



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108373502 B

(45) 授权公告日 2022.03.22

(21) 申请号 201810269354.4

(22) 申请日 2012.05.21

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108373502 A

(43) 申请公布日 2018.08.07

(30) 优先权数据
61/488,660 2011.05.20 US

(62) 分案原申请数据
201280035733.8 2012.05.21

(73) 专利权人 H. 伦德贝克公司
地址 丹麦哥本哈根

(72) 发明人 B·R·科瓦切维奇
L·F·加西亚-马丁内斯
K·奥尔森 B·H·杜察尔
J·J·比尔格伦 J·A·莱瑟姆
D·M·米切尔 P·D·麦克尼尔
N·M·詹森 M·C·卢米斯

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038
代理人 李程达

(51) Int.Cl.

C07K 16/26 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101309704 A, 2008.11.19

RS 20080200 A, 2009.07.15

WO 2009109911 A1, 2009.09.11

WO 2011024113 A1, 2011.03.03

陆青等.降钙素基因相关肽单克隆抗体的
研制及初步鉴定.《单克隆抗体通讯》.1995,第11
卷(第1期),第48-51页.

Zeller 等.CGRP function-blocking
antibodies inhibit neurogenic
vasodilatation without affecting heart
rate or arterial blood pressure in the
rat.《BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY》
.2008,第155卷(第7期),第1093-1103页.

审查员 郝攀

权利要求书1页 说明书91页
序列表101页 附图71页

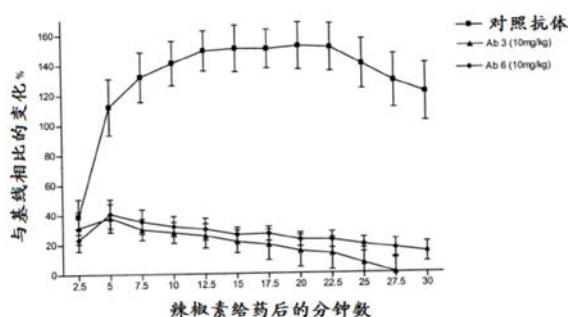
(54) 发明名称

抗CGRP组合物及其用途

(57) 摘要

本发明是针对对于CGRP具有结合特异性的抗体和其片段。本发明的另一个实施方案涉及本文所述的抗体和其结合片段,其包含本文所述的 V_H 、 V_L 和CDR多肽的序列,以及编码其的多核苷酸。本发明还涵盖抗CGRP抗体和其结合片段缀合于一种或多种功能性或可检测部分的缀合物。本发明还涵盖制造所述抗CGRP抗体和其结合片段的方法。本发明的实施方案还涉及抗CGRP抗体和其结合片段用于诊断、评估以及治疗与CGRP相关的疾病和病症的用途。

在施用辣椒素后血管舒张的降低



1. 一种人源化的抗人类CGRP抗体,其具有SEQ ID NO: 44的重链和SEQ ID NO: 42的轻链。
2. 一种药物组合物,其包含有效量的根据权利要求1所述的人源化的抗人类CGRP抗体。

抗CGRP组合物及其用途

[0001] 本申请是申请号为201280035733.8的分案申请。

[0002] 本申请要求了2011年5月20日提交的名称为“抗CGRP组合物及其用途 (ANTI-CGRP COMPOSITIONS AND USE THEREOF)”的美国临时申请No.61/488,660 (代理人备案No.67858.730300)的权益,该临时申请特此以全文引用的方式并入。

[0003] 本申请包含通过EFS-Web以ASCII格式提交的序列列表并且特此以全文引用的方式并入。所述ASCII副本创建于2012年5月18日,命名为67858o730301.txt并且大小为203,815字节。

[0004] 发明背景

发明领域

[0005] 本发明涉及对人类降钙素基因相关肽 (Calcitonin Gene Related Peptide,下文为“CGRP”)具有结合特异性的抗体和其片段(包括Fab片段)。本发明还涉及筛选与CGRP相关的疾病和病症的方法,以及通过施用所述抗体或其片段来预防或治疗与CGRP相关的疾病和病症的方法。

[0006] 相关背景描述

[0007] 降钙素基因相关肽 (CGRP) 是以长度为37个氨基酸的多功能神经肽形式产生。两种形式的CGRP,即CGRP- α 和CGRP- β 形式,存在于人类中并且具有类似的活性。CGRP- α 与CGRP- β 在人类中相差三个氨基酸,并且是源自不同的基因。CGRP肽家族包括胰淀素 (amylin)、肾上腺髓质素 (adrenomedullin) 以及降钙素,但各自具有不同的受体和生物活性。Doods, H., Curr.Op.Invest.Drugs, 2 (9) :1261-68 (2001)。

[0008] CGRP是从众多组织如三叉神经中释放,当被活化时在脑膜中释放神经肽,从而介导神经源性炎症,其特征为血管舒张、血管渗漏以及肥大细胞退化。Durham, P. L., New Eng. J. Med., 350 (11) :1073-75 (2004)。CGRP的生物作用是通过CGRP受体 (CGRP-R) 介导,该CGRP受体由七次跨膜成分结合受体相关膜蛋白 (RAMP) 组成。CGRP-R进一步需要受体成分蛋白 (RCP) 的活性,该受体成分蛋白 (RCP) 对于通过G蛋白与腺苷酸环化酶有效偶联以及cAMP的产生是必要的。Doods, H., Curr.Op.Invest.Drugs, 2 (9) :1261-68 (2001)。

[0009] 偏头痛是影响美国约10%成年群体的神经血管病症,并且典型地伴随着剧烈的头痛。约20-30%的偏头痛患者经历先兆,包括先于事件和/或伴随事件的局灶性神经现象。认为CGRP在偏头痛发展中起到显著作用。例如,在偏头痛的头痛期间在颈静脉血中鉴定出血浆CGRP浓度升高,排除其他神经肽。此外,根据Arulmozhi等人,在偏头痛患者中鉴定出下列:(1) 血浆CGRP浓度与偏头痛之间存在强相关性;(2) 输注CGRP产生类偏头痛的头痛;(3) 基线CGRP水平升高;以及(4) 在偏头痛发作期间血浆CGRP水平的变化与头痛强度显著相关。Arulmozhi, D. K. 等人, Vas. Pharma., 43:176-187 (2005)。

[0010] 一种有效的偏头痛治疗是施用曲坦类 (triptans), 它们是基于色胺的药物家族, 包括舒马曲坦 (sumatriptan) 和利扎曲坦 (rizatriptan)。这个家族的成员对包括5-HT_{1B}、5-HT_{1D}以及5-HT_{1F}在内的多种5-羟色胺受体具有亲和力。这个家族成员的药物选择性地收缩

脑血管,但也对冠状血管造成血管收缩作用。Durham, P. L., New Eng. J. Med., 350 (11): 1073-75 (2004)。在确定患有心脏病患者中在施用后存在冠状动脉痉挛的理论风险,并且在服用曲坦类后心脏事件可能很少发生。应注意,冠状动脉血管疾病患者禁用。

[0011] 类似地,通常可能通过施用某些麻醉剂或非甾体抗炎药物(NSAID)来解决疼痛问题。然而,这些治疗的施用可能以某些负面后果为代价。NSAID有可能造成肾衰竭、肠道出血以及肝功能障碍。麻醉剂有可能造成恶心、呕吐、精神功能受损以及成瘾。因此,期望鉴定出替代的疼痛疗法以避免这些负面后果中的某些。

[0012] 认为CGRP在包括但不限于偏头痛、头痛以及疼痛的许多疾病和病症中起作用。

[0013] 例如,据报道CGRP可能与膀胱过度活动症相关或甚至在膀胱过度活动症中起到病因作用。CGRP可能与膀胱过度活动症病状相关的证据包括以下事实:CGRP存在于泌尿道、DRG以及脊髓中(Wharton等人,1986Neurosci (3):727);以及C纤维传入对于传送排尿中所涉及的脉冲至脊髓是关键的(Yoshida等人,2011J Pharmacol Sci (112):128)。此外,已经报道Botox的膀胱内施用在醋酸诱发的膀胱疼痛模型中抑制了CGRP并且显著降低了排尿间隔(Chuang等人,2004 J Urol (172):1529;Chuang等人,2009J Urol (182):786)。

[0014] CGRP可能在这种病状中起到病因作用的证据为:近来公开的专利申请包含据称表明其中公开的抗CGRP抗体在松节油诱发的膀胱过度活动症模型中降低了膀胱收缩次数的资料(Pfizer WO 2011/024113)。

[0015] 由于察觉到这些和其他病症中涉及CGRP,因此本领域中需要可用于预防或治疗与CGRP相关的疾病和病症并且同时避免不良副作用的组合物和方法。本领域中需要降低或抑制与CGRP相关的疾病或病症如偏头痛、头痛、膀胱过度活动症以及疼痛的组合物或方法。

发明概要

[0016] 本发明是针对对于CGRP具有结合特异性的特异性抗体和其片段,特别是具有所需表位特异性、高亲和力或亲合力和/或功能特性的抗体。本发明的另一个实施方案涉及本文所述的抗体,其包含本文所述的 V_H 、 V_L 以及CDR多肽的序列,以及编码其的多核苷酸。本发明的优选实施方案是针对能够结合至CGRP和/或抑制由CGRP与CGRP受体("CGRP-R")结合而介导的生物活性的嵌合或人源化抗体和其片段(包括Fab片段)。

[0017] 在本发明的另一个优选实施方案中,涵盖抑制由CGRP- α 、CGRP- β 以及大鼠CGRP驱动的cAMP产生的全长抗体和其Fab片段。在本发明的另一个优选实施方案中,涵盖在施用后降低接受者中的血管舒张的全长和其Fab片段。

[0018] 在本发明的另一个实施方案中,能够结合于CGRP的嵌合或人源化抗体和其片段(包括Fab片段)可用于针对降低、治疗或预防以下疾病的方法中:偏头痛(有或无先兆)、癌症或肿瘤、与癌症或肿瘤生长相关的血管生成、与癌症或肿瘤存活相关的血管生成、体重减轻、疼痛、偏瘫性偏头痛、丛集性头痛、偏头痛性神经痛、慢性头痛、紧张性头痛、一般性头痛、潮热、慢性阵发性半侧头痛、由于头或颈中的潜在结构问题而致的继发性头痛、脑神经痛、窦性头痛(例如与窦炎相关)以及过敏症诱发的头痛或偏头痛。本发明的抗体和抗体片段特别可用于治疗、预防、改善、控制或降低一种或多种下列病状或疾病的风险:膀胱过度活动症和包括膀胱感染、疼痛在内的其他泌尿病状;慢性疼痛;神经源性炎症和炎性疼痛;神经性疼痛;眼痛;牙痛;手术后疼痛、创伤有关的疼痛、灼伤有关的疼痛、糖尿病;非胰岛素

依赖型糖尿病和其他炎症性自身免疫病症、血管病症；炎症；关节炎；支气管高反应性、哮喘；休克；败血症；阿片剂戒断综合征；吗啡耐受；男性和女性中的潮热；过敏性皮炎；牛皮癣；脑炎；脑创伤；癫痫症；神经退行性疾病；包括瘙痒症、神经源性皮肤发红、玫瑰色皮肤以及红斑在内的皮肤疾病；炎症性肠病、肠易激综合征、膀胱炎；痛经，以及潜在地可通过CGRP受体的拮抗作用治疗或预防或者改善症状的其他病状。特别重要的是头痛（包括偏头痛和丛集性头痛）和其他疼痛相关病状以及膀胱过度活动症的急性或预防性治疗。

[0019] 在本发明的另一个实施方案中，能够结合于CGRP的嵌合或人源化抗体和其片段（包括Fab片段）优选可用于针对降低、治疗或预防以下疾病的方法中：胃-食管反流和与胃-食管反流、消化不良、肠易激综合征、炎症性肠病、克罗恩病（Crohn's disease）、回肠炎、溃疡性结肠炎、肾绞痛、痛经、膀胱炎、月经期、分娩、更年期、前列腺炎或胰腺炎相关的内脏疼痛。

[0020] 在本发明的另一个实施方案中，这些抗体和人源化形式可能源自兔免疫细胞（B淋巴细胞）并且可根据其与人类生殖系序列的同源性（序列同一性）进行选择。这些抗体可能需要最小序列修饰或无序列修饰，从而促进人源化后功能特性的保留。本发明的另一个实施方案是针对来自涵盖例如源自兔免疫细胞的 V_H 、 V_L 和CDR多肽的抗CGRP抗体的片段和编码其的多核苷酸，以及这些抗体片段和编码其的多核苷酸在产生能够结合于CGRP和/或CGRP/CGRP-R复合物的新颖抗体和多肽组合物中的用途。

[0021] 本发明还涵盖抗CGRP抗体和其结合片段缀合于一种或多种功能性或可检测部分的缀合物。本发明还涵盖制造所述嵌合或人源化抗CGRP或抗CGRP/CGRP-R复合物抗体和其结合片段的方法。在一个实施方案中，结合片段包括但不限于Fab、Fab'、 $F(ab')_2$ 、Fv、scFv片段、SMIP（小分子免疫药物）、骆驼抗体、纳米抗体以及IgNAR。

[0022] 本发明的实施方案涉及抗CGRP抗体和其结合片段用于诊断、评估和治疗与CGRP或其异常表达相关的疾病和病症的用途。本发明还涵盖抗CGRP抗体的片段用于诊断、评估和治疗与CGRP或其异常表达相关的疾病和病症的用途。本发明的其他实施方案涉及抗CGRP抗体或其片段在重组宿主细胞、例如哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞、或酵母细胞（例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母（diploid Pichia））以及其他酵母菌株中的产生。

[0023] 附图简要说明

[0024] 图1提供对应于全长抗体Ab1的多核苷酸和多肽序列。

[0025] 图2提供对应于全长抗体Ab2的多核苷酸和多肽序列。

[0026] 图3提供对应于全长抗体Ab3的多核苷酸和多肽序列。

[0027] 图4提供对应于全长抗体Ab4的多核苷酸和多肽序列。

[0028] 图5提供对应于全长抗体Ab5的多核苷酸和多肽序列。

[0029] 图6提供对应于全长抗体Ab6的多核苷酸和多肽序列。

[0030] 图7提供对应于全长抗体Ab7的多核苷酸和多肽序列。

[0031] 图8提供对应于全长抗体Ab8的多核苷酸和多肽序列。

[0032] 图9提供对应于全长抗体Ab9的多核苷酸和多肽序列。

[0033] 图10提供对应于全长抗体Ab10的多核苷酸和多肽序列。

[0034] 图11提供对应于全长抗体Ab11的多核苷酸和多肽序列。

[0035] 图12提供对应于全长抗体Ab12的多核苷酸和多肽序列。

- [0036] 图13提供对应于全长抗体Ab13的多核苷酸和多肽序列。
- [0037] 图14提供对应于全长抗体Ab14的多核苷酸和多肽序列。
- [0038] 图15提供遵循下文实施例1中的方案而获得的关于抗体Ab1、Ab2、Ab3以及Ab4的CGRP- α ELISA结合数据。
- [0039] 图16提供遵循下文实施例1中的方案而获得的关于抗体Ab5、Ab6、Ab7以及Ab8的CGRP- α ELISA结合数据。
- [0040] 图17提供遵循下文实施例1中的方案而获得的关于抗体Ab9、Ab10以及Ab14的CGRP- α ELISA结合数据。
- [0041] 图18提供遵循下文实施例1中的方案而获得的关于抗体Ab11、Ab12以及Ab13的CGRP- α ELISA结合数据。
- [0042] 图19显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab1、Ab2以及Ab4对于CGRP- α 驱动的cAMP产生的抑制作用。
- [0043] 图20显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab3对于CGRP- α 驱动的cAMP产生的抑制作用。
- [0044] 图21显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab5和Ab6对于CGRP- α 驱动的cAMP产生的抑制作用。
- [0045] 图22显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab7、Ab8、Ab9以及Ab10对于CGRP- α 驱动的cAMP产生的抑制作用。
- [0046] 图23显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab11、Ab12以及Ab13对于CGRP- α 驱动的cAMP产生的抑制作用。
- [0047] 图24显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab14对于CGRP- α 驱动的cAMP产生的抑制作用。
- [0048] 图25显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab1、Ab2以及Ab3对于CGRP- β 驱动的cAMP产生的抑制作用。
- [0049] 图26显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab4、Ab5以及Ab6对于CGRP- β 驱动的cAMP产生的抑制作用。
- [0050] 图27显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab7和Ab8对于CGRP- β 驱动的cAMP产生的抑制作用。
- [0051] 图28显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab9、Ab10以及Ab14对于CGRP- β 驱动的cAMP产生的抑制作用。
- [0052] 图29显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab11、Ab12以及Ab13对于CGRP- β 驱动的cAMP产生的抑制作用。
- [0053] 图30显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab1、Ab2、Ab4以及Ab5对于大鼠CGRP驱动的cAMP产生的抑制作用。
- [0054] 图31显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab3和Ab6对于大鼠CGRP驱动的cAMP产生的抑制作用。
- [0055] 图32显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab7和Ab8对于大鼠CGRP驱动的cAMP产生的抑制作用。
- [0056] 图33显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab9对于大鼠CGRP驱动的cAMP

产生的抑制作用。

[0057] 图34显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab10对于大鼠CGRP驱动的cAMP产生的抑制作用。

[0058] 图35显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab11和Ab12对于大鼠CGRP驱动的cAMP产生的抑制作用。

[0059] 图36显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab13对于大鼠CGRP驱动的cAMP产生的抑制作用。

[0060] 图37显示遵循下文实施例1中的方案而获得的抗体Ab14对于大鼠CGRP驱动的cAMP产生的抑制作用。

[0061] 图38显示遵循下文实施例6中的方案而获得的抗体Ab1-Ab13对于经放射性标记的CGRP与CGRP-R结合的抑制作用。

[0062] 图39显示遵循下文实施例7中的方案而获得的通过在大鼠模型中施用辣椒素(capsaicin)之后再施用抗体Ab3和Ab6而获得的相对于对照抗体的血管舒张减少。

[0063] 图40显示遵循下文实施例7中的方案而获得的通过在大鼠模型中施用辣椒素之后再施用不同浓度的抗体Ab6而获得的相对于对照抗体的血管舒张减少。

[0064] 图41A-C显示在生理盐水输注期间Ab3对膀胱容量的有益作用。对动物施用Ab3或阴性对照抗体,然后在向膀胱中输注生理盐水期间进行监测。ICI(图A)得以增加并且MF(图B)得以降低,指示膀胱容量增加。AM中的差异(图C)在标准偏差内并且不具统计显著性。星号指示统计学显著改善($p < 0.05$, 未配对斯图登t检验(Student's t-test), 与阴性对照抗体相比)。图例:实心条:被Ab3处理(10mg/kg);空心条:阴性对照抗体(10mg/kg)。误差条指示标准偏差。缩写:ICI:排尿间隔;MF:排尿频率;AM:排尿幅度。

[0065] 图42显示Ab2在神经性疼痛模型中的作用。机械性痛觉超敏(mechanical allodynia)是由Chung手术(L5/L6脊神经结扎)诱发的,并且在被Ab2处理的动物(散列条)与对照动物(实心条)之间比较敏感性程度。较高值指示敏感性较小。在第13天(在Ab2施用之前)的平均敏感性类似,但在第14天和第17天得到改善。误差条指示平均值的标准误差。

[0066] 图43显示Ab2和吗啡的止痛作用。对于施用吗啡(空心正方形)、Ab2(10mg/kg,实心三角形)或媒介物(阴性对照,空心圆形)的动物,通过缩尾时间(y轴,秒)来评估疼痛敏感性。动物发展成吗啡耐受并且到第4天展现与对照动物类似的缩尾时间。相比之下,被Ab2处理的动物在实验过程(到第7天)中展现缩尾时间的持续改善。被Ab2处理的动物的改善具统计显著性($p < 0.05$, 单因素ANOVA, 接着邓奈特检验(Dunnett's test), 与媒介物相比, 由星号指示)。误差条指示平均值的标准误差。

[0067] 图44显示Ab2的剂量依赖性止痛作用。在第0天(第一次缩尾时间测试之后), 向大鼠施用剂量为1mg/kg(实心正方形)、3mg/kg(实心倒三角形)或10mg/kg(实心正三角形)的抗体Ab2、或媒介物(空心圆形)或阴性对照抗体(空心正方形)。每天评估大鼠应答于疼痛热刺激的缩尾时间(较高时间指示对疼痛相对不敏感)。通过施用Ab2, 缩尾时间以剂量依赖性方式增加。星号指示缩尾时间的统计学显著增加($p < 0.05$, 单因素ANOVA, 接着邓奈特检验(Dunnett's test), 与媒介物相比)。误差条指示平均值的标准误差。

[0068] 图45显示Ab2与吗啡组合以及当吗啡耐受开始后戒断吗啡时的止痛作用。在第0天(第一次缩尾时间测试之后), 向大鼠施用剂量为10mg/kg的抗体Ab2(实心正方形和实心三

角形)或媒介物(空心圆形)。然后在第1至10天(实心正方形)或仅在第1至4天(实心三角形)每天向大鼠施用吗啡。在被吗啡处理的小鼠中,缩尾时间起初极大地增加,但在随后的几天后降低,这指示吗啡耐受。然而,在第4天后戒断吗啡的小鼠中,缩尾时间增加并且在第5天到第8天之间保持升高。误差条指示平均值的标准误差。

[0069] 图46显示Ab2在大鼠内脏疼痛模型中的作用。通过对未处理动物(空心条)或用TNBS处理以引起慢性结肠超敏的接受阴性对照抗体(实心条)或Ab2(散列条)的动物测量结肠扩张阈值(较高值指示敏感性较小)来定量内脏疼痛。被Ab2处理的动物中超敏性减轻27%,并且通过施用Ab2使扩张阈值显著改善($p < 0.05$,斯图登t检验,与TNBS+阴性对照组相比)。误差条指示平均值的标准误差。

[0070] 优选实施方案的详细说明

[0071] 定义

[0072] 应理解,本发明并不限于所述的具体方法、方案、细胞系、动物物种或属以及试剂,因为这些可能会有变化。还应理解,本文所用的术语仅为描述具体的实施方案,而不意欲限制本发明的范围,本发明的范围仅由所附权利要求书限制。除非上下文另外明确指出,否则如本文所用的单数形式“一”和“该”包括复数个指示物。因此,例如,提及“一个细胞”包括多个此类细胞以及提及“该蛋白质”包括提及一种或多种蛋白质以及为本领域技术人员已知的其等效物,诸如此类。除非另外明确指出,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员所通常理解相同的含义。

[0073] 降钙素基因相关肽(CGRP):如本文所用,CGRP不仅涵盖可获自American Peptides(Sunnyvale CA)和Bachem(Torrance,CA)的下列智人CGRP- α 和智人CGRP- β 氨基酸序列:

[0074] CGRP- α :ACDTATCVTHRLAGLLSRSGGVVKNNFVPTNVGSKAF-NH₂(SEQ ID NO:281),其中N端苯丙氨酸被酰胺化;

[0075] CGRP- β :ACNTATCVTHRLAGLLSRSGGMVKS NFVPTNVGSKAF-NH₂(SEQ ID NO:282),其中N端苯丙氨酸被酰胺化;而且涵盖这些CGRP氨基酸序列的任何膜结合形式,以及这种序列的突变体(突变蛋白)、剪接变体、同种型、直系同源物、同源物以及变体。

[0076] 交配感受态酵母物种:在本发明中,意欲广泛地涵盖可以在培养物中生长的任何二倍体或四倍体酵母。此类酵母物种可以单倍体、二倍体或其他多倍体形式存在。给定倍性的细胞可在适当条件下以所述形式增殖无限代数。二倍体细胞也可以孢子化以形成单倍体细胞。连续交配可通过二倍体菌株的进一步交配或融合而产生四倍体菌株。本发明涵盖单倍体酵母以及例如通过交配或原生质球融合而产生的二倍体或其他多倍体酵母细胞的用途。

[0077] 在本发明的一个实施方案中,交配感受态酵母为酵母科(Saccharomycetaceae)成员,其包括阿斯霉属(Arxiozyma);Ascobotryozyma;固囊酵母属(Citeromyces);德巴利酵母属(Debaryomyces);德克酵母属(Dekkera);假囊酵母属(Eremothecium);伊萨酵母属(Issatchenkia);哈萨克酵母属(Kazachstania);克鲁维酵母属(Kluyveromyces);柯达酵母属(Kodamaea);娄德酵母属(Lodderomyces);管囊酵母属(Pachysolen);毕赤酵母属(Pichia);酵母属(Saccharomyces);Saturnispora;Tetrapisispora;有孢圆酵母属(Torulaspora);拟威尔酵母属(Williopsis);以及接合酵母属(Zygosaccharomyces)。潜在地可用于本发明中的其他类型的酵母包括子囊菌酵母属(Yarrowia);红冬孢酵母属

(*Rhodospiridium*) ; 假丝酵母属 (*Candida*) ; 汉逊酵母属 (*Hansenula*) ; 线黑粉酵母属 (*Filobasium*) ; 锁掷酵母属 (*Sporidiobolus*) ; 布勒掷孢酵母属 (*Bullera*) ; 白冬孢酵母属 (*Leucosporidium*) 以及线黑粉菌属 (*Filobasidella*) 。

[0078] 在本发明的一个优选实施方案中, 交配感受态酵母是毕赤酵母属成员。在本发明的另一个优选实施方案中, 毕赤酵母属的交配感受态酵母是以下物种之一: 巴斯德毕赤酵母 (*Pichia pastoris*)、甲醇毕赤酵母 (*Pichia methanolica*) 以及多形汉逊酵母 (*Hansenula polymorpha*) (安格斯毕赤酵母 (*Pichia angusta*))。在本发明的一个特别优选实施方案中, 毕赤酵母属的交配感受态酵母为物种巴斯德毕赤酵母。

[0079] 单倍体酵母细胞: 具有其正常基因组 (染色体组) 补体的各基因的单拷贝的细胞。

[0080] 多倍体酵母细胞: 具有其正常基因组 (染色体组) 补体的多于一个拷贝的细胞。

[0081] 二倍体酵母细胞: 具有其正常基因组补体的基本上每个基因的两个拷贝 (等位基因) 的细胞, 其典型地通过两个单倍体细胞融合 (交配) 的方法而形成。

[0082] 四倍体酵母细胞: 具有其正常基因组补体的基本上每个基因的四个拷贝 (等位基因) 的细胞, 其典型地通过两个单倍体细胞融合 (交配) 的方法而形成。四倍体可携带两个、三个、四个或更多个不同的表达盒。此类四倍体可在酿酒酵母 (*S.cerevisiae*) 中通过选择性交配纯合基因的异宗配合 a/a 和 α/α 二倍体而获得以及在毕赤酵母中通过单倍体的连续交配以获得营养缺陷型二倍体而获得。例如, [met his] 单倍体可以与 [ade his] 单倍体交配来获得二倍体 [his]; 并且 [met arg] 单倍体可以与 [ade arg] 单倍体交配来获得二倍体 [arg]; 然后二倍体 [his] $\times$ 二倍体 [arg] 来获得四倍体原养型微生物。本领域技术人员应理解, 提及二倍体细胞的益处和用途还可适用于四倍体细胞。

[0083] 酵母交配: 通过两个单倍体酵母细胞天然地融合以形成一个二倍体酵母细胞的方法。

[0084] 减数分裂: 通过二倍体酵母细胞经受减少性的分裂以形成四个单倍体孢子产物的方法。每一孢子然后可发芽并形成单倍体植物性生长细胞系。

[0085] 可选择标记物: 可选择标记物为对例如通过转化事件接收该基因的细胞赋予生长表型 (物理生长特征) 的基因或基因片段。可选择标记物允许该细胞在选择性生长培养基中在不接收该可选择标记基因的细胞不能生长的条件下存活和生长。可选择标记基因通常属于几种类型, 包括阳性可选择标记基因, 例如赋予细胞对于抗生素或其他药物的抗性、当杂交两个温度敏感性 (“ts”) 突变体或转化 ts 突变体时赋予温度抗性的基因; 阴性可选择标记基因, 例如赋予细胞以在不含特定营养物的培养基中生长的能力的生物合成基因, 而不具有该生物合成基因的所有细胞都需要这种营养物; 或赋予细胞以不能利用不具有野生型基因的细胞而生长的诱变型生物合成基因; 等。合适的标记物包括但不限于: ZE0; G418; LYS3; MET1; MET3a; ADE1; ADE3; URA3; 等。

[0086] 表达载体: 这些 DNA 载体包含便于外来蛋白质在目标宿主细胞内的表达操作的元件。方便起见, 序列的操作和用于转化的 DNA 的产生首先在细胞宿主、例如大肠杆菌 (*E.coli*) 中进行, 并且通常载体将包括便于此类操作的序列, 包括细菌复制起点和适当的细菌选择标记物。选择标记物对在选择性培养基中生长的转化宿主细胞的存活或生长而言必需的蛋白质进行编码。未用包含选择基因的载体转化的宿主细胞将不在该培养基中存活。典型的选择基因编码具有以下功能的蛋白质: (a) 赋予对于抗生素或其他毒素的抗性,

(b) 补充营养缺陷型缺陷, 或 (c) 供应不能从复合培养基中获得的关键营养物。用于转化酵母的示例性载体和方法描述于例如Burke, D., Dawson, D. 和Stearns, T. (2000). *Methods in yeast genetics: a Cold Spring Harbor Laboratory course manual*. Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press中。

[0087] 用于本发明的方法中的表达载体将进一步包括酵母特异性序列, 其包括可选择营养缺陷型或药物标记物以用于鉴定转化的酵母菌株。药物标记物此外可用于在酵母宿主细胞中扩增载体的拷贝数。

[0088] 所关注的编码多肽的序列可操作地连接至转录和翻译调控序列, 所述调控序列提供多肽在酵母细胞中的表达。这些载体成分可包括但不限于下列一种或多种: 增强子元件、启动子以及转录终止序列。还可以包括用于分泌多肽的序列, 例如信号序列等。酵母复制起点为任选的, 因为表达载体通常整合到酵母基因组中。在本发明的一个实施方案中, 所关注的多肽可操作地连接或融合至提供多肽从酵母二倍体细胞中优化分泌的序列。

[0089] 当核酸与另一核酸序列发生功能关系时为“可操作地连接”。例如, 如果信号序列的DNA以参与多肽分泌的前蛋白形式表达, 则其与多肽的DNA可操作地连接; 如果启动子或增强子影响序列的转录, 则其与编码序列可操作地连接。通常, “可操作地连接”意味着所连接的DNA序列为相邻的, 并且, 在分泌前导序列的情况下, 为相邻的并且在阅读框中。然而, 增强子不必是相邻的。连接可以通过在适宜的限制性位点接合或可选地通过本领域技术人员熟悉的PCR/重组方法来实现 (Gateway^R Technology; Invitrogen, Carlsbad California)。如果此类位点不存在, 则根据常规实践使用合成的寡核苷酸适配子或连接子。

[0090] 启动子为位于结构基因 (通常在约100至1000bp内) 的起始密码子的上游 (5') 的非翻译序列, 其控制与其可操作地连接的特定核酸序列的转录和翻译。此类启动子属于几类: 诱导型、组成型以及阻抑型启动子 (其应答于阻遏子的缺失而增加转录水平)。诱导型启动子可应答于培养条件的某些变化, 例如营养物的存在或不存在或者温度变化, 而引发来自它们控制下的DNA的转录水平的增加。

[0091] 酵母启动子片段还可用于同源重组和将表达载体整合到酵母基因组中的相同位点的位点; 可选地, 可选择标记物用于同源重组的位点。毕赤酵母属转化描述于Cregg等人 (1985) *Mol. Cell. Biol.* 5:3376-3385中。

[0092] 来自毕赤酵母属的合适启动子的例子包括AOX1和启动子 (Cregg等人 (1989) *Mol. Cell. Biol.* 9:1316-1323); ICL1启动子 (Menendez等人 (2003) *Yeast* 20 (13):1097-108); 甘油醛-3-磷酸脱氢酶启动子 (GAP) (Waterham等人 (1997) *Gene* 186 (1):37-44); 以及FLD1启动子 (Shen等人 (1998) *Gene* 216 (1):93-102)。GAP启动子为强组成型启动子并且AOX和FLD1启动子为诱导型。

[0093] 其他酵母启动子包括ADH1、醇脱氢酶II、GAL4、PH03、PH05、Pyk以及从其衍生的嵌合启动子。另外, 非酵母启动子可用于本发明中, 例如哺乳动物、昆虫、植物、爬行动物、两栖动物、病毒以及鸟类启动子。最典型地该启动子将包括哺乳动物启动子 (可能对所表达的基因来说是内源性的) 或将包括在酵母系统中提供有效转录的酵母或病毒启动子。

[0094] 所关注的多肽不仅可以直接重组地产生, 而且可以作为与异源多肽、例如信号序列或在成熟蛋白或多肽的N端具有特定裂解位点的其他多肽的融合多肽形式产生。一般来

说,信号序列可为载体的成分,或其可为插入载体中的多肽编码序列的一部分。优选的异源信号序列为通过宿主细胞内可获得的标准途径之一识别并加工的异源信号序列。酿酒酵母 α 因子前原信号已经证明在各种来自巴斯德毕赤酵母的重组蛋白的分泌中有效。其他酵母信号序列包括 α 交配因子信号序列、转化酶信号序列以及衍生自其他分泌的酵母多肽的信号序列。另外,这些信号肽序列可以被工程改造以提供在二倍体酵母表达系统中的增强的分泌。所关注的其他分泌信号还包括哺乳动物信号序列,其可能与所分泌的蛋白质是异源的,或可能为所分泌的蛋白质的天然序列。信号序列包括前肽序列,并且在一些情况下可包括原肽序列。许多此类信号序列在本领域是已知的,包括在免疫球蛋白链中发现的信号序列,例如K28前原毒素序列、PHA-E、FACE、人类MCP-1、人类血清白蛋白信号序列、人类Ig重链、人类Ig轻链等。例如参见Hashimoto等人Protein Eng 11 (2) 75 (1998);以及Kobayashi等人Therapeutic Apheresis 2 (4) 257 (1998)。

[0095] 转录可以通过将转录激活子序列插入载体来增强。这些激活子是DNA的顺式作用元件,通常约10至300bp,其作用在启动子上以增强其转录。转录增强子相对独立地定位和定向,已经发现于转录单元的5'和3'、在内含子内以及在编码序列本身内。增强子可以在编码序列的5'或3'位置剪接至表达载体中,但是优选位于从启动子起的5'位点。

[0096] 用于真核宿主细胞中的表达载体还可以包含对于转录终止和对于使mRNA稳定所需的序列。此类序列通常可从真核或病毒DNA或cDNA的非翻译区中翻译终止密码子的3'获得。这些区域包含转录为在mRNA的非翻译部分中的多腺苷酸化片段的核苷酸区段。

[0097] 包含一种或多种以上所列成分的合适载体的构建使用标准接合技术或PCR/重组方法。分离的质粒或DNA片段以需要产生所需质粒的形式或通过重组方法被裂解、修改和再接合。为了分析以确认所构建质粒中的正确序列,使用接合混合物来转化宿主细胞,并且在适当时通过抗生素抗性(例如氨苄青霉素或博来霉素(Zeocin))来选择成功的转化株。制备来自转化株的质粒,通过限制性核酸内切酶消化进行分析和/或测序。

[0098] 作为片段的限制和接合的替代方案,可使用基于att位点和重组酶的重组方法将DNA序列插入载体中。此类方法由例如Landy (1989) Ann.Rev.Biochem.58:913-949描述;并且为本领域技术人员已知。此类方法利用分子间DNA重组,其由 λ 和大肠杆菌编码的重组蛋白的混合物介导。重组出现在相互作用DNA分子上的特异性附着(att)位点之间。对于att位点的描述,参见Weisberg和Landy (1983) Site-Specific Recombination in Phage Lambda, in Lambda II, Weisberg编 (Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Press), 第211-250页。使侧接重组位点的DNA区段交换,以使得重组后,att位点为由各亲本载体贡献的序列所构成的杂交序列。重组可以在任何拓扑学的DNA之间发生。

[0099] 可以通过以下步骤将att位点引入所关注的序列中:将所关注的序列接合入适当的载体;通过使用特定的引物产生包含att B位点的PCR产物;产生克隆入包含att位点的适当载体中的cDNA文库;等等。

[0100] 如本文所用的折叠是指多肽和蛋白质的三维结构,其中氨基酸残基之间的相互作用用于稳定该结构。尽管非共价相互作用在确定结构上是重要的,但所关注的蛋白质通常将具有由两个半胱氨酸残基形成的分子内和/或分子间共价二硫键。对于天然存在的蛋白质和多肽或其衍生物和变体,适当的折叠典型地为导致最佳生物活性的排列,并且可以方便地通过活性测定法、例如配体结合、酶促活性等来监测。

[0101] 在一些情况下,例如其中所需产品是合成来源时,基于生物活性的测定法将较无意义。此类分子的正确折叠可基于物理性质、能量考虑、建模研究等确定。

[0102] 表达宿主可通过引入编码一种或多种酶的序列来进一步修饰,所述一种或多种酶将增强折叠和二硫键形成,即折叠酶、伴侣蛋白等。此类序列可使用本领域已知的载体、标记物等在酵母宿主细胞中组成性或诱导性地表达。优选地包括足以用于所需表达模式的转录调控元件的序列,通过靶向方法稳定地整合入酵母基因组。

[0103] 例如,真核PDI不仅是蛋白质半胱氨酸氧化和二硫键异构化的有效催化剂,而且展现伴侣蛋白活性。PDI的共同表达可以促进具有多个二硫键的活性蛋白的产生。此外所关注的是BIP(免疫球蛋白重链结合蛋白)、亲环素(cyclophilin)等的表达。在本发明的一个实施方案中,每一单倍体亲本菌株表达不同的折叠酶,例如一个菌株可以表达BIP,而另一菌株可以表达PDI或其组合。

[0104] 术语“所需蛋白”或“所需抗体”可互换使用并且通常指对标靶具特异性的亲本抗体,即如本文所述的CGRP或者衍生自其的嵌合或人源化抗体或者其结合部分。术语“抗体”意欲包括具有适合并识别表位的特定形状的任何包含多肽链的分子结构,其中一种或多种非共价结合相互作用使分子结构和表位之间的复合物稳定化。原型抗体分子为免疫球蛋白,并且认为来自所有来源、例如人类、啮齿动物、兔、牛、绵羊、猪、狗、其他哺乳动物、鸡、其他鸟类等的所有类型的免疫球蛋白IgG、IgM、IgA、IgE、IgD等为“抗体”。用于产生用作根据本发明的起始物质的抗体的优选来源为兔。已经描述了许多抗体编码序列;以及其他可通过本领域众所周知的方法产生。其例子包括嵌合抗体、人类抗体以及其他非人类哺乳动物抗体、人源化抗体、单链抗体(例如scFv)、骆驼抗体、纳米抗体、IgNAR(源自鲨鱼的单链抗体)、小模块免疫药物(SMIP),以及抗体片段如Fab、Fab'、F(ab')₂等。参见Streltsov VA等人,Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype,Protein Sci.2005年11月;14(11):2901-9.电子版2005年9月30日;Greenberg AS等人,A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks,Nature.1995年3月9日;374(6518):168-73;Nuttall SD等人,Isolation of the new antigen receptor from wobbegong sharks,and use as a scaffold for the display of protein loop libraries,Mol Immunol.2001年8月;38(4):313-26;Hamers-Casterman C等人,Naturally occurring antibodies devoid of light chains,Nature.1993年6月3日;363(6428):446-8;Gill DS等人,Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds,Curr Opin Biotechnol.2006年12月;17(6):653-8.电子版2006年10月19日。

[0105] 例如,抗体或抗原结合片段可以通过基因工程产生。在这种技术中,如其他方法一样,抗体产生细胞对所需抗原或免疫原敏感。从抗体产生细胞分离的信使RNA用作模板以使用PCR扩增制备cDNA。各自包含保持初始抗原特异性的一个重链基因和一个轻链基因的载体的文库通过将扩增的免疫球蛋白cDNA的适当部分插入表达载体中而产生。通过将重链基因文库与轻链基因文库组合来构建组合文库。这产生了共同表达重链和轻链(类似于抗体分子的Fab片段或抗原结合片段)的克隆的文库。将携带这些基因的载体共同转染入宿主细胞。当在转染的宿主中诱导抗体基因合成时,重链和轻链蛋白自组装以产生活性抗体,所述活性抗体可以通过用抗原或免疫原筛选来检测。

[0106] 所关注的抗体编码序列包括被以下编码的那些：天然序列，以及借助于基因编码的简并性而在序列上与所公开核酸不相同的核酸，和其变体。变体多肽可以包括氨基酸(aa)取代、添加或缺失。氨基酸取代可以为保守性氨基酸取代或为消除非必需氨基酸的取代，例如以改变糖基化位点，或通过取代或缺失一个或多个对于功能不必需的半胱氨酸残基而使错误折叠最小化。变体可以设计成保持或具有蛋白质特定区域(例如，功能域、催化性氨基酸残基等)的增强的生物活性。变体还包括本文公开的多肽的片段，特别是生物学活性片段和/或对应于功能域的片段。用于克隆基因的体外诱变技术是已知的。本发明中还包括这样的多肽，其已经使用普通分子生物技术修饰以改进其对蛋白水解降解的抗性或以优化溶解度性质或以使其更适合作为治疗剂。

[0107] 嵌合抗体可以利用重组手段通过将获自一个物种的抗体产生细胞的可变轻链区和可变重链区(V_L 和 V_H)与来自另一物种的恒定轻链区和恒定重链区组合而制得。典型地嵌合抗体利用啮齿动物或兔可变区和人类恒定区，以产生具有主要人类结构域的抗体。此类嵌合抗体的产生在本领域是众所周知的，并且可利用标准手段实现(如例如美国专利No.5,624,659中所述，该专利以全文引用的方式并入本文中)。此外涵盖本发明的嵌合抗体的人类恒定区可选自IgG1、IgG2、IgG3以及IgG4恒定区。

[0108] 人源化抗体被工程改造以包含甚至更多类人免疫球蛋白结构域，并且只并入动物源抗体的互补决定区。这通过仔细地检查单克隆抗体的可变区的高变环的序列并且使它们适合人类抗体链的结构来实现。尽管表面上复杂，但实际上该过程是简单的。参见例如美国专利No.6,187,287，其以引用的方式完全并入本文中。

[0109] 除了完整免疫球蛋白(或其重组对应物)之外，还可合成包括表位结合位点的免疫球蛋白片段(例如，Fab'、F(ab')₂或其他片段)。可利用重组免疫球蛋白技术来设计“片段”或最小免疫球蛋白。例如，用于本发明的“Fv”免疫球蛋白可以通过合成融合的可变轻链区和可变重链区而产生。抗体的组合也令人关注，例如双功能抗体，其包括两种不同的Fv特异性。在本发明的另一个实施方案中，免疫球蛋白片段涵盖SMIP(小分子免疫药物)、骆驼抗体、纳米抗体以及IgNAR。

[0110] 免疫球蛋白和其片段可以被翻译后修饰，例如添加效应子部分如化学连接子、可检测部分如荧光染料、酶、毒素、底物、生物发光材料、放射性材料、化学发光部分等，或特异性结合部分如链霉亲和素(streptavidin)、亲和素(avidin)或生物素等可用于本发明的方法和组合物中。另外的效应子分子的例子在下文提供。

[0111] 如果按照遗传密码翻译多核苷酸序列产生多肽序列，则该多核苷酸序列与该多肽序列相“对应”(即，该多核苷酸序列“编码”该多肽序列)；如果两个序列编码相同的多肽序列，则一个多核苷酸序列与另一个多核苷酸序列相“对应”。

[0112] DNA构建体的“异源”区或结构域为较大DNA分子内可鉴定的DNA区段，其在自然界中未发现与该较大分子相连。因此，当异源区编码哺乳动物基因时，该基因将通常通过在来源有机体的基因组中不侧接哺乳动物基因组DNA的DNA所侧接。异源区的另一个例子为其中编码序列本身未在自然界中发现的构建体(例如，其中基因组编码序列包含内含子的cDNA，或具有不同于天然基因的密码子的合成序列)。等位变异或天然存在的突变事件不产生如本文定义的DNA的异源区。

[0113] “编码序列”为密码子的同框序列，其(考虑到遗传密码)对应于或编码蛋白质或肽

序列。如果序列或其互补序列编码相同的氨基酸序列,则两个编码序列彼此相一致。与适当的调控序列相连的编码序列可被转录和翻译成多肽。多腺苷酸化信号和转录终止序列将通常位于编码序列的3'。“启动子序列”为能够结合细胞中的RNA聚合酶并且启动下游(3'方向)编码序列的转录的DNA调控区域。启动子序列典型地包含用于结合影响编码序列的转录的调控分子(例如,转录因子)的另外的位点。当RNA聚合酶结合细胞中的启动子序列并且将编码序列转录成mRNA,该mRNA然后又翻译成由编码序列编码的蛋白质时,编码序列在启动子序列的“控制下”或“可操作地连接”至启动子。

[0114] 使用载体将外来物质如DNA、RNA或蛋白质引入有机体或宿主细胞中。典型的载体包括重组病毒(用于多核苷酸)和脂质体(用于多肽)。“DNA载体”为复制子如质粒、噬菌体或粘粒,另一个多核苷酸区段可连接至其以引起所连接区段的复制。“表达载体”为DNA载体,其包含将通过适当的宿主细胞引导多肽合成的调控序列。这通常意味着结合RNA聚合酶并启动mRNA的转录的启动子,以及核糖体结合位点和引导mRNA翻译成多肽的起始信号。在适当的位点处和在正确的阅读框中将多核苷酸序列并入表达载体中,然后通过载体转化适当的宿主细胞,能够产生由所述多核苷酸序列编码的多肽。

[0115] 多核苷酸序列的“扩增”为体外产生特定核酸序列的多个拷贝。扩增序列通常为DNA形式。用于进行此类扩增的各种技术描述于Van Brunt的综述文章(1990,Bio/Technol.,8(4):291-294)中。聚合酶链反应或PCR为核酸扩增的原型,并且本文的PCR的使用应该被认为是其他合适扩增技术的示例。

[0116] 现在已充分理解脊椎动物中抗体的一般结构(Edelman,G.M.,Ann.N.Y.Acad.Sci.,190:5(1971))。抗体由分子量约23,000道尔顿的两条相同的轻多肽链(“轻链”)和分子量53,000-70,000的两条相同的重链(“重链”)组成。四条链通过二硫键以“Y”形构型结合,其中轻链在“Y”形构型的口处括住重链。“Y”形构型的“分枝”部分称为F_{ab}区域;“Y”形构型的茎部分称为Fc区域。氨基酸序列定向是从“Y”形构型顶部的N末端至各链底部的C末端。N末端拥有对引发其的抗原具有特异性的可变区,并且长度约100个氨基酸,在轻链和重链之间以及在不同抗体之间存在轻微的变化。

[0117] 在各链中可变区连接至恒定区,该恒定区延伸链的剩余长度并且在特定种类的抗体不随抗体的特异性(即,引发其的抗原)而变化。存在五种已知的主要种类的恒定区,其确定免疫球蛋白分子的种类(对应于 γ 、 μ 、 α 、 δ 以及 ϵ 重链恒定区的IgG、IgM、IgA、IgD以及IgE)。恒定区或种类决定抗体的后续效应子功能,包括补体的激活(Kabat,E.A.,Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry,第2版,第413-436页,Holt,Rinehart,Winston(1976)),和其他细胞应答(Andrews,D.W.等人,Clinical Immunobiology,第1-18页,W.B.Sanders(1980);Kohl,S.等人,Immunology,48:187(1983));而可变区决定将与其反应的抗原。轻链被分类为 κ (kappa)或 λ (lambda)。各重链种类可以用 κ 或 λ 轻链制备。当通过杂交瘤或通过B细胞产生免疫球蛋白时,轻链和重链彼此共价地键合,并且两个重链的“尾”部分通过共价二硫键彼此键合。

[0118] 表述“可变区”或“VR”是指在抗体中各轻链和重链对内的结构域,其直接参与抗体与抗原的结合。各重链在一端具有可变域(V_H),接着为多个恒定域。各轻链在一端具有可变域(V_L)并且在另一端具有恒定域;轻链的恒定域与重链的第一个恒定域对齐,并且轻链可变域与重链的可变域对齐。

[0119] 表述“互补决定区”、“高变区”或“CDR”是指在抗体的轻链或重链的可变区中存在的一个或多个高变区或互补决定区(CDR)(参见Kabat,E.A.等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,National Institutes of Health,Bethesda,Md.,(1987))。这些表述包括如由Kabat等人(“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”Kabat E.等人,US Dept.of Health and Human Services,1983)定义的高变区或在抗体的三维结构中的高变环(Chothia和Lesk,J Mol.Biol.196901-917(1987))。在各链中的CDR由框架区保持紧密接近,并且与其他链的CDR一起形成抗原结合位点。在CDR内存在选定的氨基酸,其已经描述为代表在抗体-抗原相互作用中CDR所用的关键接触残基的选择性决定区(SDR)(Kashmiri,S.,Methods,36:25-34(2005))。

[0120] 表述“框架区”或“FR”是指抗体的轻链和重链的可变区内的一个或多个框架区(参见Kabat,E.A.等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,National Institutes of Health,Bethesda,Md.,(1987))。这些表述包括置于抗体的轻链和重链的可变区内的CDR之间的那些氨基酸序列区域。

[0121] 对CGRP具有结合活性的抗CGRP抗体和其结合片段

[0122] 抗体Ab1

[0123] 在一个实施方案中,本发明包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变轻链序列的嵌合抗体:QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDLECADAAATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTEVVVKR(SEQ ID NO:1)。

[0124] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的轻链序列的嵌合抗体:QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDLECADAAATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ IDNO:2)。

[0125] 本发明进一步包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变重链序列的嵌合抗体:QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWPGTLVTVSS(SEQ ID NO:3)。

[0126] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的重链序列的嵌合抗体:QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:4)。

[0127] 本发明进一步涵盖抗体,其包含对应于SEQ ID NO:1的可变轻链序列或SEQ ID NO:2的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6以及SEQ ID NO:7的多肽序列中的一种或多种,和/或对应于SEQ ID NO:3的可变重链序列或SEQ IDNO:4的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9以及SEQ ID NO:10

的多肽序列中的一种或多种,或这些多肽序列的组合。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或可选地由以下组成:一个或多个上文所示的CDR、可变重链和可变轻链序列以及重链和轻链序列(包括它们全部)的组合。

[0128] 本发明还涵盖对CGRP具有结合特异性的抗体的片段。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的多肽序列。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:4的多肽序列。

[0129] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:1的可变轻链序列或SEQ ID NO:2的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6以及SEQ ID NO:7的多肽序列中的一种或多种。

[0130] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:3的可变重链序列或SEQ ID NO:4的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9以及SEQ ID NO:10的多肽序列中的一种或多种。

[0131] 本发明还涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列抗体片段:SEQ ID NO:1的可变轻链区;SEQ ID NO:3的可变重链区;SEQ ID NO:1的可变轻链区的互补决定区(SEQ ID NO:5;SEQ ID NO:6;以及SEQ ID NO:7);以及SEQ ID NO:3的可变重链区的互补决定区(SEQ ID NO:8;SEQ ID NO:9;以及SEQ ID NO:10)。

[0132] 在本发明的一个特别优选实施方案中,嵌合抗CGRP抗体为Ab1,其包含SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:4或可选地由SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:4组成,并且具有至少一种本文所示的生物活性。

[0133] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或可选地由以下组成:对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。关于抗体Ab1,Fab片段包括SEQ ID NO:1的可变轻链序列和SEQ ID NO:3的可变重链序列。本发明的这个实施方案进一步涵盖在保持对CGRP的结合特异性的同时所述Fab中SEQ ID NO:1和/或SEQ ID NO:3的添加、缺失以及变体。

[0134] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过Ab1的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab1或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0135] 抗体Ab2

[0136] 在一个实施方案中,本发明包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCVFVGGGTKVEIKR (SEQ ID NO:11)。

[0137] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCVFVGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:12)。

[0138] 本发明进一步包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIINDNTYYASWAKGRFTISRDNKSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:13)。

[0139] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIINDNTYYASWAKGRFTISRDNKSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:14)。

[0140] 本发明进一步涵盖抗体,其包含对应于SEQ ID NO:11的可变轻链序列或SEQ ID NO:12的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16以及SEQ ID NO:17的多肽序列中的一种或多种,和/或对应于SEQ ID NO:13的可变重链序列或SEQ ID NO:14的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19以及SEQ ID NO:20的多肽序列中的一种或多种,或这些多肽序列的组合。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或可选地由以下组成:一个或多个上文所示的CDR、可变重链和可变轻链序列以及重链和轻链序列(包括它们全部)的组合。

[0141] 本发明还涵盖对CGRP具有结合特异性的抗体的片段。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:12的多肽序列。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:14的多肽序列。

[0142] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:11的可变轻链序列或SEQ ID NO:12的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16以及SEQ ID NO:17的多肽序列中的一种或多种。

[0143] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:13的可变重链序列或SEQ ID NO:14的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19以及SEQ ID NO:20的多肽序列中的一种或多种。

[0144] 本发明还涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列抗体片段:SEQ ID NO:11的可变轻链区;SEQ ID NO:13的可变重链区;SEQ ID NO:11的可变轻链区的互补决定区(SEQ ID NO:15;SEQ ID NO:16;以及

SEQ ID NO:17);以及SEQ ID NO:13的可变重链区的互补决定区(SEQ ID NO:18;SEQ ID NO:19;以及SEQ ID NO:20)。

[0145] 在本发明的一个特别优选实施方案中,人源化抗CGRP抗体为Ab2,其包含SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:14或可选地由SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:14组成,并且具有至少一种本文所示的生物活性。

[0146] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或可选地由以下组成:对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。关于抗体Ab2,Fab片段包括SEQ ID NO:11的可变轻链序列和SEQ ID NO:13的可变重链序列。本发明的这个实施方案进一步涵盖在保持对CGRP的结合特异性的同时所述Fab中SEQ ID NO:11和/或SEQ ID NO:13的添加、缺失以及变体。

[0147] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过Ab2的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab2或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0148] 抗体Ab3

[0149] 在一个实施方案中,本发明包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCVFVGGGTKVEIKR(SEQ ID NO:21)。

[0150] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCVFVGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:22)。

[0151] 本发明进一步包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNKSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLLTVSS(SEQ ID NO:23)。

[0152] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNKSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:24)。

[0153] 本发明进一步涵盖抗体,其包含对应于SEQ ID NO:21的可变轻链序列或SEQ ID NO:22的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26以及SEQ ID NO:27的多肽序列中的一种或多种,和/或对应于SEQ ID NO:23的可变重链序列或SEQ ID

NO:24的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29以及SEQ ID NO:30的多肽序列中的一种或多种,或这些多肽序列的组合。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或可选地由以下组成:一个或多个上文所示的CDR、可变重链和可变轻链序列以及重链和轻链序列(包括它们全部)的组合。

[0154] 本发明还涵盖对CGRP具有结合特异性的抗体的片段。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:21或SEQ ID NO:22的多肽序列。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:23或SEQ ID NO:24的多肽序列。

[0155] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:21的可变轻链序列或SEQ ID NO:22的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26以及SEQ ID NO:27的多肽序列中的一种或多种。

[0156] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:23的可变重链序列或SEQ ID NO:24的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29以及SEQ ID NO:30的多肽序列中的一种或多种。

[0157] 本发明还涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列抗体片段:SEQ ID NO:21的可变轻链区;SEQ ID NO:23的可变重链区;SEQ ID NO:21的可变轻链区的互补决定区(SEQ ID NO:25;SEQ ID NO:26;以及SEQ ID NO:27);以及SEQ ID NO:23的可变重链区的互补决定区(SEQ ID NO:28;SEQ ID NO:29;以及SEQ ID NO:30)。

[0158] 在本发明的一个特别优选实施方案中,嵌合抗CGRP抗体为Ab3,其包含SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:24或可选地由SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:24组成,并且具有至少一种本文所示的生物活性。

[0159] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或可选地由以下组成:对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。关于抗体Ab3,Fab片段包括SEQ ID NO:21的可变轻链序列和SEQ ID NO:23的可变重链序列。本发明的这个实施方案进一步涵盖在保持对CGRP的结合特异性的同时所述Fab中SEQ ID NO:21和/或SEQ ID NO:23的添加、缺失以及变体。

[0160] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过Ab3的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab3或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0161] 抗体Ab4

[0162] 在一个实施方案中,本发明包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变轻链序列的嵌合抗体:QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCNDAAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO:

31)。

[0163] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的轻链序列的嵌合抗体:QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCNDAAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:32)。

[0164] 本发明进一步包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变重链序列的嵌合抗体:QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYMNVWRQAPGKGLEWIGVIGINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWPGTLTVSS (SEQ ID NO:33)。

[0165] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的重链序列的嵌合抗体:QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYMNVWRQAPGKGLEWIGVIGINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWPGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:34)。

[0166] 本发明进一步涵盖抗体,其包含对应于SEQ ID NO:31的可变轻链序列或SEQ ID NO:32的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36以及SEQ ID NO:37的多肽序列中的一种或多种,和/或对应于SEQ ID NO:33的可变重链序列或SEQ ID NO:34的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39以及SEQ ID NO:40的多肽序列中的一种或多种,或这些多肽序列的组合。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或可选地由以下组成:一个或多个上文所示的CDR、可变重链和可变轻链序列以及重链和轻链序列(包括它们全部)的组合。

[0167] 本发明还涵盖对CGRP具有结合特异性的抗体的片段。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:31或SEQ ID NO:32的多肽序列。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:33或SEQ ID NO:34的多肽序列。

