(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116745318 A
(43)申请公布日 2023.09.12

(21)申请号 202180085311.0
(22)申请日 2021.11.08
(30)优先权数据
63/111,699 2020.11.10 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.06.16
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/058459 2021.11.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/103700 EN 2022.05.19
(71)申请人 斯克里普斯研究学院
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 基姆·D·扬达 保罗·T·布雷默 周斌
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 张珊珊 刘振佳
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)

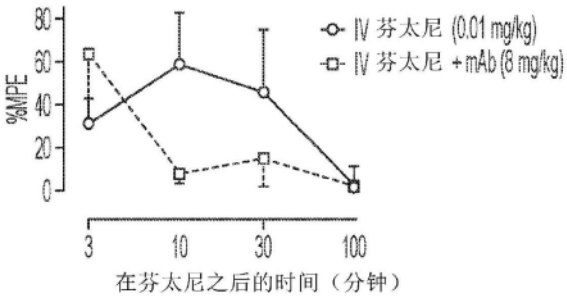
权利要求书3页 说明书46页
序列表37页 附图9页

(54)发明名称

用于阿片样物质治疗的抗体

(57)摘要

本公开内容尤其提供了抗体、包含抗体的药物组合物以及所述抗体和药物组合物用于治疗或预防阿片样物质用药过量、治疗阿片样物质使用障碍和治疗或预防阿片样物质诱导的呼吸抑制的用途。



CN 116745318 A

1.抗体,其包含:

(i)轻链可变区,所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR L3;和

(ii)重链可变区,所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:15具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:16具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。

2.权利要求1所述的抗体,其中:

(i)所述轻链可变区包含SEQ ID NO:1所示的CDR L1、SEQ ID NO:2所示的CDR L2和SEQ ID NO:3所示的CDR L3;并且

(ii)所述重链可变区包含SEQ ID NO:15所示的CDR H1、SEQ ID NO:16所示的CDR H2和SEQ ID NO:6所示的CDR H3。

3.权利要求1或2所述的抗体,其还包含轻链框架区,所述轻链框架区包含具有与SEQ ID NO:7具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR1、具有与SEQ ID NO:8具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR2、具有与SEQ ID NO:9具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR3和具有与SEQ ID NO:10具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR4。

4.权利要求3所述的抗体,其中所述轻链框架区包含SEQ ID NO:7所示的LFR1、SEQ ID NO:8所示的LFR2、SEQ ID NO:9所示的LFR3和SEQ ID NO:10所示的LFR4。

5.权利要求1至4中任一项所述的抗体,其还包含重链框架区,所述重链框架区包含具有与SEQ ID NO:17具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR1、具有与SEQ ID NO:18具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR2、具有与SEQ ID NO:19具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR3和具有与SEQ ID NO:14具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR4。

6.权利要求5所述的抗体,其中所述重链框架区包含SEQ ID NO:17所示的HFR1、SEQ ID NO:18所示的HFR2、SEQ ID NO:19所示的HFR3和SEQ ID NO:14所示的HFR4。

7.抗体,其包含:

(i)轻链可变区,所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR L3;和

(ii)重链可变区,所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:4具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:5具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。

8.权利要求7所述的抗体,其中:

(i)所述轻链可变区包含SEQ ID NO:1所示的CDR L1、SEQ ID NO:2所示的CDR L2和SEQ ID NO:3所示的CDR L3;并且

(ii)所述重链可变区包含SEQ ID NO:4所示的CDR H1、SEQ ID NO:5所示的CDR H2和SEQ ID NO:6所示的CDR H3。

9.权利要求7或8所述的抗体,其还包含轻链框架区,所述轻链框架区包含具有与SEQ ID NO:7具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR1、具有与SEQ ID NO:8具有至少95%

序列同一性的氨基酸序列的LFR2、具有与SEQ ID NO:9具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR3和具有与SEQ ID NO:10具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR4。

10.权利要求9所述的抗体,其中所述轻链框架区包含SEQ ID NO:7所示的LFR1、SEQ ID NO:8所示的LFR2、SEQ ID NO:9所示的LFR3和SEQ ID NO:10所示的LFR4。

11.权利要求7至10中任一项所述的抗体,其还包含重链框架区,所述重链框架区包含具有与SEQ ID NO:11具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR1、具有与SEQ ID NO:12具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR2、具有与SEQ ID NO:13具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR3和具有与SEQ ID NO:14具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR4。

12.权利要求11所述的抗体,其中所述重链框架区包含SEQ ID NO:11所示的HFR1、SEQ ID NO:12所示的HFR2、SEQ ID NO:13所示的HFR3和SEQ ID NO:14所示的HFR4。

13.抗体,其包含具有与SEQ ID NO:20具有至少85%序列同一性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO:23具有至少85%序列同一性的重链可变区。

14.权利要求13所述的抗体,其中所述轻链可变区包含SEQ ID NO:20并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:23。

15.权利要求1至14中任一项所述的抗体,其还包含轻链恒定区,所述轻链恒定区具有与SEQ ID NO:21具有至少85%同一性的氨基酸序列。

16.权利要求15所述的抗体,其中所述轻链恒定区包含SEQ ID NO:21。

17.权利要求1至16中任一项所述的抗体,其还包含与SEQ ID NO:24具有至少85%同一性的重链恒定区。

18.权利要求17所述的抗体,其中所述重链恒定区包含SEQ ID NO:24。

19.权利要求1至18中任一项所述的抗体,其中所述抗体是IgG抗体。

20.权利要求19所述的抗体,其中所述IgG抗体是IgG1抗体。

21.权利要求1至20中任一项所述的抗体,其中所述抗体是Fab'片段或$F(ab)'_2$片段。

22.权利要求1至19中任一项所述的抗体,其中所述抗体是单链可变片段。

23.权利要求1至22中任一项所述的抗体,其中所述抗体是人源化单克隆抗体。

24.药物组合物,其包含权利要求1至23中任一项所述的抗体和可药用赋形剂。

25.在有此需要的患者中治疗或预防阿片样物质用药过量的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的权利要求1至23中任一项所述的抗体或权利要求24所述的药物组合物。

26.在有此需要的患者中治疗阿片样物质使用障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的权利要求1至23中任一项所述的抗体或权利要求24所述的药物组合物。

27.在有此需要的患者中治疗或预防阿片样物质诱导的呼吸抑制的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的权利要求1至23中任一项所述的抗体或权利要求24所述的药物组合物。

28.分离的核酸,其编码权利要求1至23中任一项所述的抗体。

29.分离的核酸,其具有与SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27或SEQ ID NO:28具有至少85%序列同一性的核酸序列。

30.载体,其包含编码权利要求1至23中任一项所述的抗体的核酸。

31.复合物,其包含:(i)权利要求1至23中任一项所述的抗体;和(ii)芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼或卡芬太尼类似物。

用于阿片样物质治疗的抗体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求美国申请No.63/111,699(2020年11月10日提交;目前未决)的优先权,其公开内容通过引用以其整体并入。

[0003] 有关政府支持的声明

[0004] 本发明是根据国立卫生研究院(National Institutes of Health)授予的资助No.DA046323在政府支持下完成的。政府享有本发明中的某些权利。参考作为ASCII文件提交的“序列表”、表格或计算机程序列表附录

[0005] 写入文件2014_1PC_20211105_SeqListing中的序列表在此通过引用并入,所述序列表创建于2021年11月5日,75,558字节,机器格式IBM-PC,MS Windows操作系统。

背景技术

[0006] 阿片样物质滥用的持续增加产生了对对抗阿片样物质中毒和用药过量的速效有效治疗的迫切需求。2017年8月初,由于阿片样物质用药过量(opioid overdose)报道的数量不断增加,阿片样物质危机在美国被宣布为国家紧急状态。不断增加的阿片样物质相关死亡的病因是多因素的,并且最常见的包括滥用强效半合成和全合成阿片样物质,即分别是海洛因和芬太尼(fentanyl)。芬太尼类药物是高效的μ-阿片受体(opioid receptor)激动剂,并且这种药理学特性是其缓解疼痛、成瘾和潜在危险的中枢神经系统(central nervous system,CNS)抑制作用的原因。由Paul Janssen于1960年首次发现的芬太尼是临床上常规使用的药品执行管理局(Drug Enforcement Administration,DEA)附表II药物。芬太尼可静脉内施用以用于麻醉,也可分别通过贴剂和锭剂经皮和经黏膜施用以用于减轻多种情况下的疼痛(例如,术后疼痛、癌症相关疼痛和急性疼痛)。然而,芬太尼反映了海洛因的滥用倾向特征,并且已有故意滥用处方芬太尼贴剂的报道。虽然海洛因滥用数十年来一直是公共健康问题,但是最近,芬太尼由于其增强的效力对非法阿片样物质使用者构成了更大的危险。

[0007] 阿片样物质误用的增加加剧了对治疗和对抗其作用二者的新的和创造性方法的需求。纳洛酮(naloxone)在逆转海洛因和处方阿片样物质相关的用药过量方面是有效的,但针对芬太尼和卡芬太尼(carfentanil)表现得不是太有效。具体而言,据报道,芬太尼类药物(特别是卡芬太尼)的高效能超过了纳洛酮的作用持续时间和典型纳洛酮剂量的治疗效力。芬太尼虽然在止痛药物和麻醉诱导方面有效,但由于其在抑制呼吸方面的效能,在非法使用时特别危险。虽然卡芬太尼的药理学尚未在人中良好地表征,但它具有与芬太尼类似的特性,但是效能显著提高并具有引起“再麻醉(renarcotization)”的潜能,由此对象在明显恢复之后很长时间会经历阿片样物质中毒。虽然这种现象尚未在人中进行研究,但已知会在用卡芬太尼镇静的大型动物中发生,并且需要施用比卡芬太尼剂量大100倍的纳洛酮剂量来防止再麻醉。在临床环境中,需要在一段时间内连续或多次的纳洛酮剂量以维持芬太尼中毒的逆转并防止可能的再麻醉。纳美芬(nalmefene)是另一种阿片样物质拮抗剂,与纳洛酮相比,其显示出针对芬太尼和卡芬太尼诱导的呼吸抑制之增强的效力和作用持续

时间。虽然阿片样物质拮抗剂可用于对抗阿片样物质用药过量,但本领域需要新的药物和新的方法来治疗或预防阿片样物质用药过量和治疗阿片样物质使用障碍(opioid use disorder)。本公开内容针对这一重要目的以及其他重要目的。

发明内容

[0008] 本文提供了对合成阿片样物质,例如芬太尼、卡芬太尼及其类似物具有高亲和力和特异性的抗体。本公开内容提供了抗体,其包含:(i)轻链可变区,其包含SEQ ID NO:1所示的CDR L1、SEQ ID NO:2所示的CDR L2和SEQ ID NO:3所示的CDR L3;和(ii)重链可变区,其包含SEQ ID NO:4所示的CDR H1、SEQ ID NO:5所示的CDR H2和SEQ ID NO:6所示的CDR H3。本公开内容提供了通过向患者施用有效量的本文所述的任何抗体来预防阿片样物质用药过量的方法、治疗阿片样物质用药过量的方法以及治疗阿片样物质使用障碍的方法。本公开内容的这些和另一些实施方案在本文详细提供。

附图说明

[0009] 图1A至1C示出了单克隆抗体(monoclonal antibody,mAb)在猴中的效力和半衰期测定。图1A:给予恒河猴(n=3只)IV剂量的芬太尼,随后是8mg/kg IV剂量的JBZ-1或比较mAb。观察对缩尾抗伤害感受(tail withdrawal antinociception)的作用,并以最大可能作用(maximum possible effect,MPE)的百分比表示。图1B:在mAb输注之后的三个时间点在同一只猴中测定累积剂量芬太尼ED_{50}。图1C:从猴获取血液样品并通过ELISA进行分析以确定在指定时间点处的抗体浓度。

[0010] 图2A至2C示出了芬太尼在经人mAb处理的小鼠中的药代动力学。抗芬太尼mAb结合血液中的大量药物以降低外周药物暴露于脑。图2A:在IV注射0.1mg/kg芬太尼之前48小时输注30mg/kg mAb的小鼠(n=4只)的血液芬太尼水平的时间进程实验。图2B:来源于图A数据的芬太尼曲线下面积值。图2C:用JBZ-1、JBZ-2和P2B5处理的小鼠在第15分钟和3小时时的芬太尼血液水平。

[0011] 图3A至3D示出了卡芬太尼诱导的抗伤害感受的体内mAb介导的拮抗作用。图3A至3B:在甩尾和热板测试中在药物攻击前之24小时的JBZ-1处理使卡芬太尼剂量-效应曲线明显向右移动。图3C:在甩尾抗伤害感受测定中,用JBZ-1、JBZ-2和P2B5处理的小鼠中芬太尼ED_{50}的比较,表明了JBZ-2的优越性。图3D:当用JBZ-1、JBZ-2和JBZ-3处理时,在热板抗伤害感受测定中低于最大可能作用截止值的小鼠百分比的比较,表明了JBZ-2的优越性。

[0012] 图4A至4C提供了JBZ-2、JBZ-3、JBZ-4和P2B5抗体在芬太尼抗伤害感受方面的评价。图4A:向n=4只Swiss Webster雌性IP给予mAb(45mg/kg),并且在mAb之后4小时通过IP施用0.4mg/kg芬太尼诱导抗伤害感受。图4B:在芬太尼之后15至115分钟间隔内追踪抗伤害感受,并表示为平均值。图4C:在mAb之后2天,在同一只小鼠中再次测试芬太尼抗伤害感受。

[0013] 图5A至5B示出了外周小鼠血液中抗体和芬太尼的定量。图5A:向来自抗伤害感受研究的同一只小鼠施用IP芬太尼攻击(0.4mg/kg),并在药物注射之后20分钟获取血液样品。将样品碱化,与氘化内标组合,用有机溶剂提取,并使用标准曲线内插(interpolate)未知浓度通过LC-MS/MS分析。图5B:通过ELISA分析在mAb施用之后第2天在施用药物之前获取的血液样品。

[0014] 图6A至6B示出了通过JBZ-4和JBZ-7输注对芬太尼诱导的抗伤害感受的挽救。在0.2mg/kg IP剂量的芬太尼之后,在第15分钟时在热板(图6A)和甩尾(图6B)抗伤害感受测定中测试小鼠,并立即静脉内施用30mg/kg抗体,之后继续进行测试。JBZ-4优于JBZ-7。

[0015] 图7A至7B示出了JBZ-4阻断并挽救了卡芬太尼诱导的呼吸抑制。图7A:将用30mg/kg JBZ-4预处理的小鼠在48小时之后用IV卡芬太尼(30μg/kg)攻击,并通过全身体积描记术观察它们的呼吸,并表示为相对于基线归一化的分钟通气量(minute volume,MV)。图7B:在挽救实验中,向小鼠IP施用卡芬太尼(30μg/kg),随后是IV挽救剂量的1mg/kg纳洛酮或(60mg/kg)JBZ-4,并观察呼吸。

[0016] 图8A至8B是芬太尼(图8A)和卡芬太尼(图8B)与JBZ-4的结合速率(k_{on})和解离速率(k_{off})的具有拟合曲线的原始传感图。

[0017] 图9示出了在单次静脉内推注给药10、100和250mg/kg的JBZ-4之后,单克隆抗体JBZ-4在大鼠中的浓度-时间曲线。

具体实施方式

[0018] 定义

[0019] 本文使用的章节标题仅出于组织目的,并且不应被解释为限制所描述的主题。本申请中引用的所有文件或文件的部分(包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、手册和论文)出于任何目的在此均通过引用以其整体明确地并入。

[0020] 除非另有定义,否则本文使用的技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。参见,例如,Singleton et al.,Dictionary of Microbiology and Molecular Biology,第二版.,J.Wiley&Sons(New York,NY 1994);Sambrook et al.,Molecular Cloning,A Laboratory Manual,Cold Springs Harbor Press(Cold Springs Harbor,NY 1989)。在本公开内容的实践中,可使用类似于或等同于本文所述的任何方法、装置和材料。提供以下定义以便于理解本文中经常使用的某些术语,并且不意味着限制本公开内容的范围。

[0021] 在本公开内容中,“包含/包括”及其变化形式和“具有”等可具有美国专利法赋予它们的含义,并且可意指“包括/包含”及其变化形式等。“基本上由.....组成”及其变化形式同样具有美国专利法中所赋予的含义,并且该术语是开放式的,只要其所列举内容的基本或新的特征不因存在多于其所列举的内容而改变,就允许存在多于其所列举的内容,但不包括现有技术实施方案。

[0022] 本文使用的术语“约”意指包括指定值在内的值的范围,本领域普通技术人员会认为其合理地类似于指定值。在一些实施方案中,术语“约”意指在标准偏差内使用本领域通常可接受的测量值。在一些实施方案中,约意指延伸至指定值的+/-10%的范围。在一些实施方案中,约意指指定值。

[0023] “JBZ-1”指具有SEQ ID NO:45所示的轻链氨基酸序列和SEQ ID NO:46所示的重链氨基酸序列的单克隆抗体。

[0024] “JBZ-2”是指具有SEQ ID NO:37所示的轻链可变区和SEQ ID NO:23所示的重链可变区的单克隆抗体(mAb)。在一些实施方案中,该术语指具有SEQ ID NO:38所示的轻链氨基酸序列和SEQ ID NO:25所示的重链氨基酸序列的单克隆抗体(mAb)。

[0025] “JBZ-3”是指在重链可变区中具有六个另外的突变的JBZ-2抗体(序列未示出)。

[0026] “JBZ-4”是指具有这样的轻链可变区和重链可变区的抗体,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:1所示的CDR L1、SEQ ID NO:2所示的CDR L2和SEQ ID NO:3所示的CDR L3;所述重链可变区包含SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:15所示的CDR H1、SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:16所示的CDR H2以及SEQ ID NO:6所示的CDR H3。在一些实施方案中,该术语是指包含SEQ ID NO:20所示的轻链可变区和SEQ ID NO:23所示的重链可变区的抗体。在一些实施方案中,该术语是指包含SEQ ID NO:22所示的轻链氨基酸序列和SEQ ID NO:25所示的重链氨基酸序列的抗体。

[0027] “JBZ-5”是指包含SEQ ID NO:43所示的轻链可变区和SEQ ID NO:23所示的重链可变区的抗体。在一些实施方案中,该术语是指包含SEQ ID NO:44所示的轻链氨基酸序列和SEQ ID NO:25所示的重链氨基酸序列的抗体。

[0028] “JBZ-6”是指包含SEQ ID NO:40所示的轻链可变区和SEQ ID NO:23所示的重链可变区的抗体。在一些实施方案中,该术语是指包含SEQ ID NO:41所示的轻链氨基酸序列和SEQ ID NO:25所示的重链氨基酸序列的抗体。

[0029] “JBZ-7”是指在重链可变区中具有六个另外的突变的JBZ-4抗体(序列未示出)。

[0030] 六种对较抗体(序列未示出)在本文中称为“P1A2”、“P2C1”、“P2B5”、“P1C1”、“P1D8”和“P1F8”。

[0031] “PBS”是指磷酸盐缓冲盐水。

[0032] 抗体是具有复杂内部结构的大的复杂分子。天然抗体分子包含两对相同的多肽链,每对都具有一条轻链和一条重链。每条轻链和重链相应地(in turn)由以下两个区组成:参与结合靶抗原的可变(variable,“V”)区和与免疫系统的其他组分相互作用的恒定(constant,“C”)区。轻链和重链可变区在三维空间中聚集在一起以形成结合抗原(例如,药物,例如阿片样物质或细胞表面上的受体)的可变区。在每个轻链或重链可变区内,有三个短区段(平均长度为10个氨基酸),称为互补决定区(complementarity determining region,“CDR”)。抗体可变结构域中的六个CDR(三个来自轻链并且三个来自重链)在三维空间中折叠在一起以形成停靠在靶抗原(例如阿片样物质)上的实际抗体结合位点。不包含在CDR中的可变区部分称为框架(framework,“FR”),其形成CDR的环境。在一些实施方案中,CDR和FR的位置在本文中由Chothia编号系统(Chothia et al,J.Mol.Biol,196(4):901-917(1987);Chothia et al,Nature,342(6252:877-883(1989);Al-Lazikani et al,J.Mol.Biol.273(4):927-948(1997))定义。在一些实施方案中,在抗体的轻链或重链内被单个残基占据的位置在本文中由Chothia编号系统定义。在一些实施方案中,CDR和FR的位置在本文中由Kabat编号系统(Kabat et al.,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,U.S.Department of Health and Human Services,U.S.Government Printing Office(1991))定义。在一些实施方案中,在抗体的轻链或重链内被单个残基占据的位置在本文中由Kabat编号系统定义。在本公开内容通篇,在抗体的轻链和重链内结合所需的残基的位置根据本领域公知的Kabat编号系统或Chothia编号系统由残基的位置定义。

[0033] 术语“抗体”根据其在本领域中通常已知的含义使用。抗体例如作为完整的免疫球蛋白或作为通过用多种肽酶消化而产生的许多充分表征的片段存在。因此,例如,胃蛋白酶

消化铰链区中二硫键下方的抗体以产生F(ab)'$_2$,所述F(ab)'$_2$是Fab的二聚体,其本身是通过二硫键与V_H-C_{H1}连接的轻链。F(ab)'$_2$可在温和条件下被还原以破坏铰链区中的二硫键,从而将F(ab)'$_2$二聚体转化为Fab'单体。Fab'单体基本上是Fab,具有铰链区的一部分(参见Fundamental Immunology(Paul ed.,第三版.1993))。虽然多种抗体片段是根据完整抗体的消化来定义的,但本领域技术人员将理解,这样的片段可化学地或通过使用重组DNA方法从头合成。因此,本文使用的术语抗体还包括通过修饰完整抗体产生的抗体片段,或使用重组DNA方法从头合成的那些(例如,单链Fv),或使用噬菌体展示文库鉴定的那些(参见,例如,McCafferty et al.,Nature 348:552-554(1990))。

[0034] 本文提供的"抗体变体"是指能够与抗原结合并包括抗体或其片段的一个或更多个结构域的多肽。抗体变体的一些非限制性实例包括单结构域抗体或纳米抗体(nanobody)、亲和体(affibody)(小于单克隆抗体(例如,约6kDA)并能够以高亲和力结合抗原和模拟单克隆抗体的多肽)、单特异性Fab_2、双特异性Fab_2、三特异性Fab_3、单价IgG、scFv、双特异性双抗体(diabody)、三特异性三抗体(triabody)、scFv-Fc、微抗体(minibody)、IgNAR、V-NAR、hcIgG、VhH或肽体(peptibody)。本文所述的"纳米抗体"或"单结构域抗体"是本领域通常公知的,并且是指由单个单体可变抗体结构域组成的抗体片段。像完整的抗体一样,它能够与特定抗原选择性地结合。本文提供的"肽体"是指(通过共价或非共价接头)与抗体Fc结构域连接的肽部分。

