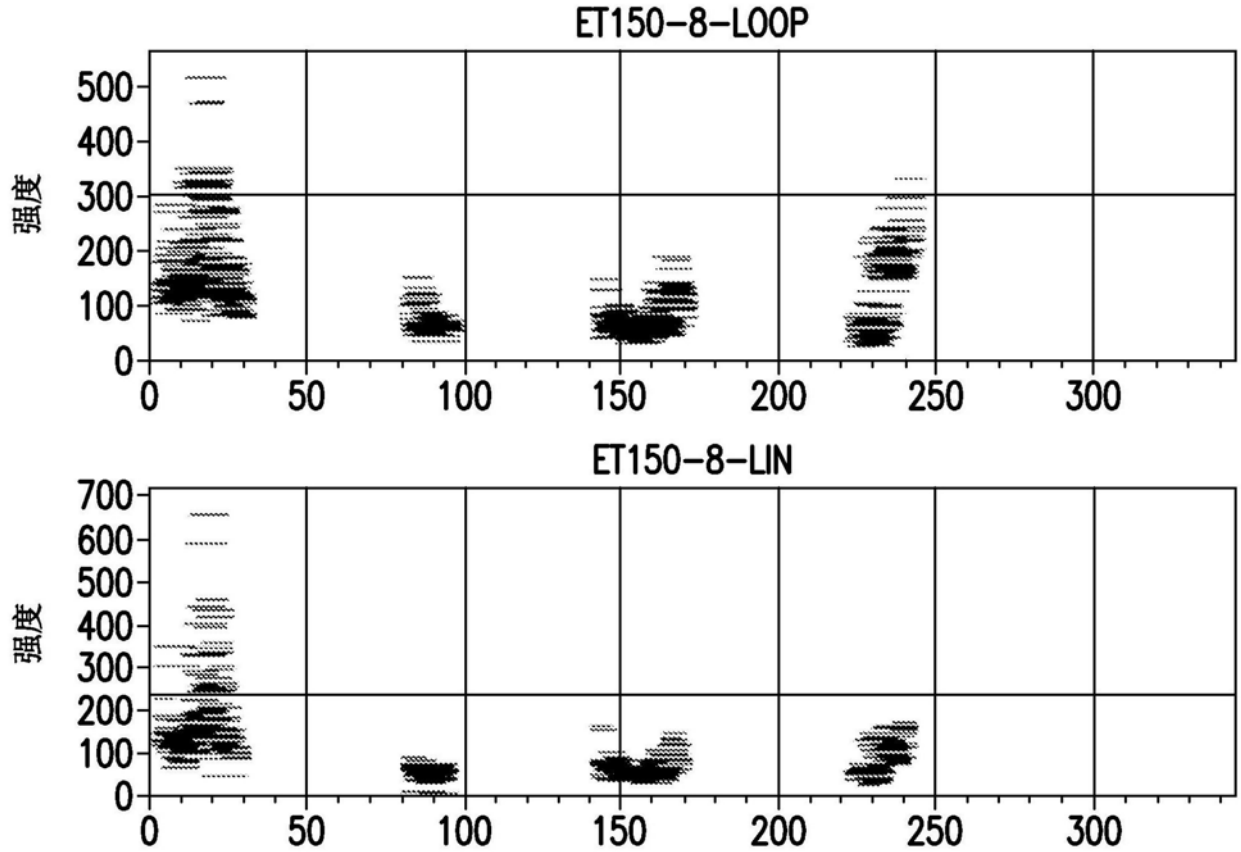

ET150-8-LOOP
强度
500
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
250
300
ET150-8-LIN
强度
700
600
500
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
250
300