[0168] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:31的可变轻链序列或SEQ ID NO:32的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36以及SEQ ID NO:37的多肽序列中的一种或多种。

[0169] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:33的可变重链序列或SEQ ID NO:34的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39以及SEQ ID NO:40的多肽序列中的一种或多种。

[0170] 本发明还涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列抗体片段:SEQ ID NO:31的可变轻链区;SEQ ID NO:33的

可变重链区;SEQ ID NO:31的可变轻链区的互补决定区(SEQ ID NO:35;SEQ ID NO:36;以及SEQ ID NO:37);以及SEQ ID NO:33的可变重链区的互补决定区(SEQ ID NO:38;SEQ ID NO:39;以及SEQ ID NO:40)。

[0171] 在本发明的一个特别优选实施方案中,人源化抗CGRP抗体为Ab4,其包含SEQ ID NO:32和SEQ ID NO:34或可选地由SEQ ID NO:32和SEQ ID NO:34组成,并且具有至少一种本文所示的生物活性。

[0172] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或可选地由以下组成:对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。关于抗体Ab4,Fab片段包括SEQ ID NO:31的可变轻链序列和SEQ ID NO:33的可变重链序列。本发明的这个实施方案进一步涵盖在保持对CGRP的结合特异性的同时所述Fab中SEQ ID NO:31和/或SEQ ID NO:33的添加、缺失以及变体。

[0173] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过Ab4的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab4或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0174] 抗体Ab5

[0175] 在一个实施方案中,本发明包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR(SEQ ID NO:41)。

[0176] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:42)。

[0177] 本发明进一步包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSIGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLEWVGIVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNKSTTVYLQMNSLR AEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:43)。

[0178] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSIGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLEWVGIVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNKSTTVYLQMNSLR AEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHENHNTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:44)。

[0179] 本发明进一步涵盖抗体,其包含对应于SEQ ID NO:41的可变轻链序列或SEQ ID NO:42的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46以及SEQ ID

NO:47的多肽序列中的一种或多种,和/或对应于SEQ ID NO:43的可变重链序列或SEQ ID NO:44的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49以及SEQ ID NO:50的多肽序列中的一种或多种,或这些多肽序列的组合。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或可选地由以下组成:一个或多个上文所示的CDR、可变重链和可变轻链序列以及重链和轻链序列(包括它们全部)的组合。

[0180] 本发明还涵盖对CGRP具有结合特异性的抗体的片段。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:41或SEQ ID NO:42的多肽序列。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:43或SEQ ID NO:44的多肽序列。

[0181] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:41的可变轻链序列或SEQ ID NO:42的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46以及SEQ ID NO:47的多肽序列中的一种或多种。

[0182] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:43的可变重链序列或SEQ ID NO:44的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49以及SEQ ID NO:50的多肽序列中的一种或多种。

[0183] 本发明还涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列抗体片段:SEQ ID NO:41的可变轻链区;SEQ ID NO:43的可变重链区;SEQ ID NO:41的可变轻链区的互补决定区(SEQ ID NO:45;SEQ ID NO:46;以及SEQ ID NO:47);以及SEQ ID NO:43的可变重链区的互补决定区(SEQ ID NO:48;SEQ ID NO:49;以及SEQ ID NO:50)。

[0184] 在本发明的一个特别优选实施方案中,嵌合抗CGRP抗体为Ab5,其包含SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:44或可选地由SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:44组成,并且具有至少一种本文所示的生物活性。

[0185] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或可选地由以下组成:对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。关于抗体Ab5,Fab片段包括SEQ ID NO:41的可变轻链序列和SEQ ID NO:43的可变重链序列。本发明的这个实施方案进一步涵盖在保持对CGRP的结合特异性的同时所述Fab中SEQ ID NO:41和/或SEQ ID NO:43的添加、缺失以及变体。

[0186] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过Ab5的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab5或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0187] 抗体Ab6

[0188] 在一个实施方案中,本发明包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQ

LIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 51)。

[0189] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVMIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 52)。

[0190] 本发明进一步包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSIGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLEWGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNKSTTVYLQMNSLR AEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 53)。

[0191] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSIGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLEWGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNKSTTVYLQMNSLR AEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 54)。

[0192] 本发明进一步涵盖抗体,其包含对应于SEQ ID NO: 51的可变轻链序列或SEQ ID NO: 52的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56以及SEQ ID NO: 57的多肽序列中的一种或多种,和/或对应于SEQ ID NO: 53的可变重链序列或SEQ ID NO: 54的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59以及SEQ ID NO: 60的多肽序列中的一种或多种,或这些多肽序列的组合。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或可选地由以下组成:一个或多个上文所示的CDR、可变重链和可变轻链序列以及重链和轻链序列(包括它们全部)的组合。

[0193] 本发明还涵盖对CGRP具有结合特异性的抗体的片段。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO: 51或SEQ ID NO: 52的多肽序列。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO: 53或SEQ ID NO: 54的多肽序列。

[0194] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO: 51的可变轻链序列或SEQ ID NO: 52的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56以及SEQ ID NO: 57的多肽序列中的一种或多种。

[0195] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO: 53的可变重链序列或SEQ ID NO: 54的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59以及SEQ ID NO: 60的多肽序列中的一种或多种。

[0196] 本发明还涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:一个、两

个、三个或更多个(包括全部)下列抗体片段:SEQ ID NO:51的可变轻链区;SEQ ID NO:53的可变重链区;SEQ ID NO:51的可变轻链区的互补决定区(SEQ ID NO:55;SEQ ID NO:56;以及SEQ ID NO:57);以及SEQ ID NO:53的可变重链区的互补决定区(SEQ ID NO:58;SEQ ID NO:59;以及SEQ ID NO:60)。

[0197] 在本发明的一个特别优选实施方案中,人源化抗CGRP抗体为Ab6,其包含SEQ ID NO:52和SEQ ID NO:54或可选地由SEQ ID NO:52和SEQ ID NO:54组成,并且具有至少一种本文所示的生物活性。

[0198] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或可选地由以下组成:对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。关于抗体Ab6,Fab片段包括SEQ ID NO:51的可变轻链序列和SEQ ID NO:53的可变重链序列。本发明的这个实施方案进一步涵盖在保持对CGRP的结合特异性的同时所述Fab中SEQ ID NO:51和/或SEQ ID NO:53的添加、缺失以及变体。

[0199] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过Ab6的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab6或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0200] 抗体Ab7

[0201] 在一个实施方案中,本发明包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变轻链序列的嵌合抗体:QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTEVVVKR(SEQ ID NO:61)。

[0202] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的轻链序列的嵌合抗体:QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:62)。

[0203] 本发明进一步包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变重链序列的嵌合抗体:QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLNSHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKMTRLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSS(SEQ ID NO:63)。

[0204] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的重链序列的嵌合抗体:QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLNSHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKMTRLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:64)。

[0205] 本发明进一步涵盖抗体,其包含对应于SEQ ID NO:61的可变轻链序列或SEQ ID

NO:62的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66以及SEQ ID NO:67的多肽序列中的一种或多种,和/或对应于SEQ ID NO:63的可变重链序列或SEQ ID NO:64的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69以及SEQ ID NO:70的多肽序列中的一种或多种,或这些多肽序列的组合。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或可选地由以下组成:一个或多个上文所示的CDR、可变重链和可变轻链序列以及重链和轻链序列(包括它们全部)的组合。

[0206] 本发明还涵盖对CGRP具有结合特异性的抗体的片段。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:61或SEQ ID NO:62的多肽序列。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:63或SEQ ID NO:64的多肽序列。

[0207] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:61的可变轻链序列或SEQ ID NO:62的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66以及SEQ ID NO:67的多肽序列中的一种或多种。

[0208] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:63的可变重链序列或SEQ ID NO:64的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69以及SEQ ID NO:70的多肽序列中的一种或多种。

[0209] 本发明还涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列抗体片段:SEQ ID NO:61的可变轻链区;SEQ ID NO:63的可变重链区;SEQ ID NO:61的可变轻链区的互补决定区(SEQ ID NO:65;SEQ ID NO:66;以及SEQ ID NO:67);以及SEQ ID NO:63的可变重链区的互补决定区(SEQ ID NO:68;SEQ ID NO:69;以及SEQ ID NO:70)。

[0210] 在本发明的一个特别优选实施方案中,嵌合抗CGRP抗体为Ab7,其包含SEQ ID NO:62和SEQ ID NO:64或可选地由SEQ ID NO:62和SEQ ID NO:64组成,并且具有至少一种本文所示的生物活性。

[0211] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或可选地由以下组成:对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。关于抗体Ab7,Fab片段包括SEQ ID NO:61的可变轻链序列和SEQ ID NO:63的可变重链序列。本发明的这个实施方案进一步涵盖在保持对CGRP的结合特异性的同时所述Fab中SEQ ID NO:61和/或SEQ ID NO:63的添加、缺失以及变体。

[0212] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过Ab7的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab7或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0213] 抗体Ab8

[0214] 在一个实施方案中,本发明包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序

列的可变轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 71)。

[0215] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 72)。

[0216] 本发明进一步包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAIVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRDNKSTTVYLMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 73)。

[0217] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAIVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRDNKSTTVYLMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFVMSHHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 74)。

[0218] 本发明进一步涵盖抗体,其包含对应于SEQ ID NO: 71的可变轻链序列或SEQ ID NO: 72的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 76以及SEQ ID NO: 77的多肽序列中的一种或多种,和/或对应于SEQ ID NO: 73的可变重链序列或SEQ ID NO: 74的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 79以及SEQ ID NO: 80的多肽序列中的一种或多种,或这些多肽序列的组合。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或可选地由以下组成:一个或多个上文所示的CDR、可变重链和可变轻链序列以及重链和轻链序列(包括它们全部)的组合。

[0219] 本发明还涵盖对CGRP具有结合特异性的抗体的片段。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO: 71或SEQ ID NO: 72的多肽序列。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO: 73或SEQ ID NO: 74的多肽序列。

[0220] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO: 71的可变轻链序列或SEQ ID NO: 72的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 76以及SEQ ID NO: 77的多肽序列中的一种或多种。

[0221] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO: 73的可变重链序列或SEQ ID NO: 74的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 79以及SEQ ID NO: 80的多肽序列中的一种或多种。

[0222] 本发明还涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个

实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列抗体片段:SEQ ID NO:71的可变轻链区;SEQ ID NO:73的可变重链区;SEQ ID NO:71的可变轻链区的互补决定区(SEQ ID NO:75;SEQ ID NO:76;以及SEQ ID NO:77);以及SEQ ID NO:73的可变重链区的互补决定区(SEQ ID NO:78;SEQ ID NO:79;以及SEQ ID NO:80)。

[0223] 在本发明的一个特别优选实施方案中,人源化抗CGRP抗体为Ab8,其包含SEQ ID NO:72和SEQ ID NO:74或可选地由SEQ ID NO:72和SEQ ID NO:74组成,并且具有至少一种本文所示的生物活性。

[0224] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或可选地由以下组成:对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。关于抗体Ab8,Fab片段包括SEQ ID NO:71的可变轻链序列和SEQ ID NO:73的可变重链序列。本发明的这个实施方案进一步涵盖在保持对CGRP的结合特异性的同时所述Fab中SEQ ID NO:71和/或SEQ ID NO:73的添加、缺失以及变体。

[0225] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过Ab8的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab8或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0226] 抗体Ab9

[0227] 在一个实施方案中,本发明包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变轻链序列的嵌合抗体:QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSRGDCVFVGGGTEVVVKR(SEQ ID NO:81)。

[0228] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的轻链序列的嵌合抗体:QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSRGDCVFVGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:82)。

[0229] 本发明进一步包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变重链序列的嵌合抗体:QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKTYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMASLTTEDTATYFCTRGDIWGPGLTVTVSS(SEQ ID NO:83)。

[0230] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的重链序列的嵌合抗体:QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKTYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMASLTTEDTATYFCTRGDIWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:84)。

[0231] 本发明进一步涵盖抗体,其包含对应于SEQ ID NO:81的可变轻链序列或SEQ ID NO:82的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86以及SEQ ID NO:87的多肽序列中的一种或多种,和/或对应于SEQ ID NO:83的可变重链序列或SEQ ID NO:84的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89以及SEQ ID NO:90的多肽序列中的一种或多种,或这些多肽序列的组合。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或可选地由以下组成:一个或多个上文所示的CDR、可变重链和可变轻链序列以及重链和轻链序列(包括它们全部)的组合。

[0232] 本发明还涵盖对CGRP具有结合特异性的抗体的片段。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:81或SEQ ID NO:82的多肽序列。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:83或SEQ ID NO:84的多肽序列。

[0233] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:81的可变轻链序列或SEQ ID NO:82的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86以及SEQ ID NO:87的多肽序列中的一种或多种。

[0234] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:83的可变重链序列或SEQ ID NO:84的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89以及SEQ ID NO:90的多肽序列中的一种或多种。

[0235] 本发明还涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列抗体片段:SEQ ID NO:81的可变轻链区;SEQ ID NO:83的可变重链区;SEQ ID NO:81的可变轻链区的互补决定区(SEQ ID NO:85;SEQ ID NO:86;以及SEQ ID NO:87);以及SEQ ID NO:83的可变重链区的互补决定区(SEQ ID NO:88;SEQ ID NO:89;以及SEQ ID NO:90)。

[0236] 在本发明的一个特别优选实施方案中,嵌合抗CGRP抗体为Ab9,其包含SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:84或可选地由SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:84组成,并且具有至少一种本文所示的生物活性。

[0237] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或可选地由以下组成:对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。关于抗体Ab9,Fab片段包括SEQ ID NO:81的可变轻链序列和SEQ ID NO:83的可变重链序列。本发明的这个实施方案进一步涵盖在保持对CGRP的结合特异性的同时所述Fab中SEQ ID NO:81和/或SEQ ID NO:83的添加、缺失以及变体。

[0238] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过Ab9的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab9或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0239] 抗体Ab10

[0240] 在一个实施方案中,本发明包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 91)。

[0241] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 92)。

[0242] 本发明进一步包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWGVIGSDGKTYATWAKGRFTISRDNKSTTVYLMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 93)。

[0243] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWGVIGSDGKTYATWAKGRFTISRDNKSTTVYLMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 94)。

[0244] 本发明进一步涵盖抗体,其包含对应于SEQ ID NO: 91的可变轻链序列或SEQ ID NO: 92的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96以及SEQ ID NO: 97的多肽序列中的一种或多种,和/或对应于SEQ ID NO: 93的可变重链序列或SEQ ID NO: 94的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99以及SEQ ID NO: 100的多肽序列中的一种或多种,或这些多肽序列的组合。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或可选地由以下组成:一个或多个上文所示的CDR、可变重链和可变轻链序列以及重链和轻链序列(包括它们全部)的组合。

[0245] 本发明还涵盖对CGRP具有结合特异性的抗体的片段。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO: 91或SEQ ID NO: 92的多肽序列。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO: 93或SEQ ID NO: 94的多肽序列。

[0246] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO: 91的可变轻链序列或SEQ ID NO: 92的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96以及SEQ ID NO: 97的多肽序列中的一种或多种。

[0247] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO: 93的可变重链序列或SEQ ID NO: 94的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99以及SEQ ID NO: 100的多肽序列中的一种或多种。

[0248] 本发明还涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列抗体片段:SEQ ID NO:91的可变轻链区;SEQ ID NO:93的可变重链区;SEQ ID NO:91的可变轻链区的互补决定区(SEQ ID NO:95;SEQ ID NO:96;以及SEQ ID NO:97);以及SEQ ID NO:93的可变重链区的互补决定区(SEQ ID NO:98;SEQ ID NO:99;以及SEQ ID NO:100)。

[0249] 在本发明的一个特别优选实施方案中,人源化抗CGRP抗体为Ab10,其包含SEQ ID NO:92和SEQ ID NO:94或可选地由SEQ ID NO:92和SEQ ID NO:94组成,并且具有至少一种本文所示的生物活性。

[0250] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或可选地由以下组成:对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。关于抗体Ab10,Fab片段包括SEQ ID NO:91的可变轻链序列和SEQ ID NO:93的可变重链序列。本发明的这个实施方案进一步涵盖在保持对CGRP的结合特异性的同时所述Fab中SEQ ID NO:91和/或SEQ ID NO:93的添加、缺失以及变体。

[0251] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过Ab10的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab10或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0252] 抗体Ab11

[0253] 在一个实施方案中,本发明包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变轻链序列的嵌合抗体:QVLTQTASPVSPA VGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEVVVKR(SEQ ID NO:101)。

[0254] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的轻链序列的嵌合抗体:QVLTQTASPVSPA VGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:102)。

[0255] 本发明进一步包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变重链序列的嵌合抗体:QSLEESGGRLVTPGGSLTLCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSS(SEQ ID NO:103)。

[0256] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的重链序列的嵌合抗体:QSLEESGGRLVTPGGSLTLCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID

NO:104)。

[0257] 本发明进一步涵盖抗体,其包含对应于SEQ ID NO:101的可变轻链序列或SEQ ID NO:102的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106以及SEQ ID NO:107的多肽序列中的一种或多种,和/或对应于SEQ ID NO:103的可变重链序列或SEQ ID NO:104的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109以及SEQ ID NO:110的多肽序列中的一种或多种,或这些多肽序列的组合。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或可选地由以下组成:一个或多个上文所示的CDR、可变重链和可变轻链序列以及重链和轻链序列(包括它们全部)的组合。

[0258] 本发明还涵盖对CGRP具有结合特异性的抗体的片段。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:102的多肽序列。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:103或SEQ ID NO:104的多肽序列。

[0259] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:101的可变轻链序列或SEQ ID NO:102的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106以及SEQ ID NO:107的多肽序列中的一种或多种。

[0260] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:103的可变重链序列或SEQ ID NO:104的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109以及SEQ ID NO:110的多肽序列中的一种或多种。

[0261] 本发明还涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列抗体片段:SEQ ID NO:101的可变轻链区;SEQ ID NO:103的可变重链区;SEQ ID NO:101的可变轻链区的互补决定区(SEQ ID NO:105;SEQ ID NO:106;以及SEQ ID NO:107);以及SEQ ID NO:103的可变重链区的互补决定区(SEQ ID NO:108;SEQ ID NO:109;以及SEQ ID NO:110)。

[0262] 在本发明的一个特别优选实施方案中,嵌合抗CGRP抗体为Ab11,其包含SEQ ID NO:102和SEQ ID NO:104或可选地由SEQ ID NO:102和SEQ ID NO:104组成,并且具有至少一种本文所示的生物活性。

[0263] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或可选地由以下组成:对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。关于抗体Ab11,Fab片段包括SEQ ID NO:101的可变轻链序列和SEQ ID NO:103的可变重链序列。本发明的这个实施方案进一步涵盖在保持对CGRP的结合特异性的同时所述Fab中SEQ ID NO:101和/或SEQ ID NO:103的添加、缺失以及变体。

[0264] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过Ab11的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab11或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0265] 抗体Ab12

[0266] 在一个实施方案中,本发明包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 111)。

[0267] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:112)。

[0268] 本发明进一步包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWGVIGVNGKRYIASWAKGRFTISRDN SKTTVY LQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:113)。

[0269] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWGVIGVNGKRYIASWAKGRFTISRDN SKTTVY LQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:114)。

[0270] 本发明进一步涵盖抗体,其包含对应于SEQ ID NO:111的可变轻链序列或SEQ ID NO:112的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116以及SEQ ID NO:117的多肽序列中的一种或多种,和/或对应于SEQ ID NO:113的可变重链序列或SEQ ID NO:114的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119以及SEQ ID NO:120的多肽序列中的一种或多种,或这些多肽序列的组合。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或可选地由以下组成:一个或多个上文所示的CDR、可变重链和可变轻链序列以及重链和轻链序列(包括它们全部)的组合。

[0271] 本发明还涵盖对CGRP具有结合特异性的抗体的片段。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:111或SEQ ID NO:112的多肽序列。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:113或SEQ ID NO:114的多肽序列。

[0272] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:111的可变轻链序列或SEQ ID NO:112的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116以及SEQ ID NO:117的多肽序列中的一种或多种。

[0273] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:113的可变重链序列或SEQ ID NO:114的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119以及SEQ ID NO:120的多肽序

列中的一种或多种。

[0274] 本发明还涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列抗体片段:SEQ ID NO:111的可变轻链区;SEQ ID NO:113的可变重链区;SEQ ID NO:111的可变轻链区的互补决定区(SEQ ID NO:115;SEQ ID NO:116;以及SEQ ID NO:117);以及SEQ ID NO:113的可变重链区的互补决定区(SEQ ID NO:118;SEQ ID NO:119;以及SEQ ID NO:120)。

[0275] 在本发明的一个特别优选实施方案中,人源化抗CGRP抗体为Ab12,其包含SEQ ID NO:112和SEQ ID NO:114或可选地由SEQ ID NO:112和SEQ ID NO:114组成,并且具有至少一种本文所示的生物活性。

[0276] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或可选地由以下组成:对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。关于抗体Ab12,Fab片段包括SEQ ID NO:111的可变轻链序列和SEQ ID NO:113的可变重链序列。本发明的这个实施方案进一步涵盖在保持对CGRP的结合特异性的同时所述Fab中SEQ ID NO:111和/或SEQ ID NO:113的添加、缺失以及变体。

[0277] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过Ab12的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab12或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0278] 抗体Ab13

[0279] 在一个实施方案中,本发明包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变轻链序列的嵌合抗体:AIVMTQTPSSKSVPGDVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVPSRFSGGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCGGYRSDVDGVAFAAGGTEVVVKR(SEQ ID NO:121)。

[0280] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的轻链序列的嵌合抗体:AIVMTQTPSSKSVPGDVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVPSRFSGGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCGGYRSDVDGVAFAAGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:122)。

[0281] 本发明进一步包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变重链序列的嵌合抗体:QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGIIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQLNSLTVADTATYYCARDLDLWGPGLTVTVSS(SEQ ID NO:123)。

[0282] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的重链序列的嵌合抗体:QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGICIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQLNSLTVADTATYYCARDLDLWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI

AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:124)。

[0283] 本发明进一步涵盖抗体,其包含对应于SEQ ID NO:121的可变轻链序列或SEQ ID NO:122的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126以及SEQ ID NO:127的多肽序列中的一种或多种,和/或对应于SEQ ID NO:123的可变重链序列或SEQ ID NO:124的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129以及SEQ ID NO:130的多肽序列中的一种或多种,或这些多肽序列的组合。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或可选地由以下组成:一个或多个上文所示的CDR、可变重链和可变轻链序列以及重链和轻链序列(包括它们全部)的组合。

[0284] 本发明还涵盖对CGRP具有结合特异性的抗体的片段。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的多肽序列。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:123或SEQ ID NO:124的多肽序列。

[0285] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:121的可变轻链序列或SEQ ID NO:122的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126以及SEQ ID NO:127的多肽序列中的一种或多种。

[0286] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:123的可变重链序列或SEQ ID NO:124的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129以及SEQ ID NO:130的多肽序列中的一种或多种。

[0287] 本发明还涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列抗体片段:SEQ ID NO:121的可变轻链区;SEQ ID NO:123的可变重链区;SEQ ID NO:121的可变轻链区的互补决定区(SEQ ID NO:125;SEQ ID NO:126;以及SEQ ID NO:127);以及SEQ ID NO:123的可变重链区的互补决定区(SEQ ID NO:128;SEQ ID NO:129;以及SEQ ID NO:130)。

[0288] 在本发明的一个特别优选实施方案中,嵌合抗CGRP抗体为Ab13,其包含SEQ ID NO:122和SEQ ID NO:124或可选地由SEQ ID NO:122和SEQ ID NO:124组成,并且具有至少一种本文所示的生物活性。

[0289] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或可选地由以下组成:对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。关于抗体Ab13,Fab片段包括SEQ ID NO:121的可变轻链序列和SEQ ID NO:123的可变重链序列。本发明的这个实施方案进一步涵盖在保持对CGRP的结合特异性的同时所述Fab中SEQ ID NO:121和/或SEQ ID NO:123的添加、缺失以及变体。

[0290] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过Ab13的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab13或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种

包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0291] 抗体Ab14

[0292] 在一个实施方案中,本发明包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 131)。

[0293] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的轻链序列的人源化抗体:QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:132)。

[0294] 本发明进一步包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的可变重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWGVIGSDGKTYATWAKGRFTISRDN SKTTVY LQMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:133)。

[0295] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含下文所示序列的重链序列的人源化抗体:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWGVIGSDGKTYATWAKGRFTISRDN SKTTVY LQMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:134)。

[0296] 本发明进一步涵盖抗体,其包含对应于SEQ ID NO:131的可变轻链序列或SEQ ID NO:132的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136以及SEQ ID NO:137的多肽序列中的一种或多种,和/或对应于SEQ ID NO:133的可变重链序列或SEQ ID NO:134的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:139以及SEQ ID NO:140的多肽序列中的一种或多种,或这些多肽序列的组合。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以下或可选地由以下组成:一个或多个上文所示的CDR、可变重链和可变轻链序列以及重链和轻链序列(包括它们全部)的组合。

[0297] 本发明还涵盖对CGRP具有结合特异性的抗体的片段。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:131或SEQ ID NO:132的多肽序列。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体片段包含以下或可选地由以下组成:SEQ ID NO:133或SEQ ID NO:134的多肽序列。

[0298] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:131的可变轻链序列或SEQ ID NO:132的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136以及SEQ ID NO:137的多肽序列中的一种或多种。

[0299] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:对应于SEQ ID NO:133的可变重链序列或SEQ ID NO:134的重链序列的

互补决定区(CDR或高变区)的SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:139以及SEQ ID NO:140的多肽序列中的一种或多种。

[0300] 本发明还涵盖包括一种或多种本文所述的抗体片段的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列抗体片段:SEQ ID NO:131的可变轻链区;SEQ ID NO:133的可变重链区;SEQ ID NO:131的可变轻链区的互补决定区(SEQ ID NO:135;SEQ ID NO:136;以及SEQ ID NO:137);以及SEQ ID NO:133的可变重链区的互补决定区(SEQ ID NO:138;SEQ ID NO:139;以及SEQ ID NO:140)。

[0301] 在本发明的一个特别优选实施方案中,人源化抗CGRP抗体为Ab14,其包含SEQ ID NO:132和SEQ ID NO:134或可选地由SEQ ID NO:132和SEQ ID NO:134组成,并且具有至少一种本文所示的生物活性。

[0302] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,抗体片段包含以下或可选地由以下组成:对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段。关于抗体Ab14,Fab片段包括SEQ ID NO:131的可变轻链序列和SEQ ID NO:133的可变重链序列。本发明的这个实施方案进一步涵盖在保持对CGRP的结合特异性的同时所述Fab中SEQ ID NO:131和/或SEQ ID NO:133的添加、缺失以及变体。

[0303] 在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过Ab14的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab14或其Fab片段可通过在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0304] 在另一个实施方案中,抗体片段可以一种或多种下列非限制性形式存在:Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv以及单链Fv抗体形式。在一个优选实施方案中,本文所述的抗CGRP抗体进一步包括包含下文所示序列的κ恒定轻链序列:

[0305] VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:283)。

[0306] 在另一个优选实施方案中,本文所述的抗CGRP抗体进一步包括包含下文所示序列的γ-1恒定重链多肽序列:

[0307] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:284)。

[0308] 在另一个实施方案中,本发明涵盖分离的抗CGRP抗体,其包含选自以下的V_H多肽序列:SEQ ID NO:3、13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123或133,或其变体;并且进一步包含选自以下的V_L多肽序列:SEQ ID NO:1、11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121或131,或其变体,其中所述V_H或V_L多肽中的一个或多个框架残基(FR残基)已经被另一个氨基酸残基取代,产生特异性结合CGRP的抗CGRP抗体。本发明涵盖这些抗体的人源化和嵌合形式。此类嵌合抗体可包括衍生自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgG5、IgG6、IgG7、IgG8、IgG9、

IgG10、IgG11、IgG12、IgG13、IgG14、IgG15、IgG16、IgG17、IgG18或IgG19恒定区的Fc。

[0309] 在本发明的一个实施方案中,抗体或 V_H 或 V_L 多肽源自或选自在本文所述人源化过程开始之前的一种或多种兔B细胞群体。

[0310] 在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体和其片段不具有对CGRP-R的结合特异性。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体和其片段抑制CGRP与CGRP-R的缔合。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体和其片段抑制CGRP与CGRP-R和/或另外的蛋白质和/或其多聚体的缔合,和/或拮抗其生物效应。

[0311] 如本文的段落中所述,抗体和其片段可被翻译后修饰以添加效应子部分如化学连接子、可检测部分如例如荧光染料、酶、底物、生物发光材料、放射性材料以及化学发光部分,或功能性部分如例如链霉亲和素、亲和素、生物素、细胞毒素、细胞毒性剂以及放射性材料。

[0312] 抗体或其片段也可以被化学修饰以提供另外的优点,例如多肽的溶解性、稳定性以及循环时间(体内半衰期)增加,或免疫原性降低(参见美国专利No.4,179,337)。用于衍生化的化学部分可选自水溶性聚合物,例如聚乙二醇、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇等。抗体和其片段可在分子内的任意位置或在分子内的预定位置被修饰并且可包括一个、两个、三个或更多个连接的化学部分。

[0313] 聚合物可具有任何分子量,并且可为分枝或未分枝的。对于聚乙二醇来说,为便于处理和制造,优选的分子量介于约1kDa与约100kDa之间(术语“约”指示在制备聚乙二醇时,一些分子的重量将比所述分子量更大或略小)。取决于所需治疗概况(例如,所需持续释放的持续时间、对生物活性的影响(如果存在的话)、处理简易性、聚乙二醇与治疗蛋白或类似物的抗原性和其他已知作用的程度或缺乏),可使用其他大小。例如,聚乙二醇可具有约200、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、8500、9000、9500、10,000、10,500、11,000、11,500、12,000、12,500、13,000、13,500、14,000、14,500、15,000、15,500、16,000、16,500、17,000、17,500、18,000、18,500、19,000、19,500、20,000、25,000、30,000、35,000、40,000、50,000、55,000、60,000、65,000、70,000、75,000、80,000、85,000、90,000、95,000或100,000kDa的平均分子量。分枝聚乙二醇描述于例如美国专利No.5,643,575;Morpurgo等人,Appl.Biochem.Biotechnol.56:59-72(1996);Vorobjev等人,Nucleosides Nucleotides 18:2745-2750(1999);以及Caliceti等人,Bioconjug.Chem.10:638-646(1999)中,其各自的公开内容以引用的方式并入本文中。

[0314] 存在多种为本领域技术人员可用的连接方法。参见例如EP 0 401 384,其以引用的方式并入本文中(将PEG偶联至G-CSF)。也参见Malik等人,Exp.Hematol.20:1028-1035(1992)(报道使用三氟代乙烷磺酰氯进行GM-CSF的聚乙二醇化)。例如,聚乙二醇可经由反应性基团(例如游离氨基或羧基)通过氨基酸残基共价结合。反应性基团为可结合至活化的聚乙二醇分子的那些基团。具有游离氨基的氨基酸残基可包括赖氨酸残基和N端氨基酸残基;具有游离羧基的氨基酸残基可包括天冬氨酸残基、谷氨酸残基以及C端氨基酸残基。巯基也可以用作反应性基团以连接聚乙二醇分子。对于治疗目的优选的是在氨基处连接,例如在N端或赖氨酸基团处连接。

[0315] 如上文所示,聚乙二醇可经由键联至多种氨基酸残基中的任一个而连接至蛋白质。例如,聚乙二醇可经由与赖氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸或半胱氨酸残基的共价键而

键联至多肽。可使用一种或多种反应化学来连接聚乙二醇与特定氨基酸残基(例如,赖氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸或半胱氨酸)或多于一种类型的氨基酸残基(例如,赖氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、半胱氨酸以及其组合)。

[0316] 可选地,抗体或其片段可经由与白蛋白(包括但不限于重组人类血清白蛋白或其片段或变体(参见例如1999年3月2日颁予的美国专利No.5,876,969;欧洲专利0 413 622;以及1998年6月16日颁予的美国专利No.5,766,883,以全文引用的方式并入本文中))或其他循环血蛋白如转铁蛋白或铁蛋白融合而具有增加的体内半衰期。在一个优选的实施方案中,本发明的多肽和/或抗体(包括其片段或变体)与人类血清白蛋白的成熟形式(即,如欧洲专利0 322 094的图1和图2中所示的人类血清白蛋白的氨基酸1-585,该文献以全文引用的方式并入本文中)融合。本发明还涵盖了编码本发明的融合蛋白的多核苷酸。

[0317] 关于可检测部分,另外的示例性酶包括但不限于辣根过氧化物酶、乙酰胆碱酯酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶以及荧光素酶。另外的示例性荧光材料包括但不限于罗丹明(rhodamine)、荧光素、异硫氰酸荧光素、伞形酮(umbelliferone)、二氯三嗪胺、藻红蛋白(phycoerythrin)以及丹磺酰氯(dansyl chloride)。另外的示例性化学发光部分包括但不限于鲁米诺(luminol)。另外的示例性生物发光材料包括但不限于荧光素和水母发光蛋白(aequorin)。另外的示例性放射性材料包括但不限于碘125 (^{125}I)、碳14 (^{14}C)、硫35 (^{35}S)、氚 (^3H) 以及磷32 (^{32}P)。

[0318] 关于功能性部分,示例性细胞毒性剂包括但不限于甲氨蝶呤(methotrexate)、氨基蝶呤(aminopterin)、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶、达卡巴嗪(decarbazine);烷化剂如氮芥(mechlorethamine)、赛替派(thioepa)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、美法仑(melphalan)、卡莫司汀(carmustine) (BSNU)、丝裂霉素C(mitomycin C)、洛莫司汀(lomustine) (CCNU)、1-甲基亚硝基脲、环磷酰胺(cyclophosphamide)、氮芥、白消安(busulfan)、二溴甘露醇、链脲佐菌素(streptozotocin)、丝裂霉素C、顺式二氯二氨合铂(II) (DDP) 顺铂以及卡铂(铂尔定(paraplatin));蒽环类包括柔红霉素(以前的道诺霉素)、阿霉素(亚德里亚霉素)、地托比星(detorubicin)、洋红霉素(carminomycin)、伊达比星(idarubicin)、表柔比星(epirubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)以及比生群(bisantrene);抗生素包括更生霉素(放线菌素D)、博来霉素、卡奇霉素、光神霉素以及安曲霉素(AMC);以及抗有丝分裂剂如长春花生物碱、长春新碱(vincristine)以及长春碱(vinblastine)。其他细胞毒性剂包括紫杉醇(泰素)、蓖麻毒素、假单胞菌外毒素(pseudomonas exotoxin)、吉西他滨(gemcitabine)、细胞松弛素B(cytochalasin B)、短杆菌肽D(gramicidin D)、溴化乙锭(ethidium bromide)、依米丁(emetine)、依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(tenoposide)、秋水仙素(colchicin)、二羟基炭疽菌素二酮、1-去氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔(propranolol)、嘌呤霉素、丙卡巴肼(procarbazine)、羟基脲、天冬酰胺酶、皮质类固醇、米托坦(O, P' - (DDD))、干扰素以及这些细胞毒性剂的混合物。

[0319] 另外的细胞毒性剂包括但不限于化学治疗剂如卡铂、顺铂、太平洋紫杉醇、吉西他滨、卡奇霉素、阿霉素、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素C、放线菌素D、环磷酰胺、长春新碱以及博来霉素。来自植物和细菌的毒性酶如蓖麻毒素、白喉毒素以及假单胞菌毒素可以缀合至人源化或嵌合抗体或其结合片段,以产生细胞类型特异性杀伤试剂(Youle等人,Proc.Nat'l

Acad.Sci.USA 77:5483(1980);Gilliland等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:4539(1980);Krolick等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA77:5419(1980))。

[0320] 其他细胞毒性剂包括由Goldenberg在美国专利No.6,653,104中所述的细胞毒性核糖核酸酶。本发明的实施方案还涉及放射免疫缀合物,其中使用或不使用复合物形成剂,使发射 α 或 β 粒子的放射性核素稳定地偶联至抗体或其结合片段。此类放射性核素包括 β 发射体,例如磷-32 (^{32}P)、钪-47 (^{47}Sc)、铜-67 (^{67}Cu)、镓-67 (^{67}Ga)、钇-88 (^{88}Y)、钇-90 (^{90}Y)、碘-125 (^{125}I)、碘-131 (^{131}I)、钐-153 (^{153}Sm)、镥-177 (^{177}Lu)、铼-186 (^{186}Re) 或铼-188 (^{188}Re);以及 α 发射体,例如砷-211 (^{211}At)、铅-212 (^{212}Pb)、铋-212 (^{212}Bi) 或铋-213 (^{213}Bi) 或锕-225 (^{225}Ac)。

[0321] 用于将抗体或其结合片段结合至可检测部分等的方法在本领域是已知的,例如由Hunter等人,Nature 144:945(1962);David等人,Biochemistry 13:1014(1974);Pain等人,J.Immunol.Meth.40:219(1981);以及Nygren,J.,Histochem.and Cytochem.30:407(1982)描述的那些方法。

[0322] 本文所述的实施方案进一步包括与本文所示的抗体、抗体片段、双功能抗体、SMIP、骆驼抗体、纳米抗体、IgNAR、多肽、可变区以及CDR基本上同源的变体和等效物。这些物质可包含例如保守性取代突变(即一个或多个氨基酸被类似的氨基酸取代)。例如,保守性取代是指氨基酸被同一通用类别内的另一氨基酸取代,例如一个酸性氨基酸被另一酸性氨基酸取代,一个碱性氨基酸被另一碱性氨基酸取代,或一个中性氨基酸被另一中性氨基酸取代。保守性氨基酸取代所预期的内容在本领域众所周知。

[0323] 在另一个实施方案中,本发明涵盖与任何一种或多种本文所示的抗体片段、可变区以及CDR的多肽序列具有至少90%或更大的序列同源性的多肽序列。更优选地,本发明涵盖与任何一种或多种本文所示的抗体片段、可变区以及CDR的多肽序列具有至少95%或更大的序列同源性、甚至更优选至少98%或更大的序列同源性以及再更优选至少99%或更大的序列同源性的多肽序列。用于测定核酸与氨基酸序列之间的同源性的方法为本领域技术人员众所周知。

[0324] 在另一个实施方案中,本发明进一步涵盖进一步具有抗CGRP活性的本文所示抗体片段、可变区以及CDR的上述多肽同源物。本文例如在下文的段落-中阐述抗CGRP活性的非限制性例子。

[0325] 在另一个实施方案中,本发明进一步涵盖结合任何上述序列的抗独特型抗体的产生和使用。在一个示例性实施方案中,此类抗独特型抗体可以施用于已接受抗CGRP抗体的受试者以调节、降低或中和抗CGRP抗体的作用。此类抗独特型抗体还可以用于治疗特征在于存在抗CGRP抗体的自身免疫疾病。此类抗独特型抗体的另一个示例性用途为检测本发明的抗CGRP抗体,例如监测在受试者的血液或其他体液中存在的抗CGRP抗体的水平。

[0326] 本发明还涵盖抗CGRP抗体,其包含用于取代本文所述的任何其他多核苷酸序列的本文所述的任何多肽或多核苷酸序列。例如,但不限于此,本发明涵盖包含本文所述的任何可变轻链和可变重链序列的組合的抗体,并且进一步涵盖由本文所述的任何CDR序列取代本文所述的任何其他CDR序列而产生的抗体。

[0327] 本发明的另外的示例性实施方案

[0328] 在另一个实施方案中,本发明涵盖一种或多种抗人类CGRP抗体或其抗体片段,其

特异性结合于在完整人类CGRP多肽或其片段上与选自以下的抗人类CGRP抗体相同的重叠线性或构象表位和/或竞争结合于在完整人类CGRP多肽或其片段上与选自以下的抗人类CGRP抗体相同的重叠线性或构象表位:Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13或Ab14。在一个优选实施方案中,抗人类CGRP抗体或其片段特异性结合于在完整人类CGRP多肽或其片段上与Ab3、Ab6、Ab13或Ab14相同的重叠线性或构象表位和/或竞争结合于在完整人类CGRP多肽或其片段上与Ab3、Ab6、Ab13或Ab14相同的重叠线性或构象表位。

[0329] 本发明的一个优选实施方案是针对于对CGRP具有结合特异性并抑制由CGRP与CGRP受体结合而介导的生物活性的嵌合或人源化抗体和其片段(包括Fab片段)。在本发明的一个特别优选实施方案中,嵌合或人源化抗CGRP抗体是选自Ab3、Ab6、Ab13或Ab14。

[0330] 在本发明的另一个实施方案中涵盖降低、治疗或预防与CGRP相关的疾病或病症的方法,该方法通过影响经由CGRP介导的那些生物活性,从而避免经由CGRP与CGRP-R的结合而介导的生物活性。在一个实施方案中,该与CGRP相关的疾病或病症为偏头痛或另一种病症,其中CGRP引起疼痛、头痛、疼痛、癌症、膀胱过度活动症或体重减轻。本文提供与CGRP相关的疾病和病症的另一个非限制性列表。

[0331] 本发明的另一个优选实施方案涵盖Fab多肽序列用于治疗患者的偏头痛和头痛的用途。本公开中他处提供可使用Fab多肽序列治疗的偏头痛和头痛的非限制性类型。

[0332] 在本发明的另一个实施方案中,抗人类CGRP抗体为特异性结合于在完整CGRP多肽或其片段上由Ab3、Ab6、Ab13或Ab14特异性结合的相同的重叠线性或构象表位的抗体,如使用横跨天然人类CGRP多肽的全长的重叠线性肽片段通过表位定位所确定。

[0333] 本发明还针对与和本文公开的抗体或抗体片段相同的CGRP表位结合和/或与抗CGRP抗体竞争结合于CGRP的抗CGRP抗体,包括但不限于选自Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13或Ab14的抗CGRP抗体。

[0334] 在另一个实施方案中,本发明还针对分离的抗CGRP抗体或抗体片段,其包含一个或多个在选自以下的 V_H 多肽序列中所含的CDR:3、13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123或133,或其变体,和/或一个或多个在选自以下的 V_L 多肽序列中所含的CDR:1、11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121或131,或其变体。

[0335] 在本发明的一个实施方案中,在前面两个段落中所讨论的抗人类CGRP抗体在可变轻链和可变重链区中各包含至少2个互补决定区(CDR),其与选自以下的抗人类CGRP抗体中所含的CDR相同:Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13或Ab14。

[0336] 在一个优选的实施方案中,上文讨论的抗人类CGRP抗体在可变轻链和可变重链区中各包含至少2个互补决定区(CDR),其与Ab3或Ab6中所含的CDR相同。在另一个实施方案中,上文讨论的抗人类CGRP抗体的所有CDR都与选自以下的抗人类CGRP抗体中所含的CDR相同:Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13或Ab14。在本发明的一个优选实施方案中,上文讨论的抗人类CGRP抗体的所有CDR都与选自Ab3或Ab6的抗人类CGRP抗体中所含的CDR相同。

[0337] 本发明进一步涵盖上文讨论的一种或多种抗人类CGRP抗体是未糖基化的;其包含已被修饰以改变效应功能、半衰期、蛋白水解和/或糖基化的Fc区;其为人类抗体、人源化抗体、单链抗体或嵌合抗体;以及其为源自兔(亲本)抗人类CGRP抗体的人源化抗体。

[0338] 本发明进一步涵盖一种或多种抗人类CGRP抗体,其中所述抗体的可变轻链区和可变重链区中的框架区(FR)分别为未被修饰或已通过用亲本兔抗体的相应FR残基取代可变轻链或重链区中的一个或多个人类FR残基而被修饰的人类FR,并且其中所述人类FR已经来源于人类可变重链和轻链抗体序列,所述人类可变重链和轻链抗体序列已基于其相对于文库中所含的其他人类生殖系抗体序列与相应的兔可变重链或轻链区的高同源性水平而从人类生殖系抗体序列文库中选出。

[0339] 在本发明的一个实施方案中,抗人类CGRP抗体或片段特异性结合于表达CGRP的人类细胞和/或结合于体内循环的可溶性CGRP分子,包括在与表达CGRP的细胞相关的疾病患者中于人类细胞上表达或通过人类细胞表达的CGRP。

[0340] 在另一个实施方案中,该疾病选自偏头痛(有或无先兆)、体重减轻、癌症或肿瘤、与癌症或肿瘤生长相关的血管生成、与癌症或肿瘤存活相关的血管生成、偏瘫性偏头痛、丛集性头痛、偏头痛性神经痛、慢性头痛、紧张性头痛、一般性头痛、潮热、慢性阵发性半侧头痛、由于头或颈中的潜在结构问题而致的继发性头痛、脑神经痛、窦性头痛(例如与鼻窦炎相关)、过敏症诱发的头痛或偏头痛、疼痛、炎性疼痛、手术后切口疼痛、复杂区域性疼痛综合征、癌症疼痛、原发性或转移性骨癌疼痛、骨折疼痛、慢性疼痛、骨质疏松性骨折疼痛、由灼伤产生的疼痛、骨质疏松症、痛风性关节炎疼痛、腹痛、与镰状细胞危象相关的疼痛和其他伤害性疼痛,以及肝细胞癌、乳腺癌、肝硬化、神经源性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、三叉神经痛、带状疱疹后神经痛、幻肢痛、纤维肌痛、经痛、卵巢痛、反射性交感神经营养不良、神经源性疼痛、骨关节炎或类风湿性关节炎疼痛、下背痛、糖尿病性神经病变、坐骨神经痛,或与以下相关的疼痛或内脏疼痛:胃-食管反流、消化不良、肠易激综合征、激惹性结肠、痉挛性结肠、粘液性结肠炎、炎症性肠病、克罗恩病、回肠炎、溃疡性结肠炎、肾绞痛、痛经、膀胱炎、月经期、分娩、更年期、前列腺炎、胰腺炎、肾绞痛、痛经、膀胱炎(包括间质性膀胱炎(IC))、与肠梗阻相关的手术、憩室炎、腹膜炎、心包炎、肝炎、阑尾炎、结肠炎、胆囊炎、子宫内膜异位、慢性和/或急性胰腺炎、心肌梗塞、肾脏疼痛、胸膜疼痛、前列腺炎、骨盆痛、器官创伤、慢性伤害性疼痛、慢性神经性疼痛、慢性炎性疼痛、纤维肌痛、爆发性疼痛以及持续性疼痛。

[0341] 在本发明的另一个实施方案中,疾病为起因于恶性疾病或癌症的癌症疼痛,该恶性疾病或癌症优选地选自以下一种或多种:腺组织中的腺癌、器官胚胎组织中的胚细胞瘤、上皮组织中的癌瘤、形成血细胞的组织中的白血病、淋巴组织中的淋巴瘤、骨髓组织中的骨髓瘤、结缔组织或支持组织中的肉瘤、肾上腺癌、AIDS相关淋巴瘤、贫血、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、类癌瘤、子宫颈癌、化学疗法、结肠癌、血细胞减少症、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、头癌、颈癌、肝胆管癌、肾癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、何杰金病(Hodgkin's disease)、淋巴瘤、非何杰金病、神经系统肿瘤、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、骨癌、结缔组织肉瘤癌、骨组织癌、造血细胞癌、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、白血病、原发性或继发性骨癌、转移至骨骼的肿瘤、浸润神经和空腔脏器的肿瘤、接近神经结构的肿瘤。癌症疼痛更优选包括内脏疼痛,优选为起因于胰腺癌和/或腹部转移瘤的内脏疼痛。癌症疼痛更优选包括躯体疼痛,优选为由于骨癌、骨骼中的转移瘤、手术后疼痛、结缔组织肉瘤癌、骨组织癌、骨髓的造血细胞癌、多发性骨髓瘤、白血病、原发性或继发性骨癌中的一种或多种而造成的躯体疼痛。

[0342] 本发明进一步涵盖直接或间接连接至可检测标记或治疗剂的抗人类CGRP抗体或

片段。

[0343] 本发明还涵盖产生如上文所示的抗人类CGRP抗体或抗体片段的表达的一种或多种核酸序列,包括包含酵母或人类偏爱密码子或可选地由酵母或人类偏爱密码子组成的核酸序列。本发明还涵盖包含所述核酸序列的载体(包括质粒或重组病毒载体)。本发明还涵盖表达至少一种上文所示抗体的宿主细胞或重组宿主细胞,包括哺乳动物、酵母、细菌以及昆虫细胞。在一个优选实施方案中,宿主细胞为酵母细胞。在另一个优选实施方案中,酵母细胞为二倍体酵母细胞。在一个更优选实施方案中,酵母细胞为毕赤酵母。

[0344] 本发明还涵盖一种治疗方法,其包括向患有与表达CGRP的细胞相关的疾病或病状的患者施用治疗有效量的至少一种本文所述的抗人类CGRP抗体或片段。本发明还涵盖该治疗方法可包括施用两种或更多种抗CGRP抗体或其片段并公开于本文中。如果向患者施用多于一种的抗体,则多种抗体可同时或并行施用,或其施用可交错进行。可治疗的疾病呈现于上文和本文他处所示的非限制性列表中。在一个优选实施方案中,疾病选自偏头痛、头痛、体重减轻、疼痛、癌症疼痛或神经性疼痛。在另一个实施方案中,治疗进一步包括施用选自化学疗法、放射线疗法、细胞因子施用或基因疗法的另一种治疗剂或方式。

[0345] 在本发明的非限制性实施方案中,另一种治疗剂或方式包括泰素(紫杉醇)或其衍生物、铂化合物如卡铂或顺铂、蒽环类如阿霉素、烷化剂如环磷酰胺、抗代谢物如5-氟尿嘧啶、或依托泊苷。

[0346] 本发明进一步涵盖体内成像方法,其检测表达CGRP的细胞的存在,该方法包括施用诊断有效量的至少一种抗人类CGRP抗体。在一个实施方案中,所述施用进一步包括在表达CGRP的疾病位点施用促进抗体检测的放射性核素或荧光团。在另一个实施方案中,使用所述体内成像方法的结果来促进适当的治疗方式的设计,包括包含放射线疗法、化学疗法或其组合的治疗方式。

[0347] 对CGRP具有结合特异性的本发明的抗CGRP抗体和其片段的抗CGRP活性还可以通过其对于CGRP的结合强度或其亲和力来描述。在本发明的一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的本发明的抗CGRP抗体和其片段以小于或等于 $5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、 10^{-7}M 、 $5 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 10^{-8}M 、 $5 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 10^{-9}M 、 $5 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 10^{-10}M 、 $5 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 10^{-11}M 、 $5 \times 10^{-12} \text{M}$ 、 10^{-12}M 、 $5 \times 10^{-13} \text{M}$ 或 10^{-13}M 的解离常数(K_D)结合于CGRP。优选地,抗CGRP抗体和其片段以小于或等于 10^{-11}M 、 $5 \times 10^{-12} \text{M}$ 或 10^{-12}M 的解离常数结合于CGRP。在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的本发明的抗CGRP抗体和其片段结合于线性或构象CGRP表位。

[0348] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的本发明的抗CGRP抗体和其片段的抗CGRP活性以小于或等于 10^{-4}s^{-1} 、 $5 \times 10^{-5} \text{s}^{-1}$ 、 10^{-5}s^{-1} 、 $5 \times 10^{-6} \text{s}^{-1}$ 、 10^{-6}s^{-1} 、 $5 \times 10^{-7} \text{s}^{-1}$ 或 10^{-7}s^{-1} 的解离速率结合于CGRP。

[0349] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的本发明的抗CGRP抗体和其片段的抗CGRP活性通过预防、改善或减少与CGRP相关的疾病和病症的症状或可选地治疗与CGRP相关的疾病和病症而展现抗CGRP活性。本文示出与CGRP相关的疾病和病症的非限制性例子。

[0350] 编码抗CGRP抗体多肽的多核苷酸

[0351] 抗体Ab1

[0352] 本发明进一步针对编码对CGRP具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明

的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:1的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:1的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0353] CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCA GGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTG ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTC TCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGA TTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO:141)。

[0354] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:2的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:2的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0355] CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCA GGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTG ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTC TCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGA TTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:142)。

[0356] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:3的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:3的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0357] CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGT CTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA GTCATTGGTATTAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGCCTCGTCGA CCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTG GGGCCAGGCACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:143)。

[0358] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:4的重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:4的重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAG TCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG AGTCATTGGTATTAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGCCTCGTCG ACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCT GGGGCCAGGCACCCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCA_cCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTG TGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA CACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA

CTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG
TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGT
GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTG
CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA
CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA
GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG
CAGCCGGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCA
CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:144)。

[0359] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:1的轻链可变序列或SEQ ID NO:2的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:146以及SEQ ID NO:147的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0360] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:3的重链可变序列或SEQ ID NO:4的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:149以及SEQ ID NO:150的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0361] 本发明还涵盖包括一种或多种编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列编码抗体片段的多核苷酸:编码SEQ ID NO:1的轻链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:141;编码SEQ ID NO:2的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:142;编码SEQ ID NO:3的重链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:143;编码SEQ ID NO:4的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:144;编码SEQ ID NO:1的轻链可变序列或SEQ ID NO:2的轻链序列的互补决定区(SEQ ID NO:145;SEQ ID NO:146;以及SEQ ID NO:147)的多核苷酸;以及编码SEQ ID NO:3的重链可变序列或SEQ ID NO:4的重链序列的互补决定区(SEQ ID NO:148;SEQ ID NO:149;以及SEQ ID NO:150)的多核苷酸。

[0362] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。关于抗体Ab1,编码全长Ab1抗体的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码SEQ ID NO:2的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:142和编码SEQ ID NO:4的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:144。

[0363] 本发明的另一个实施方案涵盖这些多核苷酸并入表达载体中以便在哺乳动物细胞如CHO、NSO、HEK-293中或在真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如毕赤酵母属)中表达。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在合适的宿主中表达全长多核苷酸之后Ab1的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab1或其Fab片段可通过Ab1多核苷酸在哺乳动物细胞如CHO、NSO或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0364] 抗体Ab2

[0365] 本发明进一步针对编码对CGRP具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:11的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:11的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0366] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG
ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC
TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGA
TTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAATCAAACGT (SEQ ID NO:151)。

[0367] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:12的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:12的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0368] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG
ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC
TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGA
TTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA
AAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:152)。

[0369] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:13的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:13的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0370] GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC
AGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC
GGAGTCATTGGTATCAATGATAACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATT
CCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGA
CATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:153)。

[0371] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:14的重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:14的重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTG
TGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG
GTCGGAGTCATTGGTATCAATGATAACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACA
ATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGG
GGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCA
CCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
CGGTGTCTGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTA

CTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAG
CACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
CCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCA
CCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT
CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA
GCAATGGGCAGCCGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG
CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:154)。

[0372] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:11的轻链可变序列或SEQ ID NO:12的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:156以及SEQ ID NO:157的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0373] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:13的重链可变序列或SEQ ID NO:14的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:159以及SEQ ID NO:160的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0374] 本发明还涵盖包括一种或多种编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列编码抗体片段的多核苷酸:编码SEQ ID NO:11的轻链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:151;编码SEQ ID NO:12的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:152;编码SEQ ID NO:13的重链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:153;编码SEQ ID NO:14的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:154;编码SEQ ID NO:11的轻链可变序列或SEQ ID NO:12的轻链序列的互补决定区(SEQ ID NO:155;SEQ ID NO:156;以及SEQ ID NO:157)的多核苷酸;以及编码SEQ ID NO:13的重链可变序列或SEQ ID NO:14的重链序列的互补决定区(SEQ ID NO:158;SEQ ID NO:159;以及SEQ ID NO:160)的多核苷酸。

[0375] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。关于抗体Ab2,编码全长Ab2抗体的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码SEQ ID NO:12的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:152和编码SEQ ID NO:14的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:154。

[0376] 本发明的另一个实施方案涵盖这些多核苷酸并入表达载体中以在哺乳动物细胞如CHO、NSO、HEK-293中或在真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如毕赤酵母属)中表达。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在合适的宿主中表达全长多核苷酸之后Ab2的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab2或其Fab片段可通过Ab2多核苷酸在哺乳动物细胞如CHO、NSO或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细

胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0377] 抗体Ab3

[0378] 本发明进一步针对编码对CGRP具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:21的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:21的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0379] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG
ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC
TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGA
TTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAATCAAACGT (SEQ ID NO:161)。

[0380] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:22的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:22的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0381] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG
ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC
TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGA
TTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA
AAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:162)。

[0382] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:23的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:23的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0383] GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC
AGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC
GGAGTCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATT
CCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGA
CATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:163)。

[0384] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:24的重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:24的重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTG
TGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG
GTCGGAGTCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACA
ATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGG
GGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCA

CCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
CGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTA
CTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
CCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAG
CACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGAC
CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCTCA
CCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT
CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA
GCAATGGGCAGCCGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG
CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:164)。

[0385] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:21的轻链可变序列或SEQ ID NO:22的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166以及SEQ ID NO:167的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0386] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:23的重链可变序列或SEQ ID NO:24的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:169以及SEQ ID NO:170的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0387] 本发明还涵盖包括一种或多种编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列编码抗体片段的多核苷酸:编码SEQ ID NO:21的轻链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:161;编码SEQ ID NO:22的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:162;编码SEQ ID NO:23的重链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:163;编码SEQ ID NO:24的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:164;编码SEQ ID NO:21的轻链可变序列或SEQ ID NO:22的轻链序列的互补决定区(SEQ ID NO:165;SEQ ID NO:166;以及SEQ ID NO:167)的多核苷酸;以及编码SEQ ID NO:23的重链可变序列或SEQ ID NO:24的重链序列的互补决定区(SEQ ID NO:168;SEQ ID NO:169;以及SEQ ID NO:170)的多核苷酸。

[0388] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。关于抗体Ab3,编码全长Ab3抗体的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码SEQ ID NO:22的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:162和编码SEQ ID NO:24的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:164。

