



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110621695 B

(45) 授权公告日 2023. 10. 17

(21) 申请号 201880029832.2

J • 菲利普斯

(22) 申请日 2018.05.30

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110621695 A

专利代理师 康健 王思琪

(43) 申请公布日 2019.12.27

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据
62/512,805 2017.05.31 US

C07K 16/18 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.11.05

(56) 对比文件

CN 102056945 A, 2011.05.11

CN 104520328 A, 2015.04.15

CN 106068277 A, 2016.11.02

WO 2011063237 A2, 2011.05.26

WO 2014111704 A1, 2014.07.24

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/035209 2018.05.30

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/222770 EN 2018.12.06

审查员 冯娟

(73) 专利权人 安进公司
地址 美国加利福尼亚州

权利要求书1页 说明书82页
序列表98页 附图37页

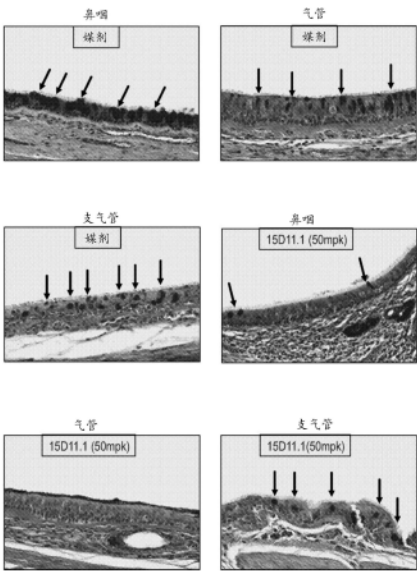
(72) 发明人 B • D • 班尼特 C • T • 金

(54) 发明名称

抗JAGGED1抗原结合蛋白

(57) 摘要

本发明提供使用Jagged1多肽特异性抗原结合蛋白治疗与肺病有关的病状的方法。



1. 一种经分离的抗原结合蛋白,其特异性结合Jagged1多肽,其中该抗原结合蛋白为抗体或其片段,且其中该抗体包含CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3,其中所述CDRL1由SEQ ID NO:98组成、所述CDRL2由SEQ ID NO:99组成、所述CDRL3由SEQ ID NO:100组成、所述CDRH1由SEQ ID NO:230组成、所述CDRH2由SEQ ID NO:231组成且所述CDRH3由SEQ ID NO:232组成。

2. 如权利要求1所述的经分离的抗原结合蛋白,其中该Jagged1为具有包含SEQ ID NO:353的序列的人类Jagged1。

3. 如权利要求1或2所述的经分离的抗原结合蛋白,其中该抗原结合蛋白为单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、人类抗体、人源化抗体、嵌合抗体、多特异性抗体或其抗体片段。

4. 如权利要求3所述的经分离的抗原结合蛋白,其中该抗体片段为Fab片段、Fab'片段或F(ab')₂片段。

5. 如权利要求3所述的经分离的抗原结合蛋白,其中该抗原结合蛋白为人类抗体。

6. 如权利要求3所述的经分离的抗原结合蛋白,其中该抗原结合蛋白为单克隆抗体。

7. 如权利要求3所述的经分离的抗原结合蛋白,其中该抗原结合蛋白属于IgG1型、IgG2型、IgG3型或IgG4型。

8. 如权利要求7所述的经分离的抗原结合蛋白,其中该抗原结合蛋白属于IgG1型或IgG2型。

9. 如权利要求3所述的经分离的抗原结合蛋白,其中该抗原结合蛋白偶联至标记基团。

10. 如权利要求3所述的经分离的抗原结合蛋白,其中该抗原结合蛋白为抗体或其片段,且其中该抗体或其片段包含轻链可变区与重链可变区的组合,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:7,所述重链可变区包含SEQ ID NO:8。

11. 一种核酸分子,其编码如权利要求3或10所述的抗体或其片段。

12. 如权利要求11所述的核酸分子,其中该核酸分子可操作地连接至控制序列。

13. 一种载体,其包含如权利要求12所述的核酸分子。

14. 一种宿主细胞,其包含如权利要求13所述的核酸分子。

15. 一种抗体或其片段,其是由如权利要求14所述的宿主细胞产生。

16. 一种制造如权利要求3或10所述的抗体或其片段的方法,其包括由分泌该抗体的宿主细胞制备该抗体或其片段的步骤。

17. 一种药物组合物,其包含至少一种如权利要求3或10所述的抗体或其片段,及药学上可接受的赋形剂。

18. 根据权利要求3或10所述的特异性结合Jagged1多肽的抗原结合蛋白在制备用于在治疗患有与肺病有关的病状的受试者的方法中使用的药物中的用途。

19. 如权利要求18所述的用途,其中该受试者为哺乳动物。

20. 如权利要求18所述的用途,其中该受试者为人类。

21. 如权利要求18所述的用途,其中该药物被配制为通过雾化来给予。

22. 如权利要求18所述的用途,其中该药物被配制为通过皮下注射来给予。

抗JAGGED1抗原结合蛋白

技术领域

[0001] 本披露是关于使用Jagged1特异性抗原结合蛋白治疗或改善肺病。

背景技术

[0002] Notch信号转导途径调节多种细胞功能(Kopan等人,Cell[细胞]137,216-233(2009))。在哺乳动物中已鉴定四种Notch受体,即,Notch 1至Notch 4,这些Notch受体共享诸多基本结构元件,包括细胞外结构域、跨膜结构域及细胞内结构域。类似地,典型Notch配体共享某些结构相似性,但也已鉴定许多非典型Notch配体(Kopan等人,Cell[细胞]137,216-233(2009))。哺乳动物中的五种典型配体是 δ 样蛋白1、 δ 样蛋白3、 δ 样蛋白4、Jagged1及Jagged2。Notch配体与Notch受体的细胞外结构域结合使信号转导级联运转,以细胞外S2位点处被ADAM(解整合素与金属蛋白酶)家族的 α 分泌酶蛋白水解裂解开始。S2处裂解后在细胞内S3位点处被 γ 分泌酶蛋白水解裂解,由此引起细胞内结构域释放及最终活化诸如Hes1及Hey的Notch依赖性转录因子的下游事件。

[0003] 异常Notch表达及信号转导已牵涉许多疾病,包括癌症(Koch等人,Cell.[细胞]Mol.Life Sci.[细胞与分子生命科学]64,2746-2762(2007))。显然,仍需要具有对开发为治疗剂而言最佳的临床属性的药剂。本文中所描述的本发明满足此需要并且提供其他益处。

发明内容

[0004] 在一个方面中,本发明针对一种治疗患有与肺病有关的病状的受试者的方法,该方法包括向该受试者给予治疗有效量的特异性结合具有与Jagged1的氨基酸序列具有至少90%氨基酸序列同一性的氨基酸序列的蛋白质的抗原结合蛋白。在某些实施例中,该受试者是人类。在某些实施例中,该抗原结合蛋白是经静脉内、通过雾化或通过皮下注射给予。

[0005] 在一个方面中,本发明针对一种抗原结合蛋白,该抗原结合蛋白特异性结合具有与Jagged1的氨基酸序列具有至少90%氨基酸序列同一性的氨基酸序列的蛋白质。

[0006] 在某些实施例中,该抗原结合蛋白是单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、人类抗体、人源化抗体、嵌合抗体、多特异性抗体或其抗体片段。在某些实施例中,该抗原结合蛋白是Fab片段、Fab'片段或F(ab')₂片段。在某些实施例中,该抗原结合蛋白是人类抗体。在某些实施例中,该抗原结合蛋白是单克隆抗体。在某些实施例中,该抗原结合蛋白属于IgG1型、IgG2型、IgG3型或IgG4型。在某些实施例中,该抗原结合蛋白偶联至标记基团。

[0007] 在某些实施例中,该抗原结合蛋白是抗体或其片段。在某些实施例中,该抗体包含CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3,其中该CDRL1包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:4、10、16、22、28、34、40、46、52、58、64、70、76、82、88、94、100、106、112、118、124及130;该CDRL2包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:5、11、17、23、29、35、41、47、53、59、65、71、77、83、89、95、101、107、113、119、125及131;该CDRL3包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:6、12、18、24、30、36、42、48、54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、

114、120、126及132；该CDRH1包含选自由以下组成的组的序列：SEQ ID NO:136、142、148、154、160、166、172、178、184、190、196、202、208、214、220、226、232、238、244、250、256及262；该CDRH2包含选自由以下组成的组的序列：SEQ ID NO:137、143、149、155、161、167、173、179、185、191、197、203、209、215、221、227、233、239、245、251、257及263；且该CDRH3包含选自由以下组成的组的序列：SEQ ID NO:138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、198、204、210、216、222、228、234、240、246、252、258及264。

[0008] 在某些实施例中，该抗体包含CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3，其中各CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3分别包含选自由以下组成的组的序列：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137及SEQ ID NO:138；SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143及SEQ ID NO:144；SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:149及SEQ ID NO:150；SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:155及SEQ ID NO:156；SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:161及SEQ ID NO:162；SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167及SEQ ID NO:168；SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173及SEQ ID NO:174；SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179及SEQ ID NO:180；SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:185及SEQ ID NO:186；SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191及SEQ ID NO:192；SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197及SEQ ID NO:198；SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203及SEQ ID NO:204；SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209及SEQ ID NO:210；SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215及SEQ ID NO:216；SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221及SEQ ID NO:222；SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227及SEQ ID NO:228；SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:233及SEQ ID NO:234；SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:239及SEQ ID NO:240；SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:245及SEQ ID NO:246；SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:250、SEQ ID NO:251及SEQ ID NO:252；SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:257及SEQ ID NO:258；以及SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:263及SEQ ID NO:264。

[0009] 在某些实施例中，该抗原结合蛋白是抗体或其片段，且其中该抗体或其片段包含：轻链可变区，该轻链可变区包含选自由以下组成的组的序列：SEQ ID NO:267、271、275、279、283、287、291、295、299、303、307、311、315、319、323、327、331、335、339、343、347及351；及重链可变区，该重链可变区包含选自由以下组成的组的序列：SEQ ID NO:268、272、276、280、284、288、292、296、300、304、308、312、316、320、324、328、332、336、340、344、348及352。

[0010] 在某些实施例中，该抗原结合蛋白是抗体或其片段，且其中该抗体或其片段包含

选自由以下组成的组的轻链可变区与重链可变区的组合:包含SEQ ID NO:267的轻链可变区与包含SEQ ID NO:268的重链可变区;包含SEQ ID NO:271的轻链可变区与包含SEQ ID NO:272的重链可变区;包含SEQ ID NO:275的轻链可变区与包含SEQ ID NO:276的重链可变区;包含SEQ ID NO:279的轻链可变区与包含SEQ ID NO:280的重链可变区;包含SEQ ID NO:283的轻链可变区与包含SEQ ID NO:284的重链可变区;包含SEQ ID NO:287的轻链可变区与包含SEQ ID NO:288的重链可变区;包含SEQ ID NO:291的轻链可变区与包含SEQ ID NO:292的重链可变区;包含SEQ ID NO:295的轻链可变区与包含SEQ ID NO:296的重链可变区;包含SEQ ID NO:299的轻链可变区与包含SEQ ID NO:300的重链可变区;包含SEQ ID NO:303的轻链可变区与包含SEQ ID NO:304的重链可变区;包含SEQ ID NO:307的轻链可变区与包含SEQ ID NO:308的重链可变区;包含SEQ ID NO:311的轻链可变区与包含SEQ ID NO:312的重链可变区;包含SEQ ID NO:315的轻链可变区与包含SEQ ID NO:316的重链可变区;包含SEQ ID NO:319的轻链可变区与包含SEQ ID NO:320的重链可变区;包含SEQ ID NO:323的轻链可变区与包含SEQ ID NO:324的重链可变区;包含SEQ ID NO:327的轻链可变区与包含SEQ ID NO:328的重链可变区;包含SEQ ID NO:331的轻链可变区与包含SEQ ID NO:332的重链可变区;包含SEQ ID NO:335的轻链可变区与包含SEQ ID NO:336的重链可变区;包含SEQ ID NO:339的轻链可变区与包含SEQ ID NO:340的重链可变区;包含SEQ ID NO:343的轻链可变区与包含SEQ ID NO:344的重链可变区;包含SEQ ID NO:347的轻链可变区与包含SEQ ID NO:348的重链可变区;及包含SEQ ID NO:351的轻链可变区与包含SEQ ID NO:352的重链可变区。

[0011] 在一个方面中,本发明针对一种编码根据本发明的抗体或其片段的核酸分子。在一个实施例中,该核酸分子可操作地连接至控制序列。

[0012] 在一个方面中,本发明针对一种包含根据本发明的核酸分子的载体。

[0013] 在一个方面中,本发明针对一种包含根据本发明的核酸分子的宿主细胞。

[0014] 在一个方面中,本发明针对一种由本发明的宿主细胞产生的抗体或其片段。

[0015] 在一个方面中,本发明针对一种制造根据本发明的抗体或其片段的方法,该方法包括由分泌该抗体的宿主细胞制备该抗体或其片段的步骤。

[0016] 在一个方面中,本发明针对一种包含至少一种根据本发明的抗体或其片段及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0017] 在一个方面中,本发明针对一种与根据本发明的抗体或其片段竞争结合至人类 Jagged1 的经分离的抗原结合蛋白。

附图说明

[0018] 图1A至图1F.图1A至图1D显示未经处理或经IgG1 (10ug/ml) 或抗Jag-1 15D11.1 (10ug/ml或1ug/ml) 处理的未受刺激ALI培养物的雪夫氏过碘酸/阿利辛蓝染色(periodic acid-Schiff/alcian blue staining)。图1E至图1F显示不同处理组的杯状细胞数目及黏蛋白含量百分比的定量。基线无刺激条件下存在极少杯状细胞,且抗Jag-1 (10ug/ml) 处理使杯状细胞数目减至基线以下。

[0019] 图2A至图2G.图2A至图2E显示未经处理或经IgG1 (10ug/ml) 或抗Jag-1 15D11.1 (10ug/ml或1ug/ml) 处理的未受刺激或经IL-13刺激的ALI培养物的雪夫氏过碘酸/阿利辛

蓝染色。图2F及图2G不同处理组的杯状细胞数目及黏蛋白含量百分比的定量。IL-13刺激条件下存在大量杯状细胞,且抗Jag-1(10ug/ml或1ug/ml)处理使杯状细胞数目及黏蛋白含量百分比显著减少。

[0020] 图3A至图3D.图3A至图3D显示来自未经处理或者经IgG1(10ug/ml)或抗Jag-1(10ug/ml或1ug/ml)处理的未受刺激或经IL-13刺激的3D支气管球体培养物的杯状细胞标记物MUC5AC、MUC5B及FOXA3的qPCR结果。IL-13诱导杯状细胞分化,且抗Jag-1处理(10ug/ml及1ug/ml)而不是IgG1(10ug/ml)处理阻断杯状细胞分化。

[0021] 图4A至图4G.图4A显示OVA攻击研究设计的示意性概述,图4B至图4E显示经对照、抗Jag-1(15D11.1)或抗TSLP处理的小鼠的肺支气管的雪夫氏过碘酸染色,图4F及图4G不同处理组的气道上皮中的杯状细胞及黏蛋白含量百分比的定量。经对照处理及经抗TSLP处理的气道展现大量杯状细胞,且抗Jag-1处理组显示杯状细胞数目及黏蛋白含量百分比减少。

[0022] 图5A至图5C.图5A显示所有群组的体重变化。图5B及图5C中分别呈现未用OVA致敏的小鼠及用OVA致敏的小鼠。

[0023] 图6显示人类抗hJagged1 mAb 15D11.1对hJagged1的结合亲和力的评定。

[0024] 图7A至图7C显示通过使用KinExA进行平衡测量而获得的细胞上亲和力。

[0025] 图8A至图8B显示15D11.1对Notch配体家族成员的跨物种反应性及选择性的ELISA测定结果。

[0026] 图9显示15D11.1与人类Jagged-1转染的293T细胞的结合。

[0027] 图10显示15D11.1与鼠类Jagged-1转染的293T细胞的跨物种反应性。

[0028] 图11显示15D11.1与大鼠Jagged-1转染的293T细胞的结合。

[0029] 图12显示人类Jagged-1诱导的人类Notch2活化共培养物测定中对抗Jagged-1mAb 15D11.1的剂量滴定。

[0030] 图13显示15D11.1对小鼠Jagged-1的跨物种反应性。

[0031] 图14A至图14L显示对未受刺激的支气管球体培养物中的抗Jagged-1mAb 15D11.1的剂量滴定。

[0032] 图15A至图15L显示对经IL-13(1ng/ml)刺激的支气管球体培养物中的抗Jagged-1mAb 15D11.1的剂量滴定。

[0033] 图16A至图16B显示在由气管内递送IL-13诱导的小鼠杯状细胞化生模型中预防性给药Jag1抗体可抑制Notch信号转导途径基因Nrarp及杯状细胞标记基因Muc5ac的表达。

[0034] 图17A至图17C显示在卵白蛋白诱导的哮喘模型中预防性给药Jag1抗体可驱动纤毛气道上皮细胞表型且抑制杯状细胞化生。

[0035] 图18A至图18D显示在卵白蛋白诱导的哮喘模型中治疗性给药Jag1中和抗体可抑制分泌细胞基因表达。

[0036] 图19A至图19B显示Jag1抗体处理在患有黏液性阻塞性肺病的b-ENaC转基因小鼠模型中可减轻气道黏液梗阻。

[0037] 图20A至图20F显示给药Jag1抗体抑制猴呼吸上皮中的黏蛋白含量减少。

[0038] 图21A至图21B显示15D11.1抗体的药物动力学性质。

具体实施方式

[0039] 本文中,包括实例中所使用的重组多肽及核酸方法一般是Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual[分子克隆:实验室手册](Cold Spring Harbor Laboratory Press[冷泉港实验室出版社],1989)或Current Protocols in Molecular Biology[分子生物学现代方法](Ausubel等人编,Green Publishers Inc.[格林出版公司]及Wiley and Sons[威利父子公司]1994)中所阐述的那些方法,这两个文献皆出于任何目的而通过引用并入本文中。

[0040] 本文中所使用的部分标题仅出于组织目的,而不应被视为限制所描述的主题内容。

[0041] 除非本文中另外定义,否则结合本申请所使用的科学及技术术语将具有本领域普通技术人员通常所理解的含义。此外,除非上下文另有要求,否则单数术语将包括复数且复数术语将包括单数。

[0042] 一般而言,结合本文中所描述的细胞及组织培养、分子生物学、免疫学、微生物学、遗传学以及蛋白质及核酸化学及杂交而使用的命名法及其技术是本领域中众所周知且通常使用的那些命名法及技术。除非另外指示,否则本申请的方法及技术可根据本领域中众所周知的常规方法且如贯穿本说明书所引用及论述的各种通用及更特定参考文献中所描述来进行。参见例如Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual[分子克隆:实验室手册],第3版,Cold Spring Harbor Laboratory Press[冷泉港实验室出版社],冷泉港,纽约洲(2001);Ausubel等人,Current Protocols in Molecular Biology[分子生物学现代方法],Greene Publishing Associates[格林出版联合公司](1992);以及Harlow及Lane Antibodies:A Laboratory Manual Cold[抗体:实验室手册]Spring Harbor Laboratory Press[冷泉港实验室出版社],冷泉港,纽约(1990),这些文献通过引用并入本文中。酶促反应及纯化技术是根据制造商的说明书、如本领域中通常所实现或如本文中所描述来进行。结合本文中所描述的分析化学、合成有机化学以及医学及药物化学而使用的术语及其实验程序及技术是本领域中众所周知且通常使用的那些术语以及实验程序及技术。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、配制及递送,以及治疗患者。

[0043] 应理解,本发明不限于本文中所描述的特定方法、方案及试剂等且因而可能变化。本文中所使用的术语仅出于描述特定实施例的目的,而不意欲限制本披露的范畴,本披露的范畴将仅由权利要求书来限定。

[0044] 除了操作实例中或另外指示的情况,表述本文中所使用的成分的量或反应条件的所有数字均应理解为在所有情况下均由术语“约”加以修饰。术语“约”当结合百分比使用时可意指 $\pm 1\%$ 。

[0045] 按照惯例,除非另外明确指示,否则如本文中所使用的“一个(种)(a/an)”意指“一个或多个(一种或多种)”。

[0046] 如本文中所使用,术语“氨基酸”及“残基”可互换,并且当用于肽或多肽的情形下时是指天然存在的及合成的氨基酸,以及化学性质类似于天然存在氨基酸的氨基酸类似物、氨基酸模拟物及非天然存在氨基酸。

[0047] “天然存在氨基酸”是由遗传密码编码的氨基酸,以及在合成之后经修饰的由遗传密码编码的那些氨基酸,例如羟基脯氨酸、 γ -羧基谷氨酸及O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物

是具有与天然存在氨基酸相同的基本化学结构,即, α 碳与氢、羧基基团、氨基基团及R基团结合的化合物,例如高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砷、甲硫氨酸甲基砷。此类类似物可具有经修饰的R基团(例如,正亮氨酸)或经修饰的肽主链,但将保留与天然存在氨基酸相同的基本化学结构。

[0048] “氨基酸模拟物”是具有与氨基酸的一般化学结构不同的结构但以类似于天然存在氨基酸的方式发挥功能的化学化合物。实例包括酰胺、 β -氨基酸、 γ -氨基酸、 δ -氨基酸(诸如哌啶-4-甲酸)及其类似物的甲基丙烯酰基或丙烯酰基衍生物。

[0049] “非天然存在氨基酸”是具有与天然存在氨基酸相同的基本化学结构但未被翻译复合物并入生长多肽链中的化合物。“非天然存在氨基酸”还包括但不限于通过修饰(例如翻译后修饰)天然编码氨基酸(包括但不限于20种常见氨基酸)而出现但自身在天然情况下未被翻译复合物并入生长多肽链中的氨基酸。可插入多肽序列中或取代多肽序列中的野生型残基的非天然存在氨基酸的实例的非限制性列表包括 β -氨基酸、高氨基酸、环状氨基酸及具有衍生化侧链的氨基酸。实例包括(呈L形式或D形式;缩写如括号中所示):瓜氨酸(Cit)、高瓜氨酸(hCit)、Na-甲基瓜氨酸(NMeCit)、Na-甲基高瓜氨酸(Na-MeHoCit)、鸟氨酸(Orn)、Na-甲基鸟氨酸(Na-MeOrn或NMeOrn)、肌氨酸(Sar)、高赖氨酸(hLys或hK)、高精氨酸(hArg或hR)、高谷氨酰胺(hQ)、Na-甲基精氨酸(NMeR)、Na-甲基亮氨酸(Na-MeL或NMeL)、N-甲基高赖氨酸(NMeHoK)、Na-甲基谷氨酰胺(NMeQ)、正亮氨酸(Nle)、正缬氨酸(Nva)、1,2,3,4-四氢异喹啉(Tic)、八氢吡啶-2-甲酸(Oic)、3-(1-萘基)丙氨酸(1-Nal)、3-(2-萘基)丙氨酸(2-Nal)、1,2,3,4-四氢异喹啉(Tic)、2-二氢茛苈基甘氨酸(IgI)、对碘苯丙氨酸(pI-Phe)、对氨基苯丙氨酸(4AmP或4-氨基-Phe)、4-胍基苯丙氨酸(Guf)、甘氨酸基赖氨酸(缩写“K(N ϵ -甘氨酸基)”或“K(甘氨酸基)”或“K(gly)”)、硝基苯丙氨酸(硝基phe)、氨基苯丙氨酸(氨基phe或氨基-Phe)、苯甲基苯丙氨酸(苯甲基phe)、 γ -羧基谷氨酸(γ -羧基glu)、羟基脯氨酸(羟基pro)、对羧基苯丙氨酸(Cpa)、 α -氨基己二酸(Aad)、Na-甲基缬氨酸(NMeVal)、N- α -甲基亮氨酸(NMeLeu)、Na-甲基正亮氨酸(NMeNle)、环戊基甘氨酸(Cpg)、环己基甘氨酸(Chg)、乙酰基精氨酸(乙酰基arg)、 α , β -二氨基丙酸(Dpr)、 α , γ -二氨基丁酸(Dab)、二氨基丙酸(Dap)、环己基丙氨酸(Cha)、4-甲基-苯丙氨酸(MePhe)、 β , β -二苯基丙氨酸(BiPhA)、氨基丁酸(Abu)、4-苯基-苯丙氨酸(或联苯丙氨酸;4Bip)、 α -氨基-异丁酸(Aib)、 β -丙氨酸、 β -氨基丙氨酸、哌啶甲酸、氨基己酸、氨基庚酸、氨基庚二酸、锁链素、二氨基庚二酸、N-乙基甘氨酸、N-乙基精氨酸、羟基赖氨酸、别羟基赖氨酸、异锁链素、别异亮氨酸、N-甲基甘氨酸、N-甲基异亮氨酸、N-甲基缬氨酸、4-羟基脯氨酸(Hyp)、 γ -羧基谷氨酸、 ϵ -N,N,N-三甲基赖氨酸、 ϵ -N-乙酰基赖氨酸、O-磷酸丝氨酸、N-乙酰基丝氨酸、N-甲酰基甲硫氨酸、3-甲基组氨酸、5-羟基赖氨酸、 ω -甲基精氨酸、4-氨基-0-邻苯二甲酸(4APA)及其他类似氨基酸,以及明确列出的那些氨基酸中的任一者的衍生化形式。

[0050] 术语“经分离的核酸分子”是指自5'至3'端读取的脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸碱基的单链或双链聚合物(例如,本文中所提供的Jagged1核酸序列)或其类似物,其已与至少约50%的当自来源细胞分离总核酸时在天然情况下与该核酸一起发现的多肽、肽、脂质、碳水化合物、多核苷酸或其他物质分离。优选地,经分离的核酸分子实质上不含任何其他污染性核酸分子或在天然环境中发现的会干扰其在多肽产生中的用途或其治疗、诊断、预防或研究用途的其他分子。

[0051] 术语“经分离的多肽”是指已与至少约50%的当自来源细胞分离时在天然情况下与该多肽一起发现的多肽、肽、脂质、碳水化合物、多核苷酸或其他物质分离的多肽(例如,本文中提供的Jagged1多肽序列或本发明的抗原结合蛋白)。优选地,经分离的多肽实质上不含任何其他污染性多肽或在其天然环境中发现的会干扰其治疗、诊断、预防或研究用途的其他污染物。

[0052] 术语“编码”是指编码一种或多种氨基酸的多核苷酸序列。该术语不需要起始或终止密码子。

[0053] 术语“一致”及“同一性”百分比在两种或更多种核酸或多肽序列的情况下是指相同的两个或更多个序列或子序列。“同一性百分比”意指所比较的分子中的氨基酸或核苷酸之间一致的残基的百分比,并且基于所比较的分子中的最小者的大小来计算。对于这些计算,比对中的间隔(若存在)可通过特定数学模型或计算机程序(即,“算法”)来解决。可用于计算所比对的核酸或多肽的同一性的方法包括以下文献中所描述的那些方法:Computational Molecular Biology[计算分子生物学],(Lesk,A.M.编),(1988)纽约:Oxford University Press[牛津大学出版社];Biocomputing Informatics and Genome Projects[生物计算信息学和基因组计划],(Smith,D.W.编),1993,纽约:Academic Press[学术出版社];Computer Analysis of Sequence Data[序列数据的计算机分析],第I部分,(Griffin,A.M.及Griffin,H.G.编),1994,新泽西州:[胡马纳出版社];von Heinje,G.,(1987)Sequence Analysis in Molecular Biology[分子生物学序列分析],纽约:Academic Press[学术出版社];Sequence Analysis Primer[序列分析入门],(Gribskov,M.及Devereux,J.编),1991,纽约:M.Stockton Press[米斯托克顿出版社];及Carillo等人,(1988)SIAM J.[美国工业和应用数学学会杂志]Applied Math.[应用数学]48:1073。

[0054] 在计算同一性百分比时,以可在序列之间提供最大匹配的方式比对欲比较的序列。用于测定同一性百分比的计算机程序是GCG软件包,其包括GAP(Devereux等人,(1984)Nucl.Acid Res.[核酸研究]12:387;Genetics Computer Group[遗传学计算机公司],威斯康星大学,麦迪逊市,威斯康星州)。使用计算机算法GAP来比对待测定序列同一性百分比的两个多肽或多核苷酸。将序列比对以达成其个别氨基酸或核苷酸的最佳匹配(“匹配跨度”,如由该算法所测定)。将空隙开放罚分(其计算为 $3 \times$ 对角线平均值,其中“对角线平均值”是所使用的比较矩阵的对角线的平均值;“对角线”是由特定比较矩阵分配给各完全氨基酸匹配的评分或数值)及空隙延伸罚分(其通常是 $1/10 \times$ 空隙开放罚分)以及比较矩阵(诸如PAM 250或BLOSUM 62)与该算法联合使用。在某些实施例中,该算法还使用标准比较矩阵(关于PAM 250比较矩阵,参见Dayhoff等人,(1978)Atlas of Protein Sequence and Structure[蛋白质序列和结构图谱]5:345-352;关于BLOSUM 62比较矩阵,参见Henikoff等人,(1992)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.[美国国家科学院院刊]89:10915-10919)。

[0055] 用于使用GAP程序来测定多肽或核苷酸序列的同一性百分比的推荐参数如下:

[0056] 算法:Needleman等人,1970,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]48:443-453;

[0057] 比较矩阵:BLOSUM 62,来自于Henikoff等人,1992,同上;

[0058] 空隙罚分:12(但对于末端空隙,无罚分)

[0059] 空隙长度罚分:4

[0060] 相似性临界值:0

[0061] 用于比对两个氨基酸序列的某些比对方案可能产生两个序列的仅较短区域的匹配,且此小比对区域可能具有极高序列同一性,即使这两个全长序列之间不存在显著关系。因此,若如此,则可调节所选比对方法(例如,GAP程序)以产生跨越靶多肽的至少50个连续氨基酸的比对。

[0062] 术语“Jagged1多肽”与“Jagged1蛋白”可互换使用,且意指哺乳动物(诸如人类或小鼠)中所表达的天然存在野生型多肽并且包括天然存在对偶基因(例如人类Jagged1蛋白的天然存在的等位基因形式)。出于本披露的目的,术语“Jagged1多肽”可互换用于指任何全长Jagged1多肽,例如,SEQ ID NO:353,其由1218个氨基酸残基组成且由核苷酸序列SEQ ID NO:354编码。

[0063] 术语“Jagged1多肽”还涵盖天然存在Jagged1多肽序列(例如,SEQ ID NO:353)已经修饰的Jagged1多肽。此类修饰包括但不限于一个或多个氨基酸取代,包括用非天然存在的氨基酸、非天然存在的氨基酸类似物及氨基酸模拟物的取代。

[0064] 在各种实施例中,Jagged1多肽包含与天然存在的Jagged1多肽(例如,SEQ ID NO:353)具有至少约85%同一性的氨基酸序列。在其他实施例中,Jagged1多肽包含与天然存在的Jagged1多肽氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:353)具有至少约90%或约95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。此类Jagged1多肽优选地但未必具有野生型Jagged1多肽的至少一种活性,诸如结合Notch受体的能力。本发明还涵盖编码此类Jagged1多肽序列的核酸分子。

[0065] 术语“Jagged1活性测定”(还称为“Jagged1功能测定”)意指可用于在细胞环境下测量Jagged1或Jagged1受体(即,Notch 1-4)活性的测定。

[0066] 术语“Jagged1结合测定”意指可用于测量Jagged1与Notch1-4的结合的测定。在一个实施例中,“Jagged1结合测定”可以是使用FMAT或FACS测量经荧光标记的Jagged1与表达Notch 1-4的细胞的结合的测定,且可测量Jagged1/Notch 1-4结合蛋白的活性来替代经荧光标记的Jagged1与表达Notch 1-4的细胞的结合。在另一实施例中,“Jagged1结合测定”可以是测量经放射性标记的Jagged1与表达Notch1-4的细胞的结合的测定,且可测量Jagged1/Notch 1-4结合蛋白的活性来替代经放射性标记的Jagged1与表达Notch 1-4的细胞的结合(Biochimica等人,Biophysica Acta[生物化学与生物物理学报](2001)1547:143-155)。

[0067] 如本文中所使用的“抗原结合蛋白”意指特异性结合规定靶抗原,诸如Jagged1多肽(例如,人类Jagged1多肽,诸如SEQ ID NO:353中所提供的多肽)的任何蛋白质。该术语涵盖包含至少两个全长重链及两个全长轻链的完整抗体,以及其衍生物、变体、片段及突变。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段。抗原结合蛋白还包括结构域抗体,诸如以下进一步描述的纳米抗体及scFv。

[0068] 一般而言,当Jagged1抗原结合蛋白对非Jagged1分子基本展现背景结合时称该抗原结合蛋白“特异性结合”其靶抗原Jagged1。然而,特异性结合Jagged1的抗原结合蛋白可能与来自不同的物种的Jagged1多肽交叉反应。典型地,如经由表面等离子共振技术(例如BIAcore,GE医疗集团(GE-Healthcare),乌普萨拉(测量Uppsala),瑞典)或动力学排除测定(KinExA,Sapidyne,博伊西(Boise),爱达荷州(Idaho))所,当解离常数(KD) $\leq 10^{-7}$ M时,Jagged1抗原结合蛋白特异性结合人类Jagged1。如使用所描述的方法所测量,Jagged1抗原

结合蛋白当 $KD \leq 5 \times 10^{-9}M$ 时以“高亲和力”且当 $KD \leq 5 \times 10^{-10}M$ 时以“极高亲和力”特异性结合人类Jagged1。

[0069] “抗原结合区”意指特异性结合规定抗原的蛋白质或蛋白质部分。举例而言，抗原结合蛋白中含有与抗原相互作用且赋予抗原结合蛋白以其对该抗原的特异性及亲和力的氨基酸残基的部分称为“抗原结合区”。抗原结合区典型地包括免疫球蛋白、单链免疫球蛋白或骆驼抗体的一个或多个“互补结合区”(“CDR”)。某些抗原结合区还包括一个或多个“构架”区。“CDR”是有助于抗原结合特异性及亲和力的氨基酸序列。“构架”区可有助于维持CDR的适当构象，从而促进抗原结合区与抗原之间的结合。

[0070] “重组蛋白”，包括重组Jagged1抗原结合蛋白，是使用重组技术，即，通过表达如本文中所描述的重组核酸而制造的蛋白质。用于产生重组蛋白质的方法及技术在本领域中是众所周知的。

[0071] 术语“抗体”是指属于任何同种型的完整免疫球蛋白或其与完整抗体竞争特异性结合靶抗原的片段，且包括例如嵌合抗体、人源化抗体、完全人类抗体及双特异性抗体。“抗体”因而是一种抗原结合蛋白。完整抗体一般将包含至少两个全长重链及两个全长轻链。抗体可仅来源于单一来源，或可以是“嵌合”抗体，即，抗体的不同部分可能来源于两种不同的抗体，如以下进一步描述。可通过重组DNA技术或通过完整抗体的酶促或化学裂解而在杂交瘤中产生抗原结合蛋白、抗体或结合片段。

[0072] 术语“轻链”在关于抗体或其片段使用时包括全长轻链及其具有足以赋予结合特异性的可变区序列的片段。全长轻链包括可变区结构域VL及恒定区结构域CL。轻链的可变区结构域处于多肽的氨基末端。轻链包括 κ 链及 λ 链。

[0073] 术语“重链”在关于抗体或其片段使用时包括全长重链及其具有足以赋予结合特异性的可变区序列的片段。全长重链包括可变区结构域、VH及三个恒定区结构域CH1、CH2及CH3。VH结构域处于多肽的氨基末端，且CH结构域处于羧基末端，其中CH3最接近多肽的羧基末端。重链可属于任何同种型，包括IgG(包括IgG1、IgG2、IgG3及IgG4亚型)、IgA(包括IgA1及IgA2亚型)、IgM及IgE。

[0074] 如本文中所使用的术语抗体或免疫球蛋白链(重链或轻链)的“免疫功能片段”(或仅“片段”)是一种抗原结合蛋白，其包含抗体中缺乏全长链中所存在的至少一些氨基酸但能够特异性结合抗原的部分(不考虑如何获得或合成该部分)。此类片段具有生物学活性，因为其特异性结合靶抗原并且可与其他抗原结合蛋白(包括完整抗体)竞争特异性结合给定表位。

[0075] 这些生物学活性片段可通过重组DNA技术来产生，或可通过抗原结合蛋白(包括完整抗体)的酶促或化学裂解来产生。免疫功能免疫球蛋白片段包括但不限于Fab、Fab'及F(ab')₂片段。

[0076] 在另一实施例中，Fv、结构域抗体及scFv且可来源于本发明的抗体。

[0077] 进一步设想本文中所披露的抗原结合蛋白的功能部分，例如一个或多个CDR，可与第二蛋白质或小分子共价结合，以产生针对体内特定靶、具有双功能治疗特性或具有延长血清半衰期的治疗剂。

[0078] “Fab片段”由一个轻链以及一个重链的CH1及可变区构成。Fab分子的重链不能与另一重链分子形成二硫键。

[0079] “Fc”区含有两个包含抗体的CH2及CH3结构域的重链片段。这两个重链片段由两个或更多个二硫键及CH3结构域的疏水性相互作用维持在一起。

[0080] “Fab’片段”含有一个轻链及一个重链的含有VH结构域及CH1结构域以及介于CH1与CH2结构域之间的区域的部分,使得可在两个Fab’片段的两个重链之间形成链间二硫键,从而形成F(ab’)2分子。

[0081] “F(ab’)2片段”含有两个轻链及含有介于CH1与CH2结构域之间的恒定区部分的两个重链,使得这两个重链之间形成链间二硫键。F(ab’)2片段因而由介于两个重链之间的二硫键维持在一起的两个Fab’片段构成。

[0082] “Fv区”包含来自于重链及轻链两者的可变区,但缺乏恒定区。

[0083] “单链抗体”或“scFv”是重链及轻链可变区已由柔性接头连接从而形成单一多肽链,由此形成抗原结合区的Fv分子。scFv详细论述于国际专利申请公开号WO 88/01649以及美国专利号4,946,778及5,260,203中,各案的披露内容通过引用并入。

[0084] “结构域抗体”或“单链免疫球蛋白”是仅含有重链的可变区或轻链的可变区的免疫功能免疫球蛋白片段。结构域抗体的实例包括 **Nanobodies®**。在一些情况下,用肽接头共价连接两个或更多个VH区以产生二价结构域抗体。二价结构域抗体的两个VH区可靶向相同或不同的抗原。

[0085] “二价抗原结合蛋白”或“二价抗体”包含两个抗原结合区。在一些情况下,这两个结合区具有相同的抗原特异性。二价抗原结合蛋白及二价抗体可以是双特异性的,参见下文。

[0086] “多特异性抗原结合蛋白”或“多特异性抗体”是靶向多于一个抗原或表位的抗原结合蛋白或抗体。

[0087] “双特异性”、“双重特异性”或“双功能”抗原结合蛋白或抗体分别是具有两个不同的抗原结合位点的杂合抗原结合蛋白或抗体。双特异性抗原结合蛋白及抗体是一种多特异性抗原结合蛋白或多特异性抗体,且可通过多种方法来产生,包括但不限于融合杂交瘤或连接Fab’片段。参见例如Songsivilai及Lachmann,1990,Clin.Exp.Immunol.[临床和实验免疫学]79:315-321;Kostelny等人,1992,J.Immunol.[免疫学杂志]148:1547-1553。双特异性抗原结合蛋白或抗体的两个结合位点将结合可能处于相同或不同的蛋白质标靶上的两个不同的表位。

[0088] 术语“竞争”当用于抗原结合蛋白(例如抗体)的情形下时意指通过一种测定测定的抗原结合蛋白之间的竞争,其中测试抗原结合蛋白(例如抗体或其免疫功能片段)防止或抑制参考抗原结合蛋白与共同抗原(例如Jagged1或其片段)的特异性结合。可使用许多类型的竞争性结合测定,例如:固相直接或间接放射免疫测定(RIA)、固相直接或间接酶免疫测定(EIA)、夹层竞争测定(参见例如Stahli等人,1983,Methods in Enzymology[酶学方法]9:242-253);固相直接生物素-亲和素EIA(参见例如Kirkland等人,1986,J.Immunol.[免疫学杂志]137:3614-3619);固相直接标记测定、固相直接标记夹层测定(参见例如Harlow及Lane,1988,Antibodies[抗体],A Laboratory Manual[实验室手册],Cold Spring Harbor Press[冷泉港出版社]);使用I-125标记的固相直接标记RIA(参见例如Morel等人,1988,Molec.Immunol.[分子免疫学]25:7-15);固相直接生物素-亲和素EIA(参见例如Cheung等人,1990,Virology[病毒学]176:546-552);及直接标记RIA(Moldenhauer

等人,1990,Scand.J.Immunol.[斯堪的纳维亚免疫学杂志]32:77-82)。典型地,此种测定涉及使用与携带这些未标记测试抗原结合蛋白及标记参考抗原结合蛋白中的任一者的固体表面或细胞结合的经纯化抗原。通过测定在测试抗原结合蛋白存在下与固体表面或细胞结合的标记的量来测量竞争性抑制。通常,测试抗原结合蛋白过量存在。关于测定竞争性结合的方法的其他详情提供于本文中的实例中。通常,当竞争抗原结合蛋白过量存在时,其将抑制参考抗原结合蛋白与共同抗原的特异性结合至少40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或75%。在一些情况下,抑制结合至少80%、85%、90%、95%或97%以上。

[0089] 术语“抗原”是指能够由诸如抗原结合蛋白(包括例如抗体)的选择性结合剂结合且另外能够用于动物中以产生能够结合该抗原的抗体的分子或分子部分。抗原可具有一个或多个能够与不同的抗原结合蛋白(例如抗体)相互作用的表位。

[0090] 术语“表位”是抗原结合蛋白(例如抗体)所结合的分子部分。该术语包括能够特异性结合抗原结合蛋白(诸如抗体)的任何决定子。表位可以是连续或非连续(不连续)的(例如在多肽中,多肽序列中彼此不连续但在该分子的情形下被抗原结合蛋白结合的氨基酸残基)。构象表位是存在于活性蛋白质的构象内但不存在于变性蛋白质中的表位。在某些实施例中,表位可以是模拟物,因为其包含与用于产生抗原结合蛋白的表位类似的三维结构,却不包含用于产生抗原结合蛋白的该表位中所发现的氨基酸残基或仅包含其中一些。最通常地,表位处于蛋白质上,但在一些情况下可能处于其他种类的分子(诸如核酸)上。表位决定子可以包括诸如氨基酸、糖侧链、磷酸基或磺酰基的分子的化学活性表面基团,且可具有特定三维结构特征及/或特定电荷特征。一般而言,在蛋白质及/或大分子的复杂混合物中,特定靶抗原特异性抗原结合蛋白将优先识别靶抗原上的表位。

[0091] 如本文中所使用,“基本上纯的”意指所描述种类的分子是所存在的主要种类,即,在摩尔基础上,其比同一混合物中的任何其他个别种类更丰富。在某些实施例中,基本上纯的分子是组合物,其中目标种类构成所存在的所有大分子种类的至少50%(在摩尔基础上)。在其他实施例中,基本上纯的组合物将构成该组合物中所存在的所有大分子种类的至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在其他实施例中,将目标种类纯化至基本均质,其中通过常规检测方法在该组合物中无法检测到污染种类且因而该组合物由单一可检测大分子种类组成。

[0092] 术语“治疗”是指损伤、病变或病状的成功治疗或改善的任何征候,包括任何客观或主观参数,诸如减轻;缓解;削弱症状或使损伤、病变或病状对患者更可耐受;减缓退化或衰弱速率;使退化终点不那么令人虚弱;改良患者的身体或精神健康。症状的治疗或改善可基于客观或主观参数;包括身体检查、神经精神病学检查及/或精神病学评估的结果。

[0093] “有效量”一般是足以降低症状的严重程度及/或频率、消除这些症状及/或潜在病因、预防症状及/或其潜在病因出现及/或改良或改善由疾病状态引起或与其相关的损伤(例如肺病)的量。在一些实施例中,有效量是治疗有效量或预防有效量。“治疗有效量”是足以治疗疾病状态或症状、尤其与该疾病状态相关的状态或症状,或者以其他方式预防、阻碍、延迟或逆转该疾病状态或以任何方式与该疾病相关的任何其他不理想症状的进展的量。“预防有效量”是当给予受试者时将具有预定预防效应,例如预防或延迟该疾病状态的发作(或复发),或者降低该疾病状态或相关症状的发作(或复发)可能性的量。完全治疗或预防效应未必因给予一个剂量便发生,而且可能仅在给予一系列剂量之后发生。因而,治疗

或预防有效量可以一次或多次给予的方式给予。

[0094] 如本文中所使用,术语“治疗有效剂量”及“治疗有效量”意指在组织系统、动物或人类中引发研究人员、医师或其他临床医师正在寻求的生物学或医学反应(包括减轻或改善所治疗的疾病或病症的症状)的Jagged1抗原结合蛋白用量,即,支持可观测水平的一种或多种所要生物学或医学反应(例如降低储存的黏蛋白水平及/或减少每体积上皮的杯状细胞数目)的Jagged1抗原结合蛋白用量。

[0095] 术语“多核苷酸”或“核酸”包括单链及双链核苷酸聚合物两者。构成多核苷酸的核苷酸可以是核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸或者任一类型核苷酸的经修饰形式。修饰包括碱基修饰,诸如溴尿苷及肌苷衍生物;核糖修饰,诸如2',3'-二脱氧核糖;及核苷酸间键修饰,诸如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、二硒代磷酸酯、苯氨基硫代磷酸酯、苯氨基磷酸酯及氨基磷酸酯。

[0096] 术语“寡核苷酸”意指包含200个或更少核苷酸的多核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是10至60个碱基。在其他实施例中,寡核苷酸的长度是12、13、14、15、16、17、18、19或20至40个核苷酸。寡核苷酸可以是单链或双链,例如,以用于构建突变基因。寡核苷酸可以是有义或反义寡核苷酸。寡核苷酸可以包括标记,包括放射性标记、荧光标记、半抗原或抗原标记,以用于检测测定。寡核苷酸可用作例如PCR引物、克隆引物或杂交探针。

[0097] “经分离的核酸分子”意指具有基因组、mRNA、cDNA或合成来源或其某一组合的DNA或RNA,其不与全部或部分多核苷酸缔合(其中该经分离的多核苷酸发现于自然界中)或与在自然界中不与其连接的多核苷酸连接。出于本披露的目的,应理解,“包含”特定核苷酸序列的“核酸分子”不涵盖完整染色体。“包含”规定核酸序列的经分离的核酸分子除这些规定序列以外还可以包括针对多达十种或甚至多达二十种其他蛋白质或其部分的编码序列,或可以包括控制所叙述核酸序列的编码区的表达的可操作地连接的调节序列,及/或可以包括载体序列。

[0098] 除非另外规定,否则本文中所论述的任何单链多核苷酸序列的左手端是5'端;双链多核苷酸序列的左手方向称为5'方向。新生RNA转录物的5'至3'添加方向称为转录方向;DNA股链上与RNA转录物具有相同序列且相对于RNA转录物的5'端是5'的序列区称为“上游序列”;DNA股链上与RNA转录物具有相同序列且相对于RNA转录物的3'端是3'的序列区称为“下游序列”。

[0099] 术语“控制序列”是指可影响与其链接的编码序列的表达及处理的多核苷酸序列。此类控制序列的性质可能取决于宿主生物体。在特定实施例中,原核生物的控制序列可以包括启动子、核糖体结合位点及转录终止序列。举例而言,真核生物的控制序列可以包括包含一个或多个转录因子识别位点的启动子、转录增强子序列及转录终止序列。“控制序列”可以包括前导序列及/或融合配偶体序列。

[0100] 术语“载体”意指用于将蛋白质编码信息转移至宿主细胞中的任何分子或实体(例如核酸、质体、噬菌体或病毒)。

[0101] 术语“表达载体”或“表达构建体”是指适用于对宿主细胞进行转化且含有指导及/或控制(连同宿主细胞一起)与其可操作地连接的一个或多个异源编码区的表达的核酸序列的载体。表达构建体可以包括但不限于影响或控制转录、翻译且在存在内含子时影响与其可操作地连接的编码区的RNA剪接的序列。

[0102] 如本文中所使用,“可操作地连接”意指该术语所适用的组分呈允许其在适合条件下执行其固有功能的关系。举例而言,载体中与蛋白质编码序列“可操作地连接”的控制序列是与其连结,从而在与该控制序列的转录活性兼容的条件下达成该蛋白质编码序列的表达。

[0103] 术语“宿主细胞”意指已用核酸序列进行转化且从而表达目的基因的细胞。该术语包括亲本细胞的子代,不论该子代在形态上或在基因构成上是否与原始亲本细胞一致,只要存在目的基因即可。

[0104] 术语“多肽”或“蛋白质”在本文中可互换用于指氨基酸残基的聚合物。这些术语还适用于其中一个或多个氨基酸残基是相应天然存在氨基酸的类似物或模拟物的氨基酸聚合物,以及天然存在的氨基酸聚合物。这些术语还可涵盖已例如通过添加碳水化合物残基以形成糖蛋白而经修饰或经磷酸化的氨基酸聚合物。多肽及蛋白质可由天然存在的且非重组的细胞来产生;或由经基因工程改造或重组的细胞来产生,且包含具有天然蛋白质的氨基酸序列的分子或具有天然序列的一个或多个氨基酸的缺失、添加及/或取代的分子。术语“多肽”及“蛋白质”尤其涵盖Jagged1抗原结合蛋白、抗体或具有抗原结合蛋白的一个或多个氨基酸的缺失、添加及/或取代的序列。术语“多肽片段”是指与全长蛋白质相比具有氨基末端缺失、羧基末端缺失及/或内部缺失的多肽。与全长蛋白质相比,此类片段还可含有经修饰的氨基酸。在某些实施例中,片段是约五至500个氨基酸长。举例而言,片段可以是至少5、6、8、10、14、20、50、70、100、110、150、200、250、300、350、400或450个氨基酸长。适用多肽片段包括抗体的免疫功能片段,包括结合域。

[0105] 术语“经分离的蛋白质”意指如下主题蛋白质:(1)不含正常情况下与其一起发现的至少一些其他蛋白质;(2)基本上不含来自于同一来源,例如来自于同一物种的其他蛋白质;(3)由来自于不同的物种的细胞表达;(4)已与至少约50%的在自然界中与其缔合的多核苷酸、脂质、碳水化合物或其他物质分离;(5)与在自然界中不与其缔合的多肽可操作地缔合(通过共价或非共价相互作用);或(6)自然界中不存在。典型地,“经分离的蛋白质”构成给定样品的至少约5%、至少约10%、至少约25%或至少约50%。合成来源的基因组DNA、cDNA、mRNA或其他RNA或其任何组合均可编码此种经分离的蛋白质。优选地,经分离的蛋白质实质上不含在其天然环境中发现的会干扰其治疗、诊断、预防、研究或其他用途的蛋白质或多肽或其他污染物。

[0106] 多肽(例如抗原结合蛋白,诸如抗体)的“变体”包含一氨基酸序列,其中相对于另一多肽序列,一个或多个氨基酸残基插入该氨基酸序列中、自该氨基酸序列中缺失及/或取代至该氨基酸序列中。变体包括融合蛋白。

[0107] 多肽的“衍生物”是已用不同于插入、缺失或取代变体的某种方式,例如经由与另一化学部分结合来进行化学修饰的多肽(例如抗原结合蛋白,诸如抗体)。

[0108] 如贯穿本说明书结合诸如多肽、核酸、宿主细胞及其类似物的生物学物质所使用的术语“天然存在”是指在自然界中发现的物质。

[0109] 如本文中所使用的“受试者”或“患者”可以是任何哺乳动物。在一典型实施例中,该受试者或患者是人类。

[0110] 如本文中所披露,本披露所描述的Jagged1多肽可使用标准分子生物学方法进行工程改造及/或产生。在各种实例中,可使用适当寡核苷酸引物自基因组DNA或cDNA分离及/

或扩增编码Jagged1的核酸序列(其可以包含全部或部分SEQ ID NO:353)。可根据标准(RT)-PCR扩增技术基于本文中所提供的核酸及氨基酸序列来设计引物。随后可将经扩增的Jagged1核酸克隆至适合的载体中且通过DNA序列分析加以表征。

[0111] 在分离或扩增本文所提供的Jagged1序列的全部或一部分时用作探针的寡核苷酸可以使用标准合成技术(例如自动DNA合成装置)设计和产生,或者可以从较长的DNA序列分离。

[0112] 人类Jagged1的具有1218个氨基酸的序列是:

```
MRSPTTRGRS GRPLSLLLAL LCALRAKVCG ASGQFELEIL SMQNVNGELQ NGNCCGGARN
PGDRKCTRDE CDTYFKVCLK EYQSRVTAGG PCSFGSGSTP VIGGNTFNLK ASRGNDNRNI
VLPFSFAWPR SYTLLVEAWD SSNDTVQPDS IIEKASHSGM INPSRQWQTL KQNTGVAHFE
YQIRVTCDDY YYGFGCNKFC RPRDDFFGHY ACDQNGNKTC MEGWMGRECN RAICRQGCSP
KHGSCKLPD CRCQYGWQGL YCDKCIHPHG CVHGICNEPW QCLCETNWGG QLCDKDLNYC
GTHQPCLNGG TCSNTGPDY QCSCEGYSG PNCEIAEHAC LSDPCHNRGS CKETSLGFEC
ECSPGWTGPT CSTNIDDCSP NNCSHGGTCQ DLVNGFKVCV PPQWTGKTCQ LDANECEAKP
CVNAKSCKNL IASYCDCLP GWMGQNCIN INDCLGQCQN DASCRDLVNG YRCICPPGYA
GDHCERDIDE CASNPCLDGG HCQNEINRFQ CLCPTGFSGN LCQLDIDYCE PNPCQNGAQC
YNRASDYFCK CPEDYEGKNC SHLKDHCRRT PCEVIDSCTV AMASNDTPEG VRYISSNVCG
PHGKCKSQSG GKFTCDCNKG FTGTYCHENI NDCESNPCRN GGTCIDGVNS YKCICSDGWE
GAYCETNIND CSQNPCHNGG TCRDLVNDY CDCKNGWK GK TCHSRDSQCD EATCNNGGTC
YDEGDAFKCM CPGGWEGTTC NIARNSSCLP NPCHNGGTCV VNGESFTVCV KEGWEGPICA
QNTNDCSPHP CYNSTGTCVDG DNWYRCECAP GFAGPDCRIN INECQSSPCA FGATCVDEIN
GYRCVCPPGH SGAKCQEVSG RPCITMGSVI PDGAKWDDDC NTCQCLNGRI ACSKVWCGPR
PCLLHKGHSE CPSGQSCIPI LDDQCFVHPC TGVGECSRSS LQPVKTKCTS DSYQDNCAN
ITFTFNKEMM SPGLTTEHIC SELRNLNLK NVSAEYSIYI ACEPSPSANN EIHVAISAED
IRDDGNPIKE ITDKIIDLVS KRDGNSSLIA AVAEVRVQRR PLKNRTDFLV PLLSSVLTV
WICCLVTAFY WCLRKRKPG SHTHASEDN TTNNVREQLN QIKNPIEKHG ANTVPIKDYE
NKNSKMSKIR THNSEVEEDD MDKHQQKARF AKQPAYTLVD REEKPPNGTP TKHPNWTNKQ
DNRDLESAQS LNRMEYIV
```

[0114] (SEQ ID NO:353)

[0115] 且由以下DNA序列编码:

[0116] atgcgttccccacggacgcgcggcgggtccgggccccctaaagcctcctgctcgccctgctctgtgc
cctgcgagccaaggtgtgtggggcctcgggtcagttcgagttggagatcctgtccatgcagaacgtgaacggggag
ctgcagaacgggaactgctgcggcggcgccccggaacccgggagaccgcaagtgcacccgcgacgagtgtagacat
acttcaaagtgtgcctcaaggagtatcagtcgccgcgtcacggcggggggccctgcagcttcgggtcagggtccac
gcctgtcatcgggggcaacaccttaacctcaaggccagccgcggcaacgaccgcaacccgcatcgctgtgccttc
agtttcgcctggccgaggtcctatacgttgcttggtggaggcgtgggattccagtaatgacaccgttcaacctgaca
gtattattgaaaaggcttctcactcgggcatgatcaacccagccggcagtgagcagacgtgaagcagaacacggg
cgttgcccactttgagtatcagatccgcgtgacctgtgatgactactatggctttggctgcaataagttctgc
cgccccagagatgacttctttggacactatgcctgtgaccagaatggcaacaaaacttgcatggaaggctggatgg

gccgcgaatgtaacagagctatTTGCCGACAAGGCTGCAGTCCTAAGCATGGGTCTTGCAAACCTCCAGGTGACTG
CAGGTGCCAGTACGGCTGGCAAGGCCTGTACTGTGATAAGTGCATCCACACCCGGGATGCGTCCACGGCATCTGT
AATGAGCCCTGGCAGTGCCTCTGTGAGACCAACTGGGGCGGCCAGCTCTGTGACAAAGATCTCAATTACTGTGGGA
CTCATCAGCCGTGTCTCAACGGGGGAACCTGTAGCAACACAGGCCCTGACAAATATCAGTGTTCTGCCCTGAGGG
GTATTCAGGACCCAACCTGTGAAATTGCTGAGCACGCCTGCCTCTCTGATCCCTGTCACAACAGAGGCAGCTGTAAG
GAGACCTCCCTGGGCTTTGAGTGTGAGTGTTCCCCAGGCTGGACCGGCCCCACATGCTCTACAAACATTGATGACT
GTTCTCTAATAACTGTTCCACGGGGGCACCTGCCAGGACCTGGTTAACGGATTTAAGTGTGTGTGCCCCCACA
GTGGACTGGGAAAACGTGCCAGTTAGATGCAAATGAATGTGAGGCCAAACCTTGTGTAAACGCCAAATCCTGTAAG
AATCTCATTGCCAGCTACTACTGCGACTGTCTTCCGGCTGGATGGGTCAGAATTGTGACATAAATATTAATGACT
GCCTTGGCCAGTGTGAGAAATGACGCCTCTGTGCGGATTTGGTTAATGGTTATCGCTGTATCTGTCCACCTGGCTA
TGCAGGCGATCACTGTGAGAGAGACATCGATGAATGTGCCAGCAACCCCTGTTTGGATGGGGGTCAGTGTGAGAA
GAAATCAACAGATTCCAGTGTCTGTGTCCCCTGGTTTTCTGTGAAACCTCTGTGAGTGGACATCGATTATTGTG
AGCCTAATCCCTGCCAGAACGGTGGCCAGTGTACAACCGTGGCAGTGACTATTTCTGCAAGTGCCCCGAGGACTA
TGAGGGCAAGAAGTGTCTCACACCTGAAAGACCCTGCCGCACGACCCCTGTGAAGTGATTGACAGCTGCACAGTG
GCCATGGCTTCCAACGACACACCTGAAGGGGTGCGGTATATTTCTCCAACGTCTGTGGTCTCTACGGGAAGTGCA
AGAGTCAGTCGGGAGGCAAATTCACCTGTGACTGTAACAAAGGCTTCACGGGAACATACTGCCATGAAAATATTA
TGACTGTGAGAGCAACCCTGTAGAAACGGTGGCAGTGTGATCGATGGTGTCAACTCTTACAAGTGCATCTGTAGT
GACGGCTGGGAGGGGGCCTACTGTGAAACCAATATTAATGACTGCAGCCAGAACCCTGCCACAATGGGGGCAGT
GTGCGCAGCTGGTCAATGACTTCTACTGTGACTGTAAAAATGGGTGGAAAGGAAAGACCTGCCACTCACGTGACAG
TCAGTGTGATGAGGCCAGTGCAACAACGGTGGCACCTGCTATGATGAGGGGGATGCTTTTAAGTGCATGTGTCT
GGCGGTGGGAAGGAACAACCTGTAACATAGCCCGAAACAGTAGCTGCCTGCCAACCCCTGCCATAATGGGGGCA
CATGTGTGGTCAACGGCGAGTCTTTACGTGCGTCTGCAAGGAAGGCTGGGAGGGGCCATCTGTGCTCAGAATAC
CAATGACTGCAGCCCTCATCCCTGTTACAACAGCGGCACCTGTGTGGATGGAGACAACCTGGTACCGGTGCGAATGT
GCCCCGGGTTTTGCTGGGCCGACTGCAGAATAACATCAATGAATGCCAGTCTTCACCTTGTGCCTTTGGAGCGA
CCTGTGTGGATGAGATCAATGGCTACCGGTGTGTCTGCCCTCCAGGGCACAGTGGTGCCAAGTGCCAGGAAGTTTC
AGGGAGACCTTGCATCACCATGGGGAGTGTGATACCAGATGGGGCCAAATGGGATGATGACTGTAATACCTGCCAG
TGCTGAATGGACGGATCGCTGCTCAAAGGTCTGGTGTGGCCCTCGACCTTGCCTGCTCCACAAAGGGCACAGCG
AGTGCCCCAGCGGGCAGAGCTGCATCCCCATCCTGGACGACCAGTGCTTCGTCCACCCCTGCACTGGTGTGGGCGA
GTGTGCGTCTTCCAGTCTCCAGCCGCTGAAGACAAAGTGCACCTCTGACTCCTATTACCAGGATAACTGTGCGAAC
ATCACATTTACCTTTAACAAGGAGATGATGTCACCAGGTCTTACTACGGAGCACATTTGCAAGTGAATTGAGGAATT
TGAATATTTGAAGAATGTTTCCGTGAATATTCAATCTACATCGCTTGCAGACCTTCCCTTCAGCGAACAATGA
AATACATGTGGCATTCTGTGTAAGATATACGGGATGATGGGAACCCGATCAAGGAATCACTGACAAAATAATT
GATCTTGTAGTAAACGTGATGGAAACAGCTCGCTGATTGCTGCCGTTGCAGAAAGTAAGAGTTGAGAGCGGCCTC
TGAAGAACAGAACAGATTTCTTGTCTGAGCTCTGTCTTAACCTGTGGCTTGGATCTGTTGCTTGGTGAC
GGCCTTCTACTGGTGCCTGCGGAAGCGGCGGAAGCCGGGCAGCCACACACACTCAGCCTCTGAGGACAACACCACC
AACAACGTGCGGGAGCAGTGAACCAGATCAAAAACCCATTGAGAAACATGGGGCCAACACGGTCCCCATCAAGG
ATTACGAGAACAAGAATCCAAAATGTCTAAAATAAGGACACACAATCTGAAGTAGAAGAGGACGACATGGACAA
ACACCAGCAGAAAGCCCGGTTTGCCAAGCAGCCGGCTATACGCTGGTAGACAGAGAAGAGAAGCCCCCAACGGC
ACGCCGACAAAACACCCAAACTGGACAAACAACAGGACAACAGAGACTTGGAAAGTGCCAGAGCTTAAACCGAA

tggagtacatcgtatag (SEQ ID NO:354)。

[0117] 如本文中所陈述,术语“Jagged1多肽”涵盖天然存在的Jagged1多肽序列,例如人类氨基酸序列SEQ ID NO:353。然而,术语“Jagged1多肽”还涵盖包含与天然存在Jagged1多肽序列的氨基酸序列相差一个或多个氨基酸,使得该序列与SEQ ID NO:353具有至少85%同一性的氨基酸序列的多肽。Jagged1多肽可以通过引入一个或多个保守或非保守氨基酸取代,并在Jagged1多肽的特定位置使用天然或非天然存在的氨基酸来产生。

[0118] “保守氨基酸取代”可以涉及天然氨基酸残基(即,在野生型Jagged1多肽序列的给定位置中发现的残基)被非天然残基(即,在野生型Jagged1多肽序列的给定位置中未发现的残基)取代,使得对在该位置的氨基酸残基的极性 or 电荷具有极小影响或无影响。保守氨基酸取代还涵盖典型地通过化学肽合成而非通过在生物系统中合成并入的非天然存在氨基酸残基。这些包括仿真肽及氨基酸部分的其他反向或倒转形式。

[0119] 天然存在残基可基于普通侧链特性而分成数类:

[0120] (1) 疏水性:正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;

[0121] (2) 中性亲水性:Cys、Ser、Thr;

[0122] (3) 酸性:Asp、Glu;

[0123] (4) 碱性:Asn、Gln、His、Lys、Arg;

[0124] (5) 影响链取向的残基:Gly、Pro; 及

[0125] (6) 芳族:Trp、Tyr、Phe。

[0126] 还可使用例如Creighton (1984) PROTEINS:STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES[蛋白质:结构和分子特性](第2版,1993),W.H.Freeman and Company[W.H.弗里曼公司]中所描述的原理来配制其他组氨基酸。在一些情况下,其可适用于基于此类特征中的两种或更多种来进一步表征取代(例如,在适当情形下,利用诸如Thr残基的“小极性”残基的取代可表示高度保守取代)。

[0127] 保守取代可以涉及以这些类别之一的成员交换同一类别的另一成员。非保守取代可以涉及以这些类别之一的成员交换另一类别的成员。

[0128] 与以上所描述的组的那些氨基酸残基具有已知类似生理化学特性的合成罕见或经修饰氨基酸残基可用作序列中的特定氨基酸残基的“保守”取代物。举例而言,D-Arg残基可充当典型L-Arg残基的取代物。还可以是如下情况:可就以上所描述的类别中的两种或更多种来描述特定取代(例如,用小且疏水性残基取代意指一个氨基酸被在上述种类中的两类或本领域中已知与满足这两个定义的残基具有类似物理化学特性的其他合成残基、稀少残基或经修饰的残基中所见的一个或多个残基取代)。

[0129] 编码本文中所提供的Jagged1多肽的核酸序列,包括SEQ ID NO:354的简并序列及编码SEQ ID NO:353的多肽变体的序列,形成本披露的其他方面。

[0130] 为了表达本文中所提供的Jagged1核酸序列,可将适当编码序列,例如SEQ ID NO:354克隆至适合载体中,且在引入适合宿主中之后,可根据本领域中已知的标准克隆及表达技术来表达该序列以产生编码多肽(例如,如Sambrook,J.,Fritsh,E.F.及Maniatis,T.Molecular Cloning:A Laboratory Manual[分子克隆:实验室手册]第2版,Cold Spring Harbor Laboratory[冷泉港实验室],Cold Spring Harbor Laboratory Press[冷泉港实验室出版社],冷泉港,纽约,1989中所描述)。本发明还是关于包含根据本发明的核酸序列

的此类载体。

[0131] “载体”是指如下递送媒介：(a) 促进多肽编码核酸序列的表达；(b) 促进由其产生多肽；(c) 促进用其对靶细胞进行转染/转化；(d) 促进核酸序列的复制；(e) 促进核酸的稳定性；(f) 促进核酸及/或经转化/转染细胞的检测；及/或(g) 在其他方面赋予多肽编码核酸以有利生物学及/或生理化学功能。载体可以是任何适合的载体，包括染色体、非染色体及合成核酸载体（包括一组适合表达控制元件的核酸序列）。此类载体的实例包括SV40衍生物、细菌质体、噬菌体DNA、杆状病毒、酵母质体、来源于质体与噬菌体DNA的组载体、及病毒核酸(RNA或DNA)载体。