[0035] 本文提供的术语"CDR L1"、"CDR L2"和"CDR L3"是指抗体可变轻(L)链的互补决定区(CDR)1、2和3。在一些实施方案中,本文提供的可变轻链以N端至C端方向包含CDR L1、CDR L2和CDR L3。同样,本文提供的术语"CDR H1"、"CDR H2"和"CDR H3"是指抗体可变重(H)链的互补决定区(CDR)1、2和3。在一些实施方案中,本文提供的可变重链以N端至C端方向包含CDR H1、CDR H2和CDR H3。

[0036] 本文提供的术语"FR L1"、"FR L2"、"FR L3"和"FR L4"根据其在本领域中的常见含义使用,并且是指抗体可变轻(L)链的框架区(framework region,FR)1、2、3和4。在一些实施方案中,本文提供的可变轻链以N端至C端方向包含FR L1、FR L2、FR L3和FR L4。同样,本文提供的术语"H1 FR"、"H2 FR"、"H3 FR"和"H4 FR"根据其在本领域中的常见含义使用,并且是指抗体可变重(H)链的框架区(FR)1、2、3和4。在一些实施方案中,本文提供的可变重链以N端至C端方向包含FR H1、FR H2、FR H3和FR H4。

[0037] 一个示例性免疫球蛋白(抗体)结构单元包含四聚体。每个四聚体由两对相同的多肽链构成,每对具有一条"轻"链(约25kD)和一条"重"链(约50至70kD)。每条链的N端限定了主要负责抗原识别的约100至110个或更多个氨基酸的可变区。术语可变轻链(variable light chain,VL)、可变轻链(VL)结构域或轻链可变区和可变重链(variable heavy chain,VH)、可变重链(VH)结构域或重链可变区分别指这些轻链和重链区。本文提及的术语可变轻链(VL)、可变轻链(VL)结构域和轻链可变区可互换使用。本文提及的术语可变重链(VH)、可变重链(VH)结构域和重链可变区可互换使用。Fc(即片段可结晶区)是免疫球蛋白的"基部"或"尾部",并且通常由两条重链构成,根据抗体的种类提供两个或三个恒定结构域。通过与特定的蛋白质结合,Fc区确保了每种抗体针对给定抗原产生适当的免疫应答。

[0038] 本文所述的抗体,例如重组抗体、单克隆抗体或多克隆抗体,可通过本领域已知的任何技术制备(参见,例如,Kohler&Milstein,Nature256:495-497(1975);Kozbor et al.,

Immunology Today 4:72(1983);Cole etal.,Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy,Alan R.Liss,Inc.(1985)中的第77至96页;Coligan,Current Protocols in Immunology(1991);Harlow&Lane,Antibodies,A Laboratory Manual(1988);和Goding,Monoclonal Antibodies:Principles and Practice(第二版.1986))。可从细胞克隆编码目的抗体的重链和轻链的基因,例如,可从杂交瘤克隆编码单克隆抗体的基因,并用于产生重组单克隆抗体。编码单克隆抗体重链和轻链的基因文库也可由杂交瘤或浆细胞制成。重链和轻链基因产物的随机组合产生具有不同抗原特异性的大的抗体库(参见,例如,Kuby,Immunology(第3版1997))。用于产生单链抗体或重组抗体的技术(美国专利4,946,778,美国专利No.4,816,567)可适用于产生抗体。此外,转基因小鼠或其他生物体(例如其他哺乳动物)可用于表达人源化或人抗体(参见,例如,美国专利No.5,545,807;5,545,806;5,569,825;5,625,126;5,633,425;5,661,016;Marks et al.,Bio/Technology 10:779-783(1992);Lonberg et al.,Nature 368:856-859(1994);Morrison,Nature 368:812-13(1994);Fishwild et al.,Nature Biotechnology 14:845-51(1996);Neuberger,Nature Biotechnology 14:826(1996);和Lonberg&Huszar,Intern.Rev.Immunol.13:65-93(1995))。或者,可使用噬菌体展示技术来鉴定与所选抗原特异性结合的抗体和异源聚体Fab片段(参见,例如,McCafferty et al.,Nature 348:552-554(1990);Marks et al.,Biotechnology 10:779-783(1992))。抗体也可被制成双特异性的,即,能够识别两种不同的抗原(参见,例如,WO 93/08829,Traunecker et al.,EMBO J.10:3655-3659(1991);和Suresh et al.,Methods in Enzymology121:210(1986))。抗体也可以是异源缀合物(例如,两个共价连接的抗体)或免疫毒素(参见,例如,美国专利No.4,676,980,WO 91/00360;WO 92/200373;和EP 03089)。

[0039] 用于人源化或灵长类化非人抗体的方法是本领域公知的(例如,美国专利No.4,816,567;5,530,101;5,859,205;5,585,089;5,693,761;5,693,762;5,777,085;6,180,370;6,210,671;和6,329,511;WO 87/02671;EP专利申请0173494;Jones et al.(1986)Nature 321:522;和Verhoyen et al.(1988)Science 239:1534)。人源化抗体在例如Winter and Milstein(1991)Nature349:293中进一步描述。一般而言,人源化抗体具有一个或更多个从非人来源引入的氨基酸残基。这些非人氨基酸残基通常被称为导入残基,其通常取自导入可变结构域。基本上可按照Winter及其同事的方法(参见,例如,Morrison et al.,PNAS USA,81:6851-6855(1984),Jones et al.,Nature321:522-525(1986);Riechmann et al.,Nature 332:323-327(1988);Morrison and Oi,Adv.Immunol.,44:65-92(1988),Verhoeyen et al.,Science239:1534-1536(1988)和Presta,Curr.Op.Struct.Biol.2:593-596(1992),Padlan,Molec.Immun.,28:489-498(1991);Padlan,Molec.Immun.,31(3):169-217(1994)),通过将啮齿动物CDR或CDR序列替换为人抗体的相应序列来进行人源化。因此,这样的人源化抗体是嵌合抗体(美国专利No.4,816,567),其中大体地,完整人可变结构域中的一部分被来自非人物种的相应序列替换。在实践中,人源化抗体通常是这样的人抗体,其中一些CDR残基和可能的一些FR残基被来自啮齿动物抗体中类似位点的残基替换。例如,包含编码人源化免疫球蛋白框架区的第一序列和编码所期望的免疫球蛋白互补决定区的第二序列组的多核苷酸可合成产生或通过组合合适的cDNA和基因组DNA区段来产生。可根据公知的操作从多种人细胞分离人恒定区DNA序列。

[0040] “嵌合抗体”是这样的抗体分子,其中(a)恒定区或其一部分被改变、替换或交换,使得抗原结合位点(可变区)与不同或改变的类别、效应子功能和/或物种的恒定区连接,或者与赋予嵌合抗体新特性的完全不同的分子(例如酶、毒素、激素、生长因子、药物)连接;或(b)可变区或其一部分被具有不同或改变的抗原特异性的可变区改变、替换或交换。在一些实施方案中,本文描述的抗体是人源化和/或嵌合单克隆抗体。

[0041] mAb的表位是mAb与其抗原结合的区域。如果两种抗体各自竞争性抑制(阻断)另一种抗体与抗原的结合,则这两种抗体与相同或重叠的表位结合。也就是说,一种抗体的1×、5×、10×、20×或100×过量会抑制另一种抗体的结合至少30%,但优选50%、75%、90%或甚至99%,如在竞争性结合测定中所测量的(参见,例如,Junghans et al.,Cancer Res.50:1495,1990)。或者,如果降低或消除一种抗体的结合的抗原中的基本上所有氨基酸突变都降低或消除另一种抗体的结合,则两种抗体具有相同的表位。如果降低或消除一种抗体的结合的一些氨基酸突变降低或消除另一种抗体的结合,则两种抗体具有重叠的表位。

[0042] 单链可变片段(single-chain variable fragment,scFv)通常是免疫球蛋白的重链(VH)和轻链(VL)的可变区的融合蛋白,与10至约25个氨基酸的短接头肽连接。接头通常可富含甘氨酸以用于柔性,以及丝氨酸或苏氨酸以用于溶解性。接头可将VH的N端与VL的C端连接,反之亦然。在一些实施方案中,接头包含多于一个丝氨酸。在一些实施方案中,接头包含多于一个甘氨酸。在一些实施方案中,接头具有-(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)$_3$-的结构。

[0043] 当提及阿片样物质、蛋白质或肽时,短语与抗体“特异性(或选择性)结合”或“与……特异性(或选择性)免疫反应”是指通常在阿片样物质、蛋白质和其他生物制品的异质群体中,决定阿片样物质或蛋白质之存在的结合反应。因此,在指定的免疫测定条件下,特定抗体与特定阿片样物质或蛋白质的结合是背景的至少两倍,并且更通常地是背景的多于10至100倍。在这样的条件下与抗体的特异性结合需要针对其对特定阿片样物质或蛋白质的特异性而选择的抗体。例如,可选择多克隆抗体以获得仅与所选抗原而不与其他蛋白质特异性免疫反应的抗体子集。这种选择可通过减去与其他分子交叉反应的抗体来实现。多种免疫测定形式可用于选择与特定阿片样物质或蛋白质特异性免疫反应的抗体。例如,固相ELISA免疫测定通常用于选择与蛋白质特异性免疫反应的抗体(参见,例如,Harlow&Lane,Using Antibodies,ALaboratory Manual(1998)对可用于确定特定免疫反应性的免疫测定形式和条件的描述)。

[0044] 术语“氨基酸”是指天然存在的和合成的氨基酸,以及以与天然存在的氨基酸类似的方式发挥功能的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸是由遗传密码编码的那些,以及后来被修饰的那些氨基酸,例如,羟脯氨酸、γ-羧基谷氨酸和O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是指具有与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构(即与氢、羧基、氨基和R基团结合的α碳)的化合物,例如高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砜、甲硫氨酸甲基锍。这样的类似物具有经修饰的R基团(例如,正亮氨酸)或经修饰的肽骨架,但保留了与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。氨基酸模拟物是指具有与氨基酸的一般化学结构不同的结构但以类似于天然存在的氨基酸的方式发挥功能的化合物。术语“非天然存在的氨基酸”和“非天然氨基酸”是指不存在于自然界中的氨基酸类似物、合成氨基酸和氨基酸模拟物。

[0045] 本文中氨基酸可通过它们通常已知的三字母符号或由IUPAC-IUB生物化学命名委

员会推荐的单字母符号来表示。同样地，核苷酸可通过它们通常接受的单字母代码来表示。

[0046] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用，是指氨基酸残基的聚合物，其中所述聚合物可与不由氨基酸组成的部分缀合。这些术语适用于其中一个或更多个氨基酸残基是相应的天然存在的氨基酸的人工化学模拟物的氨基酸聚合物以及天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物。“融合蛋白”是指编码两个或更多个被重组表达为单一部分的单独蛋白质序列的嵌合蛋白。

[0047] “核酸”是指单链、双链或多链形式的核苷酸(例如，脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸)及其聚合物，或其互补物；或者是指核苷(例如，脱氧核糖核苷或核糖核苷)。在一些实施方案中，“核酸”不包括核苷。术语“多核苷酸”、“寡核苷酸”、“寡核苷酸(oligo)”等在通常和习惯意义上是指核苷酸的线性序列。术语“核苷”在通常和习惯意义上是指包括核碱基和五碳糖(核糖或脱氧核糖)的葡基胺。核苷的一些非限制性实例包括胞苷、尿苷、腺苷、鸟苷、胸苷和肌苷。术语“核苷酸”在通常和习惯意义上是指多核苷酸的单个单元，即单体。核苷酸可以是核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸或其经修饰形式。本文考虑的多核苷酸的一些实例包括单链和双链DNA、单链和双链RNA以及具有单链和双链DNA和RNA之混合物的杂合分子。核酸(例如本文考虑的多核苷酸)的一些实例包括任何类型的RNA，例如mRNA、siRNA、miRNA和指导RNA，以及任何类型的DNA，基因组DNA、质粒DNA和小环状DNA及其任何片段。在多核苷酸的情况下，术语“双链体”在通常和习惯意义上是指双链。核酸可以是线性的或支化的。例如，核酸可以是核苷酸的线性链，或者核酸可以是支化的，例如，使得核酸包含核苷酸的一个或更多个臂或分支。任选地，支化核酸被重复支化以形成更高度有序的结构，例如树枝状聚合物(dendrimer)等。

[0048] 本文使用的术语“互补序列(complement)”是指能够与互补核苷酸或核苷酸的序列进行碱基配对的核苷酸(例如，RNA或DNA)或核苷酸的序列。如本文所述和本领域通常已知的，腺苷的互补(匹配)核苷酸是胸苷，以及鸟苷的互补(匹配)核苷酸是胞嘧啶。因此，互补序列可包括与第二核酸序列的相应互补核苷酸碱基配对的核苷酸序列。互补序列的核苷酸可部分或完全匹配第二核酸序列的核苷酸。在互补序列的核苷酸与第二核酸序列的每个核苷酸完全匹配的情况下，互补序列与第二核酸序列的每个核苷酸形成碱基对。在互补序列的核苷酸与第二核酸序列的核苷酸部分匹配的情况下，互补序列的仅一些核苷酸与第二核酸序列的核苷酸形成碱基对。互补序列的一些实例包括编码序列和非编码序列，其中非编码序列包含与编码序列互补的核苷酸，并且因此形成编码序列的互补序列。互补序列的另一个实例是有义和反义序列，其中有义序列包含与反义序列互补的核苷酸，并且因此形成反义序列的互补序列。

[0049] 如本文所述，序列的互补性可以是部分的(其中只有一些核酸根据碱基配对匹配)，或者是完全的(其中所有核酸根据碱基配对匹配)。因此，彼此互补的两个序列可具有相同的特定百分比的核苷酸(即，在特定区域内约60％的同一性，优选65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更高的同一性)。

[0050] 多核苷酸通常由四种核苷酸碱基：腺嘌呤(adenine，A)；胞嘧啶(cytosine，C)；鸟嘌呤(guanine，G)；和胸腺嘧啶(thymine，T)(当多核苷酸是RNA时，尿嘧啶(U)针对胸腺嘧啶(T))的特定序列构成。因此，术语“多核苷酸序列”是多核苷酸分子的字母表示；或者，该术语可适用于多核苷酸分子本身。这种字母表示可被输入到具有中央处理单元的计算机的数

据库中，并用于生物信息学应用，例如功能基因组学和同源性检索。多核苷酸可任选地包括一个或更多个非标准核苷酸、核苷酸类似物和/或经修饰核苷酸。

[0051] “保守修饰变体”适用于氨基酸和核酸序列二者。对于特定的核酸序列，“保守修饰变体”是指编码相同或基本上相同的氨基酸序列的那些核酸。由于遗传密码的简并性，大量的核酸序列将编码任何给定的蛋白质。例如，密码子GCA、GCC、GCG和GCU都编码氨基酸丙氨酸。因此，在其中丙氨酸由密码子指定的每个位置处，该密码子可被改变为在不改变所编码多肽的情况下所描述的任何相应密码子。这样的核酸变异是“沉默变异”，其是一种保守修饰变异。本文中编码多肽的每个核酸序列还描述了该核酸的每个可能的沉默变异。本领域技术人员将认识到，核酸中的每个密码子(除AUG(其通常是针对甲硫氨酸的唯一密码子)和TGG(其通常是针对色氨酸的唯一密码子)之外)可被修饰以产生功能相同的分子。因此，编码多肽的核酸的每个沉默变异都隐含在每个描述的序列中。

[0052] 对于氨基酸序列，本领域技术人员将认识到，对核酸、肽、多肽或蛋白质序列的个别替换、缺失或添加(其改变、添加或缺失编码序列中的单个氨基酸或小部分氨基酸)是“保守修饰变体”，其中所述改变导致氨基酸被化学上类似的氨基酸替换。提供功能类似氨基酸的保守替换表是本领域公知的。这样的保守修饰变体是对本公开内容的多态性变体、种间同源物和等位基因的补充，并且不排除它们。

[0053] 以下八组各自包含针对另一个是保守替换的氨基酸：(1)丙氨酸(A)，甘氨酸(G)；(2)天冬氨酸(D)，谷氨酸(E)；(3)天冬酰胺(N)，谷氨酰胺(Q)；(4)精氨酸(R)，赖氨酸(K)；(5)异亮氨酸(I)，亮氨酸(L)，甲硫氨酸(M)，缬氨酸(V)；(6)苯丙氨酸(F)，酪氨酸(Y)，色氨酸(W)；(7)丝氨酸(S)，苏氨酸(T)；和(8)半胱氨酸(C)，甲硫氨酸(M)。

[0054] “序列同一性百分比”是通过在比较窗口中比较两个最佳比对序列确定的，其中比较窗口中的多核苷酸或多肽序列的一部分与参考序列(其不包含添加或缺失)相比可包含添加或缺失(即，空位)以用于两个序列的最佳比对。百分比通过以下来计算：确定两个序列中出现相同核酸碱基或氨基酸残基的位置的数目以产生匹配位置的数目，将匹配位置的数目除以比较窗口中位置的总数目，并将结果乘以100，以得到序列同一性的百分比。

[0055] 当出于在比较窗口内或指定区域中针对最大对应性比较和比对时，如使用以下序列比较算法之一或通过人工比对和目视检查所测量的，术语“相同”或百分比“同一性”在两个或更多个核酸或多肽序列的情况下是指相同的两个或更多个序列或子序列，或具有相同的特定百分比的氨基酸残基或核苷酸(即，在例如整个多肽序列或多肽序列的单个结构域的特定区域中具有60％同一性，任选65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、98％或99％同一性)。这样的序列然后被称为“基本上相同”。该定义也指测试序列的互补序列。任选地，同一性存在于长度为至少约50个核苷酸的区域中或者优选长度为100至500或者1000或更多个核苷酸的区域中。

[0056] 对于序列比较，通常将一个序列作为用来与测试序列进行比较的参考序列。当使用序列比较算法时，将测试序列和参考序列输入到计算机中，必要时指定子序列坐标，并指定序列算法程序参数。可使用默认程序参数，或可指定替代参数。然后，序列比较算法基于程序参数计算测试序列相对于参考序列的百分比序列同一性。

[0057] 本文使用的“比较窗口”包括提及具有选自例如全长序列或20至600、约50至约200、或约100至约150个氨基酸或核苷酸的任一数目的连续位置的区段，其中序列可与具有

相同数目的连续位置的参考序列在两个序列最佳比对之后进行比较。用于比较的序列比对方法是本领域公知的。可进行用于比较的序列的最佳比对,例如,通过Smith and Waterman (1970)Adv.Appl.Math.2:482c的局部同源性算法,通过Needleman and Wunsch(1970) J.Mol.Biol.48:443的同源性比对算法,通过Pearson and Lipman(1988)Proc.Nat' l.Acad.Sci.USA85:2444的相似度检索方法,通过这些算法(Wisconsin Genetics Software Package,Genetics Computer Group,575Science Dr.,Madison,WI中的GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA)的计算机实施,或者通过人工对齐和目视检查(参见例如, Ausubel et al.,Current Protocols in Molecular Biology(1995增刊))。

[0058] 适合于确定百分比序列同一性和序列相似性的算法的一个实例是BLAST和BLAST 2.0算法,其分别描述于Altschul et al.(1977)Nuc.Acids Res.25:3389-3402和Altschul et al.(1990)J.Mol.Biol.215:403-410中。用于进行BLAST分析的软件可通过国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information)(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/)公开获得。该算法涉及首先通过在查询序列中鉴定长度为W的短字来鉴定高评分序列对(high scoring sequence pair,HSP),其当与数据库序列中相同长度的字比对时匹配或满足一些正值阈值评分T。T称为相邻字评分阈值(Altschul等,同上)。这些最初的相邻字命中充当用于启动检索的种子,以找到包含它们的更长的HSP。沿着每个序列在两个方向上延伸字命中,只要累积比对评分可提高即可。对于核苷酸序列,使用参数M(一对匹配残基的奖励评分;总是>0)和N(对于错配残基的罚分;总是<0)来计算累积评分。对于氨基酸序列,使用评分矩阵来计算累积评分。在以下情况下,将停止字命中在每个方向上的延伸:累积比对评分从其最大实现值下降了量X;累积评分变为零或更低,由于一个或更多个负评分残基比对的累积;或者到达任一序列的末端。BLAST算法参数W、T和X决定比对的灵敏度和速度。BLASTN程序(用于核苷酸序列)默认使用字长(W)为11,期望值(E)为10,M=5,N=-4,以及两条链的比较。对于氨基酸序列,BLASTP程序默认使用字长为3,和期望值(E)为10,并且BLOSUM62评分矩阵(参见Henikoff and Henikoff(1989) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:10915)比对(B)为50,期望值(E)为10,M=5,N=-4,以及两条链的比较。

[0059] BLAST算法还对两个序列之间的相似性进行统计学分析(参见,例如,Karlin and Altschul(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:5873-5787)。由BLAST算法提供的相似性的一种量度是最小总概率(P(N)),其提供了对两个核苷酸或氨基酸序列之间将偶然发生匹配的概率的指示。例如,如果受试核酸与参考核酸的比较中的最小总概率小于约0.2、小于约0.01或小于约0.001,则认为该核酸与参考序列相似。

[0060] 两个核酸序列或多肽基本上相同的一个指示是由第一核酸编码的多肽与针对由第二核酸编码的多肽而产生的抗体存在免疫交叉反应,如下所述。因此,例如,在两种肽仅通过保守替换而不同的情况下,一种多肽通常与第二种多肽基本上相同。两个核酸序列基本上相同的另一个指示是两个分子或其互补序列在严格条件下彼此杂交,如下所述。两个核酸序列基本上相同的另一个指示是相同的引物可用于扩增该序列。

[0061] 当抗体中的氨基酸残基在抗体内占据与给定残基相同的基本结构位置时,其"对应于"给定残基。例如,当所选残基占据与Kabat或Chothia第48位相同的基本空间或结构关系时,比较抗体中的所选残基对应于本文提供的抗体中的第48位(根据Kabat或Chothia编

号系统),如使用本领域适用的方法评估的。例如,比较抗体可与本文提供的抗体进行最大序列同源性比对,并且经比对的比较抗体中与Kabat或Chothia第48位比对的位置可确定为与之对应。或者,代替(或除了)如上所述的一级序列比对,还可使用三维结构比对,例如,在比对比较抗体的结构以用于与本文提供的抗体和比较的整体结构最大程度对应的情况下。在该情况下,在结构模型中占据与Kabat或Chothia第48位相同的基本位置的氨基酸可以说是对应的。