[0389] 本发明的另一个实施方案涵盖这些多核苷酸并入表达载体中以便在哺乳动物细胞如CHO、NSO、HEK-293中或在真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如毕赤酵母属)中表达。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在合适的宿主中表达全长多核苷酸之后Ab3的酶消化(例如,木

瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab3或其Fab片段可通过Ab3多核苷酸在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0390] 抗体Ab4

[0391] 本发明进一步针对编码对CGRP具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:31的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:31的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0392] CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACCTGATCTATGATGCATCCACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTACCATCAGCGGCGTGCAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGA TTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO:171)。

[0393] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:32的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:32的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0394] CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACCTGATCTATGATGCATCCACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTACCATCAGCGGCGTGCAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGA TTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:172)。

[0395] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:33的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:33的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0396] CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:173)。

[0397] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:34的重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:34的重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGT

CGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCCGGGCACCCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCC TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTG AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA GGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCC TGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG GGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCT CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:174)。

[0398] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:31的轻链可变序列或SEQ ID NO:32的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176以及SEQ ID NO:177的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0399] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:33的重链可变序列或SEQ ID NO:34的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179以及SEQ ID NO:180的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0400] 本发明还涵盖包括一种或多种编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列编码抗体片段的多核苷酸:编码SEQ ID NO:31的轻链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:171;编码SEQ ID NO:32的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:172;编码SEQ ID NO:33的重链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:173;编码SEQ ID NO:34的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:174;编码SEQ ID NO:31的轻链可变序列或SEQ ID NO:32的轻链序列的互补决定区(SEQ ID NO:175;SEQ ID NO:176;以及SEQ ID NO:177)的多核苷酸;以及编码SEQ ID NO:33的重链可变序列或SEQ ID NO:34的重链序列的互补决定区(SEQ ID NO:178;SEQ ID NO:179;以及SEQ ID NO:180)的多核苷酸。

[0401] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。关于抗体Ab4,编码全长Ab4抗体的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码SEQ ID NO:32的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:172和编码SEQ ID NO:34的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:174。

[0402] 本发明的另一个实施方案涵盖这些多核苷酸并入表达载体中以便在哺乳动物细胞如CHO、NSO、HEK-293中或在真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如毕赤酵母属)中表达。

合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在合适的宿主中表达全长多核苷酸之后Ab4的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab4或其Fab片段可通过Ab4多核苷酸在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0403] 抗体Ab5

[0404] 本发明进一步针对编码对CGRP具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:41的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:41的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0405] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCA GGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG ATCTATGATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGA TTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO:181)。

[0406] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:42的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:42的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0407] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCA GGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG ATCTATGATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGA TTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAGTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:182)。

[0408] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:43的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:43的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0409] GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC GGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATT CCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGA CATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:183)。

[0410] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:44的重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:44的重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTG

TGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG
GTCGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACA
ATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGG
GGACATCTGGGGCCAAGGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCA
CCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
CGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTA
CTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAG
CACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGAC
CCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCTCA
CCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT
CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA
GCAATGGGCAGCCGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG
CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:184)。

[0411] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:41的轻链可变序列或SEQ ID NO:42的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:185、SEQ ID NO:186以及SEQ ID NO:187的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0412] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:43的重链可变序列或SEQ ID NO:44的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189以及SEQ ID NO:190的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0413] 本发明还涵盖包括一种或多种编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列编码抗体片段的多核苷酸:编码SEQ ID NO:41的轻链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:181;编码SEQ ID NO:42的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:182;编码SEQ ID NO:43的重链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:183;编码SEQ ID NO:44的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:184;编码SEQ ID NO:41的轻链可变序列或SEQ ID NO:42的轻链序列的互补决定区(SEQ ID NO:185;SEQ ID NO:186;以及SEQ ID NO:187)的多核苷酸;以及编码SEQ ID NO:43的重链可变序列或SEQ ID NO:44的重链序列的互补决定区(SEQ ID NO:188;SEQ ID NO:189;以及SEQ ID NO:190)的多核苷酸。

[0414] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。关于抗体Ab5,编码全长Ab5抗体的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码SEQ ID NO:42的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:182和编码SEQ ID NO:44的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:184。

[0415] 本发明的另一个实施方案涵盖这些多核苷酸并入表达载体中以在哺乳动物细胞如CHO、NS0、HEK-293中或在真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如毕赤酵母属)中表达。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在合适的宿主中表达全长多核苷酸之后Ab5的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab5或其Fab片段可通过Ab5多核苷酸在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0416] 抗体Ab6

[0417] 本发明进一步针对编码对CGRP具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:51的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:51的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0418] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG
ATCTATGATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC
TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGA
TTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO:191)。

[0419] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:52的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:52的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0420] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG
ATCTATGATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC
TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGA
TTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAATGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA
AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:192)。

[0421] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:53的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:53的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0422] GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC
AGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC
GGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATT
CCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGA
CATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:193)。

[0423] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:54的重链多

肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:54的重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGTCCGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCCACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:194)。

[0424] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:51的轻链可变序列或SEQ ID NO:52的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196以及SEQ ID NO:197的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0425] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:53的重链可变序列或SEQ ID NO:54的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199以及SEQ ID NO:200的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0426] 本发明还涵盖包括一种或多种编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列编码抗体片段的多核苷酸:编码SEQ ID NO:51的轻链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:191;编码SEQ ID NO:52的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:192;编码SEQ ID NO:53的重链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:193;编码SEQ ID NO:54的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:194;编码SEQ ID NO:51的轻链可变序列或SEQ ID NO:52的轻链序列的互补决定区(SEQ ID NO:195;SEQ ID NO:196;以及SEQ ID NO:197)的多核苷酸;以及编码SEQ ID NO:53的重链可变序列或SEQ ID NO:54的重链序列的互补决定区(SEQ ID NO:198;SEQ ID NO:199;以及SEQ ID NO:200)的多核苷酸。

[0427] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。关于抗体Ab6,编码

全长Ab6抗体的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成：编码SEQ ID NO:52的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:192和编码SEQ ID NO:54的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:194。

[0428] 本发明的另一个实施方案涵盖这些多核苷酸并入表达载体中以在哺乳动物细胞如CHO、NS0、HEK-293中或在真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如毕赤酵母属)中表达。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在合适的宿主中表达全长多核苷酸之后Ab6的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab6或其Fab片段可通过Ab6多核苷酸在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0429] 抗体Ab7

[0430] 本发明进一步针对编码对CGRP具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:61的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:61的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0431] CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAGTGTTTATAATTACAACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTG
ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTC
TCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGA
TTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO:201)。

[0432] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:62的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:62的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0433] CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAGTGTTTATAATTACAACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTG
ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTC
TCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGA
TTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA
AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:202)。

[0434] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:63的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:63的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0435] CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCACGCCTGGGACATCCCTGACACTCACCTGCAC
CGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATC
GGAGTCGTTGGTATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAACCTCGT
CGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGGCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACAT

CTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:203)。

[0436] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:64的重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:64的重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGTTCGCTGGTCACGCCTGGGACATCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCGTTGGTATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGGCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:204)。

[0437] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:61的轻链可变序列或SEQ ID NO:62的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206以及SEQ ID NO:207的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0438] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:63的重链可变序列或SEQ ID NO:64的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209以及SEQ ID NO:210的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0439] 本发明还涵盖包括一种或多种编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列编码抗体片段的多核苷酸:编码SEQ ID NO:61的轻链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:201;编码SEQ ID NO:62的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:202;编码SEQ ID NO:63的重链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:203;编码SEQ ID NO:64的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:204;编码SEQ ID NO:61的轻链可变序列或SEQ ID NO:62的轻链序列的互补决定区(SEQ ID NO:205;SEQ ID NO:206;以及SEQ ID NO:207)的多核苷酸;以及编码SEQ ID NO:63的重链可变序列或SEQ ID NO:64的重链序列的互补决定区(SEQ ID NO:208;SEQ ID NO:209;以及SEQ ID NO:210)的多核苷酸。

[0440] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。关于抗体Ab7,编码全长Ab7抗体的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码SEQ ID NO:62的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:202和编码SEQ ID NO:64的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:204。

[0441] 本发明的另一个实施方案涵盖这些多核苷酸并入表达载体中以便在哺乳动物细胞如CHO、NS0、HEK-293中或在真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如毕赤酵母属)中表达。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在合适的宿主中表达全长多核苷酸之后Ab7的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab7或其Fab片段可通过Ab7多核苷酸在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0442] 抗体Ab8

[0443] 本发明进一步针对编码对CGRP具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:71的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:71的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0444] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAGTGTTTACAATTACAACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG
ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC
TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGA
TTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO:211)。

[0445] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:72的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:72的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0446] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAGTGTTTACAATTACAACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG
ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC
TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGA
TTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA
AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:212)。

[0447] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:73的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:73的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0448] GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGC
AGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC

GGAGTCGTTGGTATCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATT
CCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGA
CATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:213)。

[0449] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:74的重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:74的重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCGTTGGTATCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCTACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:214)。

[0450] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:71的轻链可变序列或SEQ ID NO:72的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216以及SEQ ID NO:217的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0451] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:73的重链可变序列或SEQ ID NO:74的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219以及SEQ ID NO:220的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0452] 本发明还涵盖包括一种或多种编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列编码抗体片段的多核苷酸:编码SEQ ID NO:71的轻链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:211;编码SEQ ID NO:72的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:212;编码SEQ ID NO:73的重链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:213;编码SEQ ID NO:74的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:214;编码SEQ ID NO:71的轻链可变序列或SEQ ID NO:72的轻链序列的互补决定区(SEQ ID NO:215;SEQ ID NO:216;以及SEQ ID NO:217)的多核苷酸;以及编码SEQ ID NO:73的重链可变序列或SEQ

ID NO:74的重链序列的互补决定区(SEQ ID NO:218;SEQ ID NO:219;以及SEQ ID NO:220)的多核苷酸。

[0453] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。关于抗体Ab8,编码全长Ab8抗体的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码SEQ ID NO:72的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:212和编码SEQ ID NO:74的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:214。

[0454] 本发明的另一个实施方案涵盖这些多核苷酸并入表达载体中以在哺乳动物细胞如CHO、NS0、HEK-293中或在真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如毕赤酵母属)中表达。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在合适的宿主中表达全长多核苷酸之后Ab8的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab8或其Fab片段可通过Ab8多核苷酸在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0455] 抗体Ab9

[0456] 本发明进一步针对编码对CGRP具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:81的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:81的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0457] CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAATGTTTATAATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTG
ATCTATTCTACGTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTGAGAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTC
TCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGA
TTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO:221)。

[0458] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:82的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:82的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0459] CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAATGTTTATAATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTG
ATCTATTCTACGTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTGAGAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTC
TCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGA
TTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA
AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:222)。

[0460] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:83的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:83的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0461] CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAGTGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAGACCTCGTCGACACGGTGGATCTGAGAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:223)。

[0462] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:84的重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:84的重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAGTGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAGACCTCGTCGACACGGTGGATCTGAGAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGTCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO:224)。

[0463] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:81的轻链可变序列或SEQ ID NO:82的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226以及SEQ ID NO:227的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0464] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:83的重链可变序列或SEQ ID NO:84的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:229以及SEQ ID NO:230的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0465] 本发明还涵盖包括一种或多种编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列编码抗体片段的多核苷酸:编码SEQ ID NO:81的轻链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:221;编码SEQ ID NO:82的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:222;编码SEQ ID NO:83的重链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:223;编码SEQ ID NO:84的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:224;编码SEQ ID

NO:81的轻链可变序列或SEQ ID NO:82的轻链序列的互补决定区 (SEQ ID NO:225;SEQ ID NO:226;以及SEQ ID NO:227)的多核苷酸;以及编码SEQ ID NO:83的重链可变序列或SEQ ID NO:84的重链序列的互补决定区 (SEQ ID NO:228;SEQ ID NO:229;以及SEQ ID NO:230)的多核苷酸。

[0466] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码对CGRP具有结合特异性的Fab (片段抗原结合) 片段的多核苷酸。关于抗体Ab9,编码全长Ab9抗体的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码SEQ ID NO:82的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:222和编码SEQ ID NO:84的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:224。

[0467] 本发明的另一个实施方案涵盖这些多核苷酸并入表达载体中以便在哺乳动物细胞如CHO、NS0、HEK-293中或在真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞 (例如毕赤酵母属) 中表达。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在合适的宿主中表达全长多核苷酸之后Ab9的酶消化 (例如,木瓜蛋白酶) 而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab9或其Fab片段可通过Ab9多核苷酸在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞 (例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属) 和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0468] 抗体Ab10

[0469] 本发明进一步针对编码对CGRP具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:91的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:91的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0470] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG
ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC
TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGA
TTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAATCAAACGT (SEQ ID NO:231)。

[0471] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:92的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:92的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0472] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG
ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC
TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGA
TTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA
AAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:232)。

[0473] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:93的可变

重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:93的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0474] GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:233)。

[0475] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:94的重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:94的重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCCACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:234)。

[0476] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:91的轻链可变序列或SEQ ID NO:92的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:236以及SEQ ID NO:237的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0477] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:93的重链可变序列或SEQ ID NO:94的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:239以及SEQ ID NO:240的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0478] 本发明还涵盖包括一种或多种编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列编码抗体片段的多核苷酸:编码SEQ ID NO:91的轻链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:231;编码SEQ ID

NO:92的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:232;编码SEQ ID NO:93的重链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:233;编码SEQ ID NO:94的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:234;编码SEQ ID NO:91的轻链可变序列或SEQ ID NO:92的轻链序列的互补决定区 (SEQ ID NO:235;SEQ ID NO:236;以及SEQ ID NO:237) 的多核苷酸;以及编码SEQ ID NO:93的重链可变序列或SEQ ID NO:94的重链序列的互补决定区 (SEQ ID NO:238;SEQ ID NO:239;以及SEQ ID NO:240) 的多核苷酸。

[0479] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码对CGRP具有结合特异性的Fab (片段抗原结合) 片段的多核苷酸。关于抗体Ab10,编码全长Ab10抗体的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码SEQ ID NO:92的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:232和编码SEQ ID NO:94的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:234。

[0480] 本发明的另一个实施方案涵盖这些多核苷酸并入表达载体中以在哺乳动物细胞如CHO、NS0、HEK-293中或在真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞 (例如毕赤酵母属) 中表达。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文 (下文) 所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在合适的宿主中表达全长多核苷酸之后Ab10的酶消化 (例如,木瓜蛋白酶) 而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab10或其Fab片段可通过Ab10多核苷酸在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞 (例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属) 和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0481] 抗体Ab11

[0482] 本发明进一步针对编码对CGRP具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:101的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:101的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0483] CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCG
GGCCAGTCAGAGTGTTTATTATAACAACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTG
ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTC
TCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGA
TTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO:241)。

[0484] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:102的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:102的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0485] CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCG
GGCCAGTCAGAGTGTTTATTATAACAACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTG
ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTC
TCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGA
TTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA
AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA

GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:242)。

[0486] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:103的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:103的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0487] CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCAAGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACGTCACCTAACTACTATATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCGACATCTGGGGCCGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:243)。

[0488] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:104的重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:104的重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCAAGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACGTCACCTAACTACTATATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCGACATCTGGGGCCCCGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAACAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACC TGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:244)。

[0489] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:101的轻链可变序列或SEQ ID NO:102的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:245、SEQ ID NO:246以及SEQ ID NO:247的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0490] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:103的重链可变序列或SEQ ID NO:104的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:249以及SEQ ID NO:250的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0491] 本发明还涵盖包括一种或多种编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷

酸包含以下或可选地由以下组成：一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列编码抗体片段的多核苷酸：编码SEQ ID NO:101的轻链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:241；编码SEQ ID NO:102的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:242；编码SEQ ID NO:103的重链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:243；编码SEQ ID NO:104的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:244；编码SEQ ID NO:101的轻链可变序列或SEQ ID NO:102的轻链序列的互补决定区(SEQ ID NO:245；SEQ ID NO:246；以及SEQ ID NO:247)的多核苷酸；以及编码SEQ ID NO:103的重链可变序列或SEQ ID NO:104的重链序列的互补决定区(SEQ ID NO:248；SEQ ID NO:249；以及SEQ ID NO:250)的多核苷酸。

[0492] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成：编码对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。关于抗体Ab11，编码全长Ab11抗体的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成：编码SEQ ID NO:102的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:242和编码SEQ ID NO:104的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:244。

[0493] 本发明的另一个实施方案涵盖这些多核苷酸并入表达载体中以在哺乳动物细胞如CHO、NSO、HEK-293中或在真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如毕赤酵母属)中表达。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过在合适的宿主中表达全长多核苷酸之后Ab11的酶消化(例如，木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中，抗CGRP抗体如Ab11或其Fab片段可通过Ab11多核苷酸在哺乳动物细胞如CHO、NSO或HEK 293细胞，真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0494] 抗体Ab12

[0495] 本发明进一步针对编码对CGRP具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:111的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:111的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成：

[0496] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCG GGCCAGTCAGAGTGTTTACTATAACAACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGA TTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAATCAAACGT (SEQ ID NO:251)。

[0497] 在本发明的一个实施方案中，本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:112的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:112的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成：

[0498] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCG GGCCAGTCAGAGTGTTTACTATAACAACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGA TTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG

CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA
AAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAGTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:252)。

[0499] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:113的可
变重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:113的可变重链多肽序列
的下列多核苷酸序列组成:

[0500] GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC
AGTCTCTGGAATCGACGTCCTAACTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC
GGAGTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATT
CCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGAGGGGA
CATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:253)。

[0501] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:114的重链
多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:114的重链多肽序列的下列多核
苷酸序列组成:GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCC
TGTGCAGTCTCTGGAATCGACGTCCTAACTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGT
GGGTCCGAGTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGA
CAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGA
GGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGG
CACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
GACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA
AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG
ACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG
GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCT
CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC
ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
GAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC
AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC
ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:254)。

[0502] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷
酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:111的轻链可变序列或SEQ ID
NO:112的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:
256以及SEQ ID NO:257的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0503] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷
酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:113的重链可变序列或SEQ ID
NO:114的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:

259以及SEQ ID NO:260的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0504] 本发明还涵盖包括一种或多种编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列编码抗体片段的多核苷酸:编码SEQ ID NO:111的轻链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:251;编码SEQ ID NO:112的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:252;编码SEQ ID NO:113的重链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:253;编码SEQ ID NO:114的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:254;编码SEQ ID NO:111的轻链可变序列或SEQ ID NO:112的轻链序列的互补决定区(SEQ ID NO:255; SEQ ID NO:256;以及SEQ ID NO:257)的多核苷酸;以及编码SEQ ID NO:113的重链可变序列或SEQ ID NO:114的重链序列的互补决定区(SEQ ID NO:258;SEQ ID NO:259;以及SEQ ID NO:260)的多核苷酸。

[0505] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。关于抗体Ab12,编码全长Ab12抗体的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码SEQ ID NO:112的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:252和编码SEQ ID NO:114的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:254。

[0506] 本发明的另一个实施方案涵盖这些多核苷酸并入表达载体中以及在哺乳动物细胞如CHO、NS0、HEK-293中或在真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如毕赤酵母属)中表达。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在合适的宿主中表达全长多核苷酸之后Ab12的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab12或其Fab片段可通过Ab12多核苷酸在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0507] 抗体Ab13

[0508] 本发明进一步针对编码对CGRP具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:121的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:121的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0509] GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAGTCTTTATAATAACAACGCCTTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCTGATCTATGATGCATCCAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGTTTCAGTGGCGGTGGGTCTGGGACACAGTTCACTCTACCATCAGTGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTGCTTTCCGCCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO:261)。

[0510] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:122的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:122的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0511] GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAGTCTTTATAATAACAACGCCTTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGC

CTGATCTATGATGCATCCAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTTCAGTGGCGGTGGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTTGCTTTCGCCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:262)。

[0512] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:123的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:123的可变重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0513] CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCTCTGGATTGCACTTCAGTAGCAATGCAATGTGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTACAATGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTGTTGGGGCCCGGGCACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:263)。

[0514] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:124的重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:124的重链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTGCACTTCAGTAGCAATGCAATGTGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTACAATGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTGTTGGGGCCCGGGCACCCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:264)。

[0515] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:121的轻链可变序列或SEQ ID NO:122的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:265、SEQ ID NO:266以及SEQ ID NO:267的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0516] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:对应于编码SEQ ID NO:123的重链可变序列或SEQ ID NO:124的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:269以及SEQ ID NO:270的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0517] 本发明还涵盖包括一种或多种编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列编码抗体片段的多核苷酸:编码SEQ ID NO:121的轻链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:261;编码SEQ ID NO:122的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:262;编码SEQ ID NO:123的重链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:263;编码SEQ ID NO:124的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:264;编码SEQ ID NO:121的轻链可变序列或SEQ ID NO:122的轻链序列的互补决定区(SEQ ID NO:265; SEQ ID NO:266;以及SEQ ID NO:267)的多核苷酸;以及编码SEQ ID NO:123的重链可变序列或SEQ ID NO:124的重链序列的互补决定区(SEQ ID NO:268;SEQ ID NO:269;以及SEQ ID NO:270)的多核苷酸。

[0518] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。关于抗体Ab13,编码全长Ab13抗体的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成:编码SEQ ID NO:122的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:262和编码SEQ ID NO:124的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:264。

[0519] 本发明的另一个实施方案涵盖这些多核苷酸并入表达载体中以在哺乳动物细胞如CHO、NS0、HEK-293中或在真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如毕赤酵母属)中表达。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中,Fab片段可通过在合适的宿主中表达全长多核苷酸之后Ab13的酶消化(例如,木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体如Ab13或其Fab片段可通过Ab13多核苷酸在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞,真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0520] 抗体Ab14

[0521] 本发明进一步针对编码对CGRP具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:131的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:131的可变轻链多肽序列的下列多核苷酸序列组成:

[0522] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG
ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC
TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGA
TTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO:271)。

[0523] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:132的轻链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:132的轻链多肽序列的下列多核

核苷酸序列组成：

[0524] CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCA
GGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTG
ATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC
TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGA
TTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA
AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:272)。

[0525] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:133的可
变重链多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:133的可变重链多肽序列
的下列多核苷酸序列组成：

[0526] GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC
AGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC
GGAGTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATT
CCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGA
CATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:273)。

[0527] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码SEQ ID NO:134的重链
多肽序列的下列多核苷酸序列或可选地由编码SEQ ID NO:134的重链多肽序列的下列多核
苷酸序列组成:GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCC
TGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGT
GGGTGCGAGTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGA
CAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGA
GGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGG
CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
GACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA
AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG
ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG
GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCT
CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC
ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
GAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC
AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC
ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:274)。

[0528] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷

酸包含以下或可选地由以下组成：对应于编码SEQ ID NO:131的轻链可变序列或SEQ ID NO:132的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:275、SEQ ID NO:276以及SEQ ID NO:277的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0529] 在本发明的另一个实施方案中，编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成：对应于编码SEQ ID NO:133的重链可变序列或SEQ ID NO:134的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸的SEQ ID NO:278、SEQ ID NO:279以及SEQ ID NO:280的多核苷酸序列中的一种或多种。

[0530] 本发明还涵盖包括一种或多种编码本文所述的抗体片段的多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中，编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成：一个、两个、三个或更多个(包括全部)下列编码抗体片段的多核苷酸：编码SEQ ID NO:131的轻链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:271；编码SEQ ID NO:132的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:272；编码SEQ ID NO:133的重链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:273；编码SEQ ID NO:134的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:274；编码SEQ ID NO:131的轻链可变序列或SEQ ID NO:132的轻链序列的互补决定区(SEQ ID NO:275；SEQ ID NO:276；以及SEQ ID NO:277)的多核苷酸；以及编码SEQ ID NO:133的重链可变序列或SEQ ID NO:134的重链序列的互补决定区(SEQ ID NO:278；SEQ ID NO:279；以及SEQ ID NO:280)的多核苷酸。

[0531] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成：编码对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸。关于抗体Ab14，编码全长Ab14抗体的多核苷酸包含以下或可选地由以下组成：编码SEQ ID NO:132的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:272和编码SEQ ID NO:134的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:274。

[0532] 本发明的另一个实施方案涵盖这些多核苷酸并入表达载体中以便在哺乳动物细胞如CHO、NS0、HEK-293中或在真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如毕赤酵母属)中表达。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文(下文)所述的本发明的一个实施方案中，Fab片段可通过在合适的宿主中表达全长多核苷酸之后Ab14的酶消化(例如，木瓜蛋白酶)而产生。在本发明的另一个实施方案中，抗CGRP抗体如Ab14或其Fab片段可通过Ab14多核苷酸在哺乳动物细胞如CHO、NS0或HEK 293细胞，真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞(例如二倍体酵母如二倍体毕赤酵母属)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母属物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0533] 在一个实施方案中，本发明是针对分离的多核苷酸，其包含编码选自SEQ ID NO:3、13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123或133的抗CGRP V_H 抗体氨基酸序列或编码其变体的多核苷酸，其中至少一个框架残基(FR残基)已经被在兔抗CGRP抗体 V_H 多肽中的相应位置处存在的氨基酸取代或被保守性氨基酸取代。

[0534] 在另一个实施方案中，本发明是针对分离的多核苷酸，其包含编码抗CGRP V_L 抗体氨基酸序列1、11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121或131或编码其变体的多核苷酸序列，其中至少一个框架残基(FR残基)已经被在兔抗CGRP抗体 V_L 多肽中的相应位置处存在的氨基酸取代或被保守性氨基酸取代。

[0535] 在另一个实施方案中，本发明是针对一种或多种异源多核苷酸，其包含编码以下

中所含的多肽的序列:SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:3;SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:13;SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:23;SEQ ID NO:31和SEQ ID NO:33;SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:43;SEQ ID NO:51和SEQ ID NO:53;SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:63;SEQ ID NO:71和SEQ ID NO:73;SEQ ID NO:81和SEQ ID NO:83;SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:93;SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:103;SEQ ID NO:111和SEQ ID NO:113;SEQ ID NO:121和SEQ ID NO:123;或SEQ ID NO:131和SEQ ID NO:133。

[0536] 在另一个实施方案中,本发明是针对分离的多核苷酸,其表达包含至少一个源自抗CGRP抗体的CDR多肽的多肽,其中所述表达多肽单独特异性结合CGRP,或当与另一个多核苷酸序列一起表达时特异性结合CGRP,该另一个多核苷酸序列表达包含至少一个源自抗CGRP抗体的CDR多肽的多肽,其中所述至少一个CDR选自在SEQ ID NO:1、3、11、13、21、23、31、33、41、43、51、53、61、63、71、73、81、83、91、93、101、103、111、113、121、123、131或SEQ ID NO:133的V_L或V_H多肽中所含的CDR。

[0537] 还涵盖包含所述多核苷酸的宿主细胞和载体。

[0538] 本发明进一步涵盖包含编码如本文所示的可变重链和轻链多肽序列以及单独的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列的载体,以及包含所述载体序列的宿主细胞。在本发明的一个实施方案中,宿主细胞为酵母细胞。在本发明的另一个实施方案中,酵母宿主细胞属于毕赤酵母属。

[0539] B细胞筛选和分离

[0540] 在一个实施方案中,本发明涵盖抗原特异性B细胞的克隆群体的制备和分离,其可用于分离至少一种CGRP抗原特异性细胞,该CGRP抗原特异性细胞可用于产生针对CGRP的单克隆抗体(该抗体对所需CGRP抗原具特异性)或对应于此种抗体的核酸序列。制备和分离所述抗原特异性B细胞的克隆群体的方法传授于例如Carvalho-Jensen等人的美国专利公开no.US 2007/0269868中,该文献的公开内容以全文引用的方式并入本文中。制备和分离所述抗原特异性B细胞的克隆群体的方法也在本文传授于实施例。通过尺寸或密度“富集”细胞群体的方法在本领域是已知的。参见例如美国专利5,627,052。除了通过抗原特异性富集细胞群体之外,还可以使用这些步骤。

[0541] 人源化抗体的方法

[0542] 在另一个实施方案中,本发明涵盖人源化抗体重链和轻链的方法。可应用于抗CGRP抗体的人源化抗体重链和轻链的方法传授于例如Olson等人的美国专利申请公开no.US 2009/0022659和Garcia-Martinez等人的美国专利no.7,935,340中,所述文献各自的公开内容以全文引用的方式并入本文中。

[0543] 产生抗体和其片段的方法

[0544] 在另一个实施方案中,本发明涵盖产生抗CGRP抗体和其片段的方法。用于产生从交配感受态酵母的多倍体、优选地二倍体或四倍体菌株中分泌的抗CGRP抗体和其片段的方法传授于例如Olson等人的美国专利申请公开no.US 2009/0022659和Garcia-Martinez等人的美国专利no.7,935,340中,所述文献各自的公开内容以全文引用的方式并入本文中。

[0545] 其他产生抗体的方法为本领域技术人员众所周知。例如,嵌合抗体的产生方法现在为本领域众所周知(参见例如Cabilly等人的美国专利No.4,816,567;Morrison等人,P.N.A.S.USA,81:8651-55(1984);Neuberger,M.S.等人,Nature,314:268-270(1985);

Boulianne, G.L. 等人, Nature, 312:643-46 (1984), 所述文献各自的公开内容以全文引用的方式并入本文中)。

[0546] 同样, 其他产生人源化抗体的方法现在为本领域众所周知 (参见例如 Queen 等人的美国专利 No. 5,530,101、5,585,089、5,693,762 以及 6,180,370; Winter 的美国专利 No. 5,225,539 和 6,548,640; Carter 等人的美国专利 No. 6,054,297、6,407,213 以及 6,639,055; Adair 的美国专利 No. 6,632,927; Jones, P.T. 等人, Nature, 321:522-525 (1986); Reichmann, L. 等人, Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen, M 等人, Science, 239:1534-36 (1988), 所述文献各自的公开内容以全文引用的方式并入本文中)。

[0547] 具有 CGRP 结合特异性的本发明的抗体多肽还可以通过使用本领域技术人员众所周知的常规技术构建包含操纵子和编码抗体重链的 DNA 序列的表达载体而产生, 其中编码抗体特异性所需的 CDR 的 DNA 序列是源自非人类细胞来源, 优选兔 B 细胞来源, 而编码抗体链剩余部分的 DNA 序列是源自人类细胞来源。

[0548] 第二表达载体是使用本领域技术人员众所周知的相同常规手段产生, 所述表达载体包含操纵子和编码抗体轻链的 DNA 序列, 其中编码抗体特异性所需的 CDR 的 DNA 序列是源自非人类细胞来源, 优选兔 B 细胞来源, 而编码抗体链剩余部分的 DNA 序列是源自人类细胞来源。

[0549] 通过本领域技术人员众所周知的常规技术将表达载体转染入宿主细胞以产生转染的宿主细胞, 通过本领域技术人员众所周知的常规技术培养所述转染的宿主细胞以产生所述抗体多肽。

[0550] 宿主细胞可以用上述两种表达载体共同转染, 第一表达载体包含编码操纵子和轻链衍生多肽的 DNA, 第二载体包含编码操纵子和重链衍生多肽的 DNA。两种载体包含不同的可选择标记物, 但优选基本上实现重链和轻链多肽的相等表达。可选地, 可以使用单一载体, 该载体包括编码重链和轻链多肽二者的 DNA。用于重链和轻链的编码序列可包含 cDNA、基因组 DNA 或二者。

[0551] 用于表达抗体多肽的宿主细胞可以为细菌细胞如大肠杆菌, 或真核细胞如巴斯德毕赤酵母。在本发明的一个实施方案中, 可使用为此目的充分限定类型的哺乳动物细胞, 例如骨髓瘤细胞、中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞系、NSO 细胞系或 HEK293 细胞系。

[0552] 可以构建载体的一般方法、产生宿主细胞所需的转染方法以及从所述宿主细胞产生抗体多肽所需的培养方法都包括常规技术。尽管用于产生抗体的细胞系优选为哺乳动物细胞系, 但可以可选地使用任何其他合适的细胞系, 例如细菌细胞系如大肠杆菌源细菌株, 或酵母细胞系。

[0553] 类似地, 抗体多肽一旦产生就可以根据本领域中的标准程序纯化, 例如错流过滤、硫酸铵沉淀、亲和柱色谱等。

[0554] 本文所述的抗体多肽还可以用于设计和合成肽或非肽模拟物, 其将用于与本发明的抗体多肽相同的治疗应用。参见例如 Saragobi 等人, Science, 253:792-795 (1991), 其内容以全文引用的方式并入本文中。

[0555] 筛选测定法

[0556] 本发明还包括筛选测定法, 其设计成有助于在展现 CGRP 相关疾病或病症的症状的患者中鉴定与 CGRP 相关的疾病和病症。

[0557] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗CGRP抗体或其CGRP结合片段被用于在获自患者的生物样本中检测CGRP的存在,所述患者展现与CGRP相关的疾病或病症的症状。CGRP的存在,或当与在可比较的生物样本中CGRP的疾病前水平相比其升高的水平,可以有利于诊断与CGRP相关的疾病或病症。

[0558] 本发明的另一个实施方案提供诊断或筛选测定法以有助于在展现本文鉴定的与CGRP相关的疾病或病症的症状的患者中诊断与CGRP相关的疾病或病症,包括使用翻译后修饰的抗CGRP抗体或其结合片段测定来自所述患者的生物样本中的CGRP表达水平。抗CGRP抗体或其结合片段可以被翻译后修饰以包括例如本公开中先前阐述的可检测部分。

[0559] 生物样本中的CGRP水平如下确定:使用如本文所示的被修饰的抗CGRP抗体或其结合片段,并且将该生物样本中的CGRP水平与CGRP的标准水平(例如,正常生物样本中的水平)比较。熟练的临床医生将理解在正常生物样本之间可能存在一些可变性,并且当评估结果时可以将此考虑在内。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗CGRP抗体可用于将CGRP表达水平与癌发展的特定阶段相关联。本领域技术人员应能够测量众多受试者中的CGRP以确立对应于临床上定义的癌发展阶段的CGRP表达范围。这些范围将允许熟练的专业人员测量被诊断患有癌症的受试者中的CGRP并且将每一受试者中的水平与对应于所述癌症阶段的范围相关联。本领域技术人员应理解,通过测量患者中的CGRP在不同区间,可以确定癌症的进程。

[0560] 上述测定法还可以用于监测疾病或病症,其中将在来自认为具有与CGRP相关的疾病或病症的患者的生物样本中获得的CGRP水平与来自同一患者的先前生物样本中的CGRP水平相比较,以确定所述患者中的CGRP水平是否已随着例如治疗方式而改变。

[0561] 本发明还针对一种体内成像方法,其检测表达CGRP的细胞的存在,该方法包括施用诊断有效量的诊断组合物。所述体内成像可用于检测或成像例如表达CGRP的肿瘤或转移瘤,并且可以用作用于设计有效的癌症治疗方案的计划方式的一部分。该治疗方案可包括例如放射、化学疗法、细胞因子疗法、基因治疗和抗体疗法中的一种或多种,以及抗CGRP抗体或其片段。

[0562] 本发明进一步提供用于检测本发明的抗CGRP抗体与CGRP的结合的试剂盒。特别地,该试剂盒可用于检测可与本发明的抗CGRP抗体或其免疫反应性片段特异性反应的CGRP的存在。该试剂盒还可能包括结合于底物的抗体、可与抗原反应的二级抗体以及用于检测二级抗体与抗原的反应的试剂。此种试剂盒可为ELISA试剂盒并且可以包含底物、初级抗体和二级抗体(适当时),以及任何其他必需的试剂如可检测部分、酶底物和显色试剂,例如如本文所述。诊断试剂盒还可以呈免疫印迹试剂盒形式。诊断试剂盒还可以呈化学发光试剂盒形式(Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD)。诊断试剂盒还可以是基于镧系元素的检测试剂盒(PerkinElmer, San Jose, CA)。

[0563] 熟练的临床医生应理解,生物样本包括但不限于血清、血浆、尿液、唾液、粘液、胸膜液、滑液以及脊髓液。

[0564] 改善或减少与CGRP相关的疾病和病症的症状、或者治疗或预防与CGRP相关的疾病和病症的方法

[0565] 在本发明的另一个实施方案中,本文所述的抗CGRP抗体或其片段可用于改善或减少与CGRP相关的疾病和病症的症状、或者治疗或预防与CGRP相关的疾病和病症。本文所述

的抗CGRP抗体或其片段以及组合还可以如下文更详细描述的药物组合物形式以治疗有效量施用需要治疗与CGRP相关的疾病和病症的患者。

[0566] 在本发明的另一个实施方案中,本文所述的抗CGRP抗体或其片段可用于改善或减少以下疾病的症状、或者治疗或预防以下疾病:偏头痛(有或无先兆)、体重减轻、癌症或肿瘤、与癌症或肿瘤生长相关的血管生成、与癌症或肿瘤存活相关的血管生成、疼痛、偏瘫性偏头痛、丛集性头痛、偏头痛性神经痛、慢性头痛、紧张性头痛、一般性头痛、潮热、慢性阵发性半侧头痛、由于头或颈中的潜在结构问题而致的继发性头痛、脑神经痛、窦性头痛(例如与鼻窦炎相关)以及过敏症诱发的头痛或偏头痛。

[0567] 在本发明的一个实施方案中,本文所述的抗CGRP抗体或其片段和/或与第二药剂一起可用于改善或减少下列非限制性列表的疾病和病症的症状、或者治疗或预防下列非限制性列表的疾病和病症:疼痛、炎性疼痛、手术后切口疼痛、复杂区域性疼痛综合征、癌症疼痛、原发性或转移性骨癌疼痛、骨折疼痛、慢性疼痛、骨质疏松性骨折疼痛、由灼伤产生的疼痛、骨质疏松症、痛风性关节炎疼痛、腹痛、与镰状细胞危象相关的疼痛和其他伤害性疼痛,以及肝细胞癌、乳腺癌、肝硬化、神经源性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、三叉神经痛、带状疱疹后神经痛、幻肢痛、纤维肌痛、经痛、卵巢痛、反射性交感神经营养不良、神经源性疼痛、骨关节炎或类风湿性关节炎疼痛、下背痛、糖尿病性神经病变、坐骨神经痛,或与以下相关的疼痛或内脏疼痛:胃-食管反流、消化不良、肠易激综合征、激惹性结肠、痉挛性结肠、粘液性结肠炎、炎症性肠病、克罗恩病、回肠炎、溃疡性结肠炎、肾绞痛、痛经、膀胱炎、月经期、分娩、更年期、前列腺炎、胰腺炎、肾绞痛、痛经、膀胱炎(包括间质性膀胱炎(IC))、与肠梗阻相关的手术、憩室炎、腹膜炎、心包炎、肝炎、阑尾炎、结肠炎、胆囊炎、子宫内膜异位、慢性和/或急性胰腺炎、心肌梗塞、肾脏疼痛、胸膜疼痛、前列腺炎、骨盆痛、器官创伤、慢性伤害性疼痛、慢性神经性疼痛、慢性炎性疼痛、纤维肌痛、爆发性疼痛和持续性疼痛,以及起因于恶性疾病或癌症的癌症疼痛,该恶性疾病或癌症优选地选自以下一种或多种:腺组织中的腺癌、器官胚胎组织中的胚细胞瘤、上皮组织中的癌瘤、形成血细胞的组织中的白血病、淋巴组织中的淋巴瘤、骨髓组织中的骨髓瘤、结缔组织或支持组织中的肉瘤、肾上腺癌、AIDS相关淋巴瘤、贫血、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、类癌瘤、子宫颈癌、化学疗法、结肠癌、血细胞减少症、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、头癌、颈癌、肝胆管癌、肾癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、何杰金病、淋巴瘤、非何杰金病、神经系统肿瘤、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、骨癌、结缔组织肉瘤癌、骨组织癌、造血细胞癌、骨髓癌、多发性骨髓瘤、白血病、原发性或继发性骨癌、转移至骨骼的肿瘤、浸润神经和空腔脏器的肿瘤、接近神经结构的肿瘤。癌症疼痛更优选包括内脏疼痛,优选为起因于胰腺癌和/或腹部转移瘤的内脏疼痛。癌症疼痛更优选包括躯体疼痛,优选为由于骨癌、骨骼中的转移瘤、手术后疼痛、结缔组织肉瘤癌、骨组织癌、骨髓的造血细胞癌、多发性骨髓瘤、白血病、原发性或继发性骨癌中的一种或多种而造成的躯体疼痛。

[0568] 在本发明的另一个实施方案中,本文所述的抗CGRP抗体或其片段和/或与第二药剂一起可用于改善或减少下列非限制性列表的疾病和病症的症状、或者治疗或预防下列非限制性列表的疾病和病症:癌症或肿瘤、与癌症或肿瘤生长相关的血管生成、与癌症或肿瘤存活相关的血管生成。

[0569] 在本发明的另一个实施方案中,本文所述的抗CGRP抗体或其片段和/或与第二药

剂一起可用于改善或减少下列非限制性列表的疾病和病症的症状、或者治疗或预防下列非限制性列表的疾病和病症：神经源性、神经性或伤害性疼痛。神经性疼痛可包括但不限于三叉神经痛、带状疱疹后神经痛、幻肢痛、纤维肌痛、经痛、卵巢痛、反射性交感神经营养不良以及神经源性疼痛。在其他优选实施方案中，骨关节炎或类风湿性关节炎疼痛、下背痛、糖尿病性神经病变、坐骨神经痛以及其他神经性疼痛。

[0570] 在本发明的另一个实施方案中，本文所述的抗CGRP抗体或其片段和/或与第二药剂一起可用于改善或减少下列非限制性列表的疾病和病症的症状、或者治疗或预防下列非限制性列表的疾病和病症：膀胱过度活动症和其他泌尿病状、胃-食管反流以及与胃-食管反流、消化不良、肠易激综合征、炎症性肠病、克罗恩病、回肠炎、溃疡性结肠炎、肾绞痛、痛经、膀胱炎、月经期、分娩、更年期、前列腺炎、瘙痒症或胰腺炎相关的内脏疼痛。此外，主题CGRP抗体和抗体片段可单独使用或与其他活性剂（例如，阿片类和非阿片类止痛剂如NSAID）一起使用，以引起痛觉丧失或者加强另一种止痛剂的功效或者预防或减轻特定止痛剂如吗啡或相关阿片类止痛剂的耐受。关于CGRP阻断/逆转吗啡诱发的痛觉丧失的发展的证据为：据报道CGRP8-37和CGRP受体拮抗剂（BIBN4096BS）预防/逆转吗啡耐受的发展（Powell等人，2000J Brit J Pharmacol (131):875;Menard等人，1996J Neurosci (16):2342;Wang等人，2009FASEB J (23):2576;Wang等人，2010Pain (151):194）。

[0571] 主题抗体可能可与任何阿片类止痛剂或NSAID或其他止痛剂、可能另一种抗体组合，以增加或增强疼痛管理，或者逆转或抑制对止痛剂如阿片类止痛化合物的耐受。这可以允许此类止痛化合物的施用持续时间更长或剂量降低，从而可能减轻与其相关的不良副作用。

[0572] 本文术语“阿片类止痛剂”是指具有吗啡样作用的所有天然或合成药物。这些合成和半合成阿片类止痛剂是五种化学类别的化合物的衍生物：菲；苯基庚基胺；苯基哌啶；吗啡烷；以及苯并吗啡烷，所有这些都在该术语的范围内。示例性阿片类止痛剂包括可待因、二氢可待因、二乙酰吗啡、氢可酮、氢吗啡酮、左啡烷、羟吗啡酮、阿芬太尼（alfentanil）、丁丙诺啡（buprenorphine）、布托啡诺（butorphanol）、芬太尼（fentanyl）、舒芬太尼（sufentanil）、哌替啶（meperidine）、美沙酮（methadone）、纳布啡（nalbuphine）、丙氧芬（propoxyphene）以及喷他佐辛（pentazocine）或其药学上可接受的盐。

[0573] 术语“NSAID”是指非甾体抗炎化合物。NSAID是根据其抑制环氧合酶的能力而分类。环氧合酶1和环氧合酶2是环氧合酶的两种主要同种型并且最标准的NSAID是这两种同种型的混合抑制剂。最标准的NSAID属于下列五种结构类别中的一种：(1) 丙酸衍生物，例如布洛芬、甲氧萘丙酸（naproxen）、萘普生（naprosyn）、双氯芬酸以及酮洛芬；(2) 乙酸衍生物，例如托美汀（tolmetin）和司林达（slindac）；(3) 芬那酸衍生物，例如甲芬那酸（mefenamic acid）和甲氯芬那酸（meclofenamic acid）；(4) 联苯羧酸衍生物，例如二氟尼柳（diflunisal）和氟苯柳（flufenisal）；以及(5) 昔康类，例如吡罗昔康（piroxicam）、舒多昔康（sudoxicam）以及伊索昔康（isoxicam）。已描述了选择性抑制环氧合酶2的另一类别的NSAID。Cox-2抑制剂已描述于例如美国专利No.5,616,601;5,604,260;5,593,994;5,550,142;5,536,752;5,521,213;5,475,995;5,639,780;5,604,253;5,552,422;5,510,368;5,436,265;5,409,944;以及5,130,311中，其全部特此以引用的方式并入。某些示例性COX-2抑制剂包括塞来昔布（celecoxib）（SC-58635）、DUP-697、氟舒胺（flosulide）（CGP-28238）、

美洛昔康(meloxicam)、6-甲氧基-2-萘基乙酸(6-MNA)、罗非考昔(rofecoxib)、MK-966、萘丁美酮(nabumetone)(6-MNA的前药)、尼美舒利(nimesulide)、NS-398、SC-5766、SC-58215、T-614;或其组合。

[0574] 在一些实施方案中,阿司匹林和/或对乙酰氨基酚可与主题CGRP抗体或片段一起服用。阿司匹林是另一类非甾体抗炎化合物。

[0575] 可通过施用本发明的CGRP抗体治疗和/或预防的示例性、非限制性疾病和病症包括由任何与神经源性、神经性、炎性、热性或伤害性疼痛相关的病状而产生的疼痛。该病症优选将与疼痛部位增加的CGRP相关。在神经性疼痛的某些实施方案中,优选治疗牵涉性三叉神经痛、带状疱疹后神经痛、幻肢痛、纤维肌痛、反射性交感神经营养不良以及神经源性疼痛病状。在其他实施方案中,优选治疗癌症疼痛、特别是骨癌疼痛、骨关节炎或类风湿性关节炎疼痛、下背痛、手术后切口疼痛、骨折疼痛、骨质疏松性骨折疼痛、骨质疏松症、痛风性关节炎疼痛、糖尿病性神经病变、坐骨神经痛、与镰状细胞危象相关的疼痛、偏头痛以及其他神经性和/或伤害性疼痛。因此,本发明包括通过使用本发明的抗体和抗体片段来治疗、预防和/或改善任何与CGRP活性或CGRP上调相关的疾病或病症(包括任何上述示例性疾病、病症以及病状)的方法。本发明的治疗方法包括向受试者施用任何制剂,该制剂包含单独的或与另一种活性剂联用的如本文所公开的抗CGRP抗体。

[0576] 被施用药物制剂的受试者可以是例如需要此类治疗、预防和/或改善、或者将以其其他方式从CGRP介导的活性的抑制或减弱中获益的任何人类或非人类动物。例如,受试者可以是被诊断患有任何前述疾病或病症或者被认为处于罹患任何前述疾病或病症的风险中的个体。本发明进一步包括本文公开的任何药物制剂用于制造供治疗、预防和/或改善任何与CGRP活性相关的疾病或病症(包括任何上述示例性疾病、病症和病状)的药物的用途。

[0577] 施用

[0578] 在本发明的一个实施方案中,本文所述的抗CGRP抗体或其CGRP结合片段以及所述抗体或抗体片段的组合以接受受试者体重的约0.1与100.0mg/kg之间的浓度施用受试者。在本发明的一个优选实施方案中,本文所述的抗CGRP抗体或其CGRP结合片段以及所述抗体或抗体片段的组合以接受受试者体重的约0.4mg/kg的浓度施用受试者。在本发明的一个优选实施方案中,本文所述的抗CGRP抗体或其CGRP结合片段以及所述抗体或抗体片段的组合以如下频率施用接受受试者:每26周或更短时间一次,例如每16周或更短时间一次、每8周或更短时间一次、每4周或更短时间一次、每两周或更短时间一次、每周或更短时间一次、或每天或更短时间一次。

[0579] Fab片段可每两周或更短时间一次、每周或更短时间一次、每天或更短时间一次、每天多次和/或每数小时一次施用。在本发明的一个实施方案中,患者每天接受0.1mg/kg至40mg/kg的Fab片段,以每天1至6次的分次剂量提供,或以持续释放形式提供,可有效获得所需结果。

[0580] 应理解,施用特定患者的抗体或Fab的浓度可能高于或低于上文在上文的段落和中所所示的示例性施用浓度。

[0581] 本领域技术人员应能够通过常规实验确定有效剂量和施用频率,例如由本文公开内容和下列文献中的教义所指导:Goodman,L.S.,Gilman,A.,Brunton,L.L.,Lazo,J.S.和Parker,K.L.(2006).Goodman & Gilman's the pharmacological basis of

therapeutics. New York: McGraw-Hill; Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C. 和 Mycek, M. J. (2006). Pharmacology. Lippincott's illustrated reviews. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 以及 Golan, D. E. (2008). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Philadelphia, Pa., [等]: Lippincott Williams & Wilkins.