[0132] 可设计重组表达载体以在原核细胞（例如大肠杆菌）或真核细胞（例如昆虫细胞，使用杆状病毒表达载体、酵母细胞或哺乳动物细胞）中表达Jagged1蛋白。在一个实施例中，该宿主细胞是哺乳动物非人类宿主细胞。代表性宿主细胞包括典型地用于克隆及表达的那些宿主，包括大肠杆菌菌株TOP10F'、TOP10、DH10B、DH5a、HB101、W3110、BL21 (DE3) 及BL21 (DE3) pLysS、BLUESCRIPT (Stratagene)、哺乳动物细胞系CHO、CHO-K1、HEK293、293-EBNA pIN载体 (Van Heeke及Schuster, J. Biol. Chem. [生物化学杂志] 264:5503-5509 (1989) ; pET载体 (Novagen, 麦迪逊市威斯康星州)。可替代地，可在体外转录并翻译重组表达载体，例如使用T7启动子调节序列及T7聚合酶及体外翻译系统。优选地，该载体在含有编码该多肽的核酸序列的克隆位点上游包含启动子。可开关的启动子的实例包括lac启动子、T7启动子、trc启动子、tac启动子及trp启动子。

[0133] 因而，本文中提供包括编码Jagged1的核酸序列的载体，这些载体有助于重组Jagged1的表达。在各种实施例中，这些载体包含调节Jagged1的表达的可操作地连接的核苷酸序列。载体可以包含或缔合任何合适的启动子、增强子和其他促进表达的元件。此类元件的实例包括强表达启动子（例如人类CMV IE启动子/增强子、RSV启动子、SV40启动子、SL3-3启动子、MMTV启动子或HIV LTR启动子、EF1 α 启动子、CAG启动子）、有效聚(A)终止序列、大肠杆菌中的质体产物的复制起点、作为可选择标记物的抗生素抗性基因及/或适宜克隆位点（例如聚接头）。载体还可以包含与组成型启动子相反的诱导型启动子，诸如CMV IE。在一个方面中，提供一种核酸，其包含编码Jagged1多肽的序列，该序列与可促进该序列在诸如肝脏或胰脏组织的代谢相关组织中表达的组织特异性启动子可操作地连接。

[0134] 在本披露的另一方面中，提供包含本文中所披露的Jagged1核酸及载体的宿主细胞。在各种实施例中，将载体或核酸整合至宿主细胞基因组中，而在其他实施例中，该载体或核酸在染色体外。

[0135] 提供包含此种核酸、载体或者其中任一者或两者的组合的重组细胞，诸如酵母、细菌（例如大肠杆菌）及哺乳动物细胞（例如永生哺乳动物细胞）。在各种实施例中，提供包含诸如质体、黏质体、噬菌体质体或线性表达元件的非整合核酸的细胞，其包含编码Jagged1多肽的表达的序列。

[0136] 可通过转化或通过转染将包含编码本文中所提供的Jagged1多肽的核酸序列的载体引入宿主细胞中。用表达载体对细胞进行转化的方法是众所周知的。

[0137] Jagged1编码核酸可位于及/或经由病毒载体递送至宿主细胞或宿主动物中。任何适合的病毒载体均可用于此能力。病毒载体可以包含单独或与一种或多种病毒蛋白质组合的许多病毒多核苷酸，由此促进本发明核酸在所宿主细胞中的递送、复制及/或表达。病

毒载体可以是包含全部或部分病毒基因组的多核苷酸、病毒蛋白质/核酸结合物、病毒样粒子(VLP)或包含病毒核酸及Jagged1多肽编码核酸的完整病毒粒子。病毒粒子病毒载体可以包含野生型病毒粒子或经修饰病毒粒子。病毒载体可以是需要存在另一载体或野生型病毒以进行复制及/或表达的载体(例如,病毒载体可以是辅助病毒依赖性病毒),诸如腺病毒载体扩增子。典型地,此类病毒载体由野生型病毒粒子或在其蛋白质及/或核酸内含物中经修饰以增加转基因容量或辅助核酸的转染及/或表达的病毒粒子组成(此类载体的实例包括疱疹病毒/AAV扩增子)。典型地,病毒载体类似于及/或来源于正常情况下会感染人类的病毒。就此而言,适合的病毒载体粒子包括例如腺病毒载体粒子(包括属于或来源于腺病毒科病毒的任何病毒)、腺相关病毒载体粒子(AAV载体粒子)或其他细小病毒及细小病毒载体粒子、乳突病毒载体粒子、黄病毒载体、 α 病毒载体、疱疹病毒载体、痘病毒载体、逆转录病毒载体载体,包括慢病毒载体。

[0138] 可使用标准蛋白质纯化方法来分离如本文中所描述加以表达的Jagged1多肽。可自Jagged1多肽在天然情况下表达于其中的细胞中将其分离,或可自己经工程改造以表达Jagged1的细胞(例如在天然情况下不表达Jagged1的细胞)中将其分离。

[0139] 可用于分离Jagged1多肽的蛋白质纯化方法以及相关物质及试剂在本领域中是已知的。可能适用于分离Jagged1多肽的其他纯化方法可见于参考文献中,诸如Bootcov MR, 1997, Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美国国家科学院院刊] 94:11514-9, Fairlie WD, 2000, Gene [基因] 254:67-76。

[0140] 本文中提供结合Jagged1的拮抗性抗原结合蛋白,包括人类Jagged1(hJagged1)。在一个实施例中,人类Jagged1因而具有如SEQ ID NO:353中所阐述的序列。

[0141] 所提供的抗原结合蛋白是如本文中所描述的一个或多个互补决定区(CDR)嵌埋及/或连接于其中的多肽。在一些抗原结合蛋白中,CDR嵌埋于“构架”区中,由此确定CDR的方向,从而达成CDR的适当抗原结合特性。本文中所描述的某些抗原结合蛋白是抗体或来源于抗体。在其他抗原结合蛋白中,CDR序列嵌埋于不同类型的蛋白质支架中。以下进一步描述各种结构。

[0142] 本文中所披露的抗原结合蛋白具有多种效用。举例而言,这些抗原结合蛋白适用于特异性结合测定、Jagged1的亲和力纯化及用于鉴别其他Jagged1活性拮抗剂的筛选测定。抗原结合蛋白的其他用途包括例如诊断Jagged1相关疾病或病状及用于确定存在或不存在Jagged1的筛选测定。鉴于所提供的抗原结合蛋白是拮抗剂,故Jagged1抗原结合蛋白在治疗方法中具有价值,其中其适用于治疗肺病、降低黏蛋白水平及降低杯状细胞水平。因此,在一个方面中,本发明针对一种抑制受试者中的分泌细胞的分化的方法,该方法包括向该受试者给予治疗有效量的特异性结合至具有由SEQ ID NO:353组成的氨基酸序列的蛋白质的抗原结合蛋白。在一个实施例中,该抗原结合蛋白包含本申请中所披露的CDRs及/或VH及VL。

[0143] 提供适用于调节Jagged1活性的多种选择性结合剂。这些药剂包括例如含有抗原结合域(例如scFv、结构域抗体及具有抗原结合区的多肽)且特异性结合Jagged1多肽、尤其人类Jagged1的抗原结合蛋白。

[0144] 一般而言,所提供的抗原结合蛋白典型地包含一个或多个如本文中所描述的CDR(例如1、2、3、4、5或6个)。在一些情况下,抗原结合蛋白包含(a)多肽结构及(b)插入及/或连

接至该多肽结构中的一个或多个CDR。该多肽结构可呈现多种不同的形式。举例而言,其可以是或包含天然存在抗体或其片段或变体的构架,或本质上可以是完全合成的。以下进一步描述各种多肽结构的实例。

[0145] 在某些实施例中,该抗原结合蛋白的多肽结构是抗体或来源于抗体。因此,所提供的某些抗原结合蛋白的实例分别包括但不限于单克隆抗体、双特异性抗体、迷你抗体、结构域抗体(诸如 **Nanobodies®**)、合成抗体(在本文中有时称为“抗体模拟物”)、嵌合抗体、人源化抗体、人类抗体、抗体融合物及各自的部分或片段。在一些情况下,抗原结合蛋白是完整抗体的免疫学片段(例如Fab、Fab'、F(ab')₂)。在其他情况下,该抗原结合蛋白是使用来自于本发明抗体的CDR的scFv。

[0146] 在一个实施例中,Jagged1抗原结合蛋白具有以下活性中的一种或多种:

[0147] (a) 结合人类Jagged1,使得 $KD \leq 200nM$ 、 $\leq 150nM$ 、 $\leq 100nM$ 、 $\leq 50nM$ 、 $\leq 10nM$ 、 $\leq 5nM$ 、 $\leq 2nM$ 或 $\leq 1nM$,例如,如经由表面等离子共振或动力学排除测定技术所测量。

[0148] (b) 在人血清中的半衰期是至少3天。

[0149] 所提供的一些抗原结合蛋白对Jagged1具有至少 $10^4/M \cdot s$ 、至少 $10^5/M \cdot s$ 或至少 $10^6/M \cdot s$ 的缔合速率(k_a),如例如以下描述所测量。所提供的某些抗原结合蛋白具有缓慢解离速率(dissociation rate/off-rate)。举例而言,一些抗原结合蛋白具有 $1 \times 10^{-2}s^{-1}$ 或 $1 \times 10^{-3}s^{-1}$ 或 $1 \times 10^{-4}s^{-1}$ 或 $1 \times 10^{-5}s^{-1}$ 的 k_d (解离速率)。在某些实施例中,该抗原结合蛋白具有小于25pM、50pM、100pM、500pM、1nM、5nM、10nM、25nM或50nM的KD(平衡结合亲和力)。

[0150] 取决于测定,抗原结合蛋白与其靶的结合还可测量为EC50(当与靶结合时获得半最大反应的抗原结合蛋白的浓度)。本发明的抗Jagged1抗原结合蛋白的EC50可通过孵育不同浓度的抗原结合蛋白与表达Jagged1的细胞来测定。本发明的抗Jagged1抗原结合蛋白可具有低于200nM、150nM、125nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM或30nM的EC50。

[0151] IC50(半最大抑制浓度:抗原结合蛋白在抑制特定生物学或生物化学功能方面的有效性的量度)还可用于测量抗Jagged1抗原结合蛋白的活性。可使用功能测定来测量IC50。举例而言,可使用细胞结合性或可溶性Jagged1配体来活化由细胞表达的Notch受体,其中可使用报导基因,诸如荧光素酶来测量该Notch受体途径活化。在一个实施例中,由报导细胞表达的Notch受体是Notch 2。本发明的抗Jagged1抗原结合蛋白可具有低于200nM、150nM、125nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、15nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM或2nM的IC50。

[0152] 在另一方面中,提供在体外或体内(例如当给予人类受试者时)具有至少一天的半衰期的抗原结合蛋白。在一个实施例中,该抗原结合蛋白具有至少三天的半衰期。在各种其他实施例中,该抗原结合蛋白具有4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50或60天或更久的半衰期。在另一实施例中,该抗原结合蛋白经衍生化或修饰,使得其与未衍生化或未修饰抗体相比具有更久的半衰期。在另一实施例中,该抗原结合蛋白含有点突变以增加血清半衰期。以下提供关于此类突变及衍生化形式的进一步详情。

[0153] 一些所提供的抗原结合蛋白具有典型地与天然存在抗体缔合的结构。这些抗体的结构单元典型地包含一个或多个四聚物,各自由两个一致的多肽链偶对构成,但一些种类的哺乳动物还产生仅具有单一重链的抗体。在一典型抗体中,各配对或偶对包括一个全长

“轻”链(在某些实施例中,约25kDa)及一个全长“重”链(在某些实施例中,约50-70kDa)。各个免疫球蛋白链由若干“免疫球蛋白结构域”构成,各免疫球蛋白结构域由大致90至110个氨基酸组成且表达特有折叠模式。这些结构域为构成抗体多肽的基本单元。各链的氨基末端部分典型地包括负责抗原识别的可变结构域。羧基末端部分在演化上比该链的另一端更保守且称为“恒定区”或“C区”。人类轻链一般分类为 κ 轻链及 λ 轻链,且这些类别各自含有一个可变结构域及一个恒定结构域。重链典型地分类为 μ 链、 δ 链、 γ 链、 α 链或 ϵ 链,且这些类别分别将抗体同种型定义为IgM、IgD、IgG、IgA及IgE。IgG具有若干亚型,包括但不限于IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。IgM亚型包括IgM及IgM2。IgA亚型包括IgA1及IgA2。在人类中,IgA及IgD同种型含有四个重链及四个轻链;IgG及IgE同种型含有两个重链及两个轻链;且IgM同种型含有五个重链及五个轻链。重链C区典型地包含一个或多个可能负责效应功能的结构域。重链恒定区结构域数目将取决于同种型。举例而言,IgG重链各自含有三个C区结构域,称为CH1、CH2及CH3。所提供的抗体可具有这些同种型及亚型中的任一种。在某些实施例中,Jagged1抗体具有IgG1、IgG2或IgG4亚型。贯穿本申请及附图,术语“Jagged1抗体”及“抗Jagged1抗体”可互换使用。两个术语均是指结合Jagged1的抗体。

[0154] 在全长轻链及重链中,可变区及恒定区由具有约十二个或更多个氨基酸的“J”区连接,其中该重链还包括具有约十个以上氨基酸的“D”区。参见例如Fundamental Immunology[基础免疫学],第2版,第7章(Paul,W.编)1989,纽约:Raven Press[雷文出版社](出于所有目的通过全文引用并入在此)。各轻链/重链配对的可变区典型地形成抗原结合位点。

[0155] 对于本文中所提供的抗体,免疫球蛋白链的可变区一般展现相同总体结构,包含由三个高变区(更通常称为“互补性决定区”或CDR)连接的相对保守的构架区(FR)。典型地通过构架区将来自于以上所提及的各重链/轻链配对的两个链的CDR比对以形成与Jagged1上的特定表位特异性结合的结构。自N末端至C末端,天然存在的轻链及重链可变区两者典型地符合这些元件的以下顺序:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。已设计编号系统以便给占据这些结构域中的每一者中的位置的氨基酸分配编号。此编号系统定义于以下文献中:Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest[免疫学感兴趣的蛋白质序列](1987及1991,美国国家卫生研究院(NIH),贝塞斯达(Bethesda),马里兰州(Md.));或Chothia及Lesk,1987,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]196:901-917;Chothia等人,1989,Nature[自然]342:878-883。

[0156] 如以下实例中所描述而制备及鉴别的特定抗体的序列信息汇总于表1中。因而,在一实施例中,抗原结合蛋白为具有如表1的各列中所规定的CDR、可变域以及轻链及重链序列的抗体。

[0157] 已对本发明的抗体及其片段的可变轻链、可变重链、轻链、重链、CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3序列指定SEQ ID NO且示于表1中。还已对编码本发明的抗体及其片段的可变轻链、可变重链、轻链、重链、CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3序列的多核苷酸指定SEQ ID NO且示于表2中。可通过SEQ ID NO,但还可通过构建体名称(例如15D11.1)或标识编号(例如iPS:480499)来鉴别本发明的抗原结合蛋白。

[0158] 表3中描绘本文中所提供的各种轻链及重链可变区。这些可变区中的每一者可附接至重链或轻链恒定区以分别形成完整抗体重链及轻链。此外,如此产生的重链及轻链序

列中的每一者可组合以形成完整抗体结构。

[0159] 表1氨基酸SEQ ID No

[0160]

参考编号	抗体	VL	VH	CDRL1	CDRL2	CDRL3	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:480496	17B3.1	3	4	92	93	94	224	225	226
iPS:480499	15D11.1	7	8	98	99	100	230	231	232
iPS:480522	4F5.1	11	12	104	105	106	236	237	238
iPS:481499	1A12.1	15	16	110	111	112	242	243	244
iPS:480526	6B1.1	19	20	116	117	118	248	249	250
iPS:480529	1G9.1	23	24	122	123	124	254	255	256
iPS:480533	6E12.1	27	28	128	129	130	260	261	262
iPS:480548	9G5.1	31	32	134	135	136	266	267	268
iPS:480551	5A12.1	35	36	140	141	142	272	273	274

[0161]

iPS:480555	6B11.1	39	40	146	147	148	278	279	280
iPS:480558	8C8.1	43	44	152	153	154	284	285	286
iPS:480561	8G12.1	47	48	158	159	160	290	291	292
iPS:480572	9D3.1_LC1	51	52	164	165	166	296	297	298
iPS:480573	9D3.1_LC2	55	56	170	171	172	302	303	304
iPS:481500	6C9.1	59	60	176	177	178	308	309	310
iPS:481501	4E2.1	63	64	182	183	184	314	315	316
iPS:481983	3D5.1	67	68	188	189	190	320	321	322
iPS:481984	5D11.1	71	72	194	195	196	326	327	328
iPS:481989	1H1.1	75	76	200	201	202	332	333	334
iPS:480570	9E8.1	79	80	206	207	208	338	339	340
iPS:480538	2B6.1	83	84	212	213	214	344	345	346
iPS:480569	1D2.1	87	88	218	219	220	350	351	352

[0162] 表2核酸SEQ ID No

参考编号	抗体	VL	VH	CDRL1	CDRL2	CDRL3	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:480496	17B3.1	1	2	89	90	91	221	222	223
iPS:480499	15D11.1	5	6	95	96	97	227	228	229
iPS:480522	4F5.1	9	10	101	102	103	233	234	235
iPS:481499	1A12.1	13	14	107	108	109	239	240	241
iPS:480526	6B1.1	17	18	113	114	115	245	246	247
iPS:480529	1G9.1	21	22	119	120	121	251	252	253

[0163]

iPS:480533	6E12.1	25	26	125	126	127	257	258	259
iPS:480548	9G5.1	29	30	131	132	133	263	264	265
iPS:480551	5A12.1	33	34	137	138	139	269	270	271
iPS:480555	6B11.1	37	38	143	144	145	275	276	277
iPS:480558	8C8.1	41	42	149	150	151	281	282	283
iPS:480561	8G12.1	45	46	155	156	157	287	288	289
iPS:480572	9D3.1_LC1	49	50	161	162	163	293	294	295
iPS:480573	9D3.1_LC2	53	54	167	168	169	299	300	301
iPS:481500	6C9.1	57	58	173	174	175	305	306	307
iPS:481501	4E2.1	61	62	179	180	181	311	312	313
iPS:481983	3D5.1	65	66	185	186	187	317	318	319
iPS:481984	5D11.1	69	70	191	192	193	323	324	325
iPS:481989	1H1.1	73	74	197	198	199	329	330	331
iPS:480570	9E8.1	77	78	203	204	205	335	336	337
iPS:480538	2B6.1	81	82	209	210	211	341	342	343
iPS:480569	1D2.1	85	86	215	216	217	247	348	349

[0164]

[0165]

表 3. 示例性可变轻链区及可变重链区：核酸 (“NA”) 及氨基酸 (“AA”) 序列

!PS:480496	17B3.1	NA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCGTCGCA TCTGTAGGAGACAGATCACCATCTTGTGCGGAGT CAGGTATTAGCGACTGGTAGCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTTGTGCTATCC AGTTTGCAAGTGGGTCCATCCAGGTTTCAGCGGAGT GAATCTGGACAGATTTCACCTCACCATCAGCAGCTG CAGCTGAAGATTITGCAACTTACTATTGTCAACAGGCT AACAGTTTCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTG GAGATTCAA (SEQ ID NO: 1)	CAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGACGCTCTGG ATTACCTTCAGTAGTTATGGCATGCATGGGTCCGCCA GGTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGTTATAT GGTATGATGGAAGTATGAATACTATGACAGACTCCGTA AGGCCGATTACCAATCTCCAGAGACAATTCGAAGAAC ACGCTGATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CACGGCTGTATTACTGTGCGAGACATGACCACAGTCA CTACGGTTTGTACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCA CGTATCCTCA (SEQ ID NO: 2)
		AA	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVTITCRASQGISDWLAWYQQK PKAPKLLIFAASSLQSGVPSRFSSESGETDFLTISLQPEDF ATYYCQQANSFPITFGQGTREIQ (SEQ ID NO: 3)	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQ APCKGLEWVAVIWDGSEYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDEVVYCARHDSHYGFDYWGGQTLVTY SS (SEQ ID NO: 4)
!PS:480499	15D11.1	NA	CAGTCTGCCCTGACTAGCCTGCCTCCGTGCTGGGTCTC CTGGACAGTCATCACCATCTCTGCTGCTGGAACAGCA GTGCCGTGGTGGTCAATACTTGTCTCTGCTGCTACCAAC AGTACCCAGGCAAGCCCAACTCATGATTTATGAGG TCAGTAATCGCCCTCAGGGGTTTCTACTGCTCTCTGG CTCCAAGTCTGGCAACAGCGGCTCCCTGACCATCTCTGG GCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAAGCTC TTATACAAGCAGCAGCACTGGGTGTTCCGGCGGAGGGA CCAGGCTGACCGTCTCA (SEQ ID NO: 5)	CAGGTACCTTGAAGAGTCTGGTCTGTGCTGGTGAAA CCACAGAGACCTCAGCTGACCTGCACCTGCTCTGGG TTCTCACTCAGCAATGTGAAATGGGTGTGAGCTGATC CGTCAGCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCTTGACA CCTTTTTCGAATGACGAAAAATCTACAGCATCTCT GAAGAGAGGCTCACCATCTCCAAGGACACTCCAAA GCCAGGTGGTCTTACCATGACCGACTGGACCTGTGG ACACAGCCACTATTACTGTGCAAGCTGTTTAACTGGA ACTACGACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCA CCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 6)
		AA	QSALTQPASVSGSPGQISITISCTGTSSAVGGHNFVSWYQQY PGKAPKLMIEVSNRPSGVSTRFSGSKSGNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYTSSTWVFGGTRLTVL (SEQ ID NO: 7)	QVTLKESGPVLVKPTEITLTCTVSGFSLNAEMGVSWIRQ PPGKALEWLAHLFSNDEKSYSTSLKSRLTISKDTSKQVVL TMTDLDPVDTATYYCARFNFNWDYFDYWGGQTLVTSS (SEQ ID NO: 8)

[0166]

IPS:480522	4F5.1	NA	GAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTG TCTCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCTGAGGGCCAGT CAGAGTGTAGGAGCAACTAGCTGGTACAGCAGAA AGCTGGCCAGGCTCCAGGCTCTCATCGATGGTGATC CACAGGGCCACTGGCATAACAGCCAGGTTCAAGTGCA GTGGGTCTGGACAGAGTTCACCTCACCACAGCAGCC TGAGTCTGAAGATTTTGCAAGTTTACTGTGACAGT ATAATACTGGCTACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGG ATATCAAA (SEQ ID NO: 9)	CAGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAA GCCTCGGAGACCTGTCCCTACCTGCCTGTCTGTGGT GGTTCATCAGCAGTGTAGTTACTACTGGGCTGGATC CGCCAGCCCCAGGAAGGGCTGGAGTGGATTGGGAG TATCTATTGGTGGGAACACTACTACAACCGTCCCT CAAGAGTCGAGTCAACATATCCATAGACAGTCCAAAG ACAGTCTCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGCGAG ACACGGCTGTATTACTGTGCGGGAGAACTGCGGAGG GCTTTGATATCTGGGGCAAGGACAATGGTCAACCGTC TCTTCA (SEQ ID NO: 10)
		AA	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVRSNLAWYQOKA GQAPRLIDGASTRATGITARFSGSGTEFTLTISLSQSEDF AVYYCQYNNWPTFGPTKVDIK (SEQ ID NO: 11)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSSSGSYWGWIRQ PPKGLEWIGSIYGGNTYYNPSLKSRTISIDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCAGELRRAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 12)
IPS:481499	1A12.1	NA	AATTTATGCTGACTCAGCCCACTCTGTGTCGGAGTCTC CGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGACCCGACGAGT GACAGATTGCCAGCAACTATGTGAGTGGTACCAAGA GCGCCCGGCAGTCCCCCACCAGTGTATCTTTGAGGA TAACCAAGACCCCTCTGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGG CTCCATCGACAGCTCTCAACTCTGCCTCCCTCACCATC TCTGACTGAAGCTTGAGGACGAGGCTGACTACTACTGT CAGTCTTATGATAGCAGCAATCATGTGATTCGGCGGA GGGACCAAGCTGACCGTCTCTA (SEQ ID NO: 13)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCTGTGCAGCGTCTGG ATTCACTTCACTTACTATGGCATGCCTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGTGGCAGTTATAT GGTATGATGAAGTAAATAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGCGATTCCACCTCCAGAGACAAATCCAAAGAAC ACGCTGATCTGCAAAATGAACAGCTGAGAGCCGAGGA CACGGCTGTATTACTGTGCGAGAGATCATGACTACGG TGTCTGTACTTGTACTTGTACTGGGGCCAGGGAACCT GGTCAACCGTCTCTCTA (SEQ ID NO: 14)
		AA	NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSDSIASNYVQWYQORP GSSPTTVIFEDNQRPSPVPDRFSGSDSSNSASLTISGLKPE DEADYYCQSYDSSNHVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 15)	QVQLVESGGGVVQPGRLSLRSLCAASGFTFSYYGMHWVRQ APKGLEWVAWIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNT LYLQMNSLRAEDEVVYVCARDHIDYGLVLYFDYWQGQTL VTVSS (SEQ ID NO: 16)

[0167]

IPS:480526	6B1.1	NA	TCCTTTGAACTGACACAGCCACCCCTGGTGTCACTGTC CCAGGACAGCGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGATGC ATTGCCAAAGCAATATGCTTATTGGTACCGCAGAAGCC AGGCCAGGCCCTGACTGTAATATATAAAGACAGTG AGAGCCCTCAGGATCCATGAGCAATCTCTGGCTCCA CCTCAGGACAAAGTCAGTTGACCATCAGTGGAGTCC AGCAGAAGACGAGGCTGACTATTCTGCAATCAACA GACAGAAGAGGTACTGTGTTCCGCGGAGGACCAAGTT GACCGTCCTA (SEQ ID NO: 17)	CAGATCACCTTGAAGGAGTGTGCTCTACGCTGGTGA CCACACAGACCTCAGCTGAGCTGACCTTCTCTGG TTCTACTCAGCACTAGTGGAGTGGTGTGGCTGGATC CGTCAGCCCCAGGAAAGCCCTGGAGTGGCTTGCATC ATTATTGGAATGATAGCGCTACAGCCCATCTCTG AAGAGAGGCTCACCACCAAGGACACCTCCAAAA CCAGGTGCTCTTACAATGACCAACATGGACCTGTGGA CACAGCCACATATTACTGTGCACACAGACATGGCTACGA TAGGATGCGTGATCTTTGATATCTGGGGCCAAAGGAC AATGGTCACCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 18)
		AA	SFELTQPPSVSPGQTARITCSGDALPKQYAYWYRQKPGQ APVLVIYKDSERPSTGHSSTGTTVLTISGVQAEDEA DYCYQSTDRRGTVFGGKLTVL (SEQ ID NO: 19)	QITLKESGPTLVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGVGVWIRQP PGKALEWLALYWNDDKRYSPSLKSLRLLITKDTSKNQVVL TMTNMDPVDATYCYCAHRHGYDRMRDAFDIWQGTMTV VSS (SEQ ID NO: 20)
IPS:480529	IG9.1	NA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGACACCCCTGCTTTG TCTCCAGGGAAGAGCCACCTCTCTGCAAGGCCAGT CAGATTTTAGCAGCAGTTACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCTCATCTCTGGTGCA TCCAGCAGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGC AGTGGTCTGGTCAAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGA CTGGAGCCTGAGGATTTTGCAGTGTATTACTGTACGACG TATGGTAGCTCATGCAGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG GAGATCAAA (SEQ ID NO: 21)	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCCTCAGTGAAGTTTCTGCAAGGCATCTGG ATACACCTTACACAGTACTTATACACTGGGTGCGACA GGCCCTGGACAAAGGGCTTGGTGGATGGGAATAATCA ACCCTAGTGGTAGCACAAGTACGACACAGAAAGTTCC AGGCAGAGTCAACATGACCCAGGACACGCTCCACGAGT ACAGTCTACATGGAGCTTAGCAGCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCAGGAGGGAGC AGTGGCTGTCACAGACTACTTCTACGATGAGGACGT CTGGGGCAAGGGACACCGTCAACCGTCTCTCTCA (SEQ ID NO: 22)
		AA	EIVLTQSPDTLSLSPGERATLSCRASQIFSSSYLAWYQQKPG QAPRLISGASSRATGIPDRFSGSGSGDFLTISRLEPEDFA VYYCQYQYSSCSFGQGTGLEIK (SEQ ID NO: 23)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYFIHWVRQ APQGLEWMGIINPSGTSYVQKFGQVTRMTDRDSTSTV YMEISLRSEDTAVYYCARDQEGAVAGTDYFYFMDVW GGTITVTVSS (SEQ ID NO: 24)

[0168]

IPS:480533	6E12.1	NA	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCA CCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCCTGCAAGTCTAGTC AGAGCCTCTACATAGTCATGGATACAGCTATTGAAAT GGTACCTGCAGAAAGCCAGGCGAGTCTCCACAGCTCTGA TCCATTGGGTCTAAATCGGCCCTCGGGGTCCCTGACA GGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGAAATTTACACTGA GAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATT ACTGCATGCAAGTCTGCTAACTCCGATCACCCCTCGGCC AAGGGACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 25)	CAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGCTCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGG ATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGTGGCAGTTATAT CATATGATGAAATAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGACCA CGCTGATCTGCAAAATGAACAGCTGAGACCTGAGGAC ACGGCTGTGTTTACTGTGCGAGAGATGCCAGTGGGAGC TCCCTCTACCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTC ACCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 26)
		AA	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHSHGYSLNWL QKPGQSPQLLIHLGNSNRASGVPDFRSGSGTEFTLRISVE AEDVGYYCMQVLLTPITLGGQTRLEIK (SEQ ID NO: 27)	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRSCAASGFTFSYGMHWVRQ APKGLEWVAVISYDGNKYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRPEDTAVFYCARDASGSSLYLDYWQGTLVTV SS (SEQ ID NO: 28)
IPS:480548	9G5.1	NA	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCA CCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCCTGCAAGTCTAGTC AGAGCCTCTGCATAGTCATGGATACAACTATTGAAAT GGTACCTGCAGAAAGCCAGGCGAGTCTCCACCTCTGA TCTATTGGGTCTAAATCGGGCTCCGGGTCCCTGACA GGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGAAATTTACACTGA AAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATT ACTGCATGCAAGTCTACAACTCCGATCACCCCTCGGCC AAGGGACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 29)	CAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGCTCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGG ATTACCTTCAGTAATATGGCATGCACCTGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGTGGCAGTTATAT CATATGATGGAAGTAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGCCGATTCCACATCTCCAGAGACAATTCGAAGAA CACGCTGATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTGTATTACTGTGCGAGAGATGCCAGTGGGA GCTCCCTCTACTCTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGG TCACCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 30)
		AA	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHSHGYSLNWL LQKPGQSPHLLIYLGNSNRASGVPDFRSGSGTEFTLKISRV EAEDVGYYCMQVLLTPITLGGQTRLEIK (SEQ ID NO: 31)	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRSCAASGFTFSYGMHWVRQ APKGLEWVAVISYDGSKKYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRADTAVFYCARDASGSSLYSDYWQGILVTV SS (SEQ ID NO: 32)

[0169]

IPS:480551	5A12.1	NA	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACCTCCCTCCCTGCCGTCA CCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCTCTGACAGGTCTAGTC AGGGCTCTCTGATAGTCATGGATACCACTATTGAAAT GGTACCTGCAGAACCCAGGCAGTCTCCACAGCTCTGA TCTATTGGGTCTTAATCGGCTCCGGGTCCCTGACA GGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGAATTTACACTGA AAATCAGCAGAGTGGAGCTGAGGATGTTGGGGTTTATT ACTGCATGCAAGTTCTACAACTCCGATCACCTCGGCC AAGGACACGACTGGAGATTAA (SEQ ID NO: 33)	CAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGACAGCTCTGG ATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGTCCGCCA GGCTCCAGCAAGGGCTGGAGTGGTGACAGTTATAT CAAAAGATGGAAGTTATAAATCTATGCGGACTCCGTG AAGGCGGATTCCATCTCCAGAGACAATTCACAAGAA CACGCTGATCTGCAATGAACAGCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTGTATTACTGTGCGAGGGATGCCAGTGGGA GCTCCCTCTACTTAGACTACTGGGGCCAGGTTACCTGG TCACCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 34)
		AA	DIVMTQSPFSLPVTGEPASISCRSSQGLLHSHGVHVLNRY LQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGTEFTLKISRV EAEDVGVYYCMQVLTPTITLGQTRLEIK (SEQ ID NO: 35)	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APKGLEWTVISKDGSYKYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEEDTAVYYCARDASGSSLYLDYWGGQTLTV SS (SEQ ID NO: 36)
IPS:480555	6B11.1	NA	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACC CCCGGCAGAGGTCAACATCTCTGTCTGGAAGCAGC TCCAACATCGAAGAAATCTGTAACTGGTACAGCA GCTCCAGGAACGGCCCCAACTCTCATCTATAGTAA TAATCAGCGCCCTCAGGGTCCCTGACCGATTCTCTGG CTCCAAGTCTGGCACCTCAGTCTCCCTGGCCATCAGTGG GCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTAATTACTGTGCAGC ATGGGATGACAGCTGAATGGTGTGGTATTCGGCGGAG GGACCAAGTTGACCGTCTCA (SEQ ID NO: 37)	CAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGACAGCTCTGG ATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGTCCGCCA GGCTCCAGCAAGGGCTGGAGTGGTGCGGAGTTATAT GGTATGATGGAAGTAAATAATACCATGCAGACTCCGTG AAGGCGGATTCCATCTCCAGAGACAATTCACAAGGA CACGCTGATCTGCAATGAACAGCTGAGAGCCGAGG ACACGGCTGTATTACTGTGCGGGGACTTTGCTTACT TCTACTACGGTATGACGCTCTGGGGCCAAAGGACCAAG GTCACCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 38)
		AA	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCGSSSNGRNTVNWYQQLP GTAPKLLIYSNNQPSGVDPDRFSGSKSGTSVLAISGLQSED EADYYCAAWDDSLNGVVFSGGTKLTVL (SEQ ID NO: 39)	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APKGLEWVAVIWDGSKNYHADSVKGRFTISRDNKDT LYLQMNSLRAEEDTAVYYCAGDFAYFYGMVDVWGGQTTV TVSS (SEQ ID NO: 40)

[0170]

IPS:480558	8C8.1	NA	TCCTATGAGTGACCCAGCCACCCCTCGGTGTCAGTGTC CCAGGACAGACGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGATGC TTTGCCAAAGGCAATATACTATTGGTACACAGAGAAACC AGGCCAGGCCCTGTTCTGGTGATATTTAAAGACACTGC GAGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCGGCTCCAG CTCAGGGACAAAGTCACGTTGACCATCTAGTGGAGTCCA GGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACTGTCAATCAACAG ACAGAAAGTGCTGTGTTGGGAGGACCAAGCTG ACCGTCCTA	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGCTCTACGCTGGTGAAA CCCACACAGACCTCACGCTGACCTGACCTCTCTCTGGG TTCTACTACGACTAGTGAGTGGGTGTGGGCTGGATC CGTCAGCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCACTC ATTATTGGAATGATAGCGCTACAGCCCATCTCTG AAGAGAGGCTCACCATCAACAGGACACCTCCAAAA CCAGGTGCTCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTGGA CACAGCCACATATTACTGTGCACACAGACATGGCTACGA TAGGATGCGTGATCTTTGATATCTGGGGCCAAAGGAC AATGGTCACCGTCTCTCA
		AA	(SEQ ID NO: 41) SYELTQPPSVSPGQTARITCSGDALPROVYTWYQKPG QAPVLVIFKDTARPSGIPERFSGSGTTVTLTISGVQAEDE ADYYCQSTDRSGTVFGGKLTIVL	(SEQ ID NO: 42) QITLKESGPTLVKPTQTLTLCTFSGFSLSSTSGVGVWIRQP PGKALEWLALIYWDDKRYSPSLKSLRITITKDTSKNQVVL TMNMDPVDIATYYCAHRHGYDRMRDAFDIWQGTMTVT VSS
IPS:480561	8G12.1	NA	GAAATTGTGATGACCCAGACTCCATTCTCTCTGTCGTC ACCCCTGGACAGCGGCTCCATCTCTGCAAGTCTAGT CAGAGCCTCTGCATAGTAGTGGAAGACCTATTGTAT TGGTACCTGCAGAGCCAGGCCAGCTCCACAGCTCTG ATCTATGAAGTTTCCAAACCGTTCTCTGGAGTGCCAGAT AGGTTCAAGTGGCAGCGGCTCAGGACAGATTTCACACT GAAAATCAGCCGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTT ATTTCTGCATGCAAGTATACAGCTTCCTGCGGACGTTTCG GCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA	(SEQ ID NO: 43) CAGGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAA GCCTTCCAGACCTGTCCTCACCTGCACTGTCTCTGGT GGCTCATCAACAGTGGTGTACTACTGGAGCTGGATC CGCCAGCACCCAGGAGGCTCTGGAGTGGGTA CATCTTTACAGTGGGAGCACTACTACACCCGTCCTT CAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGCTAAGA ACCAGTTCTCCTGAGGCTGAGCTCTGTGACTGCCCGCG ACACGGCCGTATTACTGTGCGAGAGAGGCCCTACG GTGACTACGGCTTTTGATATCTGGGGCCAAAGGACAAAG GTCACCGTCTCTCA
		AA	(SEQ ID NO: 45) EIVMTQTPFSLSVTPGQPASICKSSQSLHSSGKTYLYWYL QKPGQPQLLIYEVSNRFSVPDRFSGSGTDFTLKISRVE AEDVGYYFCMQSIQLPWTFGQTKVEIK	(SEQ ID NO: 46) QVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSINSGGYYWVWIRQ HPKGLEWIGYISYSGTYNPSLKSRYTISVDTSKNQFSLR LSSVTAADTAVYYCARESPVTITAFDIWGGQTKVTSS (SEQ ID NO: 48)

[0171]

IPS:480572	9D3.1 LC1	NA	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCTCTCCCTGTGTGCA TCTGTAGGAGACAGATCAACATCACTTGCCGGGTGAGT CAGGACATTAACAGTTATTTAAATTTGGTGTGCGCAGAAA CCAGGAAAGTCTTCAGTTCCTGATCTATAGTGCATCC AATTGCAATCTGGAGTCCATCTCGGTTTCAGTGGCAGT GGATCTGGACAGATTTCATCTCACTTTTCAGCGGCTG CAGACTGAATATGTTGCACGTTATTACGGTCAACGGACT TACAATGCCCTTCCGACGTTTCGGCTAGGGACACAGGGCG GAAATCAAA (SEQ ID NO: 49)	CAGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAA GCCCTCACAGACCTGTCCCTCACTGCACTGTCTCTGCT GGTCCATCAGCAGTGGTGTACGACTGGAGCTGGATC CGCCAGCACCCAGGAAGGCCCTGGAGTGGATTGGGAA CATTTATTACAGTGGAGGACCTACTACAACCCGTCCTCT CAAGAGTCAAAATACCATATCAGTAGACACGCTCTAAGA ACCAAGTTCCTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGG ACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGAGATCGCCCTTATG GAGGTAATTCGGCTACTACTACGGTATGGACGCTCTGGG GCCAAGGGACCAACGGTCACTGCTCTCCCCA (SEQ ID NO: 50)
		AA	DIQLTQSPSSLCASVGDRTVTTCRVSDINSYLNWCROKPG KVPQFLIYASNLQSGVPSRFSGSGTDFTLTFSLQLQTEYV ARYYGQRTYNALPTFGLGTRAEIK (SEQ ID NO: 51)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSISSGGYDWSWIRQ HPGKGLIEWIGNIYSGRTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LRSVTAADTAVYYCARDRPPYGGNSGYYYGMDVWGQGITT VTVSP (SEQ ID NO: 52)
IPS:480573	9D3.1 LC2	NA	GAAATTGTGTGACGAGTCTCCAGGACCCCTGTCTTTG TCTCCAGGGAAAGAGCCACCTCTCTGCGAGGGCCAGT CAGACTATTAGCAGCAGTACTTACCTGGTACCAGCAG AGACTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTTATGTATGGTGCA TCCAACAGGGTCATTGGCATCCCACTCAGGTTCACTGGC GGTGGGTGTGGACAGACTTCACTTTCACCATCAGCAGA CTGGATCTCGAAGATTTTCAGTGTATTACTGTCAGCAG TATGGTAACTACCCATGTGCAGTTTGGCCAGGGGACC AAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 53)	CAGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAA GCCCTCACAGACCTGTCCCTCACTGCACTGTCTCTGCT GGTCCATCAGCAGTGGTGTACGACTGGAGCTGGATC CGCCAGCACCCAGGAAGGCCCTGGAGTGGATTGGGAA CATTTATTACAGTGGAGGACCTACTACAACCCGTCCTCT CAAGAGTCAAAATACCATATCAGTAGACACGCTCTAAGA ACCAAGTTCCTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGG ACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGAGATCGCCCTTATG GAGGTAATTCGGCTACTACTACGGTATGGACGCTCTGGG GCCAAGGGACCAACGGTCACTGCTCTCCCCA (SEQ ID NO: 54)
		AA	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTISSSYLAWYQQRP QAPRLLMYGASNRVIGIPVRFSGGGCTDFTFTISRLDPEDF AVYYCQQYGNSPMCSFGQGTKEIK (SEQ ID NO: 55)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSISSGGYDWSWIRQ HPGKGLIEWIGNIYSGRTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LRSVTAADTAVYYCARDRPPYGGNSGYYYGMDVWGQGITT VTVSP (SEQ ID NO: 56)

[0172]

IPs:481500	6C9.1	NA	GAAATAGTGATGACGCAGCTCCAGCCACCCTGTCTGTG TCTCCAGGGGAGAGAGCCACCTCTCTCGAGGGCCAGT CAGAGTTAGGAGCAACTTAGCTGGTACACAGAGAA ACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCTCATCGATGGTGATC CACCAGGCCACTGGCATCACAGCCAGGTTCACTGGCA GTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACATCAGCAGCC TGAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCAGCAGT ATAATAACTGGCCTACTTTCGGCCCTGGGACCAAAAGTGG ATATCAAA	CAGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCTGTCCCTCAGCTGCACTGTCTGTGT GGCTCCATCAGCAGTAGTACTATTGGGCTGGATC CGCCAGCCCCAGGAAGGGCTGGAGTGGATTGGAG TATCTATTATGTGGGAACCTACTACACCCGTCCCT CAAGAGTCGAGTACCATATCCGTAGACAGTCCCAAGA ACAGTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGCGAG ACACGGCTGTGATTACTGTGCGGGAGAACTGCGGAGG GCTTTTGATATCTGGGGCAAGGGACAATGGTCACCGTC TCTTCA
		AA	(SEQ ID NO: 57) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVRSNLAWYQQKP GQAPRLIDGASTRATGITAIFSGSGSGTEFTLTISLSQSEDF AVYYCQQYNWPTFGPTKVDIK	(SEQ ID NO: 58) QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSSSSSYWGWIRQP PGKLEWIGSIYGGNTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCAGELRRAFDIWGQGMVTVSS
IPs:481501	4E2.1	NA	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTG TCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCTCGAGGGCCAGT CAGAGTTAGGAGCAACTTAGCTGGTACACAGAGAA ACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCTCATCGATGGTGATC CACCAGGCCACTGGCATCACAGCCAGGTTCACTGGCA GTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACATCAGCAGCC TGAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCAGCAGT ATAATAATTGGCCTACTTTCGGCCCTGGGACCAAAAGTGG ATATCAAA	(SEQ ID NO: 60) CAGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCTGTCCCTCAGCTGCACTGTCTGTGT GGCTCCATCAGCAGTAGTACTACTGGGCTGGATC CGCCAGCCCCAGGAAGGGCTGGAGTGGATTGGAG TATCTATTATGTGGGAACCTACTACACCCGTCCCT CAAGAGTCGAGTACCATATCCGTAGACAGTCCCAAGA ACAGTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGCGCAG ACACGGCTGTGATTACTGTGCGGGAGAACTGCGGAGG GCTTTTGATATCTGGGGCAAGGGACAATGGTCACCGTC TCTTCA
		AA	(SEQ ID NO: 61) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVRSNLAWYQQKP GQAPRLIDGASTRATGITAIFSGSGSGTEFTLTISLSQSEDF AVYYCQQYNWPTFGPTKVDIK	(SEQ ID NO: 62) QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSSSSSYWGWIRQ PPKLEWIGSIYGGNTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCAGELRRAFDIWGQGMVTVSS
			(SEQ ID NO: 63)	(SEQ ID NO: 64)

[0173]

IPS:481983	3DS.1	NA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCGTCCTCCCTGTGTGCA TCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCTCTTGC CGGCAAGT CAGGACATTAGAAATGATTAGGCTGGTATCAGCAGAA ACCAGGAAAGCCCTAAGCGCTGATTTATGTTGATC CAGTTTGCAAGTGGGTCCATCAAGTTTCAGCGGCGAG TGGATTGGGACAGAATTCATCTCACAATCAGCAGCCT GCAGCGTGAAGATTTTGCAACTTATTCTGTCTACAGCA TAATATTACCGTGCAGTTTGGCCAGGGGACCAAGCT GGAGATCAAA (SEQ ID NO: 65)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCTGTGCAGCTCTGG ATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCATGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGTGCAATTTTATC ATTGATGGAATAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAA GGGCCGATTCCATCTCCAGAGACAATTCACAAGAACAC GGTGATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACA CGGCTGTGATTACTGTGAGAGAGGGGGGTATAACT GGAACACGACTTTGACTACTGGGCGCAGGGAACCCCTG GTCACCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 66)
		AA	DIQMTQSPSSLCASVGDRTVITSCRASQDIRNDLGWYQOKPG KAPKRLIYVASSLQSGVPSRFSGSGFTFTLISSLRQEDFA TYCYCLQHNIYPCSFQGTKEIK (SEQ ID NO: 67)	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSFGMHVVRQ APKGLEWVAILSDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRAEEDTAVYYCAREGGYNWNYDFDYWGQGLV TVSS (SEQ ID NO: 68)
IPS:481984	5D11.1	NA	TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCCTGCTGTGTCTGTGGCCT TGGGACAGACAGTCAGGATCACATGTCAAGGAGACAGC CTCAGAACCTATTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAAGCCA GGACAGGCCCTGTACTTGTATCTATGTTAAAACATC CGGCCCTCAGGGATCCAGACCGATTCTCTGCTCCAGG TCAGGAAATACAGCTGCCTTGACCATCATCTGGGCTCAG GCGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTAACCTCCCGGAC AGCAGTGGTGACCATGTGATATTCGGCGGAGGACCAA GGTGACCGTCCTA (SEQ ID NO: 69)	CAGGTGCAACTGCAGGAGTGGGCGCCAGGACTGGTGAA GCCTTCGGAGACCTGTCCCTACCTGCATGCTCTCTGGT GGCTCCGTACAGAGTGGTGGTACTACTGGAGCTGGATC CGCAGCCCCAGGGAAGGACTGGAGTGGATTGTTA TATCTATTACACTGGGAGCACCACTACAACCCCTCCCT CAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTTCAAGC ACCAGTTCTCCGTGAATCTGACCTCTGTGACCGCTGCGG ACACGGCCGTGATTATTGTGCGAGATCGGGTGTAGCAA TGGCTCGCTTTGACTACTGGGCGCAGGGAACCCCTGGTCA CCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 70)
		AA	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDLSLRYYASWYQOKPG QAPVLVYGNIRPSGIPDRFSASRSGNTAALTITGAQAEDE ADYYCNSRDSGDHVFIFGGTKVTVL (SEQ ID NO: 71)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGGDYWSWIR QPPGKGLWIGYIYVYTGSTNYPNPSLKSRYTISVDTFKHQFS VNLTSVTAADTAVYYCARSGVAMARFDYWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 72)

[0174]

IP:481989	9E8.1	NA	AATTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTCGGAGTCTC CGGGGAAGACGGTAACCATCTCTGCACCCGACGAGT GGCAGCATTTGTCAGCAACTATGTGAGTGGTACCAACAG CGCCGGGAGTTCCTCCACCATTTGTGATCTATAGGAT AATCAAGACCTCTGGGTCCTGATCGGTCTCTGTC TCCATCAGACGCTCTCGAACTCTGCTCCCTCACCATCT CTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACTATTGTC AGTCTTATGATAGCAGCAATCAGGTGTTCTGGCGGAGGG ACCAAGCTGACCGTCCTA	CAGGTGCAGTGCAGGAGTCTGGGGCCAGGACTGGTGAA GCCTTACAGACCTGTCCCTCATCTGCACTGTCTCTGGT GGCTCCATCAGCAGTGGTGGCTACCACTGGAGCTGGATC CGCCAGCACCCAGGAAGGCTTGGAGTGGATTGGGTA CATATTACAGTGGAGCACTACTACAACCGTCCCT CAAGATCGAGTTACCATATCAGTAGACAGCTTAAGA ACAGTTCCTCTGAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGG ACACGGCCGTATATTCTGTGCGAGAGAGACTACGGTG GTAAAGGGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCCTG GTCACCTGCTCTCTCA
			(SEQ ID NO: 73)	(SEQ ID NO: 74)
IP:480570	9E8.1	NA	NFMLTQPHSVSEPGKTVTISCTRSSGSIVSNVYQWRP GSSPTIVYEDNQRPSGVDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTE DEADYYCQSYDSSNQVFGGGLTLTVL	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLICTVSGSISGGYHWVIRQ HPKGLEWIGIYVYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCAREITVVKGYFDLWGRGTLVTSS
			(SEQ ID NO: 75)	(SEQ ID NO: 76)
IP:480570	9E8.1	NA	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCCTCAGCGTCTGGGACC CCCGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGC TCCAAACATCGGAAGTAATTATGATTTCTGGTACCAAGAG CTCCAGGAACGGCCCCCAACTCCTCATCTTTAGGAAT AATCAGCGCCCTCAGGGTCCCTGACCGATTCTTTGGC TCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCTGGCCATCAGTGGG CTCCGTCGAGAGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCA TGGGATGACAGCCTGAGTGGTGGTGTTCGGCGGAGG GACCAAGCTGACCGTCCTA	GAGGTGCAGTGGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTAAA GCCTGGGGGTCCCTTAGACTCTCTGTGCAAGCCTCTGG ATTCACTTTTCAGTTACGCTGGATGGGTGGTCCGCCA GGTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGCCGTATTA AAAGCAAACTGATGGTGGGACACAGACTACGCTGCA CCCGTGAAGGCGAGATTCACTATCTCAAGAGATGATTCA AAAAACACGCTGTATCTGCAATGCAACAGCCTGAAAAC CGAGGACACAGCCGTGATTACTGTACCAAGATGGGG CACTGGCCCCACGGCTACTGGGGCCAGGGAACCCCTG GTCACCCGCTCTCTCA
			(SEQ ID NO: 77)	(SEQ ID NO: 78)
IP:480570	9E8.1	AA	QSVLTQPPSASGTPGQVRVTISCGSSNIGSNVFWYQQLPG TAPKLLIFRNNQRPSGVDRFFGSKSGTSASLAISGLRSEDE ADYYCAA WDDSLSGWVFGGGLTLTVL	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYAWMGWVRQ APKGLEWIGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDSDSKNT LYLQMNSLKTEDTAVYYCTTDGALAPHGYWGQGLTVTS S
			(SEQ ID NO: 79)	(SEQ ID NO: 80)

[0175]

IPs:480538	2B6.1	NA	GAATAGTGTACGCGAGTCTCCAGCCACCCTGTCGTG TCTCCAGGGATAGAGCCACCCTCTCTGCAGGGCCAGT CAGAGTGTAGAGCAACTTAGCCTGGTACAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGTTGATC CACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTACAGTGCAG TGGGTCTGGACAGAGTTCACCTCACCATCAGAGCCT GCAGTCTGAAGATTGTGAGTTTATCTGTACGCAATA CACTGACTGGCCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGG AGATCAAA (SEQ ID NO: 81)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAA GCCTTACAGACCTGTCCCTACCTGCCTGTCTCTGGT GGTCCATCAGCAGTGGTGTACTTCTGGAGCTGGATC CGCCAGCACCCAGGAAGGCTGGAGTGGATTGGGTA CATTAATACAGTGGGAGCACTACTACAACCCCTCCCT CAAGAGTCAGTTACCATATCAGTAGACACGCTCTAAGA ACCACTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGACTGCCGCGG ACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGATGGGAGCAGCA GCCGCTTGTACTATTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACC GTCTCTCA (SEQ ID NO: 82)
		AA	EIVMTQSPATLSVSPGDRATLSCRASQSVRSNLAWYQQKP GQAPRLIYGASTRATGIPARFSGSGTEFTLTISLSQSEDF AVYYCQYTDWPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 83)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSISSGGYFWSWIRQ HPKGLIEWIGYIYSGSYNPSLKSRYTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARWGAAAGFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 84)
IPs:480569	1D2.1	NA	GATAATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCTGCCGTCA CCCTGGAGAGCGGCTCCATCTCTGCAAGTCTAGTC AGAGCTCTACATAGTCATGGATACAGCTATTGAAAT GGTACCTGCAGAGCCAGGCGAGTCTCCACAGCTCCTGA TCCATTGGGTTCTAATCGGGCTCCGGGGTCCCTGACA GGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGAAATACACTGA GAATCAGCAGAGTGGAGGTGAGGATGTTGGGGTTTATT ATTGATGCAAGTCTGCTAACTCCGATCACCTCGGCC AAGGACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 85)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGG ATTACCTTTCAGTAGCTATGGCATGCCTGGGTCCGCCA GGCTCCAGCAAGGGCTGGAGTGGTGGCAGTTATAT CATATGATGGAATAATAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGCCGATTCCACTCTCCAGAGACAAATCCAGAAC ACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCTGAGAGCTGAGGA CACGGCTGTATTACTGTGCGAGAGATGCCAGTGGGAG CTCCCTCTACTTGTACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGT CACCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 86)
		AA	DIVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSLHSHGYSLNWYL QKPGQSPQLLIHLGNSNRASGVDPDRFSGSGTEFTLRISRV AEDVGVYYCMQVLLTPITLQGTGLEIK (SEQ ID NO: 87)	QVQLVESGGGVVQPGRLSLRSCAASGFTFSYGMHWVRQ APKGLEWVAVISYDGNKYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRATEDTAVYYCARDASGSSLYLDYWGQGLVTV SS (SEQ ID NO: 88)

[0176]

表 4. 示例性 CDR1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 核酸 (“NA”) 及氨基酸 (“AA”) 序列
表 4A. 示例性 CDR1、CDRL2 及 CDRL3 核酸 (“NA”) 及氨基酸 (“AA”) 序列

参考 编号	抗体	类型	CDRL1	CDRL2	CDRL3
!PS:480496	17B3.1	NA	CGGGCAGTCAGGGTATTAGC GACTGGTTAGCC (SEQ ID NO: 89)	GCTGCATCCAGTTTGCAAAAGT (SEQ ID NO: 90)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCG ATCACC (SEQ ID NO: 91)
		AA	RASQISDWLA (SEQ ID NO: 92)	AASSLQS (SEQ ID NO: 93)	QQANSFPIT (SEQ ID NO: 94)
		NA	ACTGGAACCGCAGTGGCGTT GGTGGTCATAAACTTGTCTCC (SEQ ID NO: 95)	GAGGTCAGTAATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 96)	AGCTCTTATACAAGCAGCAGC ACTTGGGTG (SEQ ID NO: 97)
!PS:480499	15D11.1	AA	TGTSSAVGGHNFVS (SEQ ID NO: 98)	EVSNRPS (SEQ ID NO: 99)	SSYTSSSTWV (SEQ ID NO: 100)
		NA	AGGGCCAGTCAGAGTGTAGG AGCAACTTAGCC (SEQ ID NO: 101)	GGTGCATCCACCGGGCCACT (SEQ ID NO: 102)	CAGCAGTATAATAACTGGCCT ACT (SEQ ID NO: 103)
!PS:480522	4F5.1	AA	RASQSVRSNLA (SEQ ID NO: 104)	GASTRAT (SEQ ID NO: 105)	QQYNNWPT (SEQ ID NO: 106)
		NA	ACCCGCAGCAGTGACAGCATT GCCAGCAACTATGTGCAG (SEQ ID NO: 107)	GAGGATAACCAAGACCCCTCT (SEQ ID NO: 108)	CAGTCTTATGATAGCAGCAAT CATGTGTA (SEQ ID NO: 109)
!PS:481499	1A12.1	AA	TRSSDSIASNYVQ (SEQ ID NO: 110)	EDNQRPS (SEQ ID NO: 111)	QSYDSSNHVV (SEQ ID NO: 112)
		NA	TCTGGAGATGCATTGCCAAAG CAATATGCTTAT (SEQ ID NO: 113)	AAAGACAGTGAGAGGCCCTC A (SEQ ID NO: 114)	CAATCAACAGACAGAAAGAG TACTGTG (SEQ ID NO: 115)

[0177]

	AA	SGDALPKQYAY (SEQ ID NO: 116)	KDSERPS (SEQ ID NO: 117)	QSTDRRGTV (SEQ ID NO: 118)
IPs:480529	1G9.1	AGGCCAGTCAGATTTTAGC	GGTGCATCCAGCAGGGCCACT	CAGCAGTATGGTAGCTCATGC
	NA	AGCAGTTACTTAGCC		AGT
IPs:480533	6E12.1	(SEQ ID NO: 119)	(SEQ ID NO: 120)	(SEQ ID NO: 121)
	AA	RASQIFSSSYLA (SEQ ID NO: 122)	GASSRAT (SEQ ID NO: 123)	QQYGSSCS (SEQ ID NO: 124)
IPs:480533	6E12.1	AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTA CATAGTCATGGATACAGCTAT TTGAAT	TTGGGTTCTAATCGGGCCTCC	ATGCAAGTTCTGCTAACTCCG ATCACC
	AA	(SEQ ID NO: 125)	(SEQ ID NO: 126)	(SEQ ID NO: 127)
IPs:480548	9G5.1	RSSQSLHSHGYNYLN (SEQ ID NO: 128)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 129)	MQVLLTPIT (SEQ ID NO: 130)
	NA	AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTG CATAGTCATGGATACAACTAT TTGAAT	TTGGGTTCTAATCGGGCCTCC	ATGCAAGTTCTACAAACTCCG ATCACC
IPs:480551	5A12.1	(SEQ ID NO: 131)	(SEQ ID NO: 132)	(SEQ ID NO: 133)
	AA	RSSQSLHSHGYNYLN (SEQ ID NO: 134)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 135)	MQVLLTPIT (SEQ ID NO: 136)
IPs:480551	5A12.1	AGGTCTAGTCAGGGCCTCCTG CATAGTCATGGATACCACTAT TTGAAT	TTGGGTTCTAATCGGGCCTCC	ATGCAAGTTCTACAAACTCCG ATCACC
	NA	(SEQ ID NO: 137)	(SEQ ID NO: 138)	(SEQ ID NO: 139)
IPs:480555	6B11.1	RSSQGLHSHGYHYLN (SEQ ID NO: 140)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 141)	MQVLLTPIT (SEQ ID NO: 142)
	NA	TCTGGAAGCAGCTCCAACATC GGAAGAAATACTGTAAAC (SEQ ID NO: 143)	AGTAATAATCAGGGGCCCTCA	GCAGCATGGGATGACAGCCTG AATGGTGTGTA (SEQ ID NO: 145)

[0178]

	AA	SGSSNIGRNTVN (SEQ ID NO: 146)	SNNQRPS (SEQ ID NO: 147)	AAWDDSLNGVV (SEQ ID NO: 148)
!PS:480558	8C8.1	TCTGGAGATGCTTTGCCAAGG	AAAGACACTGCGAGGCCCTCA	CAATCAACAGACAGAAAGTGG
		CAATATACTTAT		TACTGTG
		(SEQ ID NO: 149)	(SEQ ID NO: 150)	(SEQ ID NO: 151)
!PS:480561	8G12.1	SGDALPRQYTY	KDTARPS	QSTDRSGTV
		(SEQ ID NO: 152)	(SEQ ID NO: 153)	(SEQ ID NO: 154)
		AAGTCTAGTCAGAGCCTCCTG CATAGTAGTGGAAGACCTAT TTGTAT	GAAAGTTTCCAAACCGGTTCTCT	ATGCAAAAGTATACAGCTTCCG TGGACG
!PS:480572	9D3.1_L C1	(SEQ ID NO: 155)	(SEQ ID NO: 156)	(SEQ ID NO: 157)
		KSSQSLHSSGKTYLY	EVSNRFS	MQSIQLPWT
		(SEQ ID NO: 158)	(SEQ ID NO: 159)	(SEQ ID NO: 160)
!PS:480573	9D3.1_L C2	CGGGTGAGTCAGGACATTAAAC AGTTATTAAAT	AGTGCATCCAATTGCAATCT	CAACGGACTTACAATGCCCTT CCGACG
		(SEQ ID NO: 161)	(SEQ ID NO: 162)	(SEQ ID NO: 163)
		RVSQDINSYLN	SASNLS	QRTYNALPT
!PS:481500	6C9.1	(SEQ ID NO: 164)	(SEQ ID NO: 165)	(SEQ ID NO: 166)
		AGGGCCAGTCAGACTATTAGC AGCAGCTACTTAGCC	GGTGCATCCAACAGGGTCATT	CAGCAGTATGGTAACTCACCC ATGTGCAGT
		(SEQ ID NO: 167)	(SEQ ID NO: 168)	(SEQ ID NO: 169)
!PS:481500	6C9.1	RASQTISSSYLA	GASNRVI	QQYGNSPMCS
		(SEQ ID NO: 170)	(SEQ ID NO: 171)	(SEQ ID NO: 172)
		AGGGCCAGTCAGAGTGTAGG AGCAACTTAGCC	GGTGCATCCACCAGGGCCACT	CAGCAGTATAATAACTGGCCT ACT
!PS:481500	6C9.1	(SEQ ID NO: 173)	(SEQ ID NO: 174)	(SEQ ID NO: 175)
		RASQSVRSNLA	GASTRAT	QQYNNWPT
		(SEQ ID NO: 176)	(SEQ ID NO: 177)	(SEQ ID NO: 178)

[0179]

!PS:481501	4E2.1	NA	AGGCCAGTCAGAGTGTTAGG AGCAACTTAGCC (SEQ ID NO: 179)	AGGGCAGTCAGAGTGTTAGG	GGTGCATCCACGAGGGCCACT	CAGCAGTATAATAATTGGCCT ACT (SEQ ID NO: 181)
		AA	RASQSVRSNLA (SEQ ID NO: 182)		GASTRAT (SEQ ID NO: 183)	QYNNWPT (SEQ ID NO: 184)
!PS:481983	3D5.1	NA	CGGCAAGTCAGGACATTAG AAATGATTTAGGC (SEQ ID NO: 185)	CGGCAAGTCAGGACATTAG	GTTGCATCCAGTTTGCAAGT	CTACAGCATAATATTTACCCG TGCAGT (SEQ ID NO: 187)
		AA	RASQDIRNDLG (SEQ ID NO: 188)		VASSLOS (SEQ ID NO: 189)	LQHNIPCS (SEQ ID NO: 190)
!PS:481984	5D11.1	NA	CAAGGAGACAGCCTCAGAAC CTATTATGCAAGC (SEQ ID NO: 191)	CAAGGAGACAGCCTCAGAAC	GGTAAAAACATCCGGCCCTCA	AACTCCCGGACAGCAGTGGT GACCATGTGATA (SEQ ID NO: 193)
		AA	QGDSLRTYYAS (SEQ ID NO: 194)		GKNIRPS (SEQ ID NO: 195)	NSRDSSGDHVI (SEQ ID NO: 196)
!PS:481989	1H1.1	NA	ACCCGCAGCAGTGGCAGCATT GTCAGCAACTATGTGCAG (SEQ ID NO: 197)	ACCCGCAGCAGTGGCAGCATT	GAGGATAATCAAAGACCCTCT	CAGTCTTATGATAGCAGCAAT CAGGTG (SEQ ID NO: 199)
		AA	TRSSGSIVSNVYVQ (SEQ ID NO: 200)		EDNQRPS (SEQ ID NO: 201)	QSYDSSNQV (SEQ ID NO: 202)
!PS:480570	9E8.1	NA	TCTGGAAGCAGCTCCAACATC GGAAGTAATTATGTATTC (SEQ ID NO: 203)	TCTGGAAGCAGCTCCAACATC	AGGAATAATCAGGGCCCTCA	GCAGCATGGGATGACAGCCTG AGTGGTTGGGTG (SEQ ID NO: 205)
		AA	SGSSSNIGSNVYF (SEQ ID NO: 206)		RNNQRPS (SEQ ID NO: 207)	AAWDDSLSGWV (SEQ ID NO: 208)
!PS:480538	2B6.1	NA	AGGCCAGTCAGAGTGTTAGA AGCAACTTAGCC (SEQ ID NO: 209)	AGGCCAGTCAGAGTGTTAGA	GGTGCATCCACGAGGGCCACT	CAGCAATACACTGACTGGCCC ACT (SEQ ID NO: 211)

[0180]

		AA	RASQSVRSNLA (SEQ ID NO: 212)	GASTRAT (SEQ ID NO: 213)	QQYTDWPT (SEQ ID NO: 214)
IPS:480569	1D2.1	NA	AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTA CATAGTCATGGATACAGCTAT TTGAAT	TTGGGTTCTAATCGGGCCTCC	ATGCAAGTTCTGCTAACTCCG ATCACC
			(SEQ ID NO: 215)	(SEQ ID NO: 216)	(SEQ ID NO: 217)
		AA	RSSQSLHSHGYSYLN (SEQ ID NO: 218)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 219)	MQVLLTPIT (SEQ ID NO: 220)

[0181]

表 4B. 示例性 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 核苷酸及氨基酸序列

参考 编号	抗体	类型	CDRH1	CDRH2	CDRH3
IPS:480496	17B3.1	NA	AGTTATGGCATGCAC	GTTATATGGTATGATGGAAGT AATGAATACTATGCAGACTCC GTGAAGGGC	CATGACCACAGTCACTACGGT TTTGACTAC
			(SEQ ID NO: 221)	(SEQ ID NO: 222)	(SEQ ID NO: 223)
			SYGMH	VIWYDGSNEYVADSVKG	HDHSHYGFYD
IPS:480499	15D11.1	AA	(SEQ ID NO: 224)	(SEQ ID NO: 225)	(SEQ ID NO: 226)
			AATGCTGAAATGGGTGTGAGC	CACCTTTTTCGAATGACGAA AAATCCTACAGCACATCTCTG AAGAGC	TCGTTTAACTGGAACTACGAC TTTGACTAC
			(SEQ ID NO: 227)	(SEQ ID NO: 228)	(SEQ ID NO: 229)
IPS:480522	4F5.1	NA	NAEMGV	HLFSNDEKSYSTSLKS	SFNWNYDFDY
			(SEQ ID NO: 230)	(SEQ ID NO: 231)	(SEQ ID NO: 232)
			AGTGGTAGTTACTACTGGGGC	AGTATCTATTATGTTGGGAAC ACCTACTACAACCCGTCCCTC AAGAGT	GAACTGCGGAGGGCTTTTGAT ATC
IPS:481499	1A12.1	AA	(SEQ ID NO: 233)	(SEQ ID NO: 234)	(SEQ ID NO: 235)
			SGSYWYG	SIYYGGNTYYNP	ELRRAFDI
			(SEQ ID NO: 236)	(SEQ ID NO: 237)	(SEQ ID NO: 238)
IPS:481499	1A12.1	NA	TACTATGGCATGCAC	GTTATATGGTATGATGGAAGT AATAAATACTATGCAGACTCC GTGAAGGGC	GATCATGACTACGGTGTCTCTG TACTACTTTTGACTAC
			(SEQ ID NO: 239)	(SEQ ID NO: 240)	(SEQ ID NO: 241)
			YYGMH	VIWYDGSNKYYADSVKG	DHDYGVLYYFDY

[0182]