[0062] 当应用于蛋白质时术语"分离的"表示该蛋白质基本上不含在天然状态下与之缔合的其他细胞组分。尽管它可以是干燥的或水性溶液的形式,但优选地处于均质状态。纯度和均质性通常使用分析化学技术,例如聚丙烯酰胺凝胶电泳或高效液相色谱来确定。作为制剂中存在的主要种类的蛋白质基本上是纯化的。术语"纯化的"表示蛋白质在电泳凝胶中产生基本上一条带。特别地,其意指蛋白质至少85%纯、至少90%纯、至少95%纯、或至少99%纯。

[0063] 本文使用的术语"载体"是指能够运输与其连接的另一核酸的核酸分子。一种类型的载体是"质粒",其是指其中可连接另外的DNA区段的线性或环状双链DNA环。另一种类型的载体是病毒载体,其中另外的DNA区段可连接到病毒基因组中。某些载体能够在引入它们的宿主细胞中自主复制(例如,具有细菌复制起点的细菌载体和附加体哺乳动物载体)。其他载体(例如,非附加体哺乳动物载体)在被引入到宿主细胞中之后整合到宿主细胞的基因组中,并且从而与宿主基因组一起复制。此外,某些载体能够指导与其有效连接的基因的表达。这样的载体在本文中称为"表达载体"。一般而言,在重组DNA技术中使用的表达载体通常是以质粒的形式。在本说明书中,"质粒"和"载体"可互换使用,因为质粒是最常使用的载体形式。然而,本公开内容旨在包括发挥等同功能的这样的其他形式的表达载体,例如病毒载体(例如,复制缺陷型逆转录病毒、腺病毒和腺相关病毒)。另外,一些病毒载体能够特异性地或非特异性地靶向特定细胞类型。无复制能力的病毒载体或复制缺陷型病毒载体是指这样的病毒载体,其能够感染其靶细胞并递送其病毒载荷,但之后无法继续进行导致细胞裂解和死亡的典型裂解途径。

[0064] 本文使用的术语"阿片样物质"和"合成阿片样物质"是指芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼和卡芬太尼类似物。

[0065] "芬太尼类似物"是指芬太尼的类似物。在一些方面中,芬太尼类似物是基于标准的体外或体内μ-阿片受体结合测定(例如,Lipinski et al,Molecules,24(4):740(2019))显示出μ-阿片受体结合大于芬太尼或显示出μ-阿片受体结合的量为比芬太尼小约0%至50%、比芬太尼小约0%至25%、或比芬太尼小约0%至10%的化合物。示例性的芬太尼类似物包括乙酰基芬太尼、阿芬太尼(alfentanil)、丁基芬太尼、丁芬太尼(butyrfentanyl)、对甲苯基芬太尼、3-甲基芬太尼、α-甲基芬太尼、瑞芬太尼(remifentanil)、美芬太尼(mefentanyl)、phenaridine、羟甲芬太尼(ohmefentanyl)、米芬太尼(mirfentanil)等。在一些方面中,芬太尼类似物是乙酰基芬太尼、阿芬太尼、丁基芬太尼、对甲苯基芬太尼、3-甲基芬太尼、α-甲基芬太尼或瑞芬太尼。在一些方面中,芬太尼类似物是乙酰基芬太尼。在一些方面中,芬太尼类似物是丁基芬太尼。在一些方面中,芬太尼类似物是阿芬太尼。在一些方面中,芬太尼类似物是瑞芬太尼。在一些方面中,芬太尼类似物是丁芬太尼。在一些方面中,芬太尼类似物是对甲苯基芬太尼。在一些方面中,芬太尼类似物是3-甲基芬太尼。在一

些方面中，芬太尼类似物是α-甲基芬太尼。在一些方面中，芬太尼类似物是美芬太尼。在一些方面中，芬太尼类似物是phenaridine。在一些方面中，芬太尼类似物是羟甲芬太尼。在一些方面中，芬太尼类似物是米芬太尼。

[0066] “卡芬太尼类似物”是指卡芬太尼的类似物。在一些方面中，卡芬太尼类似物是基于标准的体外或体内μ-阿片受体结合测定(例如，Lipinski et al,Molecules,24(4):740(2019))显示出μ-阿片受体结合大于卡芬太尼或显示出μ-阿片受体结合的量为比卡芬太尼小约0％至50％、比卡芬太尼小约0％至25％、或比卡芬太尼小约0％至10％的化合物。示例性的卡芬太尼类似物包括舒芬太尼(sufentanil)、瑞芬太尼、阿芬太尼、洛芬太尼(lofentanil)、布芬太尼(brifentanil)、曲芬太尼(trefentanil)等。在一些方面中，卡芬太尼类似物是舒芬太尼。在一些方面中，卡芬太尼类似物是瑞芬太尼。在一些方面中，卡芬太尼类似物是阿芬太尼。在一些方面中，卡芬太尼类似物是洛芬太尼。在一些方面中，卡芬太尼类似物是布芬太尼。在一些方面中，卡芬太尼类似物是曲芬太尼。

[0067] 抗体

[0068] 本文提供了抗体，其包含：(i)轻链可变区和(ii)重链可变区，所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的CDR L3；所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:4具有至少85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:5具有至少85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。在一些实施方案中，所述抗体还包含轻链框架区，所述轻链框架区包含具有与SEQ ID NO:7具有至少85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的LFR1、具有与SEQ ID NO:8具有至少85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的LFR2、具有与SEQ ID NO:9具有至少85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的LFR3和具有与SEQ ID NO:10具有至少85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的LFR4。在一些实施方案中，所述抗体还包含重链框架区，所述重链框架区包含具有与SEQ ID NO:11具有至少85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的HFR1、具有与SEQ ID NO:12具有至少85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的HFR2、具有与SEQ ID NO:13具有至少85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的HFR3和具有与SEQ ID NO:14具有至少85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的HFR4。在一些实施方案中，SEQ ID NO:1至14基于Kabat编号系统。在一些实施方案中，所述抗体对芬太尼的结合亲和力大于或等于具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬

太尼的结合亲和力。在一些实施方案中，所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0％至25％。在一些实施方案中，所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0％至20％。在一些实施方案中，所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0％至15％。在一些实施方案中，所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0％至10％。在一些实施方案中，所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0％至5％。在一些实施方案中，所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中，所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中，所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中，所述抗体是$F(ab)'_2$片段。在一些实施方案中，所述抗体是scFv。在一些实施方案中，所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中，所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中，所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸，包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体，包括其所有实施方案。

[0069] 本文提供了抗体，其包含：(i)轻链可变区和(ii)重链可变区，所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少90％序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少90％序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少90％序列同一性的氨基酸序列的CDR L3；所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:4具有至少90％序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:5具有至少90％序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少90％序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。在一些实施方案中，所述抗体包含：(i)轻链可变区和(ii)重链可变区，所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少92％序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少92％序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少92％序列同一性的氨基酸序列的CDR L3；所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:4具有至少92％序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:5具有至少92％序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少92％序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。在一些实施方案中，所述抗体包含：(i)轻链可变区和(ii)重链可变区，所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少94％序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少94％序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少94％序列同一性的氨基酸序列的CDR L3；所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:4具有至少94％序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:5具有至少94％序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少94％序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。在一些实施方案中，所述抗体包含：(i)轻链可变区和(ii)重链可变区，所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的CDR L3；所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:4具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:5具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的CDR

H3。在一些实施方案中,所述抗体包含:(i)轻链可变区和(ii)重链可变区,所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少96%序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少96%序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少96%序列同一性的氨基酸序列的CDR L3;所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:4具有至少96%序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:5具有至少96%序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少96%序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。在一些实施方案中,所述抗体包含:(i)轻链可变区和(ii)重链可变区,所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少98%序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少98%序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少98%序列同一性的氨基酸序列的CDR L3;所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:4具有至少98%序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:5具有至少98%序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少98%序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。在一些实施方案中,所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中,所述抗体是$F(ab)'_2$片段。在一些实施方案中,所述抗体是scFv。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸,包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体,包括其所有实施方案。

[0070] 在一些实施方案中,所述抗体还包含轻链框架区,所述轻链框架区包含具有与SEQ ID NO:7具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的LFR1、具有与SEQ ID NO:8具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的LFR2、具有与SEQ ID NO:9具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的LFR3和具有与SEQ ID NO:10具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的LFR4。在一些实施方案中,所述抗体还包含重链框架区,所述重链框架区包含具有与SEQ ID NO:11具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的HFR1、具有与SEQ ID NO:12具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的HFR2、具有与SEQ ID NO:13具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的HFR3和具有与SEQ ID NO:14具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的HFR4。在一些实施方案中,所述抗体包含:(i)轻链可变区和(ii)重链可变区,所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR L3;所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:4具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:5具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。在一些实施方案中,所述抗体还包含轻链框架区,所述轻链框架区包含具有与SEQ ID NO:7具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR1、具有与SEQ ID NO:8具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR2、具有与SEQ ID NO:9具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR3和具有与SEQ ID NO:10具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR4。在一些实施方案中,所述抗体还包含重链框架区,所述重链框架区包含具有与SEQ ID NO:11具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR1、具有与SEQ ID NO:12具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR2、具有与SEQ ID NO:13具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR3和具有与SEQ ID NO:14

具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的HFR4。在一些实施方案中，所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中，所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中，所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中，所述抗体是$F(ab)'_2$片段。在一些实施方案中，所述抗体是scFv。在一些实施方案中，所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中，所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中，所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸，包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体，包括其所有实施方案。

[0071] 本文提供了抗体，其包含：(i)轻链可变区和(ii)重链可变区，所述轻链可变区包含SEQ ID NO:1所示并具有一个或更多个保守修饰变体的CDR L1；SEQ ID NO:2所示并具有一个或更多个保守修饰变体的CDR L2；和SEQ ID NO:3所示并具有一个或更多个保守修饰变体的CDR L3；所述重链可变区包含SEQ ID NO:4所示并具有一个或更多个保守修饰变体的CDR H1；SEQ ID NO:5所示并具有一个或更多个保守修饰变体的CDR H2；和SEQ ID NO:6所示并具有一个或更多个保守修饰变体的CDR H3。在一些实施方案中，所述抗体还包含轻链框架区，所述轻链框架区包含SEQ ID NO:7所示并具有一个或更多个保守修饰变体的LFR1；SEQ ID NO:8所示并具有一个或更多个保守修饰变体的LFR2；SEQ ID NO:9所示并具有一个或更多个保守修饰变体的LFR3；和SEQ ID NO:10所示并具有一个或更多个保守修饰变体的LFR4。在一些实施方案中，所述抗体还包含重链框架区，所述重链框架区包含SEQ ID NO:11所示并具有一个或更多个保守修饰变体的HFR1；SEQ ID NO:12所示并具有一个或更多个保守修饰变体的HFR2；SEQ ID NO:13所示并具有一个或更多个保守修饰变体的HFR3；和SEQ ID NO:14所示并具有一个或更多个保守修饰变体的HFR4。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体独立地选自1个保守修饰变体至约10个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体独立地选自1个保守修饰变体至约9个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体独立地选自1个保守修饰变体至约8个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体独立地选自1个保守修饰变体至约7个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体独立地选自1个保守修饰变体至约6个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体独立地选自1个保守修饰变体至约5个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体独立地选自1个保守修饰变体至约4个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体独立地选自1个保守修饰变体至约3个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体独立地选自1或2个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体是1个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体是2个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体是3个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体是4个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体是5个保守修饰变体。如本文所述，保守修饰变体包含保守替换、氨基酸的缺失、氨基酸的添加或者其两种或更多种的组合。在一些实施方案中，保守修饰的变异是保守替换。在一些实施方案中，保守修饰的变异是氨基酸的缺失。在一些实施方案中，保守修饰的变异是氨基酸的添加。在一些实施方案中，所述抗体对芬太尼的结合亲和力大于或等于具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力。在一些实施方案中，所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0％至25％。在一些

实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至20%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至15%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至10%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至5%。在一些实施方案中,所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中,所述抗体是$F(ab)'_2$片段。在一些实施方案中,所述抗体是scFv。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸,包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体,包括其所有实施方案。

[0072] 本文提供了抗体,其包含:(i)轻链可变区和(ii)重链可变区,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:1所示的CDR L1、SEQ ID NO:2所示的CDR L2和SEQ ID NO:3所示的CDR L3;所述重链可变区包含SEQ ID NO:4所示的CDR H1、SEQ ID NO:5所示的CDR H2和SEQ ID NO:6所示的CDR H3。在一些实施方案中,所述抗体还包含轻链框架区,所述轻链框架区包含SEQ ID NO:7所示的LFR1、SEQ ID NO:8所示的LFR2、SEQ ID NO:9所示的LFR3和SEQ ID NO:10所示的LFR4。在一些实施方案中,所述抗体还包含重链框架区,所述重链框架区包含SEQ ID NO:11所示的HFR1、SEQ ID NO:12所示的HFR2、SEQ ID NO:13所示的HFR3和SEQ ID NO:14所示的HFR4。在一些实施方案中,所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中,所述抗体是$F(ab)'_2$片段。在一些实施方案中,所述抗体是scFv。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸,包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体,包括其所有实施方案。

[0073] 本文提供了抗体,其包含:(i)轻链可变区和(ii)重链可变区,所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的CDR L3;所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:15具有至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:16具有至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。在一些实施方案中,所述抗体还包含轻链框架区,所述轻链框架区包含具有与SEQ ID NO:7具有至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的LFR1、具有与SEQ ID NO:8

具有至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的LFR2、具有与SEQ ID NO:9具有至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的LFR3和具有与SEQ ID NO:10具有至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的LFR4。在一些实施方案中,所述抗体还包含重链框架区,所述重链框架区包含具有与SEQ ID NO:17具有至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的HFR1、具有与SEQ ID NO:18具有至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的HFR2、具有与SEQ ID NO:19具有至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的HFR3和具有与SEQ ID NO:14具有至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的HFR4。在一些实施方案中,SEQ ID NO:1至3、6至10、14至16和17至19是基于Chothia编号系统的。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力大于或等于具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至25%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至20%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至15%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至10%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至5%。在一些实施方案中,结合亲和力通过实施例3中阐述的测定来确定。在一些实施方案中,所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中,所述抗体是F(ab)'$_2$片段。在一些实施方案中,所述抗体是scFv。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸,包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体,包括其所有实施方案。

[0074] 本文提供了抗体,其包含:(i)轻链可变区和(ii)重链可变区,所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDR L3;所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:15具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:16具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。在一些实施方案中,所述抗体包含(i)轻链可变区和(ii)重链可变区,所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少92%序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少92%序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少92%序列同一性的氨基酸序列的CDR L3;所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:15具有至少

92％序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:16具有至少92％序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少92％序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。在一些实施方案中，所述抗体包含(i)轻链可变区和(ii)重链可变区，所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少94％序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少94％序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少94％序列同一性的氨基酸序列的CDR L3；所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:15具有至少94％序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:16具有至少94％序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少94％序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。在一些实施方案中，所述抗体包含：(i)轻链可变区和(ii)重链可变区，所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的CDR L3；所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:15具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:16具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。在一些实施方案中，所述抗体包含(i)轻链可变区和(ii)重链可变区，所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少96％序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少96％序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少96％序列同一性的氨基酸序列的CDR L3；所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:15具有至少96％序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:16具有至少96％序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少96％序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。在一些实施方案中，所述抗体包含(i)轻链可变区和(ii)重链可变区，所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少98％序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少98％序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少98％序列同一性的氨基酸序列的CDR L3；所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:15具有至少98％序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:16具有至少98％序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少98％序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。在一些实施方案中，所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中，所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中，所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中，所述抗体是$F(ab)'_2$片段。在一些实施方案中，所述抗体是scFv。在一些实施方案中，所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中，所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中，所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸，包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体，包括其所有实施方案。

[0075] 在一些实施方案中，所述抗体还包含轻链框架区，所述轻链框架区包含具有与SEQ ID NO:7具有至少90％序列同一性的氨基酸序列的LFR1、具有与SEQ ID NO:8具有至少90％序列同一性的氨基酸序列的LFR2、具有与SEQ ID NO:9具有至少90％序列同一性的氨基酸序列的LFR3和具有与SEQ ID NO:10具有至少90％序列同一性的氨基酸序列的LFR4。在一些实施方案中，所述抗体还包含重链框架区，所述重链框架区包含具有与SEQ ID NO:17具有至少90％序列同一性的氨基酸序列的HFR1、具有与SEQ ID NO:18具有至少90％序列同一性的氨基酸序列的HFR2、具有与SEQ ID NO:19具有至少90％序列同一性的氨基酸序列的HFR3

和具有与SEQ ID NO:14具有至少90％序列同一性的氨基酸序列的HFR4。在一些实施方案中，所述抗体还包含轻链框架区，所述轻链框架区包含具有与SEQ ID NO:7具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的LFR1、具有与SEQ ID NO:8具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的LFR2、具有与SEQ ID NO:9具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的LFR3和具有与SEQ ID NO:10具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的LFR4。在一些实施方案中，所述抗体还包含重链框架区，所述重链框架区包含具有与SEQ ID NO:17具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的HFR1、具有与SEQ ID NO:18具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的HFR2、具有与SEQ ID NO:19具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的HFR3和具有与SEQ ID NO:14具有至少95％序列同一性的氨基酸序列的HFR4。在一些实施方案中，所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中，所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中，所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中，所述抗体是$F(ab)'_2$片段。在一些实施方案中，所述抗体是scFv。在一些实施方案中，所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中，所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中，所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸，包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体，包括其所有实施方案。

[0076] 本文提供了抗体，其包含：(i)轻链可变区和(ii)重链可变区，所述轻链可变区包含SEQ ID NO:1所示并具有一个或更多个保守修饰变体的CDR L1;SEQ ID NO:2所示并具有一个或更多个保守修饰变体的CDR L2和SEQ ID NO:3所示并具有一个或更多个保守修饰变体的CDR L3;所述重链可变区包含SEQ ID NO:15所示并具有一个或更多个保守修饰变体的CDR H1、SEQ ID NO:16所示并具有一个或更多个保守修饰变体的CDR H2和SEQ ID NO:6所示并具有一个或更多个保守修饰变体的CDR H3。在一些实施方案中，所述抗体还包含轻链框架区，所述轻链框架区包含SEQ ID NO:7所示并具有一个或更多个保守修饰变体的LFR1;SEQ ID NO:8所示并具有一个或更多个保守修饰变体的LFR2;SEQ ID NO:9所示并具有一个或更多个保守修饰变体的LFR3;和SEQ ID NO:10所示并具有一个或更多个保守修饰变体的LFR4。在一些实施方案中，所述抗体还包含重链框架区，所述重链框架区包含SEQ ID NO:17所示并具有一个或更多个保守修饰变体的HFR1;SEQ ID NO:18所示并具有一个或更多个保守修饰变体的HFR2;SEQ ID NO:19所示并具有一个或更多个保守修饰变体的HFR3;和SEQ ID NO:14所示并具有一个或更多个保守修饰变体的HFR4。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体独立地选自1个保守修饰变体至约5个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体独立地选自1个保守修饰变体至约4个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体独立地选自1个保守修饰变体至约3个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体独立地选自1或2个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体是1个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体是2个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体是3个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体是4个保守修饰变体。在一些实施方案中，一个或更多个保守修饰变体是5个保守修饰变体。如本文所述，保守修饰变体包含保守替换、氨基酸的缺失、氨基酸的添加或者其两种或更多种的组合。在一些实施方案中，保守修饰的变异是保守替换。在一些实施方案中，保守修饰的变异是氨基酸的缺失。在一些实施方案中，保守修饰的变异是氨基酸的添加。在一些实施方案中，所述抗体对芬太尼的结合亲和力大于或等于具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链

序列的抗体对芬太尼的结合亲和力。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至25%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至20%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至15%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至10%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至5%。在一些实施方案中,结合亲和力通过实施例3中阐述的测定来确定。在一些实施方案中,所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中,所述抗体是$F(ab)'_2$片段。在一些实施方案中,所述抗体是scFv。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸,包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体,包括其所有实施方案。

[0077] 本文提供了抗体,其包含:(i)轻链可变区和(ii)重链可变区,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:1所示的CDR L1、SEQ ID NO:2所示的CDR L2和SEQ ID NO:3所示的CDR L3;所述重链可变区包含SEQ ID NO:15所示的CDR H1、SEQ ID NO:16所示的CDR H2和SEQ ID NO:6所示的CDR H3。在一些实施方案,所述抗体还包含轻链框架区,所述轻链框架区包含SEQ ID NO:7所示的LFR1、SEQ ID NO:8所示的LFR2、SEQ ID NO:9所示的LFR3和SEQ ID NO:10所示的LFR4。在一些实施方案,所述抗体还包含重链框架区,所述重链框架区包含SEQ ID NO:17所示的HFR1、SEQ ID NO:18所示的HFR2、SEQ ID NO:19所示的HFR3和SEQ ID NO:14所示的HFR4。在一些实施方案中,所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中,所述抗体是$F(ab)'_2$片段。在一些实施方案中,所述抗体是scFv。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸,包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体,包括其所有实施方案。

[0078] 本文提供了抗体,其包含:(i)轻链可变区和(ii)重链可变区,所述轻链可变区包含具有序列xSxGxDxTxLxPxKxRxSxGxYx的CDR L1、具有序列xKxDxTxExRxPxSx的CDR L2和具有序列xQxSxAxDxSxSxFxTxYxPxSx的CDR L3;所述重链可变区包含具有序列xSxRxNxWxWxSx或xGxGxFxIxSxSxRxNx的CDR H 1、具有序列xExVxYxHxTxGxIxTxNxYxNxPxSxLxKxSx或xYxHxTxGxIx的CDR H2和具有序列xExVxVxGxPxTxTxGxYxFxDxLx的CDR H3;其中"x"是氨基酸或不存在。在一些实施方案中,所述抗体还包含轻链框架区,所述轻链框架区包含具有序列xSxYxExLxTxQxPxPxSxVxSxVxSxPxGxQxTxAxRxIxTxCx的LFR 1、具有序列xWxYxQxQxKxPxDxQxAxPxLxLxVxIxNx的LFR2,具有序列xGxIxPxExRxFxSxGxSxKxSxGxTxTxVxTxLxTxIxSxGxVxQxAxExDxExAxDxYxYxCx的LFR3和具有序列xFxGxGxGxTxKxLxTxVxLx的LFR4;其中"x"是氨基酸或不存在。在一些实施方案中,所述抗体还包含重链框架区,所述重