[0582] 在本发明的另一个实施方案中, 本文所述的抗CGRP抗体或其CGRP结合片段以及所述抗体或抗体片段的组合以药物制剂形式施用受试者。

[0583] “药物组合物”是指适合施用哺乳动物的化学或生物学组合物。此类组合物可以特别地配制以用于通过众多途径中的一种或多种施用, 包括但不限于经颊、表皮、硬膜外、吸入、动脉内、心脏内、脑室内、皮内、肌肉内、鼻内、眼内、腹膜内、脊柱内、鞘内、静脉内、经口、胃肠外、通过灌肠剂或栓剂经直肠、皮下 (subcutaneous)、皮下 (subdermal)、舌下、透皮以及透粘膜施用。此外, 施用可以借助于注射、粉末、液体、凝胶、滴剂或其他施用手段发生。

[0584] 在本发明的一个实施方案中, 本文所述的抗CGRP抗体或其CGRP结合片段以及所述抗体或抗体片段的组合可任选地与一种或多种活性剂组合施用。此类活性剂包括止痛剂、抗组胺、退热剂、抗炎剂、抗生素、抗病毒剂以及抗细胞因子剂。活性剂包括下列激动剂、拮抗剂和调节剂: TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-13、IL-18、IFN- α 、IFN- γ 、BAFF、CXCL13、IP-10、VEGF、EPO、EGF、HRG、肝细胞生长因子 (HGF)、铁调素 (Hepcidin), 包括针对任何上述的反应性抗体, 以及针对任何其受体的反应性抗体。活性剂还包括但不限于2-芳基丙酸、乙酰氯芬酸、阿西美辛、乙酰水盐酸 (阿司匹林)、阿氯芬酸、阿明洛芬、阿莫西品 (Amoxiprin)、氨基安替比林 (Ampyrone)、芳基链烷酸、阿扎丙酮、扑炎痛/贝诺酯、苯恶洛芬、溴芬酸、卡布洛芬、塞来考昔、水杨酸胆碱镁、氯非宗、COX-2抑制剂、右布洛芬、右酮洛芬、双氯芬酸、二氟尼柳、屈恶昔康、乙水杨胺、依托度酸、艾托考昔、菲斯胺 (Faislamine)、芬那酸、芬布芬、非诺洛芬、氟芬那酸、氟诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、异丁普生、吲哚美辛、吲哚洛芬、酮保泰松、酮洛芬、酮咯酸、氯诺昔康、氯索洛芬、罗美昔布、水杨酸镁、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康、安乃近、水杨酸甲酯、莫非保松、萘丁美酮、甲氧萘丙酸、N-芳基邻氨基苯甲酸、神经生长因子 (NGF)、奥沙美辛、奥沙普秦、昔康类、羟保松、帕瑞考昔、非那宗、保泰松、保泰松、吡罗昔康、吡洛芬、普鲁芬、丙谷美辛、吡唑烷衍生物、罗非考昔、双水杨酸、水杨酰胺、水杨酸酯、P物质、磺吡酮、舒林酸、舒洛芬、替诺昔康、噻洛芬酸、托芬那酸、托美汀以及伐地考昔。

[0585] 抗组胺可以为对抗组胺作用或对抗其从细胞 (例如, 肥大细胞) 释放的任何化合物。抗组胺包括但不限于阿伐斯汀、阿司咪唑、阿扎他定、氮卓斯汀、贝托斯汀 (betatastine)、溴苯那敏、布克利嗪、西替利嗪、西替利嗪类似物、扑尔敏、氯马斯汀、CS 560、赛庚啶、地氯雷他定、右氯苯那敏、依巴斯汀、依匹斯汀、非索非那定、HSR609、羟嗪、左卡巴斯汀、氯雷他定、甲基东莨菪碱、咪唑斯汀、诺司咪唑、苯茛胺、异丙嗪、吡拉明、特非那定以及曲尼司特。

[0586] 抗生素包括但不限于丁胺卡那霉素、氨基糖苷类、阿莫西林、氨苄青霉素、安沙霉素类、肿凡纳明、阿奇霉素、阿洛西林、氨曲南、杆菌肽、碳头孢烯、碳青霉烯类、羧苄青霉素、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢噻吩 (Cefalothin)、头孢噻吩 (Cefalotin)、头孢孟多、头孢唑林、头孢地尼、头孢托仑、头孢吡肟、头孢克肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢西丁、头

孢泊肟、头孢丙烯、头孢他啶、头孢布坦、头孢唑肟、头孢吡普、头孢曲松、头孢呋辛、头孢菌素类、氯霉素、西司他丁、环丙沙星、克拉霉素、克林霉素、氯唑西林、粘菌素、复方新诺明 (Co-trimoxazole)、达福普汀、地美环素、双氯青霉素、地红霉素、多利培南、强力霉素、依诺沙星、厄他培南 (Ertapenem)、红霉素、乙胺丁醇、氟氯西林、磷霉素、呋喃唑酮、夫西地酸、加替沙星、格尔德霉素、庆大霉素、糖肽类、除莠霉素、亚胺培南、异烟肼、卡那霉素、左氧氟沙星、林肯霉素、利奈唑胺、洛米沙星、氯拉卡比、大环内酯类、磺胺米隆、美罗培南、甲氧西林、甲硝哒唑、美洛西林、米诺环素、单环内酰胺类、莫西沙星、莫匹罗星、萘夫西林、新霉素、奈替米星、硝基呋喃妥因、诺氟沙星、氧氟沙星、苯唑西林、土霉素、巴龙霉素、青霉素、青霉素类、哌拉西林、平板霉素 (Platensimycin)、多粘菌素B、多肽、百浪多息 (Prontosil)、吡嗪酰胺、喏诺酮、奎奴普丁、利福平 (Rifampicin)、利福平 (Rifampin)、罗红霉素、大观霉素、链霉素、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、磺胺二甲异噁唑 (Sulfanilimide)、柳氮磺胺吡啶、磺胺异噁唑 (Sulfisoxazole)、磺胺类、替考拉宁、泰利霉素、四环素、四环素类、替卡西林、替硝唑、妥布霉素、甲氧苄氨嘧啶、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲噁唑、醋竹桃霉素、曲伐沙星以及万古霉素。

[0587] 活性剂还包括醛固酮、倍氯米松、倍他米松、皮质类固醇、氢化皮质醇、醋酸可的松、醋酸脱氧皮质酮、地塞米松、醋酸氟氢可的松、糖皮质激素类、氢化可的松 (Hydrocortisone)、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松、类固醇以及曲安西龙。还涵盖这些活性剂的任何合适的组合。

[0588] “药物赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”为载体，通常为液体，在其中配制活性治疗剂。在本发明的一个实施方案中，活性治疗剂为本文所述的人源化抗体，或其一种或多种片段。赋形剂通常不向制剂提供任何药理学活性，但其可能提供化学和/或生物稳定性，以及释放特性。示例性的制剂可以见于例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第19版, Grennaro, A. 编, 1995, 其以引用的方式并入。

[0589] 如本文所用的“药学上可接受的载体”或“赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂，其为生理学上相容的。在一个实施方案中，载体适合胃肠外施用。可选地，载体可以适合于静脉内、腹膜内、肌肉内或舌下施用。药学上可接受的载体包括无菌水溶液或分散液和无菌粉末以用于临时制备无菌注射溶液或分散液。对于药学上的活性物质使用此类介质和试剂在本领域是众所周知的。除非任何常规介质或试剂与该活性化合物不相容，否则涵盖其在本发明的药物组合物中的使用。补充性活性化合物也可以并入组合物中。

[0590] 药物组合物典型地在制造和储存条件下必需是无菌和稳定的。本发明涵盖药物组合物以冻干形式存在。该组合物可以配制成溶液、微溶液、脂质体或适合高药物浓度的其他有序结构。载体可以为溶剂或分散介质，其包含例如水、乙醇、多元醇 (例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)，以及其合适的混合物。本发明进一步涵盖在药物组合物中包括稳定剂。可以例如通过在分散液的情况下维持所需粒度以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。

[0591] 在许多情况下，在组合物中优选包括等渗剂，例如糖、多元醇如甘露醇、山梨醇、或氯化钠。可以通过在组合物中包括延迟吸收的试剂、例如单硬脂酸盐和明胶而产生可注射组合物的延长吸收。此外，碱性多肽可以配制在缓释制剂中，例如在包括缓释聚合物的组合物中。活性化合物可以与将保护化合物免于快速释放的载体一起制备，例如受控释放的制

剂,包括植入物和微囊封递送系统。可以使用可生物降解的生物相容性聚合物,例如乙烯-醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯、聚乳酸以及聚乳酸、聚乙醇酸共聚物(PLG)。本领域技术人员已知用于制备此类制剂的许多方法。

[0592] 对于每一所述实施方案,化合物可以通过各种剂型施用。涵盖本领域技术人员已知的任何生物学上可接受的剂型及其组合。此类剂型的例子包括但不限于可复原粉剂、酞剂、液体、溶液、混悬剂、乳剂、粉剂、颗粒剂、粒剂、微粒剂、可分散颗粒剂、扁囊剂、吸入剂、气溶胶吸入剂、贴剂、粒子吸入剂、植入剂、贮库式植入剂、注射剂(包括皮下、肌肉内、静脉内以及皮内)、输液以及其组合。

[0593] 各种举例说明的本发明实施方案的上述描述并不意欲为详尽的或将本发明局限于所公开的精确形式。尽管本发明的具体实施方案和实施例在本文描述以用于举例说明目的,但各种等效的修改形式可能在本发明的范围内,这将被相关领域技术人员所承认。除了上述实施例之外,本发明于此提供的教义可以应用于其他目的。

[0594] 根据上文详细描述,可以对本发明作出这些和其他变化。一般来说,在下列权利要求书中,所用术语不应被理解为将本发明局限于本说明书和权利要求书中所公开的具体实施方案。因此,本发明不受公开内容所限制,而是通过下列权利要求书完全地确定本发明的范围。

[0595] 本发明可以除了在以上描述和实施例中特别描述的那些之外的方式实施。根据上述教义,本发明的许多修改和变化是可能的,并且因此在所附权利要求书的范围内。

[0596] 与用于获得抗原特异性B细胞的克隆群体的方法相关的特定教义公开于2006年5月19日提交的美国临时专利申请no.60/801,412中,其公开内容以全文引入的方式并入本文中。

[0597] 与兔源单克隆抗体的人源化和为保持抗原结合亲和力的优选序列修饰有关的特定教义公开于2008年5月21日提交的国际申请No.PCT/US2008/064421,对应于国际公开No.WO/2008/144757,名称为“新颖的兔抗体人源化方法以及人源化兔抗体(Novel Rabbit Antibody Humanization Methods and Humanized Rabbit Antibodies)”,其公开内容以全文引入的方式并入本文中。

[0598] 与使用交配感受态酵母和相应方法产生抗体或其片段有关的特定教义公开于2006年5月8日提交的美国专利申请no.11/429,053(美国专利申请公开No.US2006/0270045),其公开内容以全文引入的方式并入本文中。

[0599] 特定的CGRP抗体多核苷酸和多肽公开于本专利申请文档所附的序列表中,并且所述序列表的公开内容以全文引入的方式并入本文中。

[0600] 在发明背景、详细说明和实施例中引用的各文件(包括专利、专利申请、期刊文献、摘要、手册、书籍或其他公开)的全部公开内容以全文引入的方式并入本文中。

[0601] 提出以下实施例以向本领域普通技术人员提供如何制备和使用本发明的完整公开和描述,并且并不意欲限制本发明的范围。关于所用数值(例如量、温度、浓度等)已经付出努力来确保精确度,但是应该容许一些实验误差和偏差。除非另外指出,否则份为重量份,分子量为平均分子量,温度是以摄氏度计;以及压力为大气压或接近大气压。

实施例

[0602] 实施例1结合CGRP的抗体的制备

[0603] 通过使用本文所述的抗体选择方案,可产生广泛多种抗体。

[0604] 免疫策略

[0605] 用人类CGRP α (American Peptides, Sunnyvale CA和Bachem, Torrance CA) 使兔免疫。免疫由以下组成:第一次皮下(sc)注射100 μ g抗原与100 μ g KLH于完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA) (Sigma)中的混合物,接着两次加强免疫,间隔两周,各包含50 μ g抗原与50 μ g于不完全弗氏佐剂(incomplete Freund's adjuvant, IFA) (Sigma)中的混合物。在第55天对动物放血,并且通过ELISA(抗原识别)和通过抑制SK-N-MC中CGRP驱动的cAMP增加来确定血清效价。

[0606] 抗体选择效价评估

[0607] 为了鉴定和表征结合于人类CGRP α 的抗体,通过ELISA测试含抗体的溶液。简言之,用在ELISA缓冲液(于PBS中的0.5%鱼皮明胶, pH 7.4)中稀释的N端生物素化人类CGRP α (每孔50 μ L, 1 μ g/mL) 涂布被中性亲和素(neutravidin)涂布的培养板(Thermo Scientific), 大约在室温下1小时或可选地在4 $^{\circ}$ C下过夜。然后所述培养板在室温下用ELISA缓冲液进一步封闭一小时并使用洗涤缓冲液(PBS, 0.05% tween 20)洗涤。使用ELISA缓冲液连续稀释所测试的血清样本。将50微升的稀释血清样本转移至孔上并在室温下温育一小时。这次温育后,用洗涤缓冲液洗涤培养板。为了显色,将抗兔特异性Fc-HARP(于ELISA缓冲液中的1:5000稀释液)添加至孔上并在室温下温育45分钟。用洗涤溶液进行3次洗涤步骤后,使用TMB底物使培养板在室温下显色两分钟并且使用0.5M HCl淬灭反应。在450nm下读取孔吸光度。

[0608] 通过功能活性(对CGRP驱动的cAMP水平的抑制作用)进行血清样本的效价测定

[0609] 为了鉴定和表征具有功能活性的抗体,使用电化学发光(Meso Scale Discovery, MSD)进行对CGRP驱动的cAMP水平增加的抑制作用的测定法。简言之,在96孔圆底聚苯乙烯板(Costar)中在MSD测定缓冲液(Hepes, MgCl₂, pH 7.3, 1mg/mL封闭剂A, Meso Scale Discovery)中连续稀释待测试的抗体制剂。向这个板中添加于MSD测定缓冲液中稀释的人类CGRP α (10ng/mL最终浓度)并在37 $^{\circ}$ C下温育一小时。按照测定试剂盒制造商所建议使用适当的对照物。使用EDTA溶液(5mM, 于PBS中)分离人类神经上皮瘤细胞(SK-N-MC, ATCC)并且通过离心使用生长培养基(MEM、10%FBS、抗生素)洗涤。在测定缓冲液中将细胞数目调节至每毫升2百万个细胞,并且在即将将细胞装载到cAMP测定板上之前添加IBMX (3-异丁基-1-甲基黄嘌呤, Sigma)至最终浓度为0.2mM。在抗体人类CGRP α 溶液被温育一小时后,将20微升含细胞的溶液转移至cAMP测定板。在适当对照物下一式两份地操作所有测试样本。将10微升细胞添加至孔并且在室温下在振荡下将板温育30分钟。在细胞与CGRP溶液一起温育的同时,通过制得被TAG标记的cAMP (MSD) 于溶解缓冲液(MSD)中的1:200溶液来制备停止溶液。为停止细胞-CGRP温育,添加20微升停止溶液至细胞并且在室温下在振荡下将板温育一小时。用水将读取缓冲液(MSD)稀释四次并且添加100微升至板上的所有孔。然后使用Sector成像仪2400 (MSD) 读取板并且使用Prism软件进行数据拟合和IC₅₀测定。

[0610] 组织采集

[0611] 一旦确定可接受的效价,就将兔处死。采集脾脏、淋巴结以及全血并且如下处理:

[0612] 通过解离组织并且用20cc注射器的柱塞推动穿过70 μ m无菌丝网(Fisher)将脾脏

和淋巴结加工成单细胞悬浮液。将细胞收集于PBS中。通过离心洗涤细胞两次。在最后洗涤后,利用台盼蓝测定细胞密度。细胞在1500rpm下离心10分钟;弃去上清液。将细胞再次悬浮在适当体积的含10%二甲亚砜(DMSO, Sigma)的FBS(Hyclone)溶液中并以每小瓶1ml分配。小瓶在慢速冷冻室中在-70℃下储存24小时,然后储存于液氮中。

[0613] 通过将全血与相等份的上述不含FBS的低葡萄糖培养基混合来分离外周血单核细胞(PBMC)。将35ml全血混合物小心地层压在45ml锥形管(Corning)中8ml兔淋巴细胞(Cedarlane)上并且在室温下在2500rpm下不间断地离心30分钟。在离心后,使用玻璃巴斯德吸管(VWR)小心地移去PBMC层,组合,并放置在洁净的50ml小瓶中。通过在室温下在1500rpm下离心10分钟用上述改性培养基洗涤细胞两次,并且通过台盼蓝染色测定细胞密度。在最后洗涤后,将细胞再次悬浮在适当体积的10%DMSO/FBS培养基中并且如上所述冷冻。

[0614] B细胞选择、富集以及培养条件

[0615] 在设立B细胞培养当天,将PBMC、脾细胞或淋巴结小瓶解冻供使用。从LN2槽中移小瓶并放置在37℃水浴中直到解冻。将小瓶内含物转移至15ml圆锥形离心管(Corning)中并且将10ml上述改性RPMI缓慢添加至管中。使细胞在2K RPM下离心5分钟,并且弃去上清液。将细胞再次悬浮在10ml新鲜培养基中。利用台盼蓝测定细胞密度和活力。

[0616] a) 下列方案用于Ab1和Ab13

[0617] 如下将细胞与生物素化人类CGRP α 预混合。再次洗涤细胞并且以1E07个细胞/80 μ L培养基的密度再次悬浮。以5ug/mL的最终浓度将生物素化人类CGRP α 添加至细胞悬浮液并在4℃下温育30分钟。使用PBF[不含Ca/Mg的PBS(Hyclone)、2mM乙二胺四乙酸(EDTA)、0.5%牛血清白蛋白(BSA)(Sigma,不含生物素)]进行两次10ml洗涤,去除未结合的生物素化人类CGRP α 。在第二次洗涤后,将细胞以1E07个细胞/80 μ L PBF的密度再次悬浮并且向细胞悬浮液添加每10E7个细胞20 μ L的 **MACS®**链霉亲和素珠粒(Miltenyi Biotec, Auburn CA)。将细胞和珠粒在4℃下温育15分钟并且用2ml PBF/10E7个细胞洗涤一次。

[0618] b) 下列方案用于Ab4、Ab7、Ab9以及Ab11:

[0619] 如下将生物素化人类CGRP α 预先装载至链霉亲和素珠粒上。将75微升的链霉亲和素珠粒(Miltenyi Biotec, Auburn CA)与N端生物素化huCGRP α (10ug/ml最终浓度)和300 μ L PBF混合。将这种混合物在4℃下温育30分钟并且使用 **MACS®**分离柱(Miltenyi Biotec, 用1ml冲洗以去除未结合的物质)去除未结合的生物素化人类CGRP α 。然后倒出物质,用于将来自上述的细胞再次悬浮于100 μ L/1E7个细胞中,然后将混合物在4℃下温育30分钟并用10ml PBF洗涤一次。

[0620] 对于a)和b)方案,下列适用:在洗涤后,将细胞再次悬浮于500 μ L PBF中并静置。在磁性架(Milteni)上用500ml PBF预先冲洗 **MACS®** MS柱(Miltenyi Biotec, Auburn CA)。细胞悬浮液通过预滤器施加于柱,并且收集未结合的部分。用2.5ml PBF缓冲液洗涤柱。从磁性架移开柱并放置在洁净无菌的1.5ml eppendorf管上。将1ml PBF缓冲液添加至柱顶部,并且收集阳性选择细胞。通过台盼蓝染色测定阳性细胞部分的产率和活力。阳性选择得到起始细胞浓度的1%的平均值。

[0621] 建立试验细胞筛选以提供关于培养物接种水平的信息。培养板以10、25、50、100或

200个富集B细胞/孔的密度接种。另外,各孔在250微升/孔的最终体积下在高葡萄糖改性RPMI培养基中包含50K细胞/孔的被照射过的EL-4.B5细胞(5,000拉德)和适当水平的活化兔T细胞上清液(参见美国专利申请公开No.20070269868)(根据制剂而定范围为1-5%)。培养物在37℃下在4%CO₂中温育5至7天。

[0622] 通过抗原识别(ELISA)进行B细胞培养筛选

[0623] 为了鉴定产生抗人类CGRP α 抗体的孔,在下列改变情况下使用与关于通过抗原识别(ELISA)对血清样本进行效价测定所述相同的方案。简言之,用N端生物素化人类CGRP α 与C端生物素化人类CGRP α 的混合物(每孔50 μ L,各自1 μ g/mL)涂布被中性亲和素涂布的培养板。在无先前稀释的情况下测试B细胞上清液样本(50 μ L)。

[0624] 使用CGRP驱动的cAMP产生鉴定B细胞上清液中的功能活性

[0625] 为了测定B细胞上清液中所含的功能活性,在下列修改情况下使用与关于血清样本的功能效价测定所述类似的程序。简言之,使用B细胞上清液(20 μ L)代替被稀释的多克隆血清样本。

[0626] 抗原特异性B细胞的分离

[0627] 将含有所关注孔的培养板从-70℃移出,并且使用五次每孔200微升培养基(10% RPMI完全、55 μ M BME)的洗涤回收每个孔的细胞。通过离心使所回收的细胞形成球粒并且小心地去除上清液。将球粒细胞再次悬浮在100 μ L培养基中。为了鉴定表达抗体的细胞,用N端生物素化人类CGRP α 与C端生物素化人类CGRP α 的组合涂布被链霉亲和素涂布的磁性珠粒(M280dynabeads, Invitrogen)。通过连续稀释优化单独的生物素化人类CGRP α 批次。然后将包含约4 $\times$ 10⁷个涂布珠粒的100微升物质与再次悬浮的细胞混合。向这种混合物中添加以1:100稀释于培养基中的15微升的山羊抗兔H&L IgG-FITC(Jackson ImmunoResearch)。

[0628] 移出20微升的细胞/珠粒/抗兔H&L悬浮液并且将5微升小液滴分配在先前用Sigmacote(Sigma)处理过的单孔载玻片上,每个载玻片总共35至40个小液滴。使用石蜡油(JT Baker)的非渗透性阻挡层浸没小液滴,并且使载玻片在4%CO₂温育箱中在黑暗中在37℃下温育90分钟。

[0629] 可以通过抗体分泌产生的环绕荧光环,识别珠粒缔合的生物素化抗原以及通过荧光-IgG检测试剂进行后续检测来鉴定产生抗体的特异性B细胞。一旦鉴定出所关注的细胞,就可通过微型操纵器(Eppendorf)将其回收。将合成并输出抗体的单细胞转移至微量离心管中,使用干冰冷冻并储存在-70℃下。

[0630] 来自抗原特异性B细胞的抗体序列的扩增和序列测定

[0631] 使用基于组合RT-PCR的方法从单个分离的B细胞回收抗体序列。含有限制酶的引物被设计用来在目标免疫球蛋白基因(重链和轻链)如兔免疫球蛋白序列的保守区和恒定区中粘接,并且使用两步巢式PCR回收来扩增抗体序列。对来自每个孔的扩增子分析回收率和尺寸完整性。然后用AluI消化所得片段以指纹识别序列克隆性。相同的序列在其电泳分析中显示共同的裂解模式。然后使用PCR引物内所含的限制酶位点消化原始重链和轻链扩增子片段并克隆到表达载体中。将包含亚克隆DNA片段的载体扩增并纯化。在表达之前检验亚克隆重链和轻链的序列。

[0632] 具有所需抗原特异性和/或功能特性的单克隆抗体的重组产生

[0633] 为了测定从特异性B细胞回收的抗体的抗原特异性和功能特性,将驱动所需成对

重链和轻链序列的表达的载体转染到HEK-293细胞中。

[0634] 通过ELISA进行重组抗体的抗原识别

[0635] 为了表征重组表达的抗体结合于人类CGRP α 的能力,通过ELISA测试含抗体的溶液。所有温育都在室温下进行。简言之,用含CGRP α 的溶液(1 μ t/mL,于PBS中)涂布Immulon IV培养板(Thermo Scientific)持续2小时。然后用洗涤缓冲液(PBS、0.05%Tween-20)将被CGRP α 涂板的培养板洗涤三次。然后使用封闭液(PBS、0.5%鱼皮明胶、0.05%Tween-20)封闭培养板约一小时。然后移去封闭液并且然后用所测试抗体的连续稀释液将培养板温育约一小时。在此温育结束时,用洗涤缓冲液洗涤培养板三次并且用含二级抗体的溶液(过氧化物酶缀合的亲纯F(ab')₂片段山羊抗人类IgG,Fc片段特异性(Jackson ImmunoResearch))进一步温育约45分钟并洗涤三次。此时将底物溶液(TMB过氧化物酶底物,BioRx)在黑暗中温育3至5分钟。通过添加含HCl的溶液(0.5M)停止反应并且在板读取器中在450nm下读取板。

[0636] 结果:图15-18显示抗CGRP抗体Ab1-Ab14结合于CGRP α 并识别CGRP α 。

[0637] 通过调节CGRP驱动细胞内cAMP水平和对大鼠的交叉反应性对重组抗体进行功能表征

[0638] 为了表征重组表达的抗体抑制CGRP α 介导的cAMP测定细胞水平增加的能力,使用电化学发光测定试剂盒(Meso Scale Discovery,MSD)。简言之,在96孔圆底聚苯乙烯培养板(Costar)中用MSD测定缓冲液(Hepes,MgCl₂,pH 7.3,1mg/mL封闭剂A,Meso Scale Discovery)连续稀释待测试的抗体制剂。向这个培养板中添加以MSD测定缓冲液稀释的人类CGRP α (25ng/mL最终浓度)并在37°C下温育一小时。按照测定试剂盒制造商所建议使用适当的对照物。使用EDTA溶液(5mM)分离人类神经上皮瘤细胞(SK-N-MC,ATCC)并通过离心使用生长培养基(MEM、10%FBS、抗生素)洗涤。在测定缓冲液中将细胞数目调节至每毫升2百万个细胞,并且在即将将细胞装载到cAMP测定板上之前添加IBMX(3-异丁基-1-甲基黄嘌呤,50mM Sigma)至最终浓度为0.2mM。将抗体人类CGRP α 溶液温育一小时,然后将20微升的含细胞的溶液转移至cAMP测定板。在适当对照物下一式两份地操作所有测试样本。将10微升细胞添加至孔并且在振荡下将板温育30分钟。在细胞与CGRP溶液一起温育的同时,通过制得被TAG标记的cAMP(MSD)于溶解缓冲液(MSD)中的1:200溶液来制备停止溶液。为停止细胞-CGRP温育,添加20微升停止溶液至细胞并且在振荡下将板温育一小时。用水将读取缓冲液(MSD)稀释四次并且添加100微升至板上的所有孔。然后使用Sector成像仪2400(MSD)读取板并且使用Prism软件进行数据拟合和IC₅₀测定。

[0639] 为了测试重组抗体拮抗人类CGRP β 的能力,用CGRP激动剂(CGRP β 10ng/mL最终浓度)代替进行类似的测定法。使用大鼠CGRP(5ng/mL最终浓度)和大鼠L6细胞系(ATCC)对重组抗体识别并抑制大鼠CGRP介导的cAMP产生进行评估。

[0640] 结果:图19-37显示抗CGRP抗体Ab1-Ab14抑制CGRP α 、CGRP β ,以及大鼠CGRP介导的cAMP细胞水平增加。

[0641] 实施例2:Fab片段的酶促产生

[0642] 按照制造商的说明使用固定化木瓜蛋白酶(Thermo/Pierce)进行木瓜蛋白酶消化。简言之,纯化抗体与固定化木瓜蛋白酶一起在含半胱氨酸/HCl的缓冲液在37°C下在轻微摇动下温育。通过取出等分试样并使用SDS-PAGE分析重链的裂解来监测消化。为停止

反应,离心旋出固定化木瓜蛋白酶并且使用50mM Tris pH 7.5洗涤并过滤。通过使用MabSelectSure (GE) 柱去除未消化的全长抗体和Fc片段。

[0643] 实施例3酵母细胞表达

[0644] 用于重链和轻链的巴斯德毕赤酵母表达载体的构建

[0645] 商业合成人源化轻链和重链片段并亚克隆到pGAP表达载体中。该pGAP表达载体使用GAP启动子来驱动免疫球蛋白链和人类血清白蛋白 (HSA) 前导序列的表达以供输出。另外,这种载体包含常见元件如细菌复制起点,和卡那霉素抗性基因的拷贝,该卡那霉素抗性基因在巴斯德毕赤酵母中赋予对抗生素G418的抗性。G418为包含整合到其基因组中的所需表达载体的菌株提供选择手段。

[0646] 表达载体转化到巴斯德毕赤酵母的单倍体met1和lys3宿主菌株中

[0647] 如毕赤酵母方案(Methods in Molecular Biology Higgings, DR和Cregg, JM编, 1998. Humana Press, Totowa, NJ) 中所述进行用于转化单倍体巴斯德毕赤酵母菌株和操纵巴斯德毕赤酵母性周期的所有方法。在转化之前,每一载体在GAP启动子序列内线性化以引导载体整合到巴斯德毕赤酵母基因组的GAP启动子基因座中。使用电穿孔转染单倍体菌株并且在YPDS (酵母提取物, 含山梨醇的胍右旋糖) G418琼脂板上选择成功的转化株。通过蛋白质印迹分析(Southern blot analysis) 对单倍体菌株测定重链和轻链基因的拷贝数。单倍体菌株随后交配并针对其在氨基酸标记物(即, Lys和Met) 不存在的情况下生长的能力进行选择。随后对所得二倍体克隆物进行最终蛋白质印迹分析以确定重链和轻链基因的拷贝数。使用监测表达的生物层干涉蛋白A生物传感器(Octet, ForteBio) 来选择表达所关注抗体的克隆物。

[0648] 实施例4Ab3、Ab6以及Ab14在巴斯德毕赤酵母中的表达

[0649] 制备用于表达全长抗体的三个毕赤酵母菌株。对于所有表达全长抗体的菌株,产生单倍体菌株并且随后交配。一个单倍体菌株表达全长轻链序列并且另一个单倍体菌株表达全长重链序列。使用每一个二倍体菌株来产生研究细胞库并用于在生物反应器中表达。

[0650] 首先使用研究细胞库利用由以下营养物(%w/v) 组成的培养基扩增接种物: 酵母提取物3%、无水右旋糖4%、YNB 1.34%、生物素0.004%以及100mM磷酸钾。为了产生用于发酵罐的接种物,在振荡温育箱中在30℃和300rpm下使细胞库扩增约24小时。然后将10%接种物添加至包含1L无菌生长培养基的Labfors 2.5L工作体积容器。该生长培养基由以下营养物组成: 硫酸钾18.2g/L、磷酸二氢铵36.4g/L、磷酸氢二钾12.8g/L、七水合硫酸镁3.72g/L、二水合柠檬酸钠10g/L、甘油40g/L、酵母提取物30g/L、PTM1痕量金属4.35mL/L以及消泡剂204 1.67mL/L。PTM1痕量金属溶液包括以下成分: 五水合硫酸铜6g/L、碘化钠0.08g/L、水合硫酸锰3g/L、二水合钼酸钠0.2g/L、硼酸0.02g/L、氯化钴0.5g/L、氯化锌20g/L、七水合硫酸亚铁65g/L、生物素0.2g/L以及硫酸5mL/L。

[0651] 生物反应器过程控制参数设定如下: 搅拌1000rpm, 气流1.35标准升/分钟, 温度28℃并且使用氢氧化铵将pH控制为6。不提供氧气补充。

[0652] 使发酵培养物生长约12至16小时直到初始甘油被消耗完, 如由溶解氧尖峰所指示。在溶解氧尖峰之后使培养物饥饿约三小时。这个饥饿期之后, 向反应器中添加乙醇大剂量添加物以达到1%乙醇(w/v)。使发酵培养物平衡15至30分钟。在乙醇大剂量添加后30分钟起始进料添加并且设定为恒定速率1mL/min, 持续40分钟, 然后通过乙醇传感器控制进料

泵,使用乙醇传感探头(Raven Biotech)对于剩余操作保持乙醇浓度为1%。进料由以下成分组成:酵母提取物50g/L、右旋糖500g/L、七水合硫酸镁3g/L以及PTM1痕量金属12mL/L。对于全长Ab6和Ab14的发酵,还向进料中添加二水合柠檬酸钠(0.5g/L)。总发酵时间为约90小时。

[0653] 实施例5人源化抗体的方法

[0654] 人源化抗体的方法先前已描述于颁予的美国专利No.7935340中,其公开内容以全文引用的方式并入本文中。在一些情况下,有必要确定是否需要另外的兔框架残基来维持活性。在一些情况下,人源化抗体仍需要保留一些关键的兔框架残基以将亲和力或活性的损失降至最小。在这些情况下,有必要将来自人类生殖系序列的单个或多个框架氨基酸再变回原始兔氨基酸以具有所需活性。这些改变是通过实验方法测定以鉴定哪些兔残基为保持亲和力和活性所必需。现在这是可变重链和轻链人源化氨基酸序列的目标。

[0655] 实施例6对CGRP与其细胞受体结合的抑制作用

[0656] 为了表征重组表达的抗体抑制CGRP与其细胞受体结合的能力,如先前所述进行放射性配体-结合测定法[Elshourbagy等人,Endocrinology 139:1678 (1998); Zimmerman等人,Peptides,16:421 (1995)]。使用重组人类CGRP受体、降钙素受体样受体以及RAMP1的膜制剂(Chemiscreen, Millipore)。抗体稀释液与被¹²⁵I放射性标记的人类CGRPα(0.03nM)一起在室温下预温育30分钟。在0.1μM人类CGRPα存在下估算非特异性结合。将膜过滤并洗涤。然后对过滤器进行计数以测定特异性结合的被¹²⁵I放射性标记的人类CGRPα。

[0657] 结果:图38显示抗CGRP抗体Ab1-Ab13抑制CGRP与其细胞受体的结合。

[0658] 实施例7大鼠中抗CGRP抗体对神经源性血管舒张的抑制作用

[0659] CGRP为有效的血管舒张剂(Nature 313:54-56 (1985);和Br J.Clin.Pharmacol.26(6):691-5. (1988))。使用非侵袭性地测量CGRP受体拮抗剂活性的药效测定法来表征抗CGRP抗体。模型依赖于在局部施用辣椒素溶液之后使用激光多普勒成像所测量的皮肤血流量的变化。辣椒素活化瞬时受体电位香草素1型受体(TRPV-1),通过包括CGRP和P物质在内的血管活性介体的局部释放而产生神经源性炎症和血管舒张(Br.J.Pharmacol.110:772-776 (1993))。

[0660] 在血管舒张测定法之前的当天,通过IP(腹膜内)向动物施用测试剂或对照物。在给药后,在动物背侧的下背区域中约2×6cm的面积中对动物刮剃除毛。然后使动物返回到其笼中过夜。在测试当天,给药后约24小时,用异氟烷气体将动物麻醉并且放置在温度受控的加热垫上并配备鼻锥以连续递送异氟烷。使用激光多普勒成像仪来观察血管舒张。将通过633nm氦-氖激光器产生的相干红光束导向长方形(2×6cm)剃毛区,并且以中等分辨率模式扫描。首先获得基线多普勒扫描并且通过鉴定两个类似的低通量区域来预定O形环放置的位置。将两个橡胶O形环(直径约1cm)放置在所选区域中并且进行基线扫描。在扫描完成之后,立即在两个O形环的每一者内施用含1mg辣椒素的5μL乙醇:丙酮溶液(1:1)。在施用辣椒素后的2.5、5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、22.5、25、27.5以及30分钟时重复多普勒扫描。将两个O形环的每一者内基线平均通量的变化百分比绘制为由于辣椒素所致的血管舒张的结果。

[0661] 为了测试重组表达的抗体抑制CGRP与其细胞受体结合的能力,如先前所述进行放射性配体-结合测定法。

[0662] 结果:图39和图40显示在施用辣椒素后抗CGRP抗体Ab3和Ab6在这个模型中降低了血管舒张。

[0663] 实施例8CGRP抗体施用对膀胱过度活动症的影响

[0664] 进行实验以评估抗CGRP抗体施用对膀胱节制和膀胱过度活动症的潜在功效。膀胱节制是尿道闭合与逼尿肌活动之间的平衡,并且膀胱过度活动症特征为尿急、尿失禁、尿频以及夜尿的病状。文献中所报道的一些轶事证据表明:CGRP可能涉及到膀胱节制并且可能与膀胱过度活动疾病病理学相关且或许在其中起到病因作用。因此,希望本发明的抗CGRP抗体,尤其假定其对CGRP具有高亲和力,会潜在地有助于预防或减轻这种有时令人衰弱的病状。CGRP可能在膀胱过度活动症中起作用的证据包括以下事实:CGRP存在于泌尿道、DRG以及脊髓中(Wharton等人,1986Neurosci (3):727)。此外,C纤维传入对于传送排尿中所涉及的脉冲至脊髓是关键(Yoshida等人,2011J Pharmacol Sci (112):128)并且这些纤维受CGRP的影响。而且,已经报道了Botox的膀胱内施用在醋酸诱发的膀胱疼痛模型中抑制了CGRP并且显著降低了排尿间隔(Chuang等人,2004J Urol (172):1529;Chuang等人,2009J Urol (182):786)。此外,近来已报道了抗CGRP抗体的施用据称在松节油诱发的膀胱过度活动症模型中降低了膀胱收缩次数(Pfizer PCT专利申请WO 2011/024113)。

[0665] 材料和方法

[0666] 动物:

[0667] 在实验之前至少5天将雌性Sprague-Dawley大鼠(247-299g)(Charles River Laboratories,Saint Germain sur l'Arbresle,France)移交实验室以使其适应实验室条件。将它们以每笼(聚丙烯型E笼,尺寸:1032cm²)3只圈养并且随意取食食物(Teklad 2016global rodents,Harlan,03800Gannat,France)和水。每周两次更换啮齿动物笼的锯屑(Souralit 2912plus,Souralit,17080Girona,Spain)垫。利用12/12小时交替的光照/黑暗循环(光照期7am:7pm)维持动物室温(20±2℃)并且维持相对湿度为40-70%。

[0668] 实验室设备

[0669] 通过T形管将膀胱导管连接至应变计MX 860Novatrans III Gold(Medex Medical SARL,Nantes-Carquefou,France)和注射泵(70-2208型II plus,Harvard Apparatus,Les Ullis,France;和Razel R-99E,Fisher Bioblock,Illkirch,France)。使用PowerLab接口(ADInstruments Pty Ltd,Castle-Hill,Australia)和在PC上运行的**Chart**[®]软件连续记录膀胱内压力。用Microsoft **Excel**[®]软件分析数据。

[0670] 测试物质

[0671] 测试抗CGRP抗体(Ab3)

[0672] 阴性对照抗体(抗洋地黄毒苷抗体)。

[0673] 化学试剂

[0674] 生理盐水(NaCl 0.9%)(批号11043411,CAS号7647-14-5)是通过Centravet(Lapalisse,France)购自B-Braun。

[0675] 麻醉物质

[0676] 氨基甲酸乙酯(批号BCBC9294,CAS号51-79-6)和戊巴比妥钠(批号150A1,CAS号76-74-4)分别由Sigma-Aldrich(St Quentin Fallavier,France)和Centravet

(Lapalisse, France) 供应。

[0677] 实验组

[0678] 在实验中使用两个具有10只大鼠的实验组。每一组被施用10mg/kg的对照物或抗CGRP抗体：

[0679] 研究设计

[0680] 实验程序

[0681] 在实验之前18小时,使用尾静脉注射经静脉内向雌性大鼠施用剂量为10mg/kg的测试抗体或阴性对照抗体。15小时后,用氨基甲酸乙酯(1.2g/kg,皮下(s.c.))麻醉大鼠。皮下施用氨基甲酸乙酯后3小时,通过圆顶将聚乙烯导管(内径和外径分别为0.58和0.96mm)插入膀胱中并且用荷包口缝术紧固。在整个实验中体温维持在 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ (TCAT-2LV控制器, Physitemp, ADInstruments Pty Ltd., Castle Hill, Australia)。

[0682] 膀胱测压实验

[0683] 在手术后麻醉的雌性大鼠中进行膀胱测压研究。在室温下以恒定流速(2mL/h)将生理盐水连续输注至膀胱中,持续至少30分钟的时期。

[0684] 在膀胱测压实验结束时,通过注射致死量(1mL)的戊巴比妥钠(54.7mg/mL) (CAS号76-74-4),接着使其颈椎脱臼来处死动物。

[0685] 膀胱测压参数

[0686] 所测量的膀胱测压参数为：

[0687] 排尿幅度(AM),即排尿的阈压力与最大压力之间的压力(mmHg),

[0688] 排尿间隔(ICI),即两次连续排尿之间的时间(秒),

[0689] 排尿频率(MF),即每15分钟的排尿收缩次数(峰/15分钟)。

[0690] 排除标准

[0691] 在实验期间排除两只大鼠：一只被排除是由于其在盐水膀胱内输注期间呈现出膀胱活动过度,而另一只是因为在实验期间麻醉深度变化而引起膀胱测压特征的改变。

[0692] 结果分析

[0693] 对于每一大鼠,以盐水输注期间最后四次或五次排尿的平均值计算AM和ICI的值。以对于盐水输注期间两个15分钟间隔所获得的排尿平均值计算MF值。

[0694] 以平均值 $\pm$ 平均值的标准误差($\pm$ sem)形式呈现结果。使用GraphPad **Prism**[®] (第4版; GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) 进行图示和统计分析。

[0695] 使用未配对斯图登t检验进行抗CGRP抗体组相对于对照抗体组中的值(盐水输注)的统计比较。

[0696] 公认 $p < 0.05$ 具统计显著性。

[0697] 结果：

[0698] 如图41中所示,在被抗CGRP抗体处理的组中,ICI显著更大并且MF显著更低(分别为图41A和41B; $p < 0.05$, 未配对斯图登t检验)。在各组之间对于AM未观察到显著差异(图41C, $p > 0.05$, 未配对斯图登t检验)。

[0699] 这些结果表明,抗CGRP抗体可用于预防或减轻膀胱过度活动症,改善排尿节制和相关泌尿病状的治疗。

[0700] 实施例9大鼠中神经性疼痛的缓解

[0701] 对外周神经的损伤通常导致神经源性的慢性牵涉性疼痛。这种疼痛综合征由对于通常无害的外部刺激(例如,机械刺激和/或热刺激)的敏感性组成。因此,神经性疼痛对于传统止痛方法来说是难治的,使其难以治疗。利用实验方式,可以通过对外周神经的手术创伤在动物中模拟神经性疼痛。Chung模型为通过结扎L5和L6的脊神经而引起神经性疼痛的一种此类系统。

[0702] 在这个实施例中,对雄性Sprague Dawley大鼠进行脊神经结扎。在第13天测试其疼痛敏感性(痛觉超敏验证),然后在每次施用Ab2之后再次使用关于机械性痛觉超敏的von Frey测试来评估可能的抗痛觉超敏活性。

[0703] 方法

[0704] 将到达时体重为200-225g的雄性Sprague Dawley大鼠(Harlan Laboratories)启封并放置在笼中。对每一动物进行包括评估皮毛、四肢以及孔口的目测健康检查。还检查每一动物在体态或行动上的任何异常征象。发现所有动物的健康状况都良好并被用于研究。

[0705] 在开始实验程序之前使大鼠适应环境最少两天,其中例外为随机选择体重,所述体重是在到达后的第二天采集的。将动物单独圈养于具有经过检验的辐照接触垫的透明聚碳酸酯常规笼或透明聚碳酸酯微型隔离笼中。食物和水可任意取食。设定环境控制以维持温度为18°C至26°C(64°F至79°F),相对湿度为30%至70%。维持12:12小时光照:黑暗循环。

[0706] 在适应环境的第-4天或第-1天使用von Frey细丝测试大鼠的基线阈值。

[0707] 在第0天,对动物进行脊神经结扎程序。所有手术都是在无菌条件下进行的。在手术之前,将大鼠麻醉。将背部区域剃毛并且为无菌手术做准备。将大鼠腹部俯卧放置并且恰好在中线左侧的L4-S2区域处作个切口。将左脊旁肌肉与棘突(L4-S2)分离。剪断L6-S1小面关节并且将轻轻地修剪横突以提供评估L4和L5脊神经的空间。分离出左L5和L6脊神经并且用6.0丝线结扎。然后用适当的缝合线材料和皮肤伤口夹使切口闭合。在手术后,通过皮下注射向动物施用乳酸化林格氏液(3.0-5.0mL)。

[0708] 第1组和第2组中的所有动物在第-4天或第-1天、第13天、第14天以及第17天接受von Frey测试。第13天的测量是在施用前进行的。关于机械性痛觉超敏的von Frey测试评估止痛化合物的抗疼痛特性。在这项测试中,首先使动物习惯测试室以使得它们足够平静以评估它们的疼痛阈值。对处理组不知情的技术人员使用一系列直径增加的分级尼龙细丝(von Frey细丝)对大鼠的左后爪施加轻微压力。将所述细丝垂直压向腹侧表面直到其弯曲。当考虑到疼痛时,大鼠通过缩回其爪来响应。使用Chaplan上下法(Chaplan等人,J Neurosci Methods,53:55-63,1994)测定痛觉超敏阈值,该方法使用测试的心理物理量表提供每一大鼠的精确缩爪力。

[0709] 根据von Frey评分,在第13天将动物分配到两个处理组中。研究排除任何具有大于6g的von Frey评分的动物。审阅每一组的平均von Frey评分以确保平均值和标准偏差满足同质性假定。在第13天(手术后13天)通过IP注射对第1组(Ab2)和第2组(阴性对照抗体)施用一次(每一组中11只动物;施用10mg/kg的Ab2和阴性对照抗体)。在行为测试之前,第1组在第17天接受另外的Ab2的IV大剂量(未麻醉)注射。

[0710] 在第17天对第1组取血液的血浆样本并分析Ab2效价。

[0711] 在预期手术部位观察结果以及与Chung手术相关的拖爪之外,未记录到异常观察结果。处理似乎对动物总体健康无不利影响,并且没有破坏在这个年龄的大鼠中所预期的

正常体重增加。

[0712] 结果

[0713] 在手术之前在第0天进行基线测试的所有动物都具有von Frey评分15(未示出),指示正常敏感性。在第13天(在施用抗体之前),所有动物都具有低于6g的von Frey评分,指示对于外部机械刺激的敏感性已经发展,从研究中排除的两只动物除外。在第13天的平均von Frey评分小于3g(图42,左侧条柱组)。在第13天测试之后,施用动物Ab2或阴性对照抗体(10mg/kg)。在第14天和第17天,再次测试von Frey评分并且在被Ab2处理的动物中高于对照组(图42,分别为中间条柱组和右侧条柱组)。

[0714] 这些结果指示用抗CGRP抗体如Ab2治疗可能有助于预防或减轻神经性疼痛。

[0715] 实施例10评估抗CGRP抗体施用对痛觉丧失的影响的第一实验(甩尾模型)

[0716] 进行三个不同的实验(实施例10-12)来评估抗CGRP抗体施用对痛觉丧失或疼痛的潜在功效。在所有这些实验中,使用啮齿动物甩尾(也称为缩尾)反应模型,因为啮齿动物对辐射热的甩尾反应是检测潜在有用止痛剂的常用模型。这种测定法特别可用于区分中枢作用性吗啡样止痛剂(活性)与非阿片类或外周作用性抗炎剂(非活性)。下文描述这种动物模型以及其中使用的方法和材料。

[0717] 材料和方法

[0718] 动物:雄性Sprague Dawley源雄性大鼠,重 150 ± 20 g。

[0719] 测试CGRP抗体:Ab2

[0720] 媒介物:15mM组氨酸、250mM山梨醇,pH 5.5

[0721] 止痛化合物:吗啡

[0722] 甩尾反应程序:在具有10只重量为 150 ± 20 g的Sprague Dawley源雄性大鼠的群组中测量通过聚焦辐射热引起甩尾反应所需的时间(秒)作为疼痛阈值。在第0天进行甩尾反应的基线测试。将具有3-5秒的甩尾反应的大鼠纳入研究中并且根据基线甩尾反应指派到均衡的处理组。使用15秒切割来避免组织损伤。

[0723] 吗啡耐受的发展

[0724] 3组10只雄性Sprague Dawley大鼠中的每一者在早晨和晚上通过腹膜内施用盐水媒介物(2ml/kg),每天给药两次。3组中的一组另外每天两次经腹膜内施用剂量为5mg/kg的止痛剂(吗啡),连续7天。3组大鼠中的第二组在第0天以单次大剂量形式经腹膜内施用剂量为10mg/kg的根据本发明的抗CGRP抗体(Ab2)。然后在早晨施用后30分钟每天一次对不同组中的大鼠各自测试甩尾反应。

[0725] 应用单因素ANOVA和接着邓奈特t检验以在媒介物对照组与测试化合物处理组之间进行比较。 $P < 0.05$ 被视为具显著性。

[0726] 这些实验的结果显示于图43中。其中的结果指示测试CGRP抗体当以10mg/kg施用时引起对热疼痛刺激的显著长效止痛作用。通过心脏穿刺从所有测试大鼠中取末梢血样本并且稍后分析Ab2效价。

[0727] 实施例11:评估CGRP抗体对痛觉丧失的影响的第二甩尾实验(抗体剂量滴定)

[0728] 使用根据本发明的抗CGRP抗体(Ab2)进行第二组甩尾实验来评估不同的抗CGRP抗体剂量对痛觉丧失的影响。这些实验中所用的大鼠与先前实验中类型相同并且甩尾方案基本上相同。在这个实验中,在被施用不同抗CGRP抗体剂量的不同动物组中比较痛觉丧失以

评估剂量是否对痛觉丧失具有影响。在第二组实验中,如下比较五组测试动物。第一对照组的动物各自仅被施用媒介物(15mM组氨酸、250mM山梨醇,pH 5.5),3组动物各自被施用包含在媒介物中的不同剂量的相同抗CGRP抗体(Ab2,在第0天分别以1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg的剂量施用),以及第五组动物也在第0天被施用10mg/kg的阴性对照抗体(抗洋地黄毒苷抗体)。

[0729] 另外基本上如上述实现甩尾方案。再次使用单因素ANOVA和接着邓奈特t检验来评估结果,以在媒介物对照组、阴性对照抗体组与测试CGRP抗体处理组之间进行比较。 $P<0.05$ 被视为具显著性。

[0730] 这些实验的结果显示于图44中。从其中可见,较高抗体剂量的测试化合物(本发明的Ab2抗CGRP抗体)相比于较低剂量引起更好的止痛作用。如所预期,阴性对照抗体相对于对照组未引起可察觉的对痛觉丧失的影响。

[0731] 实施例12:评估抗CGRP抗体/吗啡共同施用对痛觉丧失的影响的第三甩尾实验

[0732] 此外进行第三组甩尾实验来评估抗CGRP抗体/吗啡共同施用对痛觉丧失的影响。在这些实验中,第一组动物仅被施用剂量为5ml/kg的相同媒介物。第二组动物在第1-10天被施用剂量为5mg/kg的吗啡,每天施用两次,其中这些动物在第0天也被施用剂量为10mg/kg的抗CGRP抗体Ab2。第三组动物仅在第1-4天被施用剂量浓度为5mg/kg的吗啡,每天施用两次,并且此外在第0天被施用剂量为10mg/kg的Ab2抗体。所有施用都是经腹膜内。

[0733] 从第0天至第10天每天一次在这些组动物的每一者中实现甩尾实验。再次使用单因素ANOVA和接着邓奈特t检验来评估这些甩尾实验的结果,以在媒介物对照组、阴性对照抗体组与测试CGRP抗体处理组之间进行比较。 $P<0.05$ 被视为具显著性。

[0734] 这些比较的结果概述于图45中。在整个实验中接受每天一次剂量的吗啡的被Ab2处理的动物展现吗啡耐受,并且在第5天后甩尾时间已经几乎降低至被媒介物处理的对照动物的水平。相比之下,在直到第4天仍仅接受吗啡的被Ab2处理的动物中,甩尾时间在第5天得到改善并且保持改善直到第8天。结果表明,即使在吗啡耐受发作后,抗CGRP抗体的施用仍可能具有止痛作用,这种作用在吗啡戒断时可能更显著。

[0735] 实施例13大鼠中内脏疼痛的缓解

[0736] 罹患肠易激综合征(IBS)的患者显示对结肠直肠球囊扩张的内脏感觉阈值较低(Ritchie,Gut,1973,14:125-32)。在IBS中已表明,脑-肠轴的疼痛敏感性增强,其中具有正常活化模式。先前已显示,将三硝基苯磺酸(TNBS)注射到近端结肠中引起慢性结肠超敏,这在清醒大鼠中通过响应于结肠扩张的疼痛阈值降低而测量到(Diop等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.,2002,302:1013-22)。这种慢性超敏可见于远端非炎性结肠中并且持续21天。它模拟了IBS的某些特征并且因此其可以用作以实验方式探索这种病症的病理生理学方面的模型。这种测定法被用于测定化合物对于TNBS诱发的结肠超敏的潜在抗超敏作用。

[0737] 若干项研究已表明CGRP与内脏疼痛有关(Friese等人,Regul Pept 1997;70:1-7;Gschossmann等人,Neurogastroenterol Motil2001;13:229-36;Julia和Bueno,Am J Physiol 1997;272:G141-6;Plourde等人,Am J Physiol 1997;273:G191-6)。CGRP是胃肠来源的辣椒素敏感性传入纤维的最丰富的肽,占总体肽免疫反应性的高达80%(Clague等人,Neurosci Lett 1985;56:63-8;Sternini等人,Gastroenterology 1987;93:852-62)。

另外,在TNBS模型中注射CGRP引起结肠超敏(Delafoy等人,2006,Gut 55:940-5),其通过CGRP拮抗剂肽(CGRP 8-37)逆转。

[0738] 这个实施例描述了在大鼠中内脏疼痛(TNBS诱发的慢性结肠超敏)模型中抗CGRP抗体的测试。

[0739] 方法

[0740] 在手术当天体重为390至450g的雄性Sprague-Dawley大鼠被纳入这项研究中。将它们圈养在具有12h光照/黑暗循环的温度(19.5℃-24.5℃)和相对湿度(45%-65%)受控的房间中。动物以每笼2或3只圈养并且在测试之前观察适应期(至少5天)。通过尾部标记识别每一大鼠。根据I.A.S.P.的研究和伦理问题委员会的指南(1983)和欧洲指南2010/63/UE进行研究。

[0741] 通过在行为测试之前7天用手术施用三硝基苯磺酸(TNBS,50mg/kg)来诱发结肠敏感性。对空腹(24小时)的动物进行手术。简言之,在麻醉(乙酰丙嗪5mg/kg/氯胺酮30mg/kg)下,将TNBS(50mg/kg、1ml/kg)注射到结肠的近端部分(距盲肠1cm)。手术后,使动物返回至其处于调节环境中的笼中,并且随意取食直到稍后第7天的测试日。将“未处理”动物(未经过手术的大鼠)放置在相同的圈养条件中。

[0742] 在测定结肠阈值之前24小时经静脉内施用动物抗CGRP抗体Ab2或阴性对照抗体(都为10mg/kg)。将三组大鼠纳入此项研究中:

[0743] 第1组:“未处理”组由在第-7天未进行手术或TNBS处理并且在测试(即在第0天测量结肠扩张阈值)之前24小时(即第-1天)用对照抗体处理的动物组成(n=7)。

[0744] 第2组:“TNBS”组由在第-7天进行手术并且在测试(即在第0天测量结肠扩张阈值)之前24小时(即第-1天)用对照抗体处理的动物组成(n=8)。

[0745] 第3组:“处理”组由在第-7天进行手术并且在测试日(即在第0天测量结肠扩张阈值)之前24小时(即第-1天)用Ab2处理的动物组成(n=8)。

[0746] 在TNBS注射后第7天(D7),通过在由于结肠中引入的球囊膨胀所致的结肠扩张期间诱发行反应所需的结肠内压力来评估结肠敏感性。由不知情实验员进行测试。这种反应的特征为动物身体后部升高和对应于剧烈收缩的清楚可见的腹部收缩(Al Chaer等人,Gastroenterology 2000,119:1276-1285)并且被用作疼痛标志(Bourdu等人,Gastroenterology.2005:128,1996-2008)。以最小侵袭性方式将球囊(5cm)经直肠内插入距空腹(24h)不眠动物的肛门10cm处,并且将导管扎到尾巴根部。然后将大鼠放置在树脂玻璃箱中间并且将导管连接至电子恒压装置。在对于插入球囊的30分钟适应期后,通过每30秒5mmHg的步骤使结肠压力从5mmHg逐渐增加至75mmHg(截止)直到疼痛行为明显。在球囊插入后30分钟、50分钟、70分钟以及90分钟,进行四次测定。

[0747] 使用来自各测试的数据,如下计算通过结肠内施用TNBS而引起的关于结肠超敏的活性百分比:

$$[0748] \quad (\text{活性百分比})_{\text{处理}} = \frac{\text{扩张阈值}_{\text{处理}} - \text{扩张阈值}_{\text{TNBS}}}{\text{扩张阈值}_{\text{未处理}} - \text{扩张阈值}_{\text{TNBS}}} \times 100$$

[0749] 扩张阈值_{处理}为“处理”组的值的算术平均;扩张阈值_{TNBS}为“TNBS”组的值的算术平均;以及扩张阈值_{未处理}为“未处理”组的值的算术平均。

[0750] 结果

[0751] 在通过施用TNBS诱发慢性结肠超敏的大鼠模型中测试抗CGRP抗体减轻内脏疼痛的能力。通过测量结肠扩张阈值(即,动物在展现行为反应(肌肉收缩)之前可耐受的腹压量)来定量内脏疼痛。较高结肠扩张阈值指示敏感性较小。如所预期,TNBS处理导致与未处理动物相比结肠扩张阈值极大地降低(图46,比较中间条柱(TNBS处理)与左侧条柱(未处理))。Ab2施用与对照动物相比改善了结肠扩张阈值(图46,比较右侧条柱(Ab2处理)与中间条柱(对照组))。来自Ab2施用的改善具统计显著性($p < 0.05$,斯图登t检验,与TNBS+阴性对照组相比)。计算Ab2的抗超敏活性为27%(指示TNBS诱发的超敏的缓解程度)。

[0752] 这些结果表明抗CGRP抗体可用于预防或减轻内脏疼痛。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> KOVACEVICH, BRIAN ROBERT
- [0003] GARCIA-MARTINEZ, LEON F.
- [0004] OLSON, KATIE
- [0005] DUTZAR, BENJAMIN H.
- [0006] BILLGREN, JENS J.
- [0007] LATHAM, JOHN A.
- [0008] MITCHELL, DANIELLE M.
- [0009] MCNEILL, PATRICIA DIANNE
- [0010] JANSON, NICOLE M.
- [0011] LOOMIS, MARIA-CRISTINA
- [0012] <120> 抗CGRP组合物及其用途
- [0013] <130> 67858.730302
- [0014] <150> 61/488,660
- [0015] <151> 2011-05-20
- [0016] <160> 284
- [0017] <170> PatentIn 3.5版
- [0018] <210> 1
- [0019] <211> 113
- [0020] <212> PRT
- [0021] <213> 人工序列
- [0022] <220>
- [0023] <223> 人工序列的描述:合成多肽
- [0024] <400> 1
- [0025] Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
- [0026] 1 5 10 15
- [0027] Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
- [0028] 20 25 30
- [0029] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
- [0030] 35 40 45
- [0031] Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
- [0032] 50 55 60
- [0033] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
- [0034] 65 70 75 80
- [0035] Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
- [0036] 85 90 95
- [0037] Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
- [0038] 100 105 110
- [0039] Arg
- [0040] <210> 2
- [0041] <211> 219

[0042]	<212>	PRT
[0043]	<213>	人工序列
[0044]	<220>	
[0045]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[0046]	<400>	2
[0047]	Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser	
[0048]	1 5 10 15	
[0049]	Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn	
[0050]	20 25 30	
[0051]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu	
[0052]	35 40 45	
[0053]	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys	
[0054]	50 55 60	
[0055]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu	
[0056]	65 70 75 80	
[0057]	Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser	
[0058]	85 90 95	
[0059]	Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys	
[0060]	100 105 110	
[0061]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	
[0062]	115 120 125	
[0063]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe	
[0064]	130 135 140	
[0065]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	
[0066]	145 150 155 160	
[0067]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	
[0068]	165 170 175	
[0069]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu	
[0070]	180 185 190	
[0071]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	
[0072]	195 200 205	
[0073]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[0074]	210 215	
[0075]	<210>	3
[0076]	<211>	109
[0077]	<212>	PRT
[0078]	<213>	人工序列
[0079]	<220>	
[0080]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[0081]	<400>	3
[0082]	Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro	
[0083]	1 5 10 15	

[0084]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
[0085]	20 25 30
[0086]	Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[0087]	35 40 45
[0088]	Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[0089]	50 55 60
[0090]	Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
[0091]	65 70 75 80
[0092]	Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
[0093]	85 90 95
[0094]	Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0095]	100 105
[0096]	<210> 4
[0097]	<211> 439
[0098]	<212> PRT
[0099]	<213> 人工序列
[0100]	<220>
[0101]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0102]	<400> 4
[0103]	Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[0104]	1 5 10 15
[0105]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
[0106]	20 25 30
[0107]	Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[0108]	35 40 45
[0109]	Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[0110]	50 55 60
[0111]	Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
[0112]	65 70 75 80
[0113]	Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
[0114]	85 90 95
[0115]	Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
[0116]	100 105 110
[0117]	Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
[0118]	115 120 125
[0119]	Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
[0120]	130 135 140
[0121]	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
[0122]	145 150 155 160
[0123]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
[0124]	165 170 175
[0125]	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

[0126]	180	185	190
[0127]	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
[0128]	195	200	205
[0129]	Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[0130]	210	215	220
[0131]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
[0132]	225	230	235
[0133]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
[0134]	245	250	255
[0135]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
[0136]	260	265	270
[0137]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
[0138]	275	280	285
[0139]	Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
[0140]	290	295	300
[0141]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
[0142]	305	310	315
[0143]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[0144]	325	330	335
[0145]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
[0146]	340	345	350
[0147]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
[0148]	355	360	365
[0149]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
[0150]	370	375	380
[0151]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
[0152]	385	390	395
[0153]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
[0154]	405	410	415
[0155]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
[0156]	420	425	430
[0157]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0158]	435		
[0159]	<210> 5		
[0160]	<211> 13		
[0161]	<212> PRT		
[0162]	<213> 家兔		
[0163]	<400> 5		
[0164]	Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala		
[0165]	1	5	10
[0166]	<210> 6		
[0167]	<211> 7		

[0168]	<212>	PRT
[0169]	<213>	家兔
[0170]	<400>	6
[0171]	Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser	
[0172]	1	5
[0173]	<210>	7
[0174]	<211>	13
[0175]	<212>	PRT
[0176]	<213>	家兔
[0177]	<400>	7
[0178]	Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val	
[0179]	1	5 10
[0180]	<210>	8
[0181]	<211>	5
[0182]	<212>	PRT
[0183]	<213>	家兔
[0184]	<400>	8
[0185]	Ser Tyr Tyr Met Gln	
[0186]	1	5
[0187]	<210>	9
[0188]	<211>	16
[0189]	<212>	PRT
[0190]	<213>	家兔
[0191]	<400>	9
[0192]	Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly	
[0193]	1	5 10 15
[0194]	<210>	10
[0195]	<211>	3
[0196]	<212>	PRT
[0197]	<213>	家兔
[0198]	<400>	10
[0199]	Gly Asp Ile	
[0200]	1	
[0201]	<210>	11
[0202]	<211>	113
[0203]	<212>	PRT
[0204]	<213>	人工序列
[0205]	<220>	
[0206]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[0207]	<400>	11
[0208]	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp	
[0209]	1	5 10 15

[0210]	Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
[0211]	20 25 30
[0212]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
[0213]	35 40 45
[0214]	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
[0215]	50 55 60
[0216]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
[0217]	65 70 75 80
[0218]	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
[0219]	85 90 95
[0220]	Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0221]	100 105 110
[0222]	Arg
[0223]	<210> 12
[0224]	<211> 219
[0225]	<212> PRT
[0226]	<213> 人工序列
[0227]	<220>
[0228]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0229]	<400> 12
[0230]	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
[0231]	1 5 10 15
[0232]	Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
[0233]	20 25 30
[0234]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
[0235]	35 40 45
[0236]	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
[0237]	50 55 60
[0238]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
[0239]	65 70 75 80
[0240]	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
[0241]	85 90 95
[0242]	Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0243]	100 105 110
[0244]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[0245]	115 120 125
[0246]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[0247]	130 135 140
[0248]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[0249]	145 150 155 160
[0250]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[0251]	165 170 175

[0252]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
[0253]	180	185	190
[0254]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
[0255]	195	200	205
[0256]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[0257]	210	215	
[0258]	<210> 13		
[0259]	<211> 111		
[0260]	<212> PRT		
[0261]	<213> 人工序列		
[0262]	<220>		
[0263]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[0264]	<400> 13		
[0265]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[0266]	1 5 10 15		
[0267]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr		
[0268]	20 25 30		
[0269]	Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[0270]	35 40 45		
[0271]	Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys		
[0272]	50 55 60		
[0273]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu		
[0274]	65 70 75 80		
[0275]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala		
[0276]	85 90 95		
[0277]	Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0278]	100 105 110		
[0279]	<210> 14		
[0280]	<211> 441		
[0281]	<212> PRT		
[0282]	<213> 人工序列		
[0283]	<220>		
[0284]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[0285]	<400> 14		
[0286]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[0287]	1 5 10 15		
[0288]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr		
[0289]	20 25 30		
[0290]	Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[0291]	35 40 45		
[0292]	Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys		
[0293]	50 55 60		