IPS:480526	6B1.1	NA	(SEQ ID NO: 242) ACTAGTGGAGTGGGTGTGGGC	(SEQ ID NO: 243) CTCATTATTGGAATGATGAT AAGCGCTACAGCCCATCTCTG AAGAGC	(SEQ ID NO: 244) AGACATGGCTACGATAGGATG CGTGATGCTTTTGATATC
			(SEQ ID NO: 245) TSGVGVG	(SEQ ID NO: 246) LIYWDDKRYSPSLKS	(SEQ ID NO: 247) RHGYDRMRDAFDI
IPS:480529	1G9.1	NA	(SEQ ID NO: 248) AGCTACTTTATACAC	(SEQ ID NO: 249) ATAATCAACCCTAGTGTGGT AGCACAAGCTACGCACAGAA GTTCCAGGGC	(SEQ ID NO: 250) GATCAGGAGGGAGCAGTGCG TGGTACAGACTACTACTTCTA CGGTATGGACGTC
			(SEQ ID NO: 251) SYFIH	(SEQ ID NO: 252) IINPSGGSTSYAQKFQG	(SEQ ID NO: 253) DQEGAVAGTDYYFYGMDV
IPS:480533	6E12.1	NA	(SEQ ID NO: 254) AGCTATGGCATGCAC	(SEQ ID NO: 255) GTTATATCATATGATGGAAAT AATAAATACTATGCAGACTCC GTGAAGGGC	(SEQ ID NO: 256) GATGCCAGTGGGAGCTCCCTC TACCTTGACTAC
			(SEQ ID NO: 257) SYGMH	(SEQ ID NO: 258) VISYDGNKNKYADSVKG	(SEQ ID NO: 259) DASGSSLYLDY
IPS:480548	9G5.1	NA	(SEQ ID NO: 260) AACTATGGCATGCAC	(SEQ ID NO: 261) GTTATATCATATGATGGAAAT AAAAAATACTATGCAGACTCC GTGAAGGGC	(SEQ ID NO: 262) GATGCCAGTGGGAGCTCCCTC TACTCTGACTAC
			(SEQ ID NO: 263) NYGMH	(SEQ ID NO: 264) VISYDGSKKYYADSVKG	(SEQ ID NO: 265) DASGSSLYSDY
IPS:480551	5A12.1	NA	(SEQ ID NO: 266) AGCTATGGCATGCAC	(SEQ ID NO: 267) GTTATATCAAAAGATGGAAGT TATAAATACTATGCGGACTCC GTGAAGGGC	(SEQ ID NO: 268) GATGCCAGTGGGAGCTCCCTC TACTTAGACTAC

[0183]

			(SEQ ID NO: 269)	(SEQ ID NO: 270)	(SEQ ID NO: 271)
	AA		SYGMH	VISKDGSYKYADSVKG	DASGSSLYLDY
			(SEQ ID NO: 272)	(SEQ ID NO: 273)	(SEQ ID NO: 274)
	NA		AGCTATGGCATGCAC	GTTATATGGTATGATGGAAGT	GACTTTGCTTACTTCTACTACG
				AATAAATACCATGCAGACTCC	GTATGGACGTC
				GTGAAGGGC	
			(SEQ ID NO: 275)	(SEQ ID NO: 276)	(SEQ ID NO: 277)
	AA		SYGMH	VIWYDGSNKYHADSVKG	DFAYFYGMIDV
			(SEQ ID NO: 278)	(SEQ ID NO: 279)	(SEQ ID NO: 280)
	NA		ACTAGTGGAGTGGGTGTGGGC	CTCATTTATTGGAATGATGAT	AGACATGGCTACGATAGGATG
				AAGCGCTACAGCCCATCTCTG	CGTGATGCTTTTGATAATC
				AAGAGC	
			(SEQ ID NO: 281)	(SEQ ID NO: 282)	(SEQ ID NO: 283)
	AA		TSGVGVG	LIYWDDDKRYSPSLKS	RHGYDRMRDAFDI
			(SEQ ID NO: 284)	(SEQ ID NO: 285)	(SEQ ID NO: 286)
	NA		AGTGGTGGTTACTACTGGAGC	TACATCTCTTACAGTGGGAGC	GAGAGCCCTACGGTGACTACG
				ACCTACTACAACCCGTCCTC	GCTTTTGATAATC
				AAGAGT	
			(SEQ ID NO: 287)	(SEQ ID NO: 288)	(SEQ ID NO: 289)
	AA		SGGYYS	YISYSGSTYYNPSLKS	ESPTVTTAFDI
			(SEQ ID NO: 290)	(SEQ ID NO: 291)	(SEQ ID NO: 292)
	NA		AGTGGTGGTTACGACTGGAGC	AACATTTATTACAGTGGGAGG	GATCGCCCTTATGGAGGTAAT
				ACCTACTACAACCCGTCCTC	TCCGGCTACTACTACGGTATG
				AAGAGT	GACGTC
			(SEQ ID NO: 293)	(SEQ ID NO: 294)	(SEQ ID NO: 295)
	AA		SGGYDWS	NIYYSGRTYYNPSLKS	DRPYGGNSGYYYGMDV
			(SEQ ID NO: 296)	(SEQ ID NO: 297)	(SEQ ID NO: 298)

[0184]

IPS:480573	9D3.1_L C2	NA	AGTGGTGGTTACGACTGGAGC	AACATTTATTACAGTGGGAGG ACCTACTACAACCCGTCCTC AAGAGT	GATCGCCCTTATGGAGGTAAT TCCGGCTACTACTACGGTATG GACGTC
			(SEQ ID NO: 299)	(SEQ ID NO: 300)	(SEQ ID NO: 301)
		AA	SGGYDWS	NIYSGRTYYNPSLKS	DRPYGGNSGYYYGMDV
IPS:481500	6C9.1	NA	AGTAGTACTATTGGGGC	(SEQ ID NO: 302)	(SEQ ID NO: 304)
		AA	SSSYWVG	SIYYGGNTYYNPSLKS	ELRRAFDI
IPS:481501	4E2.1	NA	AGTGGTAGTACTACTGGGGC	AGTATCTATTATGTGGGAAC ACCTACTACAACCCGTCCTC AAGAGT	GAACCTGCGGAGGGCTTTTGAT ATC
			(SEQ ID NO: 305)	(SEQ ID NO: 306)	(SEQ ID NO: 307)
		AA	SSSYWVG	SIYYGGNTYYNPSLKS	ELRRAFDI
IPS:481983	3D5.1	NA	AGCTTTGGCATGCAC	AGTATCTATTATGTGGGAAC ACCTACTACAACCCGTCCTC AAGAGT	GAACCTGCGGAGGGCTTTTGAT ATC
			(SEQ ID NO: 311)	(SEQ ID NO: 312)	(SEQ ID NO: 313)
		AA	SGSYWVG	SIYYGGNTYYNPSLKS	ELRRAFDI
IPS:481984	5D11.1	NA	AGCTTTGGCATGCAC	ATTTTATCATTTGATGGAAAT AATAAATACTATGCAGACTCC GTGAAGGGC	GAGGGGGGTATAACTGGAA CTACGACTTTGACTAC
			(SEQ ID NO: 317)	(SEQ ID NO: 318)	(SEQ ID NO: 319)
		AA	SFGMH	ILSFDGNNKYYADSVKG	EGGYNWNYDFDY
IPS:48198	5D11.1	NA	AGTGGTGGTACTACTGGAGC	(SEQ ID NO: 320)	(SEQ ID NO: 322)
		AA	AGTGGTGGTACTACTGGAGC	TATATCTATTACACTGGGAGC ACCAACTACAACCCCTCCCTC AAGAGT	TCGGGTGTAGCAATGGCTCGC TTTGACTAC
IPS:48198	5D11.1	NA	AGTGGTGGTACTACTGGAGC	(SEQ ID NO: 323)	(SEQ ID NO: 325)
		AA	AGTGGTGGTACTACTGGAGC	TATATCTATTACACTGGGAGC ACCAACTACAACCCCTCCCTC AAGAGT	TCGGGTGTAGCAATGGCTCGC TTTGACTAC

[0185]

	AA	SGGDYWS (SEQ ID NO: 326)	YIYYTGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 327)	SGVAMARFDY (SEQ ID NO: 328)
!PS:481989	NA	AGTGGTGGCTACCACTGGAGC	TACATCTATTACAGTGGGAGC	GAGACTACGGTGGTAAAGGG
			ACCTACTACAACCCGTCCTC	GTACTTCGATCTC
!PS:480570	AA	(SEQ ID NO: 329)	(SEQ ID NO: 330)	(SEQ ID NO: 331)
		SGGYHWS	YIYYSGSTYNYNPSLKS	ETTIVVKGYFDL
!PS:480538	NA	(SEQ ID NO: 332)	(SEQ ID NO: 333)	(SEQ ID NO: 334)
		TACGCCTGGATGGGC	CGTATTTAAAGCAAACTGAT	GATGGGCACTGGCCCCCACC
!PS:480569	AA		GGTGGACACAGACTACGCT	GGCTAC
			GCACCCGTGAAAGGC	
!PS:480538	NA	(SEQ ID NO: 335)	(SEQ ID NO: 336)	(SEQ ID NO: 337)
		YAWMG	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG	DGALAPHGY
!PS:480538	NA	(SEQ ID NO: 338)	(SEQ ID NO: 339)	(SEQ ID NO: 340)
		AGTGGTGGTTACTTCTGGAGC	TACATCTATTACAGTGGGAGC	TGGGGAGCAGCAGCCGGCTTT
!PS:480538	AA		ACCTACTACAACCCGTCCTC	GACTAT
			AAGAGT	
!PS:480538	NA	(SEQ ID NO: 341)	(SEQ ID NO: 342)	(SEQ ID NO: 343)
		SGGYFWS	YIYYSGSTYNYNPSLKS	WGAAAAGFDY
!PS:480569	AA	(SEQ ID NO: 344)	(SEQ ID NO: 345)	(SEQ ID NO: 346)
		AGCTATGGCATGCAC	GTTATATCATATGATGGAAT	GATGCCAGTGGGAGCTCCCTC
!PS:480569	NA		AATAAATACTATGCAGACTCC	TACCTTGACTAC
			GTGAAGGGC	
!PS:480569	AA	(SEQ ID NO: 347)	(SEQ ID NO: 348)	(SEQ ID NO: 349)
		SYGMH	VISYDGNKYYADSVKG	DAGSSLYLDY
!PS:480569	NA	(SEQ ID NO: 350)	(SEQ ID NO: 351)	(SEQ ID NO: 352)

[0186] 在一个实施例中,该抗体或其片段包含轻链可变区,该轻链可变区包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:267、271、275、279、283、287、291、295、299、303、307、311、315、319、323、327、331、335、339、343、347及351。在一个实施例中,该抗体或其片段包含重链可变区,该重链可变区包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:268、272、276、280、284、288、292、296、300、304、308、312、316、320、324、328、332、336、340、344、348及352。在一个实施例中,该抗体或其片段包含:轻链可变区,该轻链可变区包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:267、271、275、279、283、287、291、295、299、303、307、311、315、319、323、327、331、335、339、343、347及351;及重链可变区,该重链可变区包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:268、272、276、280、284、288、292、296、300、304、308、312、316、320、324、

328、332、336、340、344、348及352。在一个实施例中,该抗体或其片段包含选自以下组成的组的轻链可变区与重链可变区的组合:包含SEQ ID NO:267的轻链可变区与包含SEQ ID NO:268的重链可变区;包含SEQ ID NO:271的轻链可变区与包含SEQ ID NO:272的重链可变区;包含SEQ ID NO:275的轻链可变区与包含SEQ ID NO:276的重链可变区;包含SEQ ID NO:279的轻链可变区与包含SEQ ID NO:280的重链可变区;包含SEQ ID NO:283的轻链可变区与包含SEQ ID NO:284的重链可变区;包含SEQ ID NO:287的轻链可变区与包含SEQ ID NO:288的重链可变区;包含SEQ ID NO:291的轻链可变区与包含SEQ ID NO:292的重链可变区;包含SEQ ID NO:295的轻链可变区与包含SEQ ID NO:296的重链可变区;包含SEQ ID NO:299的轻链可变区与包含SEQ ID NO:300的重链可变区;包含SEQ ID NO:303的轻链可变区与包含SEQ ID NO:304的重链可变区;包含SEQ ID NO:307的轻链可变区与包含SEQ ID NO:308的重链可变区;包含SEQ ID NO:311的轻链可变区与包含SEQ ID NO:312的重链可变区;包含SEQ ID NO:315的轻链可变区与包含SEQ ID NO:316的重链可变区;包含SEQ ID NO:319的轻链可变区与包含SEQ ID NO:320的重链可变区;包含SEQ ID NO:323的轻链可变区与包含SEQ ID NO:324的重链可变区;包含SEQ ID NO:327的轻链可变区与包含SEQ ID NO:328的重链可变区;包含SEQ ID NO:331的轻链可变区与包含SEQ ID NO:332的重链可变区;包含SEQ ID NO:335的轻链可变区与包含SEQ ID NO:336的重链可变区;包含SEQ ID NO:339的轻链可变区与包含SEQ ID NO:340的重链可变区;包含SEQ ID NO:343的轻链可变区与包含SEQ ID NO:344的重链可变区;包含SEQ ID NO:347的轻链可变区与包含SEQ ID NO:348的重链可变区;及包含SEQ ID NO:351的轻链可变区与包含SEQ ID NO:352的重链可变区。

[0187] 在一个实施例中,该抗体或其片段包含轻链可变区,该轻链可变区是由选自以下组成的组的多核苷酸序列编码:SEQ ID NO:265、269、273、277、281、285、289、293、297、301、305、309、313、317、321、325、329、333、337、341、345及349。在一个实施例中,该抗体或其片段包含重链可变区,该重链可变区是由选自以下组成的组的多核苷酸编码:SEQ ID NO:266、270、274、278、282、286、290、294、298、302、306、310、314、318、322、326、330、334、338、342、346及350。在一个实施例中,该抗体或其片段包含轻链可变区,该轻链可变区是由选自以下组成的组的多核苷酸序列编码:SEQ ID NO:265、269、273、277、281、285、289、293、297、301、305、309、313、317、321、325、329、333、337、341、345及349;及重链可变区,该重链可变区是由选自以下组成的组的多核苷酸编码:SEQ ID NO:266、270、274、278、282、286、290、294、298、302、306、310、314、318、322、326、330、334、338、342、346及350。在一个实施例中,该抗体或其片段包含选自以下各项组成的组的轻链可变区与重链可变区的组合:由包含SEQ ID NO:265的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:266的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:269的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:270的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:273的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:274的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:277的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:278的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:281的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:282的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:285的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:286的多核苷酸序列编码的重链可变区;由

包含SEQ ID NO:289的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:290的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:293的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:294的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:297的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:298的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:301的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:302的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:305的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:306的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:309的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:310的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:313的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:314的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:317的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:318的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:321的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:322的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:325的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:326的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:329的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:330的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:333的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:334的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:337的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:338的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:341的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:342的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:345的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:346的多核苷酸序列编码的重链可变区;及由包含SEQ ID NO:349的多核苷酸序列编码的轻链可变区与由包含SEQ ID NO:350的多核苷酸序列编码的重链可变区。

[0188] 一些抗原结合蛋白包含如表3中在针对所列出的诸抗体之一的各列之一中列出的可变轻链结构域及可变重链结构域。在一些情况下,该抗原结合蛋白包含来自于表3中所列出的诸抗体之一的两个一致的可变轻链结构域及两个一致的可变重链结构域。所提供的一些抗原结合蛋白包含如表3中在针对所列出的诸抗体之一的各列之一中列出的可变轻链结构域及可变重链结构域,但诸结构域中有一或两者在仅1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基处与该表中规定的序列不同,其中各此种序列差异独立地为单一氨基酸缺失、插入或取代,其中相对于表3中所规定的可变域序列,这些缺失、插入及/或取代引起不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸变化。在一个实施例中,该抗原结合蛋白包含来自表3但N末端甲硫氨酸缺失的可变区序列。其他抗原结合蛋白还包含如表3中在针对所列出的诸抗体之一的各列之一中列出的可变轻链结构域及可变重链结构域,但诸结构域有一或两者与该表中所规定的序列的不同之处在于,该重链可变域及/或轻链可变域包含与表3中所规定的重链可变域或轻链可变域序列的氨基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列或由其组成。

[0189] 在另一方面中,该抗原结合蛋白仅由来自于表3中所列出的抗体的可变轻链或可变重链结构域组成。在另一方面中,该抗原结合蛋白包含与来自于表3中所列出者相同的可变重链结构域中的两个或更多个或者与来自于表3中所列出者相同的可变轻链结构域中的

两个或更多个。此类结构域抗体可融合在一起或经由接头连接,如以下更详细描述。结构域抗体还可与一个或多个分子融合或连接以延长半衰期(例如PEG或白蛋白)。

[0190] 所提供的其他抗原结合蛋白为通过组合表3中所示的重链与轻链而形成的抗体变体,且包含各自与这些链的氨基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链及/或重链。在一些情况下,此类抗体包括至少一个重链及一个轻链,而在其他情况下,这些变体形式含有两个一致的轻链及两个一致的重链。

[0191] 重链可变区的各种组合可与轻链可变区的各种组合中的任一种组合。

[0192] 在另一实施例中,本文中所提供的经分离的抗原结合蛋白为包含如表3中所阐述的序列的人类抗体,且属于IgG₁型、IgG₂型、IgG₃型或IgG₄型。

[0193] 本文中所披露的抗原结合蛋白为移植、插入及/或接合一个或多个CDR的多肽。抗原结合蛋白可具有1、2、3、4、5或6个CDR。抗原结合蛋白因而可具有例如一个重链CDR1(“CDRH1”)及/或一个重链CDR2(“CDRH2”)及/或一个重链CDR3(“CDRH3”)及/或一个轻链CDR1(“CDRL1”)及/或一个轻链CDR2(“CDRL2”)及/或一个轻链CDR3(“CDRL3”)。一些抗原结合蛋白包括CDRH3与及CDRL3。表4A及表4B中分别鉴定了特定轻链及重链CDR。

[0194] 可使用Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest[免疫学感兴趣的蛋白质序列],第5版,美国卫生与人类服务部(USDept.of Health and Human Services),美国公共卫生署(PHS),美国国家卫生研究院(NIH),NIH公开号91-3242,1991所描述的系统来鉴定给定抗体的互补性决定区(CDR)及构架区(FR)。本文中所披露的某些抗体包含一个或多个与表4A及表4B中所提供的CDR中的一个或多个的氨基酸序列一致或具有实质性序列同一性的氨基酸序列。这些CDR使用如以上所指出的由Kabat等人描述的系统。

[0195] 已描述天然存在抗体内的CDR的结构及特性,同上。简而言之,在传统抗体中,CDR嵌埋于重链及轻链可变区中的构架内,在其中它们构成负责抗原结合及识别的区域。可变区包含至少三个重链或轻链CDR,参见同上(Kabat等人,1991,Sequences of Proteins of Immunological Interest[免疫相关蛋白质序列],Public Health Service[公共卫生署]N.I.H.,贝塞斯达,马里兰州;还参见Chothia及Lesk,1987,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]196:901-917;Chothia等人,1989,Nature[自然]342:877-883),处于构架区(由Kabat等人,1991,同上命名为构架区1至4,FR1、FR2、FR3及FR4;还参见Chothia及Lesk,1987,同上)内。然而,本文中所提供的CDR不仅可用于定义传统抗体结构的抗原结合域,而且可嵌埋于如本文中所描述的多种其他多肽结构中。

[0196] 在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3。在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRL1,该CDRL1包含选自以下组成的组的序列:SEQ ID NO:4、10、16、22、28、34、40、46、52、58、64、70、76、82、88、94、100、106、112、118、124及130。在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRL2,该CDRL2包含选自以下组成的组的序列:SEQ ID NO:5、11、17、23、29、35、41、47、53、59、65、71、77、83、89、95、101、107、113、119、125及131。在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRL3,该CDRL3包含选自以下组成的组的序列:SEQ ID NO:6、12、18、24、30、36、42、48、54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126及132。在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRH1,该CDRH1包含选自以下组成的组的序列:SEQ ID NO:136、142、148、154、160、166、172、178、184、190、196、202、208、214、220、226、232、238、244、250、256及262。在一个实施例中,该抗体或其片段包含

CDRH2,该CDRH2包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:137、143、149、155、161、167、173、179、185、191、197、203、209、215、221、227、233、239、245、251、257及263。在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRH3,该CDRH3包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、198、204、210、216、222、228、234、240、246、252、258及264。在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3,其中各CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3分别包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137及SEQ ID NO:138;SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143及SEQ ID NO:144;SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:149及SEQ ID NO:150;SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:155及SEQ ID NO:156;SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:161及SEQ ID NO:162;SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167及SEQ ID NO:168;SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173及SEQ ID NO:174;SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179及SEQ ID NO:180;SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:185及SEQ ID NO:186;SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191及SEQ ID NO:192;SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197及SEQ ID NO:198;SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203及SEQ ID NO:204;SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209及SEQ ID NO:210;SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215及SEQ ID NO:216;SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221及SEQ ID NO:222;SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227及SEQ ID NO:228;SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:233及SEQ ID NO:234;SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:239及SEQ ID NO:240;SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:245及SEQ ID NO:246;SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:250、SEQ ID NO:251及SEQ ID NO:252;SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:257及SEQ ID NO:258;以及SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:263及SEQ ID NO:264。

[0197] 在一个实施例中,该抗体或其片段包含由多核苷酸编码的CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3。在一个实施例中,该抗体或其片段包含由选自由以下各项组成的组的多核苷酸序列编码的CDRL1:SEQ ID NO:1、7、13、19、25、31、37、43、49、55、61、67、73、79、85、91、97、103、109、115、121及127。在一个实施例中,该抗体或其片段包含由选自由以下各项组成的组的多核苷酸序列编码的CDRL2:SEQ ID NO:2、8、14、20、26、32、38、44、50、56、62、68、74、80、86、92、98、104、110、116、122及128。在一个实施例中,该抗体或其片段包含由选自由以下各项组成的组的多核苷酸序列编码的CDRL3:SEQ ID NO:3、9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、87、93、99、105、111、117、123及129。在一个实施例中,该抗体或其

片段包含由选自自由以下各项组成的组的多核苷酸序列编码的CDRH1:SEQ ID NO:133、139、145、151、157、163、169、175、181、187、193、199、205、211、217、223、229、235、241、247、253及259。在一个实施例中,该抗体或其片段包含由选自自由以下各项组成的组的多核苷酸序列编码的CDRH2:SEQ ID NO:134、140、146、152、158、164、170、176、182、188、194、200、206、212、218、224、230、236、242、248、254及260。在一个实施例中,该抗体或其片段包含由选自自由以下各项组成的组的多核苷酸序列编码的CDRH3:SEQ ID NO:135、141、147、153、159、165、171、177、183、189、195、201、207、213、219、225、231、237、243、249、255及261。在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3,其中各CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3分别由包含选自自由以下各项组成的组的序列的序列编码:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134及SEQ ID NO:135; SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:141; SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:146及SEQ ID NO:147; SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:152及SEQ ID NO:153; SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:158及SEQ ID NO:159; SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:164及SEQ ID NO:165; SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:170及SEQ ID NO:171; SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176及SEQ ID NO:177; SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182及SEQ ID NO:183; SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188及SEQ ID NO:189; SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194及SEQ ID NO:195; SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200及SEQ ID NO:201; SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206及SEQ ID NO:207; SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212及SEQ ID NO:213; SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218及SEQ ID NO:219; SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224及SEQ ID NO:225; SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230及SEQ ID NO:231; SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:236及SEQ ID NO:237; SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:241、SEQ ID NO:242及SEQ ID NO:243; SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:248及SEQ ID NO:249; SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:254及SEQ ID NO:255; 以及SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260及SEQ ID NO:261。

[0198] 在另一方面中,抗原结合蛋白包括表4A及表4B中所列出的CDR的1、2、3、4、5或6种变体形式,各CDR与表4A及表4B中所列出的CDR序列具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性。一些抗原结合蛋白包括表4A及表4B中所列出的CDR中的1、2、3、4、5或6个,各自或总体与此表中所列出的CDR相差不超过1、2、3、4或5个氨基酸。

[0199] 在各种其他实施例中,该抗原结合蛋白来源于此类抗体。举例而言,在一个方面中,该抗原结合蛋白包含表4A及表4B中针对所列出的任何特定抗体的各列的一列中列出的

CDR中的1、2、3、4、5或全部6个。在另一方面中,抗原结合蛋白包括表4A及表4B中针对一种抗体的各列的一列中列出的CDR的1、2、3、4、5或6种变体形式,各CDR与表4A及表4B中所列出的CDR序列具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性。一些抗原结合蛋白包括表4A及表4B的各列的一列中所列出的CDR中的1、2、3、4、5或6个,各CDR与这些表中所列出的CDR相差不超过1、2、3、4或5个氨基酸。在另一方面中,该抗原结合蛋白包含表4A及表4B的一列中所列出的CDR中的全部6个,且这些CDR全体的氨基酸变化的总数不超过1、2、3、4或5个氨基酸。

[0200] 在另一方面中,含有表3、表4A及表4B中所列出的CDR及/或可变域的抗原结合蛋白为单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体、人类抗体、多特异性抗体或上述的抗体片段。在另一实施例中,本文中所提供的经分离的抗原结合蛋白的抗体片段为基于具有如表3、表4A及表4B中所列出的序列的抗体的Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段、双功能抗体或scFv。

[0201] 在又另一方面中,表3、表4A及表4B中所提供的经分离的抗原结合蛋白可偶联至标记基团,且可与本文中所提供的经分离的抗原结合蛋白之一的抗原结合蛋白竞争结合至Jagged1。

[0202] 在另一实施例中,提供与以上所描述的例示抗体或功能片段之一竞争特异性结合至人类Jagged1(例如SEQ ID NO:353)的抗原结合蛋白。此类抗原结合蛋白可结合至与本文中所描述的抗原结合蛋白之一相同的表位或重叠表位。预期与所例示的抗原结合蛋白竞争的抗原结合蛋白及片段显示类似的功能特性。所例示的抗原结合蛋白及片段包括以上所描述的那些,包括具有表3、表4A及表4B中所包括的可变区结构域及CDR的那些抗原结合蛋白及片段。因而,作为一具体实例,所提供的抗原结合蛋白包括与具有以下抗体竞争的那些抗原结合蛋白:

[0203] 针对表4A及表4B中所列出的任何抗体而列出的全部6个CDR;或

[0204] 针对表3中所列出的任何抗体而列出的VH及VL。

[0205] 所提供的抗原结合蛋白包括结合Jagged1的单克隆抗体。可使用本领域中已知的任何技术,例如通过在完成免疫程序之后使自转基因动物收集的脾脏细胞永生化来产生单克隆抗体。脾细胞可以使用本领域已知的任何技术永生化,例如通过将它们与骨髓瘤细胞融合以产生杂交瘤。用于产生杂交瘤的融合程序的骨髓瘤细胞优选地是非抗体产生的,具有高融合效率和酶缺陷,并且使得它们不能在某些选择性培养基中生长,所述培养基仅支持所希望的融合细胞(杂交瘤)的生长。适用于小鼠融合的细胞系的实例包括Sp-20、P3-X63/Ag8、P3-X63-Ag8.653、NS1/1.Ag 4 1、Sp210-Ag14、F0、NS0/U、MPC-11、MPC11-X45-GTG 1.7及S194/5XX0 Bu1;用于大鼠融合的细胞系的实例包括R210.RCY3、Y3-Ag 1.2.3、IR983F及4B210。适用于细胞融合的其他细胞系为U-266、GM1500-GRG2、LICR-LON-HMy2及UC729-6。

[0206] 在一些情况下,通过以下步骤来产生杂交瘤细胞系:用Jagged1免疫原使动物(例如具有人类免疫球蛋白序列的转基因动物)免疫;自免疫动物收集脾脏细胞;使所收集的脾脏细胞与骨髓瘤细胞系融合,从而产生杂交瘤细胞;确定来自于杂交瘤细胞的杂交瘤细胞系,及鉴定可产生结合Jagged1多肽的抗体的杂交瘤细胞系。此类杂交瘤细胞系及由其产生的抗Jagged1单克隆抗体属于本申请的方面。

[0207] 可使用本领域中已知的任何技术来纯化由杂交瘤细胞系分泌的单克隆抗体。可进一步筛选杂交瘤或mAb以鉴别具有特定特性,诸如能够增加Jagged1活性的mAb。

[0208] 还提供基于上述序列的嵌合抗体及人源化抗体。用作治疗剂的单克隆抗体可在使用前以多种方式加以修饰。一个实例为嵌合抗体,其为由来自于不同的抗体的蛋白质区段共价连接以产生功能免疫球蛋白轻链或重链或其免疫功能部分而构成的抗体。一般而言,重链及/或轻链的一部分与来源于特定物种或属于特定抗体类别或子类的抗体中的相应序列一致或同源,而该/这些链的其余部分与来源于另一物种或属于另一抗体类别或子类的抗体中的相应序列一致或同源。关于与嵌合抗体有关的方法,参见例如美国专利号4,816,567;及Morrison等人,1985,Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]81:6851-6855,这些参考文献通过引用并入在此。CDR移植描述于例如美国专利号6,180,370、5,693,762、5,693,761、5,585,089及5,530,101中。

[0209] 一般而言,制造嵌合抗体的目标在于产生嵌合体,其中来自于预定患者物种的氨基酸数目得以最大化。一个实例为“CDR接枝”抗体,其中该抗体包含一个或多个来自于特定物种或属于特定抗体类别或子类的互补性决定区(CDR),而抗体链的其余部分与来自于另一物种或属于另一抗体类别或子类的抗体中的相应序列一致或同源。为了在人类中使用,通常将来自于啮齿动物抗体的可变区或所选CDR移植至人类抗体中,替换该人类抗体的天然存在的可变区或CDR。

[0210] 嵌合抗体的一种适用类型为“人源化”抗体。一般而言,由最初产生于非人类动物中的单克隆抗体来产生人源化抗体。对此单克隆抗体中典型地来自于该抗体的非抗原识别部分的某些氨基酸残基进行修饰,以便与相应同种型的人类抗体中的相应残基同源。举例而言,可使用多种方法,通过将啮齿动物可变区的至少一部分取代为人类抗体的相应区域来进行人源化(参见例如美国专利号5,585,089及5,693,762;Jones等人,1986,Nature[自然]321:522-525;Riechmann等人,1988,Nature[自然]332:323-27;Verhoeyen等人,1988,Science[科学]239:1534-1536。

[0211] 在一个方面中,将本文中所提供的抗体的轻链及重链可变区的CDR移植至来自于相同或不同的系统发生物种的抗体的构架区(FR)。举例而言,可将重链及轻链可变区 V_H1 、 V_H2 、 V_H3 、 V_H4 、 V_H5 、 V_H6 、 V_H7 、 V_H8 、 V_H9 、 V_H10 、 V_H11 、 V_H12 及/或 V_L1 及 V_L2 的CDR移植至共有人类FR。为了产生共有人类FR,可对比来自于若干人类重链或轻链氨基酸序列的FR以鉴别一致氨基酸序列。在其他实施例中,将本文中所披露的重链或轻链的FR替换为来自于不同的重链或轻链的FR。在一个方面中,未替换Jagged1抗体的重链及轻链FR中的罕见氨基酸,而替换其余FR氨基酸。“罕见氨基酸”为处于FR中不常发现此特定氨基酸的位置的特定氨基酸。可替代地,来自于一个重链或轻链的移植可变区可与如本文中所披露的不同于该特定重链或轻链的恒定区的恒定区一起使用。在其他实施例中,移植可变区为单链Fv抗体的一部分。

[0212] 在某些实施例中,可使用来自于除人类以外的物种的恒定区以及人类可变区来产生杂合抗体。

[0213] 还提供完全人类Jagged1抗体。诸多方法可用于制造给定抗原特异性完全人类抗体而不会使人类暴露于该抗原(“完全人类抗体”)。为了实现完全人类抗体的产生而提供一种特定手段为小鼠体液免疫系统的“人源化”。将人类免疫球蛋白(Ig)基因座引入内源性Ig基因已失活的小鼠中为在小鼠(可用任何合乎需要的抗原进行免疫的动物)中产生完全人类单克隆抗体(mAb)的一种手段。使用完全人类抗体可将有时可能由将小鼠mAb或小鼠衍生mAb作为治疗剂给予人类而造成的免疫原性及过敏性反应减至最小。

[0214] 可通过使能够在不存在内源性免疫球蛋白产生的情况下产生人类抗体谱系的转基因动物(通常为小鼠)免疫来产生完全人类抗体。用于此目的的抗原典型地具有六个或更多个连续氨基酸,且任选地与诸如半抗原的载剂结合。参见例如Jakobovits等人,1993, Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]90:2551-2555;Jakobovits等人,1993, Nature[自然]362:255-258;及Bruggermann等人,1993, Year in Immunol.[年度免疫学]7: 33。在此种方法的一个实例中,通过使编码其中的小鼠重链和轻链免疫球蛋白链的内源小鼠免疫球蛋白基因座失去能力,并将含有编码人类重链和轻链蛋白质的基因座的人类基因组DNA的较大片段插入小鼠基因组中来产生转基因动物。随后使具有少于人类免疫球蛋白基因座的完全补体的经部分修饰的动物进行杂交,以获得具有所有所要免疫系统修饰的动物。当给予免疫原时,这些转基因动物产生对该免疫原具有免疫特异性但具有人类而非鼠类氨基酸序列(包括可变区)的抗体。关于此类方法的进一步详情,参见例如WO 96/33735及WO 94/02602。与转基因小鼠用于制造人类抗体有关的其他方法描述于以下各项中:美国专利号5,545,807;6,713,610;6,673,986;6,162,963;5,545,807;6,300,129;6,255,458;5,877,397;5,874,299及5,545,806;PCT公开WO 91/10741、WO 90/04036;以及EP 546073B1及EP 546073A1。

[0215] 以上所描述的转基因小鼠,本文中称为“HuMab”小鼠,含有编码未重排人类重链(μ 及 γ)及 κ 轻链免疫球蛋白序列的人类免疫球蛋白基因迷你基因座,连同使内源性 μ 及 κ 链基因座失活的靶向突变(Lonberg等人,1994, Nature[自然]368:856-859)。因此,该小鼠展现了小鼠IgM或 κ 表达以及对免疫的响应降低,且使引入的人类重链和轻链转基因经历类别转换和体细胞突变以产生高亲和力人类IgG κ 单克隆抗体(Lonberg等人,同上;Lonberg及Huszar,1995, Intern.Rev. Immunol.[国际免疫学研究]13:65-93;Harding及Lonberg,1995, Ann.N.Y Acad.Sci.[纽约科学院年刊]764:536-546)。HuMab小鼠的制备详细描述于以下参考文献中:Taylor等人,1992, Nucleic Acids Research[核酸研究]20: 6287-6295;Chen等人,1993, International Immunology[国际免疫学]5:647-656;Tuailon等人,1994, J.Immunol.[免疫学杂志]152:2912-2920;Lonberg等人,1994, Nature[自然]368:856-859;Lonberg,1994, Handbook of Exp.Pharmacology[实验药理学手册]113:49-101;Taylor等人,1994, International Immunology[国际免疫学]6:579-591;Lonberg及Huszar,1995, Intern.Rev. Immunol.[国际免疫学研究]13:65-93;Harding及Lonberg,1995, Ann.N.Y Acad.Sci.[纽约科学院年刊]764:536-546;Fishwild等人,1996, Nature Biotechnology[自然生物技术]14:845-851;上述参考文献出于所有目的而通过全文引用并入在此。进一步参见美国专利号5,545,806;5,569,825;5,625,126;5,633,425;5,789,650;5,877,397;5,661,016;5,814,318;5,874,299;及5,770,429;以及美国专利号5,545,807;国际公开号WO 93/1227;WO 92/22646;及WO 92/03918,所有参考文献的披露内容均出于所有目的而通过全文引用并入在此。用于在这些转基因小鼠中产生人类抗体的技术还披露于以下参考文献中:WO 98/24893;及Mendez等人,1997, Nature Genetics[自然遗传学]15:146-156,这些参考文献通过引用并入在此。举例而言,HCo7及HCo12转基因小鼠品系可用于产生针对Jagged1的人类单克隆抗体。以下提供关于使用转基因小鼠产生人类抗体的进一步详情。

[0216] 使用杂交瘤技术,可由诸如以上所描述的那些转基因小鼠产生并选择具有所要特

异性的抗原特异性人类mAb。可使用适合的载体及宿主细胞来克隆并表达此类抗体,或可自所培养的杂交瘤细胞中收集这些抗体。

[0217] 完全人类抗体还可来源于噬菌体呈现库(如Hoogenboom等人,1991,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]227:381;及Marks等人,1991,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]222:581中所披露)。噬菌体呈现技术通过在丝状噬菌体表面上呈现抗体谱系且随后通过噬菌体与所选抗原的结合来选择噬菌体而模拟免疫选择。一种此种技术描述于PCT公开号W0 99/10494(通过引用并入在此)中。

[0218] Jagged1结合蛋白还可以是基于具有如以上所描述的CDR、可变区及/或全长链的Jagged1抗原结合蛋白的结构变体、仿真物、衍生物或寡聚物。

[0219] 在一个实施例中,举例而言,抗原结合蛋白为以上所披露的抗原结合蛋白的变体形式。举例而言,一些抗原结合蛋白在重链或轻链可变区或CDR中的一个或多个中具有一个或多个保守氨基酸取代。

[0220] 天然存在的氨基酸可基于普通侧链特性而分成数类:

[0221] 1) 疏水性:正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;

[0222] 2) 中性亲水性:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;

[0223] 3) 酸性:Asp、Glu;

[0224] 4) 碱性:His、Lys、Arg;

[0225] 5) 影响链取向的残基:Gly、Pro;及

[0226] 6) 芳族:Trp、Tyr、Phe。

[0227] 保守氨基酸取代可能涉及交换这些类别之一的成员与同一类别的另一成员。保守氨基酸取代可能涵盖典型地通过化学肽合成而非通过在生物系统中合成而并入的非天然存在氨基酸残基。这些包括仿真肽及氨基酸部分的其他反向或倒转形式。

[0228] 非保守取代可能涉及将以上类别之一的成员交换成另一类别的成员。可将此类经取代残基引入与人类抗体同源的抗体区域中或该分子的非同源区域中。

[0229] 在进行此类变化时,根据某些实施例,可能考虑氨基酸的亲水性指数。通过给各氨基酸分配一数值(“亲水性指数”)且随后沿肽链重复求取这些值的平均值来计算蛋白质的亲水性特征。已基于各氨基酸的疏水性及电荷特征而给其分配亲水性指数。其为:异亮氨酸(+4.5);缬氨酸(+4.2);亮氨酸(+3.8);苯丙氨酸(+2.8);半胱氨酸/胱氨酸(+2.5);甲硫氨酸(+1.9);丙氨酸(+1.8);甘氨酸(-0.4);苏氨酸(-0.7);丝氨酸(-0.8);色氨酸(-0.9);酪氨酸(-1.3);脯氨酸(-1.6);组氨酸(-3.2);谷氨酸(-3.5);谷氨酰胺(-3.5);天冬氨酸(-3.5);天冬酰胺(-3.5);赖氨酸(-3.9);及精氨酸(-4.5)。

[0230] 本领域中应理解亲水性特征在赋予蛋白质以相互作用生物学功能方面的重要性(参见例如Kyte等人,1982,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]157:105-131)。已知某些氨基酸可取代为具有类似亲水性指数或评分的其他氨基酸且仍保留类似生物活性。在基于亲水性指数进行变化时,在某些实施例中,包括亲水性指数在 ± 2 内的氨基酸的取代。在一些方面中,包括在 ± 1 内的那些亲水性指数,且在其他方面中,包括在 ± 0.5 内的那些亲水性指数。

[0231] 本领域中还应理解,可基于亲水性有效地进行类似氨基酸的取代,尤其在由此产生的生物学功能蛋白或肽意欲用于免疫学实施例中时,如本发明的情况。在某些实施例中,如受其相邻氨基酸的亲水性控制,蛋白质的最大局部平均亲水性与其免疫原性及抗原结合

或免疫原性,即,与该蛋白质的生物学特性相关。

[0232] 已将以下亲水性值分配给这些氨基酸残基:精氨酸(+3.0);赖氨酸(+3.0);天冬氨酸(+3.0 \pm 1);谷氨酸(+3.0 \pm 1);丝氨酸(+0.3);天冬酰胺(+0.2);谷氨酰胺(+0.2);甘氨酸(0);苏氨酸(-0.4);脯氨酸(-0.5 \pm 1);丙氨酸(-0.5);组氨酸(-0.5);半胱氨酸(-1.0);甲硫氨酸(-1.3);缬氨酸(-1.5);亮氨酸(-1.8);异亮氨酸(-1.8);酪氨酸(-2.3);苯丙氨酸(-2.5);及色氨酸(-3.4)。在基于类似亲水性值进行变化时,在某些实施例中,包括亲水性值在 \pm 2内的氨基酸取代,在其他实施例中,包括亲水性值在 \pm 1内的氨基酸取代,且在又其他实施例中,包括亲水性值在 \pm 0.5内的氨基酸取代。在一些情况下,还可基于亲水性鉴别来自于一级氨基酸序列的表位。这些区域还称为“表位核心区”。

[0233] 表5中阐述示例性保守氨基酸取代。

[0234] 表5:保守氨基酸取代

[0235]	原始残基	示例性取代
	Ala	Ser
	Arg	Lys
	Asn	Gln、His
	Asp	Glu
	Cys	Ser
	Gln	Asn
	Glu	Asp

[0236]	原始残基	示例性取代
	Gly	Pro
	His	Asn、Gln
	Ile	Leu、Val
	Leu	Ile、Val
	Lys	Arg、Gln、Glu
	Met	Leu、Ile
	Phe	Met、Leu、Tyr
	Ser	Thr
	Thr	Ser
	Trp	Tyr
	Tyr	Trp、Phe
	Val	Ile、Leu

[0237] 技术人员将能够使用众所周知的技术来确定如本文中所阐述的多肽的适合变体。本领域技术人员可通过靶向据信对活性不重要的区域来鉴别分子中可在不破坏活性的情况下加以改变的适合区域。技术人员还将能够鉴别在类似多肽间保守的残基及分子部分。在其他实施例中,即使可能对生物活性或对结构重要的区域还可在不破坏生物活性或不会对多肽结构造成不利影响的情况下经受保守氨基酸取代。

[0238] 另外,本领域技术人员可回顾鉴别类似多肽中对活性或结构重要的残基的结构-功能研究。鉴于此种比较,可预测蛋白质中对应于类似蛋白质中对活性或结构重要的氨基酸残基的氨基酸残基的重要性。本领域技术人员可针对此类预测的重要氨基酸残基来选择化学式类似的氨基酸取代。

[0239] 本领域技术人员还可分析与类似多肽的结构有关的3维结构及氨基酸序列。鉴于此种信息,本领域技术人员可根据抗体的三维结构来预测其氨基酸残基的比对。本领域技术人员可选择不对预计处于蛋白质表面上的氨基酸残基进行彻底变化,因为此类残基可能参与跟其他分子的重要相互作用。此外,本领域技术人员可产生在各所要氨基酸残基处含有单一氨基酸取代的测试变体。随后可使用针对Jagged1活性的测定来筛选这些变体,因而产生关于何种氨基酸可改变及何种氨基酸不能改变的信息。换言之,基于自此类常规实验所收集的信息,本领域技术人员可容易地确定应避免单独或与其他突变组合的进一步取代的氨基酸位置。

[0240] 许多科学出版物已致力于二级结构的预测。参见Moult,1996,Curr.Op.in Biotech.[当代生物技术观点]7:422-427;Chou等人,1974,Biochem.[生物技术]13:222-245;Chou等人,1974,Biochemistry[生物化学]113:211-222;Chou等人,1978,Adv.Enzymol.Relat.Areas Mol.Biol.[酶学和分子生物学相关领域的进展]47:45-148;Chou等人,1979,Ann.Rev.Biochem.[生物化学年鉴]47:251-276;及Chou等人,1979,Biophys.J.[生物物理学杂志]26:367-384。此外,计算机程序当前可用于辅助预测二级结构。预测二级结构的一种方法基于同源性模型化。举例而言,具有大于30%的序列同一性或大于40%的相似性的两种多肽或蛋白质可能具有类似的结构拓扑学。最近蛋白质结构数据库(PDB)的增长提供了增强的二级结构(包括多肽结构或蛋白质结构中潜在的折叠数)的可预测性。参见Holm等人,1999,Nucl.Acids.Res.[核酸研究]27:244-247。已提出(Brenner等人,1997,Curr.Op.Struct.Biol.[当代结构生物学观点]7:369-376)给定多肽或蛋白质中存在有限数目的折叠,且一旦已解析结构的重要数值,结构预测将变得显著更准确。

[0241] 预测二级结构的其他方法包括“串线法”(Jones,1997,Curr.Opin.Struct.Biol.[结构生物学最新观点]7:377-387;Sippl等人,1996,Structure[结构]4:15-19)、“特征分析”(Bowie等人,1991,Science[科学]253:164-170;Gribskov等人,1990,Meth.Enzym.[酶学方法]183:146-159;Gribskov等人,1987,Proc.Nat.Acad.Sci.[美国国家科学院院刊]84:4355-4358)及“演化键”(参见Holm,1999,同上;及Brenner,1997,同上)。

[0242] 在一些实施例中,进行氨基酸取代以便:(1)降低对蛋白水解的敏感性;(2)降低对氧化的敏感性;(3)改变结合亲和力以便形成蛋白质复合物;(4)改变配体或抗原结合亲和力;及/或(4)赋予或修饰此类多肽的其他物理化学或功能特性。举例而言,可在天然存在的序列中进行单或多氨基酸取代(在某些实施例中,保守氨基酸取代)。可在处于形成分子间接触的结构域外的抗体部分中进行取代。在此类实施例中,可使用实质上不改变亲本序列

的结构特征的保守氨基酸取代(例如,不破坏亲本或天然抗原结合蛋白所特有的二级结构的一个或多个置换氨基酸)。此项技术公认的多肽二级结构及三级结构的实例描述于以下参考文献中:Proteins, Structures and Molecular Principles[蛋白质、结构和分子原理](Creighton编),1984,W.H.纽约:Freeman and Company[弗里曼公司];Introduction to Protein Structure[蛋白质结构简介](Branden及Tooze编),1991,纽约:Garland Publishing[加兰出版社];及Thornton等人,1991,Nature[自然]354:105,这些参考文献各自通过引用并入本文中。

[0243] 其他优选的抗体变体包括半胱氨酸变体,其中亲本或天然氨基酸序列中的一个或多个半胱氨酸残基缺失或经另一氨基酸(例如丝氨酸)取代。半胱氨酸变体为有用的,尤其当抗体必须再折叠至生物学活性构象中时。半胱氨酸变体可具有比天然抗体更少的半胱氨酸残基,且典型地具有偶数个以便将由未配对半胱氨酸引起的相互作用减至最小。

[0244] 所披露的重链及轻链可变区结构域及CDR可用于制备含有可特异性结合Jagged1的抗原结合区的多肽。举例而言,这些CDR中的一个或多个可以共价或非共价方式并入分子(例如多肽)中以产生免疫黏附素。免疫黏附素可并入CDR作为较大多肽链的一部分,可共价连接CDR与另一多肽链,或可以非共价方式并入CDR。CDR使得免疫黏附素能够特异性结合目的特定抗原(例如Jagged1多肽或其表位)。

[0245] 还提供基于本文中所描述的可变区结构域及CDR的仿真物(例如“肽模拟物”或“仿真肽”)。这些类似物可以是肽、非肽或肽与非肽区的组合。Fauchere,1986,Adv. Drug Res. [药物研究进展]15:29;Veber及Freidinger,1985,TINS[神经科学趋势]第392页;及Evans等人,1987,J. Med. Chem. [医药化学杂志]30:1229,这些文献出于任何目的通过引用并入本文中。在结构上类似于治疗适用肽的肽模拟物可用于产生类似的治疗或预防效应。通常在计算机化分子模型化的辅助下开发出此类化合物。一般而言,仿真肽是以下蛋白质,这些蛋白质在结构上类似于展示所需生物活性(例如此处特异性结合Jagged1的能力)但通过本领域熟知的方法具有一个或多个任选地选自以下的键置换的肽键: $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}-\text{CH}-$ (顺式及反式)、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 。在某些实施例中,用同一类型的D-氨基酸系统性取代共有序列的一个或多个氨基酸(例如D-赖氨酸替代L-赖氨酸)可用于产生更稳定的蛋白质。另外,可通过本领域中已知的方法(Rizo及Gierasch,1992,Ann. Rev. Biochem. [生物化学年鉴]61:387,通过引用并入本文中),例如通过添加能够形成可使肽环化的分子内二硫桥的内部半胱氨酸残基来产生包含共有序列或实质上一致的共有序列变化的受限肽。

[0246] 还提供本文中所描述的抗原结合蛋白的衍生物。衍生化抗原结合蛋白可以包含可赋予该抗体或片段以所要特性,诸如特定用途中的增加的半衰期的任何分子或物质。衍生化抗原结合蛋白可以包含例如可检测(或标记)部分(例如放射性分子、比色分子、抗原分子或酶分子、可检测珠粒(诸如磁性或电子致密(例如金)珠粒)或可结合另一分子(例如生物素或链霉亲和素)的分子)、治疗或诊断部分(例如放射性部分、细胞毒性部分或药物活性部分)或可增加抗原结合蛋白用于特定用途(例如给予受试者,诸如人类受试者,或其他体内或体外用途)的适合性的分子。可用于衍生化抗原结合蛋白的分子的实例包括白蛋白(例如人血清白蛋白)及聚乙二醇(PEG)。可使用本领域中众所周知的技术来制备抗原结合蛋白的白蛋白连接且聚乙二醇化的衍生物。某些抗原结合蛋白包括如本文中所描述的聚乙二醇化

单链多肽。在一个实施例中,抗原结合蛋白与甲状腺素运载蛋白(TTR)或TTR变体结合或以其他方式连接。举例而言,可用选自由以下各项组成的组的化学物质对TTR或TTR变体进行化学修饰:聚葡萄糖、聚(正乙烯基吡咯烷酮)、聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚合物、聚氧乙烯化多元醇及聚乙烯醇。

[0247] 其他衍生物包括Jagged1抗原结合蛋白与其他蛋白质或多肽的共价或聚集结合物,诸如通过表达包含与Jagged1抗原结合蛋白的N末端或C末端融合的异源多肽的重组融合蛋白。举例而言,结合肽可以是异源信号(或前导)多肽,例如酵母 α 因子前导序列,或肽,诸如表位标签。含有Jagged1抗原结合蛋白的融合蛋白可以包含为了促进Jagged1抗原结合蛋白的纯化或鉴别而添加的肽(例如聚His)。还可如以下参考文献中所描述将Jagged1抗原结合蛋白连接至FLAG肽:Hopp等人,1988,Bio/Technology[生物/技术]6:1204;及美国专利号5,011,912。FLAG肽具有高抗原性且提供被特定单克隆抗体(mAb)可逆地结合的表位,使得能够快速测定且容易地纯化所表达的重组蛋白质。适用于制备FLAG肽与给定多肽融合的融合蛋白的试剂可得自市面(西格玛公司(Sigma),圣路易斯,密苏里州)。

[0248] 在一些实施例中,该抗原结合蛋白包含一个或多个标记。术语“标记基团”或“标记”意指任何可检测标记。适合标记基团的实例包括但不限于以下:放射性同位素或放射性核种(例如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I)、荧光基团(例如FITC、若丹明、镧系元素磷光体)、酶基团(例如辣根过氧化物酶、 β -半乳糖苷酶、荧光素酶、碱性磷酸酶)、化学发光基团、生物素基团或由二级报告子识别的预定多肽表位(例如亮氨酸拉链对序列、二级抗体的结合位点、金属结合域、表位标签)。在一些实施例中,使标记基团经由不同长度之间隔臂与抗原结合蛋白偶合以减少潜在空间位阻。用于标记蛋白质的多种方法为本领域中已知的且可在适宜时加以使用。

[0249] 术语“效应因子基团”意指与充当细胞毒性剂的抗原结合蛋白偶合的任何基团。适合效应因子基团的实例为放射性同位素或放射性核种(例如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I)。其他适合基团包括毒素、治疗基团或化学治疗基团。适合基团的实例包括卡奇霉素(calicheamicin)、奥里斯他汀(auristatin)、格尔德霉素(geldanamycin)及美登素(maytansine)。在一些实施例中,使效应因子基团经由不同长度之间隔臂与抗原结合蛋白偶合以减少潜在空间位阻。

[0250] 一般而言,标记属于多种类别,取决于待检测它们的测定:a)同位素标记,其可以是放射性同位素或重同位素;b)磁性标记(例如磁性粒子);c)氧化还原活性部分;d)光学染料;酶基团(例如辣根过氧化物酶、 β -半乳糖苷酶、荧光素酶、碱性磷酸酶);e)生物素化基团;及f)由二级报导序列识别的预定多肽表位(例如亮氨酸拉链对序列、二级抗体的结合位点、金属结合域、表位标签等)。在一些实施例中,使标记基团经由不同长度之间隔臂与抗原结合蛋白偶合以减少潜在空间位阻。用于标记蛋白质的各种方法是本领域中已知的。

[0251] 特定标记包括光学染料,包括但不限于发色团、磷光体及荧光团,其中后者在许多情况下具有特异性。荧光团可以是“小分子”荧光团或蛋白质荧光团。

[0252] “荧光标记”意指可经由其固有荧光特性加以检测的任何分子。适合的荧光标记包括但不限于荧光素、若丹明、四甲基若丹明、曙红、藻红、香豆素、甲基香豆素、苝、孔雀石绿、二苯乙烯、萤虾黄、瀑布蓝J、得克萨斯红、IAEDANS、EDANS、BODIPY FL、LC Red 640、Cy 5、Cy 5.5、LC红705、奥勒冈绿、Alexa-Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 430、Alexa

Fluor 488、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680)、瀑布蓝、瀑布黄及R-藻红素(PE)(分子探针公司(Molecular Probes), 尤金市, 俄勒冈州)、FITC、若丹明及得克萨斯红(皮尔斯公司(Pierce), 罗克福德, 伊利诺伊州)、Cy5、Cy5.5、Cy7(阿默舍姆生命科学公司(Amersham Life Science), 匹兹堡市, 宾夕法尼亚州)。适合的光学染料, 包括荧光团, 描述于Richard P. Haugland的Molecular Probes Handbook[分子探针手册]中, 该参考文献明确通过引用并入在此。

[0253] 适合的蛋白质荧光标记还包括但不限于绿色荧光蛋白, 包括海肾(Renilla)、海笔(Ptilosarcus)或水母物种的GFP(Chalfie等人, 1994, Science[科学]263:802-805)、EGFP(Clontech实验室公司(Clontech Labs., Inc.), Genbank登录号U55762)、蓝色荧光蛋白(BFP, 量子生物技术公司(Quantum Biotechnologies, Inc.), 魁北克省, 加拿大; Stauber, 1998, Biotechniques[生物技术]24:462-471; Heim等人, 1996, Curr. Biol.[当代生物学]6:178-182)、增强型黄色荧光蛋白(EYFP, 克罗泰克实验有限公司(Clontech Labs., Inc.))、荧光素酶(Ichiki等人, 1993, J. Immunol.[免疫学杂志]150:5408-5417)、 β 半乳糖苷酶(Nolan等人, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.[美国国家科学院院刊]85:2603-2607)及海肾(WO 92/15673、WO 95/07463、WO 98/14605、WO 98/26277、WO 99/49019、美国专利号5292658、5418155、5683888、5741668、5777079、5804387、5874304、5876995、5925558)。

[0254] 还提供编码本文中所描述的抗原结合蛋白或其部分的核酸, 包括编码抗体的一或两个链或其片段、衍生物、突变蛋白或变体的核酸; 编码重链可变区或仅CDR的多核苷酸; 足以用作杂交探针、PCR引物或测序引物以鉴别、分析、突变或扩增编码多肽的多核苷酸的多核苷酸; 用于抑制多核苷酸的表达的反义核酸; 及上述各项的互补序列。核酸可以是任何长度。其可以是例如5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、400、450、500、750、1,000、1,500、3,000、5,000或更多个核苷酸长, 及/或可以包含一个或多个其他序列, 例如调节序列, 及/或为较大核酸(例如载体)的一部分。核酸可以是单链或双链, 且可以包含RNA及/或DNA核苷酸及其人工变体(例如肽核酸)。本文中所提供的任何可变区可衔接至这些恒定区以形成完整重链及轻链序列。然而, 应理解, 这些恒定区序列仅作为具体实例而提供。在一些实施例中, 可变区序列连接至本领域中已知的其他恒定区序列。

[0255] 可自己用Jagged1或其免疫原性片段免疫的小鼠的B细胞中分离出编码某些抗原结合蛋白或其部分(例如全长抗体、重链或轻链、可变域或CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2或CDRL3)的核酸。可通过诸如聚合酶链式反应(PCR)的常规程序来分离核酸。噬菌体呈现为可用于制备抗体及其他抗原结合蛋白的衍生物的已知技术的另一实例。在一种方法中, 在任何适合的重组表达系统中表达作为目的抗原结合蛋白的组分的多肽, 且允许所表达的多肽组装以形成抗原结合蛋白。

[0256] 一方面进一步提供可在特定杂交条件下与其他核酸杂交的核酸。使核酸杂交的方法在本领域中是众所周知的。参见例如Current Protocols in Molecular Biology[当代分子生物学方案], John Wiley&Sons[约翰·威利父子公司], 纽约(1989), 6.3.1-6.3.6。如本文中所定义, 中等严格杂交条件使用含有 $5\times$ 氯化钠/柠檬酸钠(SSC)、0.5% SDS、1.0mM EDTA的预洗涤溶液(pH 8.0); 具有约50%甲酰胺、 $6\times$ SSC的杂交缓冲液; 及55℃的杂交温度

(或其他类似杂交溶液,诸如含有约50%甲酰胺的杂交溶液,与42℃的杂交温度);及60℃、于0.5×SSC、0.1% SDS中的洗涤条件。严格杂交条件在6×SSC中在45℃下杂交,继而在0.1×SSC、0.2% SDS中在68℃下进行一次或多次洗涤。此外,本领域技术人员可操纵杂交及/或洗涤条件以增加或降低杂交严格度,使得包含彼此具有至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%同一性的核苷酸序列的核酸典型地仍与彼此杂交。

[0257] 影响杂交条件的选择的基本参数及关于设计适合的条件的指导阐述于例如以下参考文献中:Sambrook,Fritsch及Maniatis (2001,Molecular Cloning:A Laboratory Manual[分子克隆:实验室手册],Cold Spring Harbor Laboratory Press[冷泉港实验室出版社],冷泉港,纽约,同上;及Current Protocols in Molecular Biology[分子生物学现代方法],1995,Ausubel等人编,John Wiley&Sons,Inc.[约翰·威利父子公司],第2.10节及第6.3-6.4节),且可由本领域普通技术人员基于例如核酸的长度及/或碱基组成而容易地确定。

[0258] 可通过突变将变化引入核酸中,从而引起其所编码的多肽(例如抗体或抗体衍生物)的氨基酸序列的变化。可使用本领域中已知的任何技术来引入突变。在一个实施例中,使用例如定点诱变方案来改变一个或多个特定氨基酸残基。在另一实施例中,使用例如随机诱变方案来改变一个或多个随机选择的残基。不管如何进行改变,均可以使突变多肽表达且针对所需特性进行筛选。

[0259] 可将诸多突变引入核酸中而不显著改变其编码的多肽的生物活性。举例而言,可进行核苷酸取代,从而非必需氨基酸残基处进行氨基酸取代。可替代地,可将一个或多个突变引入核酸中,从而选择性地改变其编码的多肽的生物活性。举例而言,突变可定量或定性地改变生物活性。定量变化的实例包括增加、降低或消除活性。定性变化的实例包括改变抗体的抗原特异性。在一个实施例中,可使用本领域中充分确立的分子生物学技术使编码本文中所描述的任何抗原结合蛋白的核酸突变以改变氨基酸序列。

[0260] 另一方面提供适用作引物或用于检测核酸序列的杂交探针的核酸分子。核酸分子可以包含编码全长多肽的核酸序列的仅一部分,例如可用作探针或引物的片段或者编码多肽的活性部分的片段。

[0261] 基于核酸序列的探针可用于检测该核酸或类似核酸,例如编码多肽的转录物。探针可以包含标记基团,例如放射性同位素、荧光化合物、酶或酶辅因子。此类探针可用于鉴别表达多肽的细胞。

[0262] 另一方面提供包含编码多肽或其部分(例如含有一个或多个CDR或者一个或多个可变区结构域的片段)的核酸的载体。载体的实例包括但不限于质体、病毒载体、非附加型哺乳动物载体及表达载体,例如重组表达载体。重组表达载体可以包含核酸,该核酸呈适用于在宿主细胞中表达该核酸的形式。重组表达载体包括基于待用于表达的宿主细胞而选择的一个或多个调节序列,其可操作地连接于待表达的核酸序列。调节序列包括指导核苷酸序列在许多类型宿主细胞中进行组成型表达的那些调节序列(例如SV40早期基因增强子、劳氏肉瘤病毒启动子及巨细胞病毒启动子)、指导核苷酸序列仅在某些宿主细胞中表达的那些调节序列(例如组织特异性调节序列,参见Voss等人,1986,Trends Biochem.Sci.[生物化学科学趋势]11:287;Maniatis等人,1987,Science[科学]236:1237,这些参考文献通过全文引用并入本文中)及指导核苷酸序列响应于特定治疗或病状而进行诱导型表达的那

些调节序列(例如哺乳动物细胞中的金属硫蛋白启动子以及原核及真核系统中的四环素反应性及/或链霉素反应性启动子(参见同上))。本领域技术人员应了解,表达载体的设计可取决于诸如转化宿主细胞的选择、所要蛋白质表达水平等因素待。可将表达载体引入宿主细胞中,从而产生由如本文中所描述的核酸编码的蛋白质或肽,包括融合蛋白或肽。

[0263] 另一方面提供已引入重组表达载体的宿主细胞。宿主细胞可以是任何原核细胞(例如大肠杆菌)或真核细胞(例如酵母、昆虫或哺乳动物细胞(例如CHO细胞))。可经由常规转化或转染技术将载体DNA引入原核或真核细胞中。为了稳定转染哺乳动物细胞,已知取决于所使用的表达载体及转染技术,仅一小部分细胞可将外来DNA整合至其基因组中。为了鉴别及选择这些整合体,一般将编码可选择标记物(例如,针对抗生素抗性)的基因随目的基因一起引入宿主细胞中。优选的可选择标记物包括赋予药物抗性的那些标记物,诸如G418、潮霉素及胺甲喋呤。除其他方法以外,可通过药物选择(例如已并入可选择标记基因的细胞将幸存,而其他细胞则死亡)来鉴别经所引入的核酸稳定转染的细胞。

[0264] 本文中还提供包含至少一种如上文所述的多核苷酸的呈质粒、表达载体、转录盒或表达盒形式的表达系统和构建体,以及包含这些表达系统或构建体的宿主细胞。

[0265] 可通过许多常规技术中的任一种来制备本文中所提供的抗原结合蛋白。举例而言,可使用本领域中已知的任何技术通过重组表达系统来产生Jagged1抗原结合蛋白。参见例如Monoclonal Antibodies,Hybridomas:A New Dimension in Biological Analyses[单克隆抗体,杂交瘤:生物分析的新维度],Kennet等人(编)Plenum Press[综合出版社],纽约(1980);及Antibodies:A Laboratory Manual[抗体:实验室手册],Harlow及Lane(编),Cold Spring Harbor Laboratory Press[冷泉港实验室出版社],冷泉港,纽约(1988)。

[0266] 可在杂交瘤细胞系中(例如,特别地,可在杂交瘤中表达抗体)或在除杂交瘤以外的细胞系中表达抗原结合蛋白。可将编码抗体的表达构建体用于对哺乳动物、昆虫或微生物宿主细胞进行转化。可使用将多核苷酸引入宿主细胞中的任何已知方法来进行转化,包括例如将多核苷酸包封于病毒或噬菌体中且通过本领域中已知的转染程序用构建体转导宿主细胞,如美国专利号4,399,216、4,912,040、4,740,461、4,959,455中所例示。所使用的最佳转化程序将取决于正在对何种类型的宿主细胞进行转化。用于将异源多核苷酸引入哺乳动物细胞中的方法在本领域中是众所周知的,且包括但不限于聚葡萄糖介导的转染、磷酸钙沉淀、聚凝胺介导的转染、原生质体融合、电穿孔、多核苷酸封装于脂质体中、混合核酸与带正电脂质及向细胞核中直接显微注射DNA。

[0267] 重组表达构建体典型地包含编码多肽的核酸分子,该多肽包含以下各项中的一个或多个:本文中所提供的一个或多个CDR;轻链恒定区;轻链可变区;重链恒定区(例如C_H1、C_H2及/或C_H3);及/或Jagged1抗原结合蛋白的另一支架部分。使用标准连结技术将这些核酸序列插入适当表达载体中。在一个实施例中,将重链或轻链恒定区附加至抗Jagged1特异性重链或轻链可变区的C末端且连结至表达载体中。典型地选择在所采用的特定宿主细胞中具有功能性的载体(即,该载体与宿主细胞机构相容,从而允许可发生基因的扩增及/或表达)。在一些实施例中,所使用的载体采用使用诸如二氢叶酸还原酶的蛋白质报导序列的蛋白质片段互补测定(参见例如美国专利号6,270,964,该专利通过引用并入在此)。适合的表达载体可购自例如英杰生命科技公司(Invitrogen Life Technologies)或BD生物科学公

司(BD Biosciences)(原“克罗泰克公司(Clontech)”)。用于克隆及表达抗体及片段的其他适用载体包括Bianchi及McGrew,2003,Biotech.Biotechnol.Bioeng.[生物技术与生物工程]84:439-44中所描述的那些载体,该参考文献通过引用并入在此。其他适合的表达载体论述于例如Methods Enzymol.[酶学方法],第185卷(D.V.Goeddel编),1990,纽约:Academic Press[学术出版社]中。

[0268] 典型地,用于任何宿主细胞中的表达载体均将含有用于质体维持及用于克隆及表达外源核苷酸序列的序列。此类序列统称为“侧接序列”,在某些实施例中,典型地将包括以下核苷酸序列中的一个或多个:启动子、一个或多个增强子序列、复制起点、转录终止序列、含有供体及受体剪接位点的完整内含子序列、编码用于多肽分泌的前导序列的序列、核糖体结合位点、聚腺苷酸化序列、用于插入编码待表达的多肽的核酸的多接头区域及可选择的标记元件。以下论述这些序列中的每一种。

[0269] 任选地,载体可含有“标签”编码序列,即,位于Jagged1抗原结合蛋白编码序列的5'或3'端的寡核苷酸分子;该寡核苷酸序列编码聚His(诸如六聚His),或存在针对其的市售抗体的另一“标签”,诸如FLAG[®]、HA(血球凝集素流感病毒)或myc。在表达多肽时,此标签典型地与多肽融合,并且可以用作一种从宿主细胞亲和纯化或检测Jagged1抗原结合蛋白的方式。亲和纯化可以通过例如柱色谱法,使用针对标签的抗体作为亲和基质来实现。任选地,随后可通过多种手段,诸如使用某些肽酶进行裂解而自经纯化的Jagged1抗原结合蛋白中移除该标签。

[0270] 侧接序列可以是同源的(即,来自于与宿主细胞相同的物种及/或品系)、异源的(即,来自于除宿主细胞物种或品系以外的物种)、杂合的(即,来自于多于一个来源的侧接序列的组合)、合成的或天然的。因而,侧接序列的来源可以是任何原核或真核生物体、任何脊椎或无脊椎生物体或者任何植物,只要侧接序列在宿主细胞机构中具有功能性并且可由宿主细胞机构活化即可。