图9

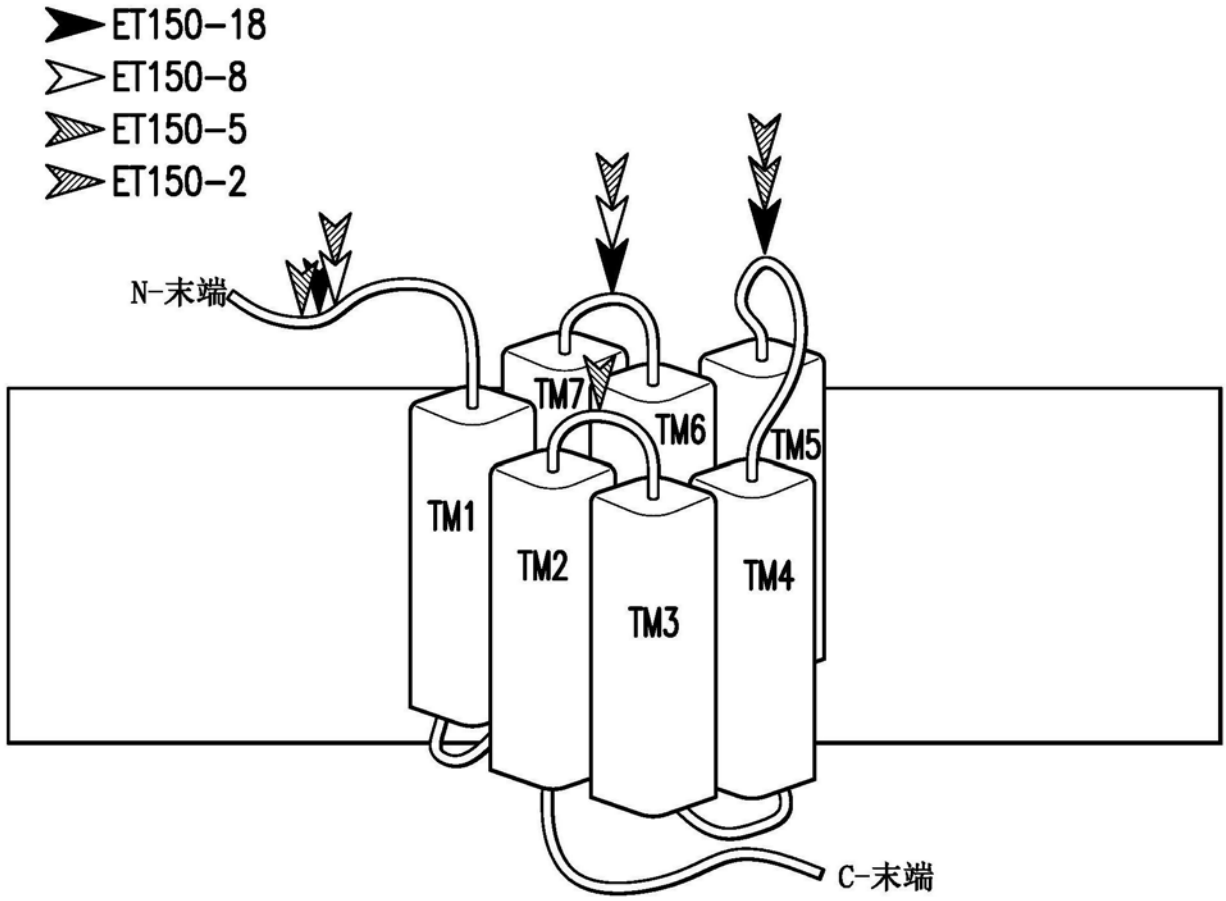

ET150-18
ET150-8
ET150-5
ET150-2
N-末端
TM7
TM6
TM5
TM1
TM2
TM3
TM4
C-末端

图10