[0294]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
[0295]	65 70 75 80
[0296]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
[0297]	85 90 95
[0298]	Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
[0299]	100 105 110
[0300]	Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
[0301]	115 120 125
[0302]	Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
[0303]	130 135 140
[0304]	Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
[0305]	145 150 155 160
[0306]	Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
[0307]	165 170 175
[0308]	Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
[0309]	180 185 190
[0310]	Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
[0311]	195 200 205
[0312]	Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
[0313]	210 215 220
[0314]	Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[0315]	225 230 235 240
[0316]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[0317]	245 250 255
[0318]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
[0319]	260 265 270
[0320]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[0321]	275 280 285
[0322]	Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
[0323]	290 295 300
[0324]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[0325]	305 310 315 320
[0326]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
[0327]	325 330 335
[0328]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
[0329]	340 345 350
[0330]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[0331]	355 360 365
[0332]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[0333]	370 375 380
[0334]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[0335]	385 390 395 400

[0336]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[0337]	405 410 415
[0338]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[0339]	420 425 430
[0340]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0341]	435 440
[0342]	<210> 15
[0343]	<211> 13
[0344]	<212> PRT
[0345]	<213> 家兔
[0346]	<400> 15
[0347]	Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
[0348]	1 5 10
[0349]	<210> 16
[0350]	<211> 7
[0351]	<212> PRT
[0352]	<213> 家兔
[0353]	<400> 16
[0354]	Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
[0355]	1 5
[0356]	<210> 17
[0357]	<211> 13
[0358]	<212> PRT
[0359]	<213> 家兔
[0360]	<400> 17
[0361]	Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
[0362]	1 5 10
[0363]	<210> 18
[0364]	<211> 5
[0365]	<212> PRT
[0366]	<213> 家兔
[0367]	<400> 18
[0368]	Ser Tyr Tyr Met Gln
[0369]	1 5
[0370]	<210> 19
[0371]	<211> 16
[0372]	<212> PRT
[0373]	<213> 家兔
[0374]	<400> 19
[0375]	Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[0376]	1 5 10 15
[0377]	<210> 20

[0378]	<211> 3
[0379]	<212> PRT
[0380]	<213> 家兔
[0381]	<400> 20
[0382]	Gly Asp Ile
[0383]	1
[0384]	<210> 21
[0385]	<211> 113
[0386]	<212> PRT
[0387]	<213> 人工序列
[0388]	<220>
[0389]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0390]	<400> 21
[0391]	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
[0392]	1 5 10 15
[0393]	Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
[0394]	20 25 30
[0395]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
[0396]	35 40 45
[0397]	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
[0398]	50 55 60
[0399]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
[0400]	65 70 75 80
[0401]	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
[0402]	85 90 95
[0403]	Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0404]	100 105 110
[0405]	Arg
[0406]	<210> 22
[0407]	<211> 219
[0408]	<212> PRT
[0409]	<213> 人工序列
[0410]	<220>
[0411]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0412]	<400> 22
[0413]	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
[0414]	1 5 10 15
[0415]	Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
[0416]	20 25 30
[0417]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
[0418]	35 40 45
[0419]	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

[0420]	50	55	60
[0421]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln		
[0422]	65	70	75
[0423]	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser		
[0424]	85	90	95
[0425]	Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[0426]	100	105	110
[0427]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
[0428]	115	120	125
[0429]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
[0430]	130	135	140
[0431]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
[0432]	145	150	155
[0433]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
[0434]	165	170	175
[0435]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
[0436]	180	185	190
[0437]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
[0438]	195	200	205
[0439]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[0440]	210	215	
[0441]	<210> 23		
[0442]	<211> 111		
[0443]	<212> PRT		
[0444]	<213> 人工序列		
[0445]	<220>		
[0446]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[0447]	<400> 23		
[0448]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[0449]	1	5	10
[0450]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr		
[0451]	20	25	30
[0452]	Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[0453]	35	40	45
[0454]	Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys		
[0455]	50	55	60
[0456]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu		
[0457]	65	70	75
[0458]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala		
[0459]	85	90	95
[0460]	Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0461]	100	105	110

[0462]	<210>	24
[0463]	<211>	441
[0464]	<212>	PRT
[0465]	<213>	人工序列
[0466]	<220>	
[0467]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[0468]	<400>	24
[0469]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[0470]	1	15
[0471]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr	
[0472]	20	30
[0473]	Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[0474]	35	45
[0475]	Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys	
[0476]	50	60
[0477]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu	
[0478]	65	80
[0479]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala	
[0480]	85	95
[0481]	Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala	
[0482]	100	110
[0483]	Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser	
[0484]	115	125
[0485]	Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe	
[0486]	130	140
[0487]	Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly	
[0488]	145	160
[0489]	Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu	
[0490]	165	175
[0491]	Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr	
[0492]	180	190
[0493]	Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg	
[0494]	195	205
[0495]	Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro	
[0496]	210	220
[0497]	Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys	
[0498]	225	240
[0499]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val	
[0500]	245	255
[0501]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr	
[0502]	260	270
[0503]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu	

[0504]	275	280	285
[0505]	Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
[0506]	290	295	300
[0507]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
[0508]	305	310	315 320
[0509]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
[0510]	325	330	335
[0511]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met		
[0512]	340	345	350
[0513]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
[0514]	355	360	365
[0515]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
[0516]	370	375	380
[0517]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
[0518]	385	390	395 400
[0519]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
[0520]	405	410	415
[0521]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
[0522]	420	425	430
[0523]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0524]	435	440	
[0525]	<210> 25		
[0526]	<211> 13		
[0527]	<212> PRT		
[0528]	<213> 家兔		
[0529]	<400> 25		
[0530]	Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala		
[0531]	1	5	10
[0532]	<210> 26		
[0533]	<211> 7		
[0534]	<212> PRT		
[0535]	<213> 家兔		
[0536]	<400> 26		
[0537]	Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser		
[0538]	1	5	
[0539]	<210> 27		
[0540]	<211> 13		
[0541]	<212> PRT		
[0542]	<213> 家兔		
[0543]	<400> 27		
[0544]	Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val		
[0545]	1	5	10

[0546]	<210>	28
[0547]	<211>	5
[0548]	<212>	PRT
[0549]	<213>	家兔
[0550]	<400>	28
[0551]	Ser Tyr Tyr Met Gln	
[0552]	1	5
[0553]	<210>	29
[0554]	<211>	16
[0555]	<212>	PRT
[0556]	<213>	家兔
[0557]	<400>	29
[0558]	Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly	
[0559]	1	5 10 15
[0560]	<210>	30
[0561]	<211>	3
[0562]	<212>	PRT
[0563]	<213>	家兔
[0564]	<400>	30
[0565]	Gly Asp Ile	
[0566]	1	
[0567]	<210>	31
[0568]	<211>	113
[0569]	<212>	PRT
[0570]	<213>	人工序列
[0571]	<220>	
[0572]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[0573]	<400>	31
[0574]	Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser	
[0575]	1	5 10 15
[0576]	Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr	
[0577]		20 25 30
[0578]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu	
[0579]		35 40 45
[0580]	Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser	
[0581]		50 55 60
[0582]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln	
[0583]		65 70 75 80
[0584]	Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr	
[0585]		85 90 95
[0586]	AsnGly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys	
[0587]		100 105 110

[0588] Arg
 [0589] <210> 32
 [0590] <211> 219
 [0591] <212> PRT
 [0592] <213> 人工序列
 [0593] <220>
 [0594] <223> 人工序列的描述:合成多肽
 [0595] <400> 32
 [0596] Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
 [0597] 1 5 10 15
 [0598] Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
 [0599] 20 25 30
 [0600] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
 [0601] 35 40 45
 [0602] Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 [0603] 50 55 60
 [0604] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
 [0605] 65 70 75 80
 [0606] Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
 [0607] 85 90 95
 [0608] Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 [0609] 100 105 110
 [0610] Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 [0611] 115 120 125
 [0612] Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 [0613] 130 135 140
 [0614] Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 [0615] 145 150 155 160
 [0616] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 [0617] 165 170 175
 [0618] Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 [0619] 180 185 190
 [0620] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 [0621] 195 200 205
 [0622] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 [0623] 210 215
 [0624] <210> 33
 [0625] <211> 109
 [0626] <212> PRT
 [0627] <213> 人工序列
 [0628] <220>
 [0629] <223> 人工序列的描述:合成多肽

[0630]	<400> 33
[0631]	Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[0632]	1 5 10 15
[0633]	Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
[0634]	20 25 30
[0635]	Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[0636]	35 40 45
[0637]	Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[0638]	50 55 60
[0639]	Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
[0640]	65 70 75 80
[0641]	Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
[0642]	85 90 95
[0643]	Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0644]	100 105
[0645]	<210> 34
[0646]	<211> 439
[0647]	<212> PRT
[0648]	<213> 人工序列
[0649]	<220>
[0650]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0651]	<400> 34
[0652]	Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[0653]	1 5 10 15
[0654]	Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
[0655]	20 25 30
[0656]	Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[0657]	35 40 45
[0658]	Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[0659]	50 55 60
[0660]	Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
[0661]	65 70 75 80
[0662]	Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
[0663]	85 90 95
[0664]	Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
[0665]	100 105 110
[0666]	Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
[0667]	115 120 125
[0668]	Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
[0669]	130 135 140
[0670]	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
[0671]	145 150 155 160

[0672]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
[0673]	165 170 175
[0674]	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
[0675]	180 185 190
[0676]	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
[0677]	195 200 205
[0678]	Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[0679]	210 215 220
[0680]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[0681]	225 230 235 240
[0682]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[0683]	245 250 255
[0684]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[0685]	260 265 270
[0686]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[0687]	275 280 285
[0688]	Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[0689]	290 295 300
[0690]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[0691]	305 310 315 320
[0692]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[0693]	325 330 335
[0694]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[0695]	340 345 350
[0696]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[0697]	355 360 365
[0698]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[0699]	370 375 380
[0700]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[0701]	385 390 395 400
[0702]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[0703]	405 410 415
[0704]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[0705]	420 425 430
[0706]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0707]	435
[0708]	<210> 35
[0709]	<211> 13
[0710]	<212> PRT
[0711]	<213> 家兔
[0712]	<400> 35
[0713]	Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala

[0714]	1	5	10
[0715]	<210> 36		
[0716]	<211> 7		
[0717]	<212> PRT		
[0718]	<213> 家兔		
[0719]	<400> 36		
[0720]	Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser		
[0721]	1	5	
[0722]	<210> 37		
[0723]	<211> 13		
[0724]	<212> PRT		
[0725]	<213> 家兔		
[0726]	<400> 37		
[0727]	Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val		
[0728]	1	5	10
[0729]	<210> 38		
[0730]	<211> 5		
[0731]	<212> PRT		
[0732]	<213> 家兔		
[0733]	<400> 38		
[0734]	Gly Tyr Tyr Met Asn		
[0735]	1	5	
[0736]	<210> 39		
[0737]	<211> 16		
[0738]	<212> PRT		
[0739]	<213> 家兔		
[0740]	<400> 39		
[0741]	Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly		
[0742]	1	5	10 15
[0743]	<210> 40		
[0744]	<211> 3		
[0745]	<212> PRT		
[0746]	<213> 家兔		
[0747]	<400> 40		
[0748]	Gly Asp Ile		
[0749]	1		
[0750]	<210> 41		
[0751]	<211> 113		
[0752]	<212> PRT		
[0753]	<213> 人工序列		
[0754]	<220>		
[0755]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		

[0756]	<400> 41
[0757]	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
[0758]	1 5 10 15
[0759]	Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
[0760]	20 25 30
[0761]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
[0762]	35 40 45
[0763]	Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
[0764]	50 55 60
[0765]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
[0766]	65 70 75 80
[0767]	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
[0768]	85 90 95
[0769]	Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0770]	100 105 110
[0771]	Arg
[0772]	<210> 42
[0773]	<211> 219
[0774]	<212> PRT
[0775]	<213> 人工序列
[0776]	<220>
[0777]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0778]	<400> 42
[0779]	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
[0780]	1 5 10 15
[0781]	Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
[0782]	20 25 30
[0783]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
[0784]	35 40 45
[0785]	Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
[0786]	50 55 60
[0787]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
[0788]	65 70 75 80
[0789]	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
[0790]	85 90 95
[0791]	Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0792]	100 105 110
[0793]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[0794]	115 120 125
[0795]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[0796]	130 135 140
[0797]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

[0798]	145	150	155	160
[0799]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
[0800]		165	170	175
[0801]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
[0802]		180	185	190
[0803]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
[0804]		195	200	205
[0805]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[0806]	210	215		
[0807]	<210> 43			
[0808]	<211> 111			
[0809]	<212> PRT			
[0810]	<213> 人工序列			
[0811]	<220>			
[0812]	<223> 人工序列的描述:合成多肽			
[0813]	<400> 43			
[0814]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[0815]	1	5	10	15
[0816]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr			
[0817]		20	25	30
[0818]	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[0819]		35	40	45
[0820]	Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys			
[0821]	50	55	60	
[0822]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu			
[0823]	65	70	75	80
[0824]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala			
[0825]		85	90	95
[0826]	Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[0827]		100	105	110
[0828]	<210> 44			
[0829]	<211> 441			
[0830]	<212> PRT			
[0831]	<213> 人工序列			
[0832]	<220>			
[0833]	<223> 人工序列的描述:合成多肽			
[0834]	<400> 44			
[0835]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[0836]	1	5	10	15
[0837]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr			
[0838]		20	25	30
[0839]	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			

[0840]	35	40	45
[0841]	Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys		
[0842]	50	55	60
[0843]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu		
[0844]	65	70	75
[0845]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala		
[0846]	85	90	95
[0847]	Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala		
[0848]	100	105	110
[0849]	Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser		
[0850]	115	120	125
[0851]	Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe		
[0852]	130	135	140
[0853]	Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly		
[0854]	145	150	155
[0855]	Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu		
[0856]	165	170	175
[0857]	Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr		
[0858]	180	185	190
[0859]	Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg		
[0860]	195	200	205
[0861]	Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro		
[0862]	210	215	220
[0863]	Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys		
[0864]	225	230	235
[0865]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val		
[0866]	245	250	255
[0867]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
[0868]	260	265	270
[0869]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		
[0870]	275	280	285
[0871]	Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
[0872]	290	295	300
[0873]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
[0874]	305	310	315
[0875]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
[0876]	325	330	335
[0877]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met		
[0878]	340	345	350
[0879]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
[0880]	355	360	365
[0881]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		

[0882]	370	375	380
[0883]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
[0884]	385	390	395 400
[0885]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
[0886]	405	410	415
[0887]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
[0888]	420	425	430
[0889]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0890]	435	440	
[0891]	<210> 45		
[0892]	<211> 13		
[0893]	<212> PRT		
[0894]	<213> 家兔		
[0895]	<400> 45		
[0896]	Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala		
[0897]	1	5	10
[0898]	<210> 46		
[0899]	<211> 7		
[0900]	<212> PRT		
[0901]	<213> 家兔		
[0902]	<400> 46		
[0903]	Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser		
[0904]	1	5	
[0905]	<210> 47		
[0906]	<211> 13		
[0907]	<212> PRT		
[0908]	<213> 家兔		
[0909]	<400> 47		
[0910]	Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val		
[0911]	1	5	10
[0912]	<210> 48		
[0913]	<211> 5		
[0914]	<212> PRT		
[0915]	<213> 家兔		
[0916]	<400> 48		
[0917]	Gly Tyr Tyr Met Asn		
[0918]	1	5	
[0919]	<210> 49		
[0920]	<211> 15		
[0921]	<212> PRT		
[0922]	<213> 家兔		
[0923]	<400> 49		

[0924]	Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[0925]	1 5 10 15
[0926]	<210> 50
[0927]	<211> 3
[0928]	<212> PRT
[0929]	<213> 家兔
[0930]	<400> 50
[0931]	Gly Asp Ile
[0932]	1
[0933]	<210> 51
[0934]	<211> 113
[0935]	<212> PRT
[0936]	<213> 人工序列
[0937]	<220>
[0938]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0939]	<400> 51
[0940]	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
[0941]	1 5 10 15
[0942]	Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
[0943]	20 25 30
[0944]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
[0945]	35 40 45
[0946]	Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
[0947]	50 55 60
[0948]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
[0949]	65 70 75 80
[0950]	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
[0951]	85 90 95
[0952]	Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0953]	100 105 110
[0954]	Arg
[0955]	<210> 52
[0956]	<211> 219
[0957]	<212> PRT
[0958]	<213> 人工序列
[0959]	<220>
[0960]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0961]	<400> 52
[0962]	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
[0963]	1 5 10 15
[0964]	Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
[0965]	20 25 30

[0966]	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Gln	Leu
[0967]		35						40					45			
[0968]	Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser
[0969]		50					55					60				
[0970]	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln
[0971]	65					70					75					80
[0972]	Pro	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Thr
[0973]				85						90					95	
[0974]	Asn	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
[0975]			100						105					110		
[0976]	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
[0977]		115						120						125		
[0978]	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
[0979]		130					135						140			
[0980]	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
[0981]	145					150					155					160
[0982]	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
[0983]				165						170					175	
[0984]	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
[0985]			180							185					190	
[0986]	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
[0987]		195						200						205		
[0988]	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
[0989]		210						215								
[0990]	<210>	53														
[0991]	<211>	111														
[0992]	<212>	PRT														
[0993]	<213>	人工序列														
[0994]	<220>															
[0995]	<223>	人工序列的描述:合成多肽														
[0996]	<400>	53														
[0997]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[0998]	1			5						10					15	
[0999]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Ile	Asp	Leu	Ser	Gly	Tyr
[1000]			20							25					30	
[1001]	Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1002]		35						40					45			
[1003]	Gly	Val	Ile	Gly	Ile	Asn	Gly	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys
[1004]		50					55						60			
[1005]	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr	Thr	Val	Tyr	Leu
[1006]	65					70					75					80
[1007]	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala

[1008]		85		90		95
[1009]	Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
[1010]		100		105		110
[1011]	<210> 54					
[1012]	<211> 441					
[1013]	<212> PRT					
[1014]	<213> 人工序列					
[1015]	<220>					
[1016]	<223> 人工序列的描述:合成多肽					
[1017]	<400> 54					
[1018]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly					
[1019]	1	5		10		15
[1020]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr					
[1021]		20		25		30
[1022]	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[1023]		35		40		45
[1024]	Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys					
[1025]		50		55		60
[1026]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu					
[1027]	65	70		75		80
[1028]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala					
[1029]		85		90		95
[1030]	Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala					
[1031]		100		105		110
[1032]	Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser					
[1033]		115		120		125
[1034]	Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe					
[1035]		130		135		140
[1036]	Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly					
[1037]	145	150		155		160
[1038]	Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu					
[1039]		165		170		175
[1040]	Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr					
[1041]		180		185		190
[1042]	Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg					
[1043]		195		200		205
[1044]	Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro					
[1045]		210		215		220
[1046]	Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys					
[1047]	225	230		235		240
[1048]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val					
[1049]		245		250		255

[1050]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
[1051]	260 265 270
[1052]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[1053]	275 280 285
[1054]	Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
[1055]	290 295 300
[1056]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[1057]	305 310 315 320
[1058]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
[1059]	325 330 335
[1060]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
[1061]	340 345 350
[1062]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[1063]	355 360 365
[1064]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[1065]	370 375 380
[1066]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[1067]	385 390 395 400
[1068]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[1069]	405 410 415
[1070]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[1071]	420 425 430
[1072]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1073]	435 440
[1074]	<210> 55
[1075]	<211> 13
[1076]	<212> PRT
[1077]	<213> 家兔
[1078]	<400> 55
[1079]	Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
[1080]	1 5 10
[1081]	<210> 56
[1082]	<211> 7
[1083]	<212> PRT
[1084]	<213> 家兔
[1085]	<400> 56
[1086]	Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
[1087]	1 5
[1088]	<210> 57
[1089]	<211> 13
[1090]	<212> PRT
[1091]	<213> 家兔

[1092]	<400> 57
[1093]	Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
[1094]	1 5 10
[1095]	<210> 58
[1096]	<211> 5
[1097]	<212> PRT
[1098]	<213> 家兔
[1099]	<400> 58
[1100]	Gly Tyr Tyr Met Asn
[1101]	1 5
[1102]	<210> 59
[1103]	<211> 15
[1104]	<212> PRT
[1105]	<213> 家兔
[1106]	<400> 59
[1107]	Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[1108]	1 5 10 15
[1109]	<210> 60
[1110]	<211> 3
[1111]	<212> PRT
[1112]	<213> 家兔
[1113]	<400> 60
[1114]	Gly Asp Ile
[1115]	1
[1116]	<210> 61
[1117]	<211> 113
[1118]	<212> PRT
[1119]	<213> 人工序列
[1120]	<220>
[1121]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1122]	<400> 61
[1123]	Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
[1124]	1 5 10 15
[1125]	Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
[1126]	20 25 30
[1127]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
[1128]	35 40 45
[1129]	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
[1130]	50 55 60
[1131]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
[1132]	65 70 75 80
[1133]	Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser

[1134]		85		90		95
[1135]	Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys					
[1136]		100		105		110
[1137]	Arg					
[1138]	<210> 62					
[1139]	<211> 219					
[1140]	<212> PRT					
[1141]	<213> 人工序列					
[1142]	<220>					
[1143]	<223> 人工序列的描述:合成多肽					
[1144]	<400> 62					
[1145]	Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser					
[1146]	1	5		10		15
[1147]	Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn					
[1148]		20		25		30
[1149]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu					
[1150]		35		40		45
[1151]	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys					
[1152]	50		55		60	
[1153]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln					
[1154]	65		70		75	80
[1155]	Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser					
[1156]		85		90		95
[1157]	Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys					
[1158]		100		105		110
[1159]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu					
[1160]		115		120		125
[1161]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe					
[1162]	130		135		140	
[1163]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln					
[1164]	145		150		155	160
[1165]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser					
[1166]		165		170		175
[1167]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu					
[1168]		180		185		190
[1169]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser					
[1170]		195		200		205
[1171]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys					
[1172]		210		215		
[1173]	<210> 63					
[1174]	<211> 110					
[1175]	<212> PRT					

[1176]	<213>	人工序列
[1177]	<220>	
[1178]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[1179]	<400>	63
[1180]	Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr	
[1181]	1	5 10 15
[1182]	Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His	
[1183]		20 25 30
[1184]	Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile	
[1185]		35 40 45
[1186]	Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys	
[1187]		50 55 60
[1188]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys	
[1189]	65	70 75 80
[1190]	Met Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg	
[1191]		85 90 95
[1192]	Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1193]		100 105 110
[1194]	<210>	64
[1195]	<211>	440
[1196]	<212>	PRT
[1197]	<213>	人工序列
[1198]	<220>	
[1199]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[1200]	<400>	64
[1201]	Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr	
[1202]	1	5 10 15
[1203]	Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His	
[1204]		20 25 30
[1205]	Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile	
[1206]		35 40 45
[1207]	Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys	
[1208]		50 55 60
[1209]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys	
[1210]	65	70 75 80
[1211]	Met Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg	
[1212]		85 90 95
[1213]	Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser	
[1214]		100 105 110
[1215]	Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr	
[1216]		115 120 125
[1217]	Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro	

[1218]	130	135	140
[1219]	Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val		
[1220]	145	150	155
[1221]	His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser		
[1222]		165	170
[1223]	Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile		
[1224]		180	185
[1225]	Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val		
[1226]		195	200
[1227]	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
[1228]	210	215	220
[1229]	Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
[1230]	225	230	235
[1231]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
[1232]		245	250
[1233]	Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
[1234]		260	265
[1235]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
[1236]		275	280
[1237]	Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
[1238]	290	295	300
[1239]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
[1240]	305	310	315
[1241]	Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
[1242]		325	330
[1243]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr		
[1244]		340	345
[1245]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
[1246]		355	360
[1247]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
[1248]		370	375
[1249]	Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		
[1250]	385	390	395
[1251]	Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe		
[1252]		405	410
[1253]	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
[1254]		420	425
[1255]	Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[1256]		435	440
[1257]	<210> 65		
[1258]	<211> 13		
[1259]	<212> PRT		

[1260]	<213> 家兔
[1261]	<400> 65
[1262]	Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
[1263]	1 5 10
[1264]	<210> 66
[1265]	<211> 7
[1266]	<212> PRT
[1267]	<213> 家兔
[1268]	<400> 66
[1269]	Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
[1270]	1 5
[1271]	<210> 67
[1272]	<211> 13
[1273]	<212> PRT
[1274]	<213> 家兔
[1275]	<400> 67
[1276]	Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Thr Gly Asp Cys Phe Val
[1277]	1 5 10
[1278]	<210> 68
[1279]	<211> 5
[1280]	<212> PRT
[1281]	<213> 家兔
[1282]	<400> 68
[1283]	Asn His Tyr Met Gln
[1284]	1 5
[1285]	<210> 69
[1286]	<211> 16
[1287]	<212> PRT
[1288]	<213> 家兔
[1289]	<400> 69
[1290]	Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[1291]	1 5 10 15
[1292]	<210> 70
[1293]	<211> 3
[1294]	<212> PRT
[1295]	<213> 家兔
[1296]	<400> 70
[1297]	Gly Asp Ile
[1298]	1
[1299]	<210> 71
[1300]	<211> 113
[1301]	<212> PRT

[1302]	<213> 人工序列															
[1303]	<220>															
[1304]	<223> 人工序列的描述:合成多肽															
[1305]	<400> 71															
[1306]	Gln	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp
[1307]	1				5					10					15	
[1308]	Arg	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	Asn	Tyr	Asn
[1309]					20					25					30	
[1310]	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Gln	Leu
[1311]					35					40					45	
[1312]	Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser
[1313]					50					55					60	
[1314]	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln
[1315]	65						70					75				80
[1316]	Pro	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser
[1317]						85					90					95
[1318]	Thr	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
[1319]						100					105					110
[1320]	Arg															
[1321]	<210> 72															
[1322]	<211> 219															
[1323]	<212> PRT															
[1324]	<213> 人工序列															
[1325]	<220>															
[1326]	<223> 人工序列的描述:合成多肽															
[1327]	<400> 72															
[1328]	Gln	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp
[1329]	1				5					10					15	
[1330]	Arg	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	Asn	Tyr	Asn
[1331]					20					25					30	
[1332]	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Gln	Leu
[1333]					35					40					45	
[1334]	Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser
[1335]					50					55					60	
[1336]	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln
[1337]	65						70					75				80
[1338]	Pro	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser
[1339]						85					90					95
[1340]	Thr	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
[1341]						100					105					110
[1342]	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
[1343]						115					120					125

[1344]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[1345]	130 135 140
[1346]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[1347]	145 150 155 160
[1348]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[1349]	165 170 175
[1350]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[1351]	180 185 190
[1352]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[1353]	195 200 205
[1354]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1355]	210 215
[1356]	<210> 73
[1357]	<211> 111
[1358]	<212> PRT
[1359]	<213> 人工序列
[1360]	<220>
[1361]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1362]	<400> 73
[1363]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1364]	1 5 10 15
[1365]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
[1366]	20 25 30
[1367]	Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1368]	35 40 45
[1369]	Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
[1370]	50 55 60
[1371]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
[1372]	65 70 75 80
[1373]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
[1374]	85 90 95
[1375]	Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1376]	100 105 110
[1377]	<210> 74
[1378]	<211> 441
[1379]	<212> PRT
[1380]	<213> 人工序列
[1381]	<220>
[1382]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1383]	<400> 74
[1384]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1385]	1 5 10 15

[1386]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Ile	Asp	Leu	Ser	Asn	His
[1387]				20					25						30	
[1388]	Tyr	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1389]			35					40						45		
[1390]	Gly	Val	Val	Gly	Ile	Asn	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys
[1391]		50					55					60				
[1392]	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr	Thr	Val	Tyr	Leu
[1393]	65					70					75				80	
[1394]	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala
[1395]				85						90					95	
[1396]	Arg	Gly	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala
[1397]				100					105						110	
[1398]	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser
[1399]			115					120						125		
[1400]	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe
[1401]		130					135					140				
[1402]	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly
[1403]	145					150					155				160	
[1404]	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu
[1405]				165						170					175	
[1406]	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr
[1407]				180					185					190		
[1408]	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg
[1409]			195					200					205			
[1410]	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
[1411]		210					215					220				
[1412]	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
[1413]	225					230					235				240	
[1414]	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
[1415]				245						250					255	
[1416]	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
[1417]				260					265						270	
[1418]	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
[1419]			275					280					285			
[1420]	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
[1421]		290					295					300				
[1422]	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
[1423]	305					310					315				320	
[1424]	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
[1425]				325						330					335	
[1426]	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met
[1427]				340					345					350		

[1428]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[1429]	355 360 365
[1430]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[1431]	370 375 380
[1432]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[1433]	385 390 395 400
[1434]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[1435]	405 410 415
[1436]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[1437]	420 425 430
[1438]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1439]	435 440
[1440]	<210> 75
[1441]	<211> 13
[1442]	<212> PRT
[1443]	<213> 家兔
[1444]	<400> 75
[1445]	Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
[1446]	1 5 10
[1447]	<210> 76
[1448]	<211> 7
[1449]	<212> PRT
[1450]	<213> 家兔
[1451]	<400> 76
[1452]	Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
[1453]	1 5
[1454]	<210> 77
[1455]	<211> 13
[1456]	<212> PRT
[1457]	<213> 家兔
[1458]	<400> 77
[1459]	Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Thr Gly Asp Cys Phe Val
[1460]	1 5 10
[1461]	<210> 78
[1462]	<211> 5
[1463]	<212> PRT
[1464]	<213> 家兔
[1465]	<400> 78
[1466]	Asn His Tyr Met Gln
[1467]	1 5
[1468]	<210> 79
[1469]	<211> 16

[1470]	<212>	PRT
[1471]	<213>	家兔
[1472]	<400>	79
[1473]	Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly	
[1474]	1	5 10 15
[1475]	<210>	80
[1476]	<211>	3
[1477]	<212>	PRT
[1478]	<213>	家兔
[1479]	<400>	80
[1480]	Gly Asp Ile	
[1481]	1	
[1482]	<210>	81
[1483]	<211>	113
[1484]	<212>	PRT
[1485]	<213>	人工序列
[1486]	<220>	
[1487]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[1488]	<400>	81
[1489]	Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser	
[1490]	1	5 10 15
[1491]	Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn	
[1492]	20	25 30
[1493]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu	
[1494]	35	40 45
[1495]	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg	
[1496]	50	55 60
[1497]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln	
[1498]	65	70 75 80
[1499]	Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser	
[1500]	85	90 95
[1501]	Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys	
[1502]	100	105 110
[1503]	Arg	
[1504]	<210>	82
[1505]	<211>	219
[1506]	<212>	PRT
[1507]	<213>	人工序列
[1508]	<220>	
[1509]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[1510]	<400>	82
[1511]	Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser	

[1512]	1	5	10	15
[1513]	Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn			
[1514]	20	25	30	
[1515]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu			
[1516]	35	40	45	
[1517]	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg			
[1518]	50	55	60	
[1519]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln			
[1520]	65	70	75	80
[1521]	Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser			
[1522]	85	90	95	
[1523]	Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys			
[1524]	100	105	110	
[1525]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu			
[1526]	115	120	125	
[1527]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe			
[1528]	130	135	140	
[1529]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln			
[1530]	145	150	155	160
[1531]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
[1532]	165	170	175	
[1533]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
[1534]	180	185	190	
[1535]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
[1536]	195	200	205	
[1537]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[1538]	210	215		
[1539]	<210> 83			
[1540]	<211> 109			
[1541]	<212> PRT			
[1542]	<213> 人工序列			
[1543]	<220>			
[1544]	<223> 人工序列的描述:合成多肽			
[1545]	<400> 83			
[1546]	Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro			
[1547]	1	5	10	15
[1548]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr Tyr			
[1549]	20	25	30	
[1550]	Met Gln Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly			
[1551]	35	40	45	
[1552]	Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly			
[1553]	50	55	60	

[1554]	Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Met
[1555]	65 70 75 80
[1556]	Ala Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Gly
[1557]	85 90 95
[1558]	Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1559]	100 105
[1560]	<210> 84
[1561]	<211> 439
[1562]	<212> PRT
[1563]	<213> 人工序列
[1564]	<220>
[1565]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1566]	<400> 84
[1567]	Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[1568]	1 5 10 15
[1569]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr Tyr
[1570]	20 25 30
[1571]	Met Gln Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1572]	35 40 45
[1573]	Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
[1574]	50 55 60
[1575]	Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Met
[1576]	65 70 75 80
[1577]	Ala Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Gly
[1578]	85 90 95
[1579]	Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
[1580]	100 105 110
[1581]	Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
[1582]	115 120 125
[1583]	Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
[1584]	130 135 140
[1585]	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
[1586]	145 150 155 160
[1587]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
[1588]	165 170 175
[1589]	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
[1590]	180 185 190
[1591]	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
[1592]	195 200 205
[1593]	Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[1594]	210 215 220
[1595]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

[1596]	225	230	235	240
[1597]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
[1598]	245	250	255	
[1599]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
[1600]	260	265	270	
[1601]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
[1602]	275	280	285	
[1603]	Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
[1604]	290	295	300	
[1605]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
[1606]	305	310	315	320
[1607]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
[1608]	325	330	335	
[1609]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys			
[1610]	340	345	350	
[1611]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
[1612]	355	360	365	
[1613]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
[1614]	370	375	380	
[1615]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
[1616]	385	390	395	400
[1617]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser			
[1618]	405	410	415	
[1619]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
[1620]	420	425	430	
[1621]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[1622]	435			
[1623]	<210> 85			
[1624]	<211> 13			
[1625]	<212> PRT			
[1626]	<213> 家兔			
[1627]	<400> 85			
[1628]	Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala			
[1629]	1	5	10	
[1630]	<210> 86			
[1631]	<211> 7			
[1632]	<212> PRT			
[1633]	<213> 家兔			
[1634]	<400> 86			
[1635]	Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser			
[1636]	1	5		
[1637]	<210> 87			

[1638]	<211>	13
[1639]	<212>	PRT
[1640]	<213>	家兔
[1641]	<400>	87
[1642]	Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val	
[1643]	1	5 10
[1644]	<210>	88
[1645]	<211>	5
[1646]	<212>	PRT
[1647]	<213>	家兔
[1648]	<400>	88
[1649]	Ser Tyr Tyr Met Gln	
[1650]	1	5
[1651]	<210>	89
[1652]	<211>	16
[1653]	<212>	PRT
[1654]	<213>	家兔
[1655]	<400>	89
[1656]	Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly	
[1657]	1	5 10 15
[1658]	<210>	90
[1659]	<211>	3
[1660]	<212>	PRT
[1661]	<213>	家兔
[1662]	<400>	90
[1663]	Gly Asp Ile	
[1664]	1	
[1665]	<210>	91
[1666]	<211>	113
[1667]	<212>	PRT
[1668]	<213>	人工序列
[1669]	<220>	
[1670]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[1671]	<400>	91
[1672]	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp	
[1673]	1	5 10 15
[1674]	Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn	
[1675]		20 25 30
[1676]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu	
[1677]		35 40 45
[1678]	IleTyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser	
[1679]		50 55 60

[1680]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
[1681]	65 70 75 80
[1682]	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
[1683]	85 90 95
[1684]	Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1685]	100 105 110
[1686]	Arg
[1687]	<210> 92
[1688]	<211> 219
[1689]	<212> PRT
[1690]	<213> 人工序列
[1691]	<220>
[1692]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1693]	<400> 92
[1694]	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
[1695]	1 5 10 15
[1696]	Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
[1697]	20 25 30
[1698]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
[1699]	35 40 45
[1700]	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
[1701]	50 55 60
[1702]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
[1703]	65 70 75 80
[1704]	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
[1705]	85 90 95
[1706]	Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1707]	100 105 110
[1708]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[1709]	115 120 125
[1710]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[1711]	130 135 140
[1712]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[1713]	145 150 155 160
[1714]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[1715]	165 170 175
[1716]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[1717]	180 185 190
[1718]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[1719]	195 200 205
[1720]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1721]	210 215

[1722]	<210> 93
[1723]	<211> 111
[1724]	<212> PRT
[1725]	<213> 人工序列
[1726]	<220>
[1727]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1728]	<400> 93
[1729]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1730]	1 5 10 15
[1731]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
[1732]	20 25 30
[1733]	Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1734]	35 40 45
[1735]	Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
[1736]	50 55 60
[1737]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
[1738]	65 70 75 80
[1739]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
[1740]	85 90 95
[1741]	Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1742]	100 105 110
[1743]	<210> 94
[1744]	<211> 441
[1745]	<212> PRT
[1746]	<213> 人工序列
[1747]	<220>
[1748]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1749]	<400> 94
[1750]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1751]	1 5 10 15
[1752]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
[1753]	20 25 30
[1754]	Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1755]	35 40 45
[1756]	Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
[1757]	50 55 60
[1758]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
[1759]	65 70 75 80
[1760]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
[1761]	85 90 95
[1762]	Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
[1763]	100 105 110

[1764]	Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser		
[1765]	115	120	125
[1766]	Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe		
[1767]	130	135	140
[1768]	Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly		
[1769]	145	150	155
[1770]	Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu		
[1771]	165	170	175
[1772]	Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr		
[1773]	180	185	190
[1774]	Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg		
[1775]	195	200	205
[1776]	Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro		
[1777]	210	215	220
[1778]	Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys		
[1779]	225	230	235
[1780]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val		
[1781]	245	250	255
[1782]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
[1783]	260	265	270
[1784]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		
[1785]	275	280	285
[1786]	Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
[1787]	290	295	300
[1788]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
[1789]	305	310	315
[1790]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
[1791]	325	330	335
[1792]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met		
[1793]	340	345	350
[1794]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
[1795]	355	360	365
[1796]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
[1797]	370	375	380
[1798]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
[1799]	385	390	395
[1800]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
[1801]	405	410	415
[1802]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
[1803]	420	425	430
[1804]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[1805]	435	440	

[1806]	<210>	95
[1807]	<211>	13
[1808]	<212>	PRT
[1809]	<213>	家兔
[1810]	<400>	95
[1811]	Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala	
[1812]	1	5 10
[1813]	<210>	96
[1814]	<211>	7
[1815]	<212>	PRT
[1816]	<213>	家兔
[1817]	<400>	96
[1818]	Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser	
[1819]	1	5
[1820]	<210>	97
[1821]	<211>	13
[1822]	<212>	PRT
[1823]	<213>	家兔
[1824]	<400>	97
[1825]	Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val	
[1826]	1	5 10
[1827]	<210>	98
[1828]	<211>	5
[1829]	<212>	PRT
[1830]	<213>	家兔
[1831]	<400>	98
[1832]	Ser Tyr Tyr Met Gln	
[1833]	1	5
[1834]	<210>	99
[1835]	<211>	16
[1836]	<212>	PRT
[1837]	<213>	家兔
[1838]	<400>	99
[1839]	Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly	
[1840]	1	5 10 15
[1841]	<210>	100
[1842]	<211>	3
[1843]	<212>	PRT
[1844]	<213>	家兔
[1845]	<400>	100
[1846]	GlyAsp Ile	
[1847]	1	

[1848]	<210>	101
[1849]	<211>	113
[1850]	<212>	PRT
[1851]	<213>	人工序列
[1852]	<220>	
[1853]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[1854]	<400>	101
[1855]	Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Pro Ala Val Gly Ser	
[1856]	1	5 10 15
[1857]	Thr Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn	
[1858]	20	25 30
[1859]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu	
[1860]	35	40 45
[1861]	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys	
[1862]	50	55 60
[1863]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln	
[1864]	65	70 75 80
[1865]	Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser	
[1866]	85	90 95
[1867]	Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys	
[1868]	100	105 110
[1869]	Arg	
[1870]	<210>	102
[1871]	<211>	219
[1872]	<212>	PRT
[1873]	<213>	人工序列
[1874]	<220>	
[1875]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[1876]	<400>	102
[1877]	Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Pro Ala Val Gly Ser	
[1878]	1	5 10 15
[1879]	Thr Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn	
[1880]	20	25 30
[1881]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu	
[1882]	35	40 45
[1883]	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys	
[1884]	50	55 60
[1885]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln	
[1886]	65	70 75 80
[1887]	Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser	
[1888]	85	90 95
[1889]	Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys	

[1890]	100	105	110
[1891]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
[1892]	115	120	125
[1893]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
[1894]	130	135	140
[1895]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
[1896]	145	150	155
[1897]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
[1898]	165	170	175
[1899]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
[1900]	180	185	190
[1901]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
[1902]	195	200	205
[1903]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[1904]	210	215	
[1905]	<210> 103		
[1906]	<211> 109		
[1907]	<212> PRT		
[1908]	<213> 人工序列		
[1909]	<220>		
[1910]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[1911]	<400> 103		
[1912]	Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser		
[1913]	1	5	10
[1914]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr		
[1915]	20	25	30
[1916]	Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly		
[1917]	35	40	45
[1918]	Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly		
[1919]	50	55	60
[1920]	Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met		
[1921]	65	70	75
[1922]	Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly		
[1923]	85	90	95
[1924]	Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1925]	100	105	
[1926]	<210> 104		
[1927]	<211> 439		
[1928]	<212> PRT		
[1929]	<213> 人工序列		
[1930]	<220>		
[1931]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		

[1932]	<400> 104																
[1933]	Gln	Ser	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Arg	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Gly	Ser	
[1934]	1			5					10					15			
[1935]	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Ile	Asp	Val	Thr	Asn	Tyr	Tyr	
[1936]			20					25					30				
[1937]	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	
[1938]		35					40					45					
[1939]	Val	Ile	Gly	Val	Asn	Gly	Lys	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	Gly	
[1940]	50					55					60						
[1941]	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Lys	Met	
[1942]	65				70				75						80		
[1943]	Thr	Ser	Leu	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Gly	
[1944]				85				90					95				
[1945]	Asp	Ile	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	
[1946]		100					105					110					
[1947]	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	
[1948]		115					120					125					
[1949]	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	
[1950]	130					135					140						
[1951]	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	
[1952]	145				150				155						160		
[1953]	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	
[1954]				165				170						175			
[1955]	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	
[1956]			180					185					190				
[1957]	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	
[1958]		195					200					205					
[1959]	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
[1960]	210						215					220					
[1961]	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
[1962]	225				230				235						240		
[1963]	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
[1964]				245				250						255			
[1965]	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
[1966]			260					265					270				
[1967]	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	
[1968]		275					280					285					
[1969]	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
[1970]	290						295					300					
[1971]	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	
[1972]	305				310						315				320		
[1973]	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	

[1974]		325		330		335	
[1975]	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
[1976]		340		345		350	
[1977]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
[1978]		355		360		365	
[1979]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
[1980]		370		375		380	
[1981]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
[1982]	385			390		395	
[1983]	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
[1984]		405		410		415	
[1985]	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
[1986]		420		425		430	
[1987]	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys
[1988]		435					
[1989]	<210>	105					
[1990]	<211>	13					
[1991]	<212>	PRT					
[1992]	<213>	家兔					
[1993]	<400>	105					
[1994]	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr
[1995]	1		5			10	
[1996]	<210>	106					
[1997]	<211>	7					
[1998]	<212>	PRT					
[1999]	<213>	家兔					
[2000]	<400>	106					
[2001]	Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser
[2002]	1		5				
[2003]	<210>	107					
[2004]	<211>	13					
[2005]	<212>	PRT					
[2006]	<213>	家兔					
[2007]	<400>	107					
[2008]	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser
[2009]	1		5			10	
[2010]	<210>	108					
[2011]	<211>	5					
[2012]	<212>	PRT					
[2013]	<213>	家兔					
[2014]	<400>	108					
[2015]	Asn	Tyr	Tyr	Met	Gln		

[illegible]

[2058]	<223> 人工序列的描述:合成多肽															
[2059]	<400> 112															
[2060]	Gln	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp
[2061]	1				5					10					15	
[2062]	Arg	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	Tyr	Asn	Asn
[2063]					20					25					30	
[2064]	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Gln	Leu
[2065]					35					40					45	
[2066]	Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser
[2067]					50					55					60	
[2068]	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln
[2069]	65									70					75	80
[2070]	Pro	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser
[2071]										85					90	95
[2072]	Asn	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
[2073]										100					105	110
[2074]	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
[2075]										115					120	125
[2076]	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
[2077]										130					135	140
[2078]	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
[2079]	145									150					155	160
[2080]	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
[2081]										165					170	175
[2082]	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
[2083]										180					185	190
[2084]	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
[2085]										195					200	205
[2086]	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
[2087]										210					215	
[2088]	<210> 113															
[2089]	<211> 111															
[2090]	<212> PRT															
[2091]	<213> 人工序列															
[2092]	<220>															
[2093]	<223> 人工序列的描述:合成多肽															
[2094]	<400> 113															
[2095]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[2096]	1					5					10				15	
[2097]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Ile	Asp	Val	Thr	Asn	Tyr
[2098]										20					25	30
[2099]	Tyr	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val

[2100]	35	40	45
[2101]	Gly Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys		
[2102]	50	55	60
[2103]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu		
[2104]	65	70	75
[2105]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala		
[2106]	85	90	95
[2107]	Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[2108]	100	105	110
[2109]	<210> 114		
[2110]	<211> 441		
[2111]	<212> PRT		
[2112]	<213> 人工序列		
[2113]	<220>		
[2114]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[2115]	<400> 114		
[2116]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[2117]	1	5	10
[2118]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr		
[2119]	20	25	30
[2120]	Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[2121]	35	40	45
[2122]	Gly Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys		
[2123]	50	55	60
[2124]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu		
[2125]	65	70	75
[2126]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala		
[2127]	85	90	95
[2128]	Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala		
[2129]	100	105	110
[2130]	Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser		
[2131]	115	120	125
[2132]	Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe		
[2133]	130	135	140
[2134]	Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly		
[2135]	145	150	155
[2136]	Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu		
[2137]	165	170	175
[2138]	Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr		
[2139]	180	185	190
[2140]	Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg		
[2141]	195	200	205

[2142]	Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro	
[2143]	210	215 220
[2144]	Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys	
[2145]	225	230 235 240
[2146]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val	
[2147]	245	250 255
[2148]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr	
[2149]	260	265 270
[2150]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu	
[2151]	275	280 285
[2152]	Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His	
[2153]	290	295 300
[2154]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys	
[2155]	305	310 315 320
[2156]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln	
[2157]	325	330 335
[2158]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met	
[2159]	340	345 350
[2160]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro	
[2161]	355	360 365
[2162]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn	
[2163]	370	375 380
[2164]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu	
[2165]	385	390 395 400
[2166]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val	
[2167]	405	410 415
[2168]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln	
[2169]	420	425 430
[2170]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
[2171]	435	440
[2172]	<210> 115	
[2173]	<211> 13	
[2174]	<212> PRT	
[2175]	<213> 家兔	
[2176]	<400> 115	
[2177]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala	
[2178]	1	5 10
[2179]	<210> 116	
[2180]	<211> 7	
[2181]	<212> PRT	
[2182]	<213> 家兔	
[2183]	<400> 116	

[2184]	Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
[2185]	1 5
[2186]	<210> 117
[2187]	<211> 13
[2188]	<212> PRT
[2189]	<213> 家兔
[2190]	<400> 117
[2191]	Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val
[2192]	1 5 10
[2193]	<210> 118
[2194]	<211> 5
[2195]	<212> PRT
[2196]	<213> 家兔
[2197]	<400> 118
[2198]	Asn Tyr Tyr Met Gln
[2199]	1 5
[2200]	<210> 119
[2201]	<211> 16
[2202]	<212> PRT
[2203]	<213> 家兔
[2204]	<400> 119
[2205]	Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[2206]	1 5 10 15
[2207]	<210> 120
[2208]	<211> 3
[2209]	<212> PRT
[2210]	<213> 家兔
[2211]	<400> 120
[2212]	Gly Asp Ile
[2213]	1
[2214]	<210> 121
[2215]	<211> 113
[2216]	<212> PRT
[2217]	<213> 人工序列
[2218]	<220>
[2219]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[2220]	<400> 121
[2221]	Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
[2222]	1 5 10 15
[2223]	Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn
[2224]	20 25 30
[2225]	Asn Ala Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg

[2226]	35	40	45
[2227]	Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Lys	Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe	
[2228]	50	55	60
[2229]	Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val		
[2230]	65	70	75 80
[2231]	Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp		
[2232]	85	90	95
[2233]	Ser Val Asp Gly Val Ala Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys		
[2234]	100	105	110
[2235]	Arg		
[2236]	<210> 122		
[2237]	<211> 219		
[2238]	<212> PRT		
[2239]	<213> 人工序列		
[2240]	<220>		
[2241]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[2242]	<400> 122		
[2243]	Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly		
[2244]	1	5	10 15
[2245]	Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn		
[2246]	20	25	30
[2247]	Asn Ala Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg		
[2248]	35	40	45
[2249]	Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe		
[2250]	50	55	60
[2251]	Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val		
[2252]	65	70	75 80
[2253]	Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp		
[2254]	85	90	95
[2255]	Ser Val Asp Gly Val Ala Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys		
[2256]	100	105	110
[2257]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
[2258]	115	120	125
[2259]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
[2260]	130	135	140
[2261]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
[2262]	145	150	155 160
[2263]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
[2264]	165	170	175
[2265]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
[2266]	180	185	190
[2267]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		

[2268]	195	200	205
[2269]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[2270]	210	215	
[2271]	<210> 123		
[2272]	<211> 111		
[2273]	<212> PRT		
[2274]	<213> 人工序列		
[2275]	<220>		
[2276]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[2277]	<400> 123		
[2278]	Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser		
[2279]	1 5 10 15		
[2280]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala		
[2281]	20 25 30		
[2282]	Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly		
[2283]	35 40 45		
[2284]	Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn		
[2285]	50 55 60		
[2286]	Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln		
[2287]	65 70 75 80		
[2288]	Leu Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg		
[2289]	85 90 95		
[2290]	Asp Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[2291]	100 105 110		
[2292]	<210> 124		
[2293]	<211> 441		
[2294]	<212> PRT		
[2295]	<213> 人工序列		
[2296]	<220>		
[2297]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[2298]	<400> 124		
[2299]	Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser		
[2300]	1 5 10 15		
[2301]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala		
[2302]	20 25 30		
[2303]	Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly		
[2304]	35 40 45		
[2305]	Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn		
[2306]	50 55 60		
[2307]	Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln		
[2308]	65 70 75 80		
[2309]	Leu Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg		

[2310]	85							90							95			
[2311]	Asp	Leu	Asp	Leu	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala		
[2312]	100							105							110			
[2313]	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser		
[2314]	115							120							125			
[2315]	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe		
[2316]	130							135							140			
[2317]	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly		
[2318]	145	150							155							160		
[2319]	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu		
[2320]	165							170							175			
[2321]	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr		
[2322]	180							185							190			
[2323]	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg		
[2324]	195							200							205			
[2325]	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro		
[2326]	210							215							220			
[2327]	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys		
[2328]	225	230							235							240		
[2329]	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val		
[2330]	245							250							255			
[2331]	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr		
[2332]	260							265							270			
[2333]	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu		
[2334]	275							280							285			
[2335]	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His		
[2336]	290							295							300			
[2337]	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys		
[2338]	305	310							315							320		
[2339]	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln		
[2340]	325							330							335			
[2341]	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met		
[2342]	340							345							350			
[2343]	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro		
[2344]	355							360							365			
[2345]	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn		
[2346]	370							375							380			
[2347]	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu		
[2348]	385	390							395							400		
[2349]	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val		
[2350]	405							410							415			
[2351]	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Glu		

[2352]	420	425	430
[2353]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[2354]	435	440	
[2355]	<210> 125		
[2356]	<211> 13		
[2357]	<212> PRT		
[2358]	<213> 家兔		
[2359]	<400> 125		
[2360]	Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn Asn Ala Leu Ala		
[2361]	1	5	10
[2362]	<210> 126		
[2363]	<211> 7		
[2364]	<212> PRT		
[2365]	<213> 家兔		
[2366]	<400> 126		
[2367]	Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser		
[2368]	1	5	
[2369]	<210> 127		
[2370]	<211> 12		
[2371]	<212> PRT		
[2372]	<213> 家兔		
[2373]	<400> 127		
[2374]	Gly Gly Tyr Arg Ser Asp Ser Val Asp Gly Val Ala		
[2375]	1	5	10
[2376]	<210> 128		
[2377]	<211> 5		
[2378]	<212> PRT		
[2379]	<213> 家兔		
[2380]	<400> 128		
[2381]	Ser Asn Ala Met Trp		
[2382]	1	5	
[2383]	<210> 129		
[2384]	<211> 17		
[2385]	<212> PRT		
[2386]	<213> 家兔		
[2387]	<400> 129		
[2388]	Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn		
[2389]	1	5	10 15
[2390]	Gly		
[2391]	<210> 130		
[2392]	<211> 4		
[2393]	<212> PRT		

[2394]	<213> 家兔
[2395]	<400> 130
[2396]	Asp Leu Asp Leu
[2397]	1
[2398]	<210> 131
[2399]	<211> 113
[2400]	<212> PRT
[2401]	<213> 人工序列
[2402]	<220>
[2403]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[2404]	<400> 131
[2405]	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
[2406]	1 5 10 15
[2407]	Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
[2408]	20 25 30
[2409]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
[2410]	35 40 45
[2411]	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
[2412]	50 55 60
[2413]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
[2414]	65 70 75 80
[2415]	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
[2416]	85 90 95
[2417]	Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2418]	100 105 110
[2419]	Arg
[2420]	<210> 132
[2421]	<211> 219
[2422]	<212> PRT
[2423]	<213> 人工序列
[2424]	<220>
[2425]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[2426]	<400> 132
[2427]	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
[2428]	1 5 10 15
[2429]	Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
[2430]	20 25 30
[2431]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
[2432]	35 40 45
[2433]	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
[2434]	50 55 60
[2435]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

[2436]	65	70	75	80
[2437]	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser			
[2438]		85	90	95
[2439]	Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[2440]		100	105	110
[2441]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu			
[2442]		115	120	125
[2443]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe			
[2444]		130	135	140
[2445]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln			
[2446]	145	150	155	160
[2447]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
[2448]		165	170	175
[2449]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
[2450]		180	185	190
[2451]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
[2452]		195	200	205
[2453]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[2454]		210	215	
[2455]	<210> 133			
[2456]	<211> 111			
[2457]	<212> PRT			
[2458]	<213> 人工序列			
[2459]	<220>			
[2460]	<223> 人工序列的描述:合成多肽			
[2461]	<400> 133			
[2462]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[2463]	1	5	10	15
[2464]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr			
[2465]		20	25	30
[2466]	Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[2467]		35	40	45
[2468]	Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys			
[2469]		50	55	60
[2470]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu			
[2471]	65	70	75	80
[2472]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr			
[2473]		85	90	95
[2474]	Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[2475]		100	105	110
[2476]	<210> 134			
[2477]	<211> 441			

[2478]	<212> PRT																			
[2479]	<213> 人工序列																			
[2480]	<220>																			
[2481]	<223> 人工序列的描述:合成多肽																			
[2482]	<400> 134																			
[2483]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly				
[2484]	1				5					10					15					
[2485]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Ile	Gly	Leu	Ser	Ser	Tyr				
[2486]				20					25					30						
[2487]	Tyr	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val				
[2488]			35				40						45							
[2489]	Gly	Val	Ile	Gly	Ser	Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Thr	Trp	Ala	Lys				
[2490]		50					55					60								
[2491]	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr	Thr	Val	Tyr	Leu				
[2492]	65					70				75					80					
[2493]	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Thr				
[2494]				85					90					95						
[2495]	Arg	Gly	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala				
[2496]			100					105					110							
[2497]	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser				
[2498]			115					120					125							
[2499]	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe				
[2500]		130					135					140								
[2501]	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly				
[2502]	145					150					155				160					
[2503]	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu				
[2504]				165					170					175						
[2505]	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr				
[2506]			180						185					190						
[2507]	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Ala	Arg				
[2508]			195					200					205							
[2509]	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro				
[2510]		210					215					220								
[2511]	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys				
[2512]	225					230					235				240					
[2513]	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val				
[2514]				245					250					255						
[2515]	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr				
[2516]			260						265					270						
[2517]	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu				
[2518]			275					280						285						
[2519]	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His				

[2520]	290	295	300
[2521]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
[2522]	305	310	315 320
[2523]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
[2524]		325	330 335
[2525]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met		
[2526]		340	345 350
[2527]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
[2528]		355	360 365
[2529]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
[2530]	370	375	380
[2531]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
[2532]	385	390	395 400
[2533]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
[2534]		405	410 415
[2535]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
[2536]		420	425 430
[2537]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[2538]		435	440
[2539]	<210> 135		
[2540]	<211> 13		
[2541]	<212> PRT		
[2542]	<213> 家兔		
[2543]	<400> 135		
[2544]	Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala		
[2545]	1	5	10
[2546]	<210> 136		
[2547]	<211> 7		
[2548]	<212> PRT		
[2549]	<213> 家兔		
[2550]	<400> 136		
[2551]	Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser		
[2552]	1	5	
[2553]	<210> 137		
[2554]	<211> 13		
[2555]	<212> PRT		
[2556]	<213> 家兔		
[2557]	<400> 137		
[2558]	Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val		
[2559]	1	5	10
[2560]	<210> 138		
[2561]	<211> 5		

[2562]	<212> PRT
[2563]	<213> 家兔
[2564]	<400> 138
[2565]	Ser Tyr Tyr Met Gln
[2566]	1 5
[2567]	<210> 139
[2568]	<211> 16
[2569]	<212> PRT
[2570]	<213> 家兔
[2571]	<400> 139
[2572]	Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
[2573]	1 5 10 15
[2574]	<210> 140
[2575]	<211> 3
[2576]	<212> PRT
[2577]	<213> 家兔
[2578]	<400> 140
[2579]	Gly Asp Ile
[2580]	1
[2581]	<210> 141
[2582]	<211> 339
[2583]	<212> DNA
[2584]	<213> 人工序列
[2585]	<220>
[2586]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[2587]	<400> 141
[2588]	caagtgtga cccagactgc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
[2589]	aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
[2590]	ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180
[2591]	tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240
[2592]	tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300
[2593]	tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaact 339
[2594]	<210> 142
[2595]	<211> 660
[2596]	<212> DNA
[2597]	<213> 人工序列
[2598]	<220>
[2599]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[2600]	<400> 142
[2601]	caagtgtga cccagactgc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
[2602]	aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
[2603]	ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