[0271] 可通过本领域中众所周知的若干方法中的任一种来获得适用于载体中的侧接序列。典型地,先前已通过映射及/或通过限制性内切核酸酶消化而鉴别出适用于本文中的侧接序列,且因此可使用适当限制性内切核酸酶自适当组织来源中加以分离。在一些情况下,可能已知侧接序列的完全核苷酸序列。在此,可使用本文中所描述的用于核酸合成或克隆的方法来合成侧接序列。

[0272] 无论侧接序列的全部或仅一部分是否已知,其均可使用聚合酶链式反应(PCR)和/或通过用合适探针(例如来自相同或另一物种的寡核苷酸和/或侧接序列片段)筛选基因组文库来获得。在侧接序列未知时,可自可能含有例如编码序列或甚至另一基因或诸多基因的较大片DNA中分离出含有侧接序列的DNA片段。可以通过以下方法来实现分离:限制性核酸内切酶消化产生适当DNA片段,随后使用琼脂糖凝胶纯化、Qiagen[®]柱色谱法(查茨沃斯(Chatsworth),加利福尼亚州(CA))或技术人员已知的其他方法进行分离。为了实现此目的而选择适合的酶对于本领域普通技术人员将显而易见。

[0273] 复制起点典型地为购自市面的那些原核表达载体的一部分,且该起点有助于在宿主细胞中扩增载体。如果所选载体不含复制起点,则可以基于已知序列以化学方式合成,并将其连接至载体中。举例而言,来自质粒pBR322(新英格兰生物实验室(New England Biolabs),贝弗利(Beverly),马塞诸塞州(MA))的复制起点适用于大多数革兰氏阴性细菌,

且各种病毒起点(例如SV40、多瘤病毒、腺病毒、水疱性口炎病毒(VSV),或乳头瘤病毒(例如HPV或BPV))可用于在哺乳动物细胞中克隆载体。一般而言,哺乳动物表达载体不需要复制起点组件(例如,通常仅使用SV40起点,因为其还含有病毒早期启动子)。

[0274] 转录终止序列典型地位于多肽编码区的3'端且用于终止转录。通常,原核细胞中的转录终止序列为富G-C片段,继之以聚T序列。虽然序列可自文库中容易地克隆或甚至作为载体的一部分而购自市面,但其还可使用诸如本文所描述的那些核酸合成方法容易地合成。

[0275] 可选择标记基因编码在选择性培养基中生长的宿主细胞的存活及生长所必需的蛋白质。典型的选择标记基因编码如下蛋白质:(a)赋予针对抗生素或其他毒素(例如,对于原核宿主细胞,胺苄青霉素、四环素或卡那霉素)的抗性;(b)补充细胞的营养缺陷;或(c)提供不可得自复杂培养基或限定培养基的重要营养物。特定可选择标记物为卡那霉素抗性基因、胺苄青霉素抗性基因及四环素抗性基因。有利地,新霉素抗性基因还可用于在原核及真核宿主细胞中进行选择。

[0276] 其他可选择基因可用于扩增将表达的基因。扩增为如下的过程:其中使产生对生长或细胞存活非常重要的蛋白质所需的基因在重组细胞连续世代的染色体串联重复。哺乳动物细胞的适合可选择标记物的实例包括二氢叶酸还原酶(DHFR)及无启动子胸苷激酶基因。使哺乳动物细胞转化株处于选择压力下,其中由于载体中存在可选择基因,故仅转化株唯一适于存活。通过在连续增加培养基中选择剂的浓度的条件下培养经转化细胞,由此使可选择基因和编码另一基因(例如结合Jagged1多肽的抗原结合蛋白)的DNA扩增来施加选择压力。因此,由经扩增的DNA合成增加量的多肽(诸如抗原结合蛋白)。

[0277] 核糖体结合位点对于mRNA翻译起始而言通常为必需的且以Shine-Dalgarno序列(原核生物)或Kozak序列(真核生物)为特征。该元件典型地位于启动子的3'且在待表达的多肽的编码序列的5'。

[0278] 在一些情况下,诸如在真核宿主细胞表达系统中需要糖基化时,可操纵各种前序列或前序列以改良糖基化或产率。举例而言,可改变特定信号肽的肽酶裂解位点,或添加还可影响糖基化的前序列。最终蛋白质产物可以在-1位(相对于成熟蛋白质的第一个氨基酸)具有一个或多个易于表达的另外的氨基酸,这些氨基酸可能未完全移除。举例而言,最终蛋白质产物可具有一或两个与氨基末端附接的在肽酶裂解位点发现的氨基酸残基。可替代地,若酶在成熟多肽内的酶裂解位点区域进行切割,则一些酶裂解位点的使用可产生所要多肽的稍微截短形式。

[0279] 表达和克隆典型地将含有被宿主生物体识别且可操作地连接至编码Jagged1抗原结合蛋白的分子的启动子。启动子为位于控制结构基因转录的结构基因起始密码子(一般在约100至1000bp内)上游(即,5')的非转录序列。启动子通常分组为两种类别:诱导型启动子及组成型启动子。诱导型启动子起始处于其控制下的DNA响应于培养条件的某种变化(例如营养素的的存在或不存在,或者温度变化)以提高的水平转录。另一方面,组成型启动子一致地转录其可操作地连接的基因,即,对基因表达具有极小控制或无控制。许多由多种潜在宿主细胞识别的启动子是众所周知的。通过限制性酶消化而从源DNA去除合适启动子并将所需启动子序列插入载体中,将该启动子可操作地连接至编码构成Jagged1抗原结合蛋白的重链或轻链的DNA。

[0280] 用于酵母宿主的适合启动子在本领域中也是众所周知的。酵母增强子宜与酵母启动子一起使用。用于哺乳动物宿主细胞的适合启动子是众所周知的,且包括但不限于获自病毒基因组的那些启动子,这些病毒为诸如多形瘤病毒、传染性上皮瘤病毒、腺病毒(诸如腺病毒2)、牛乳头状瘤病毒、禽肉瘤病毒、巨细胞病毒、逆转录病毒、B型肝炎病毒及猿猴病毒40(SV40)。其他适合哺乳动物启动子包括异源哺乳动物启动子,例如热休克启动子及肌动蛋白启动子。

[0281] 可将增强子序列插入载体中以增加高等真核生物对编码构成Jagged1抗原结合蛋白的轻链或重链的DNA的转录。增强子为DNA的顺式作用元件,长度通常为约10-300bp,其作用于启动子以增加转录。增强子在方向及位置方面为相对独立的,已见于转录单元的5'及3'位置。已知可得自哺乳动物基因的若干增强子序列(例如,球蛋白、弹性蛋白酶、白蛋白、 α -胎蛋白及胰岛素)。然而,典型地使用来自于病毒的增强子。本领域中已知的SV40增强子、巨细胞病毒早期启动子增强子、多瘤病毒增强子和腺病毒增强子是用于活化真核启动子的例示性强化元件。尽管增强子可以定位于载体中编码序列的5'或3',但其典型地位于启动子5'的位点处。可将编码适当天然或异源信号序列(前导序列或信号肽)的序列并入表达载体中,以促进抗体的细胞外分泌。信号肽或前导序列的选择取决于待产生抗体的宿主细胞的类型,且异源信号序列可替换天然信号序列。在哺乳动物宿主细胞中具有功能性的信号肽的实例包括以下:美国专利号4,965,195中所描述的血细胞介素-7(IL-7)信号序列;Cosman等人,1984,Nature[自然]312:768中所描述的血细胞介素-2受体信号序列;欧洲专利号0367 566中所描述的血细胞介素-4受体信号肽;美国专利号4,968,607中所描述的I型血细胞介素-1受体信号肽;欧洲专利号0 460 846中所描述的II型血细胞介素-1受体信号肽。

[0282] 在一个实施例中,前导序列包含由SEQ ID NO:356(atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc agatgc)编码的SEQ ID NO:355(MDMRVPAQLL GLLLLWLRGA RC)。在另一实施例中,前导序列包含由SEQ ID NO:358(atggcctggg ctctgctgct cctcaccctc ctactcagg gcacagggtc ctgggcc)编码的SEQ ID NO:357(MAWALLLLTL LTQGTGSWA)。

[0283] 可由起始载体(诸如市售载体)构建所提供的表达载体。此类载体可能含有或可能不含全部所要侧接序列。在本文中所描述的侧接序列中的一个或多个已不存在于载体中时,其可个别地获得并且连结至载体中。用于获得各侧接序列的方法是本领域技术人员众所周知的。

[0284] 在已构建载体并且已将编码构成Jagged1抗原结合序列的轻链、重链或轻链与重链的核酸分子插入载体的适当位点中之后,可将完整载体插入适合的宿主细胞中以用于扩增及/或多肽表达。将抗原结合蛋白的表达载体转化至所选择的宿主细胞中可通过众所周知的方法来实现,包括转染、感染、磷酸钙共沉淀、电穿孔、显微注射、脂质转染、DEAE-聚葡萄糖介导的转染或其他已知技术。所选方法将部分随待使用的宿主细胞类型而变化。这些方法及其他适合的方法对于技术人员是众所周知的,并且阐述于例如Sambrook等人,2001,同上中。

[0285] 宿主细胞当在适当条件下培养时合成抗原结合蛋白,随后该抗原结合蛋白(如果宿主细胞将其分泌至培养基中)可以自培养基收集或直接自产生该抗原结合蛋白(如果其

并非分泌的)的宿主细胞收集。适当宿主细胞的选择将取决于多种因素折叠,诸如所要表达水平、活性所需要或必需的多肽修饰(诸如糖基化或磷酸化)以及折叠成生物活性分子的容易性。

[0286] 可用作用于表达的宿主的哺乳动物细胞系是本领域中众所周知的且包括但不限于可得自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)的永生化细胞系,包括但不限于中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、海拉(HeLa)细胞、幼仓鼠肾(BHK)细胞、猴肾细胞(COS)、人肝细胞癌细胞(例如Hep G2)和多种其他细胞系。在某些实施例中,可通过确定何种细胞系具有高表达水平且组成型地产生具有Jagged1结合特性的抗原结合蛋白来选择细胞系。在另一实施例中,可选择来自于B细胞系的自身不产生抗体但能够产生并分泌异源抗体的细胞系。

[0287] 在一个实施例中,本发明针对由表达表2、表3及表4中所鉴定的多核苷酸中的一个或多个的细胞产生的抗原结合蛋白。

[0288] 在一个方面中,给予Jagged1结合蛋白以用于长期治疗。在另一方面中,给予该结合蛋白以用于紧急治疗。

[0289] 还提供包含Jagged1抗原结合蛋白的药物组合物且可用于本文中所披露的任何预防及治疗方法的任一种中。在一个实施例中,还提供治疗有效量的一种或多种抗原结合蛋白及药学上可接受的稀释剂、载剂、增溶剂、乳化剂、防腐剂及/或佐剂。可接受的配制品物质在所采用的剂量及浓度下对接受者无毒。

[0290] 在某些实施例中,药物组合物可含有配制品物质以调节、维持或保留例如组合物的pH值、渗透性、黏度、澄明度、颜色、等渗性、气味、无菌性、稳定性、溶解或释放速率、吸收或渗透。在此类实施例中,适合的配制品物质包括但不限于氨基酸(诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸);抗微生物剂;抗氧化剂(诸如抗坏血酸、亚硫酸钠或亚硫酸氢钠);缓冲剂(诸如硼酸盐、碳酸氢盐、Tris-HCl、柠檬酸盐、磷酸盐或其他有机酸);膨胀剂(诸如甘露醇或甘氨酸);螯合剂(诸如乙二胺四乙酸(EDTA));复合剂(诸如咖啡因、聚乙烯吡咯烷酮、 β -环糊精或羟丙基- β -环糊精);填充剂;单糖;二糖;及其他碳水化合物(诸如葡萄糖、甘露糖或糊精);蛋白质(诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白);着色剂、调味剂及稀释剂;乳化剂;亲水性聚合物(诸如聚乙烯吡咯烷酮);低分子量多肽;成盐平衡离子(诸如钠);防腐剂(诸如苯扎氯铵、苯甲酸、水杨酸、硫柳汞、苯乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯己定、山梨酸或过氧化氢);溶剂(诸如甘油、丙二醇或聚乙二醇);糖醇(诸如甘露醇或山梨醇);助悬剂;表面活性剂或润湿剂(诸如普朗尼克(pluronic)、PEG、脱水山梨醇酯、聚山梨醇酯(诸如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯)、曲通(triton)、氨丁三醇、卵磷脂、胆固醇、泰洛沙泊(tyloxapal));稳定性增强剂(诸如蔗糖或山梨醇);张力增强剂(诸如碱金属卤化物,优选地氯化钠或氯化钾、甘露醇、山梨醇);递送媒剂;稀释剂;赋形剂及/或药物佐剂。REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES[雷明顿药物科学],第18版,(A.R. Genrmo编),1990, Mack Publishing Company[麦克出版公司]提供关于可并入药物组合物中的适合药剂的其他详情及选项。

[0291] 在某些实施例中,最佳药物组合物将由本领域技术人员根据例如预定给予途径、递送形式及所要剂量来确定。参见例如REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES[雷明顿药物科学],同上。在某些实施例中,此类组合物可影响所披露的抗原结合蛋白的物理状态、稳

定性、体内释放率及体内清除率。在某些实施例中,药物组合物中的主要媒剂或载剂在性质上可以是水性或非水性的。举例而言,适合的媒剂或载剂可以是注射用水或生理食盐水溶液。在某些实施例中,可以通过将选择的具有所需纯度的组合物与任选的配制剂(REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES[雷明顿药物科学],同上)混合来制备呈冻干饼状物或水溶液形式的Jagged1抗原结合蛋白组合物以供储存。此外,在某些实施例中,可使用适当赋形剂(诸如蔗糖)将Jagged1抗原结合蛋白配制为冻干物。

[0292] 可选择药物组合物以用于非经肠递送。可替代地,可选择组合物以用于吸入或用于经由消化道(诸如经口)递送。此类药学上可接受的组合物的制备在本领域技术人员的技术范围内。

[0293] 配制品组分优选地以对给予部位可接受的浓度存在。在某些实施例中,使用缓冲剂以便将组合物维持在生理pH值或稍低pH值下,典型地在约5至约8的pH值范围内。

[0294] 当预期非经肠给予时,治疗组合物可呈包含处于药学上可接受的媒剂中的所要人类Jagged1抗原结合蛋白的无热原、非经肠可接受的水溶液的形式提供。尤其适用于非经肠注射的媒剂为无菌蒸馏水,其中Jagged1抗原结合蛋白配制为适当保存的无菌等渗溶液。在某些实施例中,该制备可以涉及配制所要分子与诸如可注射微球体、生物可侵蚀粒子、聚合化合物(诸如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠粒或脂质体的试剂,由此可提供可经由贮库注射递送的产物的控制或持续释放。在某些实施例中,还可使用透明质酸,其具有促进在循环中的持续时间的效果。在某些实施例中,可使用可植入药物递送装置来引入所要抗原结合蛋白。

[0295] 配制某些药物组合物以用于吸入。在一些实施例中,将Jagged1抗原结合蛋白配制为干燥可吸入粉剂。在特定实施例中,还可使用推进剂配制Jagged1抗原结合蛋白吸入溶液以用于气雾剂递送。在某些实施例中,可以使溶液雾化。因此,国际专利申请号PCT/US 94/001875进一步描述经肺给予及配制方法,其通过引用并入且描述经化学修饰的蛋白质的经肺递送。一些配制品可经口给予。以此方式给予的Jagged1抗原结合蛋白可以在存在或不存在载体的情况下配制,这些载体常用于混配固体剂型(例如片剂和胶囊)。在某些实施例中,可设计胶囊以便在胃肠道中在生物可用性最大化且系统前降解最小化时释放配制品的活性部分。可以包括其他药剂以促进Jagged1抗原结合蛋白的吸收。还可采用稀释剂、调味剂、低熔点蜡、植物油、润滑剂、助悬剂、片剂崩解剂及黏合剂。

[0296] 一些药物组合物在具有适于制造片剂的无毒赋形剂的混合物中包含有效量的一种或多种Jagged1抗原结合蛋白。通过将片剂溶解于无菌水或另一适当媒剂中,可制备呈单位剂量形式的溶液。适合的赋形剂包括但不限于惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠或碳酸氢钠、乳糖或磷酸钙;或黏合剂,诸如淀粉、明胶或阿拉伯胶;或润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。

[0297] 其他药物组合物对于本领域技术人员将显而易见,包括呈持续或控制递送配制品形式的涉及Jagged1结合蛋白的配制品。用于配制多种其他持续或控制递送手段(诸如脂质体载剂、生物可侵蚀微粒或多孔珠粒及贮库注射剂)的技术对于本领域技术人员也是已知的。参见例如国际专利申请号PCT/US 93/00829,其通过引用并入且描述用于递送药物组合物的多孔聚合物微粒的控制释放。持续释放制剂可以包括呈成型制品(例如,膜或微胶囊)形式的半渗透聚合物基质。持续释放基质可以包括聚酯、水凝胶、聚交酯(如美国专利号3,773,919及欧洲专利申请公开号EP 058481中所披露,各案通过引用并入)、L-谷氨酸与 γ -

乙基-L-谷氨酸的共聚物(Sidman等人,1983,Biopolymers[生物聚合物]2:547-556)、聚(甲基丙烯酸2-羟基乙基酯)(Langer等人,1981,J.Biomed.Mater.Res.[生物医学材料研究杂志]15:167-277;及Langer,1982,Chem.Tech.[化学技术]12:98-105)、乙烯乙酸乙烯酯(Langer等人,1981,同上)或聚-D(-)-3-羟基丁酸(欧洲专利申请公开号EP 133,988)。持续释放组合物还可以包括脂质体,其可通过本领域中已知的若干方法中的任一种来制备。参见例如Eppstein等人,1985,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.[美国国家科学院院刊]82:3688-3692;欧洲专利申请公开号EP 036,676;EP 088,046及EP 143,949,这些参考文献通过引用并入。

[0298] 用于体内给予的药物组合物典型地呈无菌制剂形式提供。可通过经无菌过滤膜过滤而实现灭菌。当组合物冻干时,可在冻干及复原之前或之后使用此方法进行灭菌。用于非经肠给予的组合物可呈冻干形式或呈溶液形式储存。一般将非经肠组合物置于具有无菌进出口的容器中,例如,静脉内溶液袋或具有可通过皮下注射针刺穿的塞子的小瓶。

[0299] 在某些配制品中,抗原结合蛋白具有至少10mg/ml、20mg/ml、30mg/ml、40mg/ml、50mg/ml、60mg/ml、70mg/ml、80mg/ml、90mg/ml、100mg/ml或150mg/ml的浓度。在一个实施例中,药物组合物包含抗原结合蛋白、缓冲剂及聚山梨醇酯。在其他实施例中,药物组合物包含抗原结合蛋白、缓冲剂、蔗糖及聚山梨醇酯。药物组合物的一个实例为含有50-100mg/mL抗原结合蛋白、5-20mM乙酸钠、5-10%w/v蔗糖及0.002-0.008%w/v聚山梨醇酯的药物组合物。举例而言,某些组合物含有处于9-11mM乙酸钠缓冲液、8-10%w/v蔗糖及0.005-0.006%w/v聚山梨醇酯中的65-75mg/mL抗原结合蛋白。某些此类配制品的pH值在4.5-6的范围内。其他配制品具有5.0-5.5的pH值(例如,5.0、5.2或5.4的pH值)。

[0300] 一旦已配制药物组合物后,其便可作为溶液、悬浮液、凝胶、乳液、固体、晶体或者作为脱水或冻干粉末储存在无菌小瓶中。此类配制品可呈即用形式或呈给予前复原形式(例如冻干形式)储存。还提供用于产生单一剂量给予单元的试剂盒。某些试剂盒含有具有干燥蛋白质的第一容器及具有水性配制品的第二容器。在某些实施例中,提供含有单室及多室预填充注射器(例如液体注射器及冻干剂注射器)的试剂盒。待采用的含Jagged1抗原结合蛋白的药物组合物的治疗有效量将取决于例如治疗情形及目标。本领域技术人员应了解,用于治疗的适当剂量水平将部分根据所递送的分子、所使用的Jagged1抗原结合蛋白的适应症、给予途径及患者的体型(体重、体表面积或器官大小)及/或状态(年龄及一般健康状况)而变化。在某些实施例中,临床医师可滴定剂量且修改给予途径以获得最佳治疗效果。

[0301] 给药频率将取决于所使用的配制品中的特定Jagged1抗原结合蛋白的药物动力学参数。典型地,临床医师给予该组合物直至达到达成所要效果的剂量。因此,该组合物能以单次剂量,或随时间以两次或更多次剂量(可以含有或可以不含相同量的所需分子),或经由植入装置或导管连续输注来给予。可通过使用适当剂量反应数据来确定适当剂量。在某些实施例中,可经较长时间段将抗原结合蛋白给予患者。在某些实施例中,每两周、每个月、每两个月、每三个月、每四个月、每五个月或每六个月给药抗原结合蛋白。

[0302] 药物组合物的给予途径符合已知的方法,例如,经口、通过经静脉内、腹膜内、脑内(实质内)、脑室内、肌肉内、眼内、动脉内、门静脉内或病灶内途径注射;通过持续释放系统或通过植入装置。在某些实施例中,可通过药团注射或通过连续输注或通过植入装置来给

予该组合物。

[0303] 还可经由植入膜、海绵或上面吸附或封装有所要分子的另一适当物质而局部给予该组合物。在某些实施例中,在使用植入装置时,可将该装置植入任何适合的组织或器官中,且可经由扩散、定时释放药团或连续给予来递送所要分子。

[0304] 还可能需要在体外使用根据本披露的Jagged1抗原结合蛋白药物组合物。在此类情况下,将已自患者中移出的细胞、组织或器官暴露于Jagged1抗原结合蛋白药物组合物,在此之后,随后将细胞、组织及/或器官植入回患者体内。

[0305] 医师将能够视特定患者的个别特征而选择适当治疗适应症及目标脂质水平。用于指导高脂血症治疗的一个广泛采纳标准为美国国家胆固醇教育计划(NCEP)专家组就检测、评估及治疗成人(成人治疗小组III)高血胆固醇的第三次报告,最终报告(美国国家卫生研究院,NIH公开号02-5215(2002)),其印刷出版物通过全文引用并入在此。

[0306] 可参考生物标记物或某些生理参数的改良来评定特定剂量的效力。适合生物标记物的实例包括游离胆固醇与血浆脂质、游离胆固醇与膜蛋白、磷脂酰胆碱与鞘磷脂的比率或HDL-C水平。

[0307] 本文中还提供包含Jagged1抗原结合蛋白及一种或多种其他治疗剂的组合物,以及与Jagged1抗原结合蛋白同时或相继给予此类药剂的方法,以用于本文中所披露的预防及治疗方法中。一种或多种其他药剂可与Jagged1抗原结合蛋白共同配制,或可与Jagged1抗原结合蛋白共同给予。一般而言,这些治疗方法、组合物及化合物还可与其他治疗剂组合用于治疗多种疾病状态,其中同时给予其他药剂。

[0308] 本文中所提供的Jagged1抗原结合蛋白适用于检测生物样品中的Jagged1。举例而言,Jagged1抗原结合蛋白可用于诊断测定,例如结合测定,以检测及/或定量血清中所表达的Jagged1。

[0309] 所描述的抗原结合蛋白可用于诊断目的以检测、诊断或监测与Jagged1相关的疾病及/或病状。所披露的抗原结合蛋白提供使用本领域技术人员已知的经典免疫组织学方法在样品中检测Jagged1的存在的手段(例如Tijssen,1993,Practice and Theory of Enzyme Immunoassays[酶免疫分析的实践与理论],第15卷(R.H.Burdon及P.H.van Knippenberg编,Elsevier[爱思唯尔出版公司],阿姆斯特丹);Zola,1987,Monoclonal Antibodies:A Manual of Techniques[单克隆抗体:技术手册],第147-158页(CRC Press, Inc.[CRC出版公司]);Jalkanen等人,1985,J.Cell.Biol.[细胞生物学杂志]101:976-985;Jalkanen等人,1987,J.Cell Biol.[分子生物学杂志]105:3087-3096)。可在体内或体外进行Jagged1的检测。

[0310] 本文中所提供的诊断应用包括使用抗原结合蛋白来检测Jagged1的表达。适用于检测Jagged1的存在的方法的实例包括免疫测定,诸如酶联免疫吸附测定(ELISA)及放射免疫测定(RIA)。

[0311] 对于诊断应用,该抗原结合蛋白典型地将用可检测标记基团标记。适合标记基团包括但不限于以下:放射性同位素或放射性核种(例如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I)、荧光基团(例如FITC、若丹明、镧系元素磷光体)、酶基团(例如辣根过氧化物酶、 β -半乳糖苷酶、荧光素酶、碱性磷酸酶)、化学发光基团、生物素基团或由二级报告子识别的预定多肽表位(例如亮氨酸拉链对序列、二级抗体的结合位点、金属结合域、表位标签)。在一些实

施例中,使标记基团经由不同长度之间隔臂与抗原结合蛋白偶合以减少潜在空间位阻。用于标记蛋白质的多种方法是本领域中已知的且可加以使用。

[0312] 在一些实施例中,使用本领域中已知的技术来分离及测量Jagged1抗原结合蛋白。参见例如Harlow及Lane,1988,Antibodies:A Laboratory Manual[抗体:实验室手册],纽约: Cold Spring Harbor[冷泉港出版社](1991版及周期性增刊);John E.Coligan编,1993,Current Protocols In Immunology[当代免疫学方案]纽约:John Wiley&Sons[约翰·威利父子公司]。

[0313] 本披露的另一方面提供检测与所提供的抗原结合蛋白竞争结合Jagged1的测试分子的存在。一种此种测定的实例将涉及在存在或不存在测试分子的情况下在含有一定量的Jagged1的溶液中检测游离抗原结合蛋白的量。游离抗原结合蛋白(即,未与Jagged1结合的抗原结合蛋白)的量增加将指示测试分子能够与抗原结合蛋白竞争Jagged1结合。在一个实施例中,用标记基团来标记抗原结合蛋白。可替代地,标记测试分子且在存在及不存在抗原结合蛋白的情况下监测游离测试分子的量。

[0314] Jagged1结合蛋白可用于治疗、诊断或改善与肺病相关的病状。在各种实施例中,肺病可以是肺癌、呼吸道或肺感染、间质疾病、气体交换或血液循环病症、气道疾病或胸膜病症。如本文中所使用,“肺癌”是指原发性肺肿瘤(例如支气管癌或支气管类癌)或来自另一器官或组织(例如乳房、结肠、前列腺、肾脏、甲状腺、胃、子宫颈、直肠、睪丸、骨或黑色素瘤)的原发性肿瘤的转移。如本文中所使用,“呼吸道或肺感染”是指呼吸系统的任何部分的任何细菌、病毒、真菌或寄生虫感染。如本文中所使用,“间质疾病”包括间质的任何病症,包括纤维化(例如间质性肺纤维化、间质性肺炎、间质性肺病、蓝格汉氏细胞(Langerhans' cell)性肉芽肿病、类肉瘤病或特发性肺含铁血黄素沉着)。如本文中所使用,“气体交换或血液循环病症”是指影响气体向/自血液及肺分布及/或交换的任何异常(例如肺水肿、肺栓塞、呼吸衰竭(例如,由于肌肉无力)、急性呼吸窘迫症候群或肺高压)。如本文中所使用,“气道疾病”包括正常呼吸模式的任何病症,包括遗传及环境病因的病症(例如,哮喘、慢性支气管炎、细支气管炎、囊性纤维化、支气管扩张、肺气肿、慢性阻塞性肺病、弥漫性泛细支气管炎或淋巴管肌瘤病)。如本文中所使用,“胸膜病症”包括例如胸膜积液(例如血胸(血液进入胸膜间隙中)或肺气肿(脓液进入胸膜间隙中)、气胸(空气,例如外伤性、自发性或张力性)、胸膜炎或者胸膜纤维化或钙化。

[0315] 在本申请中,可通过向有需要的患者给予治疗有效剂量的Jagged1结合蛋白来治疗与肺病相关的病状。可如本文中所描述,诸如通过静脉内注射、腹膜内(IP)注射、皮下注射、肌肉内注射、雾化或经口,呈片剂或液体配制品形式给予。在一些情形下,可由临床医师来决定Jagged1结合蛋白的治疗有效或优选的剂量。Jagged1结合蛋白的治疗有效剂量将尤其取决于给予时程、所给予的药剂的单位剂量、Jagged1结合蛋白是否与其他治疗剂组合给予、接受者的免疫状态及健康状况。如本文中所使用,术语“治疗有效剂量”意指在组织系统、动物或人类中引发研究人员、医师或其他临床医生正在寻求的生物学或医学反应,包括减轻或改善所治疗的疾病或病症的症状的Jagged1结合蛋白用量。

[0316] 应注意,包含Jagged1结合蛋白的药物组合物可与另一化合物共同给予。与Jagged1结合蛋白共同给予的化合物的属性及特性将取决于待治疗或改善的病状的性质。

[0317] 还提供用于实施所披露的方法的试剂盒。此类试剂盒可以包含药物组合物,诸如

本文中所描述的那些药物组合物,这些药物组合物包括编码本文中所提供的肽或蛋白质的核酸,包含此类核酸的载体及细胞,及包含有含此类核酸的化合物的药物组合物,其可提供于无菌容器中。任选地,还可包括有关如何使用所提供的药物组合物治疗代谢病症的说明书,或供患者或医疗服务提供商使用。

[0318] 在一个方面中,试剂盒包含(a)含有治疗有效量的Jagged1结合蛋白的药物组合物;及(b)该药物组合物的一个或多个容器。此种试剂盒还可以包含其使用说明书;可针对所治疗的确切代谢病症来定制说明书。说明书可描述试剂盒中所提供的物质的用途及性质。

[0319] 说明书可印刷于诸如纸张或塑料等基质上,并且可作为包装插页存在于试剂盒中、存在于试剂盒或其组分的容器的标签中(例如与包装相关联的)等。在其他实施例中,说明书作为电子储存数据文件存在于适合的计算机可读储存媒体(例如CD-ROM、磁盘等)上。在又其他实施例中,实际说明书不存在于试剂盒中,而是提供用于自远程源(诸如经因特网)获得说明书的手段。该实施例的实例是包括网址的试剂盒,在该网址中,可以观看该说明书和/或可以下载说明书。

[0320] 通常,需要将试剂盒的一些或全部组分包装在适合的包装中以维持无菌性。可将试剂盒的组分包装在试剂盒包容元件中以制造单一易处理单元,其中该试剂盒包容元件(例如盒或类似结构)可能为或可能不为气密性容器,例如,以进一步保持该试剂盒的一些或全部组分的无菌性。

[0321] 实例

[0322] 实例1:免疫

[0323] 使用XenoMouse技术,即经工程改造以表达相应同种型的完全人类IgGK及IgGL抗体的多样化谱系的转基因小鼠来产生针对Jagged-1的完全人类抗体(Mendez,M.J.,Green,L.L.,Corvalan,J.R.,Jia,X.C.,Maynard-Currie,C.E.,Yang,X.D.,Gallo,M.L.,Louie,D.M.,Lee,D.V.,Erickson,K.L.,Luna,J.,Roy,C.M.,Abderrahim,H.,Kirschenbaum,F.,Noguchi,M.,Smith,D.H.,Fukushima,A.,Hales,J.F.,Klapholz,S.,Finer,M.H.,Davis,C.G.,Zsebo,K.M.及Jakobovits,A.(1997)Nature genetics[自然遗传学]15,146-156;Kellermann,S.A.及Green,L.L.(2002)Current opinion in biotechnology[生物技术当前述评]13,593-597)。用以下两种形式的Jagged-1免疫原使XMG2-KL及XMG4-KL品系的小鼠免疫:表达全长人类Jagged-1的293T转染子及表达全长人类Jagged-1的CHO转染子。以 4.0×10^6 个经Jagged-1转染的细胞/小鼠给药细胞免疫原,且后续加强剂量为 2.0×10^6 个经Jagged-1转染的细胞/小鼠。所使用的注射部位为皮下尾基部及腹膜内的组合。所使用的佐剂为根据制造商说明书制备且与抗原溶液混合的Alum(E.M.Sergent制浆化工有限公司(E.M.Sergent Pulp and Chemical Co.),克利夫顿,新泽西州,目录号1452-250)。在8周至12周的时段内使小鼠免疫。

[0324] 在第一次注射之后大约5周收集血清,且通过对瞬时表达于CHO-S细胞上的重组BCMA受体进行FACs染色来测定特定效价。使用CHO细胞免疫原基团达成的特异性免疫反应据测定为优越的。鉴定两组免疫动物并且用于两项筛检活动;汇集第一组动物,包括用瞬时表达Jagged-1的CHO细胞免疫的5只XMG2-KL和3只XMG2-KL,并进行抗体生成。汇集第二组,该第二组是用瞬时表达Jagged-1的CHO细胞免疫的7只XMG4-KL动物,并进行抗体生成。

[0325] 实例2:制备单克隆抗体

[0326] 对于各群组,自免疫动物收集引流淋巴结及脾脏并且汇集。在适合的培养基RPMI (英杰公司 (Invitrogen), 卡尔斯巴德, 加利福尼亚州) 中自组织解离淋巴细胞及脾细胞以便自组织释放细胞, 并且悬浮于RPMI中。使用适合的方法选择及/或扩增B细胞, 并且与适合的融合配偶体, 例如非分泌骨髓瘤P3X63Ag8.653细胞 (美国典型菌种保藏中心CRL 1580) 融合 (Kearney等人, J. Immunol. [免疫学杂志] 123, 1979, 1548-1550)。

[0327] 将B细胞与融合配偶细胞以1:4的比率混合。通过在400x g下离心4分钟轻缓地使细胞混合物球粒化, 倾析上清液, 并且通过使用1ml移液管轻缓地混合细胞混合物。用PEG/DMSO (聚乙二醇/二甲亚砜; 获自西格玛-奥德里奇 (Sigma-Aldrich), 圣路易斯, 密苏里州; 1ml/1000万个淋巴细胞) 来诱导融合。在轻缓搅拌下在一分钟内缓慢添加PEG/DMSO, 继而混合一分钟。随后在轻缓搅拌下在2分钟内添加IDMEM (无谷氨酰胺的DMEM; 2ml/1000万个B细胞), 继而再在3分钟内添加IDMEM (8ml/1000万个B细胞)。

[0328] 轻缓地使已融合的细胞球粒化 (400x g, 5-6分钟), 并且将每2000万个B细胞再悬浮于20ml选择培养基 (例如, 含有重氮丝氨酸及次黄嘌呤[HA]及视需要存在的其他补充物质的DMEM) 中。在37℃下将细胞孵育20至30分钟, 并且随后将每2000万个B细胞再悬浮于200ml选择培养基中并且在T175烧瓶中培养三至四天, 随后进行96孔铺板。

[0329] 使用标准技术将细胞分布至96孔板中, 以使所得群落的克隆性最大化。培养若干天之后, 收集杂交瘤上清液并且如以下实例中所详述进行筛选测定, 包括证实与人类Jagged-1受体的结合、通过配体结合竞争测定鉴定Notch配体封闭抗体及评估与Jagged-1受体有关的其他受体 (例如, 人类Jagged-2及人类DLL-4受体) 的交叉反应性。随后用功能筛选进一步选择经鉴定具有目标结合特性的杂交瘤细胞系, 并且进行标准克隆及次克隆技术。在体外扩增克隆细胞系, 并且获得分泌人类抗体以进行分析及V基因测序。

[0330] 实例3:通过FMAT选择Jagged-1受体特异性结合抗体

[0331] 培养14天之后, 通过荧光微体积测定技术 (FMAT) (应用生物系统公司 (Applied Biosystems), 福斯特城, 加利福尼亚州) 筛选杂交瘤上清液中的人类Jagged-1特异性单克隆抗体。针对瞬时转染有人类Jagged-1的293T细胞筛选上清液, 并且针对瞬时转染有不含Jagged-1基因的同表达质粒的293T细胞进行对比筛选。

[0332] 简而言之, 将细胞于Freestyle培养基 (英杰公司 (Invitrogen), 卡尔斯巴德, 加利福尼亚州) 中以50μL/孔的体积、以大约4000个细胞/孔的密度 (对于稳定转染子) 及以大约16,000个细胞/孔的密度 (对于亲本细胞) 铺板至384孔FMAT板中, 并且在37℃下将细胞孵育过夜。随后, 添加10μL/孔上清液并且在4℃下将板孵育大约一小时, 此后以2.8μg/ml的浓度 (400ng/ml最终浓度) 添加10μL/孔的抗人类IgG-Cy5二级抗体 (杰克逊免疫研究公司 (Jackson ImmunoResearch), 西格罗夫, 宾夕法尼亚州)。随后在4℃下将板孵育一小时, 并且使用FMAT读板器 (应用生物系统公司 (Applied Biosystems), 福斯特城, 加利福尼亚州) 读取荧光。

[0333] 两次筛选活动之后, 鉴定了一组495个 (335个活动号1, 160个活动号2) 抗Jagged-1结合杂交瘤细胞系并且进一步进行表征测定。

[0334] 实例4:通过以FMAT进行配体结合竞争测定来鉴定封闭抗体

[0335] 已开发配体结合竞争方法来鉴定结合Jagged-1受体且阻断Notch-3配体结合的抗

体(在杂交瘤上清液中)。简而言之,将细胞于Freestyle培养基(英杰公司(Invitrogen),卡尔斯巴德,加利福尼亚州)中以50 μ L/孔的体积、以大约3000个细胞/孔的密度(对于稳定转染子)及以大约15,000个细胞/孔的密度(对于亲本细胞)铺板至384孔FMAT板中,并且进行脉冲式离心。随后,添加20 μ L/孔的上清液并且在4 $^{\circ}$ C下将板孵育大约一小时,此后添加10 μ L/孔的人类Notch-3/ALEXA647(600ng/ml最终浓度)。随后在4 $^{\circ}$ C下将板孵育三小时,并且使用FMAT读板器(应用生物系统公司(Applied Biosystems),福斯特城,加利福尼亚州)读取荧光。

[0336] 这些实验包括阴性对照杂交瘤上清液。采用这些阴性对照实验中观测的平均信号作为测定的最大可能信号。将实验上清液与此最大信号相比较,并且计算各孔的抑制百分比(%抑制=(1-(抗BCMA杂交瘤上清液的FL1/最大FL1信号))。

[0337] 对于筛检活动号1,完成该测定重复两次,并且基于这两次重复的至少一个中的活性超过60%抑制,获得49个目标抗体。将此49份杂交瘤上清液加10份非阻断上清液进行其他测试。对于筛检活动号2,两次重复测定鉴定了4份杂交瘤上清液具有超过60%抑制,将这些进行进一步表征。

[0338] 实例5:通过以FACs进行配体结合竞争测定来鉴定封闭抗体

[0339] 开发了配体结合竞争方法来鉴定结合Jagged-1受体且阻断三种配体(Notch-3、Notch-2及Notch-1)的结合的抗体(在杂交瘤上清液中)。通过在4 $^{\circ}$ C下将20 μ L杂交瘤上清液与50,000个瞬时表达的细胞一起孵育一小时,继而用PBS/BSA洗涤两次来进行FACs测定。随后在4 $^{\circ}$ C下用5 μ g/ml经荧光染料标记的Notch-3(编号1559-NT,RnD系统(RnD Systems))配体处理细胞,继而洗涤两次。将细胞再悬浮于1ml PBS/BSA中,并且使用FACSCalibur™仪器分析抗体结合。使用Notch-2(编号3735-NT,RnD系统(RnD Systems))及Notch-1(编号3647-TK,RnD系统(RnD Systems))进行类似测定。

[0340] 这些实验包括阴性对照杂交瘤上清液。采用这些阴性对照实验中观测的平均信号作为测定的最大可能信号。将实验上清液与此最大信号相比较,并且计算各孔的抑制百分比(%抑制=(1-(抗BCMA杂交瘤上清液的FL1/最大FL1信号))。

[0341] 实例6:通过流式细胞术(FACs)进行其他结合表征

[0342] 进行FACS结合测定以评估抗Jagged-1受体特异性抗体与鼠类Jagged-1直系同源物以及相关受体人类Jagged-2及人类DLL-4的结合。通过在4 $^{\circ}$ C下将杂交瘤上清液与50,000个细胞一起孵育一小时,继而用PBS/BSA洗涤两次来进行FACs测定。随后在4 $^{\circ}$ C下用经荧光染料标记的二级抗体处理细胞,继而洗涤两次。将细胞再悬浮于1ml PBS/BSA中,并且使用FACSCalibur™仪器分析抗体结合。

[0343] 实例7:通过细胞生物分析来鉴定功能拮抗剂:

[0344] 正常人类支气管上皮细胞及培养基是购自龙沙公司(Lonza)。使用第2代细胞的气液界面培养按照制造商的说明使用龙沙公司(Lonza)B-ALI方案进行。空运后三周,用或未用IL-13(20ng/ml)与IgG1(10 μ g/ml)、抗Jag-1(15D11.1)(10 μ g/ml或1 μ g/ml)组合将培养物处理7天(自基底侧添加至培养基)。每隔一天更换新鲜培养基(经过或未经处理)。7天时,在室温下在4% PFA中将培养物固定48小时,并且随后转移至70% EtOH并且储存在4 $^{\circ}$ C下直至处理以供进行PAS/AB染色。参见图1及图2。

[0345] 实例8: PAS/AB染色方法及定量方法:

[0346] 气液界面培养物中的雪夫氏过碘酸/阿利辛蓝染色:

[0347] 在室温 (RT) 下在4%多聚甲醛中将来源于NHBE供体的气液界面 (ALI) 支气管上皮细胞培养物固定48小时,并且嵌埋于石蜡中。针对黏蛋白/杯状细胞,用阿利辛蓝/雪夫氏过碘酸 (AB/PAS) 特殊染色将四微米厚切片染色。

[0348] 简而言之,在脱除石蜡之后,在室温下用乙酸溶液将切片处理3分钟,继而在室温下进行阿利辛蓝 (pH 2.5, 艾博抗公司 (Abcam), 坎布里奇 (Cambridge), 马萨诸塞州; 目录号 ab150662) 染色30分钟。在自来水中冲洗2分钟继而在蒸馏水中冲洗2回之后,在室温下用1%过碘酸溶液 (西格玛 (Sigma), 圣路易斯, 密苏里州; 目录号3951) 将切片处理10分钟。再一次在蒸馏水中将切片冲洗2回,随后在室温下用雪夫氏溶液 (美国的科技大师公司 (American Master Tech), 洛迪 (Lodi), 加利福尼亚州; 目录号STSSCHLT) 染色10分钟。随后在热流动自来水中继而在蒸馏水中冲洗切片,并且随后在修饰的迈尔氏苏木精 (Modified Mayer's Hematoxylin, 美国的科技大师公司 (American Master Tech), 洛迪 (Lodi), 加利福尼亚州; 目录号HSMMHLT) 中进行复染15秒。随后用TBS缓冲液将切片染成蓝色,在蒸馏水中冲洗,在酒精中脱水,在二甲苯中清洁,并且随后使用Tissue-Tek®Glas™封固介质 (樱花公司 (Sakura), 托伦斯, 加利福尼亚州; 目录号6419) 以盖玻片封固。

[0349] 鼠类肺中的雪夫氏过碘酸染色:

[0350] 在室温 (RT) 下在10%中性缓冲甲醛中将鼠类肺固定24小时,并且嵌埋于石蜡中。针对黏蛋白/杯状细胞,用雪夫氏过碘酸 (PAS) 特殊染色将五微米厚切片染色。

[0351] 简而言之,在脱除石蜡之后,在室温下用新制0.5%过碘酸将切片处理7分钟。在蒸馏水中冲洗之后,在室温下将切片浸于雪夫氏溶液 (美国的科技大师公司 (American Master Tech), 洛迪 (Lodi), 加利福尼亚州; 目录号STSSCHLT) 中,持续15分钟。随后在温热流动自来水中将切片冲洗5分钟,并且随后在室温下用SelecTech苏木精560 (Leica Biosystems; Buffalo Grove, IL; 目录号3801575) 进行复染,持续3分钟。随后用SelecTech Define (徕卡生物系统公司 (Leica Biosystems), 目录号3803590) 处理切片,并且用Blue Buffer (徕卡生物系统公司 (Leica Biosystems), 目录号3802915) 染成蓝色。随后在蒸馏水中冲洗切片,在酒精中脱水,在二甲苯中清洁,并且随后使用Tissue-Tek®Glas™封固介质 (樱花公司 (Sakura), 托伦斯, 加利福尼亚州; 目录号6419) 以盖玻片封固。

[0352] ALI培养物中的黏蛋白体积及杯状细胞数目的定量

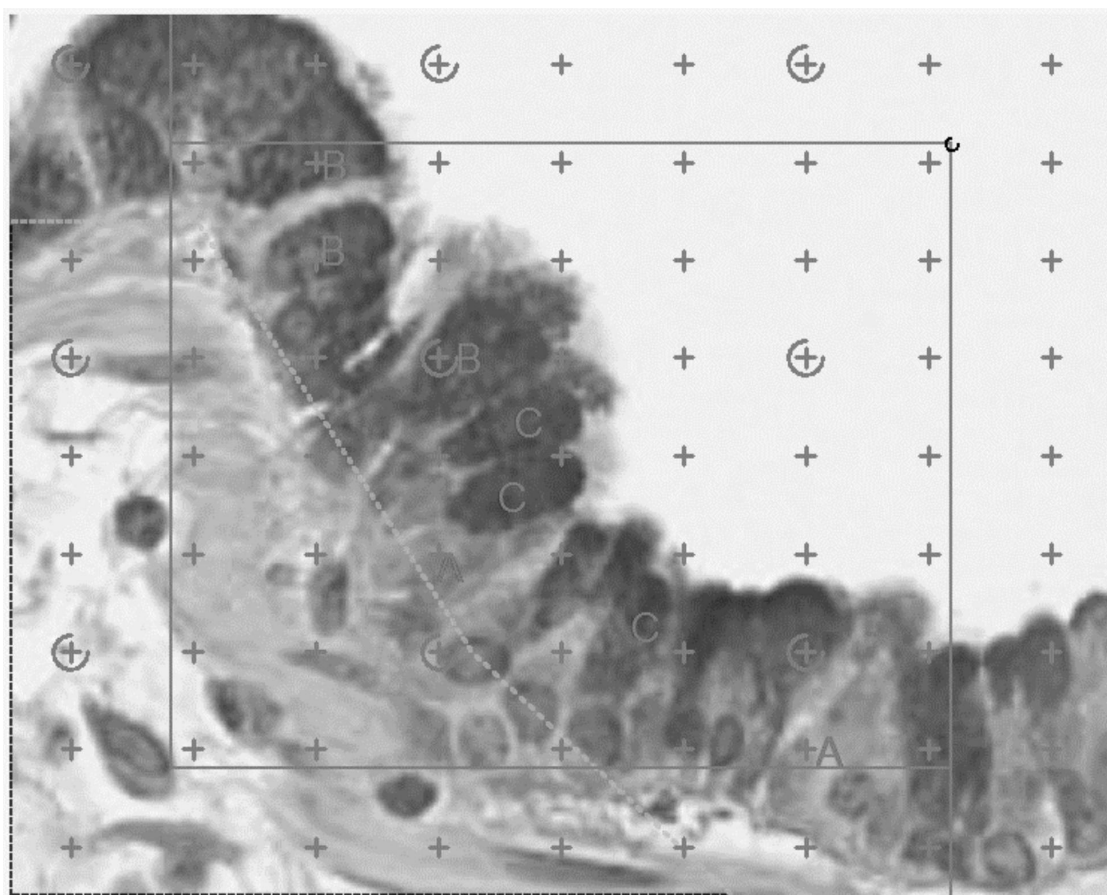
[0353] 针对上皮中所存在的黏蛋白百分比以及所存在的杯状细胞数目,对已针对黏蛋白/杯状细胞使用阿利辛蓝/雪夫氏过碘酸特殊染色进行染色的气液界面 (ALI) 支气管上皮细胞培养物的四微米厚石蜡切片进行定量。利用Visiopharm整合式软件包 (赫斯霍尔姆, 丹麦), 描绘整个ALI培养物切片并且随机取样以便通过在100倍放大倍数下将测点格栅置于各视野上方并且对落在总上皮上的点数目相对于落在由AB/PAS特殊染色加以染色的黏蛋白上的点数目进行计数来获得上皮中的黏蛋白含量及杯状细胞数目 (参见下图)。

皮表示。

[0370] 鼠类气道中的黏蛋白体积及杯状细胞数目的定量

[0371] 针对上皮中所存在的黏蛋白百分比以及所存在的杯状细胞数目,对已针对黏蛋白/杯状细胞使用雪夫氏过碘酸特殊染色进行染色的鼠类肺的四微米厚石蜡切片进行定量。利用Visiopharm整合式软件包(赫斯霍尔姆,丹麦),描绘目标鼠类气道并且随机取样以便通过在100倍放大倍数下将测点格栅置于各视野上方并且对落在总上皮上的点数目相对于落在由AB/PAS特殊染色加以染色的黏蛋白上的点数目进行计数来获得上皮中的黏蛋白含量及杯状细胞数目(参见下图)。

[0372]



[0373] 以此方式对目标区域,即鼠类上皮的总面积的大约75%进行均匀随机取样,其中标记A指示所有点均击中上皮,B指示所有点均击中黏蛋白/杯状细胞,且C指示各杯状细胞的点计数(未显示所有可能的计数)。在将所有计数列表并合计之后,使用该软件中的计算器工具进行以下两项计算:

[0374] 黏蛋白百分比/上皮面积(上皮中所存在的黏蛋白储存的百分比):

$$[0375] \quad V_v = P_{\text{sub}} / P_{\text{ref}}$$

[0376] 其中:

[0377] P_{sub} = 黏蛋白计数的总数

[0378] P_{ref} = 总上皮计数的总数

[0379] 总黏蛋白的体积表示为总鼠类气道上皮中所存在的黏蛋白的百分比。

[0380] 杯状细胞数目/上皮面积:

$$[0381] \quad N_{\text{杯状细胞}} / \text{面积}_{\text{上皮}} = \Sigma Q^- / (a/p) \times \Sigma P$$

[0382] 其中:

[0383] ΣQ^- =所计数的杯状细胞的数目

[0384] a/p=每个点的面积

[0385] ΣP =所计数的区域点的数目

[0386] 上皮中的杯状细胞数目表示为每面积上皮的杯状细胞数目,以 mm^2 或 $N_{\text{杯状细胞}}/\text{mm}^2$ 上皮表示。

[0387] 正常人类支气管上皮细胞及培养基是购自龙沙公司(Lonza)。如先前所描述(参考Danahay等人)使用2代细胞进行3D支气管球体培养。铺板之后一周,用或未用IL-13(1ng/ml或3.3ng/ml)与IgG1(10ug/ml)、抗Jag-1(15D11.1)(10ug/ml或1ug/ml)组合将培养物再处理7天。每隔一天更换新鲜培养基(经过或未经处理)且补充新鲜细胞因子并处理。在7天时,使用来自于特维基公司(Trevigen)的Cultrex 3D培养物细胞收集试剂盒(目录号3448-020-K),利用稍微修改过的制造商方案自基质胶收集支气管球体。使用来自于凯杰公司(Qiagen)的RNAeasy试剂盒(目录号74181),根据制造商方案分离RNA,并且针对MUC5AC(*参见下文)、MUC5B(*参见下文)及FOXA3(Hs00270130-m1)进行qPCR。参见图3。使用HPRT(*参见下文)作为管家基因,且基因表达是相对于HPR来表达

[0388] 在卵白蛋白诱导的哮喘模型及组织毒理学评定中通过Jag1中和抗体预防性抑制杯状细胞化生

[0389] 在卵白蛋白诱导的小鼠哮喘模型中测量小鼠过敏原诱导的肺炎及气道重塑(杯状细胞化生)。将七组各八只小鼠(总计56只小鼠)用于此研究。通过在第0天及第14天腹膜内(i.p.)注射0.2ml含或不含10 μ g卵白蛋白(OVA)抗原(沃辛顿生化有限公司(Worthington Biochemical Corporation),LS003054,莱克伍德,新泽西州)的2%氢氧化铝(ALUM)凝胶(赛瓦电泳公司(Serva Electrophoretics),12261,海德堡,德国)对成年雌性Balb/c小鼠(超过8周龄)进行致敏及加强免疫。将A组、B组及C组用0.2ml腹膜内注射在50ml ALUM凝胶中的1ml 0.9%盐水的溶液进行致敏及加强免疫。将D组、E组、F组及G组用0.2ml腹膜内注射溶解于在50ml ALUM凝胶中的1ml 0.9%盐水中的2.55mg OVA的溶液进行致敏及加强免疫。将D组、E组、F组及G组吸入雾化OVA以便在肺中激发抗原诱导的肺炎及杯状细胞化生。对于雾化OVA攻击,在第21天、第22天及第23天,将小鼠置于塑料玻璃盒中,并且通过填充有在盐水中的1%卵白蛋白(0.01g/ml)的喷雾器(帕里呼吸设备公司(PARI Respiratory Equipment),LC STAR喷雾器及Proneb Ultra II压缩机,中洛锡安郡,弗吉尼亚州)将雾化OVA喷雾至盒中,持续20分钟。在第26天,用在盐水中的5%卵白蛋白进行20分钟雾化OVA攻击。将A组、B组及C组吸入无OVA的喷雾盐水。A组及D组给药媒剂(A52SuT:20mM乙酸钠、5%蔗糖、0.04% Tween20,用乙酸调节至pH 5.2),B组及E组给药人类抗<人类Jag-1>15D11.1 Mab(80mg/kg),G组给药大鼠抗<muTSLP>IgG2a(mTSLP-M702,20mg/kg),且C组及F组给药655-341-G1人类IgG1对照抗体(80mg/kg)。所有组均在第0天、第7天、第14天及第20天经尾静脉以10ml/kg的体积进行静脉内给药。参见图4。在第27天,对小鼠施以安乐死,并且经由气管插管对肺充以10%中性缓冲甲醛。将充过的肺浸于甲醛中至少24小时。处理至石蜡块中之后,将肺切片(5 μ m)并且浮在玻璃载片上。将肺切片用苏木精与伊红(H&E)染色以评定炎症性细胞浸润,或用雪夫氏过碘酸(PAS)染色以评定黏蛋白含量。还制备来自A组、B组及C组的肾脏、脾脏、胸腺、肝脏、心脏、卵巢、胰脏、结肠、十二指肠、胃、回肠、空肠及股骨的H&E

染色切片以供毒理学家评定。

[0390] 用15D11.1 Mab进行四周Jag1阻断未造成体重损失。通过在第0天及第14天经腹膜内(i.p.)注射0.2ml不含或含10 μ g卵白蛋白(OVA)抗原的2%氢氧化铝对小鼠进行致敏及加强免疫,并且随后用吸入性(IH)OVA攻击以诱导炎症及杯状细胞化生。在第0天、第7天、第14天及第20天每周一次给药媒剂、抗Jag1抗体15D11.1 Mab(80mg/kg)、同种型对照抗体655-341-G1人类IgG1(80mg/kg)或大鼠抗 μ TSLP>IgG2a(20mg/kg)。将相对于基线的平均体重变化(y轴)相对于时间(x轴)作图。数据表示为平均值 \pm 标准偏差(n=7-8)。与经媒剂或同种型对照抗体处理的小鼠相比,经抗Jag1抗体处理的小鼠中未观测到体重损失。然而,腹膜内致敏及OVA IH在所有组中均造成暂时性体重损失。图5A:所有组的体重变化。图5B及图5C中分别呈现未用OVA致敏的小鼠及用OVA致敏的小鼠。

[0391] 实例9:人类抗hJagged1 mAb 15D11.1对hJagged1的结合亲和力的评定

[0392] 评估抗hJagged1 mAb 15D11.1(PL-50432)对在C末端与聚组氨酸标签融合且在人类细胞中产生并且获自Creative Biomart(目录号JAG1-3226H)的重组人类Jagged1细胞外域(Met 1-Ser 1046)的亲和力。针对50、15.3、5.1、1.7及0.56nM的抗原浓度的结合动力学及拟合,并且示于图6中。

[0393] 在Octet平台(Octet Red96)中在制造商推荐的动力学测量环境下测定可溶性重组hJagged1的亲和力。简而言之,在Octet缓冲液(10mM Tris碱、150mM NaCl、1mM CaCl₂、0.1mg/ml BSA、0.1%聚乙二醇辛基苯醚(Triton X100))中对hJagged1进行1至3稀释,自150nM至0.5nM,并且取60 μ l此连续稀释样品于384孔斜底(TW384)黑色聚丙烯微板(福特生物公司(Forte Bio),目录号18-0019)(样品板)中。使用样品板中所存在的60 μ l 3 μ g/ml抗hJagged1 mAb 15D11.1,并且将其捕获于AHC抗HuFc(Kinetic)生物传感器(目录号18-5060)上。将仅具有缓冲液的样品用作对照。

[0394] 捕获抗体300秒,分别在300秒及1200秒时测量缔合及解离。使用福特生物公司(ForteBio)数据分析软件第9.0.0.12版来查询缔合(300秒)及解离(900秒),并且测量动力学。

[0395] 实例10:通过使用KinExA进行平衡测量而获得的细胞上亲和力

[0396] 评估抗hJagged1 mAb 15D11.1(PL-50432)对稳定293细胞系上所表达的天然人类Jagged1的亲和力。

[0397] 对培养基中的细胞进行连续稀释,且在培养基中在0.05% NaN₃存在下与30pM或1nM活性结合位点浓度的抗体一起孵育,并且允许平衡。如本文中所说明来测量留在上清液中的游离mAb。(图7A)绘制游离mAb%(红色曲线针对30pM且蓝色曲线针对1nM)相对于细胞浓度的曲线图。使用平衡、全细胞方法进行N曲线分析来确定K_d及抗原表达水平的最佳值。(图7B及图7C)通过对K_d或抗原表达水平的最佳值进行迭代变化,同时保持其他参数处于其最佳值下来确定95%信赖区间。

[0398] 通过测量平衡解离常数(K_d)来测定mAb 15D11.1的亲和力。使用动力学排阻测定(KinExA),其中根据抗体与细胞表面表达的抗原的间已建立平衡之后保留在溶液中的游离抗体的浓度来确定K_d。与基于可溶性Jagged1的Octet测定系统相比,更资源密集型KinExA测定提供对Jagged1天然形式的结合亲和力的更灵敏测定。遵循Rathanaswami等人(2008)的动力学排阻测定方法。(Rathanaswami等人,High affinity binding measurements of

antibodies to cell-surface-expressed antigens[抗体对细胞表面表达抗原的高亲和力结合测量], Analytical Biochemistry[分析生化]373:52-60(2008))。简而言之,使用脱氧羟四环素诱导的Jagged1表达细胞来建立两个不同的平衡组。用细胞解离溶液使细胞发生细胞解离,用冰冷1×PBS洗涤两次,并且使用血球计进行计数。对细胞进行滴定,并且在两个不同的恒定抗体浓度(一个为30pM且另一个为1nM)下进行孵育。细胞滴定溶液及抗体溶液设在含0.05%迭氮化钠的培养基中。在50mL Falcon管中,将细胞从833万每毫升的浓度,1至3,滴定10个点。对于低[Ab]平衡组,将4.5mL的60pM抗体与4.5mL的各细胞滴定溶液混合,从而将最终细胞及抗体浓度稀释至一半。对于高[Ab]平衡组,将200μL的1nM抗体与200μL的各细胞滴定溶液混合,从而将最终细胞及抗体浓度稀释至一半。对于各平衡组,将包括仅含空白细胞培养基的样品及未添加细胞的样品作为参考点。在室温下随振荡将平衡组孵育44小时。

[0399] 孵育44小时之后,经由在500×g下离心5分钟使上清液与细胞球粒分离。随后使高[Ab]与低[Ab]平衡组的上清液通过KinExA 3200机器。

[0400] 在KinExA机器上以一式两份对各平衡样品组进行读取。对于低[Ab]平衡样品,各样品以一式两份运作4.1mL。对于高[Ab]平衡样品,各样品以一式两份运作100uL。用山羊抗人类Fc Ab涂布PMMA(聚甲基丙烯酸甲酯粒子)珠粒,并且随后用封闭溶液(1×PBS pH 7.4+10mg/mL BSA+0.05%迭氮化钠)封闭。对于各平衡样品,将通过使平衡样品通过经涂布的珠粒,继而用运作缓冲液(1×PBS pH 7.4+1%BSA+0.05%迭氮化钠)快速洗涤来检测游离[Ab]。随后,使二级检测抗体山羊抗huIgG(H+L) Dylight 649以680ng/mL及每次运作500μL通过流动池。随后在KinExA软件中使用KinExA电压输出信号来计算 K_d 。根据两个不同的初始总[Ab]浓度下的曲线图,在KinExA Pro软件(萨皮丁仪器公司(Sapidyne Instruments Inc.),博伊西(Boise),爱达荷州(ID))中使用n-曲线分析进行曲线拟合来获得 K_d 。95%信赖区间提供为 K_d 低及 K_d 高形式。

[0401] 表6. 15D11.1结合亲和力的汇总

		Octet			KinExA	
		KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)	Kd (nM)	95% CI (pM)
[0402]	平均值	6.14E-10	3.31E+05	1.89E-04	0.61	125
	SD	2.37E-10	1.46E+05	5.90E-05	0.24	61 - 255

[0403] *Octet汇总为3个实验的平均值

[0404] 实例11:15D11.1对Notch配体家族成员的跨物种反应性及选择性的ELISA测定结果。

[0405] 15D11.1结合重组人类Jagged-1及大鼠Jagged-1,但不结合Jagged-2、D111或D114。以下为IC50的汇总。

[0406] 表7.