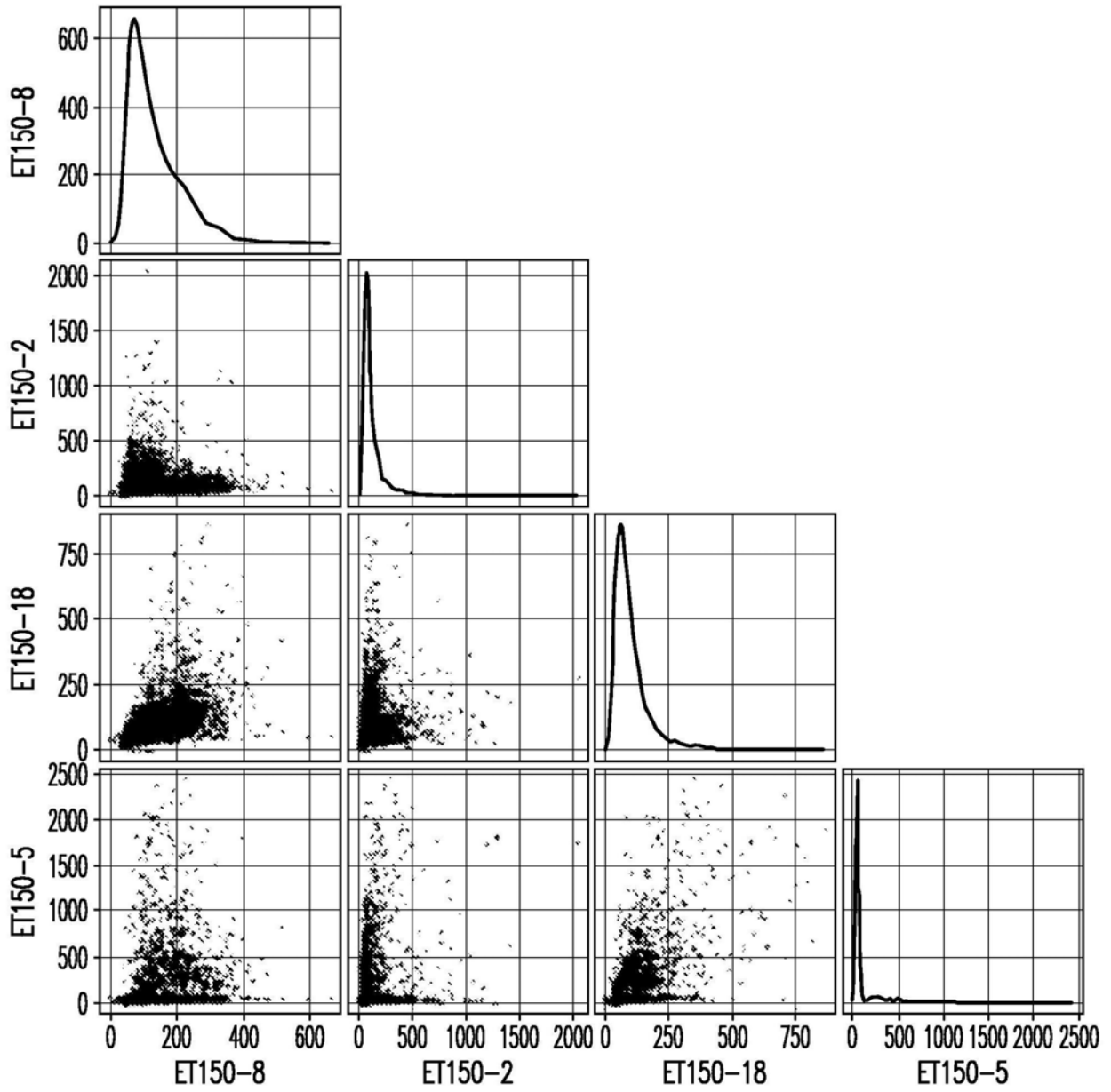
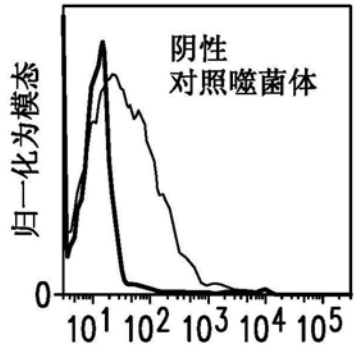
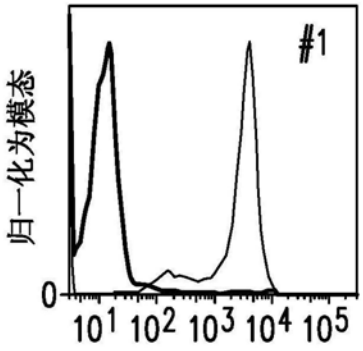