链框架区包含具有序列xQxVxQxLxQxExSxGxPxGxLxVxKxPxSxGxTxLxSxLxTxCxTxVxSxGxGxFxIxSx或xQxVxQxLxQxExSxGxPxGxLxVxKxPxSxGxTxLxSxLxTxCxTxVxSx的HFR 1;具有序列xWxVxRxQxPxPxGxKxGxLxExWxIxGx或xWxWxSxWxVxRxQxPxPxGxKxGxLxExWxIxGxExVx的HFR2、具有序列xRxVxTxIxSxVxDxKxSxKxNxQxFxSxLxKxLxSxSxVxTxAxAxDxTxAxVxYxYxCxAxRx或xTxNxYxNxPxSxLxKxSxRxVxTxIxSxVxDxKxSxKxNxQxFxSxLxKxLxSxSxVxTxAxAxDxTxAxVxYxYxCxAxRx的HFR3和具有序列xWxGxRxGxTxLxVxTxIxSxSx的HFR4;其中“x”是氨基酸或不存在。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力大于或等于具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至25%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至20%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至15%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至10%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至5%。在一些实施方案中,结合亲和力通过实施例3中阐述的测定来确定。在一些实施方案中,所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,所述抗体是Fab’片段。在一些实施方案中,所述抗体是F(ab)’$_2$片段。在一些实施方案中,所述抗体是scFv。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸,包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体,包括其所有实施方案。

[0079] 本文提供了抗体,其包含轻链可变区和重链可变区,所述轻链可变区包含:(i)SEQ ID NO:1所示的CDRL1;(ii)SEQ ID NO:2所述的CDR L2;和(iii)SEQ ID NO:3所示的CDR L3,具有序列xQSAxFTYPx的CDR L3;或具有序列xQSADSSFTYPSx的CDR L3;所述重链可变区包含:(iv)SEQ ID NO:4所示的CDR H1、SEQ ID NO:15所示的CDR H1或具有序列GGFISSRNW的CDR H1;(v)SEQ ID NO:5所示的CDR H2、SEQ ID NO:16所示的CDR H2、具有序列xWxExIxNx的CDR H2或具有序列xWxExITNx的CDR H2;和(vi)SEQ ID NO:6所示的CDR H3、具有序列xExVxGYFx的CDR H3或具有序列xExVGPxTGYFx的CDR H3;其中x独立地不存在或为1至8个氨基酸。在一些实施方案中,CDR L3具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在一些实施方案中,CDR L3具有序列xQSAxFTYPx。在一些实施方案中,CDR L3具有序列xQSADSSFTYPSx。在一些实施方案中,CDR H1如SEQ ID NO:4所示。在一些实施方案中,CDR H1具有序列GGFISSRNW。在一些实施方案中,CDR H1如SEQ ID NO:15所示。在一些实施方案中,CDR H2如SEQ ID NO:5所示。在一些实施方案中,CDR H2如SEQ ID NO:16所示。在一些实施方案中,CDR H2具有序列xWxExIxNx。在一些实施方案中,CDR H2具有序列xWxExITNx。在一些实施方案中,CDR H3如SEQ ID NO:6所示。在一些实施方案中,CDR H3具有序列xExVxGYFx。在一些实施方案中,CDR H3具有序列ExVGPxTGYFX。在一些实施方案中,x独立地不存在或为1至7个氨基酸。在一些实施方案中,x独立地不存在或为1至6个氨基酸。在一些实施方案中,x独立

地不存在或为1至5个氨基酸。在一些实施方案中，x独立地不存在或为1至4个氨基酸。在一些实施方案中，x独立地不存在或为1至3个氨基酸。在一些实施方案中，x独立地不存在或为1至2个氨基酸。在一些实施方案中，x独立地不存在或为1个氨基酸。在一些实施方案中，所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中，所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中，所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中，所述抗体是$F(ab)'_2$片段。在一些实施方案中，所述抗体是scFv。在一些实施方案中，所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中，所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中，所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸，包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体，包括其所有实施方案。

[0080] 本文提供了抗体，其包含轻链可变区和(ii)重链可变区，所述轻链可变区包含(i)SEQ ID NO:1所示的CDR L1；(ii)SEQ ID NO:2所示的CDR L2；和(iii)SEQ ID NO:3所示的CDR L3，具有序列QSADSSFTYP的CDR L3；具有序列QSA的CDR L3；具有序列QSAD的CDR L3；具有序列QSADS的CDR L3:具有序列QSADSS的CDR L3；具有序列FTYP的CDR L3；具有序列SFTYP的CDR L3；具有序列SSFTYP的CDR L3；或具有序列DSSFTYP的CDR L3；所述重链可变区包含(iv)SEQ ID NO:4所示的CDR H1、SEQ ID NO:15所示的CDR H1或具有序列GGFISSRNW的CDR H1；(v)SEQ ID NO:5所示的CDR H2、SEQ ID NO:16所示的CDR H2、具有序列WIGEVYHTGI的CDR H2、具有序列EVYHTGI的CDR H2、具有序列WIGEVYHTGITN的CDR H2、具有序列WIGEVYHTGIT的CDR H2、具有序列EVYHTGITN的CDR H2、具有序列YHTGITN的CDR H2、具有序列ITN的CDR H2；和(vi)SEQ ID NO:6所示的CDR H3、具有序列EVV的CDR H3、具有序列EVVG的CDR H3、具有序列EVVGP的CDR H3、具有序列EVVGPT的CDR H3、具有序列EVVGPTT的CDR H3、具有序列EVVGPTTG的CDR H3、具有序列EVVGPTTGY的CDR H3、具有序列VGP的CDR H3、具有序列GYF的CDR H3、具有序列TGYF的CDR H3、具有序列TTGYF的CDR H3、具有序列PTTGYF的CDR H3、具有序列GPTTGYF的CDR H3、具有序列VGPTTGYF的CDR H3、或具有序列EVVGPTTGYF的CDR H3。在一些实施方案中，CDR L3具有氨基酸序列QSADSSFTYP。在一些实施方案中，CDR L3具有氨基酸序列QSA。在一些实施方案中，CDR L3具有氨基酸序列QSAD。在一些实施方案中，CDR L3具有氨基酸序列QSADS。在一些实施方案中，CDR L3具有氨基酸序列QSADSS。在一些实施方案中，CDR L3具有氨基酸序列FTYP。在一些实施方案中，CDR L3具有氨基酸序列SFTYP。在一些实施方案中，CDR L3具有氨基酸序列SSFTYP。在一些实施方案中，CDR L3具有氨基酸序列DSSFTYP。在一些实施方案中，CDR L3具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在一些实施方案中，CDR H1如SEQ ID NO:4所示。在一些实施方案中，CDR H1如SEQ ID NO:15所示。在一些实施方案中，CDR H1具有序列GGFISSRNW。在一些实施方案中，CDR H2具有序列WIGEVYHTGI。在一些实施方案中，CDR H2具有序列EVYHTGI。在一些实施方案中，CDR H2具有序列WIGEVYHTGITN。在一些实施方案中，CDR H2具有序列WIGEVYHTGIT。在一些实施方案中，CDR H2具有序列EVYHTGITN。在一些实施方案中，CDR H2具有序列YHTGITN。在一些实施方案中，CDR H2具有序列ITN。在一些实施方案中，CDR H2如SEQ ID NO:5所示。在一些实施方案中，CDR H2如SEQ ID NO:16所示。在一些实施方案中，CDR H3具有序列EVV。在一些实施方案中，CDR H3具有序列EVVG。在一些实施方案中，CDR H3具有序列EVVGP。在一些实施方案中，CDR H3具有序列EVVGPT。在一些实施方案中，CDR H3具有序列EVVGPTT。在一些实施方案中，CDR H3具有序列EVVGPTTG。在一些实施方案中，CDR H3具有序列EVVGPTTGY。在一些实施方

案中,CDR H3具有序列VGP。在一些实施方案中,CDR H3具有序列GYF。在一些实施方案中,CDR H3具有序列TGYF。在一些实施方案中,CDR H3具有序列TTGYF。在一些实施方案中,CDR H3具有序列PTTGYF。在一些实施方案中,CDR H3具有序列GPTTGYF。在一些实施方案中,CDR H3具有序列VGPTTGYF。在一些实施方案中,CDR H3具有序列EVVGPTTGYF。在一些实施方案中,CDR H3如SEQ ID NO:6所示。在一些实施方案中,所述抗体还包含重链框架区,所述重链框架区包含SEQ ID NO:12所示的HFR2、SEQ ID NO:18所示的HFR2或具有序列WIGE的HFR2。在一些实施方案中,HFR2如SEQ ID NO:12所示。在一些实施方案中,HFR2如SEQ ID NO:18所示。在一些实施方案中,HFR2具有序列WIGE。在一些实施方案中,所述抗体还包含重链框架区,所述重链框架区包含SEQ ID NO:13所示的HFR3、SEQ ID NO:19所示的HFR3、具有序列ITNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR的HFR3或具有序列ITN的HFR3。在一些实施方案中,HFR3如SEQ ID NO:13所示。在一些实施方案中,HFR3如SEQ ID NO:19所示。在一些实施方案中,HFR3具有序列ITN。在一些实施方案中,HFR3具有序列ITNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR。在一些实施方案中,所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中,所述抗体是$F(ab)'_2$片段。在一些实施方案中,所述抗体是scFv。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸,包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体,包括其所有实施方案。

[0081] 本公开内容提供了抗体,所述抗体对芬太尼的结合亲和力大于或等于具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力。在一些实施方案中,本公开内容提供了抗体,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至25%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至20%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至15%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至10%。在一些实施方案中,所述抗体对芬太尼的结合亲和力比具有SEQ ID NO:22的轻链序列和SEQ ID NO:25的重链序列的抗体对芬太尼的结合亲和力小0%至5%。在一些实施方案中,结合亲和力通过实施例2中阐述的测定来确定。在一些实施方案中,所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中,所述抗体是$F(ab)'_2$片段。在一些实施方案中,所述抗体是scFv。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸,包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体,包括其所有实施方案。

[0082] 在一些实施方案中,本公开内容提供了抗体,其对芬太尼具有至少10^{-7}M的结合亲和力(K_D)。在一些实施方案中,本公开内容提供了抗体,其对芬太尼具有至少10^{-8}M的结合亲和力(K_D)。在一些实施方案中,本公开内容提供了抗体,其对芬太尼具有至少10^{-9}M的结合亲

和力(K_D)。在一些实施方案中,本公开内容提供了抗体,其对芬太尼具有至少10^{-10}M的结合亲和力(K_D)。在一些实施方案中,本公开内容提供了抗体,其对芬太尼具有至少10^{-11}M的结合亲和力(K_D)。在一些实施方案中,本公开内容提供了抗体,其对芬太尼具有约10^{-7}M至约10^{-11}M的结合亲和力(K_D)。在一些实施方案中,本公开内容提供了抗体,其对芬太尼具有约10^{-8}M至约10^{-11}M的结合亲和力(K_D)。在一些实施方案中,本公开内容提供了抗体,其对芬太尼具有约10^{-9}M至约10^{-11}M的结合亲和力(K_D)。在一些实施方案中,结合亲和力通过实施例2所示的测定来确定。在一些实施方案中,所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中,所述抗体是F(ab)'$_2$片段。在一些实施方案中,所述抗体是scFv。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸,包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体,包括其所有实施方案。

[0083] 在一些实施方案中,本文所述的抗体包含轻链可变区。在一些实施方案中,所述轻链可变区具有与SEQ ID NO:20具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述轻链可变区具有与SEQ ID NO:20具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述轻链可变区具有与SEQ ID NO:20具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述轻链可变区具有与SEQ ID NO:20具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述轻链可变区具有与SEQ ID NO:20具有至少92%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述轻链可变区具有与SEQ ID NO:20具有至少94%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述轻链可变区具有与SEQ ID NO:20具有至少95%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述轻链可变区具有与SEQ ID NO:20具有至少96%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述轻链可变区具有与SEQ ID NO:20具有至少98%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述轻链可变区是SEQ ID NO:20并具有一个或更多个保守修饰变体。在一些实施方案中,所述轻链可变区是SEQ ID NO:20并具有1至20个保守修饰变体。在一些实施方案中,所述轻链可变区是SEQ ID NO:20并具有1至15个保守修饰变体。在一些实施方案中,所述轻链可变区是SEQ ID NO:20并具有1至10个保守修饰变体。在一些实施方案中,所述轻链可变区是SEQ ID NO:20并具有1至5个保守修饰变体。如本文所述,保守修饰变体包含保守替换、氨基酸的缺失、氨基酸的添加或者其两种或更多种的组合。在一些实施方案中,保守修饰的变异是保守替换。在一些实施方案中,保守修饰的变异是氨基酸的缺失。在一些实施方案中,保守修饰的变异是氨基酸的添加。在一些实施方案中,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:20。在一些实施方案中,所述轻链恒定区如SEQ ID NO:20所示。在一些实施方案中,所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中,所述抗体是F(ab)'$_2$片段。在一些实施方案中,所述抗体是scFv。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸,包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体,包括其所有实施方案。

[0084] 在一些实施方案中，本文所述的抗体包含重链可变区。在一些实施方案中，所述重链可变区具有与SEQ ID NO:23具有至少50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述重链可变区具有与SEQ ID NO:23具有至少80％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述重链可变区具有与SEQ ID NO:23具有至少85％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述重链可变区具有与SEQ ID NO:23具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述重链可变区具有与SEQ ID NO:23具有至少92％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述重链可变区具有与SEQ ID NO:23具有至少94％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述重链可变区具有与SEQ ID NO:23具有至少95％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述重链可变区具有与SEQ ID NO:23具有至少96％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述重链可变区具有与SEQ ID NO:23具有至少98％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述重链可变区是SEQ ID NO:23并具有一个或更多个保守修饰变体。在一些实施方案中，所述重链可变区是SEQ ID NO:23并具有1至20个保守修饰变体。在一些实施方案中，所述重链可变区是SEQ ID NO:23并具有1至15个保守修饰变体。在一些实施方案中，所述重链可变区是SEQ ID NO:23并具有1至10个保守修饰变体。在一些实施方案中，所述重链可变区是SEQ ID NO:23并具有1至5个保守修饰变体。如本文所述，保守修饰变体包含保守替换、氨基酸的缺失、氨基酸的添加或者其两种或更多种的组合。在一些实施方案中，保守修饰的变异是保守替换。在一些实施方案中，保守修饰的变异是氨基酸的缺失。在一些实施方案中，保守修饰的变异是氨基酸的添加。在一些实施方案中，所述重链可变区包含SEQ ID NO:23。在一些实施方案中，所述重链恒定区如SEQ ID NO:23所示。在一些实施方案中，所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中，所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中，所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中，所述抗体是$F(ab)'_2$片段。在一些实施方案中，所述抗体是scFv。在一些实施方案中，所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中，所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中，所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸，包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体，包括其所有实施方案。

[0085] 在一些实施方案中，本文所述的抗体包含轻链恒定区。在一些实施方案中，所述轻链恒定区具有与SEQ ID NO:21具有至少50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、88％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述轻链恒定区具有与SEQ ID NO:21具有至少80％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述轻链恒定区具有与SEQ ID NO:21具有至少85％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述轻链恒定区具有与SEQ ID NO:21具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述轻链恒定区具有与SEQ ID NO:21具有至少92％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述轻链恒定区具有与SEQ ID NO:21具有至少94％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述轻链恒定区具有与SEQ ID NO:21具有至少95％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述轻链恒定区具有与SEQ ID NO:21具有至少96％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述轻链恒定区具有与SEQ ID NO:21具有至少98％序列同一性的氨基酸序列。在一些

实施方案中,所述轻链恒定区是SEQ ID NO:21并具有一个或更多个保守修饰变体。在一些实施方案中,所述轻链恒定区是SEQ ID NO:21并具有1至20个保守修饰变体。在一些实施方案中,所述轻链恒定区是SEQ ID NO:21并具有1至21个保守修饰变体。在一些实施方案中,所述轻链恒定区是SEQ ID NO:21并具有1至10个保守修饰变体。在一些实施方案中,所述轻链恒定区是SEQ ID NO:21并具有1至5个保守修饰变体。如本文所述,保守修饰变体包含保守替换、氨基酸的缺失、氨基酸的添加或者其两种或更多种的组合。在一些实施方案中,保守修饰的变异是保守替换。在一些实施方案中,保守修饰的变异是氨基酸的缺失。在一些实施方案中,保守修饰的变异是氨基酸的添加。在一些实施方案中,所述轻链恒定区包含SEQ ID NO:21。在一些实施方案中,所述轻链恒定区如SEQ ID NO:21所示。在一些实施方案中,所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中,所述抗体是$F(ab)'_2$片段。在一些实施方案中,所述抗体是scFv。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编码本文所述抗体的核酸,包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体,包括其所有实施方案。

[0086] 在一些实施方案中,本文所述的抗体包含重链恒定区。在一些实施方案中,重链恒定区具有与SEQ ID NO:24具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,重链恒定区具有与SEQ ID NO:24具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,重链恒定区具有与SEQ ID NO:24具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,重链恒定区具有与SEQ ID NO:24具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,重链恒定区具有与SEQ ID NO:24具有至少92%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,重链恒定区具有与SEQ ID NO:24具有至少94%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,重链恒定区具有与SEQ ID NO:24具有至少95%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,重链恒定区具有与SEQ ID NO:24具有至少96%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,重链恒定区具有与SEQ ID NO:24具有至少98%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,轻链恒定区是SEQ ID NO:24并具有一个或更多个保守修饰变体。在一些实施方案中,轻链恒定区是SEQ ID NO:24并具有1至20个保守修饰变体。在一些实施方案中,轻链恒定区是SEQ ID NO:24并具有1至15个保守修饰变体。在一些实施方案中,轻链恒定区是SEQ ID NO:24并具有1至10个保守修饰变体。在一些实施方案中,轻链恒定区是SEQ ID NO:24并具有1至5个保守修饰变体。如本文所述,保守修饰变体包含保守替换、氨基酸的缺失、氨基酸的添加或者其两种或更多种的组合。在一些实施方案中,保守修饰的变异是保守替换。在一些实施方案中,保守修饰的变异是氨基酸的缺失。在一些实施方案中,保守修饰的变异是氨基酸的添加。在一些实施方案中,重链恒定区包含SEQ ID NO:24。在一些实施方案中,重链恒定区如SEQ ID NO:24所示。在一些实施方案中,所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,所述抗体是Fab'片段。在一些实施方案中,所述抗体是$F(ab)'_2$片段。在一些实施方案中,所述抗体是scFv。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。本文提供了能够编

码本文所述抗体的核酸，包括其所有实施方案。本文提供了包含能够编码本文所述抗体的核酸的载体，包括其所有实施方案。

[0087] 复合物

[0088] 本文提供了包含本文所述的抗体(包括其一些方面和实施方案)和阿片样物质的复合物。如本文所述，本公开内容的抗体与芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼或卡芬太尼类似物结合，从而形成抗体和阿片样物质的复合物。在一些实施方案中，本公开内容提供了本文所述的抗体(包括其一些方面和实施方案)和合成阿片样物质。在一些实施方案中，本公开内容提供了本文所述的抗体(包括其一些方面和实施方案)和芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼或卡芬太尼类似物。在一些实施方案中，本公开内容提供了本文所述的抗体(包括其一些方面和实施方案)和芬太尼。在一些实施方案中，本公开内容提供了本文所述的抗体(包括其一些方面和实施方案)和卡芬太尼。在一些实施方案中，本公开内容提供了本文所述的抗体(包括其一些方面和实施方案)和芬太尼类似物。在一些实施方案中，本公开内容提供了本文所述的抗体(包括其一些方面和实施方案)和卡芬太尼类似物。在一些方面中，芬太尼类似物是乙酰基芬太尼、阿芬太尼、丁基芬太尼、丁芬太尼、对甲苯基芬太尼、3-甲基芬太尼、α-甲基芬太尼、瑞芬太尼、美芬太尼、phenaridine、羟甲芬太尼或米芬太尼。在一些方面中，卡芬太尼类似物是舒芬太尼、瑞芬太尼、阿芬太尼、洛芬太尼、布芬太尼、曲芬太尼。

[0089] 核酸

[0090] 本文提供了编码本文提供的抗体的分离的核酸，包括其实施方案和方面。例如，核酸可编码至少一个CDR、参与结合表位的特定残基或结合框架残基。

[0091] 在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:26具有至少75％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:26具有至少80％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:26具有至少85％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:26具有至少90％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:26具有至少92％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:26具有至少94％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:26具有至少95％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:26具有至少96％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:26具有至少98％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸包含SEQ ID NO:26。在一些实施方案中，所述核酸如SEQ ID NO:26所示。本文提供了包含能够编码本文所述抗体(包括其所有实施方案)的核酸的载体。

[0092] 在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:27具有至少75％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:27具有至少80％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:27具有至少85％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:27具有至少90％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:27具有至少92％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:27具有至少94％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:27具有至少95％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:27具有至少96％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸与SEQ ID NO:27具有至少98％序列同一性。在一些实施方案中，所述核酸包含SEQ ID NO:27。在一些实施方案中，所述核酸如SEQ ID NO:27所示。本文提供了包含能够编码本文所述抗体(包括其所有实施方案)的核酸的载体。

[0093] 在一些实施方案中,所述核酸与SEQ ID NO:28具有至少75%序列同一性。在一些实施方案中,所述核酸与SEQ ID NO:28具有至少80%序列同一性。在一些实施方案中,所述核酸与SEQ ID NO:28具有至少85%序列同一性。在一些实施方案中,所述核酸与SEQ ID NO:28具有至少90%序列同一性。在一些实施方案中,所述核酸与SEQ ID NO:28具有至少92%序列同一性。在一些实施方案中,所述核酸与SEQ ID NO:28具有至少94%序列同一性。在一些实施方案中,所述核酸与SEQ ID NO:28具有至少95%序列同一性。在一些实施方案中,所述核酸与SEQ ID NO:28具有至少96%序列同一性。在一些实施方案中,所述核酸与SEQ ID NO:28具有至少98%序列同一性。在一些实施方案中,所述核酸包含SEQ ID NO:28。在一些实施方案中,所述核酸如SEQ ID NO:28所示。本文提供了包含能够编码本文所述抗体(包括其所有实施方案)的核酸的载体。