[0407]	IC50 hJAG1 Fc (nM)	IC50 hJAG1 His (nM)	IC50 rJAG1 (nM)
--------	--------------------	---------------------	-----------------

15D11.1	0.80 (n=3)	0.39 (n=1)	0.51 (n=3)

[0408] 使用标准ELISA测定形式来测试15D11.1与重组经纯化Notch配体的结合。15D11.1结合人类及大鼠Jagged-1 (IC₅₀处于0.3nM至0.9nM的范围内), 但不结合Jagged-2、D111或D114。

[0409] 使用标准酶联免疫吸附分析(ELISA)来测试15D11.1与如下重组经纯化Notch配体的结合: 人类Jagged1 Fc(重组人类Jagged 1 Fc嵌合体, R&D系统公司(R&D Systems), 目录号: 1277-JG-050)、人类Jagged1 His(人类JAG1/Jagged1 His标签, 希诺生物公司(Sino Biological), 目录号: 11648-H08H)、大鼠Jagged1 Fc(重组大鼠Jagged 1Fc嵌合体, R&D系统公司(R&D Systems), 目录号: 599-JG-050)、人类Jagged2(重组人类Jagged 2Fc嵌合体, R&D系统公司(R&D Systems), 目录号: 1726-JG-050)、鼠类Jagged2(重组小鼠Jagged 2Fc嵌合体, R&D系统公司(R&D Systems), 目录号: 4748-JG-050)、鼠类δ样蛋白1(重组小鼠DLL1 His标签, 希诺生物公司(Sino Biological), 目录号: 50522-M08H-50)、人类δ样蛋白4(重组人类DLL4 His标签, R&D系统公司(R&D Systems), 目录号: 1506-D4-050)及鼠类δ样蛋白4(重组小鼠DLL4 His标签, R&D系统公司(R&D Systems), 目录号: 1389-D4-050)。在4℃下将含1μg/ml Notch配体蛋白(如所指示)的PBS pH 7.4涂布至ELISA板(Nunc Maxisorp)上过夜。在室温下用在PBS中的酪蛋白阻断剂(Pierce)将板阻断一小时。

[0410] 将15D11.1于PBST缓冲液(PBT缓冲液(PBS+0.05% (v/v) Tween 20)+0.5% (w/v) BSA)中的连续2倍稀释液添加至板, 并且在室温下孵育一小时。随后用PBST洗涤板, 并且用过氧化物酶结合的山羊抗人类Fab特异性IgG(西格玛公司(Sigma))检测结合的抗体。使用TMB底物(3,3',5,5'-四甲基联苯胺), 并且使用标准ELISA板读取器读取450nm下的吸光度。将吸光度相对于15D11.1的浓度绘制于图8A及图8B中。

[0411] 实例12: 15D11.1与人类Jagged-1转染的293T细胞的结合。

[0412] 15D11.1与经人类Jagged-1稳定转染的293T细胞结合, EC₅₀为0.29nM。使用15D11.1与293T亲本细胞的结合作为阴性对照。

[0413] 使用经工程改造而以Tet诱导型方式稳定表达人类Jagged-1的293T细胞, 通过流式细胞术来评定15D11.1与人类Jagged-1的结合。15D11.1与经人类Jagged-1转染的293T细胞结合, EC₅₀为0.29nM。参见图9。

[0414] 简而言之, 在37℃/5% CO₂下, 在1μg/ml脱氧羟四环素存在下, 使约60%细胞铺满的293T细胞生长过夜以诱导人类Jagged-1表达。次日早晨, 用非酶细胞解离溶液(Gibco)移出细胞, 在补充有2% FBS(Hyclone)的PBS(Gibco)中洗涤, 在PBS/2% FBS中稀释至1x10⁵个细胞/100μl, 并且等分至1.5ml 96孔深孔板(Nunc)中以进行免疫染色。在13.2nM至0.026nM的浓度范围内对15D11.1进行1:2连续稀释。将100μl抗体稀释液添加至1x10⁵个细胞, 并且在冰上孵育1小时。用w/PBS/2% FBS将细胞洗涤2次, 并且在与浓度为(0.1μg/ml)的dylight 649结合的小鼠抗人类Fc(纯系1.35.1)下再孵育1小时以便检测15D11.1。再洗涤2次之后, 在BD LSRII流式细胞仪上使用APC通道对细胞进行运作。

[0415] 实例13: 15D11.1与鼠类Jagged-1转染的293T细胞的跨物种反应性。

[0416] 15D11.1与经鼠类Jagged-1稳定转染的293T细胞结合, EC₅₀为0.36nM。

[0417] 使用经工程改造以稳定表达鼠类Jagged-1的293T细胞, 通过流式细胞术来评定

15D11.1与鼠类Jagged-1的跨物种反应性。15D11.1与经鼠类Jagged-1转染的293T细胞结合, EC_{50} 为0.36nM。参见图10。

[0418] 简而言之,用非酶细胞解离溶液(Gibco)移出稳定表达鼠类Jagged-1的293T细胞,在补充有2% FBS(海克隆公司(Hyclone))的PBS(吉博科公司(Gibco))中洗涤,在PBS/2% FBS中稀释至 1×10^5 个细胞/100 μ l,并且等分至1.5ml 96孔深孔板(Nunc)中以进行免疫染色。在13.2nM至0.026nM的浓度范围内对15D11.1进行1:2连续稀释。将100 μ l抗体稀释液添加至 1×10^5 个细胞,并且在冰上孵育1小时。用w/PBS/2% FBS将细胞洗涤2次,并且在与浓度为(0.1 μ g/ml)的dylight 649结合的小鼠抗人类Fc(纯系1.35.1)下再孵育1小时以便检测15D11.1。再洗涤2次之后,在BD LSRII流式细胞仪上使用APC通道对细胞进行运作。

[0419] 实例14:15D11.1与大鼠Jagged-1转染的293T细胞的结合。

[0420] 用大鼠Jagged-1瞬时转染293T细胞,并且通过流式细胞术来评定15D11.1结合。15D11.1与经大鼠Jagged-1转染的细胞结合, EC_{50} 为0.25nM。使用15D11.1与293T亲本细胞的结合作为阴性对照。

[0421] 使用经大鼠Jagged-1瞬时转染的293T细胞,通过流式细胞术来评定15D11.1与大鼠Jagged-1的跨物种反应性。15D11.1与经大鼠Jagged-1转染的293T细胞结合, EC_{50} 为0.25nM。参见图11。

[0422] 简而言之,在37 $^{\circ}$ C/5% CO_2 下用8% (V/V) BacMam/大鼠Jagged1将约60%细胞铺满的293T细胞瞬时转导过夜。次日早晨,用非酶细胞解离溶液(Gibco)移出细胞,在补充有2% FBS(Hyclone)的PBS(Gibco)中洗涤,在PBS/2% FBS中稀释至 1×10^5 个细胞/100 μ l,并且等分至1.5ml 96孔深孔板(Nunc)中以进行免疫染色。在13.2nM至0.026nM的浓度范围内对15D11.1进行1:2连续稀释。将100 μ l抗体稀释液添加至 1×10^5 个细胞,并且在冰上孵育1小时。用w/PBS/2% FBS将细胞洗涤2次,并且在与浓度为(0.1 μ g/ml)的dylight 649结合的小鼠抗人类Fc(纯系1.35.1)下再孵育1小时以便检测15D11.1。再洗涤2次之后,在BD LSRII流式细胞仪上使用APC通道对细胞进行运作。

[0423] 实例15:人类Jagged-1诱导的人类Notch2活化共培养物测定中对抗Jagged-1mAb 15D11.1的剂量滴定

[0424] 在共培养物实验中,抗Jagged-1mAb 15D11.1以剂量依赖性方式拮抗人类Jagged-1诱导的人类Notch活化, IC_{50} 为1.69nM(平均 IC_{50} 为2.31nM \pm 0.56标准偏差,来自n=4个实验)。参见图12。

[0425] 将经工程改造以便以脱氧羟四环素诱导的方式稳定表达人类Jagged-1的293T细胞与经Notch反应性(12xCSL)萤火虫荧光素酶报导基因(pGL4,普洛麦格公司(Promega))稳定转染的SK-MEL-28细胞一起在增加量的抗Jagged-1mAb 15D11.1(66.7nM-0.131nM)下共培养。通过流式细胞术及qPCR来表征SK-MEL-28细胞,并且显示内源性表达高水平的Notch 2受体(数据未显示)。未检测到其他Notch家族成员(Notch 1及Notch 3)的内源性表达。15D11.1能够以剂量依赖性方式抑制Jagged-1诱导的Notch信号转导,根据n=4个实验,平均 IC_{50} 为2.31nM(\pm 0.56标准偏差)。

[0426] 简而言之,在37 $^{\circ}$ C/5% CO_2 下将293T/人类Jagged-1 Tet诱导型细胞与脱氧羟四环素(1 μ g/ml)一起孵育过夜以诱导人类Jagged-1表达。次日,在96孔组织培养皿中,将脱氧羟四环素诱导的293T/人类Jagged-1细胞(2×10^4)与稳定表达12xCSL-萤火虫荧光素酶报

导基因 (pGL4, 普洛麦格公司 (Promega)) 的 SK-MEL-28 细胞 (2×10^4 个) 一起在增加量的抗 Jagged-1mAb 15D11.1 (1:2 稀释, 处于 66.7nM-0.131nM 的范围内) 存在下共培养。在 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 下将细胞共培养过夜, 持续约 18 小时。第二天, 向各孔中添加等体积的 One-Glo (普洛麦格公司 (Promega)), 且在室温下将板随轻缓振荡孵育 10 分钟并且在亮度计上读取。

[0427] 实例 16: 鼠类 Jagged-1 诱导的鼠类 Notch1 活化共培养测定中对抗 Jagged-1mAb 15D11.1 的剂量滴定

[0428] 在共培养物实验中, 抗 Jagged-1mAb 15D11.1 以剂量依赖性方式拮抗鼠类 Jagged-1 诱导的鼠类 Notch 1 活化, IC_{50} 为 7.72nM (平均 IC_{50} 为 $9.0\text{nM} \pm 1.47$ 标准偏差, 来自 $n=3$ 个实验)。

[0429] 将经工程改造以稳定表达鼠类 Jagged-1 的 293T 细胞与经鼠类 Notch1 及 Notch 反应性 (7xCSL) 萤火虫荧光素酶报导基因稳定转染的 293T 细胞一起在增加量的抗 Jagged-1mAb 15D11.1 (667nM-1.3nM) 下共培养。15D11.1 能够以剂量依赖性方式抑制鼠类 Jagged-1 诱导的鼠类 Notch1 信号转导, 根据 $n=3$ 个实验, 平均 IC_{50} 为 7.72nM (± 1.47 标准偏差)。参见图 13。

[0430] 简而言之, 在 96 孔组织培养皿中, 将 293T/鼠类 Jagged-1 细胞 (2×10^4 个) 与稳定表达 Notch 反应性 7xCSL-萤火虫荧光素酶报导基因的 293T/鼠类 Notch1 细胞 (2×10^4 个) 一起在增加量的抗 Jagged-1mAb 15D11.1 (1:2 稀释, 处于 667nM-1.3nM 的范围内) 存在下共培养。在 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 下将细胞共培养过夜, 持续约 18 小时。第二天, 向各孔中添加等体积的 One-Glo (普洛麦格公司 (Promega)), 且在室温下将板随轻缓振荡孵育 10 分钟并且在亮度计上读取。

[0431] 实例 17: 未受刺激及受刺激的支气管球体培养物中的抗 Jagged-1mAb 15D11.1 的剂量滴定

[0432] 在增加浓度的 15D11.1 (66.7nM-0.131nM) 存在下, 使用未受刺激或以 IL-13 (1ng/ml) 刺激 7 天的来源于正常健康或患病 (CF 及 COPD) 支气管上皮细胞的 3D 支气管球体培养物来评定抗 Jagged-1mAb (15D11.1) 处理对气道上皮细胞分化的影响。处理 7 天之后, 15D11.1 以剂量依赖性方式减少经 IL-13 (1ng/ml) 刺激及未受刺激的培养物中的分泌细胞标记物 (SCGB1A1)、杯状细胞标记物 (MUC5AC) 及 Notch 活化标记物 (NRARP) 表达, 并且增加未受刺激的培养物中的纤毛细胞标记物 (DNAI2) 表达。正常健康供体细胞与患病供体细胞 (CF 及 COPD) 的结果类似。表达水平是相对于管家基因 HPRT1 表示。

[0433] 正常人类支气管上皮细胞及慢性阻塞性肺病 (COPD) 支气管上皮细胞是购自龙沙公司 (Lonza)。囊性纤维化 (CF) 支气管上皮细胞及分化培养基 (UNC ALI 培养基) 是获自北卡罗莱纳大学教堂山校区 (UNC)。如先前所描述 (参考 Danahay 等人) 使用 2 代细胞进行 3D 支气管球体培养。简而言之, 在 T75 组织培养烧瓶中的 BEGM 培养基 (龙沙公司 (Lonza)) 中使 P1 人类支气管上皮细胞扩增。细胞铺满后, 对细胞进行胰蛋白酶处理, 再悬浮于 UNC 分化培养基 + 3% 基质胶 (康宁公司 (Corning)) 中, 并且以 6000 个细胞/孔的密度铺板至 96 孔平底板中的 60ul 含有 25% 基质胶的固态 UNC ALI 培养基上。使支气管球体生长 7 天, 每周再进料三次。在第 7 天, 以 \pm IL-13 (1ng/ml) + 15D11.1 将培养物再刺激 7 天。每隔一天更换新鲜培养基 (经过或未经过处理) 且补充新鲜细胞因子并处理。在第 14 天, 遵循 Affymetrix QuantiGene 平台制造商的说明书将类器官溶解并加以处理, 以检查分泌细胞标记物 (SGB1A1; 图 14A、图 14E、

图14I、图15A、图15E及图15I)、杯状细胞标记物(MUC5AC;图14B、图14F、图14J、图15B、图15F及图15J)、纤毛细胞标记物(DNAI2(图14C、图14G、图14K、图15C、图15G及图15K)及FOXJ1)及Notch活化标记物(NRARP;图14D、图14H、图14L、图15D、图15H及图15L)。

[0434] 处理7天之后,抗Jag1 mAb 15D11.1减少来源于正常(图14A至图14D)或患病(CF(图14E至图14H)及COPD(图14I至图14L))支气管上皮细胞的未受刺激的支气管球体培养物中的分泌细胞标记物(SCGB1A1;图14A、图14E及图14I)、杯状细胞标记物(MUC5AC;图14B、图14F及图14J)及Notch活化标记物(NRARP;图14D、图14H及图14L)表达,同时显示以剂量依赖性方式增加纤毛细胞标记物(DNAI2;图14C、图14G及图14K)表达。表达水平是相对于管家基因HPRT1表示。

[0435] 处理7天之后,抗Jag1 mAb 15D11.1减少来源于正常或患病(CF及COPD)支气管上皮细胞的受IL-13(1ng/ml)刺激的支气管球体培养物中的分泌细胞标记物(SCGB1A1;图15A、图15E及图15I)、杯状细胞标记物(MUC5AC;图15B、图15F及图15J)及Notch活化标记物(NRARP;图14D、图14H及图14L)表达。表达水平是相对于管家基因HPRT1表示。

[0436] 使用QuantiGene多重测定(Affymetrix)对3D支气管球体培养物的基因表达进行定量。根据Danahay等人,2015,以2:1比率将30ul含蛋白酶K的Affymetrix溶解溶液添加至各孔的60ul支气管球体中,并且在55℃下孵育30分钟。在55℃下将80ul溶解物样品转移至由Affymetrix提供的含有20ul具有溶解混合物、蛋白酶K、封闭试剂以及特定探针组及珠粒组O/N的杂交溶液的96孔板中。探针组含有以下靶基因:来自Affymetrix Panel M17012501的DNAI2(NM_023036)、FOXA3(NM_0044971)、FOXJ1(NM_001454)、HPRT1(NM_000194)、MUC5AC(NM_017511)、MUC5B(NM_002458)、NOTCH3(NM_000435)、NRARP(NM_001004354)、SCGB1A1(NM_003357)或来自Affymetrix Panel M18013101的DNAI2(NM_023036)、FOXJ1(NM_001454)、HPRT1(NM_000194)、MUC5AC(NM_017511)、MUC5B(NM_002458)、NRARP(NM_001004354)、SCGB1A1(NM_003357)、ANO1(NM_018043)、SLC26A4(NM_000441)。次日,使用制造商的说明书来制备洗涤溶液、预扩增溶液、扩增溶液及标记探针链霉亲和素-藻红素(SAPE)溶液。在各步骤之间,于磁性板洗涤器上将板洗涤三次。在FlexMap 3D仪器(路明克斯公司(Luminex))上读取各孔。为了确保诸孔的水平类似,将数据相对于管家基因HPRT1进行标准化。

[0437] 实例18:在由气管内递送IL-13诱导的小鼠杯状细胞化生模型中预防性给药Jag1抗体可抑制Notch信号转导途径基因NRARP及杯状细胞标记基因Muc5ac的表达。

[0438] 对于气管内(IT)IL-13给予,用3-5%异氟烷将C57B1/6小鼠麻醉来实现,并且使用小心地经由口腔插入气管中的装载凝胶的吸移管钝端给药。使用缝合线围绕门齿将小鼠悬挂在板上,因为需要观察气管。每日给予在50微升盐水中的10微克小鼠IL-13,持续三天。在第4天,收集肺以获得RNA。使用五组小鼠。三组经气管内给予盐水且在第1天用空白(天然)、100mg/kg同种型对照抗体(同种型)或100mg/kg 15D11.1进行一次预处理。两组经气管内给予IL-13且在第1天用100mg/kg同种型对照抗体(同种型)或100mg/kg 15D11.1进行预处理。

[0439] A)以盐水或IL-13经气管内攻击的小鼠的肺中的Notch信号转导途径基因Nrarp在通过15D11.1加以处理时下调B)以IL-13经气管内攻击的小鼠的肺中的杯状细胞标记物基因Muc5ac上调,且在通过15D11.1加以处理时下调。参见图16A及图16B。

[0440] 实例19:在卵白蛋白诱导的哮喘模型中预防性给药Jag1抗体可驱动纤毛气道上皮

细胞表型且抑制杯状细胞化生

[0441] 在卵白蛋白诱导的小鼠哮喘模型中测量小鼠过敏原诱导的肺支气管重塑(杯状细胞化生)。将五组各八只小鼠(总计40只小鼠)用于此研究。通过在第0天及第14天腹膜内(i.p.)注射0.2ml含或不含10 μ g卵白蛋白(OVA)抗原(沃辛顿生化有限公司(Worthington Biochemical Corporation),LS003054,莱克伍德,新泽西州)的2%氢氧化铝(ALUM)凝胶(赛瓦电泳公司(Serva Electrophoretics),12261,海德堡,德国)对成年雌性Balb/c小鼠(超过8周龄)进行致敏及加强免疫。将A组用0.2ml腹膜内注射1ml 0.9%盐水/50ml ALUM凝胶的溶液进行致敏及加强免疫。将B组、C组、D组及E组用0.2ml腹膜内注射溶解于在50ml ALUM凝胶中的1ml0.9%盐水中的2.55mg OVA的溶液进行致敏及加强免疫。将B组、C组、D组及E组吸入雾化OVA以便在肺中激发抗原诱导的肺炎及杯状细胞化生。对于雾化OVA攻击,在第21天、第22天及第23天,将小鼠置于塑料玻璃盒中,并且通过填充有在盐水中的1%卵白蛋白(0.01g/ml)的喷雾器(帕里呼吸设备公司(PARI Respiratory Equipment),LC STAR喷雾器及Proneb Ultra II压缩机,中洛锡安郡,弗吉尼亚州)将雾化OVA喷雾至盒中,持续20分钟。在第26天,用在盐水中的5%卵白蛋白进行20分钟雾化OVA攻击。A组吸入不含OVA的雾化盐水。A组及B组给药同种型对照抗体(100mg/kg,PL-35304),且C组(1mg/kg)、D组(10mg/kg)及E组(100mg/kg)给药人类抗<人类Jag-1>15D11.1 Mab(PL-42541).mg/kg)。所有组均在第0天、第7天、第14天及第20天经尾静脉以5ml/kg的体积进行静脉内给药。在第27天,对小鼠施以安乐死,并且经由气管插管对肺充以10%中性缓冲甲醛。将充过的肺浸于甲醛中至少24小时。处理至石蜡块中之后,将肺切片(5 μ m)并且浮在玻璃载片上。将肺切片用雪夫氏过碘酸(PAS)染色以评定黏蛋白含量。

[0442] 图17A)使用双重免疫荧光染色来观察气道上皮的分泌细胞及纤毛细胞含量。未致敏及OVA致敏/攻击的气道主要具有分泌细胞表型,其中在经15D11.1处理的OVA致敏/攻击的小鼠中观测到更多纤毛细胞表型。图17B)具有被PAS染色的黏蛋白的气道上皮的代表性影像。图17C)通过体视学技术测量的气道上皮中的黏蛋白含量在15D11.1处理下以剂量依赖性方式降低。

[0443] 实例20:在卵白蛋白诱导的哮喘模型中治疗性给药Jag1中和抗体可抑制分泌细胞基因表达

[0444] 在小鼠OVA哮喘模型中,在第22天对五组小鼠进行给药(治疗性给药)。一组未对OVA致敏且给药100mg/kg同种型对照抗体(盐水-同种型)。一组经OVA致敏/攻击且给药100mg/kg同种型对照抗体(同种型)。三组小鼠经OVA致敏/攻击且给药10、30或100mg/kg 15D11.1。

[0445] 图18A) 15D11.1以剂量依赖性方式抑制小鼠肺组织中的分泌细胞标记物基因Scgb1a1的表达,ED₅₀介于10与30mg/kg剂量之间。15D11.1还显著抑制杯状细胞标记物基因图18B) Muc5ac、图18C) Muc5b及图18D) notch信号转导途径基因Nrarp。

[0446] 实例21:Jag1抗体处理在患有黏液性阻塞性肺病的b-ENaC转基因小鼠模型中可减轻气道黏液梗阻

[0447] b-ENaC转基因(Tg)小鼠罹患气道黏液梗阻(Livraghi-Butrico,A.等人,2012, Genetically determined heterogeneity of lung disease in a mouse model of airway mucus obstruction.[遗传性测定的气道粘液阻塞小鼠模型中肺部疾病的异质性]

Physiol Genomics[生理基因组学], 44:470-484)。每周一次向b-ENaC转基因(Tg)小鼠及野生型同窝对照递送100mg/kg 15D11.1或100mg/kg同种型对照抗体持续三周。在第一次抗体给药之后四周收集肺并且嵌埋于石蜡中,切片,且用针对黏液的PAS进行染色。针对气道黏液堵塞评分,按0至3范围内的量表对肺病变的严重程度进行半定量分级:0,正常肺;1,中等/大气道中的上皮衬有可忽略的PAS阳性物质;2,微量PAS阳性物质且不超过1个阻塞中等大小气道;3,中等量的PAS阳性物质及超过1个阻塞中等大小气道。

[0448] 图19A)具有被PAS染色的黏蛋白的气道上皮的代表性影像。图19B)进行15D11.1处理的肺中的黏液堵塞评分降低。

[0449] 实例22:给药Jag1抗体抑制猴呼吸上皮中的黏蛋白含量减少

[0450] 经皮下给药食蟹猕猴4次15D11.1 50mg/kg周剂量。在第一个剂量之后第28天,对猴施以安乐死且对肺进行处理,并且用PAS染色以评定黏蛋白含量。

[0451] 具有被PAS染色的黏蛋白的食蟹猕猴气道上皮的代表性影像。与仅给药媒剂的猴(图20A至图20C)相比,15D11.1减少呼吸上皮中的黏蛋白含量(即,杯状细胞数目)(图20D至图20F)。

[0452] 实例23:15D11.1抗体的药物动力学性质

[0453] 在单次静脉内(IV)或皮下(SC)注射之后,在BALB/c小鼠及食蟹猕猴中评估15D11.1抗体的不同剂量水平的药物动力学概况。收集血清样品且通过酶联免疫吸附测定来测定抗体浓度。

[0454] 单次经静脉内或皮下给予不同剂量的抗体至图21A)小鼠及图21B)食蟹猕猴之后的15D11.1抗体清除率。食蟹猕猴中的清除率概况展现在低于10mg/kg的剂量下的靶介导的分布。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 安进公司
- [0003] <120> 抗JAGGED1抗原结合蛋白
- [0004] <130> A-2156-W0-PCT
- [0005] <140> PCT/US 18/XXXXXX
- [0006] <141> 2018-05-30
- [0007] <150> 62/512,805
- [0008] <151> 2017-05-31
- [0009] <160> 358
- [0010] <170> PatentIn 3.5版
- [0011] <210> 1
- [0012] <211> 321
- [0013] <212> DNA
- [0014] <213> 人工序列
- [0015] <220>
- [0016] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [0017] <400> 1
- [0018] gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
- [0019] atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc gactggtag cctggtagta gcagaaacca 120
- [0020] gggaaagccc ctaagctcct gatctttgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatcc 180
- [0021] aggttcagcg gcagtgaatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
- [0022] gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcgcccaa 300
- [0023] gggacacgac tggagattca a 321
- [0024] <210> 2
- [0025] <211> 357
- [0026] <212> DNA
- [0027] <213> 人工序列
- [0028] <220>
- [0029] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [0030] <400> 2
- [0031] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
- [0032] tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
- [0033] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa tgaatactat 180
- [0034] gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
- [0035] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagacatgac 300
- [0036] cacagtcact acggttttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt atcctca 357
- [0037] <210> 3
- [0038] <211> 107
- [0039] <212> PRT
- [0040] <213> 人工序列
- [0041] <220>

[0042]	<223> 抗体或其部分。																			
[0043]	<400> 3																			
[0044]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Ala	Ser	Val	Gly				
[0045]	1				5					10					15					
[0046]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Asp	Trp				
[0047]				20					25					30						
[0048]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile				
[0049]				35				40					45							
[0050]	Phe	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly				
[0051]		50					55				60									
[0052]	Ser	Glu	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro				
[0053]	65					70				75					80					
[0054]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Asn	Ser	Phe	Pro	Ile				
[0055]					85				90					95						
[0056]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Gln									
[0057]				100				105												
[0058]	<210> 4																			
[0059]	<211> 119																			
[0060]	<212> PRT																			
[0061]	<213> 人工序列																			
[0062]	<220>																			
[0063]	<223> 抗体或其部分。																			
[0064]	<400> 4																			
[0065]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg				
[0066]	1				5					10					15					
[0067]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr				
[0068]				20					25					30						
[0069]	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val				
[0070]				35				40					45							
[0071]	Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Glu	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val				
[0072]		50					55				60									
[0073]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr				
[0074]	65					70				75					80					
[0075]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
[0076]					85				90					95						
[0077]	Ala	Arg	His	Asp	His	Ser	His	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly				
[0078]				100					105					110						
[0079]	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser													
[0080]				115																
[0081]	<210> 5																			
[0082]	<211> 330																			
[0083]	<212> DNA																			

[0084]	<213> 人工序列
[0085]	<220>
[0086]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[0087]	<400> 5
[0088]	cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
[0089]	tcctgcactg gaaccagcag tgccgttggg ggtcataact ttgtctcctg gtaccaacag 120
[0090]	taccaggea aagccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcaggggtt 180
[0091]	tctactcgtc tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
[0092]	caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcttata caagcagcag cacttgggtg 300
[0093]	ttcgccggag ggaccaggct gaccgtccta 330
[0094]	<210> 6
[0095]	<211> 360
[0096]	<212> DNA
[0097]	<213> 人工序列
[0098]	<220>
[0099]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[0100]	<400> 6
[0101]	caggtcacct tgaaggagtc tggctcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60
[0102]	acctgcaccg tctctgggtt ctactcagc aatgctgaaa tgggtgtgag ctggatccgt 120
[0103]	cagccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacctt tttcgaatga cgaaaaatcc 180
[0104]	tacagcacat ctctgaagag caggtcacc atctccaagg acacctcaa aagccaggtg 240
[0105]	gtcctacca tgaccgacct ggaccctgtg gacacagcca cctattactg tgcacggtcg 300
[0106]	tttaactgga actacgactt tgactactgg ggccaggga ccctggtcac cgtctcctca 360
[0107]	<210> 7
[0108]	<211> 110
[0109]	<212> PRT
[0110]	<213> 人工序列
[0111]	<220>
[0112]	<223> 抗体或其部分。
[0113]	<400> 7
[0114]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[0115]	1 5 10 15
[0116]	Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Ala Val Gly Gly His
[0117]	20 25 30
[0118]	Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
[0119]	35 40 45
[0120]	Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Thr Arg Phe
[0121]	50 55 60
[0122]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
[0123]	65 70 75 80
[0124]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
[0125]	85 90 95

[0126]	Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu	
[0127]	100	105 110
[0128]	<210> 8	
[0129]	<211> 120	
[0130]	<212> PRT	
[0131]	<213> 人工序列	
[0132]	<220>	
[0133]	<223> 抗体或其部分。	
[0134]	<400> 8	
[0135]	Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu	
[0136]	1 5 10 15	
[0137]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala	
[0138]	20 25 30	
[0139]	Glu Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu	
[0140]	35 40 45	
[0141]	Trp Leu Ala His Leu Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser	
[0142]	50 55 60	
[0143]	Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val	
[0144]	65 70 75 80	
[0145]	Val Leu Thr Met Thr Asp Leu Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr	
[0146]	85 90 95	
[0147]	Cys Ala Arg Ser Phe Asn Trp Asn Tyr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln	
[0148]	100 105 110	
[0149]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[0150]	115 120	
[0151]	<210> 9	
[0152]	<211> 318	
[0153]	<212> DNA	
[0154]	<213> 人工序列	
[0155]	<220>	
[0156]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[0157]	<400> 9	
[0158]	gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60	
[0159]	ctctcctgca gggccagtc gagtgtagg agcaacttag cctggtacca gcagaaagct 120	
[0160]	ggccaggctc ccaggctcct catcgatggt gcatccacca gggccactgg cataacagcc 180	
[0161]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240	
[0162]	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctacttt cggccctggg 300	
[0163]	accaaagtgg atatcaaa 318	
[0164]	<210> 10	
[0165]	<211> 354	
[0166]	<212> DNA	
[0167]	<213> 人工序列	

[0168]	<220>	
[0169]	<223>	编码抗体或其部分的多核苷酸。
[0170]	<400>	10
[0171]	cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc	60
[0172]	acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtagtt actactgggg ctggatccgc	120
[0173]	cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatggtgg gaacacctac	180
[0174]	tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccatag acacgtccaa gaaccagttc	240
[0175]	tcctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgggagaa	300
[0176]	ctgcggaggg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttca	354
[0177]	<210>	11
[0178]	<211>	106
[0179]	<212>	PRT
[0180]	<213>	人工序列
[0181]	<220>	
[0182]	<223>	抗体或其部分。
[0183]	<400>	11
[0184]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[0185]	1 5 10 15	
[0186]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn	
[0187]	20 25 30	
[0188]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[0189]	35 40 45	
[0190]	Asp Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Thr Ala Arg Phe Ser Gly	
[0191]	50 55 60	
[0192]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[0193]	65 70 75 80	
[0194]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Thr	
[0195]	85 90 95	
[0196]	Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys	
[0197]	100 105	
[0198]	<210>	12
[0199]	<211>	118
[0200]	<212>	PRT
[0201]	<213>	人工序列
[0202]	<220>	
[0203]	<223>	抗体或其部分。
[0204]	<400>	12
[0205]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
[0206]	1 5 10 15	
[0207]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly	
[0208]	20 25 30	
[0209]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	

[0210]	35	40	45
[0211]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser		
[0212]	50	55	60
[0213]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe		
[0214]	65	70	75
[0215]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
[0216]	85	90	95
[0217]	Cys Ala Gly Glu Leu Arg Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr		
[0218]	100	105	110
[0219]	Met Val Thr Val Ser Ser		
[0220]	115		
[0221]	<210> 13		
[0222]	<211> 333		
[0223]	<212> DNA		
[0224]	<213> 人工序列		
[0225]	<220>		
[0226]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。		
[0227]	<400> 13		
[0228]	aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtaaccatc	60	
[0229]	tctgcacccc gcagcagtga cagcattgcc agcaactatg tgcagtggta ccagcagcgc	120	
[0230]	ccgggcagtt cccccaccac tgtgatcttt gaggataacc aaagaccctc tggggtccct	180	
[0231]	gatcggttct ctggctccat cgacagctcc tccaactctg cctccctcac catctctgga	240	
[0232]	ctgaagcctg aggacgaggc tgactactac tgtcagtctt atgatagcag caatcatgtg	300	
[0233]	gtattcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta	333	
[0234]	<210> 14		
[0235]	<211> 363		
[0236]	<212> DNA		
[0237]	<213> 人工序列		
[0238]	<220>		
[0239]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。		
[0240]	<400> 14		
[0241]	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60	
[0242]	tctgtgcag cgtctggatt caccttcagt tactatggca tgcactgggt ccgccaggct	120	
[0243]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat	180	
[0244]	gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat	240	
[0245]	ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcat	300	
[0246]	gactacgggtg tctgtacta ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc	360	
[0247]	tca	363	
[0248]	<210> 15		
[0249]	<211> 111		
[0250]	<212> PRT		
[0251]	<213> 人工序列		

[0252]	<220>
[0253]	<223> 抗体或其部分。
[0254]	<400> 15
[0255]	Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
[0256]	1 5 10 15
[0257]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Asp Ser Ile Ala Ser Asn
[0258]	20 25 30
[0259]	Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
[0260]	35 40 45
[0261]	Ile Phe Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
[0262]	50 55 60
[0263]	Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
[0264]	65 70 75 80
[0265]	Leu Lys Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
[0266]	85 90 95
[0267]	Ser Asn His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[0268]	100 105 110
[0269]	<210> 16
[0270]	<211> 121
[0271]	<212> PRT
[0272]	<213> 人工序列
[0273]	<220>
[0274]	<223> 抗体或其部分。
[0275]	<400> 16
[0276]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[0277]	1 5 10 15
[0278]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
[0279]	20 25 30
[0280]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0281]	35 40 45
[0282]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0283]	50 55 60
[0284]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0285]	65 70 75 80
[0286]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0287]	85 90 95
[0288]	Ala Arg Asp His Asp Tyr Gly Val Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
[0289]	100 105 110
[0290]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0291]	115 120
[0292]	<210> 17
[0293]	<211> 318

[0294]	<212> DNA	
[0295]	<213> 人工序列	
[0296]	<220>	
[0297]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[0298]	<400> 17	
[0299]	tcctttgaac tgacacagcc accctcgggtg tcagtgtccc caggacagac ggccaggatc	60
[0300]	acctgctctg gagatgcatt gccaaagcaa tatgcttatt ggtaccggca gaagccaggc	120
[0301]	cagggccctg tactggtaat atataaagac agtgagaggc cctcagggat ccatgagcga	180
[0302]	ttctctggct ccacctcagg gacaacagtc acgttgacca tcagtggagt ccaggcagaa	240
[0303]	gacgaggctg actattactg tcaatcaaca gacagaagag gtactgtgtt cggcggaggg	300
[0304]	accaagttga ccgtccta	318
[0305]	<210> 18	
[0306]	<211> 369	
[0307]	<212> DNA	
[0308]	<213> 人工序列	
[0309]	<220>	
[0310]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[0311]	<400> 18	
[0312]	cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctgggtgaaac ccacacagac cctcacgctg	60
[0313]	acctgcacct tctctgggtt ctactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt	120
[0314]	cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgc	180
[0315]	tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccagggtg	240
[0316]	gtccttaciaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga	300
[0317]	catggctacg ataggatgcg tgatgctttt gatatctggg gccaaaggac aatggtcacc	360
[0318]	gtctcttca	369
[0319]	<210> 19	
[0320]	<211> 106	
[0321]	<212> PRT	
[0322]	<213> 人工序列	
[0323]	<220>	
[0324]	<223> 抗体或其部分。	
[0325]	<400> 19	
[0326]	Ser Phe Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln	
[0327]	1 5 10 15	
[0328]	Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Gln Tyr Ala	
[0329]	20 25 30	
[0330]	Tyr Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr	
[0331]	35 40 45	
[0332]	Lys Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Ile His Glu Arg Phe Ser Gly Ser	
[0333]	50 55 60	
[0334]	Thr Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu	
[0335]	65 70 75 80	

[0336]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Asp Arg Arg Gly Thr Val	
[0337]	85	90 95
[0338]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[0339]	100	105
[0340]	<210> 20	
[0341]	<211> 123	
[0342]	<212> PRT	
[0343]	<213> 人工序列	
[0344]	<220>	
[0345]	<223> 抗体或其部分。	
[0346]	<400> 20	
[0347]	Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln	
[0348]	1 5 10 15	
[0349]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser	
[0350]	20 25 30	
[0351]	Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu	
[0352]	35 40 45	
[0353]	Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser	
[0354]	50 55 60	
[0355]	Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val	
[0356]	65 70 75 80	
[0357]	Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr	
[0358]	85 90 95	
[0359]	Cys Ala His Arg His Gly Tyr Asp Arg Met Arg Asp Ala Phe Asp Ile	
[0360]	100 105 110	
[0361]	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	
[0362]	115 120	
[0363]	<210> 21	
[0364]	<211> 321	
[0365]	<212> DNA	
[0366]	<213> 人工序列	
[0367]	<220>	
[0368]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[0369]	<400> 21	
[0370]	gaaattgtgt tgacgcagtc tccagacacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60	
[0371]	ctctcctgca gggccagtca gatttttagc agcagttact tagcctggta ccagcagaaa 120	
[0372]	cctggccagg ctcccaggct cctcatctct ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180	
[0373]	gacaggttca gtggcagtgg gtctgggtca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240	
[0374]	cctgaggatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcatgcag ttttggccag 300	
[0375]	gggaccaagc tggagatcaa a 321	
[0376]	<210> 22	
[0377]	<211> 381	

[0378]	<212> DNA	
[0379]	<213> 人工序列	
[0380]	<220>	
[0381]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[0382]	<400> 22	
[0383]	caggtgcagt tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
[0384]	tcttgcaagg catctggata caccttcacc agctacttta tacactgggt ggcacaggcc	120
[0385]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac	180
[0386]	gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag tacagtctac	240
[0387]	atggagctta gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag	300
[0388]	gagggagcag tggctggtac agactactac ttctacggtg tggacgtctg gggccaaggg	360
[0389]	accacgtca ccgtctcctc a	381
[0390]	<210> 23	
[0391]	<211> 107	
[0392]	<212> PRT	
[0393]	<213> 人工序列	
[0394]	<220>	
[0395]	<223> 抗体或其部分。	
[0396]	<400> 23	
[0397]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[0398]	1 5 10 15	
[0399]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ile Phe Ser Ser Ser	
[0400]	20 25 30	
[0401]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
[0402]	35 40 45	
[0403]	Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
[0404]	50 55 60	
[0405]	Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu	
[0406]	65 70 75 80	
[0407]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Cys	
[0408]	85 90 95	
[0409]	Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[0410]	100 105	
[0411]	<210> 24	
[0412]	<211> 127	
[0413]	<212> PRT	
[0414]	<213> 人工序列	
[0415]	<220>	
[0416]	<223> 抗体或其部分。	
[0417]	<400> 24	
[0418]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[0419]	1 5 10 15	

[0420]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[0421]	20	25 30
[0422]	Phe Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[0423]	35	40 45
[0424]	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe	
[0425]	50	55 60
[0426]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[0427]	65	70 75 80
[0428]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0429]	85	90 95
[0430]	Ala Arg Asp Gln Glu Gly Ala Val Ala Gly Thr Asp Tyr Tyr Phe Tyr	
[0431]	100	105 110
[0432]	Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
[0433]	115	120 125
[0434]	<210> 25	
[0435]	<211> 336	
[0436]	<212> DNA	
[0437]	<213> 人工序列	
[0438]	<220>	
[0439]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[0440]	<400> 25	
[0441]	gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc	60
[0442]	atctcctgca ggtctagtca gaggctccta catagtcatg gatacagcta tttgaattgg	120
[0443]	tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatcc atttgggttc taatcgggcc	180
[0444]	tccggggctcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagaatttac actgagaatc	240
[0445]	agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagttct gctaactccg	300
[0446]	atcacctcg gccaaaggac acgactggag attaaa	336
[0447]	<210> 26	
[0448]	<211> 360	
[0449]	<212> DNA	
[0450]	<213> 人工序列	
[0451]	<220>	
[0452]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[0453]	<400> 26	
[0454]	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
[0455]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
[0456]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaaataa taaatactat	180
[0457]	gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagac cacgctgtat	240
[0458]	ctgcaaataa acagcctgag acctgaggac acggctgtgt tttactgtgc gagagatgcc	300
[0459]	agtgggagct ccctctacct tgactactgg ggccaggga ccctgggtcac cgtctctca	360
[0460]	<210> 27	
[0461]	<211> 112	

[0462]	<212>	PRT
[0463]	<213>	人工序列
[0464]	<220>	
[0465]	<223>	抗体或其部分。
[0466]	<400>	27
[0467]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
[0468]	1 5 10 15	
[0469]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser	
[0470]	20 25 30	
[0471]	His Gly Tyr Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
[0472]	35 40 45	
[0473]	Pro Gln Leu Leu Ile His Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro	
[0474]	50 55 60	
[0475]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Arg Ile	
[0476]	65 70 75 80	
[0477]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Val	
[0478]	85 90 95	
[0479]	Leu Leu Thr Pro Ile Thr Leu Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys	
[0480]	100 105 110	
[0481]	<210>	28
[0482]	<211>	120
[0483]	<212>	PRT
[0484]	<213>	人工序列
[0485]	<220>	
[0486]	<223>	抗体或其部分。
[0487]	<400>	28
[0488]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[0489]	1 5 10 15	
[0490]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[0491]	20 25 30	
[0492]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[0493]	35 40 45	
[0494]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[0495]	50 55 60	
[0496]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Leu Tyr	
[0497]	65 70 75 80	
[0498]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys	
[0499]	85 90 95	
[0500]	Ala Arg Asp Ala Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln	
[0501]	100 105 110	
[0502]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[0503]	115 120	

[0504]	<210> 29
[0505]	<211> 336
[0506]	<212> DNA
[0507]	<213> 人工序列
[0508]	<220>
[0509]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[0510]	<400> 29
[0511]	gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
[0512]	atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacaacta tttgaattgg 120
[0513]	tacctgcaga agccagggca gtctccacac ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
[0514]	tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagaatttac actgaaaatc 240
[0515]	agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagttct acaaactccg 300
[0516]	atcacctcg gccaaaggac acgactggag attaaa 336
[0517]	<210> 30
[0518]	<211> 360
[0519]	<212> DNA
[0520]	<213> 人工序列
[0521]	<220>
[0522]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[0523]	<400> 30
[0524]	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[0525]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
[0526]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa aaaatactat 180
[0527]	gcagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[0528]	ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgcc 300
[0529]	agtgggagct ccctctactc tgactactgg ggccaggga tccctggtcac cgtctctctca 360
[0530]	<210> 31
[0531]	<211> 112
[0532]	<212> PRT
[0533]	<213> 人工序列
[0534]	<220>
[0535]	<223> 抗体或其部分。
[0536]	<400> 31
[0537]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[0538]	1 5 10 15
[0539]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
[0540]	20 25 30
[0541]	His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[0542]	35 40 45
[0543]	Pro His Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
[0544]	50 55 60
[0545]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Lys Ile

[0546]	65	70	75	80
[0547]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Val			
[0548]		85	90	95
[0549]	Leu Gln Thr Pro Ile Thr Leu Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys			
[0550]		100	105	110
[0551]	<210> 32			
[0552]	<211> 120			
[0553]	<212> PRT			
[0554]	<213> 人工序列			
[0555]	<220>			
[0556]	<223> 抗体或其部分。			
[0557]	<400> 32			
[0558]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
[0559]	1	5	10	15
[0560]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr			
[0561]		20	25	30
[0562]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[0563]		35	40	45
[0564]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
[0565]		50	55	60
[0566]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[0567]	65	70	75	80
[0568]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0569]		85	90	95
[0570]	Ala Arg Asp Ala Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln			
[0571]		100	105	110
[0572]	Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser			
[0573]		115	120	
[0574]	<210> 33			
[0575]	<211> 336			
[0576]	<212> DNA			
[0577]	<213> 人工序列			
[0578]	<220>			
[0579]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。			
[0580]	<400> 33			
[0581]	gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60			
[0582]	atctcctgca ggtctagtca gggcctcctg catagtcatg gataccacta tttgaattgg 120			
[0583]	tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180			
[0584]	tccggggctcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagaatttac actgaaaatc 240			
[0585]	agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagttct acaaactccg 300			
[0586]	atcacccctcg gccaaaggac acgactggag attaaa			336
[0587]	<210> 34			

[0588]	<211> 360
[0589]	<212> DNA
[0590]	<213> 人工序列
[0591]	<220>
[0592]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[0593]	<400> 34
[0594]	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[0595]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
[0596]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacagtt atatcaaaag atggaagtta taaatactat 180
[0597]	gcggactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[0598]	ctgcaaatac acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagggatgcc 300
[0599]	agtgggagct ccctctactt agactactgg ggccagggtta ccctggtcac cgtctctctca 360
[0600]	<210> 35
[0601]	<211> 112
[0602]	<212> PRT
[0603]	<213> 人工序列
[0604]	<220>
[0605]	<223> 抗体或其部分。
[0606]	<400> 35
[0607]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[0608]	1 5 10 15
[0609]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Gly Leu Leu His Ser
[0610]	20 25 30
[0611]	His Gly Tyr His Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[0612]	35 40 45
[0613]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
[0614]	50 55 60
[0615]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Lys Ile
[0616]	65 70 75 80
[0617]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Val
[0618]	85 90 95
[0619]	Leu Gln Thr Pro Ile Thr Leu Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
[0620]	100 105 110
[0621]	<210> 36
[0622]	<211> 120
[0623]	<212> PRT
[0624]	<213> 人工序列
[0625]	<220>
[0626]	<223> 抗体或其部分。
[0627]	<400> 36
[0628]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[0629]	1 5 10 15

[0630]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[0631]	20	25 30
[0632]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[0633]	35	40 45
[0634]	Thr Val Ile Ser Lys Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[0635]	50	55 60
[0636]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[0637]	65	70 75 80
[0638]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0639]	85	90 95
[0640]	Ala Arg Asp Ala Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln	
[0641]	100	105 110
[0642]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[0643]	115	120
[0644]	<210> 37	
[0645]	<211> 330	
[0646]	<212> DNA	
[0647]	<213> 人工序列	
[0648]	<220>	
[0649]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[0650]	<400> 37	
[0651]	cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc	60
[0652]	tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agaaatactg taaactggta ccagcagctc	120
[0653]	ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct	180
[0654]	gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagtctccc tggccatcag tgggctccag	240
[0655]	tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggtgtgta	300
[0656]	ttcggcggag ggaccaagtt gaccgtccta	330
[0657]	<210> 38	
[0658]	<211> 360	
[0659]	<212> DNA	
[0660]	<213> 人工序列	
[0661]	<220>	
[0662]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[0663]	<400> 38	
[0664]	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
[0665]	tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
[0666]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaataccat	180
[0667]	gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagga cacgctgtat	240
[0668]	ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gggggacttt	300
[0669]	gcttacttct actacggtat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca	360
[0670]	<210> 39	
[0671]	<211> 110	

[0672]	<212>	PRT
[0673]	<213>	人工序列
[0674]	<220>	
[0675]	<223>	抗体或其部分。
[0676]	<400>	39
[0677]	Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln	
[0678]	1 5 10 15	
[0679]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Arg Asn	
[0680]	20 25 30	
[0681]	Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu	
[0682]	35 40 45	
[0683]	Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser	
[0684]	50 55 60	
[0685]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Val Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln	
[0686]	65 70 75 80	
[0687]	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu	
[0688]	85 90 95	
[0689]	Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[0690]	100 105 110	
[0691]	<210>	40
[0692]	<211>	120
[0693]	<212>	PRT
[0694]	<213>	人工序列
[0695]	<220>	
[0696]	<223>	抗体或其部分。
[0697]	<400>	40
[0698]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[0699]	1 5 10 15	
[0700]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[0701]	20 25 30	
[0702]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[0703]	35 40 45	
[0704]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr His Ala Asp Ser Val	
[0705]	50 55 60	
[0706]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asp Thr Leu Tyr	
[0707]	65 70 75 80	
[0708]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0709]	85 90 95	
[0710]	Ala Gly Asp Phe Ala Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln	
[0711]	100 105 110	
[0712]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
[0713]	115 120	

[0714]	<210> 41	
[0715]	<211> 318	
[0716]	<212> DNA	
[0717]	<213> 人工序列	
[0718]	<220>	
[0719]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[0720]	<400> 41	
[0721]	tcctatgagc tgaccagacc accctcggtg tcagtgtccc caggacagac ggccaggatc	60
[0722]	acctgctctg gagatgcttt gccaaaggcaa tatacttatt ggtaccagca gaaaccaggc	120
[0723]	caggccccctg ttctgggtgat atttaaagac actgcgaggc cctcagggat ccctgagcga	180
[0724]	ttctctggct ccagctcagg gacaacagtc acgttgacca tcagtggagt ccaggcagaa	240
[0725]	gacgaggetg actattactg tcaatcaaca gacagaagtg gtactgtgtt cggcggaggg	300
[0726]	accaagctga ccgtccta	318
[0727]	<210> 42	
[0728]	<211> 369	
[0729]	<212> DNA	
[0730]	<213> 人工序列	
[0731]	<220>	
[0732]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[0733]	<400> 42	
[0734]	cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg	60
[0735]	acctgcacct tctctgggtt ctactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt	120
[0736]	cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattht attggaatga tgataagcgc	180
[0737]	tacagcccat ctctgaagag caggetcacc ataccaagg acacctcaa aaaccagggtg	240
[0738]	gtccttacia tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga	300
[0739]	catggctacg ataggatgcg tgatgctttt gatatctggg gccaaaggac aatggtcacc	360
[0740]	gtctcttca	369
[0741]	<210> 43	
[0742]	<211> 106	
[0743]	<212> PRT	
[0744]	<213> 人工序列	
[0745]	<220>	
[0746]	<223> 抗体或其部分。	
[0747]	<400> 43	
[0748]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln	
[0749]	1 5 10 15	
[0750]	Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Arg Gln Tyr Thr	
[0751]	20 25 30	
[0752]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Phe	
[0753]	35 40 45	
[0754]	Lys Asp Thr Ala Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser	
[0755]	50 55 60	

[0756]	Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu	
[0757]	65	70 75 80
[0758]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Asp Arg Ser Gly Thr Val	
[0759]	85	90 95
[0760]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[0761]	100	105
[0762]	<210> 44	
[0763]	<211> 123	
[0764]	<212> PRT	
[0765]	<213> 人工序列	
[0766]	<220>	
[0767]	<223> 抗体或其部分。	
[0768]	<400> 44	
[0769]	Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln	
[0770]	1	5 10 15
[0771]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser	
[0772]	20	25 30
[0773]	Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu	
[0774]	35	40 45
[0775]	Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser	
[0776]	50	55 60
[0777]	Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val	
[0778]	65	70 75 80
[0779]	Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr	
[0780]	85	90 95
[0781]	Cys Ala His Arg His Gly Tyr Asp Arg Met Arg Asp Ala Phe Asp Ile	
[0782]	100	105 110
[0783]	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	
[0784]	115	120
[0785]	<210> 45	
[0786]	<211> 336	
[0787]	<212> DNA	
[0788]	<213> 人工序列	
[0789]	<220>	
[0790]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[0791]	<400> 45	
[0792]	gaaattgtga tgaccagac tccattctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60	
[0793]	atctcctgca agtctagtca ggcctcctg catagtagtg gaaagaccta tttgtattgg 120	
[0794]	tacctgcaga agccaggcca gcctccacag ctctgatct atgaagtctt caaccggttc 180	
[0795]	tctggagtgc cagatagggt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac actgaaaatc 240	
[0796]	agccgggtgg aggtgagga tggtgggtt tatttctgca tgcaaagtat acagcttccg 300	
[0797]	tggaagtctg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336	

[0798]	<210> 46	
[0799]	<211> 363	
[0800]	<212> DNA	
[0801]	<213> 人工序列	
[0802]	<220>	
[0803]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[0804]	<400> 46	
[0805]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcccagac cctgtccctc	60
[0806]	acctgcactg tctctggtgg ctccatcaac agtggtggtt actactggag ctggatccgc	120
[0807]	cagcaccacag ggaaggcct ggagtggatt gggtacatct cttacagtgg gagcacctac	180
[0808]	tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
[0809]	tccttgaggc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag	300
[0810]	agccctacgg tgactacggc ttttgatata tggggccaag ggacaaaggt caccgtctct	360
[0811]	tca	363
[0812]	<210> 47	
[0813]	<211> 112	
[0814]	<212> PRT	
[0815]	<213> 人工序列	
[0816]	<220>	
[0817]	<223> 抗体或其部分。	
[0818]	<400> 47	
[0819]	Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Phe Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly	
[0820]	1 5 10 15	
[0821]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser	
[0822]	20 25 30	
[0823]	Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro	
[0824]	35 40 45	
[0825]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
[0826]	50 55 60	
[0827]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
[0828]	65 70 75 80	
[0829]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Ser	
[0830]	85 90 95	
[0831]	Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[0832]	100 105 110	
[0833]	<210> 48	
[0834]	<211> 121	
[0835]	<212> PRT	
[0836]	<213> 人工序列	
[0837]	<220>	
[0838]	<223> 抗体或其部分。	
[0839]	<400> 48	

[0840]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
[0841]	1 5 10 15	
[0842]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly	
[0843]	20 25 30	
[0844]	Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
[0845]	35 40 45	
[0846]	Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
[0847]	50 55 60	
[0848]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	
[0849]	65 70 75 80	
[0850]	Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
[0851]	85 90 95	
[0852]	Cys Ala Arg Glu Ser Pro Thr Val Thr Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly	
[0853]	100 105 110	
[0854]	Gln Gly Thr Lys Val Thr Val Ser Ser	
[0855]	115 120	
[0856]	<210> 49	
[0857]	<211> 321	
[0858]	<212> DNA	
[0859]	<213> 人工序列	
[0860]	<220>	
[0861]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[0862]	<400> 49	
[0863]	gacatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtgtgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
[0864]	atcacttgcc gggtagtca ggacattaac agttatttaa attggtgtcg gcagaaacca	120
[0865]	gggaaagttc ctcatctcct gatctatagt gcatccaatt tgcaatctgg agtcccatct	180
[0866]	cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ctttcagcgg cctgcagact	240
[0867]	gaatatgttg cacgttatta cggtaacgg acttacaatg cccttcgcac gttcggccta	300
[0868]	gggaccaggg cggaatcaa a	321
[0869]	<210> 50	
[0870]	<211> 378	
[0871]	<212> DNA	
[0872]	<213> 人工序列	
[0873]	<220>	
[0874]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[0875]	<400> 50	
[0876]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cctcacagac cctgtccctc	60
[0877]	acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggt acgactggag ctggatccgc	120
[0878]	cagcaccag ggaaggcct ggagtggatt gggaacattt attacagtgg gaggacctac	180
[0879]	tacaaccgt ccctcaagag tcgaattacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
[0880]	tccctgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat	300
[0881]	cgcccttatg gaggtaatc cggtactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc	360

[0882]	acggtcaccg tctcccca	378
[0883]	<210> 51	
[0884]	<211> 107	
[0885]	<212> PRT	
[0886]	<213> 人工序列	
[0887]	<220>	
[0888]	<223> 抗体或其部分。	
[0889]	<400> 51	
[0890]	Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Cys Ala Ser Val Gly	
[0891]	1 5 10 15	
[0892]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr	
[0893]	20 25 30	
[0894]	Leu Asn Trp Cys Arg Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Gln Phe Leu Ile	
[0895]	35 40 45	
[0896]	Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[0897]	50 55 60	
[0898]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Phe Ser Gly Leu Gln Thr	
[0899]	65 70 75 80	
[0900]	Glu Tyr Val Ala Arg Tyr Tyr Gly Gln Arg Thr Tyr Asn Ala Leu Pro	
[0901]	85 90 95	
[0902]	Thr Phe Gly Leu Gly Thr Arg Ala Glu Ile Lys	
[0903]	100 105	
[0904]	<210> 52	
[0905]	<211> 126	
[0906]	<212> PRT	
[0907]	<213> 人工序列	
[0908]	<220>	
[0909]	<223> 抗体或其部分。	
[0910]	<400> 52	
[0911]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
[0912]	1 5 10 15	
[0913]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly	
[0914]	20 25 30	
[0915]	Gly Tyr Asp Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
[0916]	35 40 45	
[0917]	Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
[0918]	50 55 60	
[0919]	Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	
[0920]	65 70 75 80	
[0921]	Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
[0922]	85 90 95	
[0923]	Cys Ala Arg Asp Arg Pro Tyr Gly Gly Asn Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly	

[0924]	100	105	110
[0925]	Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Pro		
[0926]	115	120	125
[0927]	<210> 53		
[0928]	<211> 327		
[0929]	<212> DNA		
[0930]	<213> 人工序列		
[0931]	<220>		
[0932]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。		
[0933]	<400> 53		
[0934]	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60	
[0935]	ctctcctgca gggccagtc gactattagc agcagctact tagcctggta ccagcagaga	120	
[0936]	cctggccagg ctcccaggct ctttatgtat ggtgcatcca acagggtcat tggcatccca	180	
[0937]	gtcaggttca gtggcgggtg gtgtgggaca gacttcactt tcaccatcag cagactggat	240	
[0938]	cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta actcacccat gtgcagtttt	300	
[0939]	ggccagggga ccaaggtgga gatcaaa	327	
[0940]	<210> 54		
[0941]	<211> 378		
[0942]	<212> DNA		
[0943]	<213> 人工序列		
[0944]	<220>		
[0945]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。		
[0946]	<400> 54		
[0947]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cctcacagac cctgtccctc	60	
[0948]	acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt acgactggag ctggatccgc	120	
[0949]	cagcacccag ggaaggcct ggagtggatt gggaacattt attacagtgg gaggacctac	180	
[0950]	tacaacccgt ccctcaagag tcgaattacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240	
[0951]	tccctgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat	300	
[0952]	cgcccttatg gagtaattc cggctactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc	360	
[0953]	acggtcaccg tctcccca	378	
[0954]	<210> 55		
[0955]	<211> 109		
[0956]	<212> PRT		
[0957]	<213> 人工序列		
[0958]	<220>		
[0959]	<223> 抗体或其部分。		
[0960]	<400> 55		
[0961]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[0962]	1 5 10 15		
[0963]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Ser		
[0964]	20 25 30		
[0965]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu		

[0966]	35	40	45
[0967]	Met Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Val Ile Gly Ile Pro Val Arg Phe Ser		
[0968]	50	55	60
[0969]	Gly Gly Gly Cys Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Arg Leu Asp		
[0970]	65	70	75
[0971]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Pro		
[0972]	85	90	95
[0973]	Met Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[0974]	100	105	
[0975]	<210> 56		
[0976]	<211> 126		
[0977]	<212> PRT		
[0978]	<213> 人工序列		
[0979]	<220>		
[0980]	<223> 抗体或其部分。		
[0981]	<400> 56		
[0982]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln		
[0983]	1	5	10
[0984]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly		
[0985]	20	25	30
[0986]	Gly Tyr Asp Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
[0987]	35	40	45
[0988]	Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser		
[0989]	50	55	60
[0990]	Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe		
[0991]	65	70	75
[0992]	Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
[0993]	85	90	95
[0994]	Cys Ala Arg Asp Arg Pro Tyr Gly Gly Asn Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly		
[0995]	100	105	110
[0996]	Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Pro		
[0997]	115	120	125
[0998]	<210> 57		
[0999]	<211> 318		
[1000]	<212> DNA		
[1001]	<213> 人工序列		
[1002]	<220>		
[1003]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。		
[1004]	<400> 57		
[1005]	gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga gagagccacc 60		
[1006]	ctctcctgca gggccagtca gagggttagg agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120		
[1007]	ggccaggctc ccaggtcct catcgatggt gcatccacca gggccactgg catcacagcc 180		

[1008]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct	240
[1009]	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctacttt cggccctggg	300
[1010]	accaaagtgg atatcaaa	318
[1011]	<210> 58	
[1012]	<211> 354	
[1013]	<212> DNA	
[1014]	<213> 人工序列	
[1015]	<220>	
[1016]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[1017]	<400> 58	
[1018]	cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc	60
[1019]	acctgcactg tctctgggtg ctccatcagc agtagtagtt actattgggg ctggatccgc	120
[1020]	cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatggtg gaacacctac	180
[1021]	tacaaccctg ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc	240
[1022]	tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgggagaa	300
[1023]	ctgcggaggg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttca	354
[1024]	<210> 59	
[1025]	<211> 106	
[1026]	<212> PRT	
[1027]	<213> 人工序列	
[1028]	<220>	
[1029]	<223> 抗体或其部分。	
[1030]	<400> 59	
[1031]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[1032]	1 5 10 15	
[1033]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn	
[1034]	20 25 30	
[1035]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[1036]	35 40 45	
[1037]	Asp Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Thr Ala Arg Phe Ser Gly	
[1038]	50 55 60	
[1039]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[1040]	65 70 75 80	
[1041]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Thr	
[1042]	85 90 95	
[1043]	Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys	
[1044]	100 105	
[1045]	<210> 60	
[1046]	<211> 118	
[1047]	<212> PRT	
[1048]	<213> 人工序列	
[1049]	<220>	

- [1050] <223> 抗体或其部分。
- [1051] <400> 60
- [1052] Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
- [1053] 1 5 10 15
- [1054] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
- [1055] 20 25 30
- [1056] Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
- [1057] 35 40 45
- [1058] Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
- [1059] 50 55 60
- [1060] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
- [1061] 65 70 75 80
- [1062] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
- [1063] 85 90 95
- [1064] Cys Ala Gly Glu Leu Arg Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
- [1065] 100 105 110
- [1066] Met Val Thr Val Ser Ser
- [1067] 115
- [1068] <210> 61
- [1069] <211> 318
- [1070] <212> DNA
- [1071] <213> 人工序列
- [1072] <220>
- [1073] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [1074] <400> 61
- [1075] gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
- [1076] ctctcctgca gggccagtca gagtgttagg agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
- [1077] ggccaggctc ccaggctcct catcgatggt gcatccacca gggccactgg catcacagcc 180
- [1078] aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
- [1079] gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctacttt cggccctggg 300
- [1080] accaaagtgg atatcaaa 318
- [1081] <210> 62
- [1082] <211> 354
- [1083] <212> DNA
- [1084] <213> 人工序列
- [1085] <220>
- [1086] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [1087] <400> 62
- [1088] cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc 60
- [1089] acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtagtt actactgggg ctggatccgc 120
- [1090] cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatggtgg gaacacctac 180
- [1091] tacaaccgt ccctcaagag tcagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

[1092]	tcctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgggagaa	300
[1093]	ctgcggaggg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttca	354
[1094]	<210> 63	
[1095]	<211> 106	
[1096]	<212> PRT	
[1097]	<213> 人工序列	
[1098]	<220>	
[1099]	<223> 抗体或其部分。	
[1100]	<400> 63	
[1101]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[1102]	1 5 10 15	
[1103]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn	
[1104]	20 25 30	
[1105]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[1106]	35 40 45	
[1107]	Asp Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Thr Ala Arg Phe Ser Gly	
[1108]	50 55 60	
[1109]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[1110]	65 70 75 80	
[1111]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Thr	
[1112]	85 90 95	
[1113]	Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys	
[1114]	100 105	
[1115]	<210> 64	
[1116]	<211> 118	
[1117]	<212> PRT	
[1118]	<213> 人工序列	
[1119]	<220>	
[1120]	<223> 抗体或其部分。	
[1121]	<400> 64	
[1122]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
[1123]	1 5 10 15	
[1124]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly	
[1125]	20 25 30	
[1126]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
[1127]	35 40 45	
[1128]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
[1129]	50 55 60	
[1130]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	
[1131]	65 70 75 80	
[1132]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
[1133]	85 90 95	

[1134]	Cys Ala Gly Glu Leu Arg Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr	
[1135]	100	105 110
[1136]	Met Val Thr Val Ser Ser	
[1137]	115	
[1138]	<210> 65	
[1139]	<211> 321	
[1140]	<212> DNA	
[1141]	<213> 人工序列	
[1142]	<220>	
[1143]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[1144]	<400> 65	
[1145]	gacatccaga tgaccagtc tccgtcctcc ctgtgtgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
[1146]	atctcttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca	120
[1147]	gggaaagccc ctaagcgccg gatttatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
[1148]	aggttcagcg gcagtggatt tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcgt	240
[1149]	gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatattt acccgtgcag ttttgccag	300
[1150]	gggaccaagc tggagatcaa a	321
[1151]	<210> 66	
[1152]	<211> 363	
[1153]	<212> DNA	
[1154]	<213> 人工序列	
[1155]	<220>	
[1156]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[1157]	<400> 66	
[1158]	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagge gtggtccagc ctgggaggte cctgagactc	60
[1159]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctttggca tgcactgggt ccgccaggct	120
[1160]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt ttatcatttg atggaaataa taaatactat	180
[1161]	gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat	240
[1162]	ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg	300
[1163]	gggtataact ggaactacga ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc	360
[1164]	tca	363
[1165]	<210> 67	
[1166]	<211> 107	
[1167]	<212> PRT	
[1168]	<213> 人工序列	
[1169]	<220>	
[1170]	<223> 抗体或其部分。	
[1171]	<400> 67	
[1172]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Cys Ala Ser Val Gly	
[1173]	1 5 10 15	
[1174]	Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp	
[1175]	20 25 30	

[1176]	Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile	
[1177]	35	40
[1178]	Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1179]	50	55
[1180]	Ser Gly Phe Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Arg	
[1181]	65	70
[1182]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ile Tyr Pro Cys	
[1183]	85	90
[1184]	Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[1185]	100	105
[1186]	<210> 68	
[1187]	<211> 121	
[1188]	<212> PRT	
[1189]	<213> 人工序列	
[1190]	<220>	
[1191]	<223> 抗体或其部分。	
[1192]	<400> 68	
[1193]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[1194]	1	5
[1195]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe	
[1196]	20	25
[1197]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1198]	35	40
[1199]	Ala Ile Leu Ser Phe Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[1200]	50	55
[1201]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr	
[1202]	65	70
[1203]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1204]	85	90
[1205]	Ala Arg Glu Gly Gly Tyr Asn Trp Asn Tyr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly	
[1206]	100	105
[1207]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1208]	115	120
[1209]	<210> 69	
[1210]	<211> 324	
[1211]	<212> DNA	
[1212]	<213> 人工序列	
[1213]	<220>	
[1214]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[1215]	<400> 69	
[1216]	tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc	60
[1217]	acatgtcaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga	120

[1218]	caggccccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacatccggc cctcagggat cccagaccga	180
[1219]	ttctctgcct ccaggtcagg aaatacagct gccttgacca tctctggggc tcaggcggaa	240
[1220]	gatgaggtg actattactg taactcccgg gacagcagtg gtgaccatgt gatattcggc	300
[1221]	ggagggacca aggtgaccgt ccta	324
[1222]	<210> 70	
[1223]	<211> 360	
[1224]	<212> DNA	
[1225]	<213> 人工序列	
[1226]	<220>	
[1227]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[1228]	<400> 70	
[1229]	caggtgcaac tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc	60
[1230]	acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtggtg actactggag ctggatccgg	120
[1231]	cagccccccag ggaagggact ggagtggatt ggttatatct attacactgg gagcaccaac	180
[1232]	tacaaccct cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgttcaa gcaccagttc	240
[1233]	tccgtgaatc tgacctctgt gaccgtcgcg gacacggccg tgtattattg tgcgagatcg	300
[1234]	ggtgtagcaa tggctcgctt tgactactgg ggccaggga ccttggtcac cgtctctca	360
[1235]	<210> 71	
[1236]	<211> 108	
[1237]	<212> PRT	
[1238]	<213> 人工序列	
[1239]	<220>	
[1240]	<223> 抗体或其部分。	
[1241]	<400> 71	
[1242]	Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln	
[1243]	1 5 10 15	
[1244]	Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala	
[1245]	20 25 30	
[1246]	Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr	
[1247]	35 40 45	
[1248]	Gly Lys Asn Ile Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser	
[1249]	50 55 60	
[1250]	Arg Ser Gly Asn Thr Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu	
[1251]	65 70 75 80	
[1252]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His	
[1253]	85 90 95	
[1254]	Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu	
[1255]	100 105	
[1256]	<210> 72	
[1257]	<211> 120	
[1258]	<212> PRT	
[1259]	<213> 人工序列	

[1260]	<220>	
[1261]	<223>	抗体或其部分。
[1262]	<400>	72
[1263]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
[1264]	1	5 10 15
[1265]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly	
[1266]	20	25 30
[1267]	Gly Asp Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
[1268]	35	40 45
[1269]	Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser	
[1270]	50	55 60
[1271]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Phe Lys His Gln Phe	
[1272]	65	70 75 80
[1273]	Ser Val Asn Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
[1274]	85	90 95
[1275]	Cys Ala Arg Ser Gly Val Ala Met Ala Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln	
[1276]	100	105 110
[1277]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1278]	115	120
[1279]	<210>	73
[1280]	<211>	330
[1281]	<212>	DNA
[1282]	<213>	人工序列
[1283]	<220>	
[1284]	<223>	编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1285]	<400>	73
[1286]	aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtaaccatc	60
[1287]	tcctgcaccc gcagcagtgg cagcattgtc agcaactatg tgcagtggta ccaacagcgc	120
[1288]	ccgggcagtt cccccacat tgtgatctat gaggataatc aaagaccctc tggggtccct	180
[1289]	gatcggttct ctggctccat cgacagctcc tcgaactctg cctccctcac catctctgga	240
[1290]	ctgaagactg aggacgagc tgactactat tgtcagtctt atgatagcag caatcagtg	300
[1291]	ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta	330
[1292]	<210>	74
[1293]	<211>	363
[1294]	<212>	DNA
[1295]	<213>	人工序列
[1296]	<220>	
[1297]	<223>	编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1298]	<400>	74
[1299]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
[1300]	atctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggct accactggag ctggatccgc	120
[1301]	cagcaccag ggaaggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gaggacctac	180

[1302]	tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
[1303]	tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tatattactg tgcgagagag	300
[1304]	actacgggtg taaaggggta cttcgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc	360
[1305]	tca	363
[1306]	<210> 75	
[1307]	<211> 110	
[1308]	<212> PRT	
[1309]	<213> 人工序列	
[1310]	<220>	
[1311]	<223> 抗体或其部分。	
[1312]	<400> 75	
[1313]	Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys	
[1314]	1 5 10 15	
[1315]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Val Ser Asn	
[1316]	20 25 30	
[1317]	Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Ile Val	
[1318]	35 40 45	
[1319]	Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser	
[1320]	50 55 60	
[1321]	Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly	
[1322]	65 70 75 80	
[1323]	Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser	
[1324]	85 90 95	
[1325]	Ser Asn Gln Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[1326]	100 105 110	
[1327]	<210> 76	
[1328]	<211> 121	
[1329]	<212> PRT	
[1330]	<213> 人工序列	
[1331]	<220>	
[1332]	<223> 抗体或其部分。	
[1333]	<400> 76	
[1334]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
[1335]	1 5 10 15	
[1336]	Thr Leu Ser Leu Ile Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly	
[1337]	20 25 30	
[1338]	Gly Tyr His Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
[1339]	35 40 45	
[1340]	Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
[1341]	50 55 60	
[1342]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	
[1343]	65 70 75 80	

[1344]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
[1345]	85	90 95
[1346]	Cys Ala Arg Glu Thr Thr Val Val Lys Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly	
[1347]	100	105 110
[1348]	Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1349]	115	120
[1350]	<210> 77	
[1351]	<211> 330	
[1352]	<212> DNA	
[1353]	<213> 人工序列	
[1354]	<220>	
[1355]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[1356]	<400> 77	
[1357]	cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc	60
[1358]	tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tattctggta ccagcagctc	120
[1359]	ccaggaacgg cccccaaact cctcatcttt aggaataatc agcgccctc aggggtccct	180
[1360]	gaccgattct ttggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg	240
[1361]	tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggttgggtg	300
[1362]	ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta	330
[1363]	<210> 78	
[1364]	<211> 360	
[1365]	<212> DNA	
[1366]	<213> 人工序列	
[1367]	<220>	
[1368]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[1369]	<400> 78	
[1370]	gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctggggggtc ccttagactc	60
[1371]	tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt tacgcctgga tgggctgggt ccgccaggct	120
[1372]	ccaggaagg ggctggagtg gattggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca	180
[1373]	gactacgtcg caccctgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg	240
[1374]	ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca	300
[1375]	gatggggcac tggccccca cggctactgg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcctca	360
[1376]	<210> 79	
[1377]	<211> 110	
[1378]	<212> PRT	
[1379]	<213> 人工序列	
[1380]	<220>	
[1381]	<223> 抗体或其部分。	
[1382]	<400> 79	
[1383]	Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln	
[1384]	1	5 10 15
[1385]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn	

[1386]	20	25	30
[1387]	Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu		
[1388]	35	40	45
[1389]	Ile Phe Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Phe		
[1390]	50	55	60
[1391]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg		
[1392]	65	70	75
[1393]	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu		
[1394]	85	90	95
[1395]	Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[1396]	100	105	110
[1397]	<210> 80		
[1398]	<211> 120		
[1399]	<212> PRT		
[1400]	<213> 人工序列		
[1401]	<220>		
[1402]	<223> 抗体或其部分。		
[1403]	<400> 80		
[1404]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
[1405]	1	5	10
[1406]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ala		
[1407]	20	25	30
[1408]	Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile		
[1409]	35	40	45
[1410]	Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala		
[1411]	50	55	60
[1412]	Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
[1413]	65	70	75
[1414]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
[1415]	85	90	95
[1416]	Tyr Cys Thr Thr Asp Gly Ala Leu Ala Pro His Gly Tyr Trp Gly Gln		
[1417]	100	105	110
[1418]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1419]	115	120	
[1420]	<210> 81		
[1421]	<211> 318		
[1422]	<212> DNA		
[1423]	<213> 人工序列		
[1424]	<220>		
[1425]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。		
[1426]	<400> 81		
[1427]	gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga tagagccacc 60		