ET150-8
ET150-2
ET150-18
ET150-5
0
200
400
600
500
1000
1500
2000
250
750
2500

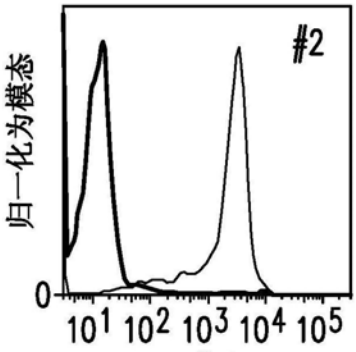
图11



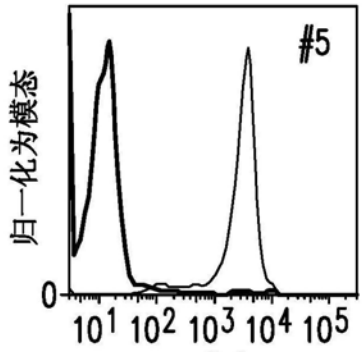
	样品名	中值，RED2-HLin
——	B01 3T3-ET150+ K07 fcs	23.5
——	A04 抗-M13+ APC mIgG fcs	10.9



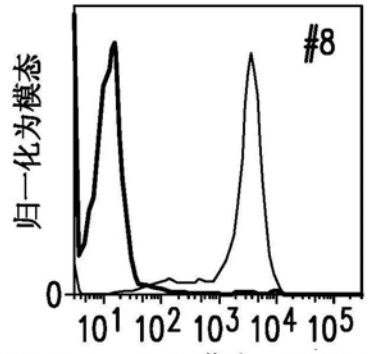
	样品名	中值，RED2-HLin
——	B02 3T3-ET150+ ET150-1 fcs	3232
——	A04 抗-M13+ APC mIgG fcs	10.9



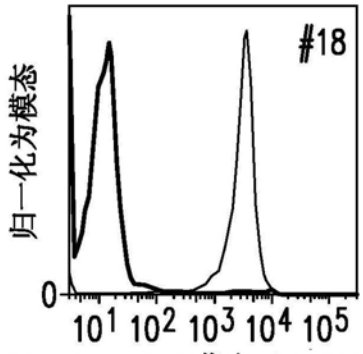
	样品名	中值，RED2-HLin
——	B03 3T3-ET150+ ET150-2 fcs	2404
——	A04 抗-M13+ APC mIgG fcs	10.9



	样品名	中值，RED2-HLin
——	B04 3T3-ET150+ ET150-5 fcs	3216
——	A04 抗-M13+ APC mIgG fcs	10.9



	样品名	中值，RED2-HLin
——	B05 3T3-ET150+ ET150-8 fcs	3113
——	A04 抗-M13+ APC mIgG fcs	10.9



	样品名	中值，RED2-HLin
——	B07 3T3-ET150+ ET150-18 fcs	3176
——	A04 抗-M13+ APC mIgG fcs	10.9