[2604]	tcgcggttca aaggcagtg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag	240
[2605]	tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtagattgt	300
[2606]	tttgttttcg gcggaggagc cgaggtgggt gtcaaactga cggtaggtgc accatctgtc	360
[2607]	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
[2608]	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtga aggtggataa cgccctccaa	480
[2609]	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
[2610]	agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
[2611]	gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
[2612]	<210>	143
[2613]	<211>	327
[2614]	<212>	DNA
[2615]	<213>	人工序列
[2616]	<220>	
[2617]	<223>	人工序列的描述:合成多核苷酸
[2618]	<400>	143
[2619]	cagtcgctgg aggagtcgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc	60
[2620]	tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccaggctcca	120
[2621]	gggaaggggc tggaatgat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc	180
[2622]	tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg	240
[2623]	accagtctga caaccagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc	300
[2624]	ccaggcacc tcgtaccgt ctcgagc	327
[2625]	<210>	144
[2626]	<211>	1320
[2627]	<212>	DNA
[2628]	<213>	人工序列
[2629]	<220>	
[2630]	<223>	人工序列的描述:合成多核苷酸
[2631]	<400>	144
[2632]	cagtcgctgg aggagtcgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc	60
[2633]	tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccaggctcca	120
[2634]	gggaaggggc tggaatgat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc	180
[2635]	tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg	240
[2636]	accagtctga caaccagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc	300
[2637]	ccaggcacc tcgtaccgt ctcgagcgc tccaccaagg gccatcggc cttccccctg	360
[2638]	gcacctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcgccc tgggctgcct ggtcaaggac	420
[2639]	tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac	480
[2640]	accttccccg ctgtcttaca gtctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg	540
[2641]	ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac	600
[2642]	accaaggtg acaagagagt tgagccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg	660
[2643]	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag	720
[2644]	gacacctca tgatctccc gacctgag gtcacatgc tggtaggtgga cgtgagccac	780
[2645]	gaagacctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa	840

[2646]	acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900
[2647]	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960
[2648]	ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020
[2649]	tacaccctgc ccccatcccc ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080
[2650]	gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140
[2651]	aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200
[2652]	aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260
[2653]	catgaggtc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320
[2654]	<210> 145
[2655]	<211> 39
[2656]	<212> DNA
[2657]	<213> 家兔
[2658]	<400> 145
[2659]	caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc 39
[2660]	<210> 146
[2661]	<211> 21
[2662]	<212> DNA
[2663]	<213> 家兔
[2664]	<400> 146
[2665]	tctacatcca ctctggcatc t 21
[2666]	<210> 147
[2667]	<211> 39
[2668]	<212> DNA
[2669]	<213> 家兔
[2670]	<400> 147
[2671]	ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttggt 39
[2672]	<210> 148
[2673]	<211> 15
[2674]	<212> DNA
[2675]	<213> 家兔
[2676]	<400> 148
[2677]	agctactaca tgcaa 15
[2678]	<210> 149
[2679]	<211> 48
[2680]	<212> DNA
[2681]	<213> 家兔
[2682]	<400> 149
[2683]	gtcattggta ttaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48
[2684]	<210> 150
[2685]	<211> 9
[2686]	<212> DNA
[2687]	<213> 家兔

[2688]	<400> 150
[2689]	ggggacatc 9
[2690]	<210> 151
[2691]	<211> 339
[2692]	<212> DNA
[2693]	<213> 人工序列
[2694]	<220>
[2695]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[2696]	<400> 151
[2697]	caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
[2698]	aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
[2699]	ccagggaag ttctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180
[2700]	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
[2701]	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300
[2702]	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaactg 339
[2703]	<210> 152
[2704]	<211> 660
[2705]	<212> DNA
[2706]	<213> 人工序列
[2707]	<220>
[2708]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[2709]	<400> 152
[2710]	caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
[2711]	aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
[2712]	ccagggaag ttctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180
[2713]	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
[2714]	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300
[2715]	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaactg cggtggctgc accatctgtc 360
[2716]	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgctg 420
[2717]	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
[2718]	tcggttaact ccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
[2719]	agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
[2720]	gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660
[2721]	<210> 153
[2722]	<211> 333
[2723]	<212> DNA
[2724]	<213> 人工序列
[2725]	<220>
[2726]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[2727]	<400> 153
[2728]	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
[2729]	tctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcagget 120

[2730]	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180
[2731]	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
[2732]	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
[2733]	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333
[2734]	<210> 154
[2735]	<211> 1326
[2736]	<212> DNA
[2737]	<213> 人工序列
[2738]	<220>
[2739]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[2740]	<400> 154
[2741]	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagge ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
[2742]	tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
[2743]	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180
[2744]	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
[2745]	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
[2746]	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgctcca ccaagggccc atcgggtcttc 360
[2747]	ccccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
[2748]	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480
[2749]	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
[2750]	accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
[2751]	agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
[2752]	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720
[2753]	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780
[2754]	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 840
[2755]	gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
[2756]	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
[2757]	gcccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
[2758]	caggtgtaca ccctgcccc atcccgaggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080
[2759]	tgcttggtca aaggttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
[2760]	ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
[2761]	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260
[2762]	gtgatgcatg aggtctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
[2763]	aaatga 1326
[2764]	<210> 155
[2765]	<211> 39
[2766]	<212> DNA
[2767]	<213> 家兔
[2768]	<400> 155
[2769]	caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc 39
[2770]	<210> 156
[2771]	<211> 21

[2772]	<212> DNA
[2773]	<213> 家兔
[2774]	<400> 156
[2775]	tctacatcca ctctggcatc t 21
[2776]	<210> 157
[2777]	<211> 39
[2778]	<212> DNA
[2779]	<213> 家兔
[2780]	<400> 157
[2781]	ctaggcagtt atgattgtag tagtggatgat tgttttggt 39
[2782]	<210> 158
[2783]	<211> 15
[2784]	<212> DNA
[2785]	<213> 家兔
[2786]	<400> 158
[2787]	agctactaca tgcaa 15
[2788]	<210> 159
[2789]	<211> 48
[2790]	<212> DNA
[2791]	<213> 家兔
[2792]	<400> 159
[2793]	gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48
[2794]	<210> 160
[2795]	<211> 9
[2796]	<212> DNA
[2797]	<213> 家兔
[2798]	<400> 160
[2799]	ggggacatc 9
[2800]	<210> 161
[2801]	<211> 339
[2802]	<212> DNA
[2803]	<213> 人工序列
[2804]	<220>
[2805]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[2806]	<400> 161
[2807]	caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
[2808]	aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
[2809]	ccagggaag ttctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180
[2810]	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
[2811]	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300
[2812]	tttgttttcg gcggaggaa caaggtggaa atcaaactg 339
[2813]	<210> 162

- [2814] <211> 660
[2815] <212> DNA
[2816] <213> 人工序列
[2817] <220>
[2818] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[2819] <400> 162
[2820] caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
[2821] aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
[2822] ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180
[2823] tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
[2824] cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt 300
[2825] tttgttttcg gcggaggaa caaggtggaa atcaaactga cgggtggctgc accatctgtc 360
[2826] ttcatcttcc cgccatctga tgagcagtg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
[2827] ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
[2828] tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
[2829] agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcttgcgaa 600
[2830] gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660
[2831] <210> 163
[2832] <211> 333
[2833] <212> DNA
[2834] <213> 人工序列
[2835] <220>
[2836] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[2837] <400> 163
[2838] gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagge ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc 60
[2839] tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
[2840] ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180
[2841] agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
[2842] caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
[2843] tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333
[2844] <210> 164
[2845] <211> 1326
[2846] <212> DNA
[2847] <213> 人工序列
[2848] <220>
[2849] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[2850] <400> 164
[2851] gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagge ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc 60
[2852] tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
[2853] ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180
[2854] agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
[2855] caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

[2856]	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgccctcca ccaagggccc atcggtcttc	360
[2857]	cccttgccac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
[2858]	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
[2859]	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
[2860]	accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
[2861]	agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
[2862]	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttctcttt cccccaaaa	720
[2863]	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
[2864]	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
[2865]	gccaagacaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
[2866]	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
[2867]	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
[2868]	caggtgtaca ccctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
[2869]	tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
[2870]	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc	1200
[2871]	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
[2872]	gtgatgcatt aggtcttgc caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
[2873]	aatga	1326
[2874]	<210>	165
[2875]	<211>	39
[2876]	<212>	DNA
[2877]	<213>	家兔
[2878]	<400>	165
[2879]	caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc	39
[2880]	<210>	166
[2881]	<211>	21
[2882]	<212>	DNA
[2883]	<213>	家兔
[2884]	<400>	166
[2885]	tctacatcca ctctggcatc t	21
[2886]	<210>	167
[2887]	<211>	39
[2888]	<212>	DNA
[2889]	<213>	家兔
[2890]	<400>	167
[2891]	ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttggt	39
[2892]	<210>	168
[2893]	<211>	15
[2894]	<212>	DNA
[2895]	<213>	家兔
[2896]	<400>	168
[2897]	agctactaca tgcaa	15

[2898]	<210> 169
[2899]	<211> 48
[2900]	<212> DNA
[2901]	<213> 家兔
[2902]	<400> 169
[2903]	gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48
[2904]	<210> 170
[2905]	<211> 9
[2906]	<212> DNA
[2907]	<213> 家兔
[2908]	<400> 170
[2909]	ggggacatc 9
[2910]	<210> 171
[2911]	<211> 339
[2912]	<212> DNA
[2913]	<213> 人工序列
[2914]	<220>
[2915]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[2916]	<400> 171
[2917]	caagtgctga cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
[2918]	aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120
[2919]	ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tggggtccca 180
[2920]	tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240
[2921]	tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt 300
[2922]	tttgttttcg gcggaggac cgaggtggtg gtcaaact 339
[2923]	<210> 172
[2924]	<211> 660
[2925]	<212> DNA
[2926]	<213> 人工序列
[2927]	<220>
[2928]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[2929]	<400> 172
[2930]	caagtgctga cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
[2931]	aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120
[2932]	ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tggggtccca 180
[2933]	tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240
[2934]	tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt 300
[2935]	tttgttttcg gcggaggac cgaggtggtg gtcaaacta cggtggctgc accatctgtc 360
[2936]	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
[2937]	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtga aggtggataa cgccctccaa 480
[2938]	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
[2939]	agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacagaaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600

[2940]	gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660
[2941]	<210> 173
[2942]	<211> 327
[2943]	<212> DNA
[2944]	<213> 人工序列
[2945]	<220>
[2946]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[2947]	<400> 173
[2948]	cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
[2949]	tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccaggctcca 120
[2950]	gggaaggggc tggaatgat cggagtcat tggattaatg gtgccacata ctacgcgagc 180
[2951]	tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240
[2952]	accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300
[2953]	ccgggcaccc tcgtcacctg ctcgagc 327
[2954]	<210> 174
[2955]	<211> 1320
[2956]	<212> DNA
[2957]	<213> 人工序列
[2958]	<220>
[2959]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[2960]	<400> 174
[2961]	cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
[2962]	tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccaggctcca 120
[2963]	gggaaggggc tggaatgat cggagtcat tggattaatg gtgccacata ctacgcgagc 180
[2964]	tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240
[2965]	accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300
[2966]	ccgggcaccc tcgtcacctg ctcgagcgc tccaccaagg gcccatcggc ttccccctg 360
[2967]	gcacctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420
[2968]	tacttccccg aaccgtgac ggtgtcgtg aactcaggcg cctgaccag cggcgtgcac 480
[2969]	accttccccg ctgtcctaca gtctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540
[2970]	ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac 600
[2971]	accaaggttg acaagagagt tgagccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg 660
[2972]	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720
[2973]	gacaccctca tgatctccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 780
[2974]	gaagacctg aggtcaagtt caactgttac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa 840
[2975]	acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctgc 900
[2976]	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960
[2977]	ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020
[2978]	tacacctgc ccccatccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080
[2979]	gtcaaaggct tctatcccag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140
[2980]	aacaactaca agaccacgcc tcccgtgtg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200
[2981]	aagctcacg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

[2982]	catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaata 1320
[2983]	<210> 175
[2984]	<211> 39
[2985]	<212> DNA
[2986]	<213> 家兔
[2987]	<400> 175
[2988]	caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39
[2989]	<210> 176
[2990]	<211> 21
[2991]	<212> DNA
[2992]	<213> 家兔
[2993]	<400> 176
[2994]	gatgcatcca ctctggcgtc t 21
[2995]	<210> 177
[2996]	<211> 39
[2997]	<212> DNA
[2998]	<213> 家兔
[2999]	<400> 177
[3000]	ctgggcagtt atgattgtac taatggatgat tgttttgtt 39
[3001]	<210> 178
[3002]	<211> 15
[3003]	<212> DNA
[3004]	<213> 家兔
[3005]	<400> 178
[3006]	ggctactaca tgaac 15
[3007]	<210> 179
[3008]	<211> 48
[3009]	<212> DNA
[3010]	<213> 家兔
[3011]	<400> 179
[3012]	gtcattggta ttaatggatgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48
[3013]	<210> 180
[3014]	<211> 9
[3015]	<212> DNA
[3016]	<213> 家兔
[3017]	<400> 180
[3018]	ggggacatc 9
[3019]	<210> 181
[3020]	<211> 339
[3021]	<212> DNA
[3022]	<213> 人工序列
[3023]	<220>

- [3024] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [3025] <400> 181
- [3026] caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
- [3027] aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120
- [3028] ccagggaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180
- [3029] tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
- [3030] cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt 300
- [3031] tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaact 339
- [3032] <210> 182
- [3033] <211> 660
- [3034] <212> DNA
- [3035] <213> 人工序列
- [3036] <220>
- [3037] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [3038] <400> 182
- [3039] caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
- [3040] aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120
- [3041] ccagggaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180
- [3042] tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
- [3043] cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt 300
- [3044] tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaactgta cgggtggctgc accatctgtc 360
- [3045] ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
- [3046] ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtga aggtggataa cgccctccaa 480
- [3047] tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
- [3048] agcagcaccg tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
- [3049] gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660
- [3050] <210> 183
- [3051] <211> 333
- [3052] <212> DNA
- [3053] <213> 人工序列
- [3054] <220>
- [3055] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [3056] <400> 183
- [3057] gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
- [3058] tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120
- [3059] ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180
- [3060] agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
- [3061] caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
- [3062] tggggccaag ggacctcgt caccgtctcg agc 333
- [3063] <210> 184
- [3064] <211> 1326
- [3065] <212> DNA

- [3066] <213> 人工序列
- [3067] <220>
- [3068] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [3069] <400> 184
- [3070] gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
- [3071] tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120
- [3072] ccaggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180
- [3073] agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
- [3074] caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
- [3075] tggggccaag ggacctcgt caccgtctcg agcgccctca ccaagggccc atcggctctc 360
- [3076] cccctggcac cctcctccaa gaggacctct gggggcacag cgccctggg ctgcctggtc 420
- [3077] aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480
- [3078] gtgcacacct tcccggctgt cctacagtc tcaggactct actccctcag cagcgtgggt 540
- [3079] accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
- [3080] agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
- [3081] ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa 720
- [3082] cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780
- [3083] agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840
- [3084] gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
- [3085] accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
- [3086] gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
- [3087] caggtgtaca ccctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080
- [3088] tgcttggtca aaggcttcta tcccagcagc atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
- [3089] ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc 1200
- [3090] tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260
- [3091] gtgatgcatg aggtcttga caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
- [3092] aaatga 1326
- [3093] <210> 185
- [3094] <211> 39
- [3095] <212> DNA
- [3096] <213> 家兔
- [3097] <400> 185
- [3098] caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39
- [3099] <210> 186
- [3100] <211> 21
- [3101] <212> DNA
- [3102] <213> 家兔
- [3103] <400> 186
- [3104] gatgcatcca ctctggcatc t 21
- [3105] <210> 187
- [3106] <211> 39
- [3107] <212> DNA

- [3108] <213> 家兔
[3109] <400> 187
[3110] ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt 39
[3111] <210> 188
[3112] <211> 15
[3113] <212> DNA
[3114] <213> 家兔
[3115] <400> 188
[3116] ggctactaca tgaac 15
[3117] <210> 189
[3118] <211> 48
[3119] <212> DNA
[3120] <213> 家兔
[3121] <400> 189
[3122] gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48
[3123] <210> 190
[3124] <211> 9
[3125] <212> DNA
[3126] <213> 家兔
[3127] <400> 190
[3128] ggggacatc 9
[3129] <210> 191
[3130] <211> 339
[3131] <212> DNA
[3132] <213> 人工序列
[3133] <220>
[3134] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3135] <400> 191
[3136] caagtctga ccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
[3137] aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120
[3138] ccagggaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180
[3139] tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
[3140] cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtattgt 300
[3141] tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaact 339
[3142] <210> 192
[3143] <211> 660
[3144] <212> DNA
[3145] <213> 人工序列
[3146] <220>
[3147] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3148] <400> 192
[3149] caagtctga ccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

[3150]	aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa	120
[3151]	ccagggaag ttctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca	180
[3152]	tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
[3153]	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt	300
[3154]	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaagta cgggtggctgc accatctgtc	360
[3155]	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
[3156]	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
[3157]	tcgggtaact ccagagagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
[3158]	agcagcacc cagcgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
[3159]	gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
[3160]	<210>	193
[3161]	<211>	333
[3162]	<212>	DNA
[3163]	<213>	人工序列
[3164]	<220>	
[3165]	<223>	人工序列的描述:合成多核苷酸
[3166]	<400>	193
[3167]	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc	60
[3168]	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct	120
[3169]	ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg	180
[3170]	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
[3171]	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
[3172]	tggggccaag ggacctcgt caccgtctcg agc	333
[3173]	<210>	194
[3174]	<211>	1326
[3175]	<212>	DNA
[3176]	<213>	人工序列
[3177]	<220>	
[3178]	<223>	人工序列的描述:合成多核苷酸
[3179]	<400>	194
[3180]	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc	60
[3181]	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct	120
[3182]	ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg	180
[3183]	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
[3184]	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
[3185]	tggggccaag ggacctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggctctc	360
[3186]	ccctggcac cctcctccaa gaggacctt gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
[3187]	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
[3188]	gtgcacacct tcccgctgt cctacagtcc tcaggactct actcctcag cagcgtggtg	540
[3189]	accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
[3190]	agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
[3191]	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa	720

[3192]	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggta catgcgtggt ggtggacgtg 780
[3193]	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 840
[3194]	gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
[3195]	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
[3196]	gccccccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
[3197]	cagggtgata ccctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080
[3198]	tgcttggtca aaggtttcta tcccagcagc atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
[3199]	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
[3200]	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260
[3201]	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
[3202]	aatga 1326
[3203]	<210> 195
[3204]	<211> 39
[3205]	<212> DNA
[3206]	<213> 家兔
[3207]	<400> 195
[3208]	caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39
[3209]	<210> 196
[3210]	<211> 21
[3211]	<212> DNA
[3212]	<213> 家兔
[3213]	<400> 196
[3214]	gatgcatcca ctctggcatc t 21
[3215]	<210> 197
[3216]	<211> 39
[3217]	<212> DNA
[3218]	<213> 家兔
[3219]	<400> 197
[3220]	ctgggcagtt atgattgtac taatgggtgat tgttttgtt 39
[3221]	<210> 198
[3222]	<211> 15
[3223]	<212> DNA
[3224]	<213> 家兔
[3225]	<400> 198
[3226]	ggctactaca tgaac 15
[3227]	<210> 199
[3228]	<211> 48
[3229]	<212> DNA
[3230]	<213> 家兔
[3231]	<400> 199
[3232]	gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48
[3233]	<210> 200

- [3234] <211> 9
[3235] <212> DNA
[3236] <213> 家兔
[3237] <400> 200
[3238] ggggacatc 9
[3239] <210> 201
[3240] <211> 339
[3241] <212> DNA
[3242] <213> 人工序列
[3243] <220>
[3244] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3245] <400> 201
[3246] caagtgtga cccagactgc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
[3247] aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120
[3248] ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180
[3249] tcgcatctca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240
[3250] tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt 300
[3251] tttgttttcg gcggaggac cgaggtggtg gtcaaact 339
[3252] <210> 202
[3253] <211> 660
[3254] <212> DNA
[3255] <213> 人工序列
[3256] <220>
[3257] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3258] <400> 202
[3259] caagtgtga cccagactgc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
[3260] aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120
[3261] ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180
[3262] tcgcatctca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240
[3263] tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt 300
[3264] tttgttttcg gcggaggac cgaggtggtg gtcaaacta cggtggctgc accatctgtc 360
[3265] ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
[3266] ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
[3267] tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
[3268] agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
[3269] gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660
[3270] <210> 203
[3271] <211> 330
[3272] <212> DNA
[3273] <213> 人工序列
[3274] <220>
[3275] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸

[3276]	<400> 203
[3277]	caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc 60
[3278]	acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccagget 120
[3279]	ccaggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg 180
[3280]	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa 240
[3281]	atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg 300
[3282]	ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc 330
[3283]	<210> 204
[3284]	<211> 1323
[3285]	<212> DNA
[3286]	<213> 人工序列
[3287]	<220>
[3288]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3289]	<400> 204
[3290]	caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc 60
[3291]	acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccagget 120
[3292]	ccaggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg 180
[3293]	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa 240
[3294]	atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg 300
[3295]	ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc 360
[3296]	ctggcacccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag 420
[3297]	gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg 480
[3298]	cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc 540
[3299]	gtgccctcca gcagcttggg caccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc 600
[3300]	aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg acaaaactca cacatgcccc 660
[3301]	ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 720
[3302]	aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc 780
[3303]	cacgaagacc ctgaggtaaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 840
[3304]	aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc 900
[3305]	gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 960
[3306]	ctccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1020
[3307]	gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1080
[3308]	ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1140
[3309]	gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggtcctt ctctctctac 1200
[3310]	agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1260
[3311]	atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1320
[3312]	tga 1323
[3313]	<210> 205
[3314]	<211> 39
[3315]	<212> DNA
[3316]	<213> 家兔
[3317]	<400> 205

[3318]	caggccagtc agagtgttta taattacaac taccttgcc 39
[3319]	<210> 206
[3320]	<211> 21
[3321]	<212> DNA
[3322]	<213> 家兔
[3323]	<400> 206
[3324]	tctacatcca ctctggcatc t 21
[3325]	<210> 207
[3326]	<211> 39
[3327]	<212> DNA
[3328]	<213> 家兔
[3329]	<400> 207
[3330]	ctaggcagtt atgactgtag tactggtgat tgttttggt 39
[3331]	<210> 208
[3332]	<211> 15
[3333]	<212> DNA
[3334]	<213> 家兔
[3335]	<400> 208
[3336]	aaccactaca tgcaa 15
[3337]	<210> 209
[3338]	<211> 48
[3339]	<212> DNA
[3340]	<213> 家兔
[3341]	<400> 209
[3342]	gtcgttggtta ttaatggctg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48
[3343]	<210> 210
[3344]	<211> 9
[3345]	<212> DNA
[3346]	<213> 家兔
[3347]	<400> 210
[3348]	ggggacatc 9
[3349]	<210> 211
[3350]	<211> 339
[3351]	<212> DNA
[3352]	<213> 人工序列
[3353]	<220>
[3354]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3355]	<400> 211
[3356]	caagtgtga ccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
[3357]	aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120
[3358]	ccagggaag ttctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180
[3359]	tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

- [3360] cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tgggtgattgt 300
- [3361] tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaactg 339
- [3362] <210> 212
- [3363] <211> 660
- [3364] <212> DNA
- [3365] <213> 人工序列
- [3366] <220>
- [3367] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [3368] <400> 212
- [3369] caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
- [3370] aattgccagg ccagtcagag tgttttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120
- [3371] ccagggaag ttcttaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggccca 180
- [3372] tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
- [3373] cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tgggtgattgt 300
- [3374] tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaactg cggtggctgc accatctgtc 360
- [3375] ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
- [3376] ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtga aggtggataa cgccctccaa 480
- [3377] tcgggtaact ccagagagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
- [3378] agcagcaccg tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
- [3379] gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660
- [3380] <210> 213
- [3381] <211> 333
- [3382] <212> DNA
- [3383] <213> 人工序列
- [3384] <220>
- [3385] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [3386] <400> 213
- [3387] gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
- [3388] tctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcagget 120
- [3389] ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgac atactacgcg 180
- [3390] agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
- [3391] caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
- [3392] tggggccaag ggacctcgt caccgtctcg agc 333
- [3393] <210> 214
- [3394] <211> 1326
- [3395] <212> DNA
- [3396] <213> 人工序列
- [3397] <220>
- [3398] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [3399] <400> 214
- [3400] gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
- [3401] tctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcagget 120

[3402]	ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg	180
[3403]	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
[3404]	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
[3405]	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgctcca ccaagggccc atcggtcttc	360
[3406]	ccccctggcac ctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
[3407]	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
[3408]	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
[3409]	accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
[3410]	agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
[3411]	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
[3412]	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
[3413]	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
[3414]	gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
[3415]	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
[3416]	gcccccccag cccccatga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
[3417]	caggtgtaca ccctgcccc atccccggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
[3418]	tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac atgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
[3419]	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
[3420]	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
[3421]	gtgatgcatg aggtcttgc caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
[3422]	aaatga	1326
[3423]	<210>	215
[3424]	<211>	39
[3425]	<212>	DNA
[3426]	<213>	家兔
[3427]	<400>	215
[3428]	caggccagtc agagtgttta caattacaac taccttgcc	39
[3429]	<210>	216
[3430]	<211>	21
[3431]	<212>	DNA
[3432]	<213>	家兔
[3433]	<400>	216
[3434]	tctacatcca ctctggcatc t	21
[3435]	<210>	217
[3436]	<211>	39
[3437]	<212>	DNA
[3438]	<213>	家兔
[3439]	<400>	217
[3440]	ctgggcagtt atgattgtag tactggtgat tgttttggt	39
[3441]	<210>	218
[3442]	<211>	15
[3443]	<212>	DNA

- [3444] <213> 家兔
[3445] <400> 218
[3446] aaccactaca tgcaa 15
[3447] <210> 219
[3448] <211> 48
[3449] <212> DNA
[3450] <213> 家兔
[3451] <400> 219
[3452] gtcgttggtg tcaatggctg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48
[3453] <210> 220
[3454] <211> 9
[3455] <212> DNA
[3456] <213> 家兔
[3457] <400> 220
[3458] ggggacatc 9
[3459] <210> 221
[3460] <211> 339
[3461] <212> DNA
[3462] <213> 人工序列
[3463] <220>
[3464] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3465] <400> 221
[3466] caagtgtgta cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
[3467] aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
[3468] ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca 180
[3469] tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240
[3470] tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt 300
[3471] tttgttttcg gcggaggac cgaggtggtg gtcaaactg 339
[3472] <210> 222
[3473] <211> 660
[3474] <212> DNA
[3475] <213> 人工序列
[3476] <220>
[3477] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3478] <400> 222
[3479] caagtgtgta cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
[3480] aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
[3481] ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca 180
[3482] tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240
[3483] tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt 300
[3484] tttgttttcg gcggaggac cgaggtggtg gtcaaactg cggtggctgc accatctgtc 360
[3485] ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgctg 420

[3486]	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
[3487]	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
[3488]	agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
[3489]	gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660
[3490]	<210> 223
[3491]	<211> 327
[3492]	<212> DNA
[3493]	<213> 人工序列
[3494]	<220>
[3495]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3496]	<400> 223
[3497]	cagtgcctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
[3498]	tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca 120
[3499]	gggagggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc 180
[3500]	tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg 240
[3501]	gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc 300
[3502]	ccggggaccc tcgtcacctg ctcgagc 327
[3503]	<210> 224
[3504]	<211> 1320
[3505]	<212> DNA
[3506]	<213> 人工序列
[3507]	<220>
[3508]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3509]	<400> 224
[3510]	cagtgcctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
[3511]	tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca 120
[3512]	gggagggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc 180
[3513]	tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg 240
[3514]	gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc 300
[3515]	ccggggaccc tcgtcacctg ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcgtt cttccccctg 360
[3516]	gcacctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420
[3517]	tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480
[3518]	accttccccg ctgtctaca gtctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540
[3519]	ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac 600
[3520]	accaaggtgg acaagagagt tgagccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660
[3521]	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720
[3522]	gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 780
[3523]	gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa 840
[3524]	acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctgc 900
[3525]	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960
[3526]	ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020
[3527]	tacaccctgc ccccatcccc ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg 1080

[3528] gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140
[3529] aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gtcctttctt cctctacagc 1200
[3530] aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg ttttctcatg ctccgtgatg 1260
[3531] catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaata 1320
[3532] <210> 225
[3533] <211> 39
[3534] <212> DNA
[3535] <213> 家兔
[3536] <400> 225
[3537] caggccagtc agaattgtta taataacaac tacctagcc 39
[3538] <210> 226
[3539] <211> 21
[3540] <212> DNA
[3541] <213> 家兔
[3542] <400> 226
[3543] tctacgtcca ctctggcatc t 21
[3544] <210> 227
[3545] <211> 39
[3546] <212> DNA
[3547] <213> 家兔
[3548] <400> 227
[3549] ctaggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttggt 39
[3550] <210> 228
[3551] <211> 15
[3552] <212> DNA
[3553] <213> 家兔
[3554] <400> 228
[3555] agctactaca tgcag 15
[3556] <210> 229
[3557] <211> 48
[3558] <212> DNA
[3559] <213> 家兔
[3560] <400> 229
[3561] gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48
[3562] <210> 230
[3563] <211> 9
[3564] <212> DNA
[3565] <213> 家兔
[3566] <400> 230
[3567] ggggacatc 9
[3568] <210> 231
[3569] <211> 339

- [3570] <212> DNA
[3571] <213> 人工序列
[3572] <220>
[3573] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3574] <400> 231
[3575] caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
[3576] aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
[3577] ccagggaag ttctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
[3578] tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
[3579] cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300
[3580] tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaactg 339
[3581] <210> 232
[3582] <211> 660
[3583] <212> DNA
[3584] <213> 人工序列
[3585] <220>
[3586] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3587] <400> 232
[3588] caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
[3589] aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
[3590] ccagggaag ttctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
[3591] tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
[3592] cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300
[3593] tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaactg cggtggctgc accatctgtc 360
[3594] ttcatcttcc cgccatctga tgacagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
[3595] ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
[3596] tcgggtaact ccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
[3597] agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
[3598] gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660
[3599] <210> 233
[3600] <211> 333
[3601] <212> DNA
[3602] <213> 人工序列
[3603] <220>
[3604] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3605] <400> 233
[3606] gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
[3607] tectgtgcag tctctggaat cgccctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
[3608] ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180
[3609] acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
[3610] caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300
[3611] tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

[3612]	<210> 234
[3613]	<211> 1326
[3614]	<212> DNA
[3615]	<213> 人工序列
[3616]	<220>
[3617]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3618]	<400> 234
[3619]	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
[3620]	tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
[3621]	ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagt atggtaagac atactacgcg 180
[3622]	acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
[3623]	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300
[3624]	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggctctc 360
[3625]	cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
[3626]	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcggcct gaccagcggc 480
[3627]	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
[3628]	accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
[3629]	agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
[3630]	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720
[3631]	cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780
[3632]	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840
[3633]	gccaagacaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
[3634]	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
[3635]	gcctctccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
[3636]	caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080
[3637]	tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
[3638]	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
[3639]	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260
[3640]	gtgatgcatg aggtctctga caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
[3641]	aatga 1326
[3642]	<210> 235
[3643]	<211> 39
[3644]	<212> DNA
[3645]	<213> 家兔
[3646]	<400> 235
[3647]	caggccagtc agaatgttta caataacaac tacctagcc 39
[3648]	<210> 236
[3649]	<211> 21
[3650]	<212> DNA
[3651]	<213> 家兔
[3652]	<400> 236
[3653]	tctacatcca ctctggcatc t 21

[3654]	<210> 237
[3655]	<211> 39
[3656]	<212> DNA
[3657]	<213> 家兔
[3658]	<400> 237
[3659]	ctgggcagtt atgattgtag tcgtggatgat tgttttgtt 39
[3660]	<210> 238
[3661]	<211> 15
[3662]	<212> DNA
[3663]	<213> 家兔
[3664]	<400> 238
[3665]	agctactaca tgcaa 15
[3666]	<210> 239
[3667]	<211> 48
[3668]	<212> DNA
[3669]	<213> 家兔
[3670]	<400> 239
[3671]	gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48
[3672]	<210> 240
[3673]	<211> 9
[3674]	<212> DNA
[3675]	<213> 家兔
[3676]	<400> 240
[3677]	ggggacatc 9
[3678]	<210> 241
[3679]	<211> 339
[3680]	<212> DNA
[3681]	<213> 人工序列
[3682]	<220>
[3683]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3684]	<400> 241
[3685]	caggtgctga cccagactgc atccccctg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
[3686]	aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
[3687]	ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180
[3688]	tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240
[3689]	tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tggtagattgt 300
[3690]	tttgttttcg gcggaggac cgaggtggtg gtcaaactg 339
[3691]	<210> 242
[3692]	<211> 660
[3693]	<212> DNA
[3694]	<213> 人工序列
[3695]	<220>

- [3696] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [3697] <400> 242
- [3698] caggtgctga cccagactgc atcccccggtg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
- [3699] aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
- [3700] ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180
- [3701] tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240
- [3702] tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt 300
- [3703] tttgttttcg gcggaggagc cgaggtggtg gtcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360
- [3704] ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
- [3705] ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
- [3706] tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
- [3707] agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
- [3708] gtcaccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660
- [3709] <210> 243
- [3710] <211> 327
- [3711] <212> DNA
- [3712] <213> 人工序列
- [3713] <220>
- [3714] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [3715] <400> 243
- [3716] cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60
- [3717] tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccaggctcca 120
- [3718] gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc 180
- [3719] tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacgggtgga tctgaaaatg 240
- [3720] accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc 300
- [3721] ccggggaccc tcgtcacctg ctcgagc 327
- [3722] <210> 244
- [3723] <211> 1320
- [3724] <212> DNA
- [3725] <213> 人工序列
- [3726] <220>
- [3727] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [3728] <400> 244
- [3729] cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60
- [3730] tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccaggctcca 120
- [3731] gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc 180
- [3732] tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacgggtgga tctgaaaatg 240
- [3733] accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc 300
- [3734] ccggggaccc tcgtcacctg ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggg ctccccctg 360
- [3735] gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcgccc tgggctgcct ggtcaaggac 420
- [3736] tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480
- [3737] accttcccgg ctgtcctaca gtctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540

[3738]	ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gcccagcaac 600
[3739]	accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660
[3740]	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720
[3741]	gacaccctca tgatctcccg gacccttag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 780
[3742]	gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840
[3743]	acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900
[3744]	ctgcaccagg actggtgtaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960
[3745]	ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020
[3746]	tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080
[3747]	gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140
[3748]	aacaactaca agaccacgcc tcccgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200
[3749]	aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260
[3750]	catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaata 1320
[3751]	<210> 245
[3752]	<211> 39
[3753]	<212> DNA
[3754]	<213> 家兔
[3755]	<400> 245
[3756]	cgggccagtc agagtgttta ttataacaac tacctagcc 39
[3757]	<210> 246
[3758]	<211> 21
[3759]	<212> DNA
[3760]	<213> 家兔
[3761]	<400> 246
[3762]	tctacatcca ctctggcatc t 21
[3763]	<210> 247
[3764]	<211> 39
[3765]	<212> DNA
[3766]	<213> 家兔
[3767]	<400> 247
[3768]	ctaggcagtt atgattgtag taatggtgat tgttttgtt 39
[3769]	<210> 248
[3770]	<211> 15
[3771]	<212> DNA
[3772]	<213> 家兔
[3773]	<400> 248
[3774]	aactactata tgcaa 15
[3775]	<210> 249
[3776]	<211> 48
[3777]	<212> DNA
[3778]	<213> 家兔
[3779]	<400> 249

- [3780] gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc 48
- [3781] <210> 250
- [3782] <211> 9
- [3783] <212> DNA
- [3784] <213> 家兔
- [3785] <400> 250
- [3786] ggcgacatc 9
- [3787] <210> 251
- [3788] <211> 339
- [3789] <212> DNA
- [3790] <213> 人工序列
- [3791] <220>
- [3792] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [3793] <400> 251
- [3794] caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
- [3795] aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
- [3796] ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180
- [3797] tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
- [3798] cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt 300
- [3799] tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339
- [3800] <210> 252
- [3801] <211> 660
- [3802] <212> DNA
- [3803] <213> 人工序列
- [3804] <220>
- [3805] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [3806] <400> 252
- [3807] caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
- [3808] aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
- [3809] ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180
- [3810] tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
- [3811] cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt 300
- [3812] tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtgctgc accatctgtc 360
- [3813] ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
- [3814] ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtga aggtggataa cgccctccaa 480
- [3815] tcgggtaact ccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
- [3816] agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
- [3817] gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660
- [3818] <210> 253
- [3819] <211> 333
- [3820] <212> DNA
- [3821] <213> 人工序列

[3822]	<220>	
[3823]	<223>	人工序列的描述:合成多核苷酸
[3824]	<400>	253
[3825]	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
[3826]	tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
[3827]	ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggttaagag atactacgcg	180
[3828]	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
[3829]	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc	300
[3830]	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
[3831]	<210>	254
[3832]	<211>	1326
[3833]	<212>	DNA
[3834]	<213>	人工序列
[3835]	<220>	
[3836]	<223>	人工序列的描述:合成多核苷酸
[3837]	<400>	254
[3838]	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
[3839]	tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
[3840]	ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggttaagag atactacgcg	180
[3841]	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
[3842]	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc	300
[3843]	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgctcca ccaagggccc atcggtcttc	360
[3844]	ccccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
[3845]	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
[3846]	gtgcacacct tccccgctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
[3847]	accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
[3848]	agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
[3849]	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
[3850]	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
[3851]	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
[3852]	gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
[3853]	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
[3854]	gcctctccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
[3855]	caggtgtaca ccctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
[3856]	tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
[3857]	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
[3858]	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
[3859]	gtgatgcatg aggtcttgc caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
[3860]	aatga	1326
[3861]	<210>	255
[3862]	<211>	39
[3863]	<212>	DNA

[3864]	<213> 家兔
[3865]	<400> 255
[3866]	cgggccagtc agagtgttta ctataacaac tacctagcc 39
[3867]	<210> 256
[3868]	<211> 21
[3869]	<212> DNA
[3870]	<213> 家兔
[3871]	<400> 256
[3872]	tctacatcca ctctggcatc t 21
[3873]	<210> 257
[3874]	<211> 39
[3875]	<212> DNA
[3876]	<213> 家兔
[3877]	<400> 257
[3878]	ctgggcagtt atgattgtag taatgggatg tgttttgtt 39
[3879]	<210> 258
[3880]	<211> 15
[3881]	<212> DNA
[3882]	<213> 家兔
[3883]	<400> 258
[3884]	aactactaca tgcaa 15
[3885]	<210> 259
[3886]	<211> 48
[3887]	<212> DNA
[3888]	<213> 家兔
[3889]	<400> 259
[3890]	gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc 48
[3891]	<210> 260
[3892]	<211> 9
[3893]	<212> DNA
[3894]	<213> 家兔
[3895]	<400> 260
[3896]	ggggacatc 9
[3897]	<210> 261
[3898]	<211> 339
[3899]	<212> DNA
[3900]	<213> 人工序列
[3901]	<220>
[3902]	<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
[3903]	<400> 261
[3904]	gccatcgtga tgaccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc 60
[3905]	atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag 120

- [3906] aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgata tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc 180
- [3907] ccatcgcggt tcaagtggcg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg 240
- [3908] cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt 300
- [3909] gttgctttcg ccggagggac cgaggtggtg gtcaaactgt 339
- [3910] <210> 262
- [3911] <211> 660
- [3912] <212> DNA
- [3913] <213> 人工序列
- [3914] <220>
- [3915] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [3916] <400> 262
- [3917] gccatcgtga tgaccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc 60
- [3918] atcaattgcc aggccagtga gaggctttat aataacaacg ctttggcctg gtttcagcag 120
- [3919] aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgata tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc 180
- [3920] ccatcgcggt tcaagtggcg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg 240
- [3921] cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt 300
- [3922] gttgctttcg ccggagggac cgaggtggtg gtcaaactgt cggtggcctg accatctgtc 360
- [3923] ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
- [3924] ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
- [3925] tcgggtaact ccagagagag tgacacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
- [3926] agcagacccc tgacgtctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcttgcgaa 600
- [3927] gtcacccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660
- [3928] <210> 263
- [3929] <211> 333
- [3930] <212> DNA
- [3931] <213> 人工序列
- [3932] <220>
- [3933] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [3934] <400> 263
- [3935] cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 60
- [3936] tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccaggctcca 120
- [3937] gggaaggggc tggagtggat cgcatgcatt tacaatgggt atggcagcac atactacgcg 180
- [3938] agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa 240
- [3939] ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg 300
- [3940] tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 333
- [3941] <210> 264
- [3942] <211> 1326
- [3943] <212> DNA
- [3944] <213> 人工序列
- [3945] <220>
- [3946] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [3947] <400> 264

[3948]	cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc	60
[3949]	tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccaggctcca	120
[3950]	gggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatgggt atggcagcac atactacgcg	180
[3951]	agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa	240
[3952]	ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg	300
[3953]	tggggcccg gcaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggctctc	360
[3954]	cccttggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
[3955]	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc	480
[3956]	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
[3957]	accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
[3958]	agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
[3959]	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttctctct cccccaaaa	720
[3960]	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
[3961]	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagtgg acggcgtgga ggtgcataat	840
[3962]	gccaaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
[3963]	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
[3964]	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
[3965]	caggtgtaca ccctgcccc atcccgaggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
[3966]	tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
[3967]	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc	1200
[3968]	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
[3969]	gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
[3970]	aatga	1326
[3971]	<210>	265
[3972]	<211>	39
[3973]	<212>	DNA
[3974]	<213>	家兔
[3975]	<400>	265
[3976]	caggccagtg agagtcttta taataacaac gccttgccc	39
[3977]	<210>	266
[3978]	<211>	21
[3979]	<212>	DNA
[3980]	<213>	家兔
[3981]	<400>	266
[3982]	gatgcatcca aactggcatc t	21
[3983]	<210>	267
[3984]	<211>	36
[3985]	<212>	DNA
[3986]	<213>	家兔
[3987]	<400>	267
[3988]	ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt gttgct	36
[3989]	<210>	268

- [3990] <211> 15
- [3991] <212> DNA
- [3992] <213> 家兔
- [3993] <400> 268
- [3994] agcaatgcaa tgtgg 15
- [3995] <210> 269
- [3996] <211> 51
- [3997] <212> DNA
- [3998] <213> 家兔
- [3999] <400> 269
- [4000] tgcatttaca atggatgatgg cagcacatac tacgcgagct gggatgaatgg c 51
- [4001] <210> 270
- [4002] <211> 12
- [4003] <212> DNA
- [4004] <213> 家兔
- [4005] <400> 270
- [4006] gatcttgact tg 12
- [4007] <210> 271
- [4008] <211> 339
- [4009] <212> DNA
- [4010] <213> 人工序列
- [4011] <220>
- [4012] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [4013] <400> 271
- [4014] caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
- [4015] aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
- [4016] ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180
- [4017] tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
- [4018] cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggatgattgt 300
- [4019] tttgttttcg gcggagggaac caaggtggaa atcaaactg 339
- [4020] <210> 272
- [4021] <211> 660
- [4022] <212> DNA
- [4023] <213> 人工序列
- [4024] <220>
- [4025] <223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
- [4026] <400> 272
- [4027] caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
- [4028] aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
- [4029] ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180
- [4030] tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
- [4031] cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggatgattgt 300

[4032]	tttgttttcg gcgagggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc	360
[4033]	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
[4034]	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtga aggtggataa cgccctccaa	480
[4035]	tccggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
[4036]	agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
[4037]	gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
[4038]	<210>	273
[4039]	<211>	333
[4040]	<212>	DNA
[4041]	<213>	人工序列
[4042]	<220>	
[4043]	<223>	人工序列的描述:合成多核苷酸
[4044]	<400>	273
[4045]	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
[4046]	tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
[4047]	ccaggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagt atggtaagac atactacgcg	180
[4048]	acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
[4049]	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc	300
[4050]	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
[4051]	<210>	274
[4052]	<211>	1326
[4053]	<212>	DNA
[4054]	<213>	人工序列
[4055]	<220>	
[4056]	<223>	人工序列的描述:合成多核苷酸
[4057]	<400>	274
[4058]	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
[4059]	tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
[4060]	ccaggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagt atggtaagac atactacgcg	180
[4061]	acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
[4062]	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc	300
[4063]	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgccctca ccaagggccc atcggctctt	360
[4064]	cccttggcac cctcctccaa gaggacctct gggggcacag cgccctggg ctgcctggtc	420
[4065]	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
[4066]	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
[4067]	accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
[4068]	agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
[4069]	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa	720
[4070]	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
[4071]	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat	840
[4072]	gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
[4073]	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960

[4074]	gccctcccag ccccatcg gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
[4075]	caggtgtaca cctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
[4076]	tgcttggtca aaggtttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
[4077]	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
[4078]	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
[4079]	gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
[4080]	aatga	1326
[4081]	<210>	275
[4082]	<211>	39
[4083]	<212>	DNA
[4084]	<213>	家兔
[4085]	<400>	275
[4086]	cagggcagtc agaattgtta caataacaac tacctagcc	39
[4087]	<210>	276
[4088]	<211>	21
[4089]	<212>	DNA
[4090]	<213>	家兔
[4091]	<400>	276
[4092]	tctacatcca ctctggcatc t	21
[4093]	<210>	277
[4094]	<211>	39
[4095]	<212>	DNA
[4096]	<213>	家兔
[4097]	<400>	277
[4098]	ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttggt	39
[4099]	<210>	278
[4100]	<211>	15
[4101]	<212>	DNA
[4102]	<213>	家兔
[4103]	<400>	278
[4104]	agctactaca tgcaa	15
[4105]	<210>	279
[4106]	<211>	48
[4107]	<212>	DNA
[4108]	<213>	家兔
[4109]	<400>	279
[4110]	gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc	48
[4111]	<210>	280
[4112]	<211>	9
[4113]	<212>	DNA
[4114]	<213>	家兔
[4115]	<400>	280

[4116]	ggggacatc 9
[4117]	<210> 281
[4118]	<211> 37
[4119]	<212> PRT
[4120]	<213> 智人
[4121]	<220>
[4122]	<223> C端酰胺化
[4123]	<400> 281
[4124]	Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
[4125]	1 5 10 15
[4126]	Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
[4127]	20 25 30
[4128]	Gly Ser Lys Ala Phe
[4129]	35
[4130]	<210> 282
[4131]	<211> 37
[4132]	<212> PRT
[4133]	<213> 智人
[4134]	<220>
[4135]	<223> C端酰胺化
[4136]	<400> 282
[4137]	Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
[4138]	1 5 10 15
[4139]	Ser Arg Ser Gly Gly Met Val Lys Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
[4140]	20 25 30
[4141]	Gly Ser Lys Ala Phe
[4142]	35
[4143]	<210> 283
[4144]	<211> 105
[4145]	<212> PRT
[4146]	<213> 智人
[4147]	<400> 283
[4148]	Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[4149]	1 5 10 15
[4150]	Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[4151]	20 25 30
[4152]	Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[4153]	35 40 45
[4154]	Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[4155]	50 55 60
[4156]	Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[4157]	65 70 75 80

[4158]	Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[4159]	85 90 95
[4160]	Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4161]	100 105
[4162]	<210> 284
[4163]	<211> 330
[4164]	<212> PRT
[4165]	<213> 智人
[4166]	<400> 284
[4167]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[4168]	1 5 10 15
[4169]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[4170]	20 25 30
[4171]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[4172]	35 40 45
[4173]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[4174]	50 55 60
[4175]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[4176]	65 70 75 80
[4177]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[4178]	85 90 95
[4179]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[4180]	100 105 110
[4181]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[4182]	115 120 125
[4183]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[4184]	130 135 140
[4185]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[4186]	145 150 155 160
[4187]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[4188]	165 170 175
[4189]	Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[4190]	180 185 190
[4191]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[4192]	195 200 205
[4193]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[4194]	210 215 220
[4195]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[4196]	225 230 235 240
[4197]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[4198]	245 250 255
[4199]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

[4200]	260					265					270						
[4201]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
[4202]	275					280					285						
[4203]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
[4204]	290					295					300						
[4205]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
[4206]	305					310					315					320	
[4207]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
[4208]	325					330											

Ab1

Ab1重链（嵌合体）全长蛋白序列。

QSLSESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCARGDIWGPGLVTIVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQYICNVNHNKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMSRTP
EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKITIS
KAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQ
QGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 4)

Ab1可变区重链（嵌合体）蛋白序列。

QSLSESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCARGDIWGPGLVTIVSS (SEQ ID NO: 3)

Ab1可变区重链（嵌合体）蛋白序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

QSLSESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCARGDIWGPGLVTIVSS (分别为SEQ ID NO: 8、9、10)

Ab1可变区重链（嵌合体）DNA序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGTCCCTGGTCACGCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCG
ACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTA
ATGATAACACATACACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCCACCATCTCCAGAGCTCGTCGACACGGTGGATCTGA
AAATGACCAAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCAGGCACCTCGT
CACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 143)

图1

Ab1重链（嵌合体）全长DNA序列。

CAGTCGTGAGGAGTCCGGGGTCCGCTGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCG
 ACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGCGAGCTCCAGGGAAGGGCTGGAAATGGATCGGAGTCAATTGGTATTA
 ATGATAACACATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGCCGATTACACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACACGCGGATCTGA
 AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCAGGCACCCCTCG
 TCACCGTCTCAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
 AGCGCCCTGGGCTGCTGTCAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGGCCCTGACCCAG
 CGCGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGCTGAGCGGTGACCGTGCCTCCAGC
 AGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAAGAGAGTTGAGCCC
 AAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTCCCCAGCACCTGAATCCTGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCC
 CCCAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGTCAATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
 ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGTGACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGGGAGGAGCAG
 TAGCCAGCACGTACCGTGTGTGTCAGCTCCTACCGTCTGCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 AAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCATCGAGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCACAG
 GTGTACACCTGCCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACCTGCTGTGTCAAAGGCTTCTATC
 CCAGGACATCGCGTGGAGTGAGAGCAATGGGAGCCGAGAACAACTACAAGACCAAGCTCCCGTGGACT
 CCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
 CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA (SEQ ID NO: 144)

Ab1轻链（嵌合体）全长蛋白序列。

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDLECAD
 AATYYCLGSYDCSSGDCVFVGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2)

Ab1可变区轻链（嵌合体）蛋白序列。

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDLECAD
 AATYYCLGSYDCSSGDCVFVGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 1)

Ab1可变区轻链（嵌合体）蛋白序列。 CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGPPKQLIYSTSLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDLECA
DAATYYCLGSYDCSSGDCFI/FGGGTEVVVKR (分别为 SEQ ID NO: 5、6、7)

Ab1可变区轻链（嵌合体）DNA序列。 CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
ACTGTTTATGATAACAACACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGAATCTGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGAC
CTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGATGAGTGATGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGTGTCAAAACGT (SEQ ID NO: 141)

Ab1轻链（嵌合体）全长DNA序列。

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATGATAACAACACTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACAT
CCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGAATCTGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCT
GGAGTGTCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGATGAGTGATGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGTGTCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACCTGCTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCC
CTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCCTACAGCCTCAGCAGCACCTTG
ACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTCGGAAGTCAACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 142)

Ab2

Ab2重链（人源化）全长蛋白序列-哺乳动物产生。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVGINDNTYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP A
PIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 14)

Ab2可变区重链（人源化）蛋白序列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVGINDNTYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 13)

Ab2可变区重链（人源化）蛋白序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVGINDNTYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGD/WGQGTLVTVSS (分别为SEQ ID NO: 18、19、20)

Ab2可变区重链（人源化）DNA序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

GAGGTGCAGCTTGAGTCTGGGGAGGCTTGCTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGAGAGTGGTGGGAGTCA TTGGTA
TCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAATTC AAGACCAACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGACACTGCTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCCAAGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 153)

图2

Ab2重链（人源化）全长DNA序列-哺乳动物物产生。

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCTGAGACTCTCTGTGCAGTCTCTGGAC
 TCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGTCCGTCCGTCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCTCATTTGGTA
 TCAATGATAACACATACTACGAGCTGGGCGAAGGCCGATTACACCATCTCCAGAGACAATTCCAGACACCGGTGT
 ATCTTCAAAATGAACAGCTGAGAGCTGAGGACACTGTGTGTAATTTCTGTGCTAGAGGGGACAATCTGGGGCCAAAGGA
 CCTCTGTCACCGTCTCGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGACCCCTCCCTCCAAAGAGCACCTCTGG
 GGGCACAGCGGCTTGGGCTGGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAAGGCGCCCT
 GACCAAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
 TCCAGCAGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
 GAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCC
 TCTTCCCCCAAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTGCAATAATGCCAAGACAAGCCCGGGAGG
 CGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGTCACCGTCTCACCCTGAGGTGCAATAATGCCAAGACAAGCCCGGGAGG
 AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTACGTGTCACCGTCTCACCCTGAGGTGCAATAATGCCAAGACAAGCCCGGGAGG
 AGTGCAAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAGGGCAGCCCGGAGAAC
 CACAGGTGTACACCTGCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTACAGCTGACCTGACCTGGTCAAAAGGCT
 TCTATCCAGCAGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACACTACAAGACACACGCTCCCGTGC
 TGGACTCCGACGGCTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCCTCTC
 ATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA (SEQ ID
 NO: 154)

Ab2轻链（人源化）全长蛋白序列。

QVLTQSPSSLSASVGDRTVINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPED
 VATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12)

Ab2可变区轻链（人源化）蛋白序列。

QVLTQSPSSLSASVGDRTVINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPED
 VATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGKVEIKR (SEQ ID NO: 11)

Ab2可变区轻链（人源化）蛋白序列。CDR1: 粗体； CDR2: 下划线； CDR3: 斜体。

QVLTQSPSSLSASVGDRTINQCASQSVYDNNYLAWYQQKPKGVKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS^{SL}LPED
VATYYC^{LG}SYDCSSG^{DC}FFVGGGTKVEIKR (分别为 SEQ ID NO: 15、16、17)

Ab2可变区轻链（人源化）DNA序列。CDR1: 粗体； CDR2: 下划线； CDR3: 斜体。

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGT^{TT}ATGATAACA^{ACT}ACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATCTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGTCCTCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGT^{TT}ATGATTGTA^{GT}GTG^{TT}GTG^{TT}TCGCGCGGAG
GAACCAAGGTGGAATCAAAACGT (SEQ ID NO: 151)

Ab2轻链（人源化）全长DNA序列。

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATGATAACA^{ACT}ACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGTCCTCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGT^{TT}ATGATTGTA^{GT}GTG^{TT}GTG^{TT}TCGCGCGGAGG
AACCAAGGTGGAATCAAAACGTACGGTGGCTGCCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
TCCAAATCGGGTA^{ACT}CCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAGCCTCAGCAGCACCTGA
CGCTGAGCAAAAGCA^{ACT}ACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCA^{CC}CAATCAGGCGCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 152)

Ab3**Ab3重链（人源化）全长蛋白序列-酵母产生。**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIINDNTYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGV
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDARVEPKSCDKTHITCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITL
 MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPA
 PIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVD
 KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 24)

Ab3可变区重链（人源化）蛋白序列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIINDNTYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 23)

Ab3可变区重链（人源化）蛋白序列。CDR1: 粗体； CDR2: 下划线； CDR3: 斜体。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIINDNTYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGD/WGQGLTVTVSS(分别为SEQ ID NO: 28、 29、 30)

Ab3可变区重链（人源化）DNA序列。CDR1: 粗体； CDR2: 下划线； CDR3: 斜体。

GAGGTGCAGCTTGTGAGTCTGGGGAGGCTTGTGTCAGCCTGGGGGTCCTGAGACTCTCTCTGTCAGTCTCTGGAC
 TCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGTCCGTCAGGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGTGGGAGTCATTTGTA
 TCAATGATAACACATACACTACGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCCACCATCTCCAGAGACAATCCAGACCCACGGTGT
 ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGTGTATTTCTGTCTAGAGGGG/CATCTGGGGCCCAAGGGAC
 CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 163)

图3

Ab3重链（人源化）全长DNA序列-酵母产生。

GAGGTGCAGCTTGTGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTTCGAGTCAATTGGTA
TCAATGATAACACATACTACGAGCTGGGCGAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCAACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTAATTCTGTCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAAGGA
CCCTCGTCAACCGTCTCGAGCGCTCCACCAAGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAACCTCTCCAAGACACCTCTGG
GGCACAGCGCCCTGGGTGCTTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGTGCACACCTTCCCGGTCTCTACAGTCTCAGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGCCTC
TCCAGCAGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAGCCCCAGCAACCAAGGTGACGCGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTCTTCC
TCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCCAAGACAAGCCGCGGAGG
CGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGCTACGTGACGGGTGGAGGTGCATATGCCAAGACAAGCCGCGGAGG
AGCAGTACGCCAGCAGTACCGTGTGTCAGCTCCTCACCGTCTGCCAGGATGATGCCAAGACAAGCCGCGGAGG
AGTGCAAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCCAGCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTCAAGTCAAGTCAAGGTCAAGGT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCAGCCGAGAACCACTACAAGACCGCTCCCGTCC
TGGACTCCGACGGTCTTCTCTCTACAGCAAGTCACTCCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAAACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA (SEQ ID
NO: 164)