[1428]	ctctcctgca gggccagtca gagtgttaga agcaacttag cctggtacca gcagaaacct	120
[1429]	ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc	180
[1430]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct	240
[1431]	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa tacactgact ggcccacttt cggcggaggg	300
[1432]	accaaggtgg agatcaaa	318
[1433]	<210> 82	
[1434]	<211> 357	
[1435]	<212> DNA	
[1436]	<213> 人工序列	
[1437]	<220>	
[1438]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[1439]	<400> 82	
[1440]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
[1441]	acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggt acttctggag ctggatccgc	120
[1442]	cagcaccagc ggaaggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac	180
[1443]	tacaaccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
[1444]	tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagatgg	300
[1445]	ggagcagcag ccggcttga ctattggggc cagggaacc tggtcaccgt ctctca	357
[1446]	<210> 83	
[1447]	<211> 106	
[1448]	<212> PRT	
[1449]	<213> 人工序列	
[1450]	<220>	
[1451]	<223> 抗体或其部分。	
[1452]	<400> 83	
[1453]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[1454]	1 5 10 15	
[1455]	Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn	
[1456]	20 25 30	
[1457]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[1458]	35 40 45	
[1459]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[1460]	50 55 60	
[1461]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[1462]	65 70 75 80	
[1463]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr Asp Trp Pro Thr	
[1464]	85 90 95	
[1465]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[1466]	100 105	
[1467]	<210> 84	
[1468]	<211> 119	
[1469]	<212> PRT	

[1470]	<213> 人工序列
[1471]	<220>
[1472]	<223> 抗体或其部分。
[1473]	<400> 84
[1474]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[1475]	1 5 10 15
[1476]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
[1477]	20 25 30
[1478]	Gly Tyr Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[1479]	35 40 45
[1480]	Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[1481]	50 55 60
[1482]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[1483]	65 70 75 80
[1484]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[1485]	85 90 95
[1486]	Cys Ala Arg Trp Gly Ala Ala Ala Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[1487]	100 105 110
[1488]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1489]	115
[1490]	<210> 85
[1491]	<211> 336
[1492]	<212> DNA
[1493]	<213> 人工序列
[1494]	<220>
[1495]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1496]	<400> 85
[1497]	gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
[1498]	atctcctgca ggtctagtc gagcctccta catagtcatg gatacagcta tttgaattgg 120
[1499]	tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatcc atttgggttc taatcgggcc 180
[1500]	tccggggctcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagaatttac actgagaatc 240
[1501]	agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattattgca tgcaagttct gctaactccg 300
[1502]	atcacccctcg gccaaaggac acgactggag attaaa 336
[1503]	<210> 86
[1504]	<211> 360
[1505]	<212> DNA
[1506]	<213> 人工序列
[1507]	<220>
[1508]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1509]	<400> 86
[1510]	caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[1511]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccagget 120

[1512]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaaataa taaatactat	180
[1513]	gcagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[1514]	ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgcc	300
[1515]	agtgggagct ccctctacct tgactactgg ggccaggga ccttggtcac cgtctcctca	360
[1516]	<210>	87
[1517]	<211>	112
[1518]	<212>	PRT
[1519]	<213>	人工序列
[1520]	<220>	
[1521]	<223>	抗体或其部分。
[1522]	<400>	87
[1523]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
[1524]	1 5 10 15	
[1525]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser	
[1526]	20 25 30	
[1527]	His Gly Tyr Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
[1528]	35 40 45	
[1529]	Pro Gln Leu Leu Ile His Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro	
[1530]	50 55 60	
[1531]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Arg Ile	
[1532]	65 70 75 80	
[1533]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Val	
[1534]	85 90 95	
[1535]	Leu Leu Thr Pro Ile Thr Leu Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys	
[1536]	100 105 110	
[1537]	<210>	88
[1538]	<211>	120
[1539]	<212>	PRT
[1540]	<213>	人工序列
[1541]	<220>	
[1542]	<223>	抗体或其部分。
[1543]	<400>	88
[1544]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[1545]	1 5 10 15	
[1546]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[1547]	20 25 30	
[1548]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1549]	35 40 45	
[1550]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[1551]	50 55 60	
[1552]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[1553]	65 70 75 80	

[1554]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1555]	85 90 95
[1556]	Ala Arg Asp Ala Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
[1557]	100 105 110
[1558]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1559]	115 120
[1560]	<210> 89
[1561]	<211> 33
[1562]	<212> DNA
[1563]	<213> 人工序列
[1564]	<220>
[1565]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1566]	<400> 89
[1567]	cgggcgagtc aggtattag cgactggtta gcc 33
[1568]	<210> 90
[1569]	<211> 21
[1570]	<212> DNA
[1571]	<213> 人工序列
[1572]	<220>
[1573]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1574]	<400> 90
[1575]	gctgcatcca gtttgcaaag t 21
[1576]	<210> 91
[1577]	<211> 27
[1578]	<212> DNA
[1579]	<213> 人工序列
[1580]	<220>
[1581]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1582]	<400> 91
[1583]	caacaggcta acagtttccc gatacc 27
[1584]	<210> 92
[1585]	<211> 11
[1586]	<212> PRT
[1587]	<213> 人工序列
[1588]	<220>
[1589]	<223> 抗体或其部分。
[1590]	<400> 92
[1591]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asp Trp Leu Ala
[1592]	1 5 10
[1593]	<210> 93
[1594]	<211> 7
[1595]	<212> PRT

- [1596] <213> 人工序列
[1597] <220>
[1598] <223> 抗体或其部分。
[1599] <400> 93
[1600] Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[1601] 1 5
[1602] <210> 94
[1603] <211> 9
[1604] <212> PRT
[1605] <213> 人工序列
[1606] <220>
[1607] <223> 抗体或其部分。
[1608] <400> 94
[1609] Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr
[1610] 1 5
[1611] <210> 95
[1612] <211> 42
[1613] <212> DNA
[1614] <213> 人工序列
[1615] <220>
[1616] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1617] <400> 95
[1618] actggaacca gcagtgccgt tggtaggtcat aactttgtct cc 42
[1619] <210> 96
[1620] <211> 21
[1621] <212> DNA
[1622] <213> 人工序列
[1623] <220>
[1624] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1625] <400> 96
[1626] gaggtcagta atcgccctc a 21
[1627] <210> 97
[1628] <211> 30
[1629] <212> DNA
[1630] <213> 人工序列
[1631] <220>
[1632] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1633] <400> 97
[1634] agctcttata caagcagcag cacttgggtg 30
[1635] <210> 98
[1636] <211> 14
[1637] <212> PRT

- [1638] <213> 人工序列
- [1639] <220>
- [1640] <223> 抗体或其部分。
- [1641] <400> 98
- [1642] Thr Gly Thr Ser Ser Ala Val Gly Gly His Asn Phe Val Ser
- [1643] 1 5 10
- [1644] <210> 99
- [1645] <211> 7
- [1646] <212> PRT
- [1647] <213> 人工序列
- [1648] <220>
- [1649] <223> 抗体或其部分。
- [1650] <400> 99
- [1651] Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
- [1652] 1 5
- [1653] <210> 100
- [1654] <211> 10
- [1655] <212> PRT
- [1656] <213> 人工序列
- [1657] <220>
- [1658] <223> 抗体或其部分。
- [1659] <400> 100
- [1660] Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Trp Val
- [1661] 1 5 10
- [1662] <210> 101
- [1663] <211> 33
- [1664] <212> DNA
- [1665] <213> 人工序列
- [1666] <220>
- [1667] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [1668] <400> 101
- [1669] agggccagtc agagtgttag gagcaactta gcc 33
- [1670] <210> 102
- [1671] <211> 21
- [1672] <212> DNA
- [1673] <213> 人工序列
- [1674] <220>
- [1675] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [1676] <400> 102
- [1677] ggtgcatcca ccaggccac t 21
- [1678] <210> 103
- [1679] <211> 24

[1680]	<212> DNA
[1681]	<213> 人工序列
[1682]	<220>
[1683]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1684]	<400> 103
[1685]	cagcagtata ataactggcc tact 24
[1686]	<210> 104
[1687]	<211> 11
[1688]	<212> PRT
[1689]	<213> 人工序列
[1690]	<220>
[1691]	<223> 抗体或其部分。
[1692]	<400> 104
[1693]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn Leu Ala
[1694]	1 5 10
[1695]	<210> 105
[1696]	<211> 7
[1697]	<212> PRT
[1698]	<213> 人工序列
[1699]	<220>
[1700]	<223> 抗体或其部分。
[1701]	<400> 105
[1702]	Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
[1703]	1 5
[1704]	<210> 106
[1705]	<211> 8
[1706]	<212> PRT
[1707]	<213> 人工序列
[1708]	<220>
[1709]	<223> 抗体或其部分。
[1710]	<400> 106
[1711]	Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Thr
[1712]	1 5
[1713]	<210> 107
[1714]	<211> 39
[1715]	<212> DNA
[1716]	<213> 人工序列
[1717]	<220>
[1718]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1719]	<400> 107
[1720]	acccgcagca gtagacagcat tgccagcaac tatgtgcag 39
[1721]	<210> 108

[1722]	<211>	21
[1723]	<212>	DNA
[1724]	<213>	人工序列
[1725]	<220>	
[1726]	<223>	编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1727]	<400>	108
[1728]		gaggataacc aaagaccctc t 21
[1729]	<210>	109
[1730]	<211>	30
[1731]	<212>	DNA
[1732]	<213>	人工序列
[1733]	<220>	
[1734]	<223>	编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1735]	<400>	109
[1736]		cagtcttatg atagcagcaa tcatgtggta 30
[1737]	<210>	110
[1738]	<211>	13
[1739]	<212>	PRT
[1740]	<213>	人工序列
[1741]	<220>	
[1742]	<223>	抗体或其部分。
[1743]	<400>	110
[1744]		Thr Arg Ser Ser Asp Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln
[1745]	1	5 10
[1746]	<210>	111
[1747]	<211>	7
[1748]	<212>	PRT
[1749]	<213>	人工序列
[1750]	<220>	
[1751]	<223>	抗体或其部分。
[1752]	<400>	111
[1753]		Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser
[1754]	1	5
[1755]	<210>	112
[1756]	<211>	10
[1757]	<212>	PRT
[1758]	<213>	人工序列
[1759]	<220>	
[1760]	<223>	抗体或其部分。
[1761]	<400>	112
[1762]		Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Asn His Val Val
[1763]	1	5 10

[1764]	<210>	113
[1765]	<211>	33
[1766]	<212>	DNA
[1767]	<213>	人工序列
[1768]	<220>	
[1769]	<223>	编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1770]	<400>	113
[1771]		tctggagatg cattgccaaa gcaatatgct tat 33
[1772]	<210>	114
[1773]	<211>	21
[1774]	<212>	DNA
[1775]	<213>	人工序列
[1776]	<220>	
[1777]	<223>	编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1778]	<400>	114
[1779]		aaagacagtg agaggccctc a 21
[1780]	<210>	115
[1781]	<211>	27
[1782]	<212>	DNA
[1783]	<213>	人工序列
[1784]	<220>	
[1785]	<223>	编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1786]	<400>	115
[1787]		caatcaacag acagaagagg tactgtg 27
[1788]	<210>	116
[1789]	<211>	11
[1790]	<212>	PRT
[1791]	<213>	人工序列
[1792]	<220>	
[1793]	<223>	抗体或其部分。
[1794]	<400>	116
[1795]		Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Gln Tyr Ala Tyr
[1796]	1	5 10
[1797]	<210>	117
[1798]	<211>	7
[1799]	<212>	PRT
[1800]	<213>	人工序列
[1801]	<220>	
[1802]	<223>	抗体或其部分。
[1803]	<400>	117
[1804]		Lys Asp Ser Glu Arg Pro Ser
[1805]	1	5

[1806]	<210> 118
[1807]	<211> 9
[1808]	<212> PRT
[1809]	<213> 人工序列
[1810]	<220>
[1811]	<223> 抗体或其部分。
[1812]	<400> 118
[1813]	Gln Ser Thr Asp Arg Arg Gly Thr Val
[1814]	1 5
[1815]	<210> 119
[1816]	<211> 36
[1817]	<212> DNA
[1818]	<213> 人工序列
[1819]	<220>
[1820]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1821]	<400> 119
[1822]	agggccagtc agatttttag cagcagttac ttagcc 36
[1823]	<210> 120
[1824]	<211> 21
[1825]	<212> DNA
[1826]	<213> 人工序列
[1827]	<220>
[1828]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1829]	<400> 120
[1830]	ggtgcatcca gcaggccac t 21
[1831]	<210> 121
[1832]	<211> 24
[1833]	<212> DNA
[1834]	<213> 人工序列
[1835]	<220>
[1836]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1837]	<400> 121
[1838]	cagcagtatg gtagctcatg cagt 24
[1839]	<210> 122
[1840]	<211> 12
[1841]	<212> PRT
[1842]	<213> 人工序列
[1843]	<220>
[1844]	<223> 抗体或其部分。
[1845]	<400> 122
[1846]	Arg Ala Ser Gln Ile Phe Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
[1847]	1 5 10

[1848]	<210> 123
[1849]	<211> 7
[1850]	<212> PRT
[1851]	<213> 人工序列
[1852]	<220>
[1853]	<223> 抗体或其部分。
[1854]	<400> 123
[1855]	Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
[1856]	1 5
[1857]	<210> 124
[1858]	<211> 8
[1859]	<212> PRT
[1860]	<213> 人工序列
[1861]	<220>
[1862]	<223> 抗体或其部分。
[1863]	<400> 124
[1864]	Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Cys Ser
[1865]	1 5
[1866]	<210> 125
[1867]	<211> 48
[1868]	<212> DNA
[1869]	<213> 人工序列
[1870]	<220>
[1871]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1872]	<400> 125
[1873]	aggtctagtc agagcctcct acatagtcac ggatacagct atttgaat 48
[1874]	<210> 126
[1875]	<211> 21
[1876]	<212> DNA
[1877]	<213> 人工序列
[1878]	<220>
[1879]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1880]	<400> 126
[1881]	ttgggttcta atcgggcctc c 21
[1882]	<210> 127
[1883]	<211> 27
[1884]	<212> DNA
[1885]	<213> 人工序列
[1886]	<220>
[1887]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1888]	<400> 127
[1889]	atgcaagttc tgctaactcc gatcacc 27

[1890]	<210>	128
[1891]	<211>	16
[1892]	<212>	PRT
[1893]	<213>	人工序列
[1894]	<220>	
[1895]	<223>	抗体或其部分。
[1896]	<400>	128
[1897]	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Ser Tyr Leu Asn	
[1898]	1	5 10 15
[1899]	<210>	129
[1900]	<211>	7
[1901]	<212>	PRT
[1902]	<213>	人工序列
[1903]	<220>	
[1904]	<223>	抗体或其部分。
[1905]	<400>	129
[1906]	Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser	
[1907]	1	5
[1908]	<210>	130
[1909]	<211>	9
[1910]	<212>	PRT
[1911]	<213>	人工序列
[1912]	<220>	
[1913]	<223>	抗体或其部分。
[1914]	<400>	130
[1915]	Met Gln Val Leu Leu Thr Pro Ile Thr	
[1916]	1	5
[1917]	<210>	131
[1918]	<211>	48
[1919]	<212>	DNA
[1920]	<213>	人工序列
[1921]	<220>	
[1922]	<223>	编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1923]	<400>	131
[1924]	aggtctagtc agagcctcct gcatagtcatt ggatacaact atttgaat 48	
[1925]	<210>	132
[1926]	<211>	21
[1927]	<212>	DNA
[1928]	<213>	人工序列
[1929]	<220>	
[1930]	<223>	编码抗体或其部分的多核苷酸。
[1931]	<400>	132

- [1932] ttgggttcta atcgggcctc c 21
- [1933] <210> 133
- [1934] <211> 27
- [1935] <212> DNA
- [1936] <213> 人工序列
- [1937] <220>
- [1938] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [1939] <400> 133
- [1940] atgcaagttc tacaaactcc gatcacc 27
- [1941] <210> 134
- [1942] <211> 16
- [1943] <212> PRT
- [1944] <213> 人工序列
- [1945] <220>
- [1946] <223> 抗体或其部分。
- [1947] <400> 134
- [1948] Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn
- [1949] 1 5 10 15
- [1950] <210> 135
- [1951] <211> 7
- [1952] <212> PRT
- [1953] <213> 人工序列
- [1954] <220>
- [1955] <223> 抗体或其部分。
- [1956] <400> 135
- [1957] Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
- [1958] 1 5
- [1959] <210> 136
- [1960] <211> 9
- [1961] <212> PRT
- [1962] <213> 人工序列
- [1963] <220>
- [1964] <223> 抗体或其部分。
- [1965] <400> 136
- [1966] Met Gln Val Leu Gln Thr Pro Ile Thr
- [1967] 1 5
- [1968] <210> 137
- [1969] <211> 48
- [1970] <212> DNA
- [1971] <213> 人工序列
- [1972] <220>
- [1973] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。

- [1974] <400> 137
- [1975] aggtctagtc agggcctcct gcatagtcac ggataccact atttgaat 48
- [1976] <210> 138
- [1977] <211> 21
- [1978] <212> DNA
- [1979] <213> 人工序列
- [1980] <220>
- [1981] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [1982] <400> 138
- [1983] ttgggttcta atcgggcctc c 21
- [1984] <210> 139
- [1985] <211> 27
- [1986] <212> DNA
- [1987] <213> 人工序列
- [1988] <220>
- [1989] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [1990] <400> 139
- [1991] atgcaagttc tacaaactcc gatcacc 27
- [1992] <210> 140
- [1993] <211> 16
- [1994] <212> PRT
- [1995] <213> 人工序列
- [1996] <220>
- [1997] <223> 抗体或其部分。
- [1998] <400> 140
- [1999] Arg Ser Ser Gln Gly Leu Leu His Ser His Gly Tyr His Tyr Leu Asn
- [2000] 1 5 10 15
- [2001] <210> 141
- [2002] <211> 7
- [2003] <212> PRT
- [2004] <213> 人工序列
- [2005] <220>
- [2006] <223> 抗体或其部分。
- [2007] <400> 141
- [2008] Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
- [2009] 1 5
- [2010] <210> 142
- [2011] <211> 9
- [2012] <212> PRT
- [2013] <213> 人工序列
- [2014] <220>
- [2015] <223> 抗体或其部分。

- [2016] <400> 142
[2017] Met Gln Val Leu Gln Thr Pro Ile Thr
[2018] 1 5
[2019] <210> 143
[2020] <211> 39
[2021] <212> DNA
[2022] <213> 人工序列
[2023] <220>
[2024] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2025] <400> 143
[2026] tctggaagca gctccaacat cggaagaaat actgtaaac 39
[2027] <210> 144
[2028] <211> 21
[2029] <212> DNA
[2030] <213> 人工序列
[2031] <220>
[2032] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2033] <400> 144
[2034] agtaataatc agcggccctc a 21
[2035] <210> 145
[2036] <211> 33
[2037] <212> DNA
[2038] <213> 人工序列
[2039] <220>
[2040] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2041] <400> 145
[2042] gcagcatggg atgacagcct gaatggtgtg gta 33
[2043] <210> 146
[2044] <211> 13
[2045] <212> PRT
[2046] <213> 人工序列
[2047] <220>
[2048] <223> 抗体或其部分。
[2049] <400> 146
[2050] Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Arg Asn Thr Val Asn
[2051] 1 5 10
[2052] <210> 147
[2053] <211> 7
[2054] <212> PRT
[2055] <213> 人工序列
[2056] <220>
[2057] <223> 抗体或其部分。

- [2058] <400> 147
[2059] Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
[2060] 1 5
[2061] <210> 148
[2062] <211> 11
[2063] <212> PRT
[2064] <213> 人工序列
[2065] <220>
[2066] <223> 抗体或其部分。
[2067] <400> 148
[2068] Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val
[2069] 1 5 10
[2070] <210> 149
[2071] <211> 33
[2072] <212> DNA
[2073] <213> 人工序列
[2074] <220>
[2075] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2076] <400> 149
[2077] tctggagatg ctttgccaag gcaatatact tat 33
[2078] <210> 150
[2079] <211> 21
[2080] <212> DNA
[2081] <213> 人工序列
[2082] <220>
[2083] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2084] <400> 150
[2085] aaagacactg cgaggccctc a 21
[2086] <210> 151
[2087] <211> 27
[2088] <212> DNA
[2089] <213> 人工序列
[2090] <220>
[2091] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2092] <400> 151
[2093] caatcaacag acagaagtgg tactgtg 27
[2094] <210> 152
[2095] <211> 11
[2096] <212> PRT
[2097] <213> 人工序列
[2098] <220>
[2099] <223> 抗体或其部分。

[2100]	<400> 152
[2101]	Ser Gly Asp Ala Leu Pro Arg Gln Tyr Thr Tyr
[2102]	1 5 10
[2103]	<210> 153
[2104]	<211> 7
[2105]	<212> PRT
[2106]	<213> 人工序列
[2107]	<220>
[2108]	<223> 抗体或其部分。
[2109]	<400> 153
[2110]	Lys Asp Thr Ala Arg Pro Ser
[2111]	1 5
[2112]	<210> 154
[2113]	<211> 9
[2114]	<212> PRT
[2115]	<213> 人工序列
[2116]	<220>
[2117]	<223> 抗体或其部分。
[2118]	<400> 154
[2119]	Gln Ser Thr Asp Arg Ser Gly Thr Val
[2120]	1 5
[2121]	<210> 155
[2122]	<211> 48
[2123]	<212> DNA
[2124]	<213> 人工序列
[2125]	<220>
[2126]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2127]	<400> 155
[2128]	aagtctagtc agagcctcct gcatagtagt ggaaagacct atttgtat 48
[2129]	<210> 156
[2130]	<211> 21
[2131]	<212> DNA
[2132]	<213> 人工序列
[2133]	<220>
[2134]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2135]	<400> 156
[2136]	gaagtttcca accggttctc t 21
[2137]	<210> 157
[2138]	<211> 27
[2139]	<212> DNA
[2140]	<213> 人工序列
[2141]	<220>

- [2142] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2143] <400> 157
- [2144] atgcaaagta tacagcttcc gtggacg 27
- [2145] <210> 158
- [2146] <211> 16
- [2147] <212> PRT
- [2148] <213> 人工序列
- [2149] <220>
- [2150] <223> 抗体或其部分。
- [2151] <400> 158
- [2152] Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
- [2153] 1 5 10 15
- [2154] <210> 159
- [2155] <211> 7
- [2156] <212> PRT
- [2157] <213> 人工序列
- [2158] <220>
- [2159] <223> 抗体或其部分。
- [2160] <400> 159
- [2161] Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
- [2162] 1 5
- [2163] <210> 160
- [2164] <211> 9
- [2165] <212> PRT
- [2166] <213> 人工序列
- [2167] <220>
- [2168] <223> 抗体或其部分。
- [2169] <400> 160
- [2170] Met Gln Ser Ile Gln Leu Pro Trp Thr
- [2171] 1 5
- [2172] <210> 161
- [2173] <211> 33
- [2174] <212> DNA
- [2175] <213> 人工序列
- [2176] <220>
- [2177] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2178] <400> 161
- [2179] cgggtgagtc aggacattaa cagttattta aat 33
- [2180] <210> 162
- [2181] <211> 21
- [2182] <212> DNA
- [2183] <213> 人工序列

- [2184] <220>
[2185] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2186] <400> 162
[2187] agtgcaccca atttgcaatc t 21
[2188] <210> 163
[2189] <211> 27
[2190] <212> DNA
[2191] <213> 人工序列
[2192] <220>
[2193] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2194] <400> 163
[2195] caacggactt acaatgccct tccgacg 27
[2196] <210> 164
[2197] <211> 11
[2198] <212> PRT
[2199] <213> 人工序列
[2200] <220>
[2201] <223> 抗体或其部分。
[2202] <400> 164
[2203] Arg Val Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Asn
[2204] 1 5 10
[2205] <210> 165
[2206] <211> 7
[2207] <212> PRT
[2208] <213> 人工序列
[2209] <220>
[2210] <223> 抗体或其部分。
[2211] <400> 165
[2212] Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser
[2213] 1 5
[2214] <210> 166
[2215] <211> 9
[2216] <212> PRT
[2217] <213> 人工序列
[2218] <220>
[2219] <223> 抗体或其部分。
[2220] <400> 166
[2221] Gln Arg Thr Tyr Asn Ala Leu Pro Thr
[2222] 1 5
[2223] <210> 167
[2224] <211> 36
[2225] <212> DNA

- [2226] <213> 人工序列
- [2227] <220>
- [2228] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2229] <400> 167
- [2230] agggccagtc agactattag cagcagctac ttagcc 36
- [2231] <210> 168
- [2232] <211> 21
- [2233] <212> DNA
- [2234] <213> 人工序列
- [2235] <220>
- [2236] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2237] <400> 168
- [2238] ggtgcatcca acagggtcat t 21
- [2239] <210> 169
- [2240] <211> 30
- [2241] <212> DNA
- [2242] <213> 人工序列
- [2243] <220>
- [2244] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2245] <400> 169
- [2246] cagcagtatg gtaactcacc catgtgcagt 30
- [2247] <210> 170
- [2248] <211> 12
- [2249] <212> PRT
- [2250] <213> 人工序列
- [2251] <220>
- [2252] <223> 抗体或其部分。
- [2253] <400> 170
- [2254] Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
- [2255] 1 5 10
- [2256] <210> 171
- [2257] <211> 7
- [2258] <212> PRT
- [2259] <213> 人工序列
- [2260] <220>
- [2261] <223> 抗体或其部分。
- [2262] <400> 171
- [2263] Gly Ala Ser Asn Arg Val Ile
- [2264] 1 5
- [2265] <210> 172
- [2266] <211> 10
- [2267] <212> PRT

- [2268] <213> 人工序列
- [2269] <220>
- [2270] <223> 抗体或其部分。
- [2271] <400> 172
- [2272] Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Met Cys Ser
- [2273] 1 5 10
- [2274] <210> 173
- [2275] <211> 33
- [2276] <212> DNA
- [2277] <213> 人工序列
- [2278] <220>
- [2279] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2280] <400> 173
- [2281] agggccagtc agagtgttag gagcaactta gcc 33
- [2282] <210> 174
- [2283] <211> 21
- [2284] <212> DNA
- [2285] <213> 人工序列
- [2286] <220>
- [2287] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2288] <400> 174
- [2289] ggtgcatcca ccagggccac t 21
- [2290] <210> 175
- [2291] <211> 24
- [2292] <212> DNA
- [2293] <213> 人工序列
- [2294] <220>
- [2295] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2296] <400> 175
- [2297] cagcagtata ataactggcc tact 24
- [2298] <210> 176
- [2299] <211> 11
- [2300] <212> PRT
- [2301] <213> 人工序列
- [2302] <220>
- [2303] <223> 抗体或其部分。
- [2304] <400> 176
- [2305] Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn Leu Ala
- [2306] 1 5 10
- [2307] <210> 177
- [2308] <211> 7
- [2309] <212> PRT

- [2310] <213> 人工序列
[2311] <220>
[2312] <223> 抗体或其部分。
[2313] <400> 177
[2314] Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
[2315] 1 5
[2316] <210> 178
[2317] <211> 8
[2318] <212> PRT
[2319] <213> 人工序列
[2320] <220>
[2321] <223> 抗体或其部分。
[2322] <400> 178
[2323] Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Thr
[2324] 1 5
[2325] <210> 179
[2326] <211> 33
[2327] <212> DNA
[2328] <213> 人工序列
[2329] <220>
[2330] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2331] <400> 179
[2332] agggccagtc agagtgttag gagcaactta gcc 33
[2333] <210> 180
[2334] <211> 21
[2335] <212> DNA
[2336] <213> 人工序列
[2337] <220>
[2338] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2339] <400> 180
[2340] ggtgcatcca ccaggccac t 21
[2341] <210> 181
[2342] <211> 24
[2343] <212> DNA
[2344] <213> 人工序列
[2345] <220>
[2346] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2347] <400> 181
[2348] cagcagtata ataattggcc tact 24
[2349] <210> 182
[2350] <211> 11
[2351] <212> PRT

- [2352] <213> 人工序列
[2353] <220>
[2354] <223> 抗体或其部分。
[2355] <400> 182
[2356] Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn Leu Ala
[2357] 1 5 10
[2358] <210> 183
[2359] <211> 7
[2360] <212> PRT
[2361] <213> 人工序列
[2362] <220>
[2363] <223> 抗体或其部分。
[2364] <400> 183
[2365] Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
[2366] 1 5
[2367] <210> 184
[2368] <211> 8
[2369] <212> PRT
[2370] <213> 人工序列
[2371] <220>
[2372] <223> 抗体或其部分。
[2373] <400> 184
[2374] Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Thr
[2375] 1 5
[2376] <210> 185
[2377] <211> 33
[2378] <212> DNA
[2379] <213> 人工序列
[2380] <220>
[2381] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2382] <400> 185
[2383] cgggcaagtc aggacattag aaatgattta ggc 33
[2384] <210> 186
[2385] <211> 21
[2386] <212> DNA
[2387] <213> 人工序列
[2388] <220>
[2389] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2390] <400> 186
[2391] gttgcatcca gtttgcaaag t 21
[2392] <210> 187
[2393] <211> 27

- [2394] <212> DNA
[2395] <213> 人工序列
[2396] <220>
[2397] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2398] <400> 187
[2399] ctacagcata atatttaccc gtgcagt 27
[2400] <210> 188
[2401] <211> 11
[2402] <212> PRT
[2403] <213> 人工序列
[2404] <220>
[2405] <223> 抗体或其部分。
[2406] <400> 188
[2407] Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly
[2408] 1 5 10
[2409] <210> 189
[2410] <211> 7
[2411] <212> PRT
[2412] <213> 人工序列
[2413] <220>
[2414] <223> 抗体或其部分。
[2415] <400> 189
[2416] Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[2417] 1 5
[2418] <210> 190
[2419] <211> 9
[2420] <212> PRT
[2421] <213> 人工序列
[2422] <220>
[2423] <223> 抗体或其部分。
[2424] <400> 190
[2425] Leu Gln His Asn Ile Tyr Pro Cys Ser
[2426] 1 5
[2427] <210> 191
[2428] <211> 33
[2429] <212> DNA
[2430] <213> 人工序列
[2431] <220>
[2432] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2433] <400> 191
[2434] caaggagaca gcctcagaac ctattatgca agc 33
[2435] <210> 192

[2436]	<211> 21
[2437]	<212> DNA
[2438]	<213> 人工序列
[2439]	<220>
[2440]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2441]	<400> 192
[2442]	ggtaaaaaca tccggccctc a 21
[2443]	<210> 193
[2444]	<211> 33
[2445]	<212> DNA
[2446]	<213> 人工序列
[2447]	<220>
[2448]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2449]	<400> 193
[2450]	aactcccgagg acagcagtg tgacctgtg ata 33
[2451]	<210> 194
[2452]	<211> 11
[2453]	<212> PRT
[2454]	<213> 人工序列
[2455]	<220>
[2456]	<223> 抗体或其部分。
[2457]	<400> 194
[2458]	Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser
[2459]	1 5 10
[2460]	<210> 195
[2461]	<211> 7
[2462]	<212> PRT
[2463]	<213> 人工序列
[2464]	<220>
[2465]	<223> 抗体或其部分。
[2466]	<400> 195
[2467]	Gly Lys Asn Ile Arg Pro Ser
[2468]	1 5
[2469]	<210> 196
[2470]	<211> 11
[2471]	<212> PRT
[2472]	<213> 人工序列
[2473]	<220>
[2474]	<223> 抗体或其部分。
[2475]	<400> 196
[2476]	Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His Val Ile
[2477]	1 5 10

[2478]	<210> 197
[2479]	<211> 39
[2480]	<212> DNA
[2481]	<213> 人工序列
[2482]	<220>
[2483]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2484]	<400> 197
[2485]	acccgcagca gtggcagcat tgtcagcaac tatgtgcag 39
[2486]	<210> 198
[2487]	<211> 21
[2488]	<212> DNA
[2489]	<213> 人工序列
[2490]	<220>
[2491]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2492]	<400> 198
[2493]	gaggataatc aaagaccctc t 21
[2494]	<210> 199
[2495]	<211> 27
[2496]	<212> DNA
[2497]	<213> 人工序列
[2498]	<220>
[2499]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2500]	<400> 199
[2501]	cagtcttatg atagcagcaa tcaggtg 27
[2502]	<210> 200
[2503]	<211> 13
[2504]	<212> PRT
[2505]	<213> 人工序列
[2506]	<220>
[2507]	<223> 抗体或其部分。
[2508]	<400> 200
[2509]	Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Val Ser Asn Tyr Val Gln
[2510]	1 5 10
[2511]	<210> 201
[2512]	<211> 7
[2513]	<212> PRT
[2514]	<213> 人工序列
[2515]	<220>
[2516]	<223> 抗体或其部分。
[2517]	<400> 201
[2518]	Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser
[2519]	1 5

- [2520] <210> 202
[2521] <211> 9
[2522] <212> PRT
[2523] <213> 人工序列
[2524] <220>
[2525] <223> 抗体或其部分。
[2526] <400> 202
[2527] Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Asn Gln Val
[2528] 1 5
[2529] <210> 203
[2530] <211> 39
[2531] <212> DNA
[2532] <213> 人工序列
[2533] <220>
[2534] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2535] <400> 203
[2536] tctggaagca gctccaacat cggaagtaat tatgtattc 39
[2537] <210> 204
[2538] <211> 21
[2539] <212> DNA
[2540] <213> 人工序列
[2541] <220>
[2542] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2543] <400> 204
[2544] aggaataatc agcggccctc a 21
[2545] <210> 205
[2546] <211> 33
[2547] <212> DNA
[2548] <213> 人工序列
[2549] <220>
[2550] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2551] <400> 205
[2552] gcagcatggg atgacagcct gagtggttgg gtg 33
[2553] <210> 206
[2554] <211> 13
[2555] <212> PRT
[2556] <213> 人工序列
[2557] <220>
[2558] <223> 抗体或其部分。
[2559] <400> 206
[2560] Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Phe
[2561] 1 5 10

[2562] <210> 207
[2563] <211> 7
[2564] <212> PRT
[2565] <213> 人工序列
[2566] <220>
[2567] <223> 抗体或其部分。
[2568] <400> 207
[2569] Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
[2570] 1 5
[2571] <210> 208
[2572] <211> 11
[2573] <212> PRT
[2574] <213> 人工序列
[2575] <220>
[2576] <223> 抗体或其部分。
[2577] <400> 208
[2578] Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val
[2579] 1 5 10
[2580] <210> 209
[2581] <211> 33
[2582] <212> DNA
[2583] <213> 人工序列
[2584] <220>
[2585] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2586] <400> 209
[2587] agggccagtc agagtgttag aagcaactta gcc 33
[2588] <210> 210
[2589] <211> 21
[2590] <212> DNA
[2591] <213> 人工序列
[2592] <220>
[2593] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2594] <400> 210
[2595] ggtgcatcca ccagggccac t 21
[2596] <210> 211
[2597] <211> 24
[2598] <212> DNA
[2599] <213> 人工序列
[2600] <220>
[2601] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2602] <400> 211
[2603] cagcaataca ctgactggcc cact 24

[2604]	<210> 212
[2605]	<211> 11
[2606]	<212> PRT
[2607]	<213> 人工序列
[2608]	<220>
[2609]	<223> 抗体或其部分。
[2610]	<400> 212
[2611]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn Leu Ala
[2612]	1 5 10
[2613]	<210> 213
[2614]	<211> 7
[2615]	<212> PRT
[2616]	<213> 人工序列
[2617]	<220>
[2618]	<223> 抗体或其部分。
[2619]	<400> 213
[2620]	Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
[2621]	1 5
[2622]	<210> 214
[2623]	<211> 8
[2624]	<212> PRT
[2625]	<213> 人工序列
[2626]	<220>
[2627]	<223> 抗体或其部分。
[2628]	<400> 214
[2629]	Gln Gln Tyr Thr Asp Trp Pro Thr
[2630]	1 5
[2631]	<210> 215
[2632]	<211> 48
[2633]	<212> DNA
[2634]	<213> 人工序列
[2635]	<220>
[2636]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2637]	<400> 215
[2638]	aggtctagtc agagcctcct acatagtcac ggatacagct atttgaat 48
[2639]	<210> 216
[2640]	<211> 21
[2641]	<212> DNA
[2642]	<213> 人工序列
[2643]	<220>
[2644]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2645]	<400> 216

- [2646] ttgggttcta atcgggcctc c 21
- [2647] <210> 217
- [2648] <211> 27
- [2649] <212> DNA
- [2650] <213> 人工序列
- [2651] <220>
- [2652] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2653] <400> 217
- [2654] atgcaagttc tgctaactcc gatcacc 27
- [2655] <210> 218
- [2656] <211> 16
- [2657] <212> PRT
- [2658] <213> 人工序列
- [2659] <220>
- [2660] <223> 抗体或其部分。
- [2661] <400> 218
- [2662] Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Ser Tyr Leu Asn
- [2663] 1 5 10 15
- [2664] <210> 219
- [2665] <211> 7
- [2666] <212> PRT
- [2667] <213> 人工序列
- [2668] <220>
- [2669] <223> 抗体或其部分。
- [2670] <400> 219
- [2671] Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
- [2672] 1 5
- [2673] <210> 220
- [2674] <211> 9
- [2675] <212> PRT
- [2676] <213> 人工序列
- [2677] <220>
- [2678] <223> 抗体或其部分。
- [2679] <400> 220
- [2680] Met Gln Val Leu Leu Thr Pro Ile Thr
- [2681] 1 5
- [2682] <210> 221
- [2683] <211> 15
- [2684] <212> DNA
- [2685] <213> 人工序列
- [2686] <220>
- [2687] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。

[2688]	<400> 221
[2689]	agttatggca tgcac 15
[2690]	<210> 222
[2691]	<211> 51
[2692]	<212> DNA
[2693]	<213> 人工序列
[2694]	<220>
[2695]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2696]	<400> 222
[2697]	gttatatgggt atgatggaag taatgaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51
[2698]	<210> 223
[2699]	<211> 30
[2700]	<212> DNA
[2701]	<213> 人工序列
[2702]	<220>
[2703]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2704]	<400> 223
[2705]	catgaccaca gtcactacgg ttttgactac 30
[2706]	<210> 224
[2707]	<211> 5
[2708]	<212> PRT
[2709]	<213> 人工序列
[2710]	<220>
[2711]	<223> 抗体或其部分。
[2712]	<400> 224
[2713]	Ser Tyr Gly Met His
[2714]	1 5
[2715]	<210> 225
[2716]	<211> 17
[2717]	<212> PRT
[2718]	<213> 人工序列
[2719]	<220>
[2720]	<223> 抗体或其部分。
[2721]	<400> 225
[2722]	Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[2723]	1 5 10 15
[2724]	Gly
[2725]	<210> 226
[2726]	<211> 10
[2727]	<212> PRT
[2728]	<213> 人工序列
[2729]	<220>

- [2730] <223> 抗体或其部分。
- [2731] <400> 226
- [2732] His Asp His Ser His Tyr Gly Phe Asp Tyr
- [2733] 1 5 10
- [2734] <210> 227
- [2735] <211> 21
- [2736] <212> DNA
- [2737] <213> 人工序列
- [2738] <220>
- [2739] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2740] <400> 227
- [2741] aatgctgaaa tgggtgtgag c 21
- [2742] <210> 228
- [2743] <211> 48
- [2744] <212> DNA
- [2745] <213> 人工序列
- [2746] <220>
- [2747] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2748] <400> 228
- [2749] cacctttttt cgaatgacga aaaatcctac agcacatctc tgaagagc 48
- [2750] <210> 229
- [2751] <211> 30
- [2752] <212> DNA
- [2753] <213> 人工序列
- [2754] <220>
- [2755] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2756] <400> 229
- [2757] tcgtttaact ggaactacga ctttgactac 30
- [2758] <210> 230
- [2759] <211> 7
- [2760] <212> PRT
- [2761] <213> 人工序列
- [2762] <220>
- [2763] <223> 抗体或其部分。
- [2764] <400> 230
- [2765] Asn Ala Glu Met Gly Val Ser
- [2766] 1 5
- [2767] <210> 231
- [2768] <211> 16
- [2769] <212> PRT
- [2770] <213> 人工序列
- [2771] <220>

- [2772] <223> 抗体或其部分。
- [2773] <400> 231
- [2774] His Leu Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser
- [2775] 1 5 10 15
- [2776] <210> 232
- [2777] <211> 10
- [2778] <212> PRT
- [2779] <213> 人工序列
- [2780] <220>
- [2781] <223> 抗体或其部分。
- [2782] <400> 232
- [2783] Ser Phe Asn Trp Asn Tyr Asp Phe Asp Tyr
- [2784] 1 5 10
- [2785] <210> 233
- [2786] <211> 21
- [2787] <212> DNA
- [2788] <213> 人工序列
- [2789] <220>
- [2790] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2791] <400> 233
- [2792] agtggtagtt actactgggg c 21
- [2793] <210> 234
- [2794] <211> 48
- [2795] <212> DNA
- [2796] <213> 人工序列
- [2797] <220>
- [2798] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2799] <400> 234
- [2800] agtatctatt atggtgggaa cacctactac aaccggtccc tcaagagt 48
- [2801] <210> 235
- [2802] <211> 24
- [2803] <212> DNA
- [2804] <213> 人工序列
- [2805] <220>
- [2806] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2807] <400> 235
- [2808] gaactgcgga gggcttttga tatc 24
- [2809] <210> 236
- [2810] <211> 7
- [2811] <212> PRT
- [2812] <213> 人工序列
- [2813] <220>

- [2814] <223> 抗体或其部分。
[2815] <400> 236
[2816] Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
[2817] 1 5
[2818] <210> 237
[2819] <211> 16
[2820] <212> PRT
[2821] <213> 人工序列
[2822] <220>
[2823] <223> 抗体或其部分。
[2824] <400> 237
[2825] Ser Ile Tyr Tyr Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[2826] 1 5 10 15
[2827] <210> 238
[2828] <211> 8
[2829] <212> PRT
[2830] <213> 人工序列
[2831] <220>
[2832] <223> 抗体或其部分。
[2833] <400> 238
[2834] Glu Leu Arg Arg Ala Phe Asp Ile
[2835] 1 5
[2836] <210> 239
[2837] <211> 15
[2838] <212> DNA
[2839] <213> 人工序列
[2840] <220>
[2841] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2842] <400> 239
[2843] tactatggca tgcac 15
[2844] <210> 240
[2845] <211> 51
[2846] <212> DNA
[2847] <213> 人工序列
[2848] <220>
[2849] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2850] <400> 240
[2851] gttatatggt atgatggaag taataaatac tatgcagaact ccgtgaaggg c 51
[2852] <210> 241
[2853] <211> 36
[2854] <212> DNA
[2855] <213> 人工序列

- [2856] <220>
- [2857] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2858] <400> 241
- [2859] gatcatgact acggtgtcct gtactacttt gactac 36
- [2860] <210> 242
- [2861] <211> 5
- [2862] <212> PRT
- [2863] <213> 人工序列
- [2864] <220>
- [2865] <223> 抗体或其部分。
- [2866] <400> 242
- [2867] Tyr Tyr Gly Met His
- [2868] 1 5
- [2869] <210> 243
- [2870] <211> 17
- [2871] <212> PRT
- [2872] <213> 人工序列
- [2873] <220>
- [2874] <223> 抗体或其部分。
- [2875] <400> 243
- [2876] Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
- [2877] 1 5 10 15
- [2878] Gly
- [2879] <210> 244
- [2880] <211> 12
- [2881] <212> PRT
- [2882] <213> 人工序列
- [2883] <220>
- [2884] <223> 抗体或其部分。
- [2885] <400> 244
- [2886] Asp His Asp Tyr Gly Val Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr
- [2887] 1 5 10
- [2888] <210> 245
- [2889] <211> 21
- [2890] <212> DNA
- [2891] <213> 人工序列
- [2892] <220>
- [2893] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [2894] <400> 245
- [2895] actagtggag tgggtgtggg c 21
- [2896] <210> 246
- [2897] <211> 48

[2898]	<212> DNA
[2899]	<213> 人工序列
[2900]	<220>
[2901]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2902]	<400> 246
[2903]	ctcattttatt ggaatgatga taagcgctac agcccatctc tgaagagc 48
[2904]	<210> 247
[2905]	<211> 39
[2906]	<212> DNA
[2907]	<213> 人工序列
[2908]	<220>
[2909]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2910]	<400> 247
[2911]	agacatggct acgataggat gcgtgatgct tttgatatc 39
[2912]	<210> 248
[2913]	<211> 7
[2914]	<212> PRT
[2915]	<213> 人工序列
[2916]	<220>
[2917]	<223> 抗体或其部分。
[2918]	<400> 248
[2919]	Thr Ser Gly Val Gly Val Gly
[2920]	1 5
[2921]	<210> 249
[2922]	<211> 16
[2923]	<212> PRT
[2924]	<213> 人工序列
[2925]	<220>
[2926]	<223> 抗体或其部分。
[2927]	<400> 249
[2928]	Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
[2929]	1 5 10 15
[2930]	<210> 250
[2931]	<211> 13
[2932]	<212> PRT
[2933]	<213> 人工序列
[2934]	<220>
[2935]	<223> 抗体或其部分。
[2936]	<400> 250
[2937]	Arg His Gly Tyr Asp Arg Met Arg Asp Ala Phe Asp Ile
[2938]	1 5 10
[2939]	<210> 251

[2940]	<211> 15
[2941]	<212> DNA
[2942]	<213> 人工序列
[2943]	<220>
[2944]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2945]	<400> 251
[2946]	agctacttta tacac 15
[2947]	<210> 252
[2948]	<211> 51
[2949]	<212> DNA
[2950]	<213> 人工序列
[2951]	<220>
[2952]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2953]	<400> 252
[2954]	ataatcaacc ctagtggtgg tagcacaagc tacgcacaga agttccaggg c 51
[2955]	<210> 253
[2956]	<211> 54
[2957]	<212> DNA
[2958]	<213> 人工序列
[2959]	<220>
[2960]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2961]	<400> 253
[2962]	gatcaggagg gagcagtggc tggtagacac tactacttct acggtatgga cgtc 54
[2963]	<210> 254
[2964]	<211> 5
[2965]	<212> PRT
[2966]	<213> 人工序列
[2967]	<220>
[2968]	<223> 抗体或其部分。
[2969]	<400> 254
[2970]	Ser Tyr Phe Ile His
[2971]	1 5
[2972]	<210> 255
[2973]	<211> 17
[2974]	<212> PRT
[2975]	<213> 人工序列
[2976]	<220>
[2977]	<223> 抗体或其部分。
[2978]	<400> 255
[2979]	Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[2980]	1 5 10 15
[2981]	Gly

[2982]	<210> 256
[2983]	<211> 18
[2984]	<212> PRT
[2985]	<213> 人工序列
[2986]	<220>
[2987]	<223> 抗体或其部分。
[2988]	<400> 256
[2989]	Asp Gln Glu Gly Ala Val Ala Gly Thr Asp Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met
[2990]	1 5 10 15
[2991]	Asp Val
[2992]	<210> 257
[2993]	<211> 15
[2994]	<212> DNA
[2995]	<213> 人工序列
[2996]	<220>
[2997]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[2998]	<400> 257
[2999]	agctatggca tgcac 15
[3000]	<210> 258
[3001]	<211> 51
[3002]	<212> DNA
[3003]	<213> 人工序列
[3004]	<220>
[3005]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3006]	<400> 258
[3007]	gttatatcat atgatggaaa taataaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51
[3008]	<210> 259
[3009]	<211> 33
[3010]	<212> DNA
[3011]	<213> 人工序列
[3012]	<220>
[3013]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3014]	<400> 259
[3015]	gatgccagtg ggagctccct ctaccttgac tac 33
[3016]	<210> 260
[3017]	<211> 5
[3018]	<212> PRT
[3019]	<213> 人工序列
[3020]	<220>
[3021]	<223> 抗体或其部分。
[3022]	<400> 260
[3023]	Ser Tyr Gly Met His

[3024]	1	5
[3025]	<210> 261	
[3026]	<211> 17	
[3027]	<212> PRT	
[3028]	<213> 人工序列	
[3029]	<220>	
[3030]	<223> 抗体或其部分。	
[3031]	<400> 261	
[3032]	Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys	
[3033]	1	5 10 15
[3034]	Gly	
[3035]	<210> 262	
[3036]	<211> 11	
[3037]	<212> PRT	
[3038]	<213> 人工序列	
[3039]	<220>	
[3040]	<223> 抗体或其部分。	
[3041]	<400> 262	
[3042]	Asp Ala Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Leu Asp Tyr	
[3043]	1	5 10
[3044]	<210> 263	
[3045]	<211> 15	
[3046]	<212> DNA	
[3047]	<213> 人工序列	
[3048]	<220>	
[3049]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[3050]	<400> 263	
[3051]	aactatggca tgcac 15	
[3052]	<210> 264	
[3053]	<211> 51	
[3054]	<212> DNA	
[3055]	<213> 人工序列	
[3056]	<220>	
[3057]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	
[3058]	<400> 264	
[3059]	gttatatcat atgatggaag taataaac tatgcagact ccgtgaagg c 51	
[3060]	<210> 265	
[3061]	<211> 33	
[3062]	<212> DNA	
[3063]	<213> 人工序列	
[3064]	<220>	
[3065]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。	

- [3066] <400> 265
[3067] gatgccagtg ggagctccct ctactctgac tac 33
[3068] <210> 266
[3069] <211> 5
[3070] <212> PRT
[3071] <213> 人工序列
[3072] <220>
[3073] <223> 抗体或其部分。
[3074] <400> 266
[3075] Asn Tyr Gly Met His
[3076] 1 5
[3077] <210> 267
[3078] <211> 17
[3079] <212> PRT
[3080] <213> 人工序列
[3081] <220>
[3082] <223> 抗体或其部分。
[3083] <400> 267
[3084] Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3085] 1 5 10 15
[3086] Gly
[3087] <210> 268
[3088] <211> 11
[3089] <212> PRT
[3090] <213> 人工序列
[3091] <220>
[3092] <223> 抗体或其部分。
[3093] <400> 268
[3094] Asp Ala Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Ser Asp Tyr
[3095] 1 5 10
[3096] <210> 269
[3097] <211> 15
[3098] <212> DNA
[3099] <213> 人工序列
[3100] <220>
[3101] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3102] <400> 269
[3103] agctatggca tgcac 15
[3104] <210> 270
[3105] <211> 51
[3106] <212> DNA
[3107] <213> 人工序列

- [3108] <220>
[3109] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3110] <400> 270
[3111] gttatatcaa aagatggaag ttataaatac tatgcggact ccgtgaaggg c 51
[3112] <210> 271
[3113] <211> 33
[3114] <212> DNA
[3115] <213> 人工序列
[3116] <220>
[3117] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3118] <400> 271
[3119] gatgccagtg ggagctccct ctacttagac tac 33
[3120] <210> 272
[3121] <211> 5
[3122] <212> PRT
[3123] <213> 人工序列
[3124] <220>
[3125] <223> 抗体或其部分。
[3126] <400> 272
[3127] Ser Tyr Gly Met His
[3128] 1 5
[3129] <210> 273
[3130] <211> 17
[3131] <212> PRT
[3132] <213> 人工序列
[3133] <220>
[3134] <223> 抗体或其部分。
[3135] <400> 273
[3136] Val Ile Ser Lys Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3137] 1 5 10 15
[3138] Gly
[3139] <210> 274
[3140] <211> 11
[3141] <212> PRT
[3142] <213> 人工序列
[3143] <220>
[3144] <223> 抗体或其部分。
[3145] <400> 274
[3146] Asp Ala Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Leu Asp Tyr
[3147] 1 5 10
[3148] <210> 275
[3149] <211> 15

[3150]	<212> DNA
[3151]	<213> 人工序列
[3152]	<220>
[3153]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3154]	<400> 275
[3155]	agctatggca tgcac 15
[3156]	<210> 276
[3157]	<211> 51
[3158]	<212> DNA
[3159]	<213> 人工序列
[3160]	<220>
[3161]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3162]	<400> 276
[3163]	gttatatggg atgatggaag taataaatac catgcagact ccgtgaaggg c 51
[3164]	<210> 277
[3165]	<211> 33
[3166]	<212> DNA
[3167]	<213> 人工序列
[3168]	<220>
[3169]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3170]	<400> 277
[3171]	gactttgctt acttctacta cggtatggac gtc 33
[3172]	<210> 278
[3173]	<211> 5
[3174]	<212> PRT
[3175]	<213> 人工序列
[3176]	<220>
[3177]	<223> 抗体或其部分。
[3178]	<400> 278
[3179]	Ser Tyr Gly Met His
[3180]	1 5
[3181]	<210> 279
[3182]	<211> 17
[3183]	<212> PRT
[3184]	<213> 人工序列
[3185]	<220>
[3186]	<223> 抗体或其部分。
[3187]	<400> 279
[3188]	Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr His Ala Asp Ser Val Lys
[3189]	1 5 10 15
[3190]	Gly
[3191]	<210> 280

[3192]	<211>	11
[3193]	<212>	PRT
[3194]	<213>	人工序列
[3195]	<220>	
[3196]	<223>	抗体或其部分。
[3197]	<400>	280
[3198]	Asp Phe Ala Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val	
[3199]	1	5 10
[3200]	<210>	281
[3201]	<211>	21
[3202]	<212>	DNA
[3203]	<213>	人工序列
[3204]	<220>	
[3205]	<223>	编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3206]	<400>	281
[3207]	actagtggag tgggtgtggg c	21
[3208]	<210>	282
[3209]	<211>	48
[3210]	<212>	DNA
[3211]	<213>	人工序列
[3212]	<220>	
[3213]	<223>	编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3214]	<400>	282
[3215]	ctcattttatt ggaatgatga taagcgctac agcccatctc tgaagagc	48
[3216]	<210>	283
[3217]	<211>	39
[3218]	<212>	DNA
[3219]	<213>	人工序列
[3220]	<220>	
[3221]	<223>	编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3222]	<400>	283
[3223]	agacatggct acgataggat gcgtgatgct tttgatatc	39
[3224]	<210>	284
[3225]	<211>	7
[3226]	<212>	PRT
[3227]	<213>	人工序列
[3228]	<220>	
[3229]	<223>	抗体或其部分。
[3230]	<400>	284
[3231]	Thr Ser Gly Val Gly Val Gly	
[3232]	1	5
[3233]	<210>	285

- [3234] <211> 16
[3235] <212> PRT
[3236] <213> 人工序列
[3237] <220>
[3238] <223> 抗体或其部分。
[3239] <400> 285
[3240] Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
[3241] 1 5 10 15
[3242] <210> 286
[3243] <211> 13
[3244] <212> PRT
[3245] <213> 人工序列
[3246] <220>
[3247] <223> 抗体或其部分。
[3248] <400> 286
[3249] Arg His Gly Tyr Asp Arg Met Arg Asp Ala Phe Asp Ile
[3250] 1 5 10
[3251] <210> 287
[3252] <211> 21
[3253] <212> DNA
[3254] <213> 人工序列
[3255] <220>
[3256] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3257] <400> 287
[3258] agtgggtggtt actactggag c 21
[3259] <210> 288
[3260] <211> 48
[3261] <212> DNA
[3262] <213> 人工序列
[3263] <220>
[3264] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3265] <400> 288
[3266] tacatctctt acagtgggag cacctactac aaccggtccc tcaagagt 48
[3267] <210> 289
[3268] <211> 33
[3269] <212> DNA
[3270] <213> 人工序列
[3271] <220>
[3272] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3273] <400> 289
[3274] gagagccccta cggtgactac ggcttttgat atc 33
[3275] <210> 290

[3276]	<211> 7
[3277]	<212> PRT
[3278]	<213> 人工序列
[3279]	<220>
[3280]	<223> 抗体或其部分。
[3281]	<400> 290
[3282]	Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
[3283]	1 5
[3284]	<210> 291
[3285]	<211> 16
[3286]	<212> PRT
[3287]	<213> 人工序列
[3288]	<220>
[3289]	<223> 抗体或其部分。
[3290]	<400> 291
[3291]	Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[3292]	1 5 10 15
[3293]	<210> 292
[3294]	<211> 11
[3295]	<212> PRT
[3296]	<213> 人工序列
[3297]	<220>
[3298]	<223> 抗体或其部分。
[3299]	<400> 292
[3300]	Glu Ser Pro Thr Val Thr Thr Ala Phe Asp Ile
[3301]	1 5 10
[3302]	<210> 293
[3303]	<211> 21
[3304]	<212> DNA
[3305]	<213> 人工序列
[3306]	<220>
[3307]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3308]	<400> 293
[3309]	agtgtgtggtt acgactggag c 21
[3310]	<210> 294
[3311]	<211> 48
[3312]	<212> DNA
[3313]	<213> 人工序列
[3314]	<220>
[3315]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3316]	<400> 294
[3317]	aacatttatt acagtgggag gacctactac aaccgtccc tcaagagt 48

- [3318] <210> 295
[3319] <211> 48
[3320] <212> DNA
[3321] <213> 人工序列
[3322] <220>
[3323] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3324] <400> 295
[3325] gatcgccctt atggaggtaa ttccggctac tactacggta tggacgtc 48
[3326] <210> 296
[3327] <211> 7
[3328] <212> PRT
[3329] <213> 人工序列
[3330] <220>
[3331] <223> 抗体或其部分。
[3332] <400> 296
[3333] Ser Gly Gly Tyr Asp Trp Ser
[3334] 1 5
[3335] <210> 297
[3336] <211> 16
[3337] <212> PRT
[3338] <213> 人工序列
[3339] <220>
[3340] <223> 抗体或其部分。
[3341] <400> 297
[3342] Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[3343] 1 5 10 15
[3344] <210> 298
[3345] <211> 16
[3346] <212> PRT
[3347] <213> 人工序列
[3348] <220>
[3349] <223> 抗体或其部分。
[3350] <400> 298
[3351] Asp Arg Pro Tyr Gly Gly Asn Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
[3352] 1 5 10 15
[3353] <210> 299
[3354] <211> 21
[3355] <212> DNA
[3356] <213> 人工序列
[3357] <220>
[3358] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3359] <400> 299

- [3360] agtgggtggtt acgactggag c 21
[3361] <210> 300
[3362] <211> 48
[3363] <212> DNA
[3364] <213> 人工序列
[3365] <220>
[3366] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3367] <400> 300
[3368] aacatttatt acagtgggag gacctactac aaccctccc tcaagagt 48
[3369] <210> 301
[3370] <211> 48
[3371] <212> DNA
[3372] <213> 人工序列
[3373] <220>
[3374] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3375] <400> 301
[3376] gatcgccctt atggaggtaa ttccggctac tactacggta tggacgtc 48
[3377] <210> 302
[3378] <211> 7
[3379] <212> PRT
[3380] <213> 人工序列
[3381] <220>
[3382] <223> 抗体或其部分。
[3383] <400> 302
[3384] Ser Gly Gly Tyr Asp Trp Ser
[3385] 1 5
[3386] <210> 303
[3387] <211> 16
[3388] <212> PRT
[3389] <213> 人工序列
[3390] <220>
[3391] <223> 抗体或其部分。
[3392] <400> 303
[3393] Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[3394] 1 5 10 15
[3395] <210> 304
[3396] <211> 16
[3397] <212> PRT
[3398] <213> 人工序列
[3399] <220>
[3400] <223> 抗体或其部分。
[3401] <400> 304

[3402]	Asp Arg Pro Tyr Gly Gly Asn Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
[3403]	1 5 10 15
[3404]	<210> 305
[3405]	<211> 21
[3406]	<212> DNA
[3407]	<213> 人工序列
[3408]	<220>
[3409]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3410]	<400> 305
[3411]	agtagtagtt actattgggg c 21
[3412]	<210> 306
[3413]	<211> 48
[3414]	<212> DNA
[3415]	<213> 人工序列
[3416]	<220>
[3417]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3418]	<400> 306
[3419]	agtatctatt atggtgggaa cacctactac aaccggtccc tcaagagt 48
[3420]	<210> 307
[3421]	<211> 24
[3422]	<212> DNA
[3423]	<213> 人工序列
[3424]	<220>
[3425]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3426]	<400> 307
[3427]	gaactgcgga gggcttttga tatc 24
[3428]	<210> 308
[3429]	<211> 7
[3430]	<212> PRT
[3431]	<213> 人工序列
[3432]	<220>
[3433]	<223> 抗体或其部分。
[3434]	<400> 308
[3435]	Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
[3436]	1 5
[3437]	<210> 309
[3438]	<211> 16
[3439]	<212> PRT
[3440]	<213> 人工序列
[3441]	<220>
[3442]	<223> 抗体或其部分。
[3443]	<400> 309

[3444]	Ser Ile Tyr Tyr Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[3445]	1 5 10 15
[3446]	<210> 310
[3447]	<211> 8
[3448]	<212> PRT
[3449]	<213> 人工序列
[3450]	<220>
[3451]	<223> 抗体或其部分。
[3452]	<400> 310
[3453]	Glu Leu Arg Arg Ala Phe Asp Ile
[3454]	1 5
[3455]	<210> 311
[3456]	<211> 21
[3457]	<212> DNA
[3458]	<213> 人工序列
[3459]	<220>
[3460]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3461]	<400> 311
[3462]	agtggtagtt actactgggg c 21
[3463]	<210> 312
[3464]	<211> 48
[3465]	<212> DNA
[3466]	<213> 人工序列
[3467]	<220>
[3468]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3469]	<400> 312
[3470]	agtatctatt atggtgggaa cacctactac aaccgtccc tcaagagt 48
[3471]	<210> 313
[3472]	<211> 24
[3473]	<212> DNA
[3474]	<213> 人工序列
[3475]	<220>
[3476]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3477]	<400> 313
[3478]	gaactgcgga gggcttttga tatc 24
[3479]	<210> 314
[3480]	<211> 7
[3481]	<212> PRT
[3482]	<213> 人工序列
[3483]	<220>
[3484]	<223> 抗体或其部分。
[3485]	<400> 314

- [3486] Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
[3487] 1 5
[3488] <210> 315
[3489] <211> 16
[3490] <212> PRT
[3491] <213> 人工序列
[3492] <220>
[3493] <223> 抗体或其部分。
[3494] <400> 315
[3495] Ser Ile Tyr Tyr Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[3496] 1 5 10 15
[3497] <210> 316
[3498] <211> 8
[3499] <212> PRT
[3500] <213> 人工序列
[3501] <220>
[3502] <223> 抗体或其部分。
[3503] <400> 316
[3504] Glu Leu Arg Arg Ala Phe Asp Ile
[3505] 1 5
[3506] <210> 317
[3507] <211> 15
[3508] <212> DNA
[3509] <213> 人工序列
[3510] <220>
[3511] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3512] <400> 317
[3513] agctttggca tgcac 15
[3514] <210> 318
[3515] <211> 51
[3516] <212> DNA
[3517] <213> 人工序列
[3518] <220>
[3519] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3520] <400> 318
[3521] attttatcat ttgatggaaa taataaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51
[3522] <210> 319
[3523] <211> 36
[3524] <212> DNA
[3525] <213> 人工序列
[3526] <220>
[3527] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。

- [3528] <400> 319
[3529] gaggggggt ataactggaa ctacgacttt gactac 36
[3530] <210> 320
[3531] <211> 5
[3532] <212> PRT
[3533] <213> 人工序列
[3534] <220>
[3535] <223> 抗体或其部分。
[3536] <400> 320
[3537] Ser Phe Gly Met His
[3538] 1 5
[3539] <210> 321
[3540] <211> 17
[3541] <212> PRT
[3542] <213> 人工序列
[3543] <220>
[3544] <223> 抗体或其部分。
[3545] <400> 321
[3546] Ile Leu Ser Phe Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3547] 1 5 10 15
[3548] Gly
[3549] <210> 322
[3550] <211> 12
[3551] <212> PRT
[3552] <213> 人工序列
[3553] <220>
[3554] <223> 抗体或其部分。
[3555] <400> 322
[3556] Glu Gly Gly Tyr Asn Trp Asn Tyr Asp Phe Asp Tyr
[3557] 1 5 10
[3558] <210> 323
[3559] <211> 21
[3560] <212> DNA
[3561] <213> 人工序列
[3562] <220>
[3563] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3564] <400> 323
[3565] agtgggtgtg actactggag c 21
[3566] <210> 324
[3567] <211> 48
[3568] <212> DNA
[3569] <213> 人工序列

- [3570] <220>
- [3571] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [3572] <400> 324
- [3573] tatactctatt acactgggag caccaactac aaccctctccc tcaagagt 48
- [3574] <210> 325
- [3575] <211> 30
- [3576] <212> DNA
- [3577] <213> 人工序列
- [3578] <220>
- [3579] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [3580] <400> 325
- [3581] tcgggtgtag caatggctcg ctttgactac 30
- [3582] <210> 326
- [3583] <211> 7
- [3584] <212> PRT
- [3585] <213> 人工序列
- [3586] <220>
- [3587] <223> 抗体或其部分。
- [3588] <400> 326
- [3589] Ser Gly Gly Asp Tyr Trp Ser
- [3590] 1 5
- [3591] <210> 327
- [3592] <211> 16
- [3593] <212> PRT
- [3594] <213> 人工序列
- [3595] <220>
- [3596] <223> 抗体或其部分。
- [3597] <400> 327
- [3598] Tyr Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
- [3599] 1 5 10 15
- [3600] <210> 328
- [3601] <211> 10
- [3602] <212> PRT
- [3603] <213> 人工序列
- [3604] <220>
- [3605] <223> 抗体或其部分。
- [3606] <400> 328
- [3607] Ser Gly Val Ala Met Ala Arg Phe Asp Tyr
- [3608] 1 5 10
- [3609] <210> 329
- [3610] <211> 21
- [3611] <212> DNA

- [3612] <213> 人工序列
- [3613] <220>
- [3614] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [3615] <400> 329
- [3616] agtgggtggct accactggag c 21
- [3617] <210> 330
- [3618] <211> 48
- [3619] <212> DNA
- [3620] <213> 人工序列
- [3621] <220>
- [3622] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [3623] <400> 330
- [3624] tacatctatt acagtgggag cacctactac aacccgtccc tcaagagt 48
- [3625] <210> 331
- [3626] <211> 33
- [3627] <212> DNA
- [3628] <213> 人工序列
- [3629] <220>
- [3630] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [3631] <400> 331
- [3632] gagactacgg tggtaaaggg gtacttcgat ctc 33
- [3633] <210> 332
- [3634] <211> 7
- [3635] <212> PRT
- [3636] <213> 人工序列
- [3637] <220>
- [3638] <223> 抗体或其部分。
- [3639] <400> 332
- [3640] Ser Gly Gly Tyr His Trp Ser
- [3641] 1 5
- [3642] <210> 333
- [3643] <211> 16
- [3644] <212> PRT
- [3645] <213> 人工序列
- [3646] <220>
- [3647] <223> 抗体或其部分。
- [3648] <400> 333
- [3649] Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
- [3650] 1 5 10 15
- [3651] <210> 334
- [3652] <211> 11
- [3653] <212> PRT