图12

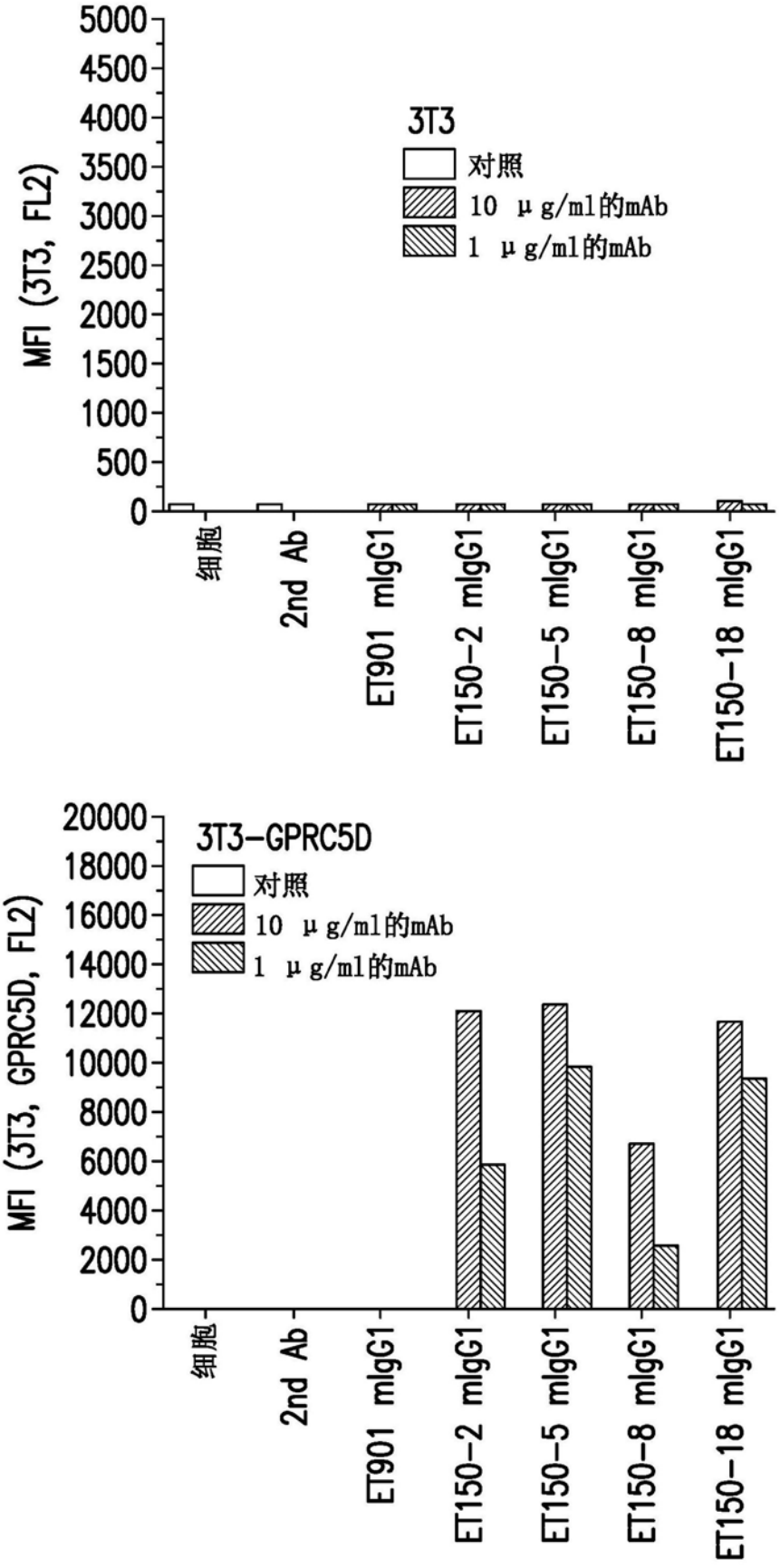

3T3
对照
10 μg/ml的mAb
1 μg/ml的mAb
MFI (3T3, FL2)
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
细胞
2nd Ab
ET901 mIgG1
ET150-2 mIgG1
ET150-5 mIgG1
ET150-8 mIgG1
ET150-18 mIgG1
3T3-GPRC5D
对照
10 μg/ml的mAb
1 μg/ml的mAb
MFI (3T3, GPRC5D, FL2)
20000
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
细胞
2nd Ab
ET901 mIgG1
ET150-2 mIgG1
ET150-5 mIgG1
ET150-8 mIgG1
ET150-18 mIgG1