Ab3轻链（人源化）全长蛋白质序列。

QVLTQSPSSLASVGDRTVINCASQSVYDNNYLAWYQQKPKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPED
VATYYCLGSYDCSSGDCVFVGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 22)

Ab3可变区轻链（人源化）蛋白序列。

QVLTQSPSSLASVGDRTVINCASQSVYDNNYLAWYQQKPKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPED
VATYYCLGSYDCSSGDCVFVGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 21)

Ab3可变区轻链（人源化）蛋白序列。 CDR1: 粗体； CDR2: 下划线； CDR3: 斜体。

QVLTQSPSSLSASVGDRTINQCASQSVYDNNYLAWYQQKPKGVKQLIYSTSLASGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC~~LGSD~~CS~~SGDC~~FVFGGGTKVEIKR (分别为SEQ ID NO: 25、26、27)

Ab3可变区轻链（人源化）DNA序列。 CDR1: 粗体； CDR2: 下划线； CDR3: 斜体。

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATGATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAAGTGTGTTTTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAATCAAAACGT (SEQ ID NO: 161)

Ab3轻链（人源化）全长DNA序列。

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATGATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTGTGATTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAATCAAAACGTACGGTGGCTGCCATCTGTCTTCATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCCTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCC
TCCAACTCGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGACACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA
CGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG (SEQ ID NO: 162)

Ab4**Ab4重链（嵌合体）全长蛋白序列。**

QSLSESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNVWRQAPGKGLEWIGVINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTS
 LTTEDTATYFCARGDIWPGTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAY
 LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQYICNVNHNKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRT
 EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 34)

Ab4可变区重链（嵌合体）蛋白序列。

QSLSESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNVWRQAPGKGLEWIGVINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTS
 LTTEDTATYFCARGDIWPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 33)

Ab4可变区重链（嵌合体）蛋白序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

QSLSESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNVWRQAPGKGLEWIGVINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTS
 LTTEDTATYFCARGDIWPGTLVTVSS (分别为SEQ ID NO: 38、39、40)

Ab4可变区重链（嵌合体）DNA序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGTCCGCTGGTCACGCCCTGGGACACCCCTGACACTCACCCTGTCCTGCGCATCG
 ACCTCAGTGGCTACTACATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATIGGTATT
 AATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAACCTCGTCGACCCACGGTGATCTG
 AAAATGACCATCTGACAAACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCCGGGACCCCTC
 GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 173)

图4

Ab4重链（嵌合体）全长DNA序列。

CAGTCGCTGAGGAGTCCGGGGTCGCTGGTCACGCCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCG
 ACCTCAGTGGCTACTACATGAAGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTA
 ATGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCAAGGCCGATTCAACCATCTCCAAAACCTCGTCGACACGCGTGGATCTGA
 AAATGACCACTGTGACACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGCCAGAGGGACATCTGGGGCCCGGCACCCCTCG
 TCACCGTCTCGAGCGCTCACCAAGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
 AGCGGCCCTGGGTGCTGTCAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGTGTCGTGAACTCAGGGCCCTGACCCAG
 CGCGTGCACACCTTCCCCGGCTGCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGCCTCCAGC
 AGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAGCCCAAGCCCAAGTGGACAAAGAGAGTTGAGCCC
 AAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACTGAACTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCC
 CCCCAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
 ACCCTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAG
 TACGCCAGCACGTACCGTGTGTGACAGTCTCACCCTGTCACCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 AAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCACTGAGAAACCACTCCAAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAACCCACAG
 GTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACAGGTACGCTGACCTGGTCAAAAGGCTTCTATC
 CCAGGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACACCCCTCCCGTGTGGACT
 CCGACGGCTCCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
 CGTGATGATGAGGCTCTGTGCACAAACCACTACACGACAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 174)

Ab4轻链（嵌合体）全长蛋白序列。

QVLTQTSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGTQFTLTISGVQCND
 AAAYYCLGSYDCTNGDCVFVGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSYSLSSITLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 32)

Ab4可变区轻链（嵌合体）蛋白序列。

QVLTQTSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGTQFTLTISGVQCND
 AAAYYCLGSYDCTNGDCVFVGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 31)

Ab4可变区轻链（嵌合体）蛋白序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

QVLTQTSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLA WYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGTQFTLTISGVQCNDAAAYYCLGSYDCTNGDCFFVGGGTEVVVKR (分别为SEQ ID NO: 35、36、37)

Ab4可变区轻链（嵌合体）DNA序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCGTGCTGACGTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATACACCTACCTGGCCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGCAGCCTCCCAACAACACTGATCTATGATGCATCCACTCTGGCGTCTGGGTCCCATCGCGGTTTCAGCGGCAGTGATCTGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCAGTGTCAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTACTGCTGGGCAGTTATGATTGTAATAATGGTGATTGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGTGTCAAAACGT (SEQ ID NO: 171)

Ab4轻链（嵌合体）全长DNA序列。

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCGTGCTGACGTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATACACCTACCTGGCCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGCAGCCTCCCAACAACACTGATCTATGATGCATCAGTGCGGCTCTGGGTCCCATCGCGGTTTCAGCGGCAGTGATCTGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGCGTGAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTACTGCTGGCAGTTATGATTGTAATAATGGTGATTGTTTTCGGCGGAGGACCGAGGTGTGTCAAAACGTACGGTGGTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCCATCAGGGCCTGAGCTGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 172)

Ab5**Ab5重链（人源化）全长蛋白序列-哺乳动物产生。**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA^VSGIDLSGY^YMN^WVRQAPGK^GLEW^VGVINGAT^YYASWAKGRFTISRDN^SKT^TTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQ^TLVTVSSASTKGPSV^FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
 HTFPAVLQSSGLYSLSSV^TVPSSSLGTQTYICNVN^HKPSNTKVDKRV^EPKSCDK^THTCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD^TIL
 MISRTPEV^TCVVDV^SHEDPEVKFNWYVDGVEV^HNAKTKPREEQ^ASTYRV^SSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALP^ALA
 PIEKTISKAKGQPREPQ^VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK^TITTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
 KSRWQQGNV^FSCSV^MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 44)

Ab5可变区重链（人源化）蛋白序列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA^VSGIDLSGY^YMN^WVRQAPGK^GLEW^VGVINGAT^YYASWAKGRFTISRDN^SKT^TTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQ^TLVTVSS (SEQ ID NO: 43)

Ab5可变区重链（人源化）蛋白序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA^VSGIDLSGY^YMN^WVRQAPGK^GLEW^VGVINGAT^YYASWAKGRFTISRDN^SKT^TTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGD^WGQGT^LVT^VSS (分别为SEQ ID NO: 48、49、50)

Ab5可变区重链（人源化）DNA序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

GAGGTGCAGCTTGTGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
 TCGACCTCAGTGGCTACTACATGAAC^TGGTCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCTGGAGTCAATGGI
 ATTAATGGTGCCACATACACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCCAGAGACAATTC^AAAGACCA^CCGGTG
 TATCTTCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTGCTAGAGGGG^ACA^TCTGGGGCC^AAGGGA
 CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 183)

图5

Ab5重链（人源化）全长DNA序列-哺乳动物物产生。

GAGGTGACGCTTGTGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTCTGGAA
 TCGACCTCAGTGGCTACTACATGAATCTGGTCCGTCAAGCTCCAGGGAAGGGCTGAGTGGTCCGAGTCAATTGGTA
 TTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGCCGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACACACGGTGT
 ATCTTCAAATGAACGCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTAATTTCTGTCTAGAGGGACATCTGGGGCCCAAGGGA
 CCTCGTCAACCGTCTGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCCAAAGAGCACCTCTGG
 GGGCACAGCGGCTGGGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTCCCTCAGCAGCGTGTGGAACCTCAGGCGCCT
 GACCAGCGGTGCACACCTTCCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGGAACCTCAGGCGCCT
 TCCAGCAGCTTGGCACCCAGACCTACAATCTGCAACGTGAATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAAGAGAGTT
 GAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCACCACTGAATCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCC
 TCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCCCGACCCCTGAGTCAATGCTGCGTGGTGGACGTGAGCCA
 CGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGGTGGAGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGAGG
 AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGTGTCAGCTCCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
 AGTGCAAGGTCTCCAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAAGCCAAGGCAAGCCCGAGAAC
 CACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAAGCTGACCTGCTGCTCAAAAGGCT
 TCTATCCAGGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACACCGCTCCCGTGC
 TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
 ATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA (SEQ ID
 NO: 184)

Ab5轻链（人源化）全长蛋白序列。

QVLTSQSSLSASVGDRTVINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPKVQKQKLIYDASTLASGVPSRFSGSGTDFLTITSLQPED
 VATYYCLGSYDCTNGDCVFVGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 42)

Ab5可变区轻链（人源化）蛋白序列。

QVLTSQSSLSASVGDRTVINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPKVQKQKLIYDASTLASGVPSRFSGSGTDFLTITSLQPED
 VATYYCLGSYDCTNGDCVFVGGGKVEIKR (SEQ ID NO: 41)

Ab5可变区轻链（人源化）蛋白序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

QVLTQSPSSLSASVGDRTINCAQSQSVYHNITYLAWYQQKPKGVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR (分别为SEQ ID NO: 45、46、47)

Ab5可变区轻链（人源化）DNA序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGCTGCACTCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATCATAAACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGATCTGGACAGATTTCACCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGCTGGGCAGTTATGATTGTAATGGTGATTGTTTTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAATCAAAACGT (SEQ ID NO: 181)

Ab5轻链（人源化）全长DNA序列。

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGCTGCACTCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATCATAAACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATGATGCATC
CACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGATCTGGACAGATTTCACCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGA GTTGCAACTTATTACTGCTGGCAGTTATGATTGTAATGGTGATTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAATCAAAAGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC
TCCAAATCGGGTA ACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAGCCTCAGCAGCACCTGA
CGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 182)

Ab6**Ab6重链（人源化）全长蛋白序列_酵母产生。**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA^{VS}GIDLSGY^{YMN}VVRQAPGKGLEWVGVINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDARVEPKSCDKTH^{TC}PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
 PIEKTISKAKGQPREPQVY^{TL}PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK^{TT}TPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
 KSRWQQGNV^{VF}SCSV^MHEALHNHY^{TQ}KLSLS^{SPGK} (SEQ ID NO: 54)

Ab6可变区重链（人源化）蛋白序列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA^{VS}GIDLSGY^{YMN}VVRQAPGKGLEWVGVINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 53)

Ab6可变区重链（人源化）蛋白序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA^{VS}GIDLSGY^{YMN}VVRQAPGKGLEWVGVINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGD/WGQGLVTVSS (分别为SEQ ID NO: 58、59、60)

Ab6可变区重链（人源化）DNA序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

GAGGTGCAGCTTGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGTCTCTGGAA
 TCGACCTCAGTGGCTACTACATGA^{ACT}TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGTGGAGTGGTCGGAGTCATTGGI
 ATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAAAGACCCACGGTG
 TATCTTCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGTGTATTCTGTCTAGAGGGGACATCTGGGGCCCAAGGGA
 CCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 193)

图6

Ab6重链（人源化）全长DNA序列-酵母产生。

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCCAGCCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
 TCGACCTCAGTGGCTACTACATGAATGGGTCCGTCAAGTCCAGGGAAGGGCTGAGTGGTCTGGAGTCAATTGGTA
 TTAATGGTGCCACATACTACGAGCTGGGGAAGGCCGATTCAACCATCTCCAGAGACAATCCAGACCAACGGTGT
 ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTCTGTGTAGAGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
 CCTCGTCAACCGTCTGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCCCTGGCAACCTCTCCAAAGACACCTCTGG
 GGGCACAGCGGCCCTGGGTGCTGCTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAAGCGCCCT
 GACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGCTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCTGTGTGACCGTGCCC
 TCCAGCAGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAGCCCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTT
 GAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCCAAGCACTGAATCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCC
 TCTTCCCGCCAAACCCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGTCAATGCTGCGTGGTGGACGTGAGCCA
 CGAAGACCTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCCGGGAGG
 AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGTCAGGTCTCACCGTCTGCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
 AGTGCAAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCATCGAGAAACCATCTCCAAAGCCAAGGCCAGCCCCGAGAAC
 CACAGGTGTACACCTGCCCGCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTCAAGCTGACCTGCGTGGTCAAAAGGCT
 TCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAACCGCTCCCGTGC
 TGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
 ATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
 NO: 194)

Ab6轻链（人源化）全长蛋白序列。

QVLTQSPSSLASVGDRTVINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPKGKPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGTDFLTISLQPED
 VATYYCLGSYDCTNGDCVFVGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 52)

Ab6可变区轻链（人源化）蛋白序列。

QVLTQSPSSLASVGDRTVINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPKGKPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGTDFLTISLQPED
 VATYYCLGSYDCTNGDCVFVGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 51)

Ab6可变区轻链（人源化）蛋白序列。CDR1：粗体；CDR2：下划线；CDR3：斜体。

QVLTQSPSSLSASVGDRTINCAQSQSVYHNITYLAWYQQKPKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR（分别为SEQ ID NO: 55、56、57）

Ab6可变区轻链（人源化）DNA序列。CDR1：粗体；CDR2：下划线；CDR3：斜体。

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGTCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATCATAAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGTCCTCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAATAATGGTGATTGTTTTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAATCAAAACGT（SEQ ID NO: 191）

Ab6轻链（人源化）全长DNA序列。

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGTCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATCATAAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATGATGCATC
CACTCTGGCATCTGGGTCCTCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGCAGTTATGATTGTAATAATGGTGATTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAATCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCCTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGTGGAATAACGCC
TCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAGCCTCAGCAGCACCTGA
CGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCAACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG（SEQ ID NO: 192）

Ab7**Ab7重链（嵌合体）全长蛋白序列。**

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLCTVSGIDLNSHYMQWVRQAPGKGLEWVGINGRITYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKM
 TRLTTEDTATYFCARGDIWPGTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
 AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISR
 TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
 ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
 QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 64)

Ab7可变区重链（嵌合体）蛋白序列。

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLCTVSGIDLNSHYMQWVRQAPGKGLEWVGINGRITYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKM
 TRLTTEDTATYFCARGDIWPGTLVTSS (SEQ ID NO: 63)

Ab7可变区重链（嵌合体）蛋白序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLCTVSGIDLNSHYMQWVRQAPGKGLEWVGINGRITYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKM
 TRLTTEDTATYFCARGDIWPGTLVTSS (分别为SEQ ID NO: 68、69、70)

Ab7可变区重链（嵌合体）DNA序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGTCCGCTGGTCAACGCCTGGGACATCCCTGACACCTCACCTGCACCGTCTCTGGA
 ATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGCTCAGGTCACAGGAGAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCGTTGG
 TATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAACCTCGTCGACACCGGTGGAT
 CTGAAAATGACCAAGGCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCCAGGCACC
 CTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 203)

图7

Ab7重链（嵌合体）全长DNA序列。

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGTGCCTGGTACGCCCTGGGACATCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGA
ATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGAGTGGATCGGAGTCGGTTGGT
ATTAAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAACTCGTCGACCAACGGTGGAT
CTGAAAATGACCAAGGCTGACAAACCGAGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCACAGCACCC
CTGGTCAACCGTCTGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCCCTGGCACCTCTCCAAAGACACCTCTGGGG
GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCGTGTCAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGA
CCAGCGGCTGCAACACTTCCCGGTCTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGGTGTGACCGTGCCTC
CAGCAGCTTGGCACCCAGACCTACA TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA
GCCCAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCACCGTGCCCAAGCACTCTCTGGGGGACCGTCAAGTCTTCCCTC
TTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCAATGCGTGTGTGACGTGAGCCACG
AAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGTGACGTGACGGCTGGAGGTGCAATAATGCCAAGACAAGCCCGGGAGGAG
CAGTACGCCAGCAGTACCGTGTGTGTCAGCTCTCACCGTCTCTGACCCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA
CAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAAGCTGCTGCTGCTCAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACCAACTACAAGACCAAGCTCCCGTGGCTG
GACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT
GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID

Ab7轻链(嵌合体)全长蛋白序列。

QVLTQTASPVSAAGVSTVTINCQASQSVNYNYLAWYQQKPGQPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQTTLTISDVQCD
DAATYCLGSYDCSTGDCFFVGGTEVVVKRTVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGN
QESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 62)

Ab7可变区轻链(嵌合体)蛋白序列。

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGGSGTGQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSTGDCVFVGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 61)

Ab7可变区轻链（嵌合体）蛋白序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNNYNLAWYQQKPPKQLIYSTSLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSTGDCFFVGGTEVVVKR(分别为SEQ ID NO: 65、66、67)

Ab7可变区轻链（嵌合体）DNA序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGAAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATAATTACAACCTACCTTGCTGCTGATCAGCAGAAACCAGGCGAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACA
TCCACTCTGGCATCTGGGCTCTCATCGCGATTCAAAAGGCAGTGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACG
TGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGACTGTGTTGTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTCAAAACGT (SEQ ID NO: 201)

Ab7轻链（嵌合体）全长DNA序列。

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGAAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATAATTACAACCTACCTTGCTGCTGATCAGCAGAAACCAGGCGAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACAT
CCACTCTGGCATCTGGGCTCTCATCGCGATTCAAAAGGCAGTGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGT
GCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGACTGTGATCTGTTGTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTCAAAACGTACGGTGGTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCCTGTGTGCTGCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCC
CTCCAAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTG
ACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 202)

Ab8**Ab8重链（人源化）全长蛋白序列。**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHVMQWVRQAPGKGLEWVGVVINGRITYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAA
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGSFYLSKLTVD
 KSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 74)

Ab8可变区重链（人源化）蛋白序列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHVMQWVRQAPGKGLEWVGVVINGRITYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 73)

Ab8可变区重链（人源化）蛋白序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHVMQWVRQAPGKGLEWVGVVINGRITYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSS (分别为SEQ ID NO: 78、79、80)

Ab8可变区重链（人源化）DNA序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGTCACGCTGGGGGTCCTGAGACTCTCTGTGCAGTCTCTGGAA
 TCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGTACAGCTCCAGGGAAGGGGTGGAGTGGTCCGAGTCGTGTTGTA
 TCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCACGGTGT
 ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTAATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCCAAGGGAC
 CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 213)

图8

Ab8重链（人源化）全长DNA序列。

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCAGTCTCTTGGA
 TCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGTCCGTCAAGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCGAGTCGAGTCGTTGGTA
 TCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGCCGATTCAACATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCAACGGTGT
 ATCTTCAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTAATTTCTGTGTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGA
 CCCTCGTCACTGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTTG
 GGGACAGCGGCTGGCTGGCTGCTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCT
 GACCAAGCGGTGCACACCTTCCCGGTGCTCAAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGCTGTGACCGTGCCC
 TCCAGCAGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAGCCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGATT
 GAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCTGCCAGCACCTGAATCCTGGGGGACCGTCAAGTCTTCC
 TCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCTGAGGTACATGCTGCTGGAACAAAGCCGCGGAGG
 CGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGAGG
 AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACA
 AGTGCAAGGTCTCCAAACAAGCCCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAGGCAAGCCCGAGAAC
 CACAGGTGTACACCTGCCCTCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACCTGACCTGCTGTCACCAAGGCT
 TCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCAGCCGAGACAACATAAGACCAAGCCCTCCCGTGC
 TGGACTCCGACGGCTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTCTC
 ATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA (SEQ ID
 NO: 214)

Ab8轻链（人源化）全长蛋白序列。

QVLTQSPSSLSASVGDRTVINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPED
 VATYYCLGSYDCSTGDCVFVGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 72)

Ab8可变区轻链（人源化）蛋白序列。

QVLTQSPSSLSASVGDRTVINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPED
 VATYYCLGSYDCSTGDCVFVGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 71)

Ab8可变区轻链（人源化）蛋白序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。
 QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVNYNYLAWYQQKPKGVKQLIYSTSLASGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPED
 VATYYCLGSYDCSTGDCFTGGGKVEIKR (分别为 SEQ ID NO: 75、76、77)

Ab8可变区轻链（人源化）DNA序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。
 CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
 AGTGTTTACAATTACAACCTACCTGGCTGATCAGCAGAAACCAGGAAAGTTCCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
 ATCCACTCTGGCATCTGGGTCCTCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGATCTGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
 CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTGTGTTTTCGGCGGAG
 GAACCAAGGTGGAATCAAAACGT (SEQ ID NO: 211)

Ab8轻链（人源化）全长DNA序列。

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
 GTGTTTACAATTACAACCTACCTGGCTGATCAGCAGAAACCAGGAAAGTTCCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
 CACTCTGGCATCTGGGTCCTCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGATCTGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
 CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGCAGTTATGATTGTACTGTGATTTTTCGGCGGAGG
 AACCAAGGTGGAATCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
 GGAACTGCCTCTGTGTGCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC
 TCCAAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAGCCTCAGCAGCACCTGA
 CGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCAACCCATCAGGGCCTGAGCTGCCCCGTCA
 CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 212)

Ab9**Ab9重链（嵌合体）全长蛋白序列。**

QSLSESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVSDGKTTYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMAS
 LTTEDTATYFCTRGDIWPGTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
 LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRT
 EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 84)

Ab9可变区重链（嵌合体）蛋白序列。

QSLSESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVSDGKTTYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMAS
 LTTEDTATYFCTRGDIWPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 83)

Ab9可变区重链（嵌合体）蛋白序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

QSLSESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVSDGKTTYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMAS
 LTTEDTATYFCTRGDIWPGTLVTVSS (分别为SEQ ID NO: 88、89、90)

Ab9可变区重链（嵌合体）DNA序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

CAGTCGCTGGAGAGTCCGGGGTGCCTGTGTCACGCGCTGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
 GCCTCAGTAGCTACTACATGCAGTGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGCTGGAAATGGATCGGAGTCATIGGTAGT
 GATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGCCGATTACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCCACGGTGGATCTG
 AGAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTACCAAGGGGACATCTGGGGCCCGGGGACCCCTC
 GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 223)

图9

Ab9 重链 (嵌合体) 全长DNA序列。

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGTGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
 GCCTCAGTAGCTACTACATGCAAGTGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCAATGGTAGTG
 ATGTAAGACATACTACGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCAACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCAACGCGTGAATCTGA
 GAATGGCCAGTCTGACAAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTACAGAGGGGACATCTGGGGCCCCGGGACCCCTCG
 TCACCGTCTCGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
 AGCGGCCCTGGTGCCTGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGCGCCCTGACCCAG
 CGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGTAACCGTGCCTCCAGC
 AGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAAGAGAGTTGAGCCC
 AAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCCATGCCACCGTGCACCACTGAACTCTCTGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCC
 CCCCAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGGGAGGACAG
 ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGTGACGTGGACGGCTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGGGAGGAGCAG
 TACGCCAGCACGTACCGTGTGTCAGCTCTCAACCGTCTGCACCGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 AAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCACAG
 GTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAAGCTGACCTGCTGCTGGAACAGGCTTCTATC
 CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGAGAACAACTACAAGACCAACGCTCCCGTGGACT
 CCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTTCTTCTCATGCTC
 CGTGATGCAATGAGGCTCTGTCACACCACTACACGCAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 224)

Ab9轻链 (嵌合体) 全长蛋白序列。

QVLTQTSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFRGSGGTQFTLTISDVQCD
 DAATYYCLGSYDCSRGDCVFVGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
 SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEHKVVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 82)

Ab9可变区轻链 (嵌合体) 蛋白序列。

QVLTQTSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFRGSGGTQFTLTISDVQCD
 DAATYYCLGSYDCSRGDCVFVGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 81)

Ab9可变区轻链（嵌合体）蛋白序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。
 QVLTQTSPVSAAVGSTVTINCSQASQNVNNYLAWYQQKPPKQLIYSTSLASGVSSRFRSGSGTQFILTISDVQCD
 DAATYYCLGSYDCSRGDCFIYGGTEVVVKR (分别为 SEQ ID NO: 85、86、87)

Ab9可变区轻链（嵌合体）DNA序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。
 CAAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
 AATGTTTATAATAACAACCTAGCTAGCTGGTATCAGCAGAAACCAAGGCAAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
 GTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCATCAGCGAC
 GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTCGTGATTGTTTTCGGCGGAG
 GGACCGAGGTGTGTCAAACGT (SEQ ID NO: 221)

Ab9轻链（嵌合体）全长DNA序列。
 CAAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
 ATGTTTATAATAACAACCTAGCTAGCTGGTATCAGCAGAAACCAAGGCAAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACGTC
 CACTCTGGCAATCTGGGGTCTCATCGCGATTTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCACCATCAGCGACGTG
 CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTCGTGATTGTTTTCGGCGGAGG
 GACCGAGGTGGTCAAAACGTACGGTGGTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
 GGAACTGCCCTCTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCC
 TCCAAATCGGGTAATCTCCAGGAGAGTGTACACAGACGAGCAGCAAGGACAGCACTACAGCCTCAGCAGCACCTGA
 CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCA
 CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG (SEQ ID NO: 222)

Ab10**Ab10重链（人源化）全长蛋白序列。**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIGSDGKITYYATWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCTRGIWGGTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
 TFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVKPKSDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 ISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPI
 EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
 RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 94)

Ab10可变区重链（人源化）蛋白序列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIGSDGKITYYATWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCTRGIWGGTLVTSS (SEQ ID NO: 93)

Ab10可变区重链（人源化）蛋白序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIGSDGKITYYATWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCTRGIWGGTLVTSS (分别为SEQ ID NO: 98、99、100)

Ab10可变区重链（人源化）DNA序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGCTCCAGCCTGGGGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
 TCGGCCCTCAGTAGTACTACATGCAATGGGTCCGTCCAGGCTCCAGGGAAGGGGTGGAGTGGTCGAGTCATTGGTA
 GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGCGAAAGGCCGATTCCATCTCCAGAGACAATTCACAGACACCGGTGT
 ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTACCAAGAGGGGACATCTGGGGCCCAAGGGAC
 CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 233)

图10

Ab10重链（人源化）全长DNA序列。

GAGGTGAGCTTGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGTGAGTGGTCTGGAGTCAATTGGTA
GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCAAGGCCGATTACCACTCTCAGAGACAATTCCAGACCAACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTAATTTCTGTACCAGAGGGACATCTGGGGCCAAAGGA
CCCTCGTCAACCGTCTCAGCGCTCCACCAAGGCCCATCGGTCTTCCCTCCCTGGCACCTCTCTCCAAAGAGCACCTCTGG
GGCACAGCGGCTGGGTGCTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGTAACCTCAGAGAGTT
GACCAGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGTAACCTCAGAGAGTT
TCCAGCAGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCACCACTGAGTCAATGCCAAGACAAGCCCGGGAGG
TCTTCCCCCAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGTCAATGCCAAGACAAGCCCGGGAGG
CGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGGTGAGTGCATAATGCCAAGACAAGCCCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGTGTCAGCTCCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCAAACAAAGCCCTCCAGCCCATCGAGAAACCATCTCCAAAGCCAAGGCAAGCCCGGAGAAC
CACAGGTGTACACCTGCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAAGGCT
TCTATCCAGGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCAGCCGAGAAACAATAAGACCAACGCTCCCGTGC
TGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTC
ATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 234)

Ab10轻链（人源化）全长蛋白序列。

QVLTSPLSASVGDRTVINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPED
VATYYCLGSYDCSRGDCVFVGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 92)

Ab10可变区轻链（人源化）蛋白序列。

QVLTSPLSASVGDRTVINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPED
VATYYCLGSYDCSRGDCVFVGGGKVEIKR (SEQ ID NO: 91)

Ab10可变区轻链（人源化）蛋白序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCAQASQNVVNNNYLAWYQQKPKVPLQLIYSTSLASGVPSRFSGSGTDFLTISLQPED
VATYYCGLSGYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKR（分别为SEQ ID NO: 95、96、97）

Ab10可变区轻链（人源化）DNA序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

CAAGTGTGACCCAGTCTCCATCCCTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AATGTTTACAATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCTGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGAATTTGTTTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAATCAACCGT（SEQ ID NO: 231）

Ab10轻链（人源化）全长DNA序列。

CAAGTGTGACCCAGTCTCCATCCCTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
ATGTTTACAATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGAATTTGTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAATCAACGTACGGTGGTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCC
TCCAAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA
CGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCCATCAGGGCCTGAGCTGCCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG（SEQ ID NO: 232）

Ab11

Ab11重链（嵌合体）全长蛋白序列。

QSLSESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYMQWVRQAPGKGLEWIGVGNKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT
SLTTEDTATYFCARGDIWPGTLVTSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQYICNVNHNKPSNTKVDKRVKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 104)

Ab11可变区重链（嵌合体）蛋白序列。

QSLSESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYMQWVRQAPGKGLEWIGVGNKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT
SLTTEDTATYFCARGDIWPGTLVTSS (SEQ ID NO: 103)

Ab11可变区重链（嵌合体）蛋白序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

QSLSESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYMQWVRQAPGKGLEWIGVGNKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT
SLTTEDTATYFCARGD/WGPGTLVTSS (分别为SEQ ID NO: 108、109、110)

Ab11可变区重链（嵌合体）DNA序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

CAGTCGCTGGAGAGTCCGGGGTCCCTGGTCACGCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
ACGTCACTAACTACTATGCAATGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAAATGGATCGGAGTCATTGGTGTA
ATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGCCGATTACCATCTCCAAACCTCGTCGACCCGATCTGA
AAATGACCAAGTCTGACAAACCGAGGACACGCGCACCTATTCTGTGCCAGAGGCGACATCTTGGGGCCCCGGGACCCCTCGT
CACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 243)

图11

Ab11重链（嵌合体）全长DNA序列。

CAGTCGCTGAGGAGTCCGGGGTGCCTGGTCACGCCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
 ACGTCACTAACTACTATATGCAATGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGCTGGAATGATCGGAGTCAATTGGTGTGA
 ATGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGGAAGGCCGATTCAACCATCTCCAAACCTCGTCGACACCGGTGGAATCTGA
 AAATGACCAGTCTGACAAACGAGACACGGCCACCTATTCTGTGCCAGAGCGACATCTGGGGCCCGGGACCCCTCG
 TCACCGTCTCGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTCTCCAAAGAGCACCTCTGGGGCAC
 AGGGCCCTGGGTGCTGCTAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGGCCCTGACCCAG
 CGCGTGCACACCTTCCCGGTGCTCCTACGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCTGTGACCGTGCCTCCAGC
 AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGATTGAGCCC
 AAATCTTGTGACAAACTCACATGCCCCACCGTGCCAGCACTGAACTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCC
 CCCCAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCCAAGACAAGCCGGGAGGAGCAG
 ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGGGAGGAGCAG
 TACGCCAGCACGTACCGTGTGTCAGCTCCTCACCGTCTGCACCGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 AAGGTCTCCAAACAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCACAG
 GTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTACGCTGACCTGCTGTGTCAAAGGCTTCTATC
 CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCCCTCCCGTGGACT
 CCGACGGCTCCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
 CGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 244)

Ab11轻链（嵌合体）全长蛋白序列。

QVLQTASPVPSPAVGSTVTINCRASQSVYNNYLAWYQQKPGPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDD
 AATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 102)

Ab11可变区轻链（嵌合体）蛋白序列。

QVLQTASPVPSPAVGSTVTINCRASQSVYNNYLAWYQQKPGPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDD
 AATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 101)

Ab11可变区轻链（嵌合体）蛋白序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

QVLTQTASPVPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGTEVVVKR (分别为SEQ ID NO: 105、106、107)

Ab11可变区轻链（嵌合体）DNA序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAG
AGTGTTTATTATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCATCAGCGAC
GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAATGGTATTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGTGTCAAACGT (SEQ ID NO: 241)

Ab11轻链（嵌合体）全长DNA序列。

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGA
GTGTTTATTATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAATGGTATTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGTGTCAAACGTACGGTGGTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTGTGTGTCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCC
TCCAAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTGCCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 242)

Ab12

Ab12重链（人源化）全长蛋白序列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIDVTNYMQWVRQAPGKGLEWVGIVNGKRY YASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVTVSSASTKPSVFLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGV
HTFP AVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALP A
PIEKTISKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSKLTVD
KSRWQQGNV FSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 114)

Ab12可变区重链（人源化）蛋白序列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIDVTNYMQWVRQAPGKGLEWVGIVNGKRY YASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 113)

Ab12可变区重链（人源化）蛋白序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIDVTNYMQWVRQAPGKGLEWVGIVNGKRY YASWAKGRFTISRDN SKTTVY
LQMNSLRAEDTAVYFCARGD/WGQGLVTVSS (分别为 SEQ ID NO: 118、119、120)

Ab12可变区重链（人源化）DNA序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

GAGGTGCAGCTTGTGAGTCTGGGGAGGCTTGTCACGCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCACTCTCTGGAA
TCGACGTCACTAACTACTACATGCAATGGTCCGTCAAGCTCCAGGAAGGGGTGGAGTGGTCCGAGTTCATTGGTG
TGAATGGTAAAGAGATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCCAGGTGT
ATCTTCAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTAATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAAGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 253)

图12

Ab12重链（人源化）全长DNA序列。

GAGGTGCAGCTTGTGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCACTCTCTGGAA
 TCGACGTCACTAATACTACATGCAATGGGTCCGTCAAGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTTCGAGTCAATTGGTG
 TGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
 ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGTGTGTAATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAAGGA
 CCTCGTCAACCGTCTCGAGCGCCTCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGCCACCTCTCTCCAAGACACCTCTGG
 GGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGTGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTGTTGGAACCTCAGCGCCCT
 GACCAGCGGTGCACACCTTCCCGGTGCTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGTAACCGTGGCCC
 TCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
 GAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCACGACCTGAATCTCTGGGGGACCGTCACTCTTCC
 TCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGTCAATGATGCCAAGACAAGCCCGGGAGG
 CGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCAATAATGCCAAGACAAGCCCGGGAGG
 AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTACGCTCTCACCGTCTGCACCCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACA
 AGTGCAAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAAC
 CACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTACGCTGACCTGCTGTTCAAGGCT
 TCTATCCCAGGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC
 TGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
 ATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA (SEQ ID
 NO: 254)

Ab12轻链（人源化）全长蛋白序列。

QVLTQSPSSLSASVGDRTVINCRAASQSVYNNYLAWYQQKPKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDV
 ATYYCLGSYDCSNGDCVFVGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 112)

Ab12可变区轻链（人源化）蛋白序列。

QVLTQSPSSLSASVGDRTVINCRAASQSVYNNYLAWYQQKPKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDV
 ATYYCLGSYDCSNGDCVFVGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 111)

Ab12可变区轻链（人源化）蛋白序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

QVLTSPLSASVGDRTINCRASQSVYNNYLAWYQQKPKVPKQLIYSTSLASGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPED
VATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGKVEIKR (分别为 SEQ ID NO: 115、116、117)

Ab12可变区轻链（人源化）DNA序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCCTCCCTGTGTCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAG
AGTGTTTACTATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGAAAGTTCCCTAAGCAACTGATCTATCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCTGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCCTGGGCAGTTATGATTGTAATGGTATTGTTTTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAATCAAAACGT (SEQ ID NO: 251)

Ab12轻链（人源化）全长DNA序列。

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCCTCCCTGTGTCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAG
GTGTTTACTATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGAAAGTTCCCTAAGCAACTGATCTATCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCCTGGCAGTTATGATTGTAATGGTATTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAATCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC
TCCAAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAGCCTCAGCAGCACCTGA
CGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 252)

Ab13

Ab13重链（嵌合体）全长蛋白序列。

QSVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGDFDFSSNAMWVVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQL
NSLTVADTATYYCARDLDLWGPGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 124)

Ab13可变区重链（嵌合体）蛋白序列。

QSVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGDFDFSSNAMWVVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQL
NSLTVADTATYYCARDLDLWGPGLVTVSS (SEQ ID NO: 123)

Ab13可变区重链（嵌合体）蛋白序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

QSVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGDFDFSSNAMWVVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQL
NSLTVADTATYYCARDLDLWGPGLVTVSS (分别为SEQ ID NO: 128、129、130)

Ab13可变区重链（嵌合体）DNA序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

CAGTCGGTGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTC
GACTTCAGTAGCAATGCAATGTGGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCAATTACAA
TGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGTGAATGCCGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCCACGGTGACT
CTGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACACGCCACGTATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTGTGGGCCCCGGGCA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 263)

图13

Ab13重链（嵌合体）全长DNA序列。

CAGTCGGTGAGGAGTCCGGGGAGGCTGTCCAGCTGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTC
 GACTTCAGTAGCAATGTGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAGGGCTGGAGTGATCGGATCGGATGCATTTACAAT
 GGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGTGAATGCCGATTCTCCATCTCCAACCTCGTCGACCAACGGTGACTC
 TGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTGTGGGCCCGGGCAC
 CCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
 GGCACAGCGGCTGGCTGCCTGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTG
 ACCAGCGGTGCACACCTTCCCGGTGCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGCCCT
 CCAGAGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTG
 AGCCCAAATCTTGTGACAAAATCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAATCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCT
 CTCCCCCACAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTGCATATGCCAAGACAAGCCCGGGAGGA
 GAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATATGCCAAGACAAGCCCGGGAGGA
 GCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGTGTCAGCTCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA
 GTGCAAGTCTCAACAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAGGCAAGCCCGGAGAAC
 ACAGGTGTACACCTGCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACCTGACCTGCTGTCAAGGCTT
 CTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAAGCCGAGAACAACTACAAGACCAACGCTCCCGTGT
 GGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGCACAAAGAGCAGGTGGCAGCGGGAACGCTCTCTCA
 TGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAAACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCTGTCTCCGGGTAATGA (SEQ ID
 NO: 264)

Ab13轻链（嵌合体）全长蛋白序列。

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVPSRFSGGSGTQFTLTISGVQCD
 DAATYYCGYRSDSVDGVAFAGGTEVVVKRTVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGN
 SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 122)

Ab13可变区轻链（嵌合体）蛋白序列。

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVPSRFSGGSGTQFTLTISGVQCD
 DAATYYCGYRSDSVDGVAFAGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 121)

Ab13可变区轻链（嵌合体）蛋白序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

AIVMTQTPSSKSPVPGDVTVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVPSRFSGGSGTQFLTISGVQCD
DAATYYCGGYRSDSV/DG1/4FAGGTEVVVKR (分别为SEQ ID NO: 125、126、127)

Ab13可变区轻链（嵌合体）DNA序列。CDR1: 粗体; CDR2: 下划线; CDR3: 斜体。

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGT
GAGAGTCTTTATAATAACAACGCCCTTGCCCTGGTTTCAGCAGAAACAGGCGAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATGA
TGCAATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAGTGGCGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGT
GGCGTGCAAGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGGAGGCTACAGAAAGTGATGTTGCTTTCGCCCGGA
GGGACCGAGGTGGTGCAAAACGT (SEQ ID NO: 261)

Ab13轻链（嵌合体）全长DNA序列。

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTG
AGAGTCTTTATAATAACAACGCCCTTGCCCTGGTTTCAGCAGAAACAGGCGAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATGATGC
ATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAGTGGCGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGC
GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGGAGGCTACAGAAAGTGATGTTGCTTTCGCCCGGAG
GGACCGAGGTGGTGCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACCTGCCTCTGTGTGCTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCC
CTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGAGGACAGCAAGGACAGCCTACAGCCTCAGCAGCACCTTG
ACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCAACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 262)

Ab14**Ab14重链（人源化）全长蛋白序列。**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYATWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVH
 TFPVAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQYICNVNHNKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
 EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
 RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134)

Ab14可变区重链（人源化）蛋白序列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYATWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 133)

Ab14可变区重链（人源化）蛋白序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYATWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLLVTVSS (分别为SEQ ID NO: 138、139、140)

Ab14可变区重链（人源化）DNA序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

GAGGTGCAGCTTGAGCTGGGGGAGGCTTGCTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGTCTCTGGAA
 TCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCATGGGTCCGTACGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCCGAGTCATTGGTA
 GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGGCAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAAGACCACGGTGT
 ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAAGGGAC
 CCTCGTCAACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 273)

图14

Ab14重链（人源化）全长DNA序列。

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCCAGCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
 TCGGCCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGTCCGTGAGGCTCCAGGGAAGGGCTGAGTGGTCCGAGTCAATTGGTA
 GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTACACCATCTCCAGAGACAATTCCAGACCCGGTGT
 ATCTTCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTACAGAGGGGACATCTGGGGCCAAAGGA
 CCTCGTCACTCGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGCACTCCCTGCACTCCCTCAAGAGCACCTCTGTG
 GGGACAGCGGCCCTGGGCTGCTGCAAGGACTACTTCCCGGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCCCT
 GACCAGCGGCTGCAACACTTCCCGGCTGCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGTGACCGT
 TCCAGCAGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGAGCGGAGAGTT
 GAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCCAACCGTGGCCAGCCTGAACTCCTGGGGGACCCGTGAGTCTTCC
 TCTTCCCGCCAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTGCAATAATGCCAAGACAAGCCGCGGAGG
 CGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGGTGGAGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGAGG
 AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGTCAGGCTCTCACCGTCTGCACCGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
 AGTGCAAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAACCATCTCCAAAGCCAAGGCAAGCCCGAGAAC
 CACAGGTGTACACCTGCCCTCCAGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACCTGACCTGCTGCTGCTCAAAAGGCT
 TCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCGGAGAACAACTACAAGACCCACGCTCCCGTGC
 TGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGACAAAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTCTC
 ATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAACCACTACACGCAAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCCGGTAAATGA (SEQ ID
 NO: 274)

Ab14轻链（人源化）全长蛋白序列。

QVLTQSPSSLASVGDRTVINCQASQNVNNNYLAWYQQKPKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPED
 VATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 132)

Ab14可变区轻链（人源化）蛋白序列。

QVLTQSPSSLASVGDRTVINCQASQNVNNNYLAWYQQKPKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPED
 VATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 131)

Ab14可变区轻链（人源化）蛋白序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

QVLTSQSSLSASVGDRTINQCASQNVVNNNYLAWYQKPKVQLIYSTSLASGVPSRFSGSGTDFLTISLQPED
VATYYC¹³⁵LGSDC¹³⁶SRGDC¹³⁷VFEGGKVEIKR（分别为SEQ ID NO: 135、136、137）

Ab14可变区轻链（人源化）DNA序列。CDR1: 粗体；CDR2: 下划线；CDR3: 斜体。

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCACTCTGTAGGAGACAGATCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AATGTTTACAATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCTGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTCGTGGTGAATTGTTTTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAATCAACCGT（SEQ ID NO: 271）

Ab14轻链（人源化）全长DNA序列。

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCACTCTGTAGGAGACAGATCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
ATGTTTACAATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCTGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGAAGTGTGCAACTTATTACTGTCTGGCAGTTATGATTGTCGTGGTGAATTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAATCAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC
TCCAAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAGCCTCAGCAGCACCTGA
CGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCCATCAGGGCCTGAGCTGCCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG（SEQ ID NO: 272）