- [3654] <213> 人工序列
[3655] <220>
[3656] <223> 抗体或其部分。
[3657] <400> 334
[3658] Glu Thr Thr Val Val Lys Gly Tyr Phe Asp Leu
[3659] 1 5 10
[3660] <210> 335
[3661] <211> 15
[3662] <212> DNA
[3663] <213> 人工序列
[3664] <220>
[3665] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3666] <400> 335
[3667] tacgcctgga tgggc 15
[3668] <210> 336
[3669] <211> 57
[3670] <212> DNA
[3671] <213> 人工序列
[3672] <220>
[3673] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3674] <400> 336
[3675] cgtattaaaa gcaaaactga tgggtgggaca acagactacg ctgcacccgt gaaaggc 57
[3676] <210> 337
[3677] <211> 27
[3678] <212> DNA
[3679] <213> 人工序列
[3680] <220>
[3681] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3682] <400> 337
[3683] gatggggcac tggcccccca cggtac 27
[3684] <210> 338
[3685] <211> 5
[3686] <212> PRT
[3687] <213> 人工序列
[3688] <220>
[3689] <223> 抗体或其部分。
[3690] <400> 338
[3691] Tyr Ala Trp Met Gly
[3692] 1 5
[3693] <210> 339
[3694] <211> 19
[3695] <212> PRT

- [3696] <213> 人工序列
- [3697] <220>
- [3698] <223> 抗体或其部分。
- [3699] <400> 339
- [3700] Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
- [3701] 1 5 10 15
- [3702] Val Lys Gly
- [3703] <210> 340
- [3704] <211> 9
- [3705] <212> PRT
- [3706] <213> 人工序列
- [3707] <220>
- [3708] <223> 抗体或其部分。
- [3709] <400> 340
- [3710] Asp Gly Ala Leu Ala Pro His Gly Tyr
- [3711] 1 5
- [3712] <210> 341
- [3713] <211> 21
- [3714] <212> DNA
- [3715] <213> 人工序列
- [3716] <220>
- [3717] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [3718] <400> 341
- [3719] agtgggtgggtt acttctggag c 21
- [3720] <210> 342
- [3721] <211> 48
- [3722] <212> DNA
- [3723] <213> 人工序列
- [3724] <220>
- [3725] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [3726] <400> 342
- [3727] tacatctatt acagtgggag cacctactac aacccgtccc tcaagagt 48
- [3728] <210> 343
- [3729] <211> 27
- [3730] <212> DNA
- [3731] <213> 人工序列
- [3732] <220>
- [3733] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [3734] <400> 343
- [3735] tggggagcag cagccggctt tgactat 27
- [3736] <210> 344
- [3737] <211> 7

[3738]	<212> PRT
[3739]	<213> 人工序列
[3740]	<220>
[3741]	<223> 抗体或其部分。
[3742]	<400> 344
[3743]	Ser Gly Gly Tyr Phe Trp Ser
[3744]	1 5
[3745]	<210> 345
[3746]	<211> 16
[3747]	<212> PRT
[3748]	<213> 人工序列
[3749]	<220>
[3750]	<223> 抗体或其部分。
[3751]	<400> 345
[3752]	Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[3753]	1 5 10 15
[3754]	<210> 346
[3755]	<211> 9
[3756]	<212> PRT
[3757]	<213> 人工序列
[3758]	<220>
[3759]	<223> 抗体或其部分。
[3760]	<400> 346
[3761]	Trp Gly Ala Ala Ala Gly Phe Asp Tyr
[3762]	1 5
[3763]	<210> 347
[3764]	<211> 15
[3765]	<212> DNA
[3766]	<213> 人工序列
[3767]	<220>
[3768]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3769]	<400> 347
[3770]	agctatggca tgcac 15
[3771]	<210> 348
[3772]	<211> 51
[3773]	<212> DNA
[3774]	<213> 人工序列
[3775]	<220>
[3776]	<223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
[3777]	<400> 348
[3778]	gttatatcat atgatggaaa taataaatac tatgcagact ccgtgaagg c 51
[3779]	<210> 349

- [3780] <211> 33
- [3781] <212> DNA
- [3782] <213> 人工序列
- [3783] <220>
- [3784] <223> 编码抗体或其部分的多核苷酸。
- [3785] <400> 349
- [3786] gatgccagtg ggagctccct ctaccttgac tac 33
- [3787] <210> 350
- [3788] <211> 5
- [3789] <212> PRT
- [3790] <213> 人工序列
- [3791] <220>
- [3792] <223> 抗体或其部分。
- [3793] <400> 350
- [3794] Ser Tyr Gly Met His
- [3795] 1 5
- [3796] <210> 351
- [3797] <211> 17
- [3798] <212> PRT
- [3799] <213> 人工序列
- [3800] <220>
- [3801] <223> 抗体或其部分。
- [3802] <400> 351
- [3803] Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
- [3804] 1 5 10 15
- [3805] Gly
- [3806] <210> 352
- [3807] <211> 11
- [3808] <212> PRT
- [3809] <213> 人工序列
- [3810] <220>
- [3811] <223> 抗体或其部分。
- [3812] <400> 352
- [3813] Asp Ala Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Leu Asp Tyr
- [3814] 1 5 10
- [3815] <210> 353
- [3816] <211> 1218
- [3817] <212> PRT
- [3818] <213> 智人
- [3819] <220>
- [3820] <221> 尚未归类的特征
- [3821] <223> 人类JAGGED1

[3822]	<400> 353
[3823]	Met Arg Ser Pro Arg Thr Arg Gly Arg Ser Gly Arg Pro Leu Ser Leu
[3824]	1 5 10 15
[3825]	Leu Leu Ala Leu Leu Cys Ala Leu Arg Ala Lys Val Cys Gly Ala Ser
[3826]	20 25 30
[3827]	Gly Gln Phe Glu Leu Glu Ile Leu Ser Met Gln Asn Val Asn Gly Glu
[3828]	35 40 45
[3829]	Leu Gln Asn Gly Asn Cys Cys Gly Gly Ala Arg Asn Pro Gly Asp Arg
[3830]	50 55 60
[3831]	Lys Cys Thr Arg Asp Glu Cys Asp Thr Tyr Phe Lys Val Cys Leu Lys
[3832]	65 70 75 80
[3833]	Glu Tyr Gln Ser Arg Val Thr Ala Gly Gly Pro Cys Ser Phe Gly Ser
[3834]	85 90 95
[3835]	Gly Ser Thr Pro Val Ile Gly Gly Asn Thr Phe Asn Leu Lys Ala Ser
[3836]	100 105 110
[3837]	Arg Gly Asn Asp Arg Asn Arg Ile Val Leu Pro Phe Ser Phe Ala Trp
[3838]	115 120 125
[3839]	Pro Arg Ser Tyr Thr Leu Leu Val Glu Ala Trp Asp Ser Ser Asn Asp
[3840]	130 135 140
[3841]	Thr Val Gln Pro Asp Ser Ile Ile Glu Lys Ala Ser His Ser Gly Met
[3842]	145 150 155 160
[3843]	Ile Asn Pro Ser Arg Gln Trp Gln Thr Leu Lys Gln Asn Thr Gly Val
[3844]	165 170 175
[3845]	Ala His Phe Glu Tyr Gln Ile Arg Val Thr Cys Asp Asp Tyr Tyr Tyr
[3846]	180 185 190
[3847]	Gly Phe Gly Cys Asn Lys Phe Cys Arg Pro Arg Asp Asp Phe Phe Gly
[3848]	195 200 205
[3849]	His Tyr Ala Cys Asp Gln Asn Gly Asn Lys Thr Cys Met Glu Gly Trp
[3850]	210 215 220
[3851]	Met Gly Arg Glu Cys Asn Arg Ala Ile Cys Arg Gln Gly Cys Ser Pro
[3852]	225 230 235 240
[3853]	Lys His Gly Ser Cys Lys Leu Pro Gly Asp Cys Arg Cys Gln Tyr Gly
[3854]	245 250 255
[3855]	Trp Gln Gly Leu Tyr Cys Asp Lys Cys Ile Pro His Pro Gly Cys Val
[3856]	260 265 270
[3857]	His Gly Ile Cys Asn Glu Pro Trp Gln Cys Leu Cys Glu Thr Asn Trp
[3858]	275 280 285
[3859]	Gly Gly Gln Leu Cys Asp Lys Asp Leu Asn Tyr Cys Gly Thr His Gln
[3860]	290 295 300
[3861]	Pro Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Ser Asn Thr Gly Pro Asp Lys Tyr
[3862]	305 310 315 320
[3863]	Gln Cys Ser Cys Pro Glu Gly Tyr Ser Gly Pro Asn Cys Glu Ile Ala

[3864]		325		330		335
[3865]	Glu His Ala Cys Leu Ser Asp Pro Cys His Asn Arg Gly Ser Cys Lys					
[3866]		340		345		350
[3867]	Glu Thr Ser Leu Gly Phe Glu Cys Glu Cys Ser Pro Gly Trp Thr Gly					
[3868]		355		360		365
[3869]	Pro Thr Cys Ser Thr Asn Ile Asp Asp Cys Ser Pro Asn Asn Cys Ser					
[3870]		370		375		380
[3871]	His Gly Gly Thr Cys Gln Asp Leu Val Asn Gly Phe Lys Cys Val Cys					
[3872]	385		390		395	400
[3873]	Pro Pro Gln Trp Thr Gly Lys Thr Cys Gln Leu Asp Ala Asn Glu Cys					
[3874]		405		410		415
[3875]	Glu Ala Lys Pro Cys Val Asn Ala Lys Ser Cys Lys Asn Leu Ile Ala					
[3876]		420		425		430
[3877]	Ser Tyr Tyr Cys Asp Cys Leu Pro Gly Trp Met Gly Gln Asn Cys Asp					
[3878]		435		440		445
[3879]	Ile Asn Ile Asn Asp Cys Leu Gly Gln Cys Gln Asn Asp Ala Ser Cys					
[3880]		450		455		460
[3881]	Arg Asp Leu Val Asn Gly Tyr Arg Cys Ile Cys Pro Pro Gly Tyr Ala					
[3882]	465		470		475	480
[3883]	Gly Asp His Cys Glu Arg Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys					
[3884]		485		490		495
[3885]	Leu Asp Gly Gly His Cys Gln Asn Glu Ile Asn Arg Phe Gln Cys Leu					
[3886]		500		505		510
[3887]	Cys Pro Thr Gly Phe Ser Gly Asn Leu Cys Gln Leu Asp Ile Asp Tyr					
[3888]		515		520		525
[3889]	Cys Glu Pro Asn Pro Cys Gln Asn Gly Ala Gln Cys Tyr Asn Arg Ala					
[3890]		530		535		540
[3891]	Ser Asp Tyr Phe Cys Lys Cys Pro Glu Asp Tyr Glu Gly Lys Asn Cys					
[3892]	545		550		555	560
[3893]	Ser His Leu Lys Asp His Cys Arg Thr Thr Pro Cys Glu Val Ile Asp					
[3894]		565		570		575
[3895]	Ser Cys Thr Val Ala Met Ala Ser Asn Asp Thr Pro Glu Gly Val Arg					
[3896]		580		585		590
[3897]	Tyr Ile Ser Ser Asn Val Cys Gly Pro His Gly Lys Cys Lys Ser Gln					
[3898]		595		600		605
[3899]	Ser Gly Gly Lys Phe Thr Cys Asp Cys Asn Lys Gly Phe Thr Gly Thr					
[3900]		610		615		620
[3901]	Tyr Cys His Glu Asn Ile Asn Asp Cys Glu Ser Asn Pro Cys Arg Asn					
[3902]	625		630		635	640
[3903]	Gly Gly Thr Cys Ile Asp Gly Val Asn Ser Tyr Lys Cys Ile Cys Ser					
[3904]		645		650		655
[3905]	Asp Gly Trp Glu Gly Ala Tyr Cys Glu Thr Asn Ile Asn Asp Cys Ser					

[3906]	660							665							670													
[3907]	Gln	Asn	Pro	Cys	His	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Arg	Asp	Leu	Val	Asn	Asp												
[3908]	675							680							685													
[3909]	Phe	Tyr	Cys	Asp	Cys	Lys	Asn	Gly	Trp	Lys	Gly	Lys	Thr	Cys	His	Ser												
[3910]	690							695							700													
[3911]	Arg	Asp	Ser	Gln	Cys	Asp	Glu	Ala	Thr	Cys	Asn	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys												
[3912]	705							710							715							720						
[3913]	Tyr	Asp	Glu	Gly	Asp	Ala	Phe	Lys	Cys	Met	Cys	Pro	Gly	Gly	Trp	Glu												
[3914]	725							730							735													
[3915]	Gly	Thr	Thr	Cys	Asn	Ile	Ala	Arg	Asn	Ser	Ser	Cys	Leu	Pro	Asn	Pro												
[3916]	740							745							750													
[3917]	Cys	His	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Val	Val	Asn	Gly	Glu	Ser	Phe	Thr	Cys												
[3918]	755							760							765													
[3919]	Val	Cys	Lys	Glu	Gly	Trp	Glu	Gly	Pro	Ile	Cys	Ala	Gln	Asn	Thr	Asn												
[3920]	770							775							780													
[3921]	Asp	Cys	Ser	Pro	His	Pro	Cys	Tyr	Asn	Ser	Gly	Thr	Cys	Val	Asp	Gly												
[3922]	785							790							795							800						
[3923]	Asp	Asn	Trp	Tyr	Arg	Cys	Glu	Cys	Ala	Pro	Gly	Phe	Ala	Gly	Pro	Asp												
[3924]	805							810							815													
[3925]	Cys	Arg	Ile	Asn	Ile	Asn	Glu	Cys	Gln	Ser	Ser	Pro	Cys	Ala	Phe	Gly												
[3926]	820							825							830													
[3927]	Ala	Thr	Cys	Val	Asp	Glu	Ile	Asn	Gly	Tyr	Arg	Cys	Val	Cys	Pro	Pro												
[3928]	835							840							845													
[3929]	Gly	His	Ser	Gly	Ala	Lys	Cys	Gln	Glu	Val	Ser	Gly	Arg	Pro	Cys	Ile												
[3930]	850							855							860													
[3931]	Thr	Met	Gly	Ser	Val	Ile	Pro	Asp	Gly	Ala	Lys	Trp	Asp	Asp	Asp	Cys												
[3932]	865							870							875							880						
[3933]	Asn	Thr	Cys	Gln	Cys	Leu	Asn	Gly	Arg	Ile	Ala	Cys	Ser	Lys	Val	Trp												
[3934]	885							890							895													
[3935]	Cys	Gly	Pro	Arg	Pro	Cys	Leu	Leu	His	Lys	Gly	His	Ser	Glu	Cys	Pro												
[3936]	900							905							910													
[3937]	Ser	Gly	Gln	Ser	Cys	Ile	Pro	Ile	Leu	Asp	Asp	Gln	Cys	Phe	Val	His												
[3938]	915							920							925													
[3939]	Pro	Cys	Thr	Gly	Val	Gly	Glu	Cys	Arg	Ser	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Val												
[3940]	930							935							940													
[3941]	Lys	Thr	Lys	Cys	Thr	Ser	Asp	Ser	Tyr	Tyr	Gln	Asp	Asn	Cys	Ala	Asn												
[3942]	945							950							955							960						
[3943]	Ile	Thr	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Glu	Met	Met	Ser	Pro	Gly	Leu	Thr	Thr												
[3944]	965							970							975													
[3945]	Glu	His	Ile	Cys	Ser	Glu	Leu	Arg	Asn	Leu	Asn	Ile	Leu	Lys	Asn	Val												
[3946]	980							985							990													
[3947]	Ser	Ala	Glu	Tyr	Ser	Ile	Tyr	Ile	Ala	Cys	Glu	Pro	Ser	Pro	Ser	Ala												

[3948]	995	1000	1005
[3949]	Asn Asn Glu Ile His Val Ala Ile Ser Ala Glu Asp Ile Arg Asp		
[3950]	1010	1015	1020
[3951]	Asp Gly Asn Pro Ile Lys Glu Ile Thr Asp Lys Ile Ile Asp Leu		
[3952]	1025	1030	1035
[3953]	Val Ser Lys Arg Asp Gly Asn Ser Ser Leu Ile Ala Ala Val Ala		
[3954]	1040	1045	1050
[3955]	Glu Val Arg Val Gln Arg Arg Pro Leu Lys Asn Arg Thr Asp Phe		
[3956]	1055	1060	1065
[3957]	Leu Val Pro Leu Leu Ser Ser Val Leu Thr Val Ala Trp Ile Cys		
[3958]	1070	1075	1080
[3959]	Cys Leu Val Thr Ala Phe Tyr Trp Cys Leu Arg Lys Arg Arg Lys		
[3960]	1085	1090	1095
[3961]	Pro Gly Ser His Thr His Ser Ala Ser Glu Asp Asn Thr Thr Asn		
[3962]	1100	1105	1110
[3963]	Asn Val Arg Glu Gln Leu Asn Gln Ile Lys Asn Pro Ile Glu Lys		
[3964]	1115	1120	1125
[3965]	His Gly Ala Asn Thr Val Pro Ile Lys Asp Tyr Glu Asn Lys Asn		
[3966]	1130	1135	1140
[3967]	Ser Lys Met Ser Lys Ile Arg Thr His Asn Ser Glu Val Glu Glu		
[3968]	1145	1150	1155
[3969]	Asp Asp Met Asp Lys His Gln Gln Lys Ala Arg Phe Ala Lys Gln		
[3970]	1160	1165	1170
[3971]	Pro Ala Tyr Thr Leu Val Asp Arg Glu Glu Lys Pro Pro Asn Gly		
[3972]	1175	1180	1185
[3973]	Thr Pro Thr Lys His Pro Asn Trp Thr Asn Lys Gln Asp Asn Arg		
[3974]	1190	1195	1200
[3975]	Asp Leu Glu Ser Ala Gln Ser Leu Asn Arg Met Glu Tyr Ile Val		
[3976]	1205	1210	1215
[3977]	<210> 354		
[3978]	<211> 3657		
[3979]	<212> DNA		
[3980]	<213> 智人		
[3981]	<220>		
[3982]	<221> 尚未归类的特征		
[3983]	<223> JAGGED1 DNA		
[3984]	<400> 354		
[3985]	atgcgttccc cacggacgcg cggccgggtcc gggcgcccc taagcctcct gctcgccctg 60		
[3986]	ctctgtgccc tgcgagccaa ggtgtgtggg gcctcgggtc agttcgagtt ggagatcctg 120		
[3987]	tccatgcaga acgtgaacgg ggagctgcag aacgggaact gctgcggcgg cgcccgaac 180		
[3988]	ccgggagacc gcaagtgcac ccgcgacgag tgtgacacat acttcaaagt gtgcctcaag 240		
[3989]	gagtatcagt cccgcgtcac ggccgggggg cctgcagct tcggctcagg gtccacgcct 300		

[3990]	gtcatcgggg gcaacacctt caacctcaag gccagccgcg gcaacgaccg caaccgcatc	360
[3991]	gtgtctgcctt tcagtttcgc ctggccgagg tcctatacgt tgcttgtgga ggcgtgggat	420
[3992]	tccagtaatg acaccgttca acctgacagt attattgaaa aggccttctca ctcgggcatg	480
[3993]	atcaacccca gccggcagtg gcagacgctg aagcagaaca cgggcgttgc ccacttttag	540
[3994]	tatcagatcc gcgtgacctg tgatgactac tactatggct ttggctgcaa taagtcttgc	600
[3995]	cgccccagag atgacttctt tggacactat gcctgtgacc agaatggcaa caaaacttgc	660
[3996]	atggaaggct ggatgggccc cgaatgtaac agagctatit gccgacaagg ctgcagtcct	720
[3997]	aagcatgggt cttgcaaaact cccaggtgac tgcaggtgcc agtacggctg gcaaggcctg	780
[3998]	tactgtgata agtgcattcc acaccggga tgcgtccacg gcattctgaa tgagccctgg	840
[3999]	cagtgcctct gtgagaccaa ctggggcggc cagctctgtg acaaagatct caattactgt	900
[4000]	gggactcatc agccgtgtct caacggggga actttagtga acacaggccc tgacaaatat	960
[4001]	cagtgttctt gccctgaggg gtattcagga cccaactgtg aaattgtgta gcacgcctgc	1020
[4002]	ctctctgata cctgtcaca cagaggcagc tgtaaggaga cctccctggg ctttgagtgt	1080
[4003]	gagtgttccc caggctggac cggccccaca tgctctacaa acattgatga ctgttctcct	1140
[4004]	aataactgtt cccacggggg cacctgccag gacctgggta acggatttaa gtgtgtgtgc	1200
[4005]	ccccacagt ggactgggaa aacgtgccag ttagatgcaa atgaatgtga ggccaaacct	1260
[4006]	tgtgtaaacg ccaaactctg taagaatctc attgccagct actactgca ctgtcttccc	1320
[4007]	ggctggatgg gtcagaattg tgacataaat attaatgact gccttggcca gtgtcagaat	1380
[4008]	gacgcctcct gtcgggattt ggttaatggt tatcgtgta tctgtccacc tggctatgca	1440
[4009]	ggcgatcact gtgagagaga catcgatgaa tgtgccagca acccctgttt ggatgggggt	1500
[4010]	cactgtcaga atgaaatcaa cagattccag tgtctgtgtc ccactggttt ctctggaaac	1560
[4011]	ctctgtcagc tggacatcga ttattgtgag cctaactcct gccagaacgg tgcccagtcg	1620
[4012]	tacaaccgtg ccagtacta tttctgcaag tgccccgagg actatgaggg caagaactgc	1680
[4013]	tcacacctga aagaccactg ccgcacgacc ccctgtgaag tgattgacag ctgcacagtg	1740
[4014]	gccatggctt ccaacgacac acctgaaggg gtgcggtata tttcctccaa cgtctgtggt	1800
[4015]	cctcacggga agtgcaagag tcagtcggga ggcaaattca cctgtgactg taacaaaggc	1860
[4016]	ttcacgggaa catactgcca tgaaaatatt aatgactgtg agagcaaccc ttgtagaaac	1920
[4017]	ggtggcactt gcatcgatgg tgtcaactcc tacaagtga tctgtagtga cggctgggag	1980
[4018]	ggggcctact gtgaaaccaa tattaatgac tgcagccaga acccctgcca caatgggggc	2040
[4019]	acgtgtcgcg acctggtcaa tgacttctac tgtgactgta aaaatgggtg gaaaggaaag	2100
[4020]	acctgccact cagtgacag tcagtgatgagg gccacagc gcaacaacgg tggcacctgc	2160
[4021]	tatgatgagg gggatgcttt taagtgcagc tgtcctggcg gctgggaagg aacaacctgt	2220
[4022]	aacatagccc gaaacagtag ctgcctgccc aacctgtcc ataatggggg cacatgtgtg	2280
[4023]	gtcaacggcg agtcctttac gtgcgtctgc aaggaaggct gggaggggcc catctgtgct	2340
[4024]	cagaatacca atgactgcag ccctcatccc tgttacaaca gcggcacctg tgtggatgga	2400
[4025]	gacaactggg accggtgcga atgtgccccg ggttttgtct ggccccactg cagaataaac	2460
[4026]	atcaatgaat gccagtcttc acctgtgtcc tttggagcga cctgtgtgga tgagatcaat	2520
[4027]	ggctaccggg gtgtctgccc tccaggcac agtggtgcca agtgccagga agtttcaggg	2580
[4028]	agaccttgca tcaccatggg gagtgtgata ccagatgggg ccaaattggga tgatgactgt	2640
[4029]	aatacctgcc agtgcctgaa tggacggatc gcctgtctca aggtctgggt tggccctcga	2700
[4030]	ccttgccctgc tccacaaagg gcacagcgag tgccccagcg ggcagagctg catccccatc	2760
[4031]	ctggacgacc agtgcctcgt ccaccctgc actgggtgtg gcgagtgtcg gtcttccagt	2820

181

[4074]	1	5	10	15
[4075]	Ser Trp Ala			
[4076]	<210> 358			
[4077]	<211> 57			
[4078]	<212> DNA			
[4079]	<213> 人工序列			
[4080]	<220>			
[4081]	<223> 前导序列			
[4082]	<400> 358			
[4083]	atggcctggg ctctgctgct cctcaccctc ctcactcagg gcacagggtc ctgggcc 57			

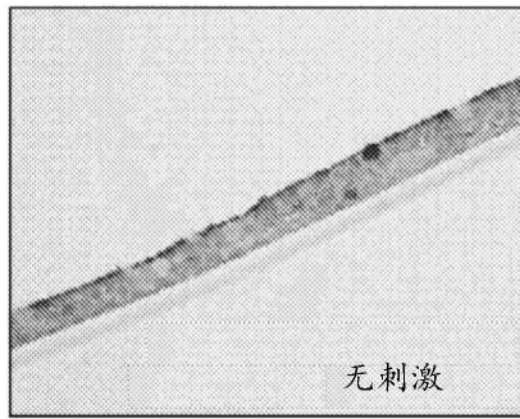


图1A

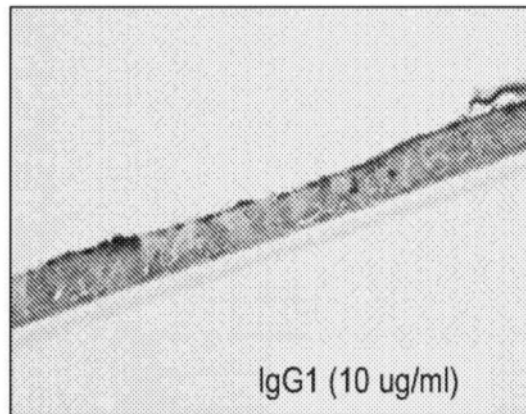


图1B

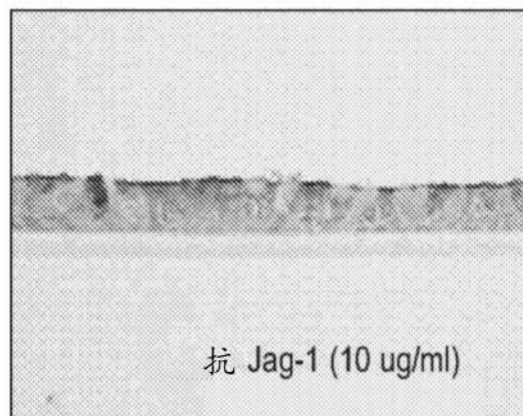


图1C

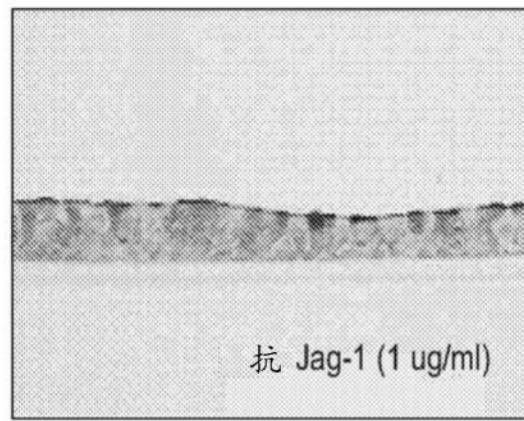


图1D

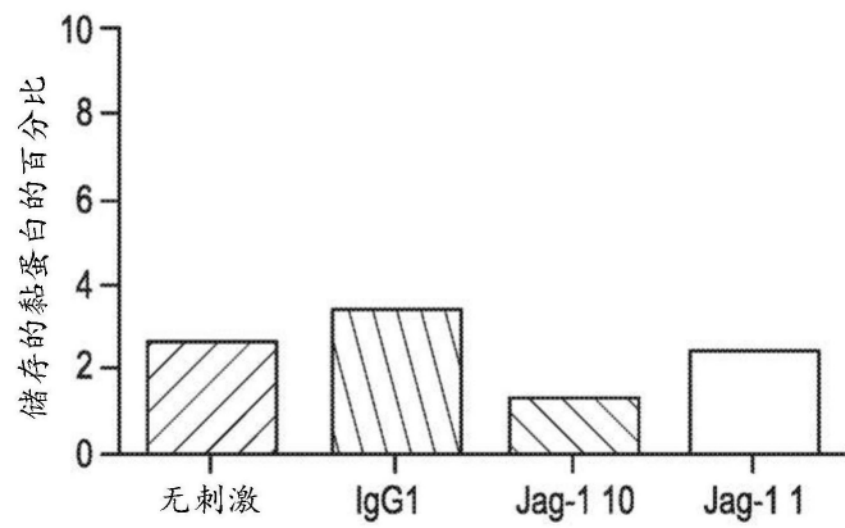


图1E

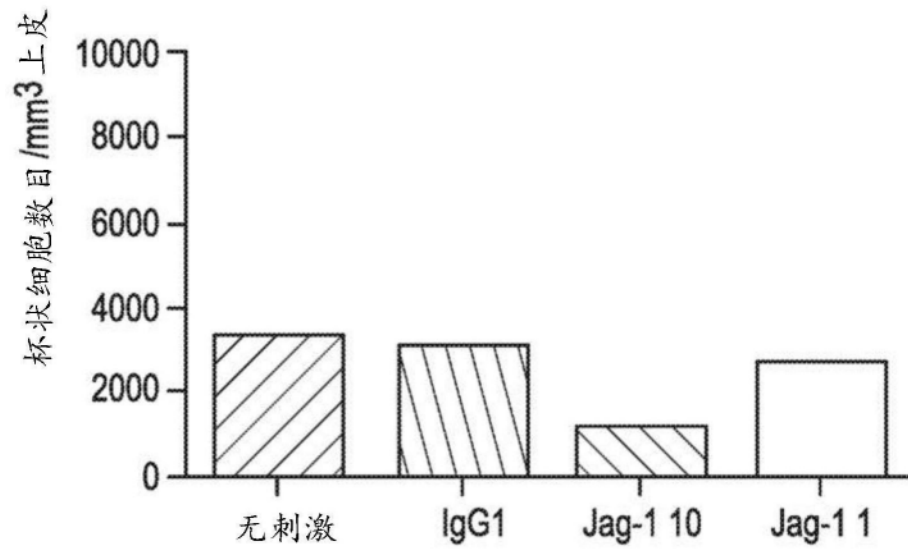


图1F

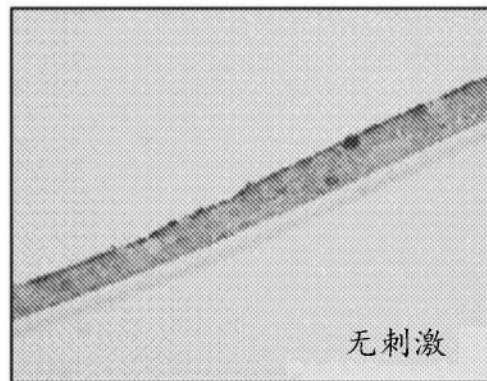


图2A

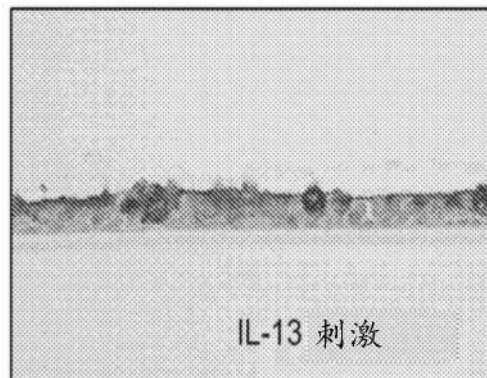


图2B

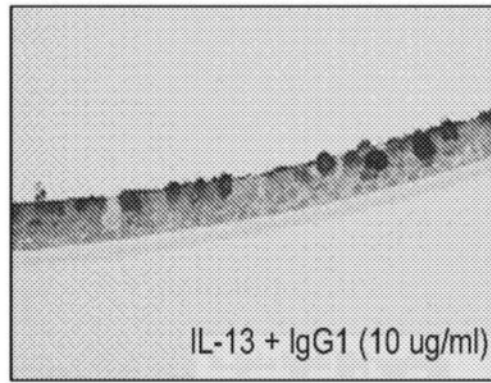


图2C

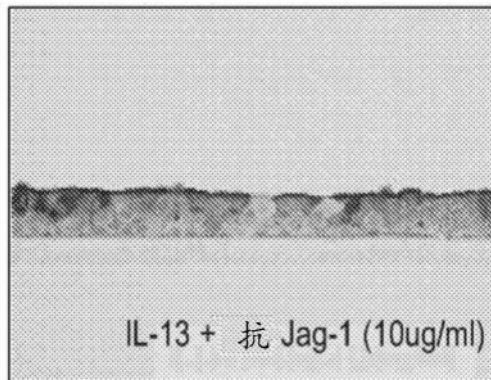


图2D

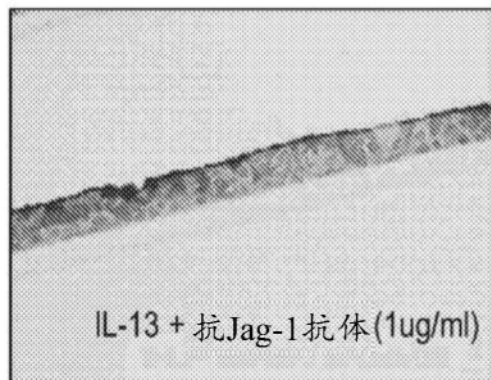


图2E

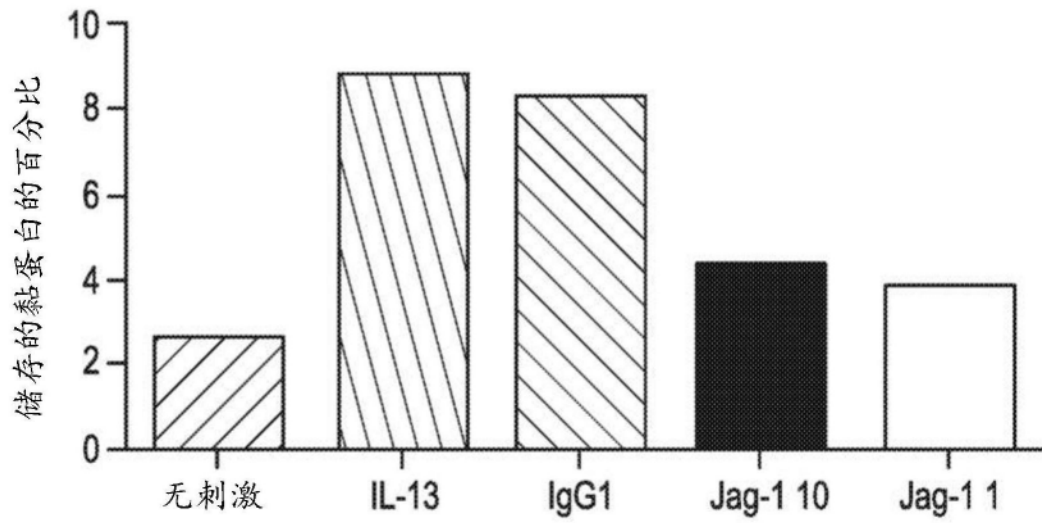


图2F

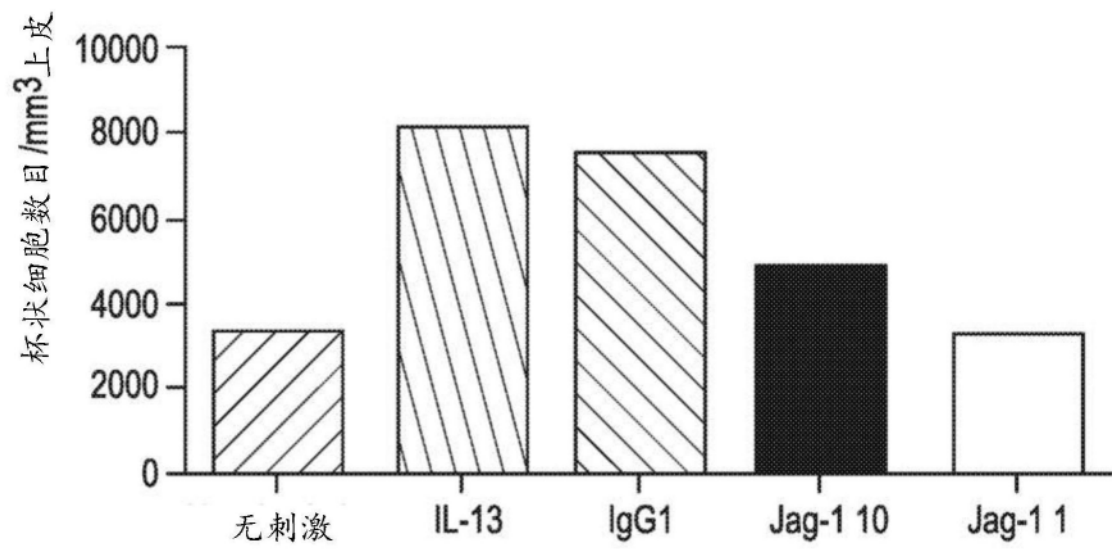


图2G

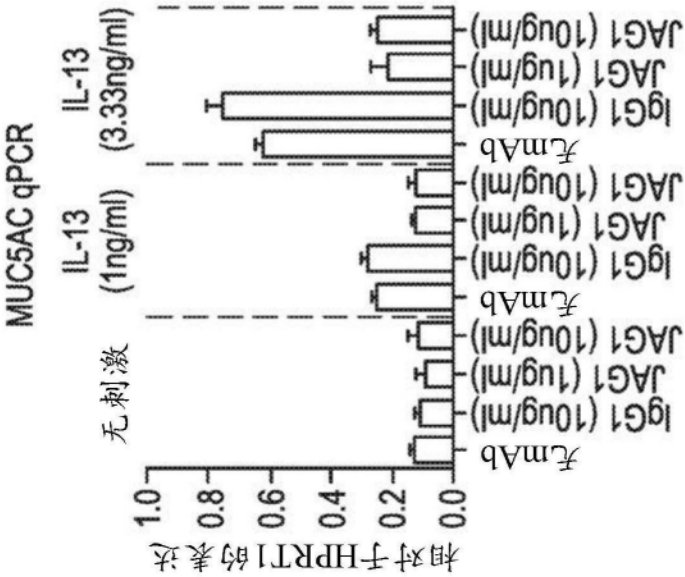


图3A

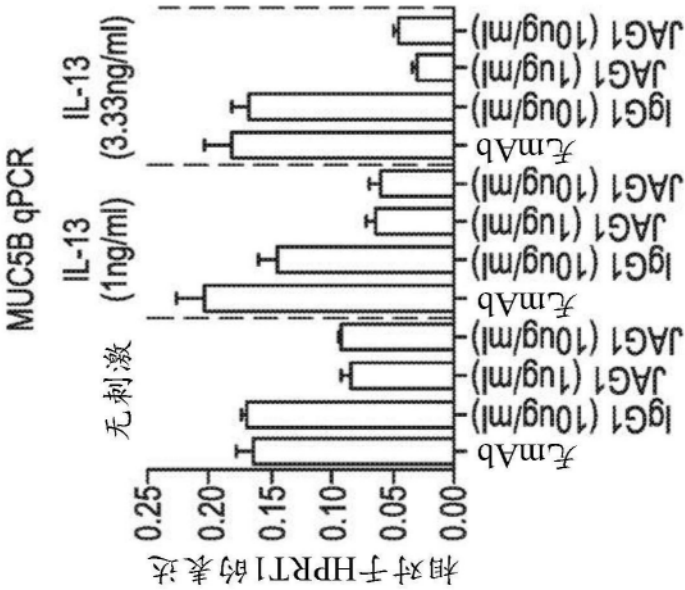


图3B

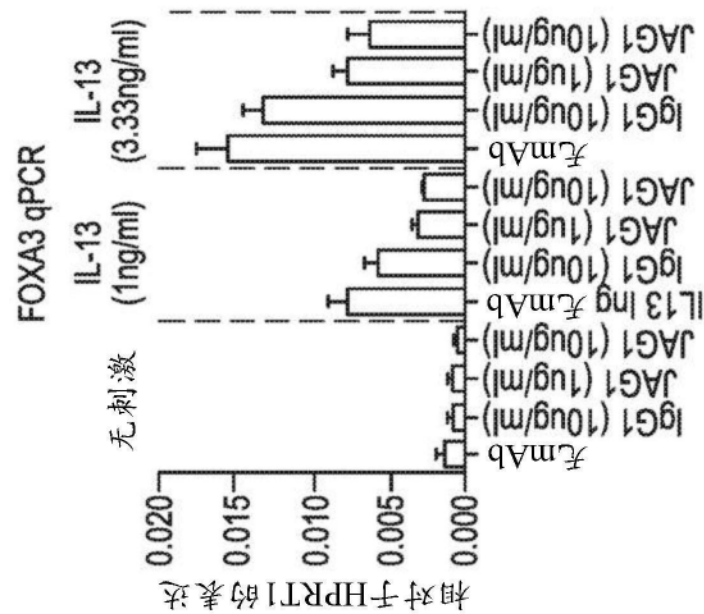


图3C

*HPRT 探针	序列
HPRT 引物组	5'-/56-FAM/TCCAAAGAT/ZEN/GGTCAAGGTCGCAAG/3IABkFQ/-3'
	5'-ACTTCGTGGGGTCTTTTC-3'
	5'-CTTTGCTTTCCTTGGTCAGG-3'
*MUC5AC 探针	序列
MUC5AC 引物组	5'-/56-FAM/CGTTTGACG/ZEN/GGAAGCAATACACGG/3IABkFQ/-3'
	5'-TACCTGCTCTGTGCTTGGAG-3'
	5'-AGGGCTTGGTCAGCACATA-3'
*MUC5B 探针	序列
MUC5B 引物组	5'-/56-FAM/AACCCCGTA/ZEN/GAAGGTGCCATTGT/3IABkFQ/-3'
	5'-CCAGAGAGGCAGGTACACAT-3'
	5'-GCAGACCTCAGCTGTGTT-3'

图3D

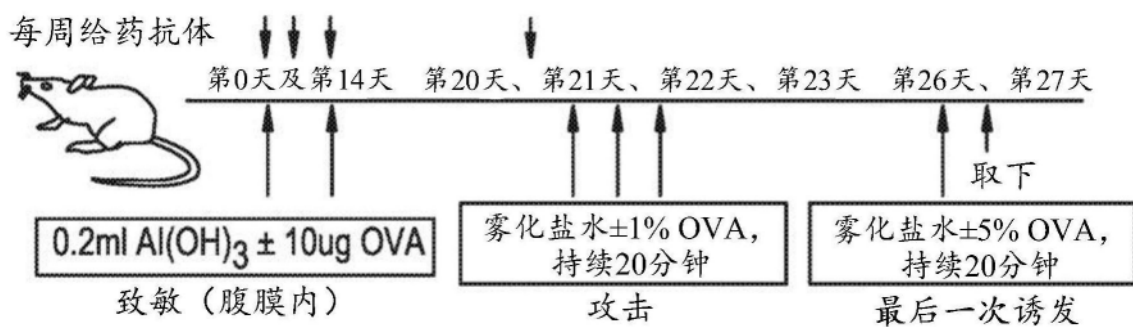


图4A

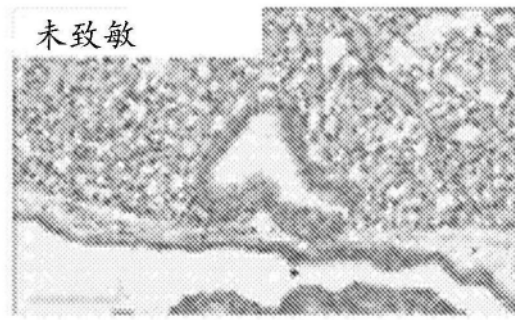


图4B

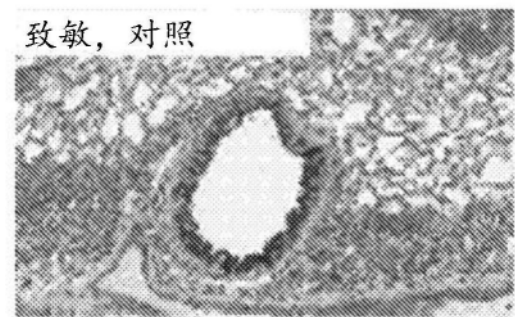


图4C

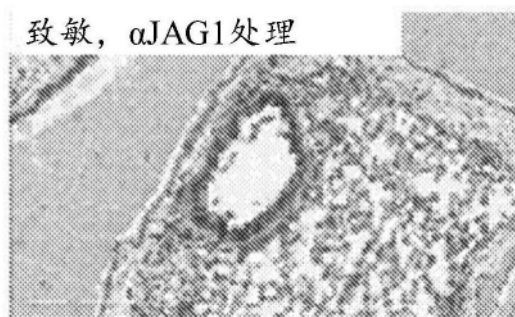


图4D

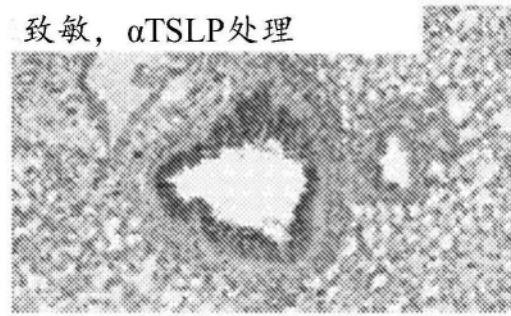


图4E

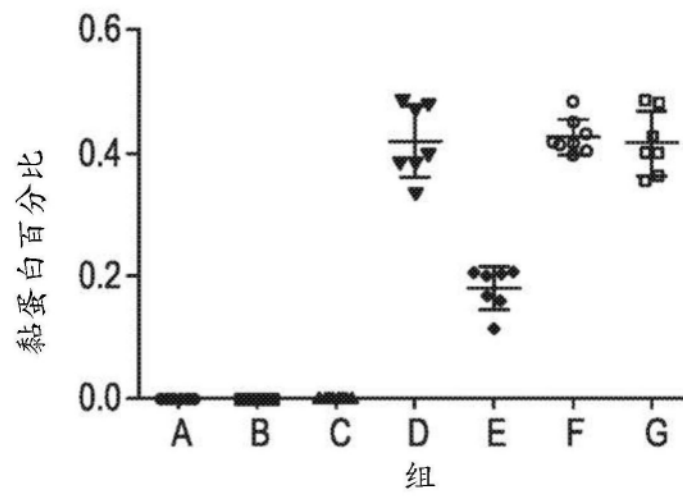
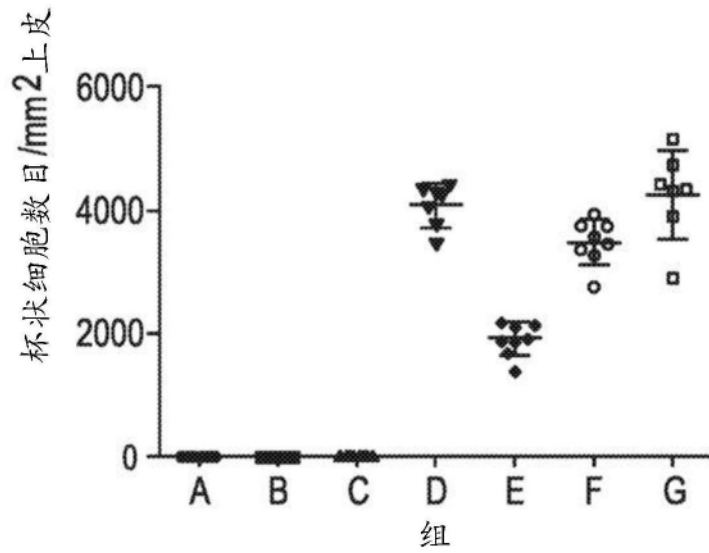


图4F



实验组	药物
A组 - 盐水/盐水	媒剂
B组 - 盐水/盐水	Jag1 (80mpk)
C组 - 盐水/盐水	同种型对照 (80 mpk)
D组 - OVA/OVA	媒剂
E组 - OVA/OVA	Jag1
F组 - OVA/OVA	同种型对照
G组 - OVA/OVA	aTSLP (20mpk)