[0094] 治疗方法

[0095] 在一些方面中,本公开内容提供了在有此需要的患者中通过向所述患者施用有效量的本文所述的抗体来治疗阿片样物质用药过量的方法。在一些方面中,本公开内容提供了在有此需要的患者中通过向所述患者施用有效量的包含本文所述的抗体和可药用赋形剂的药物组合物来治疗阿片样物质用药过量的方法。治疗阿片样物质用药过量的方法可替代地被称为借由将本文所述的抗体施用于正在经历阿片样物质用药过量的患者以用于逆转阿片样物质用药过量的方法。在一些方面中,阿片样物质是芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼、卡芬太尼类似物或者其两种或更多种的组合。在一些方面中,阿片样物质是芬太尼或芬太尼类似物。在一些方面中,阿片样物质是芬太尼。在一些方面中,阿片样物质是芬太尼类似物。在一些方面中,阿片样物质是卡芬太尼或卡芬太尼类似物。在一些方面中,阿片样物质是卡芬太尼类似物。

[0096] 在一些方面中,本公开内容提供了在有此需要的患者中通过向所述患者施用有效量的本文所述的抗体来预防阿片样物质用药过量的方法。在一些方面中,本公开内容提供了在有此需要的患者中通过向所述患者施用有效量的包含本文所述的抗体和可药用赋形剂的药物组合物来预防阿片样物质用药过量的方法。在一些方面中,阿片样物质是芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼、卡芬太尼类似物或者其两种或更多种的组合。在一些方面中,阿片样物质是芬太尼或芬太尼类似物。在一些方面中,阿片样物质是芬太尼。在一些方面中,阿片样物质是芬太尼类似物。在一些方面中,阿片样物质是卡芬太尼或卡芬太尼类似物。在一些方面中,阿片样物质是卡芬太尼类似物。

[0097] 在一些方面中,本公开内容提供了在有此需要的患者中通过向所述患者施用有效量的本文所述的抗体来治疗阿片样物质使用障碍的方法。在一些方面中,本公开内容提供了在有此需要的患者中通过向所述患者施用有效量的包含本文所述的抗体和可药用赋形剂的药物组合物来治疗阿片样物质使用障碍的方法。在一些方面中,阿片样物质是芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼、卡芬太尼类似物或者其两种或更多种的组合。在一些方面中,阿片样物质是芬太尼或芬太尼类似物。在一些方面中,阿片样物质是芬太尼。在一些方面中,阿片样物质是芬太尼类似物。在一些方面中,阿片样物质是卡芬太尼或卡芬太尼类似物。在一些方面中,阿片样物质是卡芬太尼类似物。

[0098] 在一些实施方案中,本公开内容提供了通过向患者施用有效量的本文所述的抗体来治疗阿片样物质诱导的呼吸抑制的方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了通过向

患者施用有效量的包含本文所述的抗体和可药用赋形剂的药物组合物来治疗阿片样物质诱导的呼吸抑制的方法。所述方法可替代地被称为减少由阿片样物质引起的呼吸抑制的方法。在一些方面中，阿片样物质是芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼、卡芬太尼类似物或者其两种或更多种的组合。在一些方面中，阿片样物质是芬太尼或芬太尼类似物。在一些方面中，阿片样物质是芬太尼。在一些方面中，阿片样物质是芬太尼类似物。在一些方面中，阿片样物质是卡芬太尼或卡芬太尼类似物。在一些方面中，阿片样物质是卡芬太尼类似物。

[0099] 在一些实施方案中，本公开内容提供了通过向患者施用有效量的本文所述抗体来预防阿片样物质诱导的呼吸抑制的方法。在一些实施方案中，本公开内容提供了通过向患者施用有效量的包含本文所述的抗体和可药用赋形剂的药物组合物来预防阿片样物质诱导的呼吸抑制的方法。在一些方面中，阿片样物质是芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼、卡芬太尼类似物或者其两种或更多种的组合。在一些方面中，阿片样物质是芬太尼或芬太尼类似物。在一些方面中，阿片样物质是芬太尼。在一些方面中，阿片样物质是芬太尼类似物。在一些方面中，阿片样物质是卡芬太尼或卡芬太尼类似物。在一些方面中，阿片样物质是卡芬太尼类似物。

[0100] 本文使用的术语“施用”意指经口施用、作为栓剂施用、表面接触、静脉内、肠胃外、腹膜内、肌内、病灶内(intralesional)、鞘内、鼻内或皮下施用于对象。施用通过任何途径，包括肠胃外和经黏膜(例如，经颊、舌下、腭、牙龈、鼻、阴道、直肠或经皮)进行。肠胃外施用包括例如静脉内、肌内、小动脉内、皮内、皮下、腹膜内、脑室内和颅内施用。其他递送方式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉内输注、经皮贴剂等。在一些实施方案中，施用不包括施用除所述活性剂之外的任何活性剂。

[0101] 术语“治疗”及其变化形式是指成功治疗或改善疾病、病理状况或病症的任何标志，包括任何客观或主观参数，例如减轻；缓解；减弱症状或使损伤、病理状况或病症对于患者而言更可忍受；使退化或衰退的速率减慢；或使退化的终点不那么使人衰弱；改善患者的身体或心理健康。症状的治疗或改善可基于客观或主观参数；包括身体检查、神经精神检查和/或精神评价的结果。术语“治疗”及其变化形式可包括病理状况、病症或疾病的预防。在一些实施方案中，治疗是预防。在一些实施方案中，治疗不包括预防。

[0102] 本文使用的“治疗”或其变化形式(和如本领域充分理解的)也广泛地包括用于在对象的病症中获得有益的或期望的结果(包括临床结果)的任何方法。有益的或期望的临床结果可包括但不限于减轻或改善一种或更多种症状或病症、减弱疾病的程度、稳定疾病的状态(即，不使其恶化)、阻止疾病的传播或扩散、延缓或减缓疾病进展、改善或减轻疾病状态、减少疾病的复发以及缓解，无论是部分还是全部，并且无论是可检测的还是不可检测的。换句话说，本文使用的“治疗”包括疾病的任何治愈、改善或预防。治疗可防止疾病发生；抑制疾病的传播；缓解疾病的症状、完全或部分消除疾病的潜在原因、缩短疾病的持续时间或进行这些事件的组合。

[0103] 本文使用的“治疗”及其变化形式包括预防性治疗。治疗方法包括向对象施用治疗有效量的活性剂。施用步骤可由单次施用组成，或者可包括一系列施用。治疗期的长短取决于多种因素，例如病症的严重程度、患者的年龄、活性剂的浓度、治疗中使用的组合物的活性或其组合。还应理解，用于治疗或预防的药剂的有效剂量可在特定治疗或预防方案的过程中提高或降低。剂量的变化可由本领域中已知的标准诊断测定产生并变得明显。在一些

情况下,可能需要长期施用。例如,以足以治疗患者的量和持续时间向对象施用组合物。在一些实施方案中,治疗(或其变化形式)不是预防性治疗。

[0104] 术语“预防”是指降低患者中疾病症状的发生。如上所示,预防可以是完全的(没有可检测到的症状)或部分的,使得观察到的症状比不存在治疗的情况下会出现的症状少。

[0105] “患者”或“有此需要的对象”是指患有疾病或病症或具有患该疾病或病症之倾向的活生物体,该疾病或病症可通过施用本文提供的药物组合物来治疗。一些非限制性实例包括人、其他哺乳动物(牛科动物、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、绵羊、牛、鹿)和其他非哺乳动物。在一些实施方案中,患者是人。

[0106] 引用Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders,5th Edition,American Psychiatric Association,2013(本文也称为DSM5),其公开内容通过引用以其整体并入本文,“阿片样物质使用障碍”的特征在于反映出强迫性、延长的自我施用阿片样物质的体征和症状,所述阿片样物质并非用于合法的医疗目的;或者如果存在需要阿片样物质治疗的另一种医学病症,则以在很大程度上超过该医学病症所需的量的剂量使用阿片样物质。在一些方面中,阿片样物质使用障碍是中度阿片样物质使用障碍。通过参考DSM5阿片样物质使用障碍清单(Opioid Use Disorder Checklist)(ICD-9-CM代码304.00或ICD-10-CM代码F11.20)将“中度阿片样物质使用障碍”定义为存在DSM5阿片样物质使用障碍清单中指示的4或5种症状。在一些方面中,阿片样物质使用障碍是严重阿片样物质使用障碍。通过参考DSM5阿片样物质使用障碍清单(ICD-9-CM代码304.00或ICD-10-CM代码F11.20),将“严重阿片样物质使用障碍”定义为存在DSM5阿片样物质使用障碍清单中指示的6种或更多种症状。在一些方面中,阿片样物质使用障碍是中度至重度阿片样物质使用障碍。中度至重度阿片样物质使用障碍是指存在DSM5阿片样物质使用障碍清单中指示的4种或更多种症状。在一些方面中,阿片样物质使用障碍是轻度阿片样物质使用障碍。通过参考DSM5阿片样物质使用障碍清单(ICD-9-CM代码305.50或ICD-10-CM代码F11.10),将“轻度阿片样物质使用障碍”定义为存在DSM5阿片样物质使用障碍清单中指示的2或3种症状。在一些方面中,阿片样物质使用障碍是轻度至中度阿片样物质使用障碍。轻度至中度阿片样物质使用障碍是指存在DSM5阿片样物质使用障碍清单中指示的2至5种症状。在一些方面中,“治疗阿片样物质使用障碍”涵盖以下的一种或更多种:(i)减少阿片样物质戒断症状,(ii)消除阿片样物质戒断症状,(iii)减少阿片样物质渴求,(iv)消除阿片样物质渴求,(v)减少非法阿片样物质使用,(vi)消除非法阿片样物质使用,以及(vii)诱导阿片样物质戒断。术语“阿片样物质使用障碍”可与术语“阿片样物质成瘾”或“阿片样物质依赖”互换使用。

[0107] 组合物

[0108] 本文提供了包含本文所述的抗体(包括其实一些施方案和方面)和可药用赋形剂的组合物。

[0109] “可药用赋形剂”和“可药用载体”是指这样的物质,其有助于将活性剂施用于对象并由对象吸收,并且可包含在本公开内容的组合物中而不对患者产生显著的不良毒理作用。可药用赋形剂的一些非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸林格液、普通蔗糖、普通葡萄糖、黏合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂、盐溶液(例如林格液)、醇、油、明胶、碳水化合物(例如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚

乙烯吡咯烷酮和着色剂等。这样的组合物可以是无菌的，并且如果期望的话，可与助剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂和/或芳香物质等混合，所述助剂不与本公开内容的抗体有害地反应。本领域技术人员将认识到其他药物赋形剂也是有用的。

[0110] 抗体溶液可在与表面活性剂例如羟基丙基纤维素适当混合的水中制备。分散体也可在甘油、液体聚乙二醇及其混合物和油中制备。在正常的储存和使用条件下，这些组合物可包含防腐剂以阻止微生物的生长。

[0111] 例如，对于在水性溶液中的肠胃外施用，溶液应适当地缓冲，并且液体稀释剂首先用足够的盐水或葡萄糖等张。水性溶液(特别是无菌水性介质)特别适合于静脉内、肌内、皮下和腹膜内施用。例如，可将一个剂量溶解在1ml等张NaCl溶液中，并添加至1000ml皮下灌注流体或者在建议的输注部位处注射。

[0112] 无菌可注射溶液可通过将所需量的抗体并入合适的溶剂中然后过滤初菌来制备。一般而言，通过将抗体并入到包含基础分散介质的无菌载剂中来制备分散体。产生活性成分和任何另外的期望成分之粉末的真空干燥和冷冻干燥技术可用于制备无菌粉末以用于重构无菌可注射溶液。还预期了用于直接注射的更浓缩或高度浓缩的溶液的组成。溶剂例如二甲基亚砜可用于极快的渗透，将高浓度的活性剂递送至小区域。

[0113] 药物组合物可通过鼻内或可吸入溶液剂或喷雾剂、气雾剂或吸入剂来递送。鼻用溶液剂可以是旨在以滴剂或喷雾剂施用于鼻通道的水性溶液剂。可将鼻用溶液剂制备成使得其在许多方面类似于鼻分泌物。因此，水性鼻用溶液剂通常是等张的，并略微缓冲的以保持pH为5.5至6.5。另外，如果需要的话，制剂中可包含抗微生物防腐剂(其类似于眼用组合物中使用的那些)和适当的药物稳定剂。已知多种商业鼻用组合物。

[0114] 经口制剂可包含赋形剂，如例如药用级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。这些组合物采取溶液剂、混悬剂、片剂、丸剂、胶囊剂、持续释放制剂或散剂的形式。在一些方面中，经口药物组合物将包含惰性稀释剂或可食用载体，或者它们可被包封在硬壳或软壳明胶胶囊中，或者它们可被压制成片剂，或者它们可直接与食物一起并入。对于经口治疗性施用，所述抗体可与赋形剂一起并入并以可摄入片剂、口含片剂、锭剂、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂(wafer)等的形式使用。当然，所述组合物的百分比可变化，并且可方便地为约1％至约75％的单位重量。抗体在这样的组合物中的量使得可获得合适的剂量。

[0115] 抗体制剂可存在于单位剂量或多剂量密封容器例如安瓿和小瓶中。因此，所述组合物可以是单位剂型。以这样的形式，所述组合物被细分成包含适量抗体的单位剂量。因此，根据施用方法，所述组合物可以以多种单位剂型施用。

[0116] 剂量

[0117] 药物组合物包含其中活性成分(即抗体)以治疗有效量(即义有效实现其预期目的的量)被包含在内的组成。有效用于具体应用的实际量尤其取决于所治疗的病症(如由医学领域的从业者判断的)。

[0118] “有效量”是相对于不存在化合物的情况足以使抗体实现所述目的(例如，实现其施用的作用，治疗疾病，或减轻疾病或病症的一种或更多种症状)的量。“有效量”的一个实例是足以有助于治疗、预防或减轻疾病的一种或更多种症状的量，其也可称为“治疗有效

量”。一种或更多种症状的“减轻”(和该短语的语法等同物)意指一种或更多种症状的严重程度或频率的降低,或者一种或更多种症状的消除。抗体的“预防有效量”是这样的抗体的量,即当施用于对象时将具有预期的预防作用例如,预防或延迟疾病、病理状况或病症的发作(或复发),或降低疾病、病理状况或病症或其症状的发作(或复发)的可能性。完全的预防作用不一定由一个剂量的施用产生,并且可仅在一系列剂量的施用之后才产生。因此,预防有效量可以以一次或更多次施用来施用。确切的量将取决于治疗的目的,并且将由本领域技术人员使用已知技术确定(参见,例如,Lieberman,Pharmaceutical Dosage Forms (vols.1-3,1992);Lloyd,The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding(1999);Pickar,Dosage Calculations(1999);和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,2003,Gennaro,编辑.,Lippincott,Williams& Wilkins)。

[0119] 对于本文所述的任何抗体,治疗有效量最初可由细胞培养测定确定。靶标浓度将是能够实现本文所述方法的抗体的浓度,如使用本文所述方法或本领域已知方法测量的。如本领域公知的,用于人的治疗有效量也可从动物模型确定。例如,可将用于人的剂量配制成达到已经发现在动物中有效的浓度。如上所述,可通过监测有效性和上调或下调剂量来调整在人中的剂量。基于上述方法和其他方法调整剂量以在人中达到最大效力完全在普通技术人员的能力范围内。

[0120] 抗体的剂量和频率(单剂量或多剂量)可根据患者的需要而变化。向患者施用的剂量应足以随时间推移影响患者的有益治疗响应。剂量的大小也将由任何不利副作用的存在、性质和程度决定。确定针对特定情况的适当剂量在本领域的技术范围内。一般而言,治疗以小于抗体最佳剂量的较小剂量开始。此后,以小增量提高剂量直至在该情况下达到最佳作用。可单独调整剂量量和间隔,以提供有效用于所治疗的特定临床适应证的抗体水平。这将提供与个体的疾病状态的严重程度相称的治疗方案。在一些实施方案中,以约0.001μg至约10,000μg的量施用抗体。

[0121] 利用本文提供的教导,可计划不引起明显的毒性并有效治疗特定患者表现出的临床症状的有效的预防性或治疗性治疗方案。该计划应包括通过考虑以下因素来仔细选择单克隆抗体:例如化合物效力、相对生物利用度、患者体重、不良副作用的存在和严重程度。

[0122] 实施方案1至31:

[0123] 实施方案1.抗体,其包含:(i)轻链可变区和(ii)重链可变区,所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR L3;所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:15具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:16具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。

[0124] 实施方案2.实施方案1所述的抗体,其中:(i)所述轻链可变区包含SEQ ID NO:1所示的CDR L1、SEQ ID NO:2所示的CDR L2和SEQ ID NO:3所示的CDR L3;并且(ii)所述重链可变区包含SEQ ID NO:15所示的CDR H1、SEQ ID NO:16所示的CDR H2和SEQ ID NO:6所示的CDR H3。

[0125] 实施方案3.实施方案1或2所述的抗体,其还包含轻链框架区,所述轻链框架区包含具有与SEQ ID NO:7具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR1、具有与SEQ ID NO:8具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR2、具有与SEQ ID NO:9具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR3和具有与SEQ ID NO:10具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR4。

[0126] 实施方案4.实施方案3所述的抗体,其中所述轻链框架区包含SEQ ID NO:7所示的LFR1、SEQ ID NO:8所示的LFR2、SEQ ID NO:9所示的LFR3和SEQ ID NO:10所示的LFR4。

[0127] 实施方案5.实施方案1至4中任一项所述的抗体,其还包含重链框架区,所述重链框架区包含具有与SEQ ID NO:17具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR1、具有与SEQ ID NO:18具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR2、具有与SEQ ID NO:19具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR3和具有与SEQ ID NO:14具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR4。

[0128] 实施方案6.实施方案5所述的抗体,其中所述重链框架区包含SEQ ID NO:17所示的HFR1、SEQ ID NO:18所示的HFR2、SEQ ID NO:19所示的HFR3和SEQ ID NO:14所示的HFR4。

[0129] 实施方案7.抗体,其包含:(i)轻链可变区和(ii)重链可变区,所述轻链可变区包含具有与SEQ ID NO:1具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR L1、具有与SEQ ID NO:2具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR L2和具有与SEQ ID NO:3具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR L3;所述重链可变区包含具有与SEQ ID NO:4具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR H1、具有与SEQ ID NO:5具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR H2和具有与SEQ ID NO:6具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的CDR H3。

[0130] 实施方案8.实施方案7所述的抗体,其中:(i)所述轻链可变区包含SEQ ID NO:1所示的CDR L1、SEQ ID NO:2所示的CDR L2和SEQ ID NO:3所示的CDR L3;并且(ii)所述重链可变区包含SEQ ID NO:4所示的CDR H1、SEQ ID NO:5所示的CDR H2和SEQ ID NO:6所示的CDR H3。

[0131] 实施方案9.实施方案7或8所述的抗体,其还包含轻链框架区,所述轻链框架区包含具有与SEQ ID NO:7具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR1、具有与SEQ ID NO:8具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR2、具有与SEQ ID NO:9具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR3和具有与SEQ ID NO:10具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的LFR4。

[0132] 实施方案10.实施方案9所述的抗体,其中所述轻链框架区包含SEQ ID NO:7所示的LFR1、SEQ ID NO:8所示的LFR2、SEQ ID NO:9所示的LFR3和SEQ ID NO:10所示的LFR4。

[0133] 实施方案11.实施方案7至10中任一项所述的抗体,其还包含重链框架区,所述重链框架区包含具有与SEQ ID NO:11具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR1、具有与SEQ ID NO:12具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR2、具有与SEQ ID NO:13具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR3和具有与SEQ ID NO:14具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的HFR4。

[0134] 实施方案12.实施方案11所述的抗体,其中所述重链框架区包含SEQ ID NO:11所示的HFR1、SEQ ID NO:12所示的HFR2、SEQ ID NO:13所示的HFR3和SEQ ID NO:14所示的

HFR4。

[0135] 实施方案13.抗体,其包含具有与SEQ ID NO:20具有至少85%序列同一性的轻链可变区和具有与SEQ ID NO:23具有至少85%序列同一性的重链可变区。

[0136] 实施方案14.实施方案13所述的抗体,其中所述轻链可变区包含SEQ ID NO:20并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:23。

[0137] 实施方案15.实施方案1至14中任一项所述的抗体,其还包含轻链恒定区,所述轻链恒定区具有与SEQ ID NO:21具有至少85%同一性的氨基酸序列。

[0138] 实施方案16.实施方案15所述的抗体,其中所述轻链恒定区包含SEQ ID NO:21。

[0139] 实施方案17.实施方案1至16中任一项所述的抗体,其还包含与SEQ ID NO:24具有至少85%同一性的重链恒定区。

[0140] 实施方案18.实施方案17所述的抗体,其中所述重链恒定区包含SEQ ID NO:24。

[0141] 实施方案19.实施方案1至18中任一项所述的抗体,其中所述抗体是IgG抗体。

[0142] 实施方案20.实施方案19所述的抗体,其中所述IgG抗体是IgG1抗体。

[0143] 实施方案21.实施方案1至20中任一项所述的抗体,其中所述抗体是Fab'片段或F(ab)'$_2$片段。

[0144] 实施方案22.实施方案1至19中任一项所述的抗体,其中所述抗体是单链可变片段。

[0145] 实施方案23.实施方案1至22中任一项所述的抗体,其中所述抗体是人源化单克隆抗体。

[0146] 实施方案24.药物组合物,其包含实施方案1至23中任一项所述的抗体和可药用赋形剂。

[0147] 实施方案25.在有此需要的患者中治疗或预防阿片样物质用药过量的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的实施方案1至23中任一项所述的抗体或实施方案24所述的药物组合物。

[0148] 实施方案26.在有此需要的患者中治疗阿片样物质使用障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的实施方案1至23中任一项所述的抗体或实施方案24所述的药物组合物。

[0149] 实施方案27.在有此需要的患者中治疗或预防阿片样物质诱导的呼吸抑制的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的实施方案1至23中任一项所述的抗体或实施方案24所述的药物组合物。

[0150] 实施方案28.分离的核酸,其编码实施方案1至23中任一项所述的抗体。

[0151] 实施方案29.分离的核酸,其具有与SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27或SEQ ID NO:28具有至少85%序列同一性的核酸序列。

[0152] 实施方案30.载体,其包含编码实施方案1至23中任一项所述的抗体的核酸。

[0153] 实施方案31.复合物,其包含:(i)实施方案1至23中任一项所述的抗体;和(ii)芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼或卡芬太尼类似物。

[0154] 实施例

[0155] 本文所述的抗阿片样物质mAb对芬太尼、卡芬太尼和相关类似物具有高结合亲和力,因此它们能够有效减轻合成阿片样物质的有害作用。所述mAb可被输注到患者中以用于