人类 CGRP α ELISA

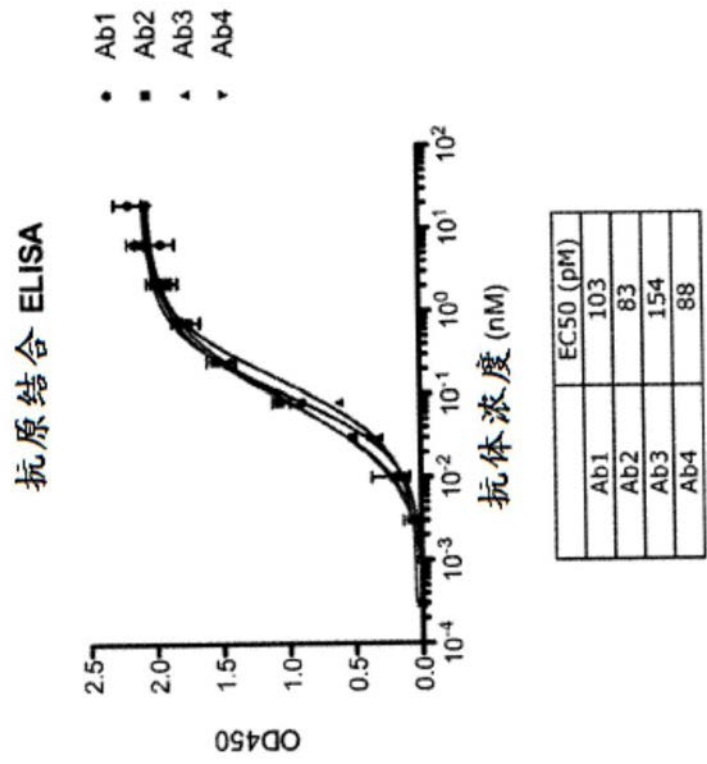


图15

人类 CGRP α ELISA

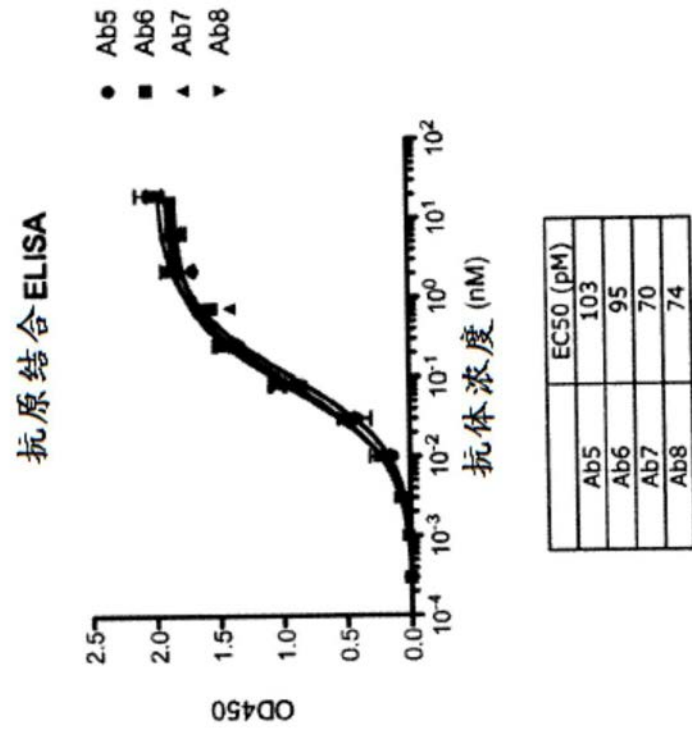


图16

人类CGRPα ELISA

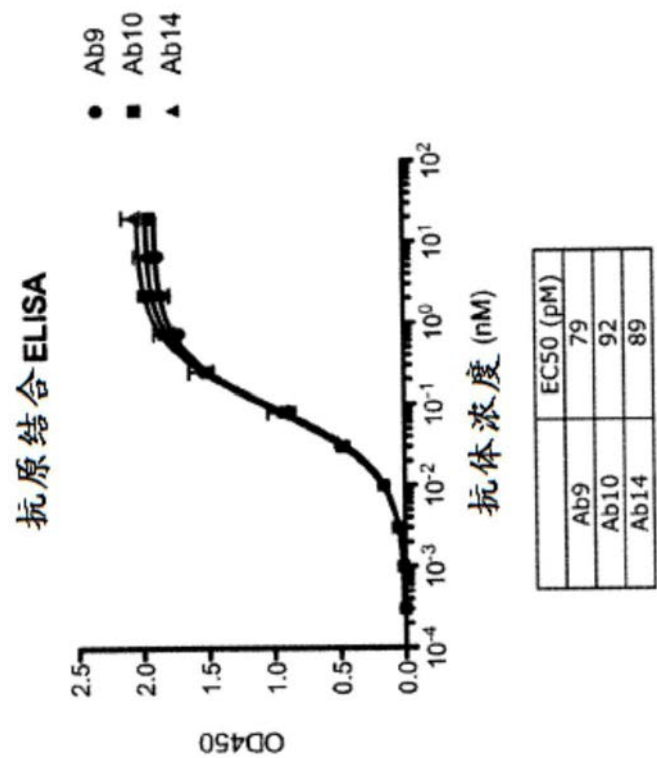


图17

人类CGRPα ELISA

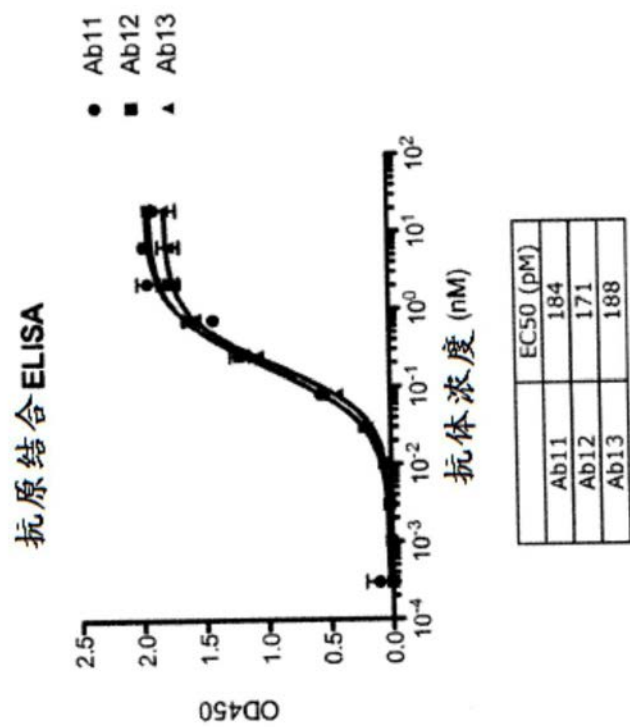


图18

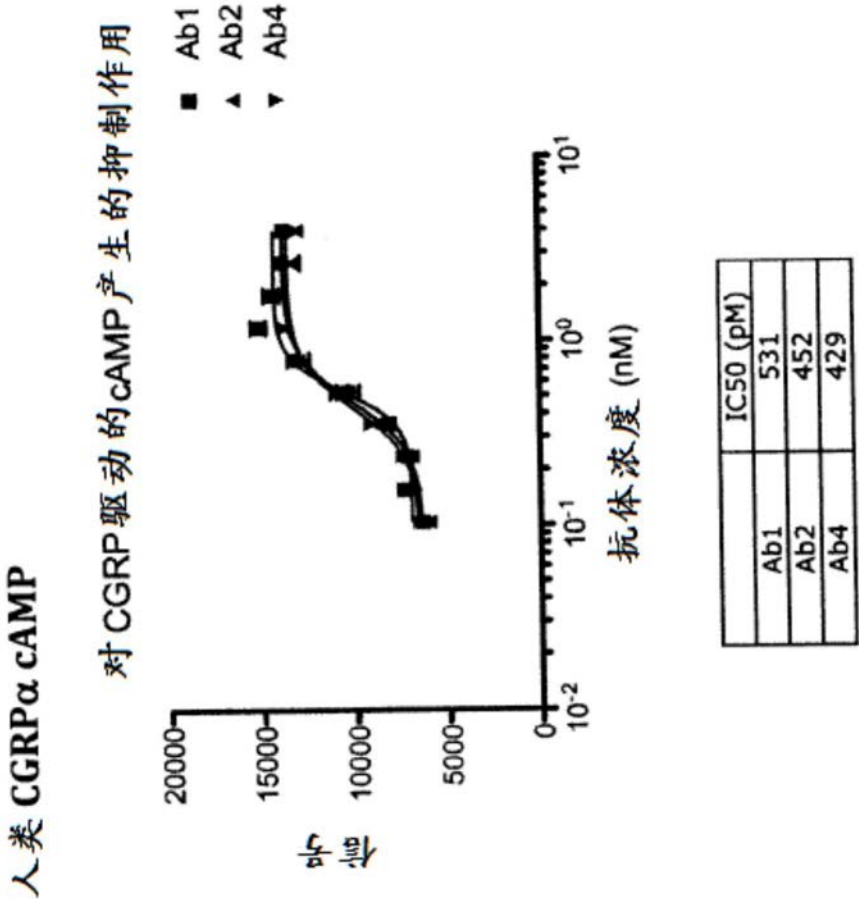


图19

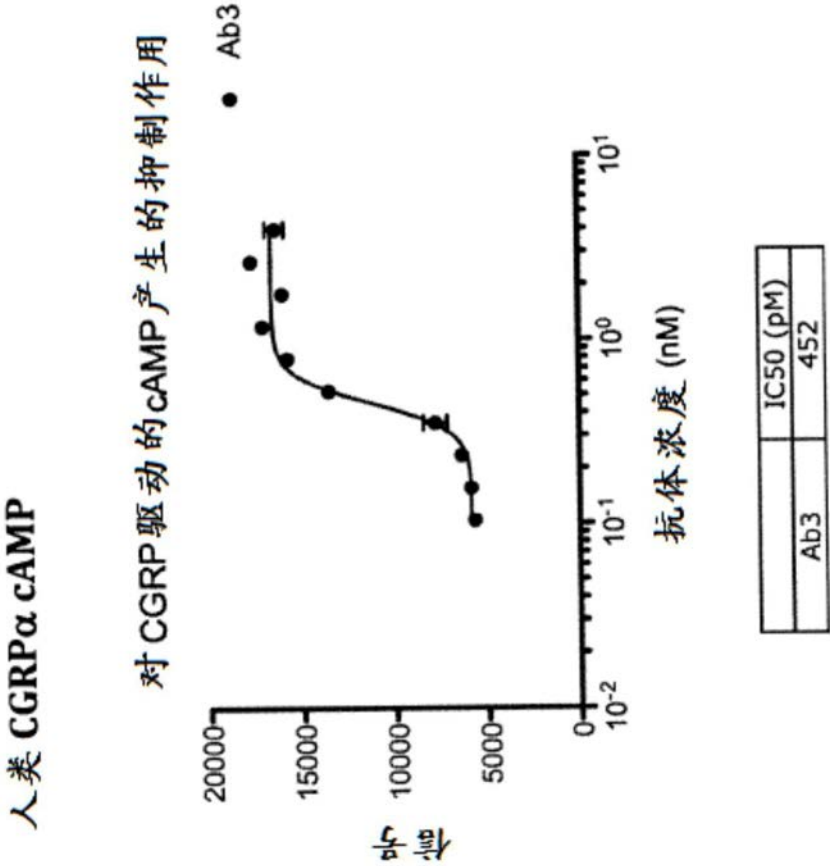


图20

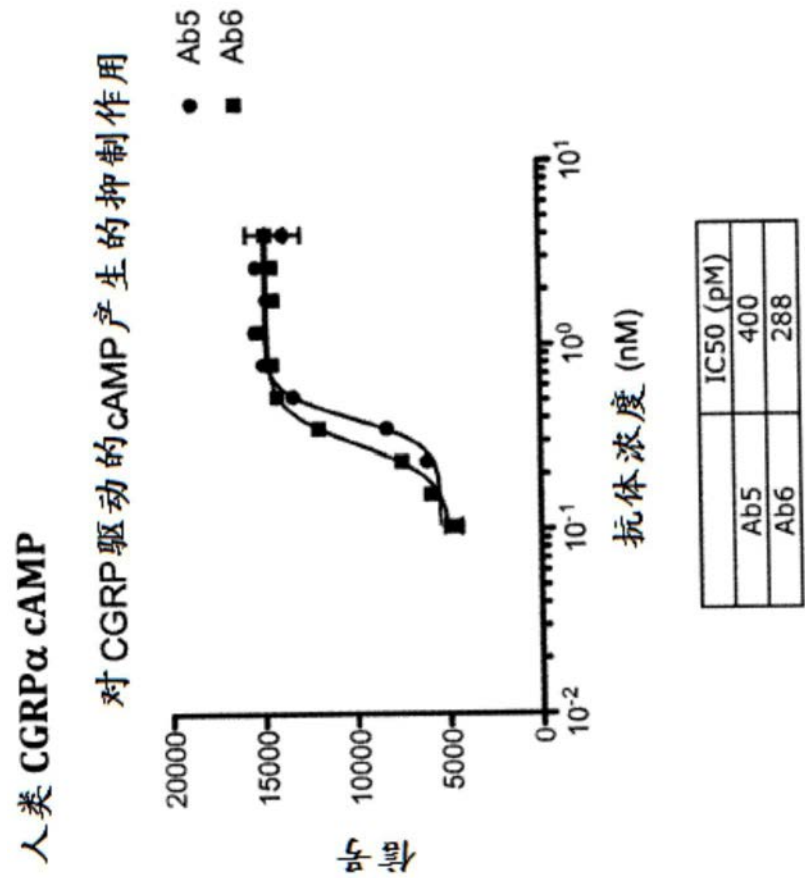


图21

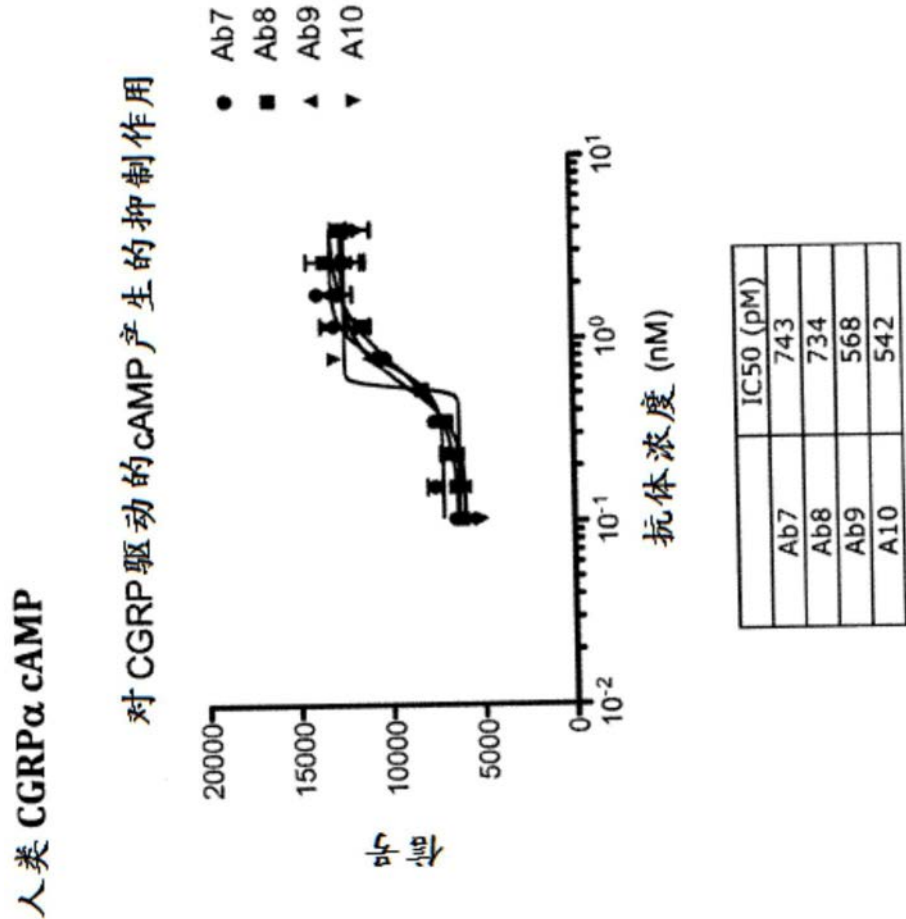


图22

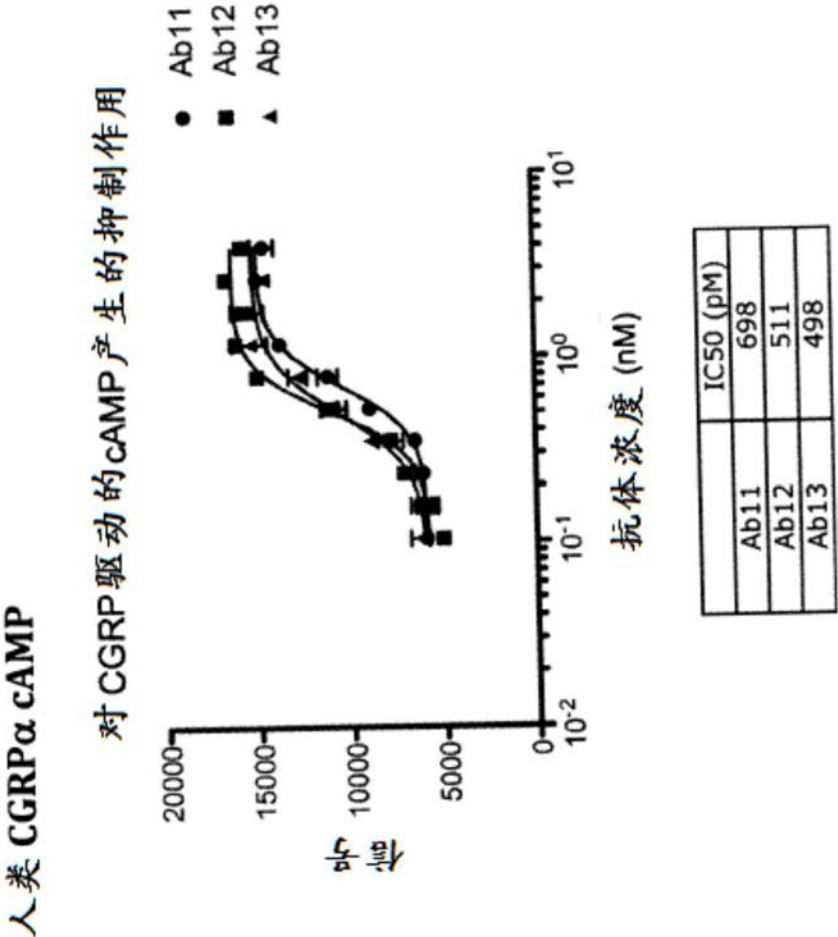


图23

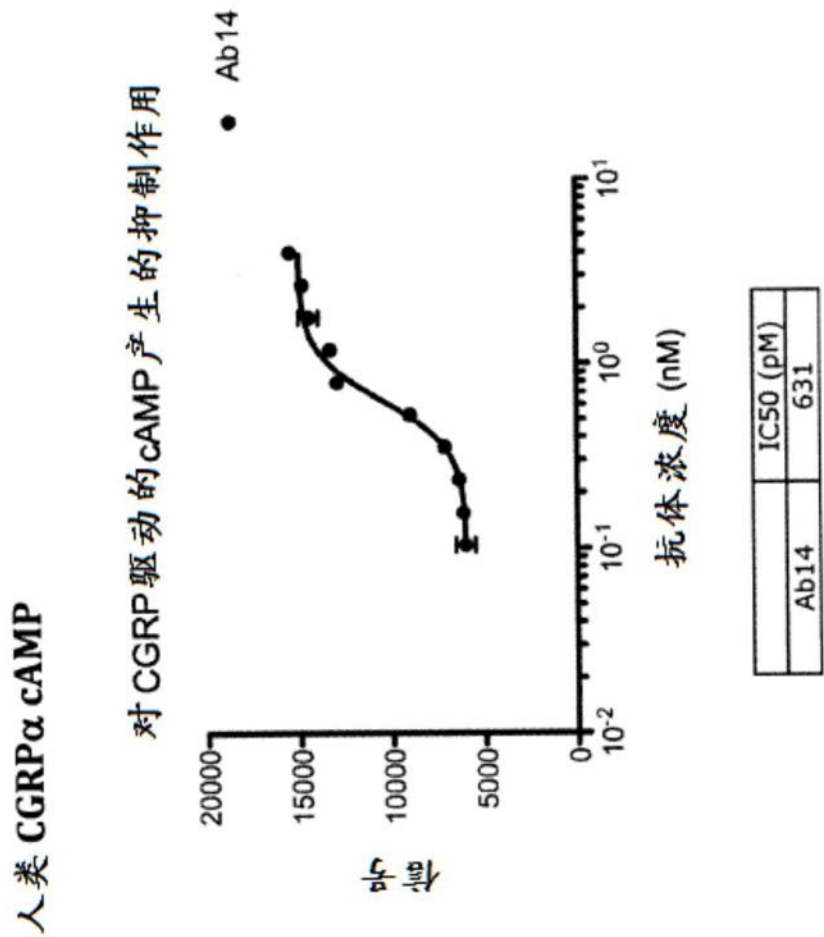


图24

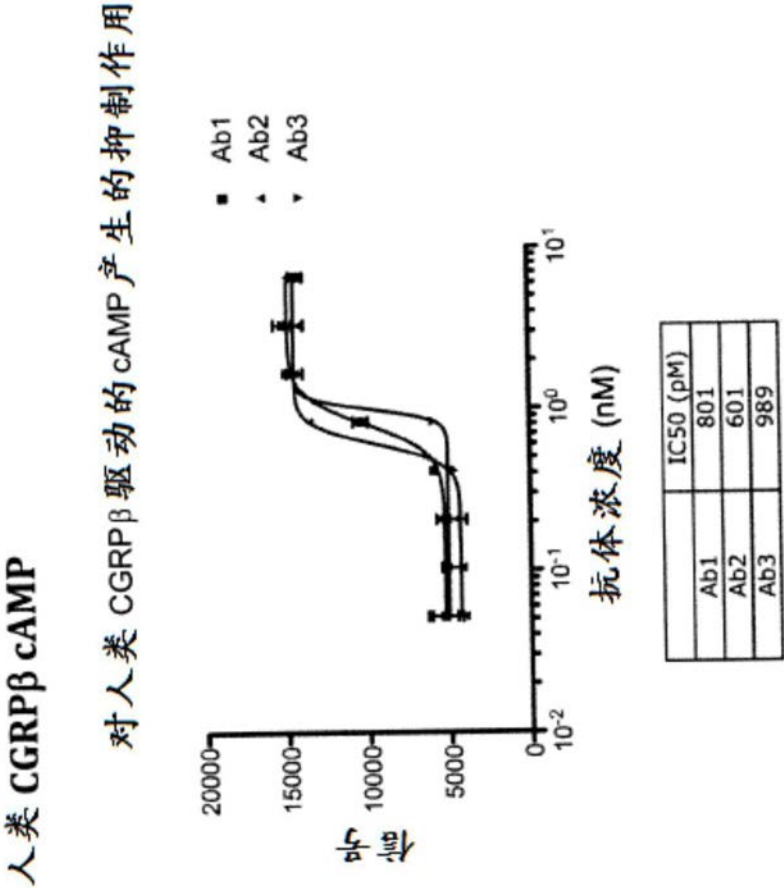


图25

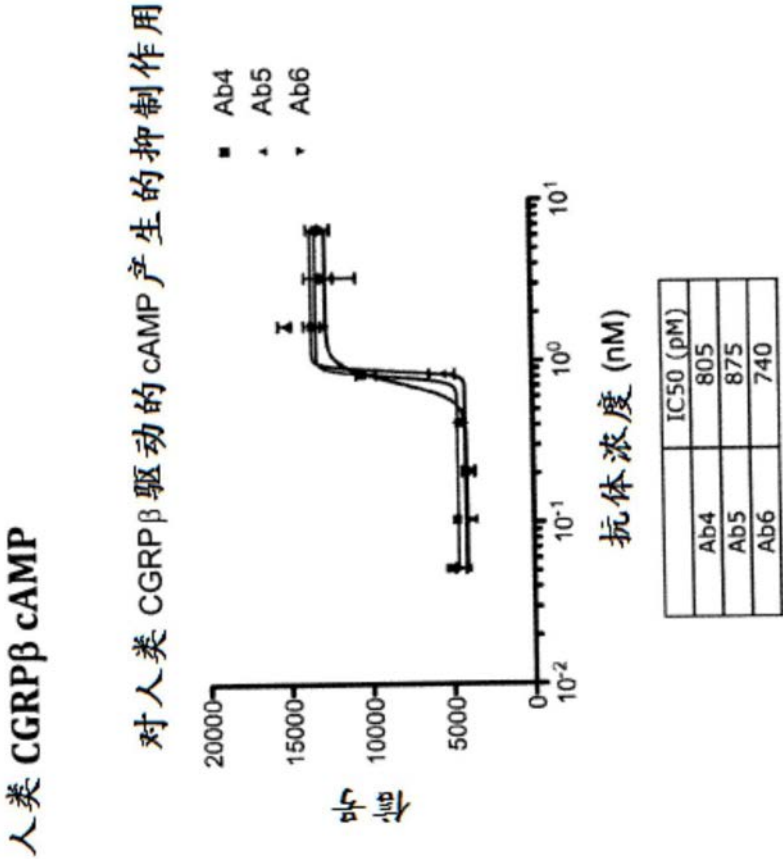


图26

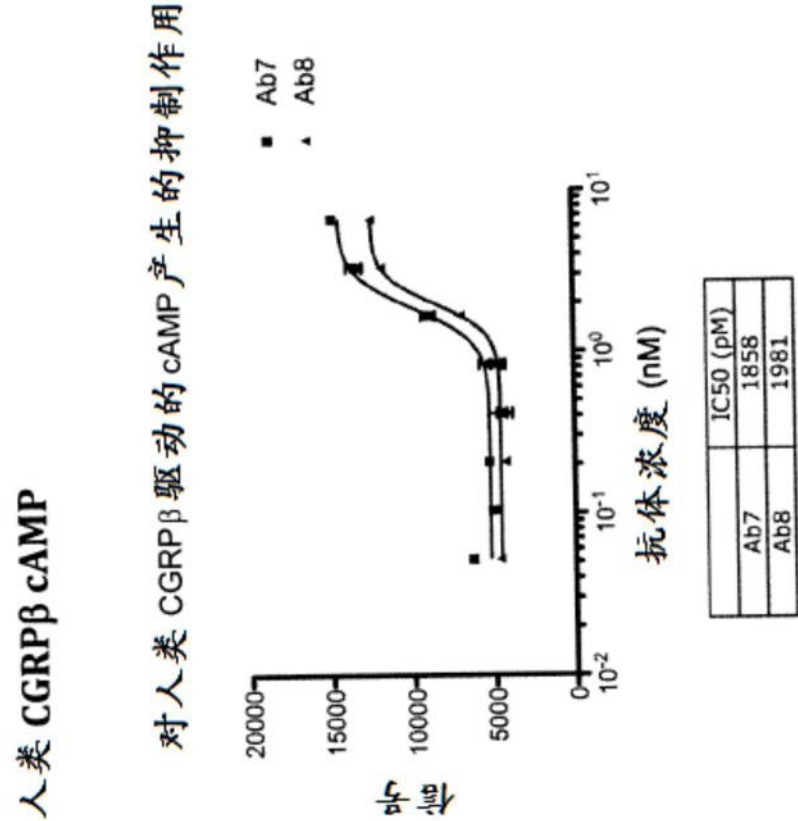


图27

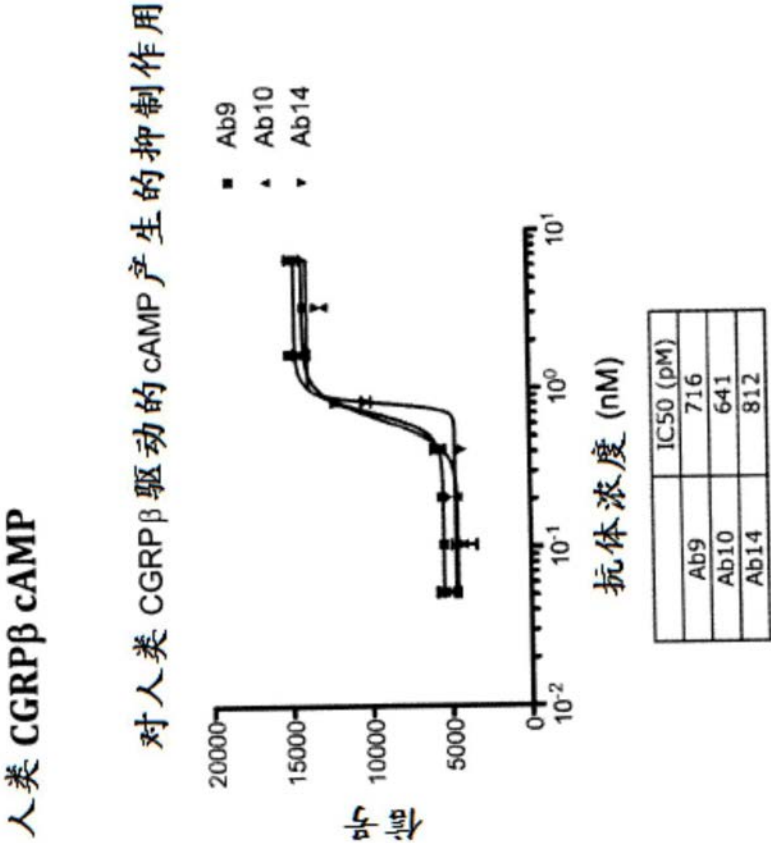


图28

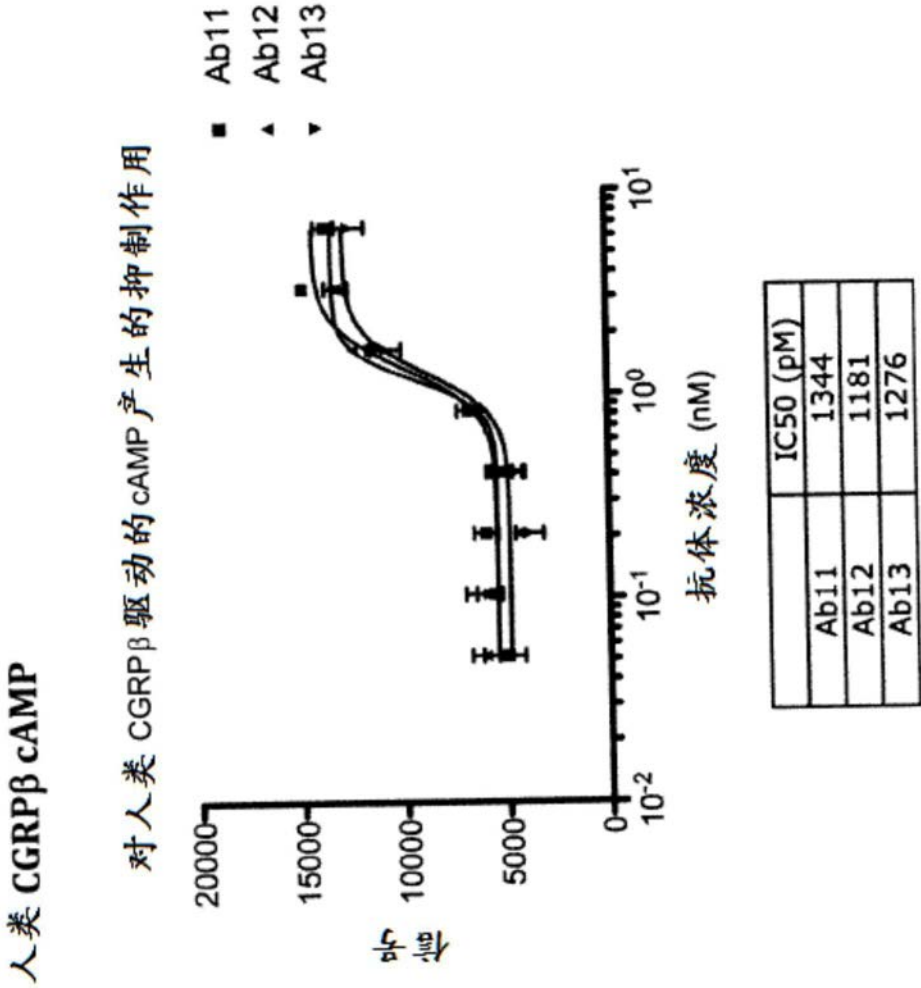


图29

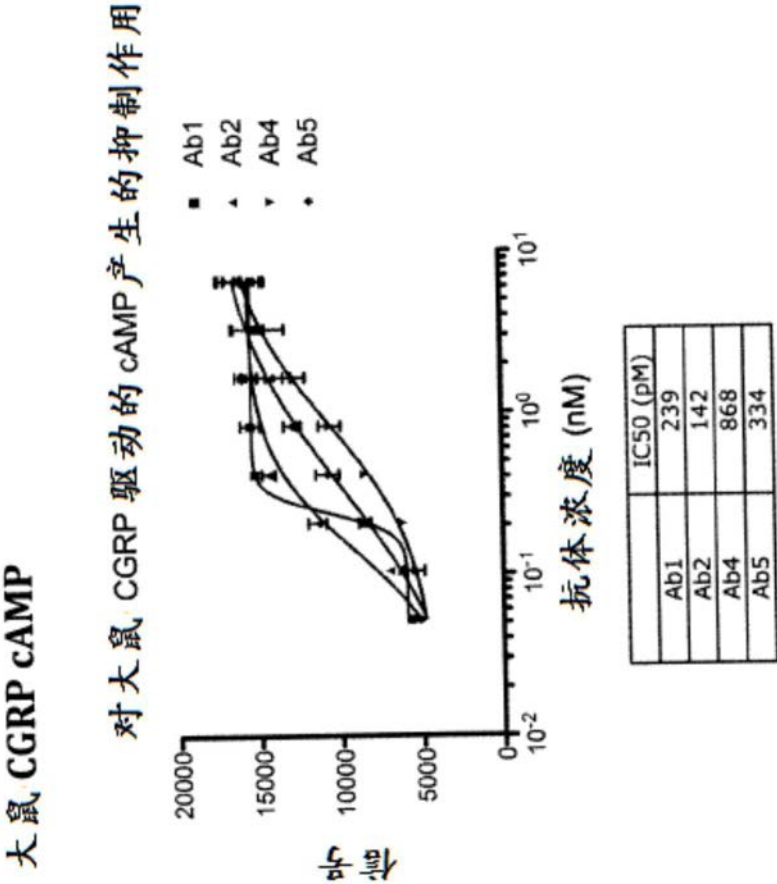


图30

大鼠 CGRP cAMP

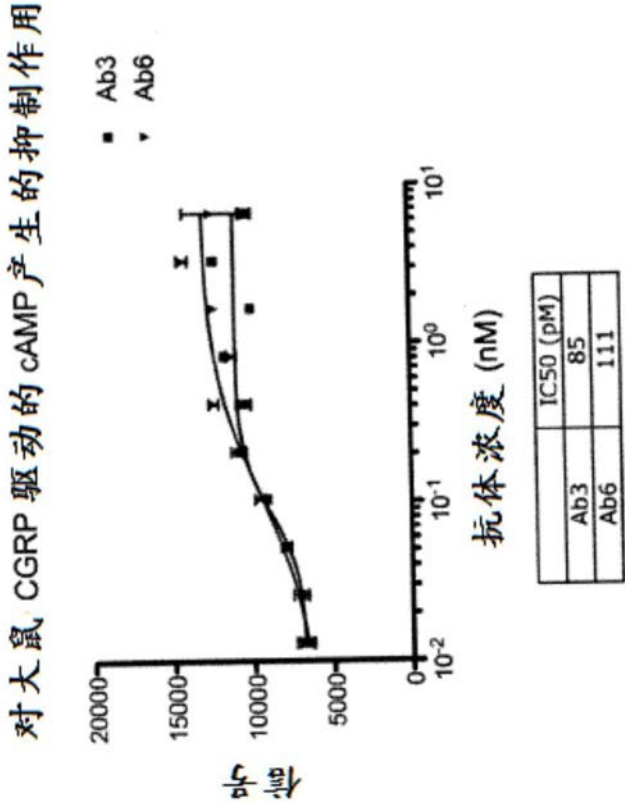


图31

大鼠 CGRP cAMP

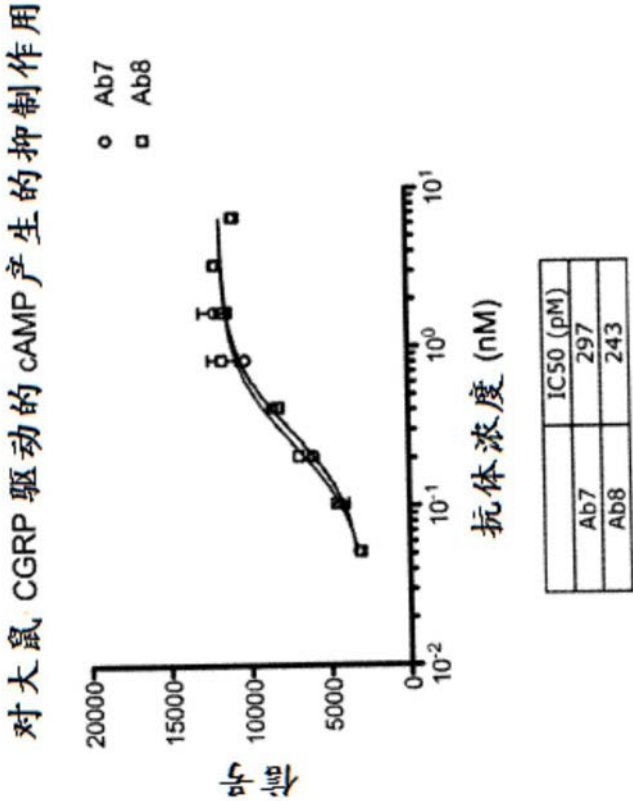


图32

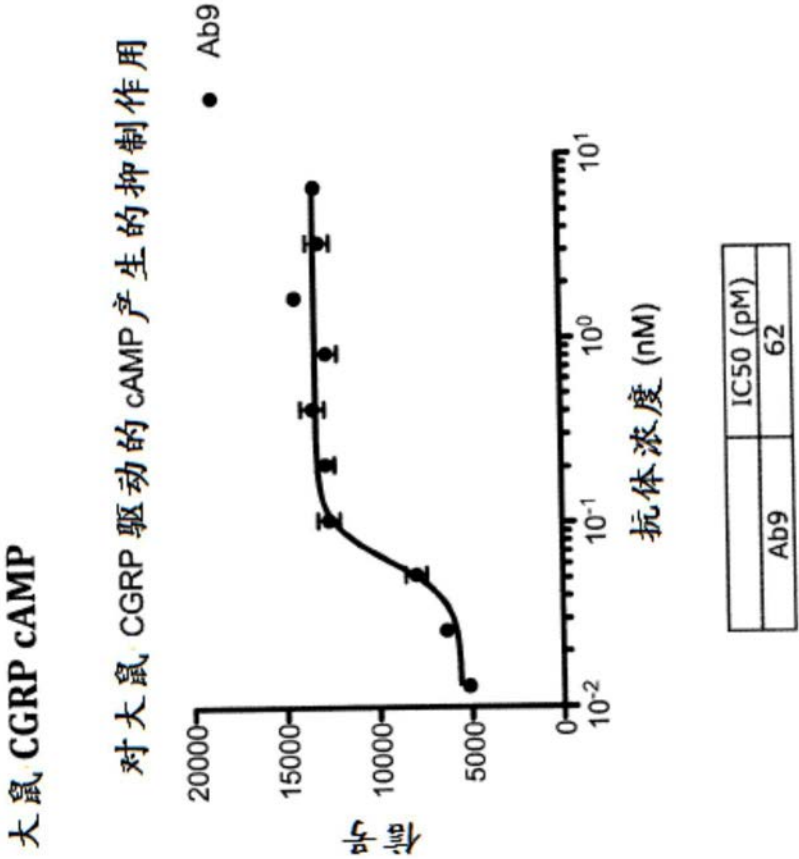


图33

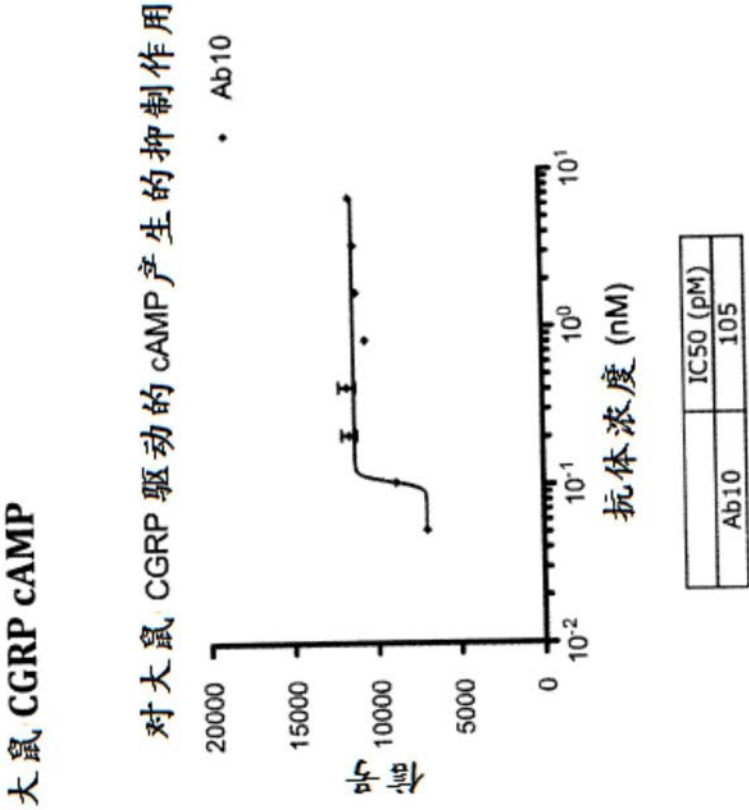


图34

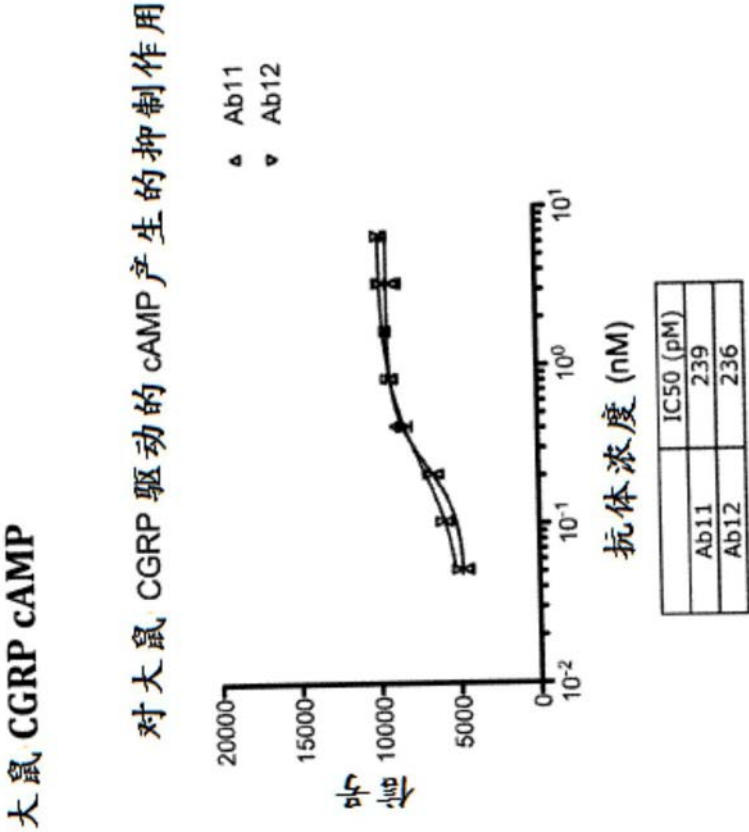


图35

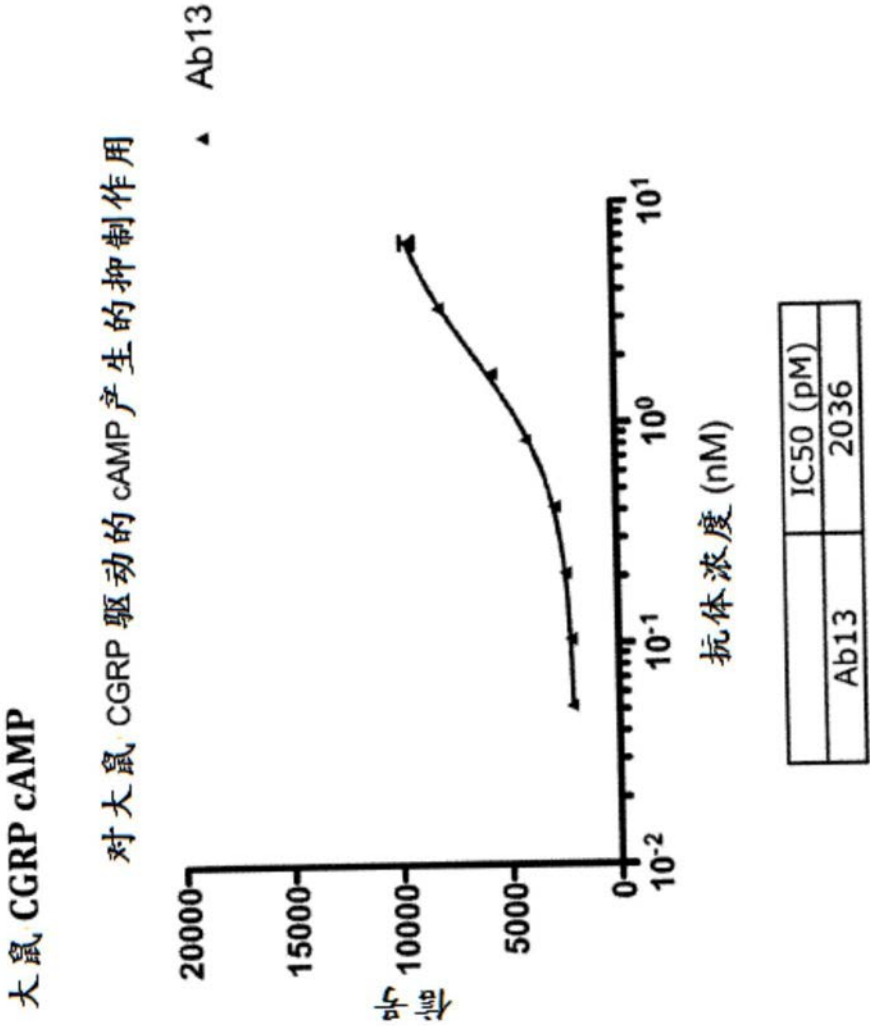


图36

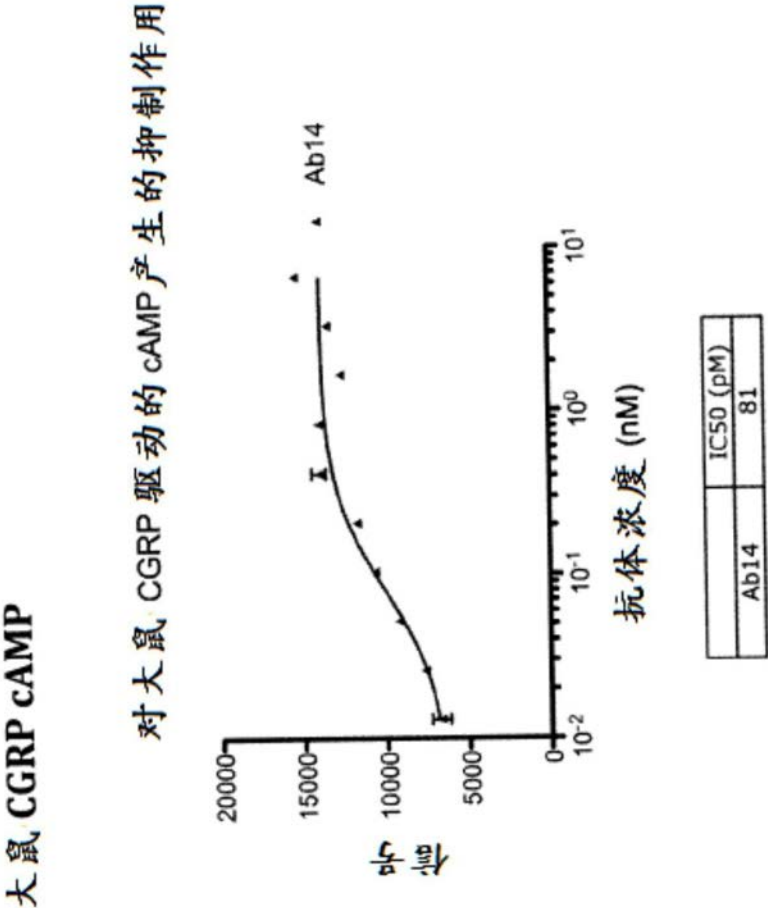


图37

对放射性配体结合的抑制作用

	IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)
Ab1	0.585	0.46
Ab2	0.482	0.378
Ab3	2.49	10.96
Ab4	0.579	0.455
Ab5	0.586	0.461
Ab6	2.46	1.94
Ab7	4.53	3.56
Ab8	0.936	0.736
Ab9	2.03	1.6
Ab10	0.28	0.22
Ab11	2.26	1.78
Ab12	0.315	0.248
Ab13	0.335	0.264

图38

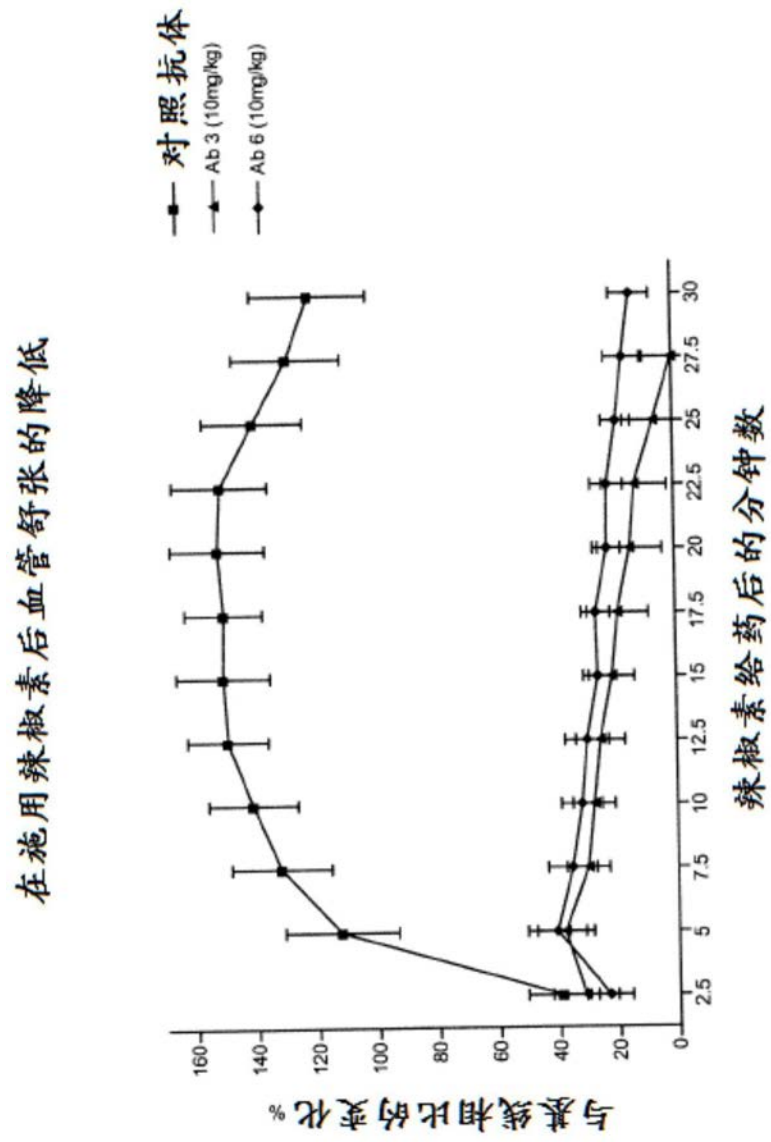


图39

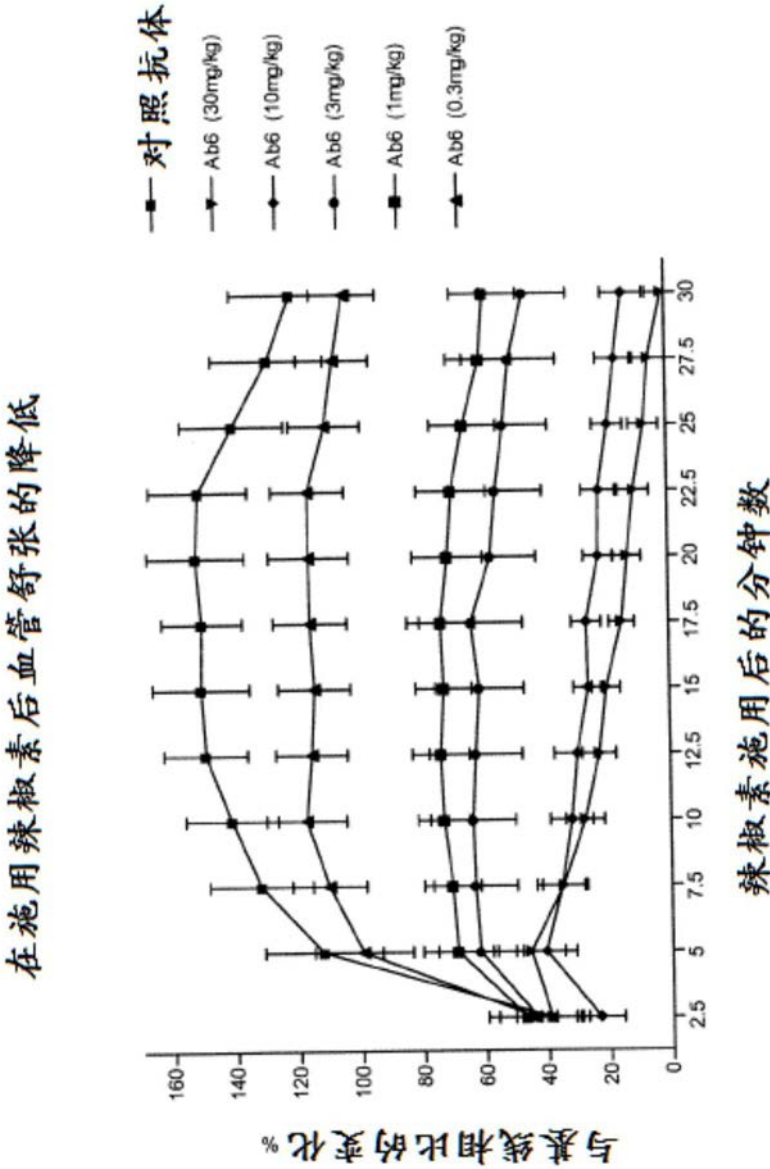


图40

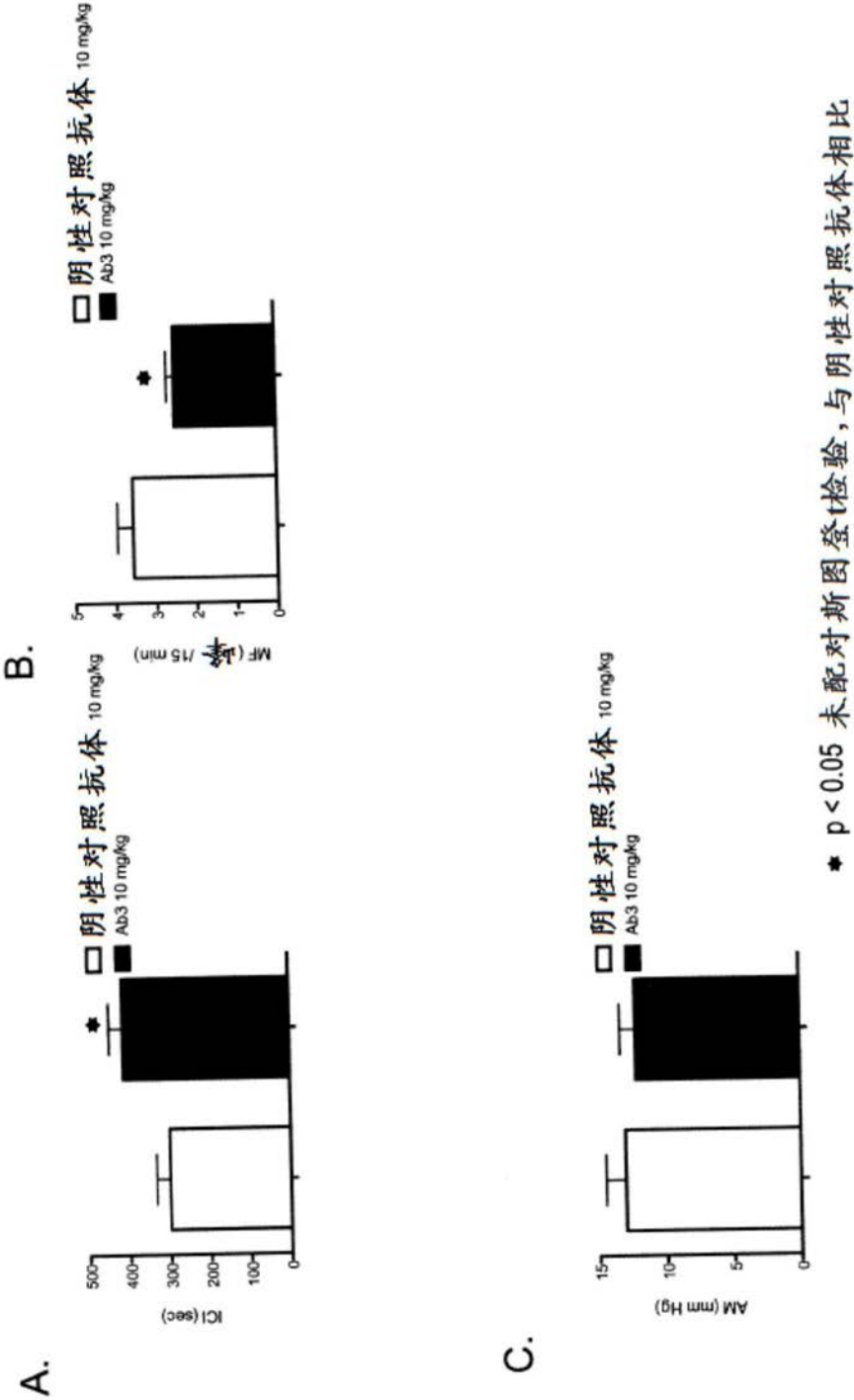


图41

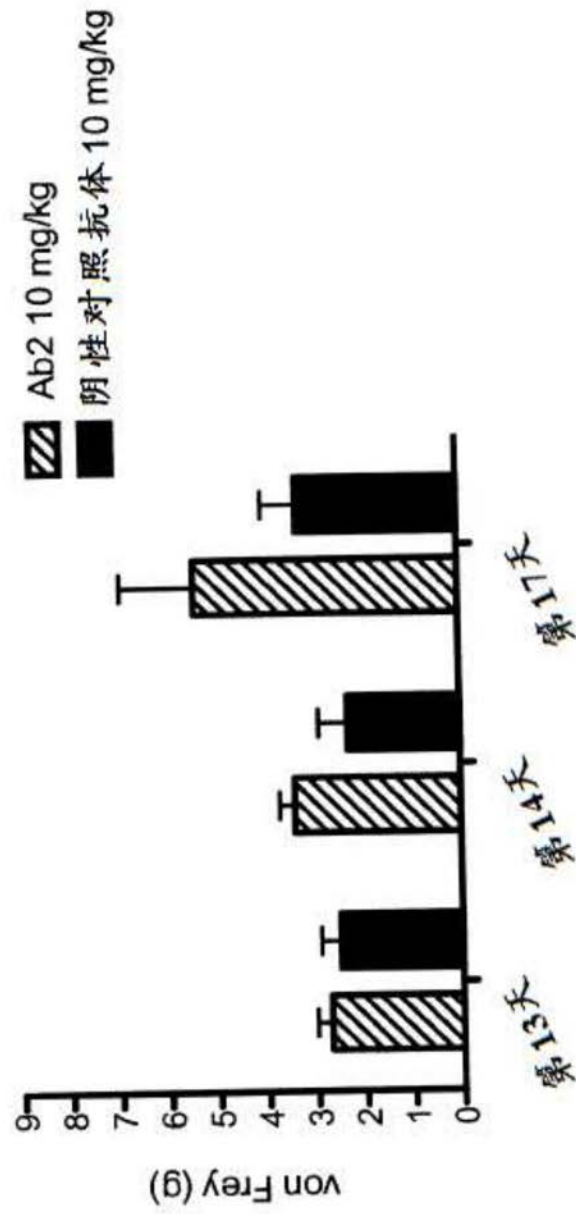


图42

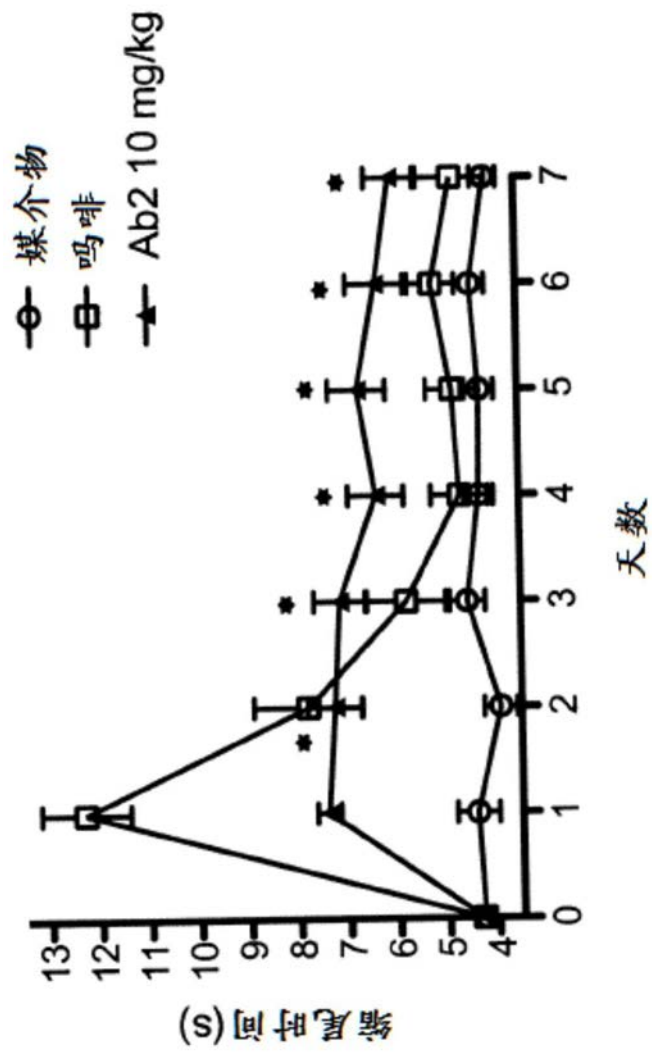


图43

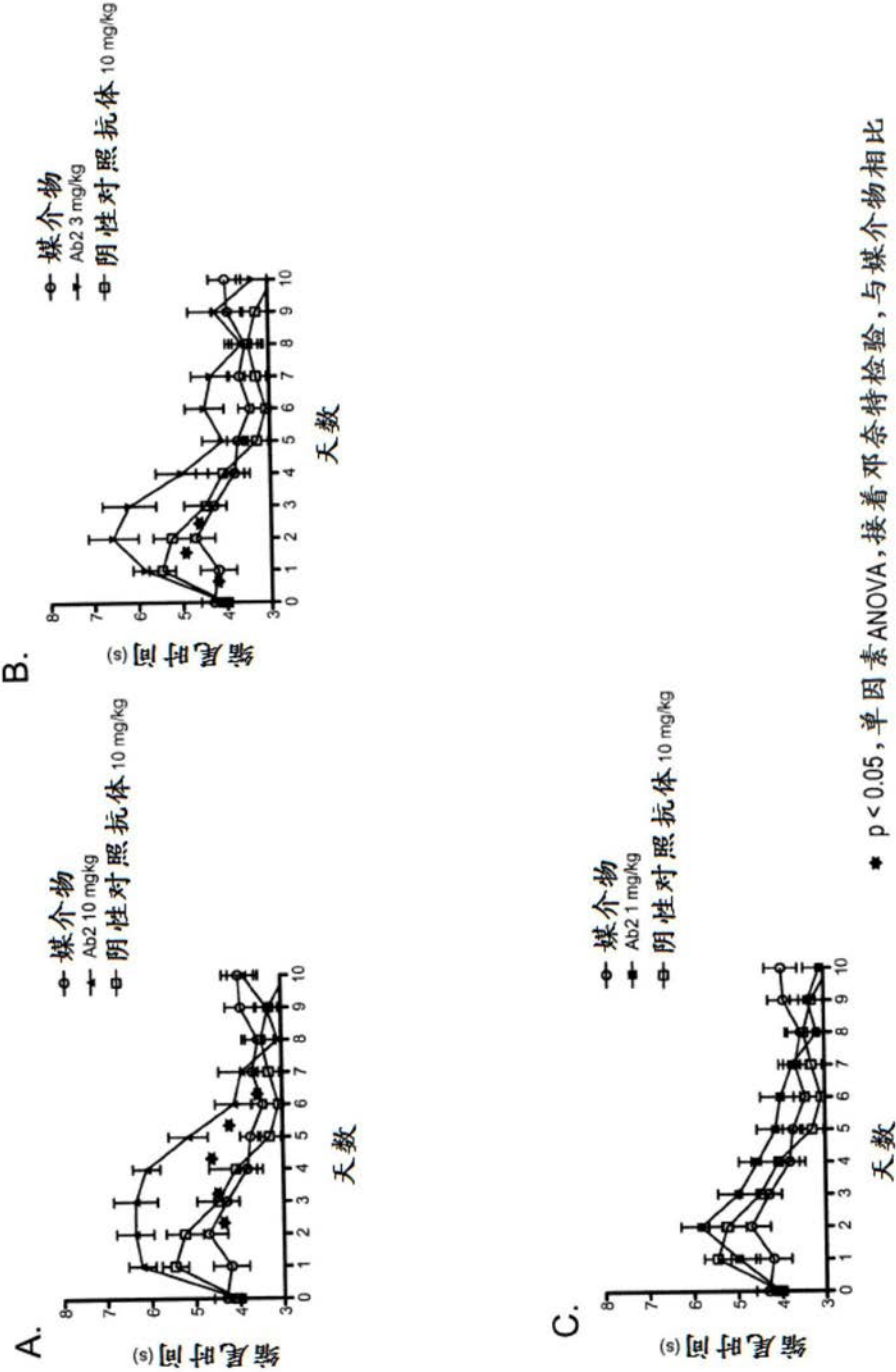


图44

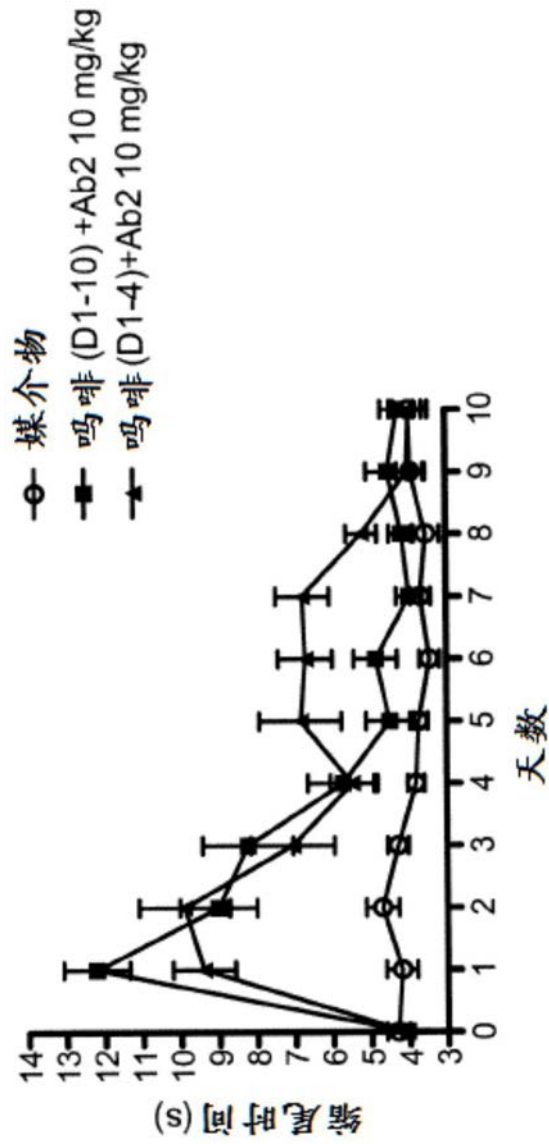


图45

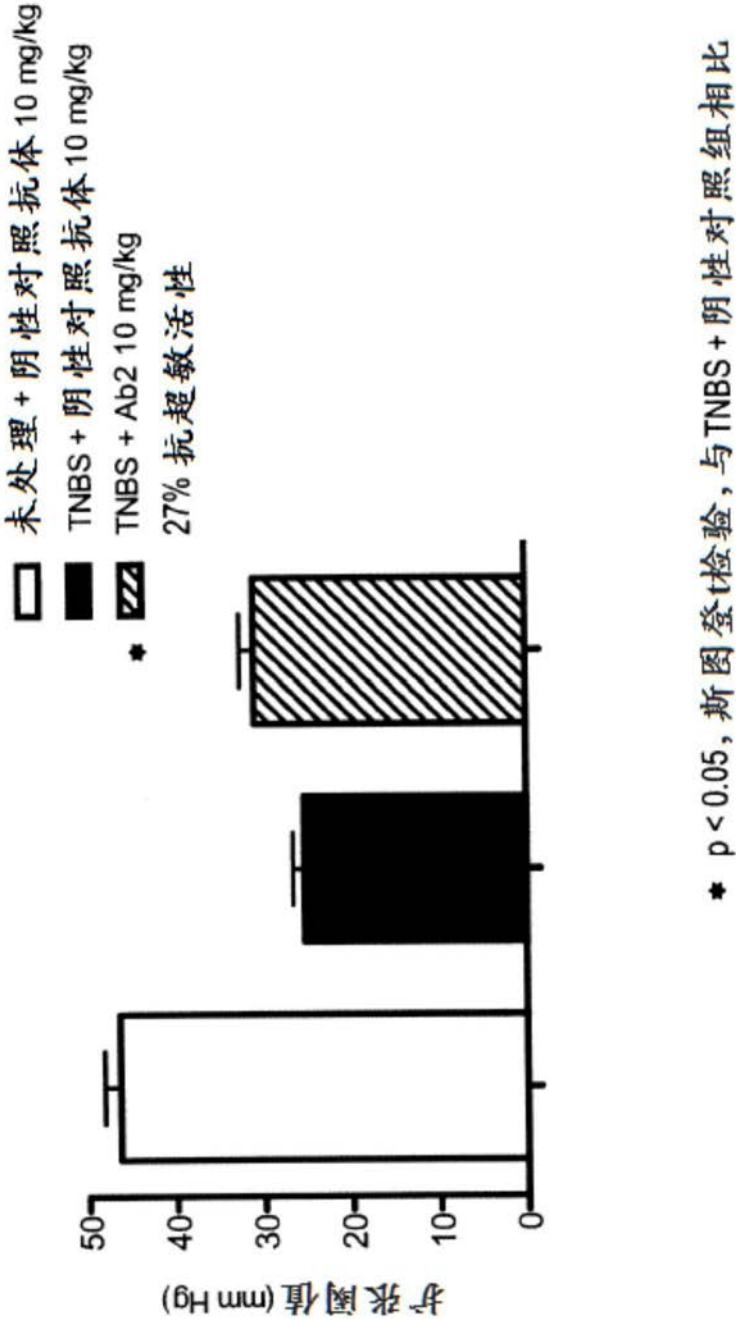


图46