图4G

在第0天及第14天进行免疫（腹膜内）

在第0天、第7天、第14天及第20天进行抗体给予（静脉内）

在第21天、第23天、第24天及第26天进行OVA攻击（经吸入）

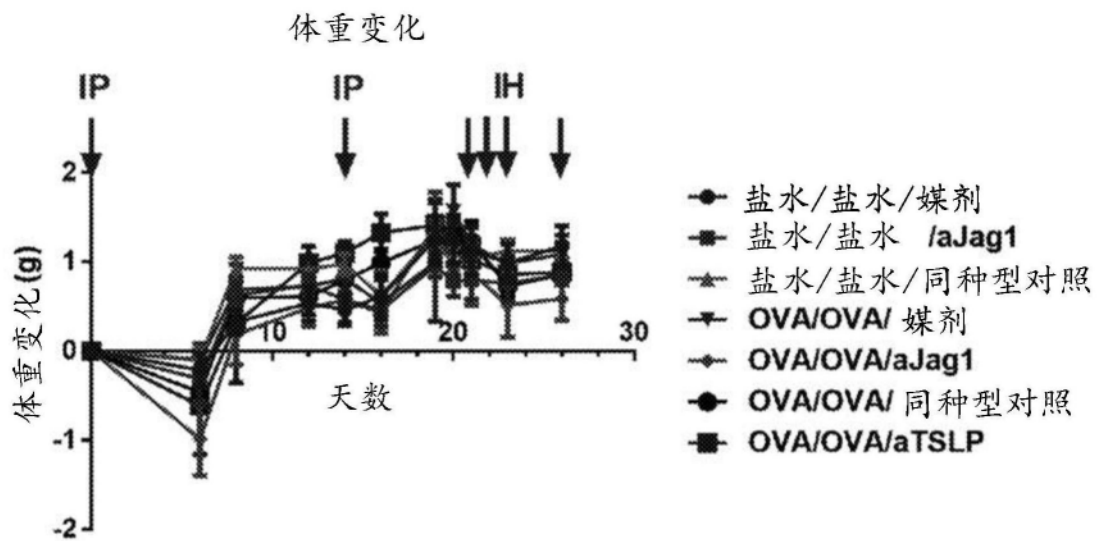


图5A

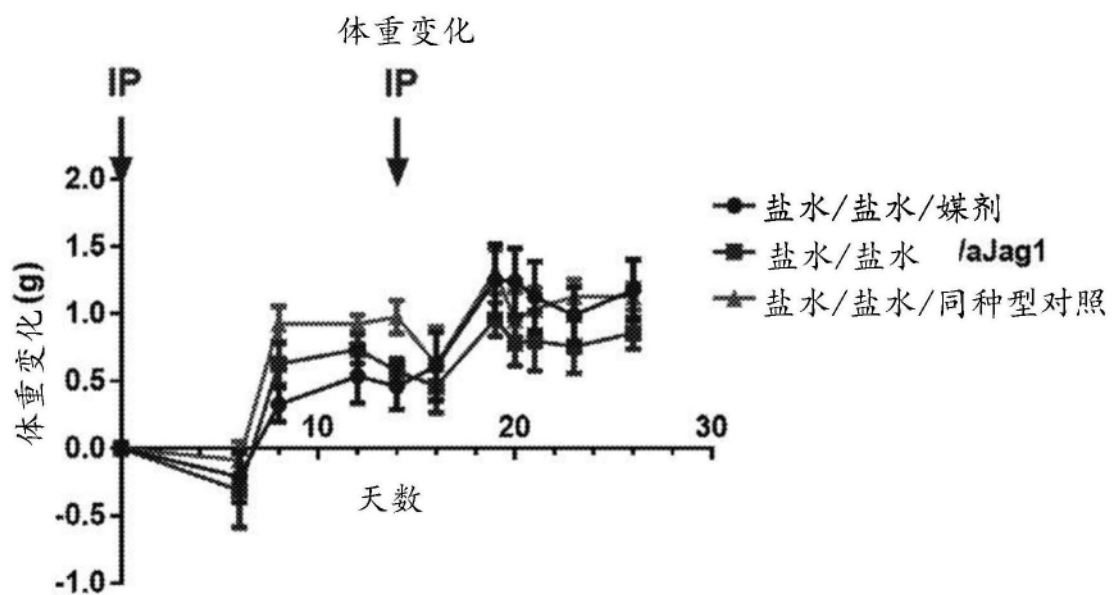


图5B

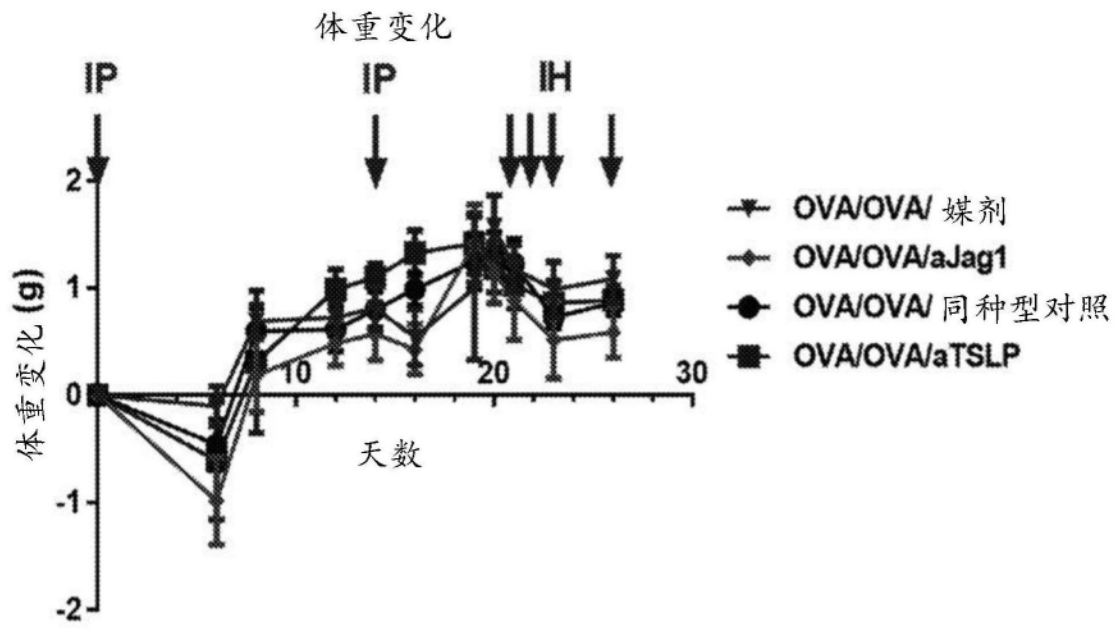


图5C

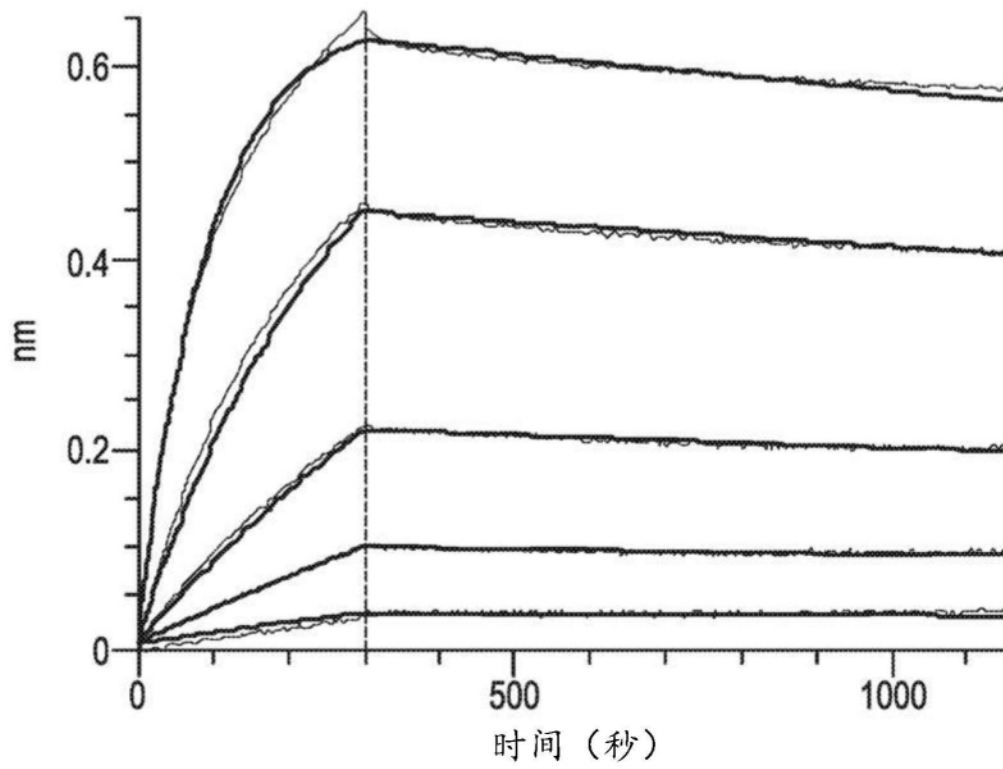


图6

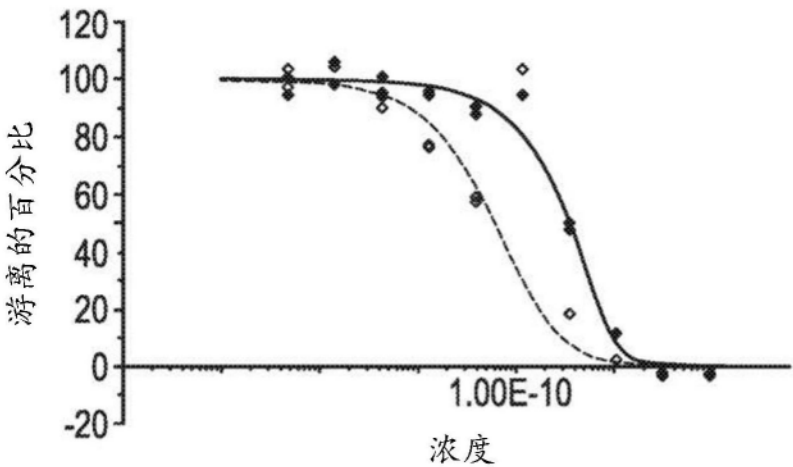


图7A

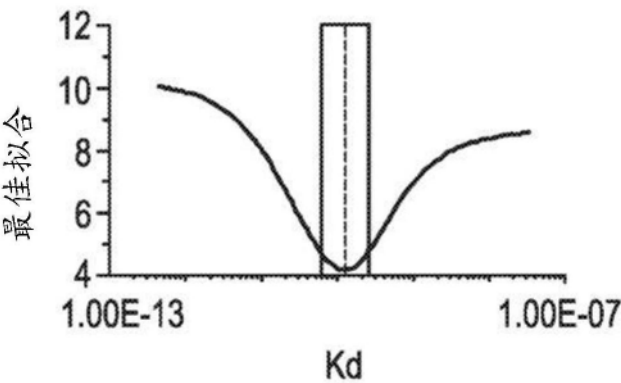


图7B

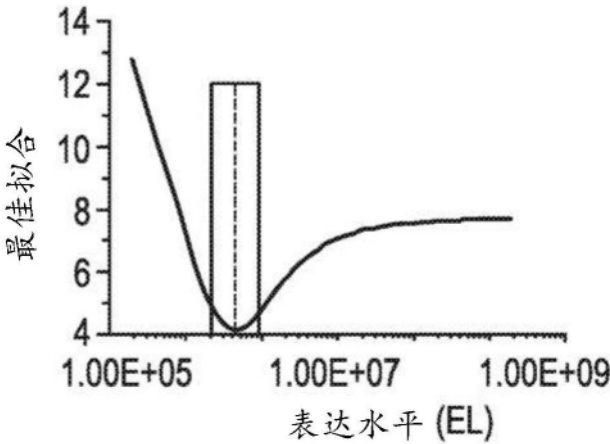


图7C

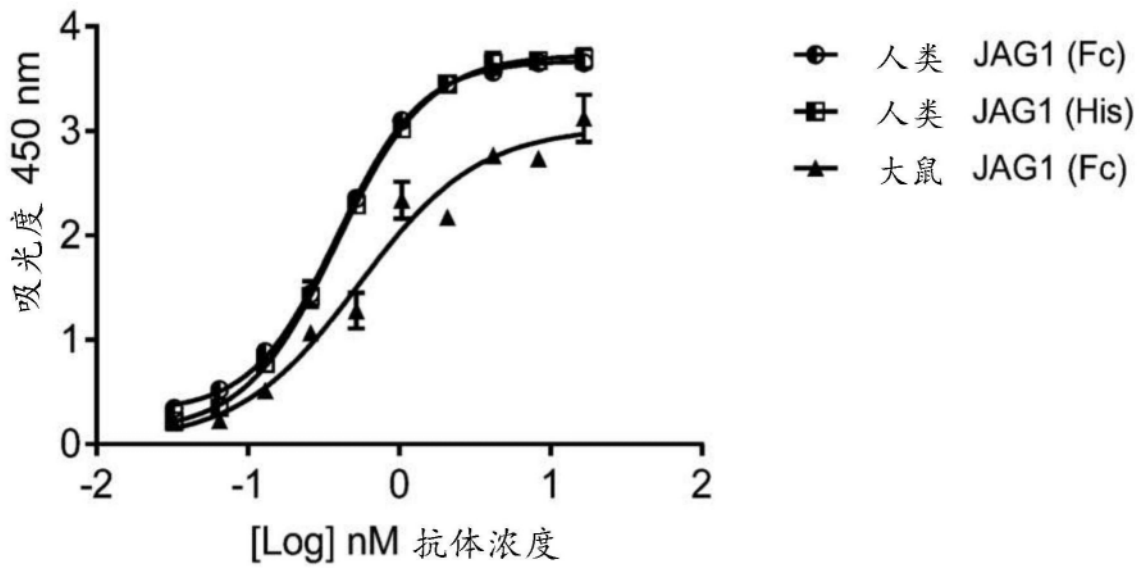


图8A

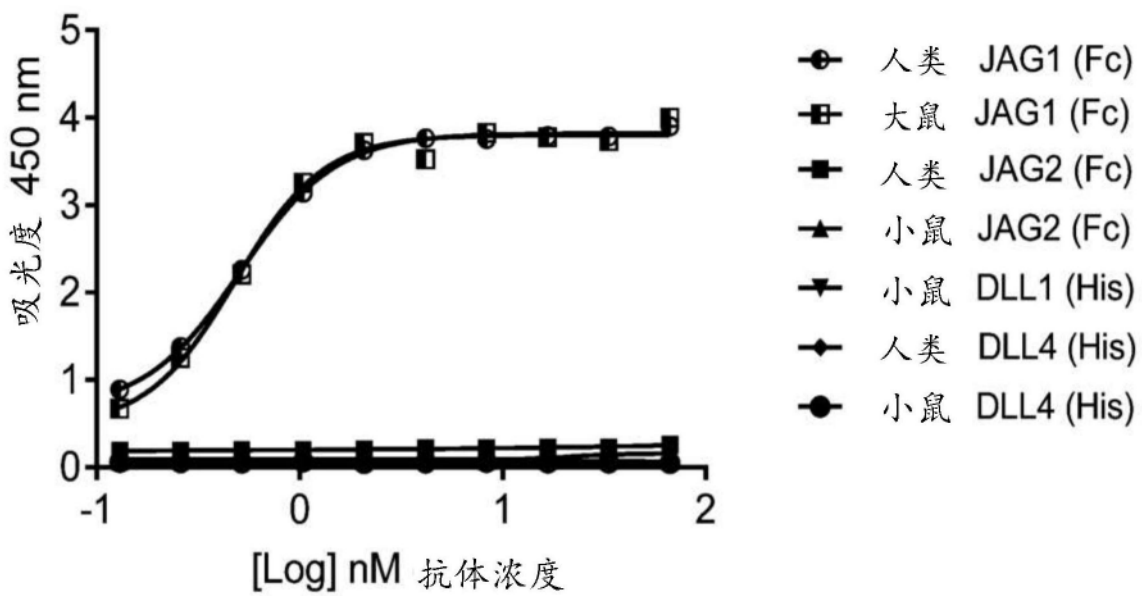


图8B

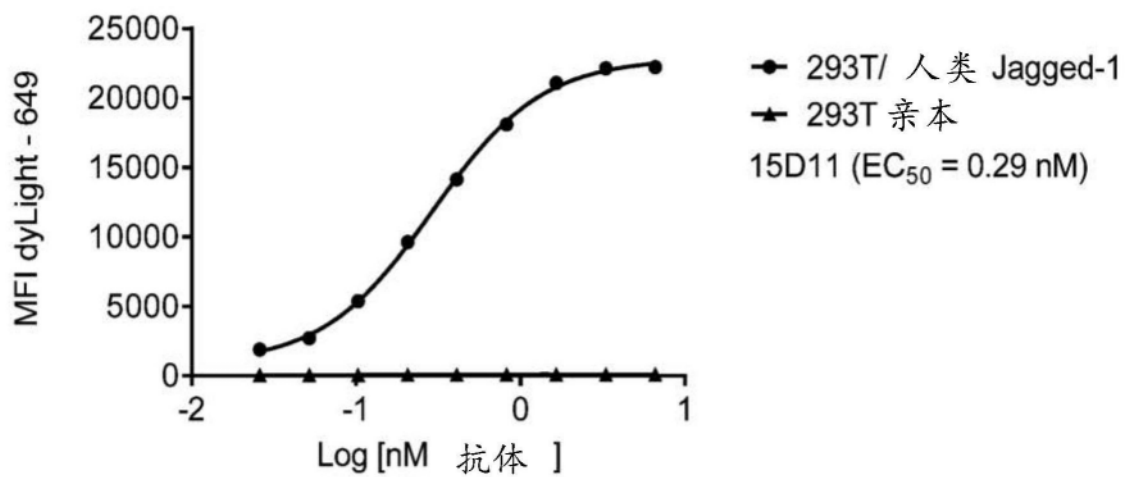


图9

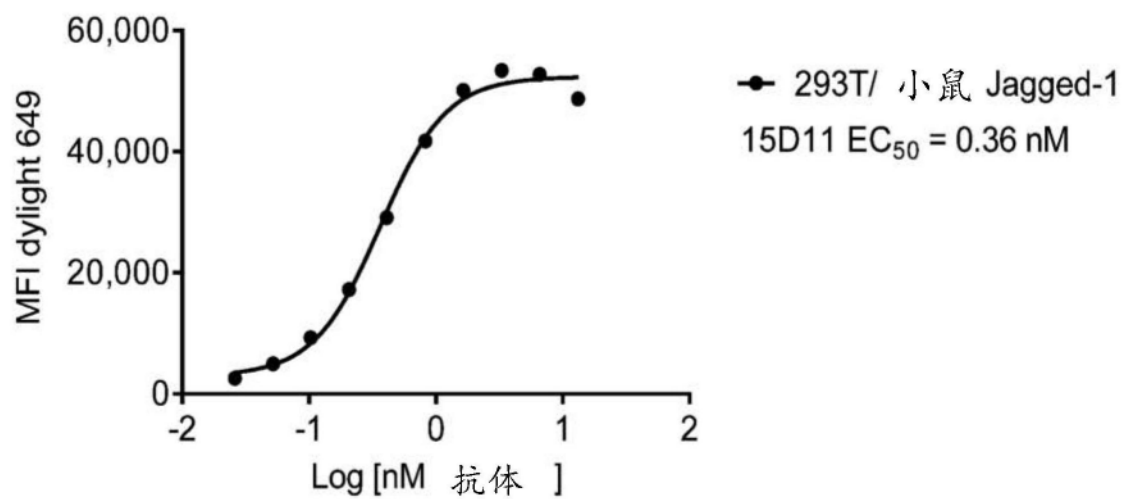


图10

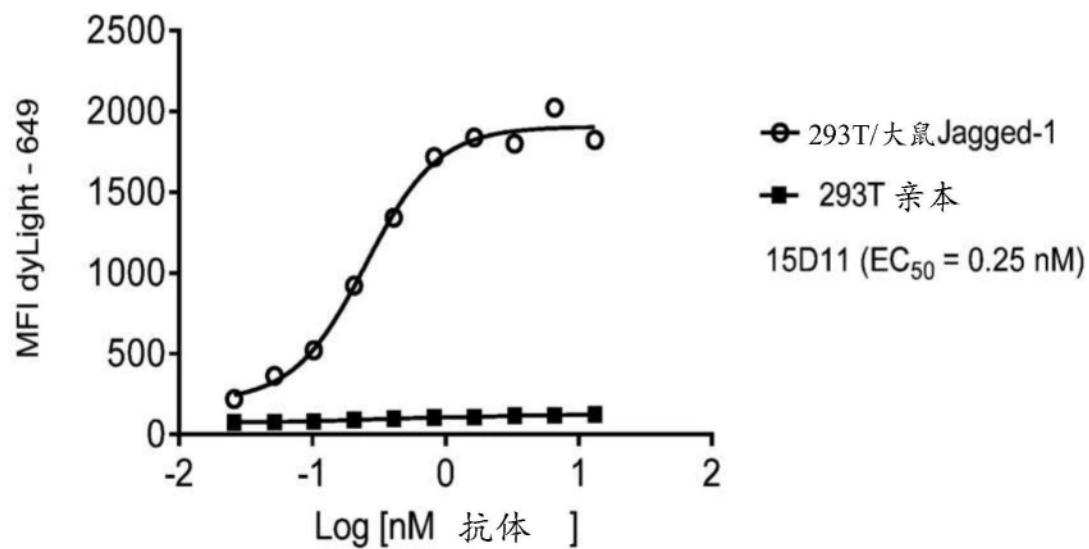


图11

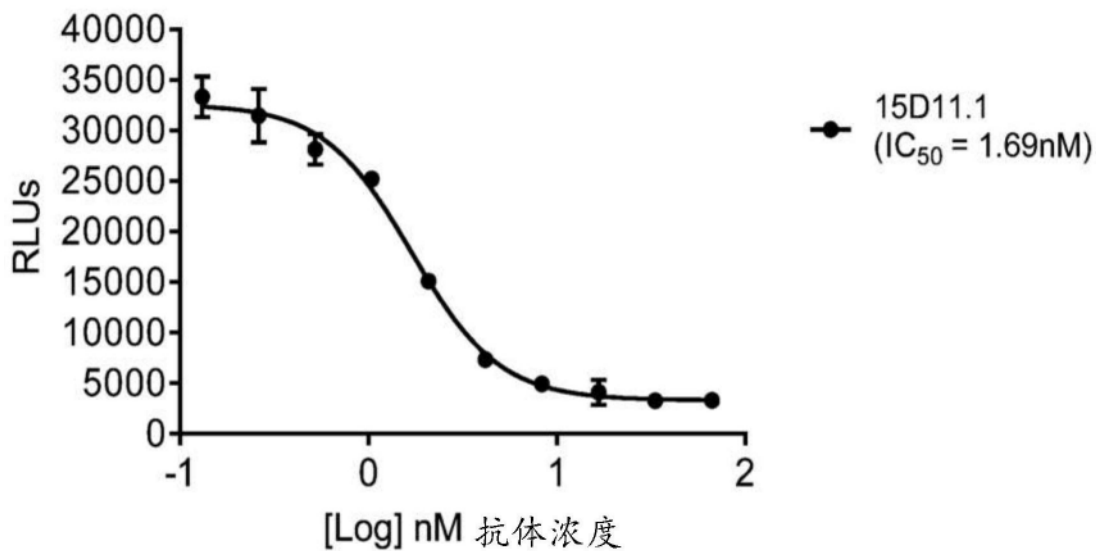


图12

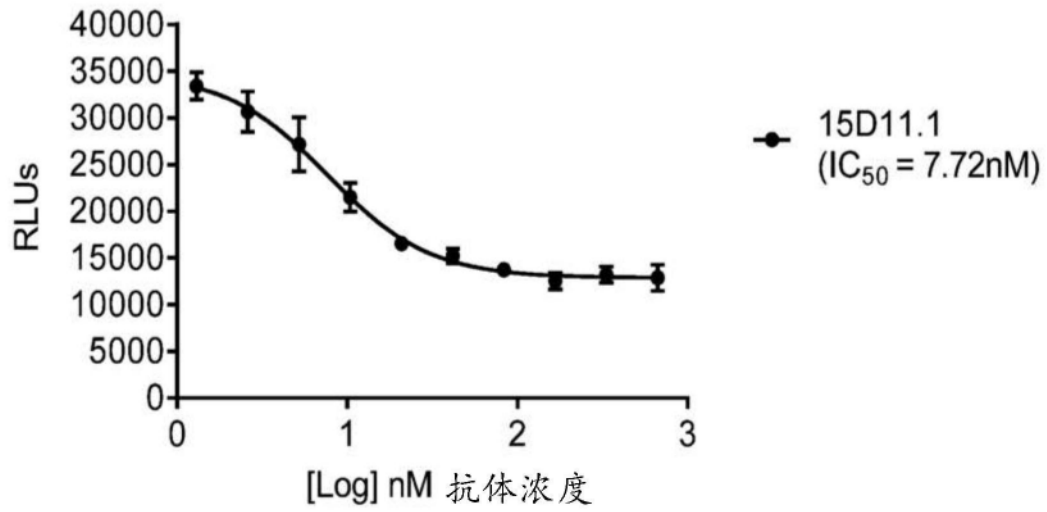


图13

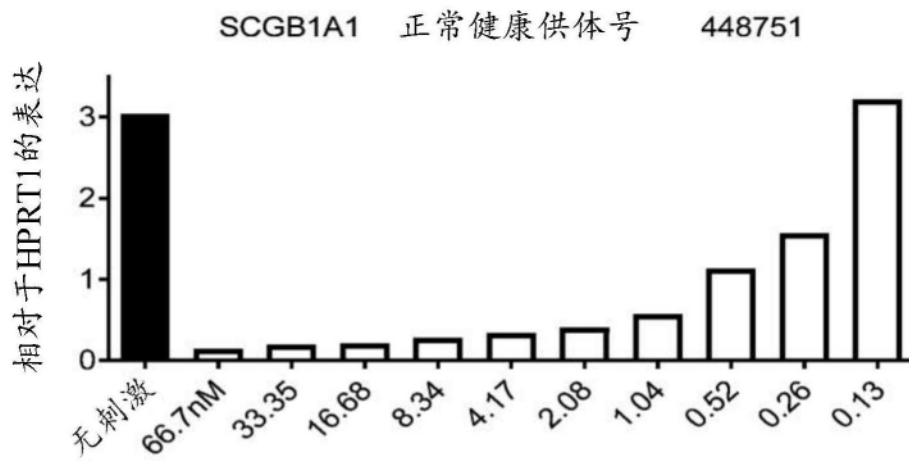


图14A

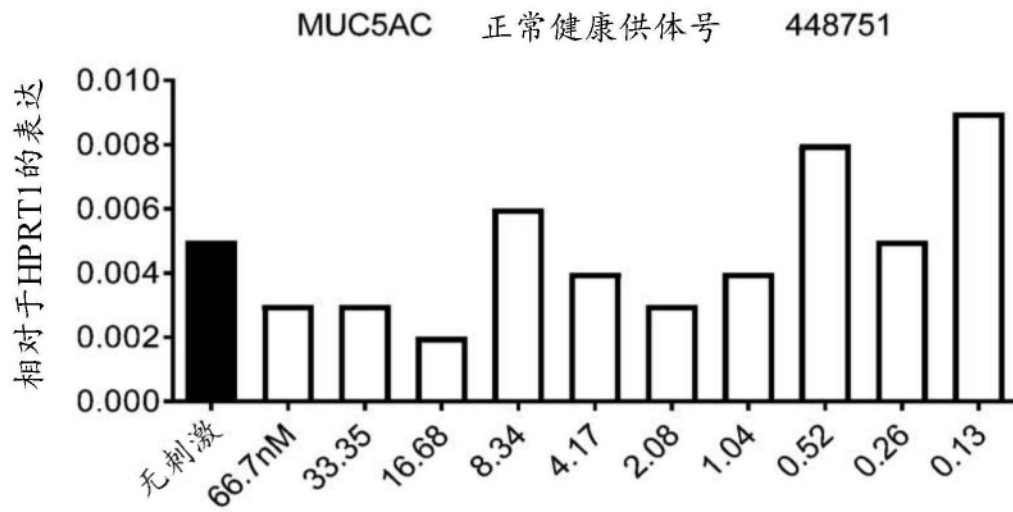


图14B

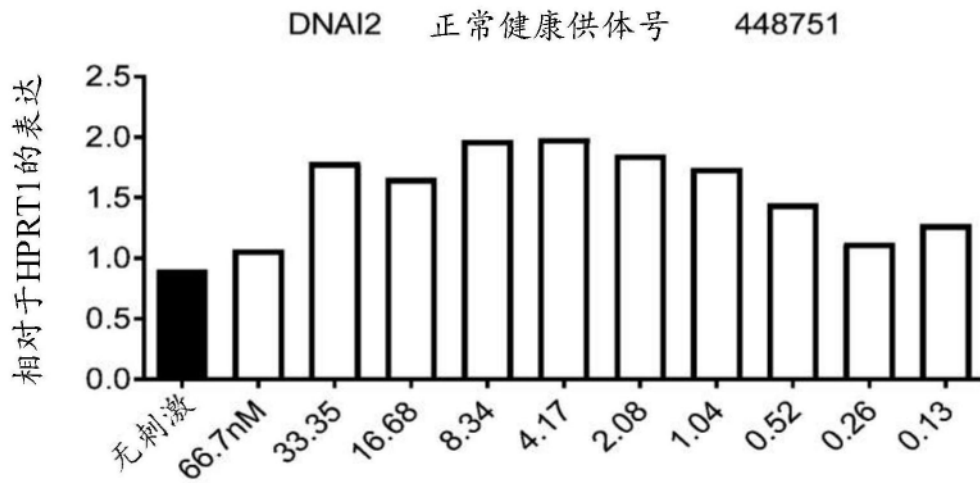


图14C

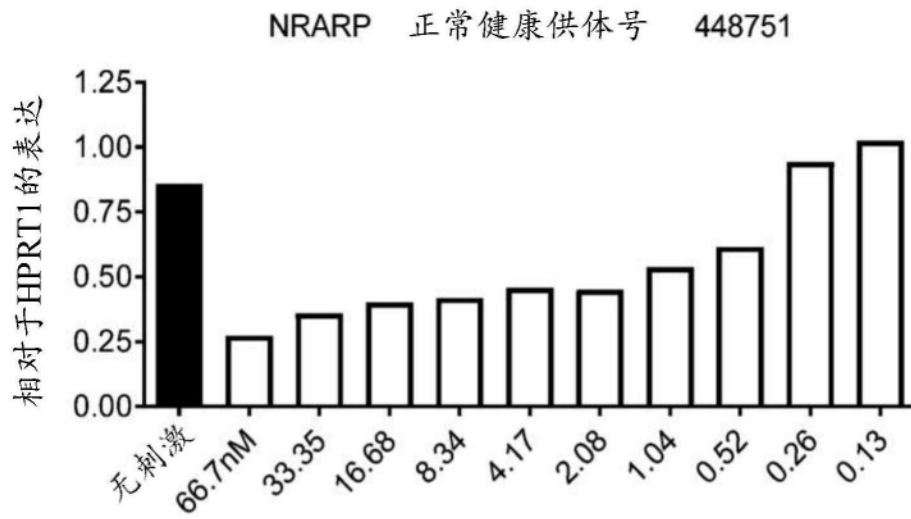


图14D

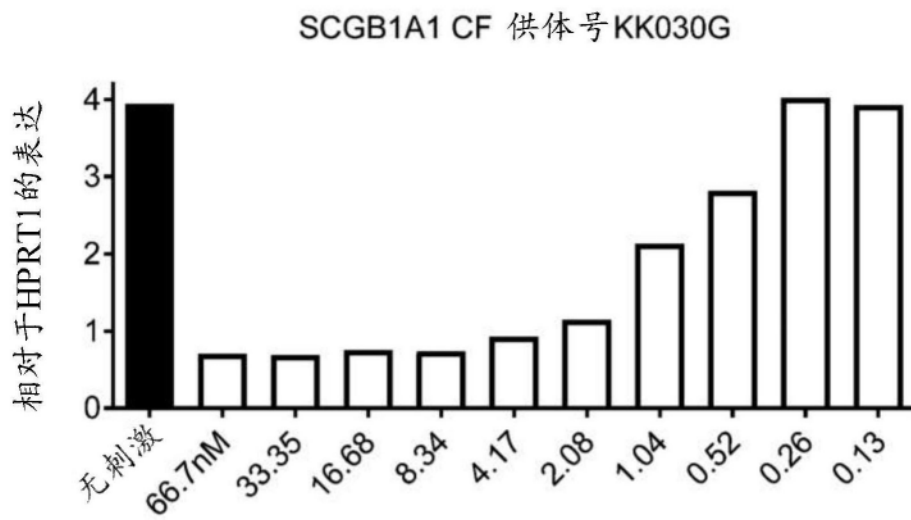


图14E

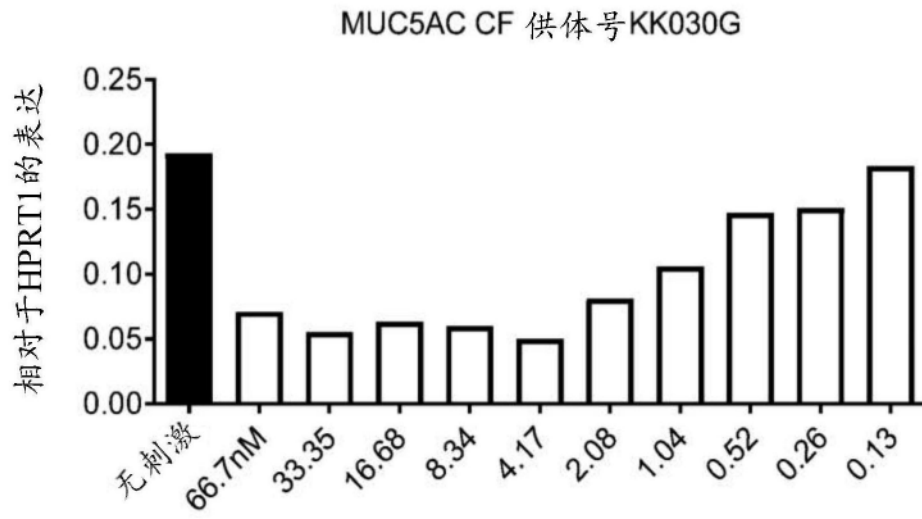


图14F

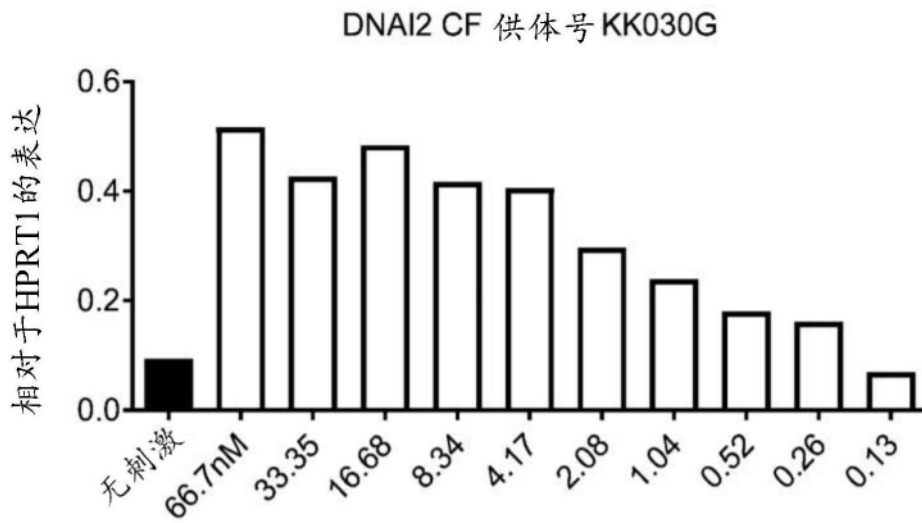


图14G

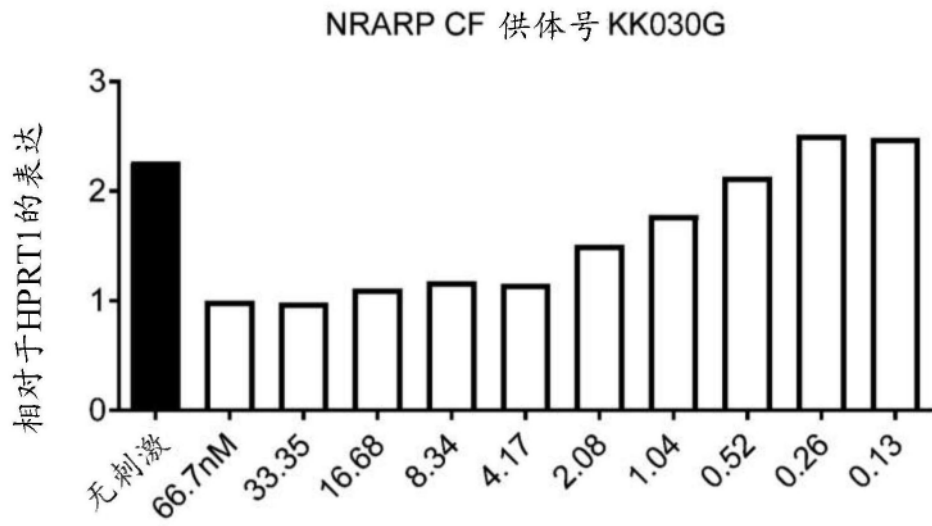


图14H

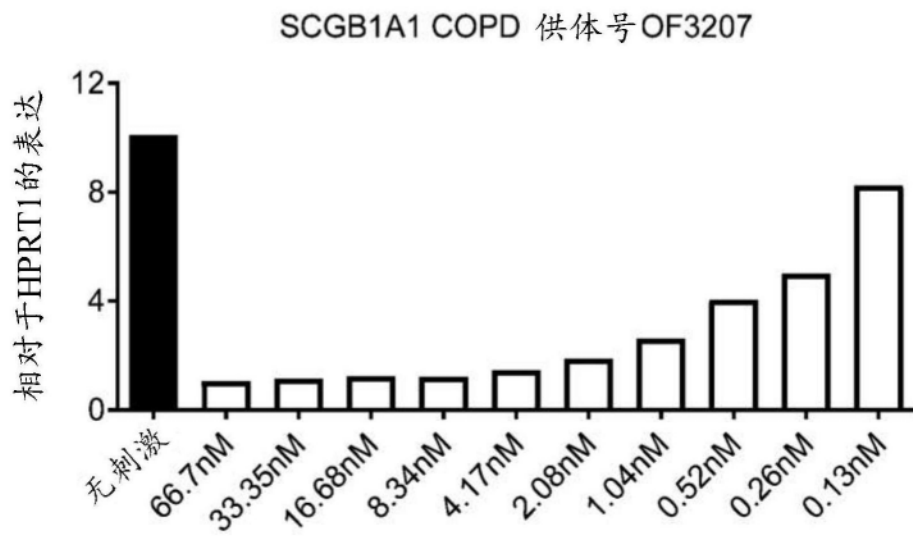


图14I

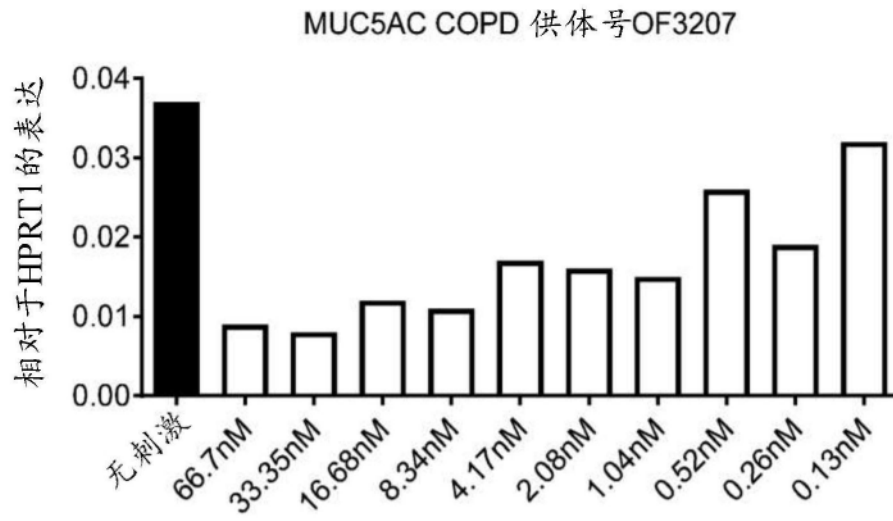


图14J

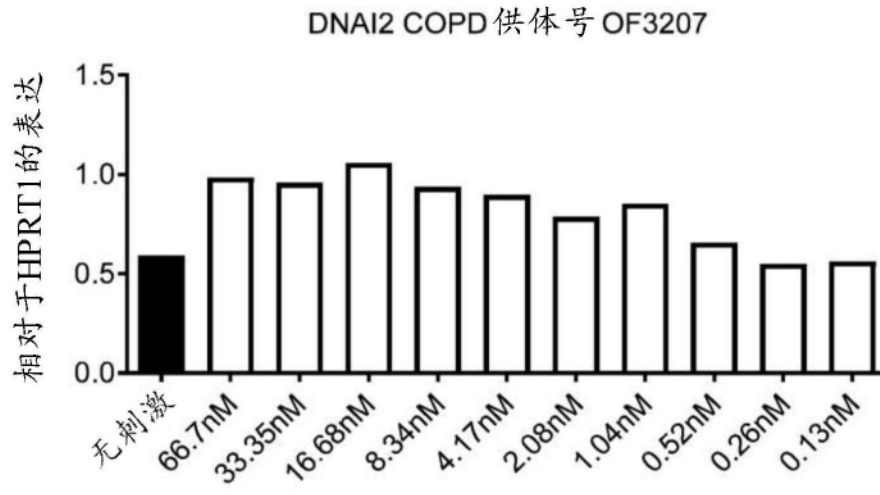


图14K

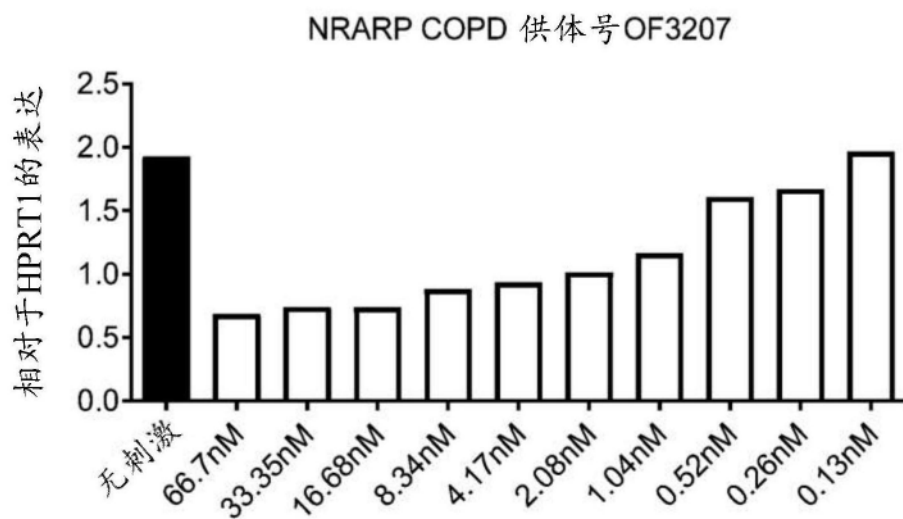


图14L

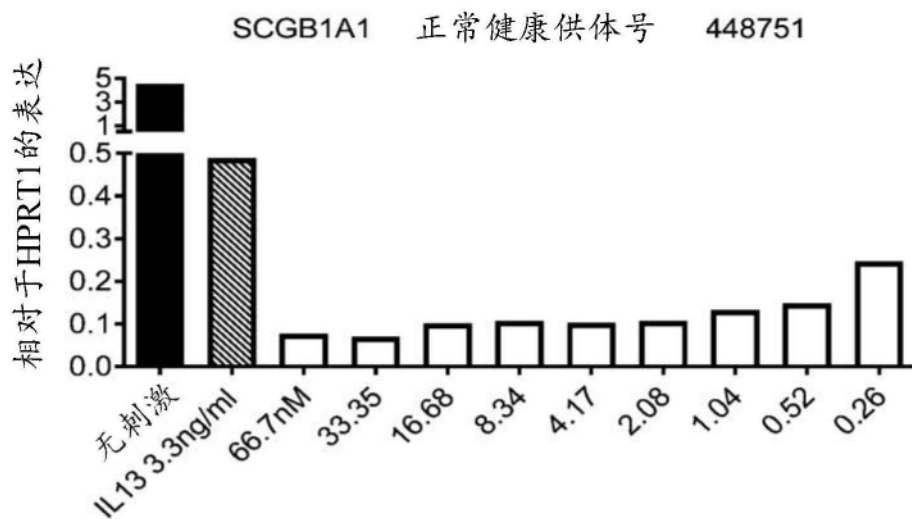


图15A

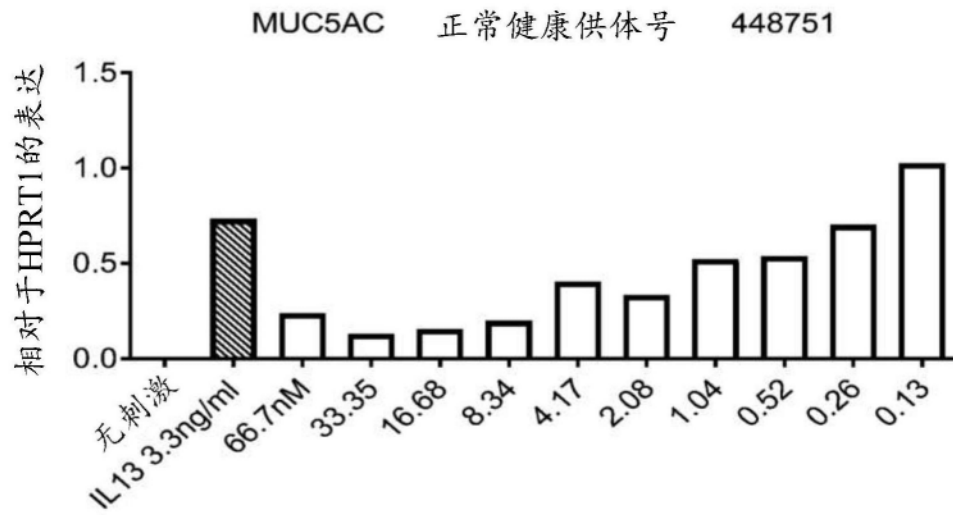


图15B

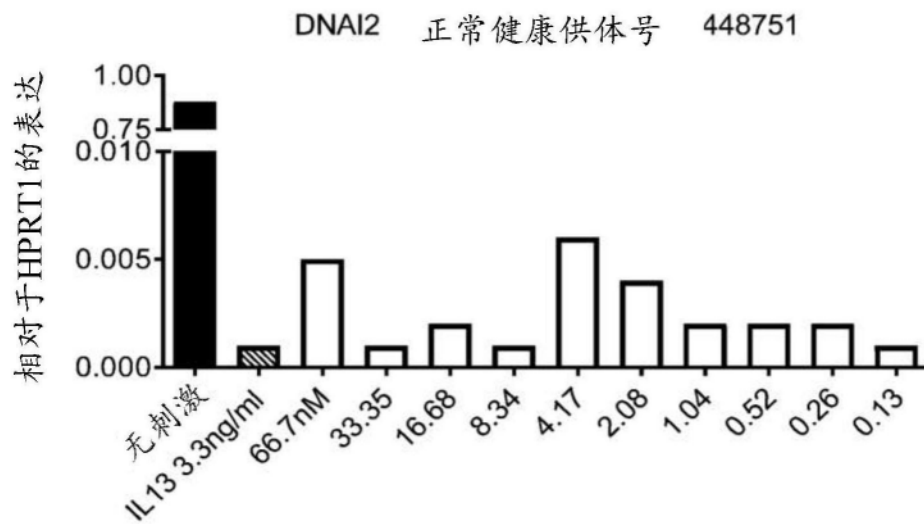


图15C

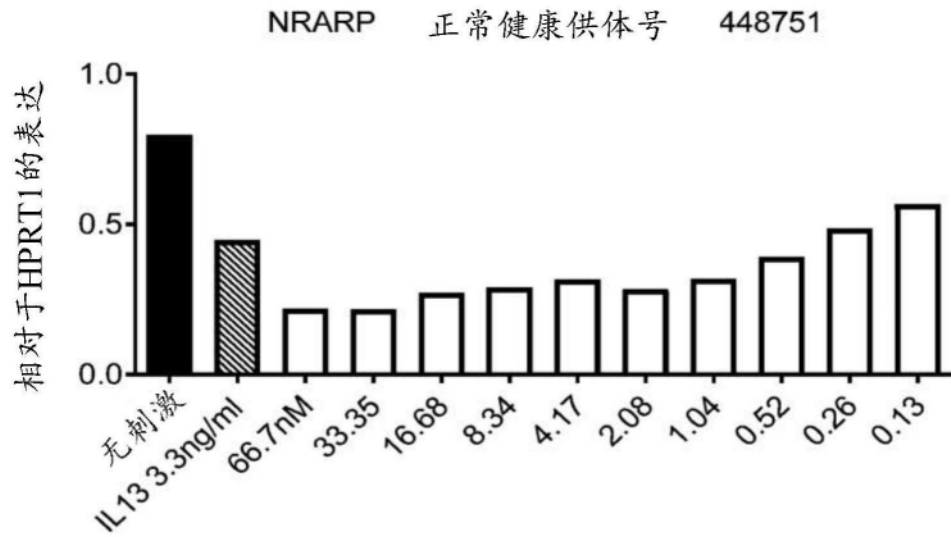


图15D

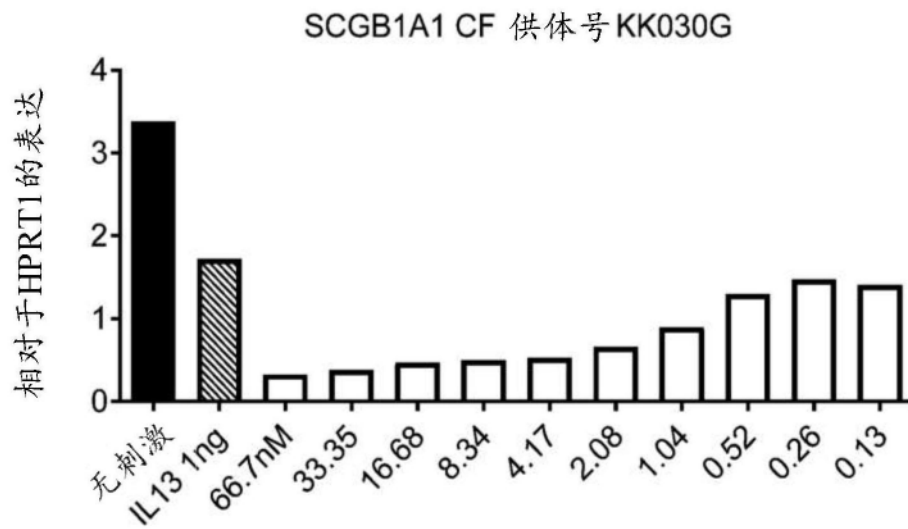


图15E

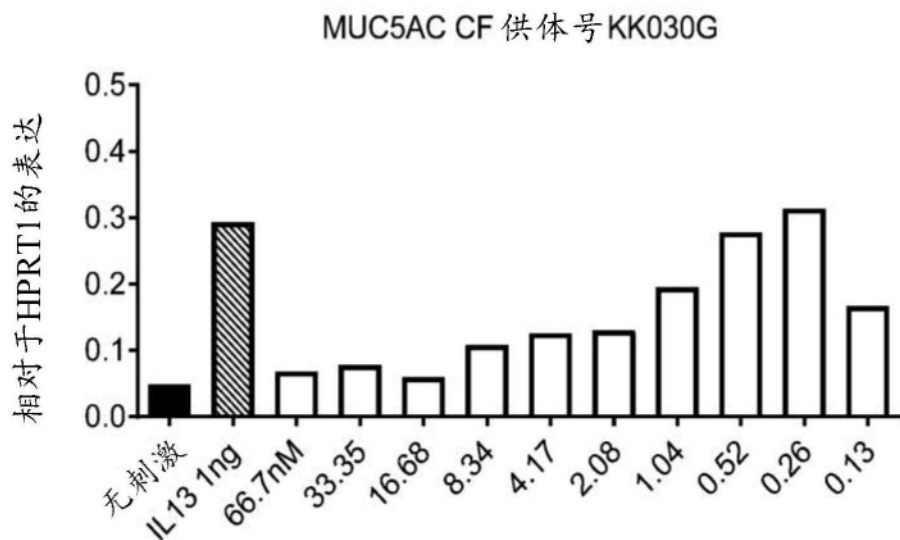


图15F

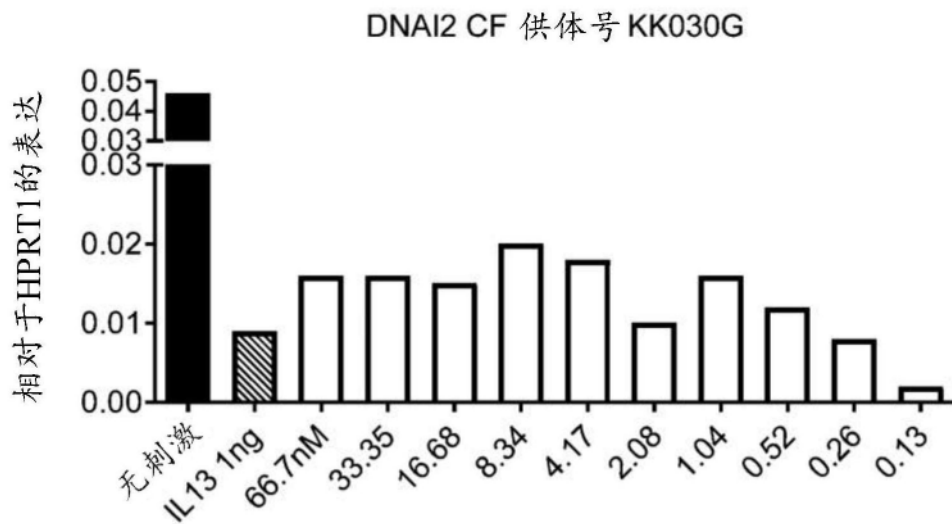


图15G

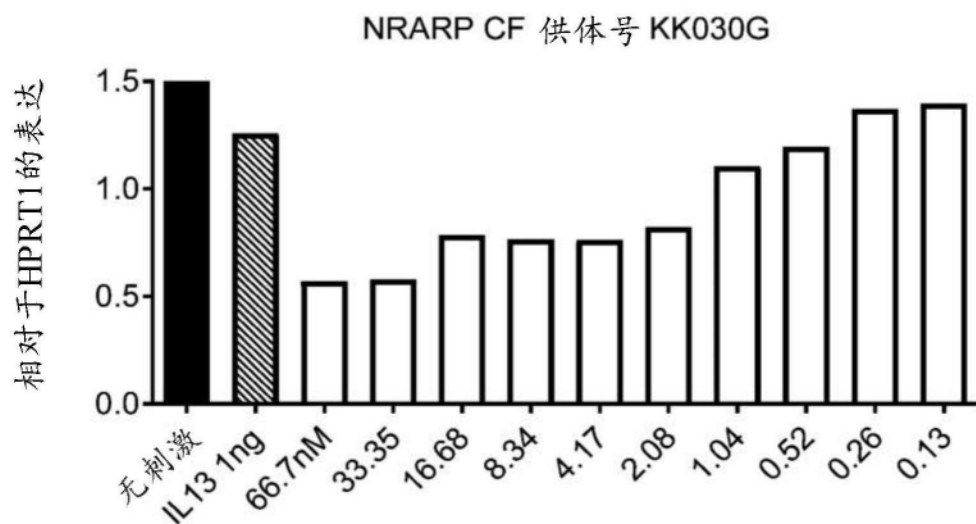


图15H

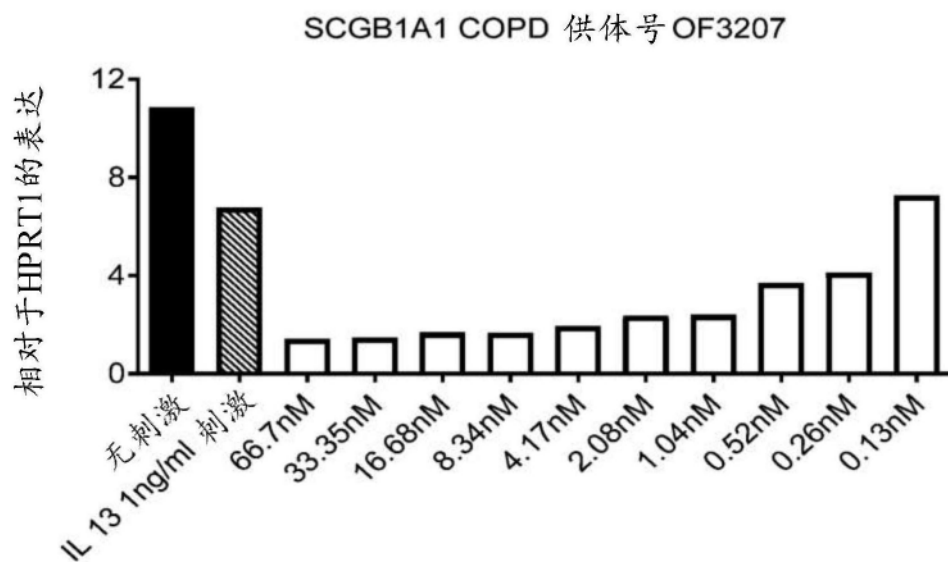


图15I

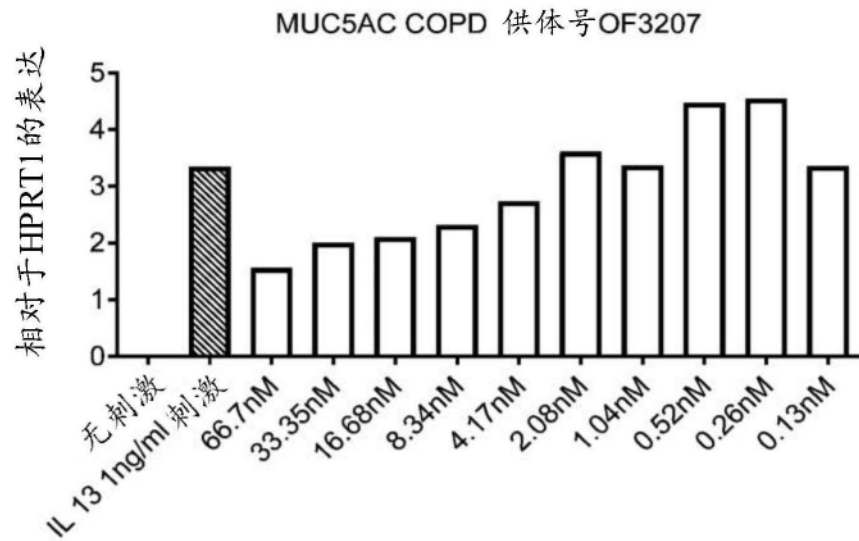


图15J

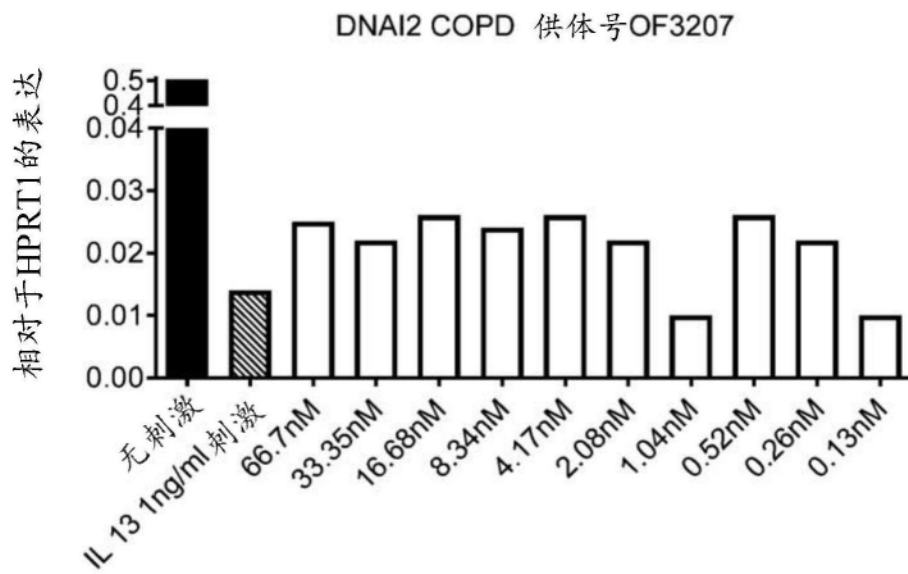


图15K

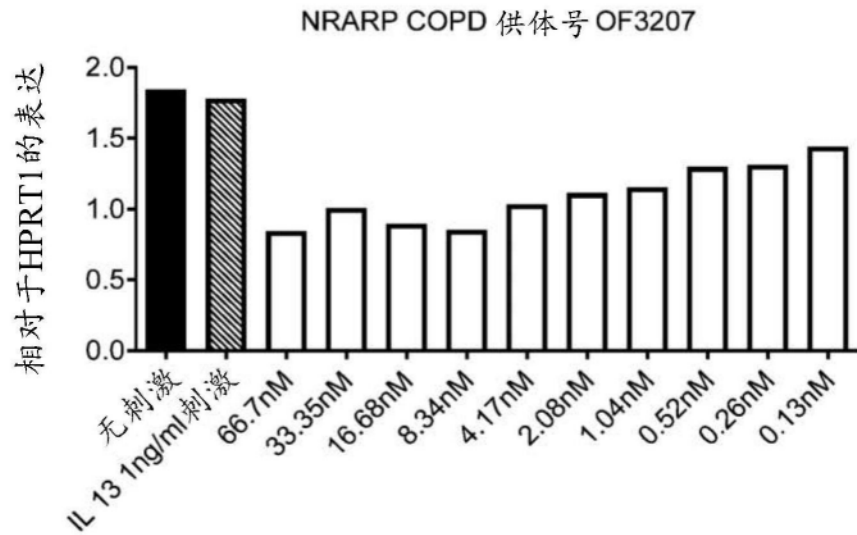


图15L

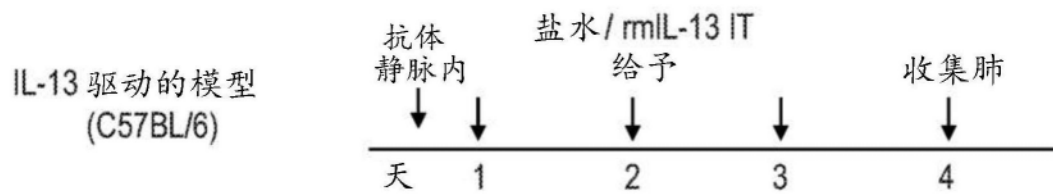


图16A

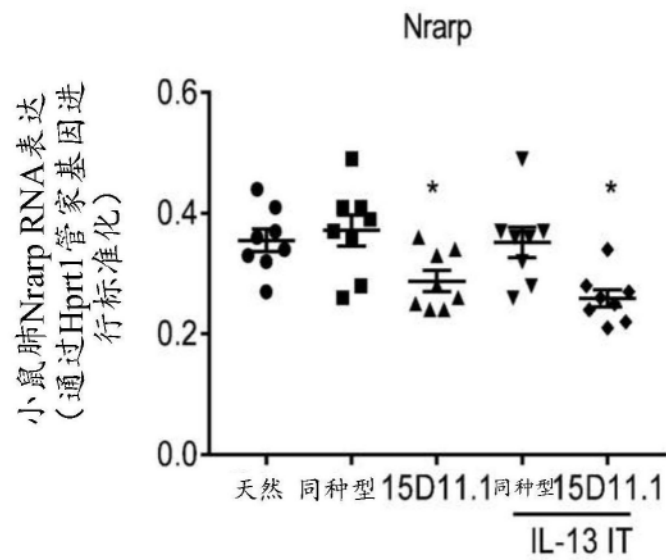


图16B

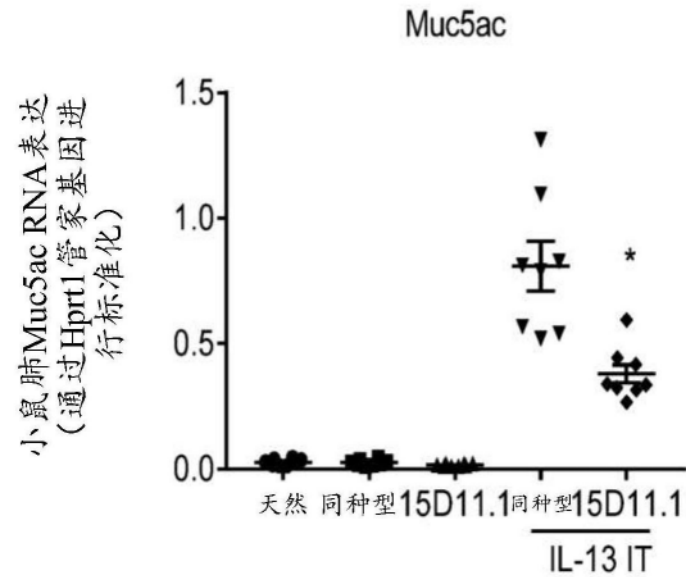


图16C



图17A

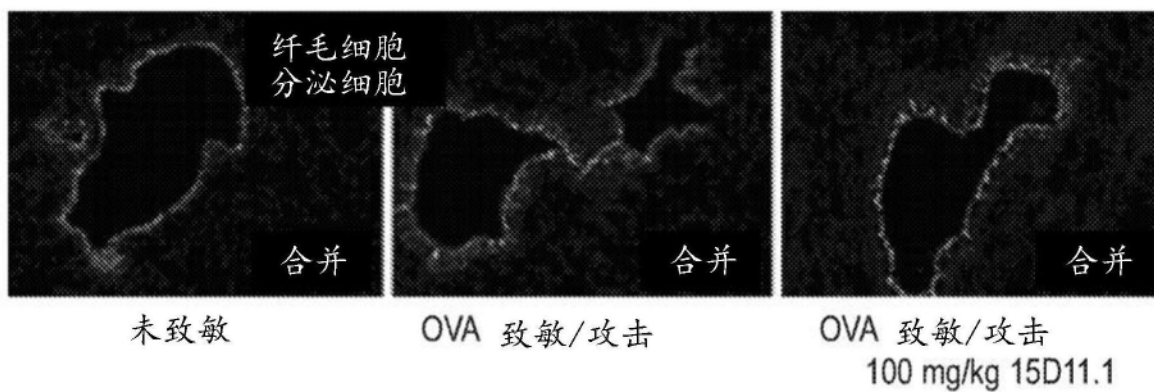


图17B

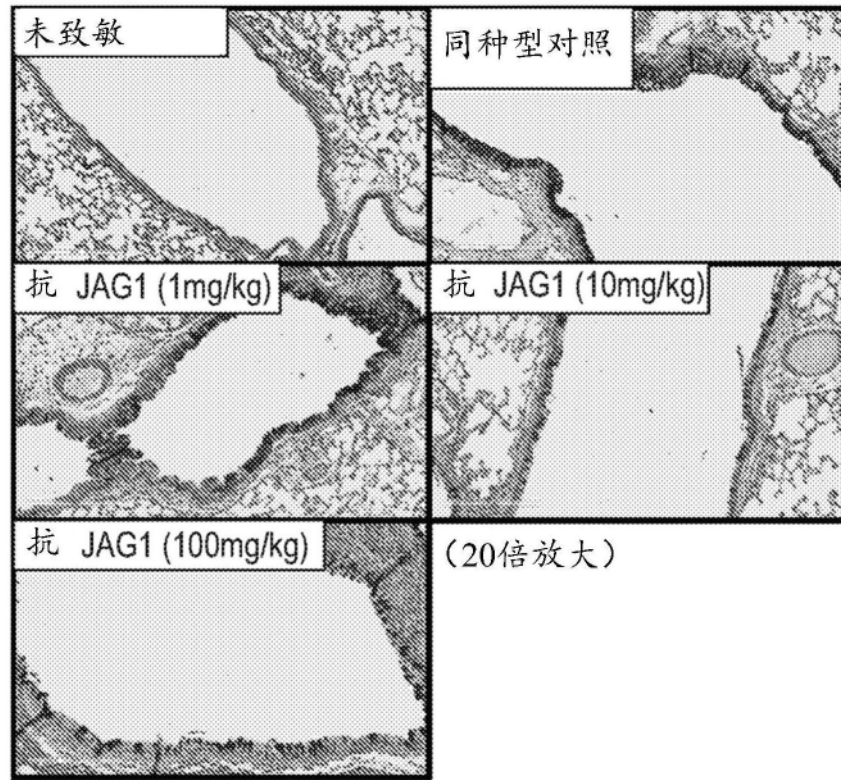


图17C

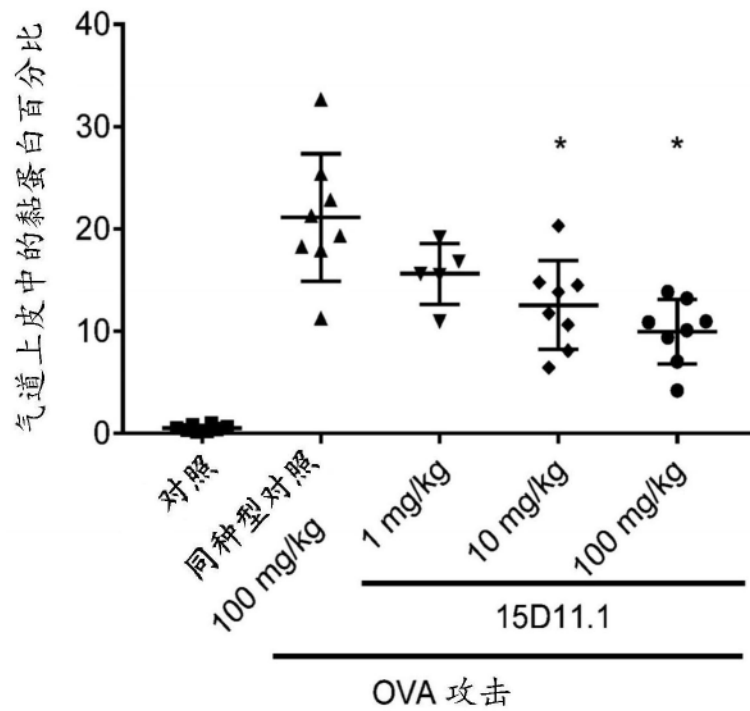


图17D

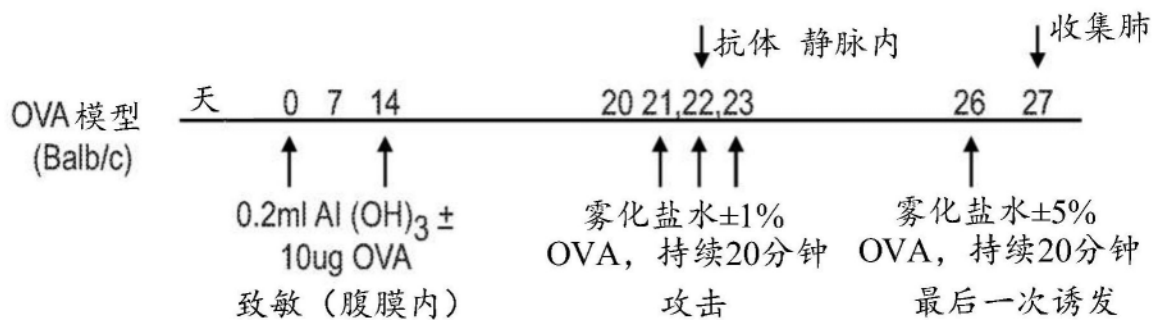


图18A

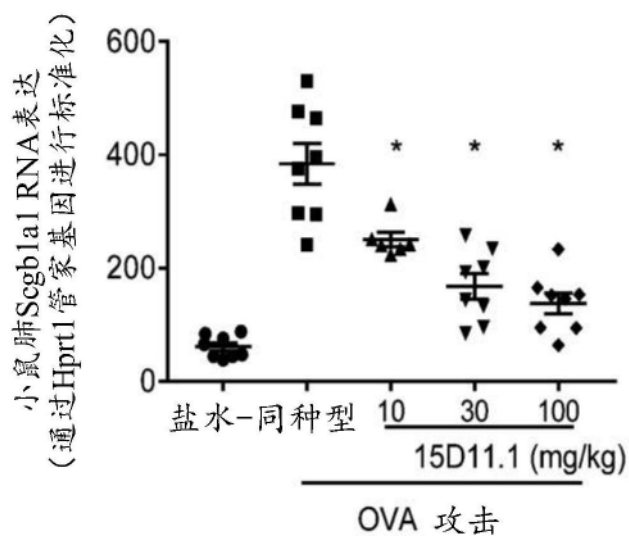


图18B

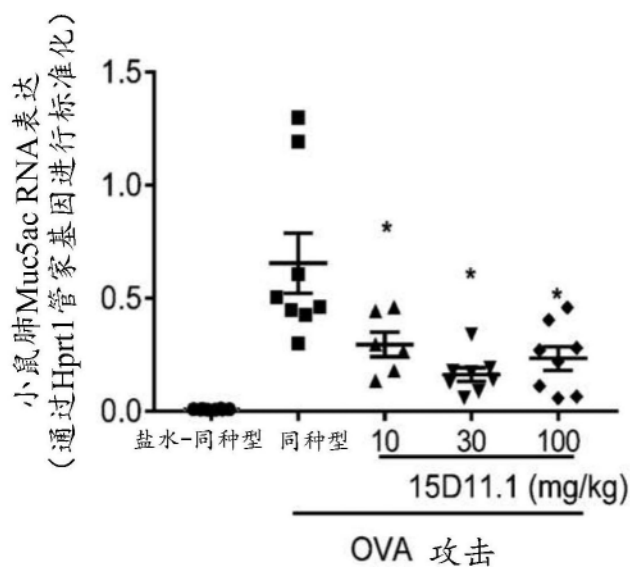


图18C

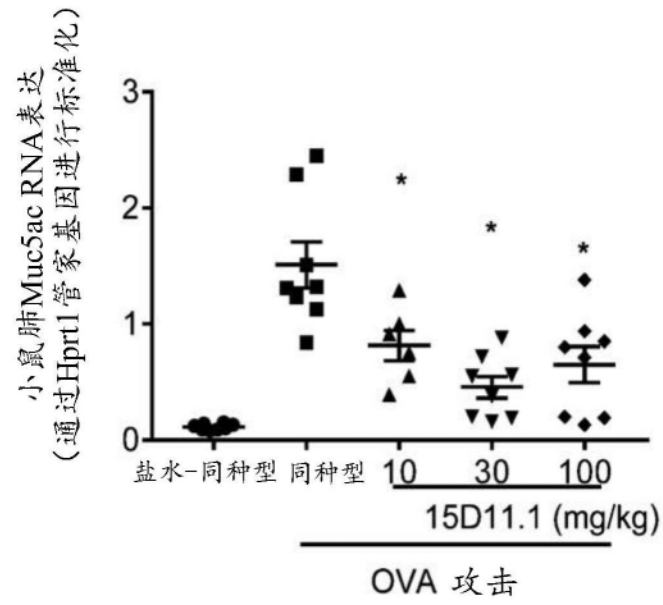


图18D

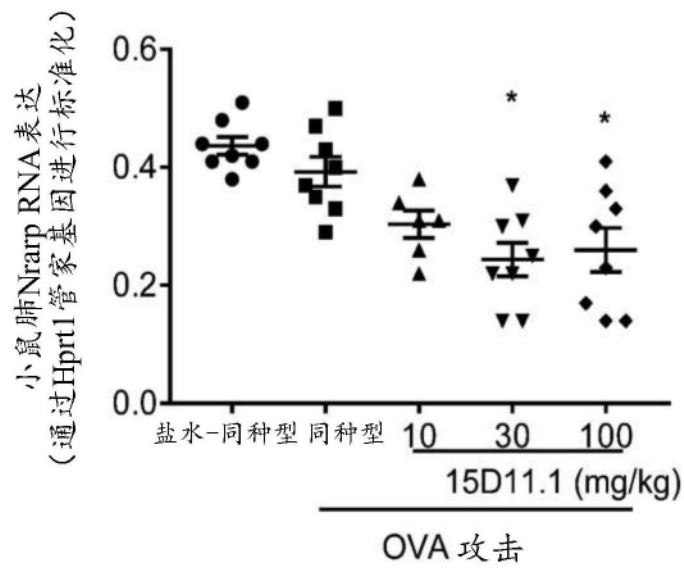


图18E

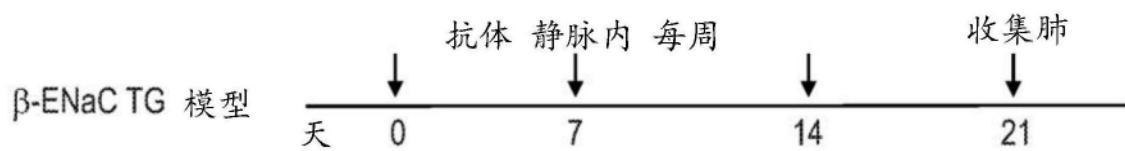


图19A

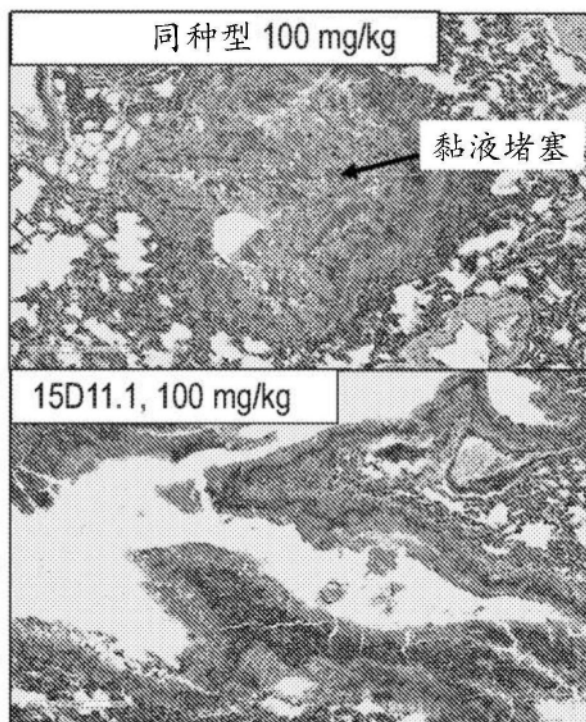


图19B

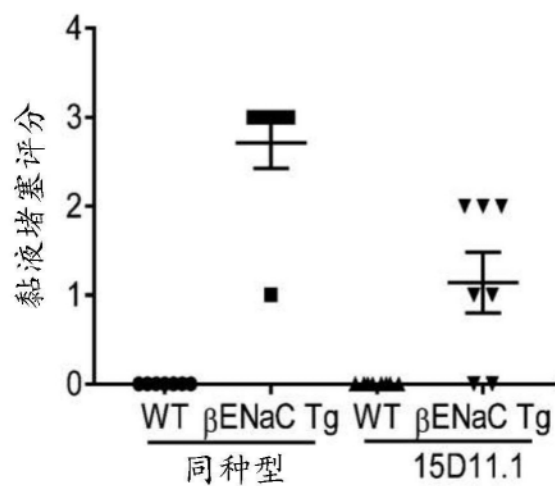


图19C

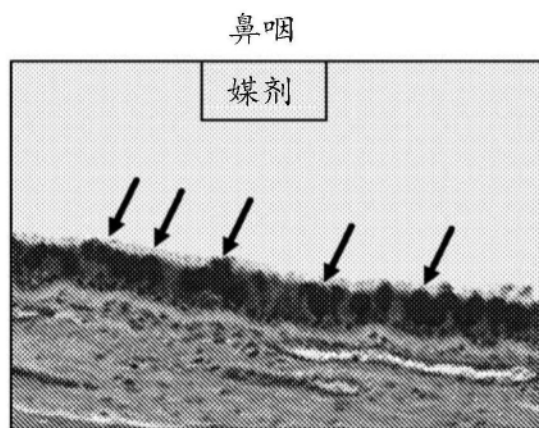


图20A

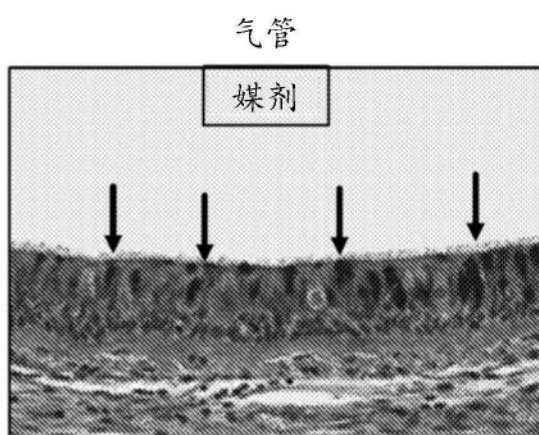


图20B

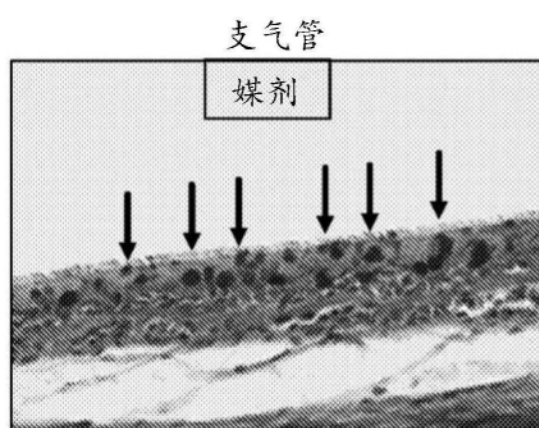


图20C

鼻咽

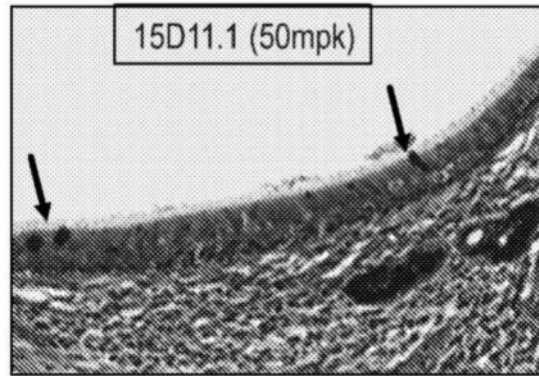


图20D

气管

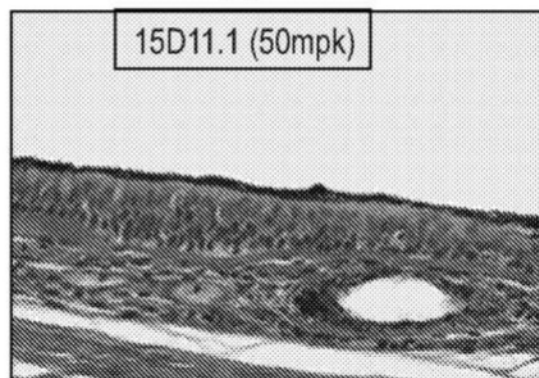


图20E

支气管

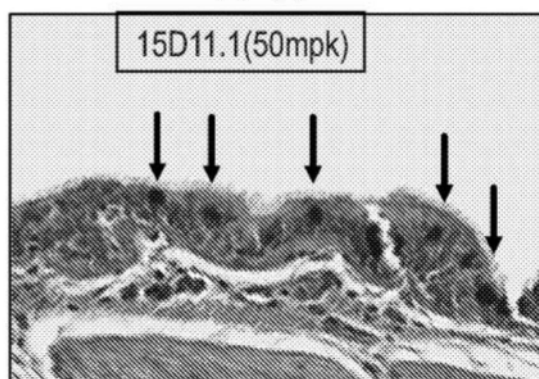


图20F

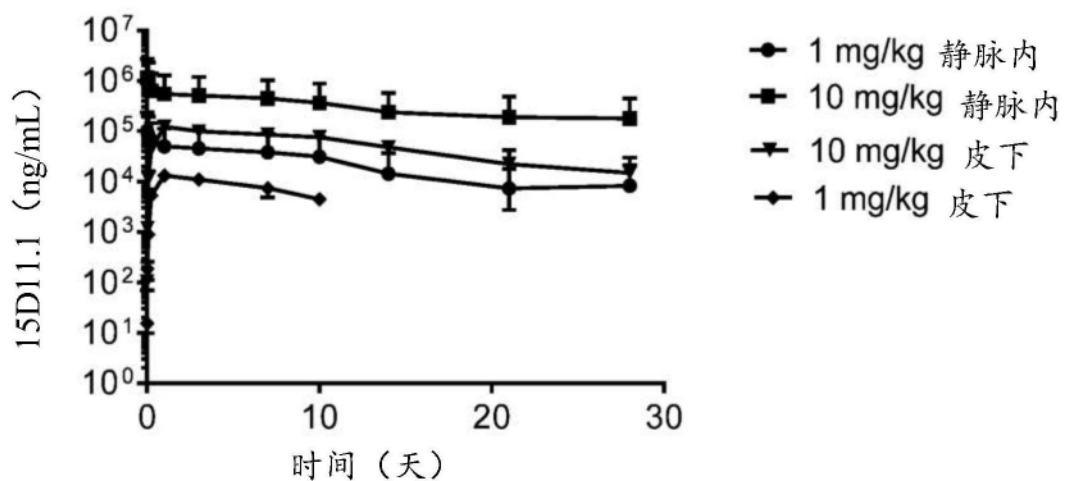


图21A

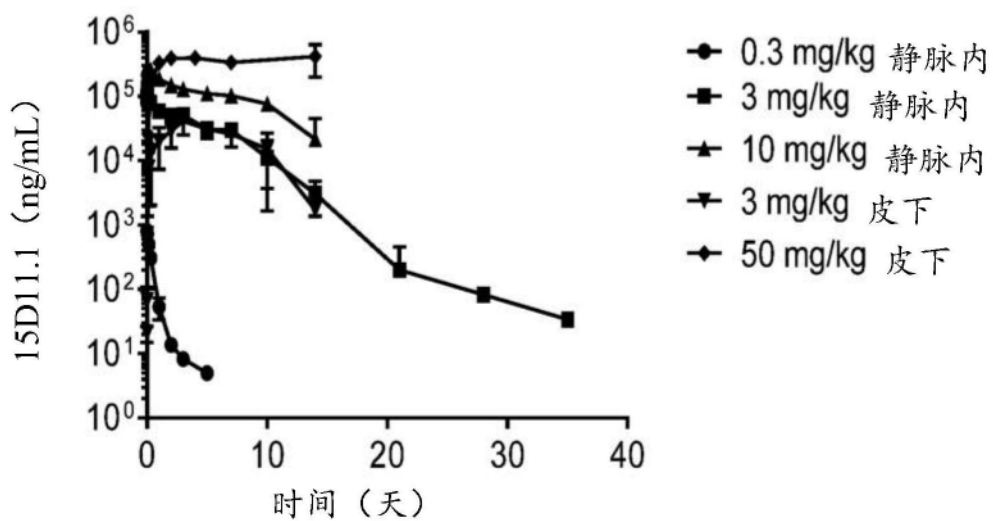


图21B