阿片样物质用药过量的即时治疗或保护所述患者以使其免受随后暴露于阿片样物质。在后一种情况下，患者将获得保护，不仅免受高剂量芬太尼的急性致死作用，而且还免受低剂量芬太尼的成瘾作用。因此，抗阿片样物质mAb可用作针对合成阿片样物质的解毒剂以及针对阿片样物质使用障碍的治疗。

[0156] 芬太尼和其他合成阿片样物质的高度效力以及它们的长作用持续时间使得目前的阿片样物质用药过量治疗(例如纳洛酮)不太有效。抗阿片样物质mAb在对抗阿片样物质中毒方面高度有效，因为它们对靶标阿片样物质具有皮摩尔亲和力，因此它们可将药物隔离在外周血中，以阻止药物进入脑中的作用位点。此外，所述mAb不与体内任何内源性靶标结合，赋予它们高度有利的安全特性。IgG人抗体通常显示一个月的作用持续时间；因此，抗阿片样物质mAb可保护患者免受阿片样物质中毒持续远远超过目前药物治疗的延长时间段。

[0157] 实施例1

[0158] 本文所述的抗体通过以下制成：用卡芬太尼缀合疫苗对大鼠进行免疫接种，用卡芬太尼和芬太尼生物素探针的组合选择B细胞/对B细胞进行测序，并用包含人抗体序列的噬菌体展示文库重新改造抗体。所述方法描述于例如WO 2017/127390、WO 2020/018596和Smith et al,“Monoclonal Antibodies for Combating Synthetic Opioid Intoxication,”J.Am.Chem.Soc.,141(26):10489-10503(2019)中。

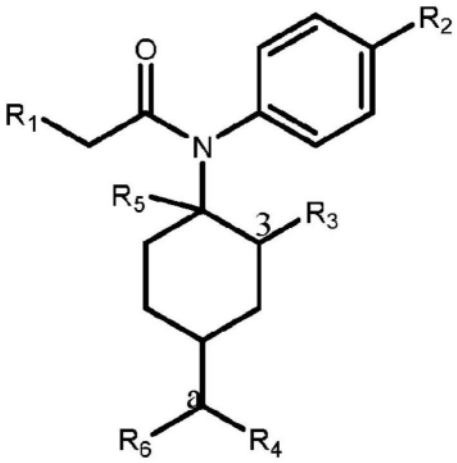
[0159] 实施例2

[0160] 使用配备有Series S CM5传感器芯片的Biacore 8K仪器(GE Healthcare Life Sciences)通过SPR测定选择的mAb和芬太尼及其衍生物的结合动力学。如下使用胺偶联试剂盒将选择的mAb固定到传感器芯片表面上的单独通道中。将每个通道的流动池2表面用0.1M NHS和0.4MEDC的1:1混合物以10μL/分钟的流量活化7分钟；而每个通道的流动池1不活化。将重悬于10mM乙酸钠(pH 5.5)中的选择的mAb以10μL/分钟分别注射到每个通道中的经活化的Fc2上，持续120秒。以10μL/分钟的流量注射1.0M乙醇胺-HCl(pH 8.5)7分钟来封闭所有流动池表面。所有测定均使用1×PBS-P+缓冲液(28-9950-84,GE Healthcare Life Sciences)作为运行缓冲液在25℃和37℃下以30μL/分钟的流量进行。为了确定结合动力学，在如下四种分析物浓度下使用预定义的单循环动力学方法(single-cycle kinetics,SCK,Biacore 8K control software版本1.1.1.7442)：1)在SCK分析之前进行4×启动循环(每个循环包括300秒的运行缓冲液注射和600秒的解离，所有都以30μL/分钟的流量进行，芯片表面用Gly-HCl(pH 1.5)再生30秒)。2)对于SCK分析，在运行缓冲液中制备1.25、5、20和80nM的芬太尼和卡芬太尼或相关类似物。将化合物稀释物连续注射120秒，随后是在运行缓冲液中解离10800秒。3)在SCK分析的下一个循环之前，将传感器芯片表面用注射30秒的Gly-HCl(pH 1.5)溶液再生。在每次化合物运行之前，也使用完全相同的SCK分析条件进行空白运行缓冲液注射。

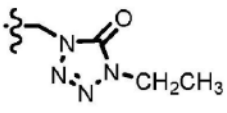
[0161] 所有数据均通过Biacore control software收集到一个结果文件中。然后使用预定义的片段/LWM单循环动力学方法通过Biacore 8K evaluation software(版本1.1.1.7442)分析存储在结果文件中的运行数据集。每个SCK分析数据集与来自参照Fc1和空白运行缓冲液注射的信号进行双重参照，并使用1:1结合模型拟合。表1示出了芬太尼、卡芬太尼和相关类似物的结构。表2A至2C示出了固定化mAb与游离芬太尼化合物的直接结合

动力学。

[0162] 表1

[0163] 

[0164]

	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
芬太尼半抗原	$(CH_2)_2COOH$	H	H	H	H	苄基
卡芬太尼半抗原	$(CH_2)_2COOH$	H	H	H	$COOCH_3$	苄基
芬太尼	$-CH_3$	H	H	H	H	苄基
卡芬太尼 (Carfent)	$-CH_3$	H	H	H	$COOCH_3$	苄基
3-甲基芬太尼 (3-甲基-Fen)	$-CH_3$	H	$-CH_3$	H	H	苄基
α-甲基芬太尼 (α-甲基-Fen)	$-CH_3$	H	H	$-CH_3$	H	苄基
乙酰基芬太尼 (乙酰基-Fen)	H	H	H	H	H	苄基
丁基芬太尼 (丁基 Fen)	$-(CH_2)_2CH_3$	H	H	H	H	苄基
甲苯基芬太尼 (甲苯基 Fen)	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H	H	苄基
阿芬太尼	H	H	H	H	CH_2OCH_3	
瑞芬太尼	H	H	H	H	CH_2OOCH_3	CH_2OOCH_3

[0165] 表2A.抗体K_D值的头对头比较(head-to-head comparison)。

[0166]

阿片样物质	JBZ-3 批次1	JBZ-3 批次 2	JBZ-2 批次 1	JBZ-2 批次 2	JBZ-1 批次 1	JBZ-1 批次 2	P2B5	P2C1
3-甲基-Fen	5.11E-09	2.68E-09	4.52E-09	1.42E-08	1.19E-09	1.31E-10	1.04E-08	1.42E-08
乙酰基-Fen	1.88E-10	1.63E-10	3.02E-10	2.53E-10	8.43E-11	4.78E-11	1.97E-11	4.32E-10
α-甲基-Fen	5.94E-10	7.59E-11	4.13E-09	7.29E-10	1.64E-10	1.32E-10	5.11E-10	1.33E-09
丁基Fen	8.56E-11	9.06E-11	1.45E-10	1.39E-10	3.58E-11	1.62E-11	8E-12	3.21E-10
卡芬太尼	6.93E-11	8.26E-11	1.27E-10	1.61E-10	3.77E-11	3.07E-11	4.66E-11	1.84E-10
芬太尼	2.08E-10	1.85E-10	2.81E-10	2.68E-10	7.62E-11	4.66E-11	1.11E-10	4.67E-10
甲苯基Fen	7.1E-10	8.6E-11	3.62E-11	4.75E-10	4.64E-11	2.91E-11	4.51E-10	5.41E-09

[0167] 表2B.在37℃下K_D的倍数变化。

[0168]

阿片样物质	JBZ-3 批次1	JBZ-3 批次 2	JBZ-2 批次1	JBZ-2 批次 2	JBZ-1 批次1	JBZ-1 批次 2	P2B5	P2C1
3-甲基-Fen	3.82	4.63	5.82	43.38	2.71	14.73	1.04	38.24
乙酰基-Fen	3.04	1.62	1.81	3.58	2.82	3.35	6.04	1.92
α-甲基-Fen	4.7	52.96	0.6	3.66	9.51	3.08	4.44	0.36
卡芬太尼	6.02	12.35	7.06	5.84	3.95	14.2	0.78	9.67
芬太尼	5.19	4.17	9.93	4.81	4.2	9.53	0.37	7.6
甲苯基fen	1.03	2.74	9.59	1.89	2.84	2.92	4.75	0.38

[0169] 表2C.通过SPR针对抗体的卡芬太尼IC50曲线。

[0170]

	抗体和相应的SPR响应单位(RU)

[0171]

卡芬太尼 (nM)	JBZ-4	JBZ-5	JBZ-6	JBZ-1	JBZ-2	JBZ-3
62.50	3.06	8.88	8.60	8.28	8.59	7.88
31.25	7.61	9.22	9.12	8.34	8.88	8.21
15.63	9.35	9.87	10.05	8.97	9.53	10.12
7.81	12.19	9.98	12.97	10.53	11.47	11.48
3.91	14.42	13.00	15.08	14.54	16.78	21.15
1.95	66.34	52.65	33.93	148.78	103.84	122.80
0.98	108.55	115.55	78.62	185.35	124.95	133.86
0.49	149.64	153.97	121.46	211.47	144.16	148.65
0.24	154.11	155.37	125.16	212.39	146.72	149.33
0.12	154.40	156.52	125.99	213.16	148.42	149.44
0.06	157.93	157.79	126.92	212.98	147.95	151.27
0.01	154.03	158.12	126.49	212.76	148.09	149.61
IC50 (nM)	1.503	1.397	1.146	2.275	2.313	2.568

[0172] JBZ-4与芬太尼和相关类似物的直接结合动力学通过表面等离子体共振(surface plasmon resonance,SPR)单循环动力学全面表征,其中抗体通过酰胺偶联固定至传感器芯片表面,并使化合物的多种稀释液(40、20、10、5、2.5nM)流动穿过传感器。结合(k_{on})和解离

(k_{off})速率是通过将1:1结合模型与数据拟合来确定的，从而得出每种化合物的亲和常数(K_d)(表2D)。JBZ-4与芬太尼的直接结合动力学的一个示例性传感图在图8A中示出，并且JBZ-4与卡芬太尼的直接结合动力学的一个示例性传感图在图8B中示出。芬太尼类似物的亲和力通常在皮摩尔(pM)范围内。

[0173] 表2D.JBZ-4的阿片样物质结合动力学

[0174]

化合物	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{off} (s^{-1})	K_d (M)
卡芬太尼	3.39E+06	2.43E-04	7.18E-11
芬太尼	9.46E+06	2.07E-03	2.19E-10
3-甲基芬太尼	1.41E+07	9.72E-02	6.92E-09
乙酰基芬太尼	1.10E+07	2.13E-03	1.94E-10
α-甲基芬太尼	6.50E+06	4.79E-03	7.37E-10
丁酰基芬太尼	1.47E+07	2.10E-03	1.43E-10
对-苯甲基芬太尼	1.00E+07	1.73E-03	1.73E-10

[0175] 还通过竞争性SPR测定确定了结合选择性，其中芬太尼-BSA缀合物被固定至传感器表面，并且使与多种化合物混合的JBZ-4抗体流过芯片表面。如表2E中所示，16nM的芬太尼或卡芬太尼完全抑制传感器配体结合，而>1000×更高浓度的非芬太尼分子导致非常少的化合物结合。虽然由于与非芬太尼分子结合的高度不足的抗体而无法确定精确值，但每个分子的结合选择性通常大于10^4倍。

[0176] 表2E:JBZ-4的阿片样物质结合选择性

[0177]

化合物	浓度	重复1	重复2	重复3	平均响应(RU)	化合物结合(%)	倍数-选择性
纳洛酮	30 μM	83.33	69.07	67.73	73.38	4.7	$>10^5$
纳曲酮	30 μM	71.11	66.89	52.76	63.59	17.4	$>10^4$
丁丙诺啡	21 μM	65.91	62.88	60.49	63.09	18.0	$>10^4$
降丁丙诺啡	24 μM	64.04	53.15	57.97	58.39	24.1	$>10^4$
羟考酮	20 μM	60.09	59.65	54.98	58.24	24.3	$>10^4$
氢可酮	20 μM	60.4	57.84	54.87	57.70	25.0	$>10^4$
阿芬太尼	20 μM	60.08	57.15	54.95	57.39	25.4	$>10^4$
瑞芬太尼	2 μM	38.67	38.67	38.82	38.72	49.7	$>10^3$
6-乙酰吗啡	2 μM	64.52	61.08	59.22	61.61	20.0	$>10^4$
芬太尼	15.6 nM	4.25	3.25	3.58	3.69	95.2	2-3
卡芬太尼	15.6 nM	0.46	-7.93	-3.16	-3.54	104.6	1
无化合物对照	0	81.4	75.18	74.33	76.97	0	N/A

[0178] 实施例3

[0179] 如前所述进行恒河猴抗伤害感受实验:Tenney et al,Neuropharmacology.2019;158:107730。以0.1至0.18mg/kg的剂量向猴IV施用芬太尼，随后是以8mg/kg IV注射JBZ-1或比较mAb。在芬太尼注射之后的第一个100分钟以及第2、7和14天追踪所述抗体对抗伤害感受的作用。使用相应的抗体通过针对芬太尼-BSA捕获抗原的ELISA分析从猴收集的血液样品以用于生成标准曲线。观察对缩尾抗伤害感受的作用并在图1A中示出。在mAb输注之后的三个时间点，在同一只猴中确定累积剂量芬太尼ED_{50}，如图1B中所示。从猴获取血液样品并通过ELISA进行分析，以确定在图1C中所示的指定时间点的抗体浓度。

[0180] 实施例4

[0181] 在IV 0.1mg/kg枸橼酸芬太尼(fentanyl citrate)(尾芬太尼尾静脉注射)之前48小时通过尾静脉注射30mg/kg mAb对雌性Swiss Webster小鼠(每组n＝4只)进行静脉内施用。在芬太尼之后的指定时间点抽取血液样品并如下准备:将冷冻的小鼠血液样品在冰上解冻,并将60μL血液与MeOH中的8μL 50ng/mL芬太尼-d5一起移液到新的管中。在涡旋之后,添加120μL的50mM K2003溶液和420μL的7:3己烷/乙酸乙酯。将样品涡旋15秒,并以3000rpm离心5分钟。将顶部溶剂层移液到新的管中,并通过Genevac蒸发持续1小时。将所得剩余物溶解在68μL MeOH中,并在LC/MS/MS仪器上分析。通过对掺有浓度范围为5000ng/mL至1.6ng/mL的芬太尼的血液进行提取以相同的方式制备标准物。检测限确定为约1.6ng/mL。小鼠血液芬太尼水平的时间进程实验的结果在图2A中示出。图2B示出了来源于图2A数据的芬太尼曲线下面积值。图2C中示出了在15分钟和3小时时用JBZ-1、JBZ-2和P2B5处理的小鼠中的芬太尼血液水平。

[0182] 实施例5

[0183] 在IV注射25mg/kg JBZ-1剂量之后24小时,测试SCID小鼠(每组n＝5至8只)在主要的脊柱上(supraspinal)(热板)和脊柱(甩尾)行为测试中的累积药物响应。在热板测试中,在55℃表面上的丙烯酸圆筒(14cm直径×22cm)中观察小鼠。进行以下伤害性响应之一的潜伏期以35秒的截止值计时,以防止组织损伤:舔后爪、抖动/缩回后爪或跳跃。使用ITC Life Science甩尾测痛仪(ITC Life Science Tail Flick Analgesia Meter)进行尾浸入测试,以测量尾从加热光束(45%活性强度)的缩回的时间,其中截止时间为10秒,以防止组织损伤。由于甩尾是反射行为,因此总是先进行热板。在两种抗伤害感受测定之后,立即腹膜内注射芬太尼或卡芬太尼。测试的芬太尼剂量为0.2、0.4、0.6和0.8mg/kg,并且测试的卡芬太尼剂量为0.01、0.02、0.04、0.06和0.08mg/kg,以产生完整的剂量-响应曲线。对于对照,另一组(n＝4只)小鼠接受较小剂量(0.05、0.1、0.15、0.2mg/kg芬太尼和0.005、0.01、0.015和0.02mg/kg卡芬太尼)以更准确地评估ED_{50}。以15分钟的间隔重复对所有动物的测试,每次注射之后提高累积剂量,直至在两种测定中观察到完全的抗伤害感受(超过截止时间)。最大可能作用百分比(Percent maximum possible effect,%MPE)通过以下等式从时间计算:

[0184] $$MPE = \frac{(\text{测试值} - \text{基线})}{(\text{截止值} - \text{基线})} \times 10$$

[0185] 将所得的%MPE相对于log(剂量)曲线在GraphPad PRISM 6中使用log(激动剂)vs.归一化的响应非线性回归进行拟合。ED_{50}值以平均值±SEM表示,并针对每个抗伤害感受测试和单个处理组进行测定。小鼠中体内mAb介导的卡芬太尼和芬太尼诱导的抗伤害感受的拮抗作用。图3A至3B示出了在热板和甩尾抗伤害感受测试中,在药物攻击之前24小时的mAb处理显著地使卡芬太尼剂量-效应曲线向右移动。图3C示出了在用JBZ-1、JBZ-2和P2B5抗体处理的小鼠中的芬太尼ED_{50}的比较。图3D是当用JBZ-1、JBZ-2和JBZ-3处理时在热板抗伤害感受测定中低于最大可能作用截止值的小鼠百分比的比较。

[0186] 实施例6

[0187] 在芬太尼抗伤害感受测定中评价了JBZ-2、JBZ-3、JBZ-4和P2B5抗体。向4只Swiss Webster雌性IP给予mAb(45mg/kg),并在mAb之后4小时通过IP施用0.4mg/kg芬太尼诱导抗伤害感受。在90分钟内进行测量,并将结果在图4A中示出。在芬太尼之后的15至115分钟间

隔内追踪抗伤害感受,并在图4B中表示为平均值。在mAb之后2天,在同一只小鼠中再次测试芬太尼抗伤害感受,并将结果在图4C中示出。

[0188] 向来自抗伤害感受研究的同一小鼠IP施用芬太尼攻击(0.4mg/kg),并在药物注射之后20分钟获取血液样品。结果在图5A中示出。将样品碱化,与氘代内标组合,用有机溶剂提取,并使用标准曲线内插未知浓度通过LC-MS/MS分析。通过ELISA分析在mAb施用之后第2天在药物施用之前获取的血液样品。结果在图5B中示出。

[0189] 实施例7

[0190] 测试了由JBZ-4和JBZ-7输注对芬太尼诱导的抗伤害感受的挽救。在IP给药0.2mg/kg的芬太尼之后,在15分钟时在热板(图6A)和甩尾(图6B)抗伤害感受测定中测试小鼠,并立即静脉内施用30mg/kg抗体,之后继续进行测试。JBZ 4与JBZ 7相比产生了更优的结果。

[0191] 实施例8

[0192] 虽然抗伤害感受测定是阿片样物质镇痛的可靠指标,但呼吸模型与阿片样物质的致命作用在转化上更相关。本公开内容的抗体(例如JBZ-4)阻断并挽救了卡芬太尼诱导的呼吸抑制。将用30mg/kg JBZ-4预处理的小鼠在48小时之后用IV 30μg/kg卡芬太尼攻击,并通过全身体积描记术观察他们的呼吸,并表示为相对于基线归一化的分钟通气量(MV)。结果在图7A中示出。

[0193] 在小鼠模型中评估JBZ-4的效力,在该小鼠模型中,通过卡芬太尼诱导呼吸抑制,随后进行抗体的挽救输注。实验方案由以下组成:首先在EMKA全身体积描记装置中使小鼠(n=每组12只)平衡20分钟,直至观察到稳定的呼吸以用作基线读数。在时间=0分钟时,施用卡芬太尼(10μg/kg,IV),并观察到呼吸急剧下降至基线分钟通气量(MV)的约10%。在时间=15分钟时,施用JBZ-4抗体(60mg/kg,IV)或纳洛酮(1mg/kg IV),之后观察到MV的立即且稳定的提高,从第20分钟开始与盐水对照组相比达到统计学显著性。虽然纳洛酮由于其作为小分子的快速分布而显示出更快的起效,但所述抗体在较晚的时间点显示出更稳健的逆转程度(图7B)。

[0194] 实施例9

[0195] 阐明了与芬太尼复合的JBZ-4抗原结合片段(Fab)的具有约1.8 Å分辨率的x射线晶体结构。该结构揭示了药物与Fab的比率为1:1(或药物与全长IgG的比率为2:1),以及在重链与轻链之间形成的在Fab尖部处的抗原结合区。该结构还示出了芬太尼结合模式:分子定向为苯乙基尾"向下"指向互补位(paratope)疏水性口袋,丙酰基显示出指向溶剂,以及苯胺环显示出与邻近较深苯乙基口袋的浅口袋接合。

[0196] 实施例10

[0197] PK研究。进行了单克隆抗体(JBZ-4)的非GLP单剂量药代动力学研究。向9只成年CD雄性大鼠的组以10、100和250mg/kg施用单次静脉内(intravenous,iv)推注剂量的单克隆抗体JBZ-4(10mL/kg)。用于测定JBZ-4血清浓度的血液样品是在16个时间点(施用之后第0.083、1、4、8、24、48、72、96、144、192、240、288、336、408、504和672小时)处从3只大鼠/时间点获得的。将血液样品处理成血清,并使用ELISA方法分析JBZ-4。组平均血清浓度-时间曲线用于使用非房室分析(Phoenix WinNonlin,版本8.1,Certara,Princeton,NJ)估算大鼠中的以下PK参数:总药物暴露(定义为血清浓度-时间曲线下面积)、平均β期半衰期($t_{1/2\beta}$)、

C_{max}、清除率(clearance,CL)和终末期表观分布体积(V_Z)。每个处理组施用的标称剂量用于建模。

[0198] 图9中示出了JBZ-4在大鼠中在以10、25和250mg/kg的剂量单次i.v.推注之后的PK谱。大鼠显示出双指数血清浓度-时间谱,具有短的分布期,随后是长的消除期。表3中示出了随剂量水平成比例提高的半衰期、C_{max}、AUC和分布体积(vz)。在10mg/kg下,半衰期为102小时,C_{max}为805μg/mL,分布体积为0.0196L/kg并且清除率值(CL)为0.134mL/小时/kg。在100mg/kg下,半衰期为171小时,C_{max}为4701μg/mL,分布体积为0.0485并且清除率值为0.197mL/小时/kg。在250mg/kg下,半衰期为308小时,C_{max}为9228μg/mL,分布体积为0.0766L/kg并且清除率值为0.173mL/小时/kg。JBZ-4的双相分布具有长消除半衰期是IgG单克隆抗体的特征。

[0199] 表3:在单次静脉内推注给药JBZ-4之后大鼠中的PK

[0200]

JBZ-4 剂量 (mg/kg)	半衰期 (小时)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (小时*[μg/mL])	AUC_{inf} (小时*[μg/mL])	vz (L/kg)	CL (mL/小时/kg)
10	102	805	73301	74825	0.0196	0.134
100	171	4701	463889	508222	0.0485	0.197
250	308	9228	1132976	1448827	0.07660	0.173