图13

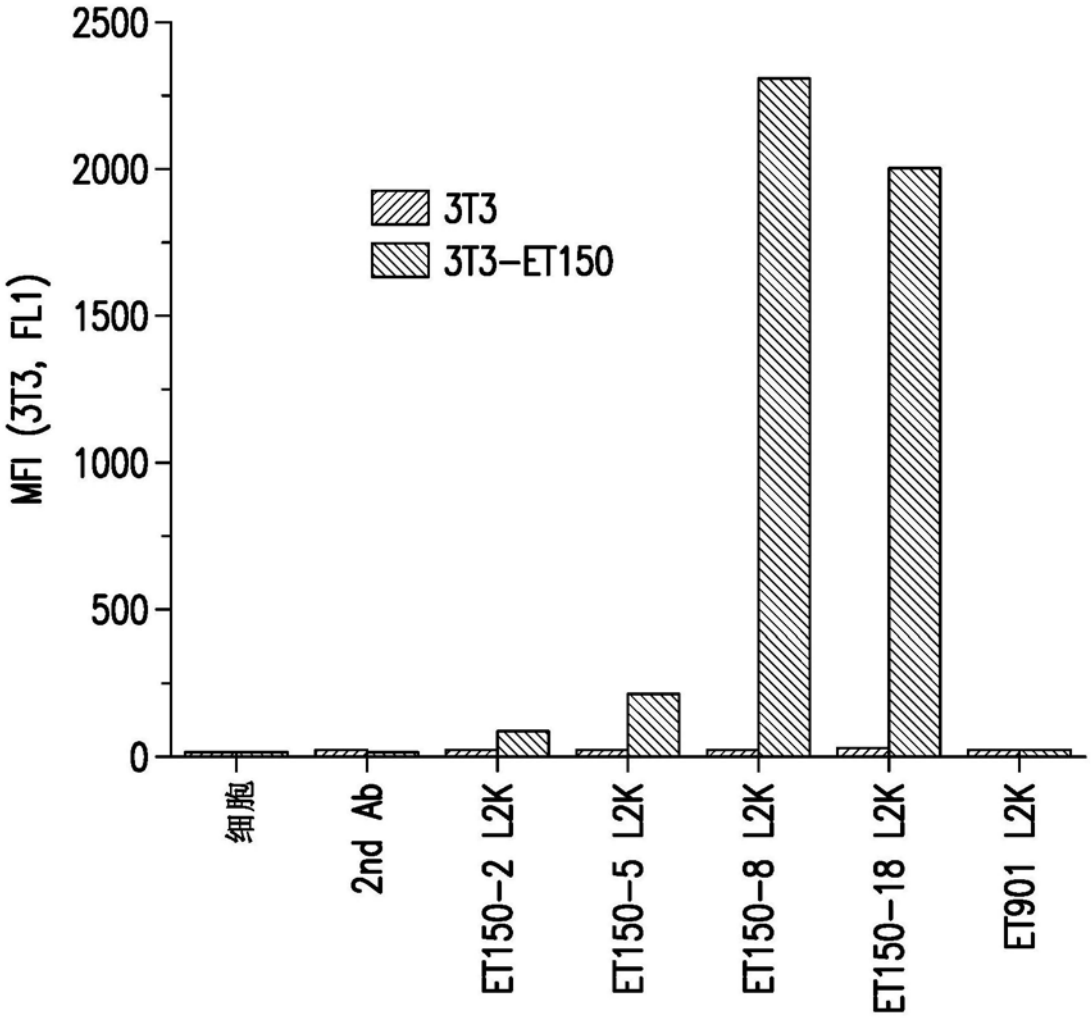

2500
2000
1500
1000
500
0
MFI (3T3, FL1)
3T3
3T3-ET150
细胞
2nd Ab
ET150-2 L2K
ET150-5 L2K
ET150-8 L2K
ET150-18 L2K
ET901 L2K

图14