[0201] 实施例11

[0202] 将类似于Kishioka et al,Buprenorphine and methoclocinnamox:agonist and antagonist effects on respiratory function in rhesus monkeys,"European Journal of Pharmacology,391:289-297(2000)中所述的操作进行猴体积描记术研究,不同之处在于将使用JBZ-4代替丁丙诺啡或methoclocinnamox,并且将使用芬太尼或芬太尼类似物代替吗啡或海洛因。本研究将评价JBZ-4拮抗芬太尼呼吸抑制作用的能力。简言之,将猴用静脉内或肌内注射1mg/kg至40mg/kg的JBZ-4进行预处理。在测试期期间,将向猴施用0.0001mg/kg至0.01mg/kg芬太尼的肌内累积剂量,随后立即暴露于空气持续14分钟,然后暴露于5%二氧化碳持续6分钟。该循环进行3至5次。本研究将生成阿片样物质剂量响应曲线,该曲线在用JBZ-4处理之后将向右移动。用非芬太尼阿片样物质(例如羟考酮)生成的剂量响应曲线应不受JBZ-4处理的影响。

[0203] 本文使用的章节标题仅出于组织目的,并且不应被解释为限制所述的主题。本申请中引用的所有文件或文件的部分出于任何目的在此通过引用以其整体明确地并入。

[0204] 虽然本文示出并描述了多个实施方案和方面,但对本领域技术人员而言明显的是,这样的实施方案和方面仅以实例的方式提供。本领域技术人员将想到许多变化、改变和替代。可使用本文所述的实施方案和方面的多种替代方案。

[0205] 非正式序列表

[0206] 本文所述序列中CDR和FR的位置由Kabat编号系统定义。

[0207] SEQ ID NO:1=CDR-L1

[0208] SGDTLPKRSGY

[0209] SEQ ID NO:2=CDR-L2

[0210] KDTERPS

[0211] SEQ ID NO:3＝CDR-L3

[0212] QSADSSFTYPS

[0213] SEQ ID NO:4＝CDR-H1

[0214] SRNWWS

[0215] SEQ ID NO:5＝CDR-H2

[0216] EVYHTGITNYNPSLKS

[0217] SEQ ID NO:6＝CDR-H3

[0218] EVVGPTTGYFDL

[0219] SEQ ID NO:7＝LFR1

[0220] SYELTQPPSVSVS PGQTARITC

[0221] SEQ ID NO:8＝LFR2

[0222] WYQQKPDQAPLLVIN

[0223] SEQ ID NO:9＝LFR3

[0224] GIPERFSGSKSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC

[0225] SEQ ID NO:10＝LFR4

[0226] FGGGT KLTVL

[0227] SEQ ID NO:11＝HFR1

[0228] QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVSGGFIS

[0229] SEQ ID NO:12＝HFR2

[0230] WVRQPPGKGLEWIG

[0231] SEQ ID NO:13＝HFR3

[0232] RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR

[0233] SEQ ID NO:14＝HFR4

[0234] WGRGTLVTISS

[0235] SEQ ID NO:15＝CDR-H1

[0236] GGFISSRN

[0237] SEQ ID NO:16＝CDR-H2

[0238] YHTGI

[0239] SEQ ID NO:17＝HFR1

[0240] QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVS

[0241] SEQ ID NO:18＝HFR2

[0242] WWSWVRQPPGKGLEWIGEV

[0243] SEQ ID NO:19＝HFR3

[0244] TNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR

[0245] SEQ ID NO:20＝轻链可变区。

[0246] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSKSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGGTKLTVL

[0247] SEQ ID NO:21＝轻链恒定区

[0248] GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAAS

SYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0249] SEQ ID NO:22＝轻链氨基酸序列

[0250] SYELTQPPSVSVS PGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSKSG TTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG AVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0251] SEQ ID NO:23:重链可变区。

[0252] QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVSGGFISSRNWWSWVRQPPGKGLEWIGEVYHTGITNYNPSLKSRVT ISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVVGPTTGYFDLWGRGTLVTISS

[0253] SEQ ID NO:24＝重链恒定区

[0254] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0255] SEQ ID NO:25＝重链氨基酸序列

[0256] QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVSGGFISSRNWWSWVRQPPGKGLEWIGEVYHTGITNYNPSLKSRVT ISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVVGPTTGYFDLWGRGTLVTISSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV

[0257] PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVWDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0258] SEQ ID NO:26

[0259] JBZ-2轻链核酸序列

[0260] TCCTATGAGCTGACCCAGCCACCCTCCGTGTCTGTGAGCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCACATGTTCC GGCGATACACTGCCCAAGCGGAGCGGCTACTGGTATCAGCAGAAGCCAGACCAGGCCCCCCTGCTGGTCATCAACAA GGATACCGAGAGGCCTTCTGGCATCCCAGAGCGGTTCAGCGGCAGCAAGTCTGGCACCACAGTGACCCTGACAATCA GCGGAGTGCAGGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTGCCAGTCCGCCGACAGCTCCTTCACCTACCCAAGCTTTGGC GGCGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCGAGTGAGGA GCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGG CAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC AGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCAC CGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATCTTCA

[0261] SEQ ID NO:27

[0262] JBZ-2轻链核酸序列

[0263] TCCTATGAGCTGACCCAGCCACCCTCCGTGTCTGTGAGCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCACATGTTCC GGCGATACACTGCCCAAGCGGAGCGGCTACTGGTATCAGCAGAAGCCAGACCAGGCCCCCCTGCTGGTCATCAACAA GGATACCGAGAGGCCTTCTGGCATCCCAGAGCGGTTCAGCGGCAGCAAATCTGGCACCACAGTGACCCTGACAATCA GCGGAGTGCAGGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTGCCAGTCCGCCGACAGCTCCTTCACCTACCCAAGCTTTGGC

GGCGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCGAGTGAGGA
GCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGG
CAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC
AGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCAC
CGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

[0264] SEQ ID NO:28

[0265] JBZ-2重链核酸序列

[0266] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGACCTGGACTGGTGAAGCCATCCGGCACCCTGTCTCTGACCTGCACA
GTGTCTGGCGGCTTCATCAGCTCCCGGAACTGGTGGAGCTGGGTGAGACAGCCACCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGAT
CGGCGAGGTGTACCACACCGGCATCACAAACTATAACCCCTCCCTGAAGTCTCGGGTGACCATCAGCGTGGACAAGT
CCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTGTCTAGCGTGACCGCCGCCGATACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGAGGTG
GTGGGACCTACCACAGGCTACTTTGACCTGTGGGGAAGGGGCACCCTGGTGACAATCTCCTCTGCGTCGACCAAGGG
CCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
ACTACTTCCCCGAACCTGTGACGGTCTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACA
CATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA
CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG
TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC
CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC
ATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG
TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA
GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAA

[0267] SEQ ID NO:29自定义CDR-L3

[0268] xQSAxFTYPx

[0269] SEQ ID NO:30自定义CDR-L3

[0270] xQSADSSFTYPSx

[0271] SEQ ID NO:31自定义CDR-H1

[0272] GGFISSRNW

[0273] SEQ ID NO:32自定义CDR-H2

[0274] xWxExIxNx

[0275] SEQ ID NO:33自定义CDR-H2

[0276] xWxExITNx

[0277] SEQ ID NO:34自定义CDR-H3

[0278] xExVxGYFx

[0279] SEQ ID NO:35自定义CDR-H3

[0280] xExVGPxTGYFx

[0281] SEQ ID NO:36＝LFR3 JBZ-2

[0282] GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC

[0283] SEQ ID NO:37＝轻链可变区.JBZ-2

[0284] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGGTKLTVL

[0285] SEQ ID NO:38＝轻链氨基酸序列.JBZ-2

[0286] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0287] SEQ ID NO:39＝LFR3 JBZ-6

[0288] GIPERFSGSNSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC

[0289] SEQ ID NO:40＝轻链可变区.JBZ-6

[0290] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSNSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGGTKLTVL

[0291] SEQ ID NO:41＝轻链氨基酸序列JBZ-6

[0292] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSNSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0293] SEQ ID NO:42＝LFR3 JBZ-5

[0294] GIPERFSGSTSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC

[0295] SEQ ID NO:43＝轻链可变区.JBZ-5

[0296] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSTSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGGTKLTVL

[0297] SEQ ID NO:44＝轻链氨基酸序列JBZ-5

[0298] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSTSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPSFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0299] SEQ ID NO:45JBZ-1轻链氨基酸序列：

[0300] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDTLPKRSGYWYQQKPDQAPLLVINKDTERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSFTYPMFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0301] SEQ ID NO:46JBZ-1重链氨基酸序列：

[0302] QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVSGGFISSRNWWSWVRQPPGKGLEWIGEVYHTGITNYIPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVVGPTTGYFDLWGRGTLVTISSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0303] SEQ ID NO:47JBZ-1轻链核酸序列：

[0304] TCCTATGAGCTGACCCAGCCACCCTCCGTGTCTGTGAGCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCACATGTTCC
GGCGATACACTGCCCAAGCGGAGCGGCTACTGGTATCAGCAGAAGCCAGACCAGGCCCCCCTGCTGGTCATCAACAA
GGATACCGAGAGGCCTTCTGGCATCCCAGAGCGGTTCAGCGGCAGCTCCTCTGGCACCACAGTGACCCTGACAATCA
GCGGAGTGCAGGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTGCCAGTCCGCCGACAGCTCCTTCACCTACCCAATGTTTGGC
GGCGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCGAGTGAGGA
GCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGG
CAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC
AGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCAC
CGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

[0305] SEQ ID NO:48JBZ-1重链核酸序列：

[0306] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGACCTGGACTGGTGAAGCCATCCGGCACCCTGTCTCTGACCTGCACA
GTGTCTGGCGGCTTCATCAGCTCCCGGAACTGGTGGAGCTGGGTGAGACAGCCACCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGAT
CGGCGAGGTGTACCACACCGGCATCACAAACTATATCCCCTCCCTGAAGTCTCGGGTGACCATCAGCGTGGACAAGT
CCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTGTCTAGCGTGACCGCCGCCGATACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGAGGTG
GTGGGACCTACCACAGGCTACTTTGACCTGTGGGGAAGGGGCACCCTGGTGACAATCTCCTCTGCGTCGACCAAGGG
CCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
ACTACTTCCCCGAACCTGTGACGGTCTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACA
CATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA
CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG
TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC
CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC
ATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG
TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA
GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAA

序列表

<110> Cessation Therapeutics LLC
JANDA, Kim D.
BREMER, Paul T.
ZHOU, Bin
<120> 用于阿片样物质治疗的抗体
<130> 2014.1PC
<150> 63/111,699
<151> 2020-11-10
<160> 48
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 1
Ser Gly Asp Thr Leu Pro Lys Arg Ser Gly Tyr
1 5 10
<210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 2
Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser
1 5
<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 3
Gln Ser Ala Asp Ser Ser Phe Thr Tyr Pro Ser
1 5 10

<210> 4
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 4
Ser Arg Asn Trp Trp Ser
1 5
<210> 5
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 5
Glu Val Tyr His Thr Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 6
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 6
Glu Val Val Gly Pro Thr Thr Gly Tyr Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 7
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 7
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys
20
<210> 8

<210> 15
<211> PRT
<212> 人工序列
<213>
<220>
<223> 合成构建体
<400> 8
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Asn
1 5 10 15
<210> 9
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 9
Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Thr Val Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 10
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10
<210> 11
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 11
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Phe Ile Ser
20 25 30

<210> 12
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 12
Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10
<210> 13
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 13
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30
<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 14
Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser
1 5 10
<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 15
Gly Gly Phe Ile Ser Ser Arg Asn
1 5
<210> 16

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 16
Tyr His Thr Gly Ile
1 5
<210> 17
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 17
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
20 25
<210> 18
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 18
Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
1 5 10 15
Gly Glu Val
<210> 19
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 19
Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp
1 5 10 15
Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala

20 25 30

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
35 40

<210> 20
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 20

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Thr Leu Pro Lys Arg Ser Gly
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Asn
35 40 45
Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Lys Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Phe Thr Tyr
85 90 95
Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 21
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 21

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 22
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 22

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Thr Leu Pro Lys Arg Ser Gly
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Asn
35 40 45
Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Lys Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Phe Thr Tyr
85 90 95
Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 23
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 23

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Phe Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Glu Val Tyr His Thr Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Val Val Gly Pro Thr Thr Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser
115 120

<210> 24
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 24

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 25
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 25

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Phe Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Glu Val Tyr His Thr Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Val Val Gly Pro Thr Thr Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 26
<211> 642
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 26

Thr Cys Cys Thr Ala Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys
1 5 10 15
Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly Thr Cys
20 25 30
Thr Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly
35 40 45
Ala Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Thr Cys Ala Cys Ala Thr
50 55 60
Gly Thr Thr Cys Cys Gly Gly Cys Gly Ala Thr Ala Cys Ala Cys Thr
65 70 75 80

Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Gly Gly Cys
85 90 95
Thr Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala
100 105 110
Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Cys Cys
115 120 125
Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Thr Cys Ala Ala Cys
130 135 140
Ala Ala Gly Gly Ala Thr Ala Cys Cys Gly Ala Gly Ala Gly Gly Cys
145 150 155 160
Cys Thr Thr Cys Thr Gly Gly Cys Ala Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala
165 170 175
Gly Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys
180 185 190
Ala Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly
195 200 205
Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Ala Ala Thr Cys Ala Gly
210 215 220
Cys Gly Gly Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Gly Cys Ala Gly Ala Gly
225 230 235 240
Gly Ala Cys Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Ala Thr Thr Ala Cys Thr
245 250 255
Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Cys Gly Cys Cys Gly Ala
260 265 270
Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys
275 280 285
Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Thr Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly
290 295 300
Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr
305 310 315 320
Gly Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly
325 330 335
Gly Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Gly Gly Thr Cys Ala
340 345 350
Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Cys Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr Cys
355 360 365
Gly Ala Gly Thr Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Thr Thr Cys Ala Ala
370 375 380
Gly Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Ala Cys

385 390 395 400
Thr Gly Gly Thr Gly Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Thr Ala Ala Gly
405 410 415
Thr Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala
420 425 430
Gly Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Cys Thr
435 440 445
Gly Gly Ala Ala Gly Gly Cys Ala Gly Ala Thr Ala Gly Cys Ala Gly
450 455 460
Cys Cys Cys Cys Gly Thr Cys Ala Ala Gly Gly Cys Gly Gly Gly Ala
465 470 475 480
Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Cys
485 490 495
Cys Cys Thr Cys Cys Ala Ala Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys Ala Ala
500 505 510
Cys Ala Ala Cys Ala Ala Gly Thr Ala Cys Gly Cys Gly Gly Cys Cys
515 520 525
Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Cys
530 535 540
Thr Gly Ala Cys Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Gly
545 550 555 560
Gly Ala Ala Gly Thr Cys Cys Cys Ala Cys Ala Gly Ala Ala Gly Cys
565 570 575
Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys Ala
580 585 590
Cys Gly Cys Ala Thr Gly Ala Ala Gly Gly Gly Ala Gly Cys Ala Cys
595 600 605
Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly
610 615 620
Gly Cys Cys Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Ala Ala Thr Gly Thr Thr
625 630 635 640
Cys Ala

<210> 27
<211> 642
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 27

Thr Cys Cys Thr Ala Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys
1 5 10 15
Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly Thr Cys
20 25 30
Thr Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly
35 40 45
Ala Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Thr Cys Ala Cys Ala Thr
50 55 60
Gly Thr Thr Cys Cys Gly Gly Cys Gly Ala Thr Ala Cys Ala Cys Thr
65 70 75 80
Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Gly Gly Cys
85 90 95
Thr Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala
100 105 110
Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Cys Cys
115 120 125
Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Thr Cys Ala Ala Cys
130 135 140
Ala Ala Gly Gly Ala Thr Ala Cys Cys Gly Ala Gly Ala Gly Gly Cys
145 150 155 160
Cys Thr Thr Cys Thr Gly Gly Cys Ala Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala
165 170 175
Gly Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys
180 185 190
Ala Ala Ala Thr Cys Thr Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly
195 200 205
Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Ala Ala Thr Cys Ala Gly
210 215 220
Cys Gly Gly Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Gly Cys Ala Gly Ala Gly
225 230 235 240
Gly Ala Cys Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Ala Thr Thr Ala Cys Thr
245 250 255
Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Cys Gly Cys Cys Gly Ala
260 265 270
Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys
275 280 285
Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Thr Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly
290 295 300
Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr

305 310 315 320
Gly Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly
325 330 335
Gly Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Gly Gly Thr Cys Ala
340 345 350
Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Cys Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr Cys
355 360 365
Gly Ala Gly Thr Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Thr Thr Cys Ala Ala
370 375 380
Gly Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Ala Cys
385 390 395 400
Thr Gly Gly Thr Gly Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Thr Ala Ala Gly
405 410 415
Thr Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala
420 425 430
Gly Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Cys Thr
435 440 445
Gly Gly Ala Ala Gly Gly Cys Ala Gly Ala Thr Ala Gly Cys Ala Gly
450 455 460
Cys Cys Cys Cys Gly Thr Cys Ala Ala Gly Gly Cys Gly Gly Gly Ala
465 470 475 480
Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Cys
485 490 495
Cys Cys Thr Cys Cys Ala Ala Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys Ala Ala
500 505 510
Cys Ala Ala Cys Ala Ala Gly Thr Ala Cys Gly Cys Gly Gly Cys Cys
515 520 525
Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Cys
530 535 540
Thr Gly Ala Cys Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Gly
545 550 555 560
Gly Ala Ala Gly Thr Cys Cys Cys Ala Cys Ala Gly Ala Ala Gly Cys
565 570 575
Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys Ala
580 585 590
Cys Gly Cys Ala Thr Gly Ala Ala Gly Gly Gly Ala Gly Cys Ala Cys
595 600 605
Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly
610 615 620

Gly Cys Cys Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Ala Ala Thr Gly Thr Thr
625 630 635 640
Cys Ala

<210> 28
<211> 1353
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 28

Cys Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ala Gly Ala Gly Cys Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Thr
20 25 30
Gly Gly Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Gly Gly Cys
35 40 45
Ala Cys Cys Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr
50 55 60
Gly Cys Ala Cys Ala Gly Thr Gly Thr Cys Thr Gly Gly Cys Gly Gly
65 70 75 80
Cys Thr Thr Cys Ala Thr Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Cys Gly Gly
85 90 95
Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly
100 105 110
Thr Gly Ala Gly Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly
115 120 125
Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly
130 135 140
Ala Thr Cys Gly Gly Cys Gly Ala Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys Cys
145 150 155 160
Ala Cys Ala Cys Cys Gly Gly Cys Ala Thr Cys Ala Cys Ala Ala Ala
165 170 175
Cys Thr Ala Thr Ala Ala Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly
180 185 190
Ala Ala Gly Thr Cys Thr Cys Gly Gly Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala
195 200 205
Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Thr Cys
210 215 220
Cys Ala Ala Gly Ala Ala Thr Cys Ala Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys

225 230 235 240
Cys Thr Gly Ala Ala Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Ala Gly Cys Gly
245 250 255
Thr Gly Ala Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Ala Thr Ala Cys
260 265 270
Ala Gly Cys Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Cys
275 280 285
Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly
290 295 300
Gly Ala Cys Cys Thr Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly Gly Cys Thr Ala
305 310 315 320
Cys Thr Thr Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ala
325 330 335
Ala Gly Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala
340 345 350
Cys Ala Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Gly Thr Cys
355 360 365
Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly
370 375 380
Gly Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Gly Cys Ala Cys
385 390 395 400
Cys Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Cys
405 410 415
Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Ala Cys Ala Gly Cys Gly
420 425 430
Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly
435 440 445
Thr Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Thr Thr Cys Cys Cys
450 455 460
Cys Gly Ala Ala Cys Cys Thr Gly Thr Gly Ala Cys Gly Gly Thr Cys
465 470 475 480
Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Cys Gly
485 490 495
Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Thr
500 505 510
Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Cys Gly Gly Cys Thr
515 520 525
Gly Thr Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly
530 535 540

Gly Ala Cys Thr Cys Thr Ala Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Ala Gly
545 550 555 560
Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly
565 570 575
Cys Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr Thr Gly Gly
580 585 590
Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala Gly Ala Cys Cys Thr Ala Cys Ala Thr
595 600 605
Cys Thr Gly Cys Ala Ala Cys Gly Thr Gly Ala Ala Thr Cys Ala Cys
610 615 620
Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Ala Cys Cys Ala
625 630 635 640
Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Thr
645 650 655
Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Ala Thr Cys Thr Thr Gly Thr
660 665 670
Gly Ala Cys Ala Ala Ala Ala Cys Thr Cys Ala Cys Ala Cys Ala Thr
675 680 685
Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys
690 695 700
Ala Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly
705 710 715 720
Gly Gly Ala Cys Cys Gly Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Thr Cys Cys
725 730 735
Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Ala Cys Cys
740 745 750
Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Ala Thr Gly
755 760 765
Ala Thr Cys Thr Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Cys Cys Cys Thr Gly
770 775 780
Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Ala Thr Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr
785 790 795 800
Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys
805 810 815
Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Thr Cys Ala
820 825 830
Ala Gly Thr Thr Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Gly Thr
835 840 845
Gly Gly Ala Cys Gly Gly Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly

850 855 860

Cys Ala Thr Ala Ala Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Cys Ala Ala

865 870 875 880

Ala Gly Cys Cys Gly Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala

885 890 895

Gly Thr Ala Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Gly Thr Ala Cys

900 905 910

Cys Gly Thr Gly Thr Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Cys Cys

915 920 925

Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala

930 935 940

Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly Gly Cys

945 950 955 960

Ala Ala Gly Gly Ala Gly Thr Ala Cys Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala

965 970 975

Ala Gly Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys

980 985 990

Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys

995 1000 1005

Gly Ala Gly Ala Ala Ala Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys

1010 1015 1020

Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Ala Gly

1025 1030 1035

Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly

1040 1045 1050

Gly Thr Gly Thr Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys

1055 1060 1065

Cys Cys Ala Thr Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala Thr Gly Ala Gly

1070 1075 1080

Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys Ala Gly

1085 1090 1095

Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Cys

1100 1105 1110

Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Ala Ala Gly Gly Cys Thr Thr Cys

1115 1120 1125

Thr Ala Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Ala Thr Cys

1130 1135 1140

Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Ala Gly

1145 1150 1155

Ala Gly Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly
1160 1165 1170
Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys Ala Ala Gly
1175 1180 1185
Ala Cys Cys Ala Cys Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Gly Thr Gly
1190 1195 1200
Cys Thr Gly Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Ala Cys Gly Gly Cys
1205 1210 1215
Thr Cys Cys Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Ala Thr
1220 1225 1230
Ala Gly Cys Ala Ala Gly Cys Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly
1235 1240 1245
Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly
1250 1255 1260
Cys Ala Gly Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Cys Gly Thr Cys
1265 1270 1275
Thr Thr Cys Thr Cys Ala Thr Gly Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly
1280 1285 1290
Ala Thr Gly Cys Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly
1295 1300 1305
Cys Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Thr Ala Cys Ala Cys Gly
1310 1315 1320
Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys
1325 1330 1335
Cys Thr Gly Thr Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Thr Ala Ala Ala
1340 1345 1350

<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<220>
<221> 变体
<222> (1)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 29
Xaa Gln Ser Ala Xaa Phe Thr Tyr Pro Xaa
1 5 10

<210> 30
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<220>
<221> 变体
<222> (1)..(13)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 30
Xaa Gln Ser Ala Asp Ser Ser Phe Thr Tyr Pro Ser Xaa
1 5 10
<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 31
Gly Gly Phe Ile Ser Ser Arg Asn Trp
1 5
<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<220>
<221> 变体
<222> (1)..(9)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 32
Xaa Trp Xaa Glu Xaa Ile Xaa Asn Xaa
1 5
<210> 33
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成构建体
<220>
<221> 变体
<222> (1)..(9)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 33
Xaa Trp Xaa Glu Xaa Ile Thr Asn Xaa
1 5
<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<220>
<221> 变体
<222> (1)..(9)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 34
Xaa Glu Xaa Val Xaa Gly Tyr Phe Xaa
1 5
<210> 35
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<220>
<221> 变体
<222> (1)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 35
Xaa Glu Xaa Val Gly Pro Xaa Thr Gly Tyr Phe Xaa
1 5 10
<210> 36
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成构建体
<400> 36
Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 37
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 37
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Thr Leu Pro Lys Arg Ser Gly
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Asn
35 40 45
Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Phe Thr Tyr
85 90 95
Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105
<210> 38
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 38
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Thr Leu Pro Lys Arg Ser Gly
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Asn
35 40 45
Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Phe Thr Tyr
85 90 95
Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 39
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 39
Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Thr Thr Val Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 40
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成构建体
<400> 40

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Thr Leu Pro Lys Arg Ser Gly
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Asn
35 40 45
Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Phe Thr Tyr
85 90 95
Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 41
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 41

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Thr Leu Pro Lys Arg Ser Gly
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Asn
35 40 45
Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Phe Thr Tyr
85 90 95
Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln

115 120 125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 42
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 42
Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Thr Thr Val Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 43
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 43
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Thr Leu Pro Lys Arg Ser Gly
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Asn
35 40 45
Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Phe Thr Tyr
85 90 95
Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 44
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 44

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Thr Leu Pro Lys Arg Ser Gly
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Asn
35 40 45
Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Thr Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Phe Thr Tyr
85 90 95
Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 45
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 45

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Thr Leu Pro Lys Arg Ser Gly
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Asn
35 40 45
Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Phe Thr Tyr
85 90 95
Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 46
<211> 451

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 46

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Phe Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Glu Val Tyr His Thr Gly Ile Thr Asn Tyr Ile Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Val Val Gly Pro Thr Thr Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 47
<211> 642
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 47

Thr Cys Cys Thr Ala Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys
1 5 10 15
Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly Thr Cys
20 25 30
Thr Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly
35 40 45
Ala Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Thr Cys Ala Cys Ala Thr
50 55 60

Gly Thr Thr Cys Cys Gly Gly Cys Gly Ala Thr Ala Cys Ala Cys Thr
65 70 75 80
Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Gly Gly Cys
85 90 95
Thr Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala
100 105 110
Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Cys Cys
115 120 125
Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Thr Cys Ala Ala Cys
130 135 140
Ala Ala Gly Gly Ala Thr Ala Cys Cys Gly Ala Gly Ala Gly Gly Cys
145 150 155 160
Cys Thr Thr Cys Thr Gly Gly Cys Ala Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala
165 170 175
Gly Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys
180 185 190
Thr Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly
195 200 205
Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Ala Ala Thr Cys Ala Gly
210 215 220
Cys Gly Gly Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Gly Cys Ala Gly Ala Gly
225 230 235 240
Gly Ala Cys Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Ala Thr Thr Ala Cys Thr
245 250 255
Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Cys Gly Cys Cys Gly Ala
260 265 270
Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys
275 280 285
Cys Cys Ala Ala Thr Gly Thr Thr Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly
290 295 300
Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr
305 310 315 320
Gly Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly
325 330 335
Gly Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Gly Gly Thr Cys Ala
340 345 350
Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Cys Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr Cys
355 360 365
Gly Ala Gly Thr Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Thr Thr Cys Ala Ala

370 375 380
Gly Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Ala Cys
385 390 395 400
Thr Gly Gly Thr Gly Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Thr Ala Ala Gly
405 410 415
Thr Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala
420 425 430
Gly Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Cys Thr
435 440 445
Gly Gly Ala Ala Gly Gly Cys Ala Gly Ala Thr Ala Gly Cys Ala Gly
450 455 460
Cys Cys Cys Cys Gly Thr Cys Ala Ala Gly Gly Cys Gly Gly Gly Ala
465 470 475 480
Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Cys
485 490 495
Cys Cys Thr Cys Cys Ala Ala Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys Ala Ala
500 505 510
Cys Ala Ala Cys Ala Ala Gly Thr Ala Cys Gly Cys Gly Gly Cys Cys
515 520 525
Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Cys
530 535 540
Thr Gly Ala Cys Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Gly
545 550 555 560
Gly Ala Ala Gly Thr Cys Cys Cys Ala Cys Ala Gly Ala Ala Gly Cys
565 570 575
Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys Ala
580 585 590
Cys Gly Cys Ala Thr Gly Ala Ala Gly Gly Gly Ala Gly Cys Ala Cys
595 600 605
Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly
610 615 620
Gly Cys Cys Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Ala Ala Thr Gly Thr Thr
625 630 635 640
Cys Ala

<210> 48
<211> 1353
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成构建体

<400> 48

Cys Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ala Gly Ala Gly Cys Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Thr
20 25 30
Gly Gly Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Gly Gly Cys
35 40 45
Ala Cys Cys Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr
50 55 60
Gly Cys Ala Cys Ala Gly Thr Gly Thr Cys Thr Gly Gly Cys Gly Gly
65 70 75 80
Cys Thr Thr Cys Ala Thr Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Cys Gly Gly
85 90 95
Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly
100 105 110
Thr Gly Ala Gly Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly
115 120 125
Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly
130 135 140
Ala Thr Cys Gly Gly Cys Gly Ala Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys Cys
145 150 155 160
Ala Cys Ala Cys Cys Gly Gly Cys Ala Thr Cys Ala Cys Ala Ala Ala
165 170 175
Cys Thr Ala Thr Ala Thr Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly
180 185 190
Ala Ala Gly Thr Cys Thr Cys Gly Gly Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala
195 200 205
Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Thr Cys
210 215 220
Cys Ala Ala Gly Ala Ala Thr Cys Ala Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys
225 230 235 240
Cys Thr Gly Ala Ala Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Ala Gly Cys Gly
245 250 255
Thr Gly Ala Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Ala Thr Ala Cys
260 265 270
Ala Gly Cys Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Cys
275 280 285
Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly

290 295 300

Gly Ala Cys Cys Thr Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly Gly Cys Thr Ala
305 310 315 320
Cys Thr Thr Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ala
325 330 335
Ala Gly Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala
340 345 350
Cys Ala Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Gly Thr Cys
355 360 365
Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly
370 375 380
Gly Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Gly Cys Ala Cys
385 390 395 400
Cys Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Cys
405 410 415
Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Ala Cys Ala Gly Cys Gly
420 425 430
Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly
435 440 445
Thr Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Thr Thr Cys Cys Cys
450 455 460
Cys Gly Ala Ala Cys Cys Thr Gly Thr Gly Ala Cys Gly Gly Thr Cys
465 470 475 480
Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Cys Gly
485 490 495
Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Thr
500 505 510
Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Cys Gly Gly Cys Thr
515 520 525
Gly Thr Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly
530 535 540
Gly Ala Cys Thr Cys Thr Ala Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Ala Gly
545 550 555 560
Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly
565 570 575
Cys Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr Thr Gly Gly
580 585 590
Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala Gly Ala Cys Cys Thr Ala Cys Ala Thr
595 600 605

Cys Thr Gly Cys Ala Ala Cys Gly Thr Gly Ala Ala Thr Cys Ala Cys
610 615 620
Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Ala Cys Cys Ala
625 630 635 640
Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Thr
645 650 655
Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Ala Thr Cys Thr Thr Gly Thr
660 665 670
Gly Ala Cys Ala Ala Ala Ala Cys Thr Cys Ala Cys Ala Cys Ala Thr
675 680 685
Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys
690 695 700
Ala Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly
705 710 715 720
Gly Gly Ala Cys Cys Gly Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Thr Cys Cys
725 730 735
Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Ala Cys Cys
740 745 750
Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Ala Thr Gly
755 760 765
Ala Thr Cys Thr Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Cys Cys Cys Thr Gly
770 775 780
Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Ala Thr Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr
785 790 795 800
Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys
805 810 815
Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Thr Cys Ala
820 825 830
Ala Gly Thr Thr Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Gly Thr
835 840 845
Gly Gly Ala Cys Gly Gly Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly
850 855 860
Cys Ala Thr Ala Ala Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Cys Ala Ala
865 870 875 880
Ala Gly Cys Cys Gly Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala
885 890 895
Gly Thr Ala Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Gly Thr Ala Cys
900 905 910
Cys Gly Thr Gly Thr Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Cys Cys

915 920 925

Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala

930 935 940

Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly Gly Cys

945 950 955 960

Ala Ala Gly Gly Ala Gly Thr Ala Cys Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala

965 970 975

Ala Gly Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys

980 985 990

Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys

995 1000 1005

Gly Ala Gly Ala Ala Ala Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys

1010 1015 1020

Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Ala Gly

1025 1030 1035

Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly

1040 1045 1050

Gly Thr Gly Thr Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys

1055 1060 1065

Cys Cys Ala Thr Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala Thr Gly Ala Gly

1070 1075 1080

Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys Ala Gly

1085 1090 1095

Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Cys

1100 1105 1110

Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Ala Ala Gly Gly Cys Thr Thr Cys

1115 1120 1125

Thr Ala Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Ala Thr Cys

1130 1135 1140

Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Ala Gly

1145 1150 1155

Ala Gly Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly

1160 1165 1170

Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys Ala Ala Gly

1175 1180 1185

Ala Cys Cys Ala Cys Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Gly Thr Gly

1190 1195 1200

Cys Thr Gly Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Ala Cys Gly Gly Cys

1205 1210 1215

Thr Cys Cys Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Ala Thr
1220 1225 1230
Ala Gly Cys Ala Ala Gly Cys Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly
1235 1240 1245
Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly
1250 1255 1260
Cys Ala Gly Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Cys Gly Thr Cys
1265 1270 1275
Thr Thr Cys Thr Cys Ala Thr Gly Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly
1280 1285 1290
Ala Thr Gly Cys Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly
1295 1300 1305
Cys Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Thr Ala Cys Ala Cys Gly
1310 1315 1320
Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys
1325 1330 1335
Cys Thr Gly Thr Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Thr Ala Ala Ala
1340 1345 1350

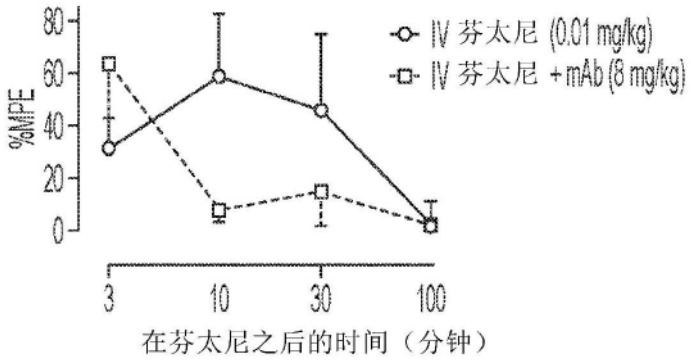

IV 芬太尼 (0.01 mg/kg)
IV 芬太尼 + mAb (8 mg/kg)
%MPE
80
60
40
20
0
3
10
30
100
在芬太尼之后的时间（分钟）

图1A

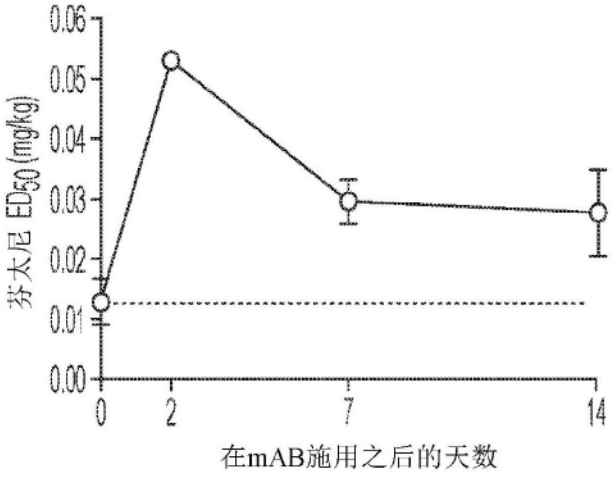

芬太尼 ED50 (mg/kg)
0.06
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
0
2
7
14
在mAB施用之后的天数

图1B

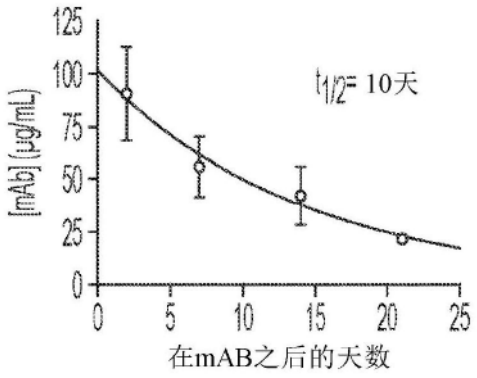

[mAb] (μg/mL)
125
100
75
50
25
0
t1/2= 10天
0
5
10
15
20
25
在mAB之后的天数

图1C

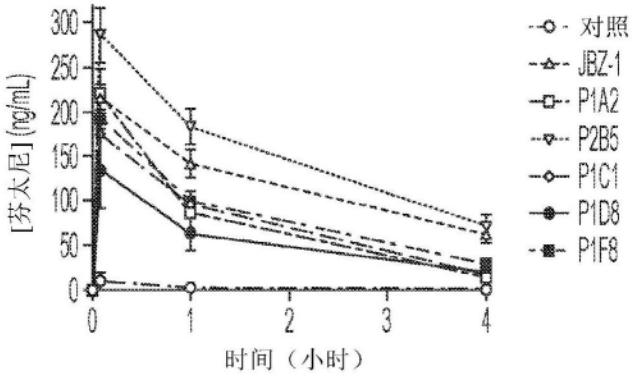

[芬太尼] (ng/mL)
300
250
200
150
100
50
0
0
1
2
3
4
时间（小时）
对照
JBZ-1
P1A2
P2B5
P1C1
P1D8
P1F8

图2A

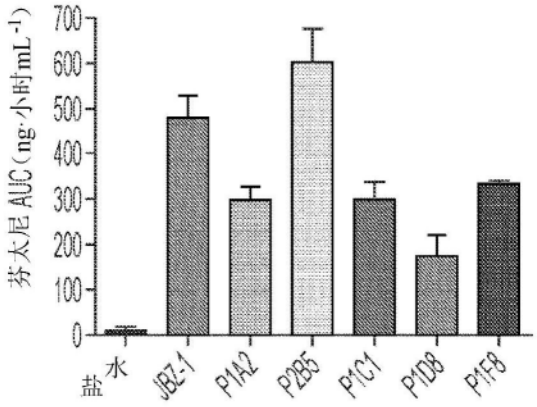

芬太尼 AUC (ng·小时mL⁻¹)
700
600
500
400
300
200
100
0
盐水
JBZ-1
P1A2
P2B5
P1C1
P1D8
P1F8

图2B

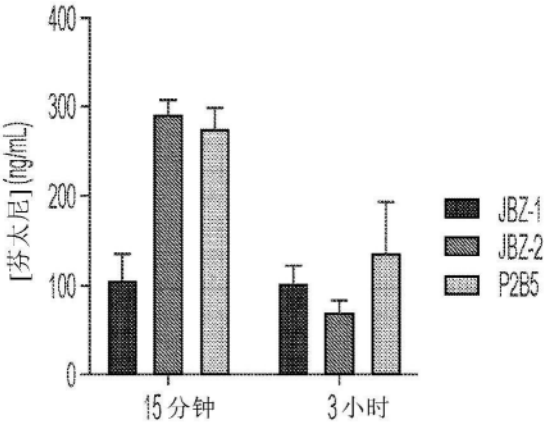

[芬太尼] (ng/mL)
400
300
200
100
0
15分钟
3小时
JBZ-1
JBZ-2
P2B5

图2C

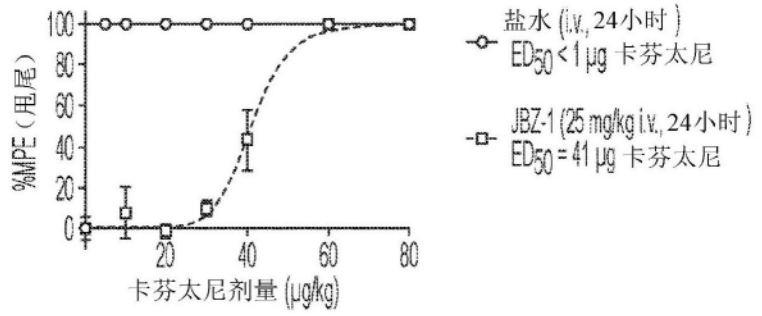

%MPE（甩尾）
卡芬太尼剂量 (μg/kg)
盐水 (i.v., 24小时)
ED50 < 1 μg 卡芬太尼
JBZ-1 (25 mg/kg i.v., 24小时)
ED50 = 41 μg 卡芬太尼

图3A

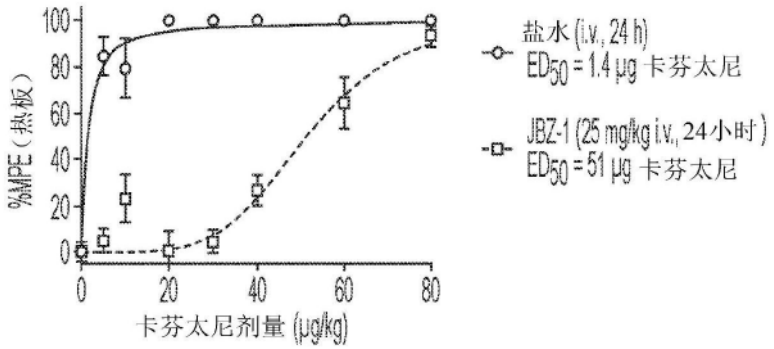

%MPE（热板）
卡芬太尼剂量 (μg/kg)
盐水 (i.v., 24 h)
ED50 = 1.4 μg 卡芬太尼
JBZ-1 (25 mg/kg i.v., 24小时)
ED50 = 51 μg 卡芬太尼

图3B

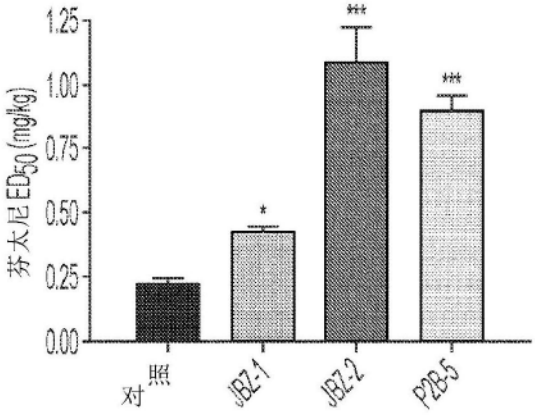

芬太尼 ED50 (mg/kg)
对照
JBZ-1
JBZ-2
PZB-5

图3C

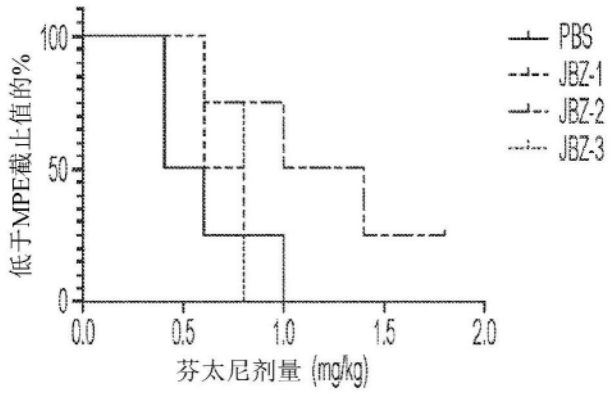

低于MPE截止值的%
100
50
0
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
芬太尼剂量 (mg/kg)
PBS
JBZ-1
JBZ-2
JBZ-3

图3D

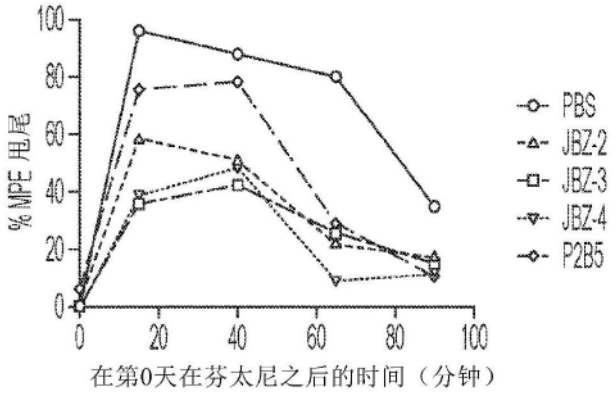

% MPE 甩尾
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
在第0天在芬太尼之后的时间（分钟）
PBS
JBZ-2
JBZ-3
JBZ-4
P2B5

图4A

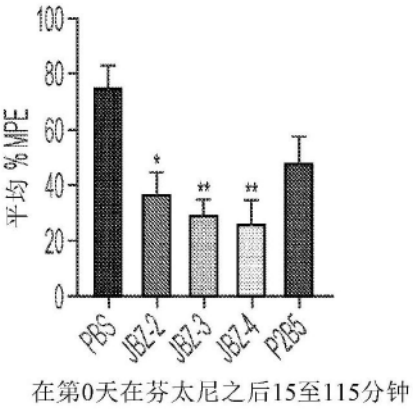

平均 % MPE
100
80
60
40
20
0
*
**
**
PBS
JBZ-2
JBZ-3
JBZ-4
P2B5
在第0天在芬太尼之后15至115分钟

图4B

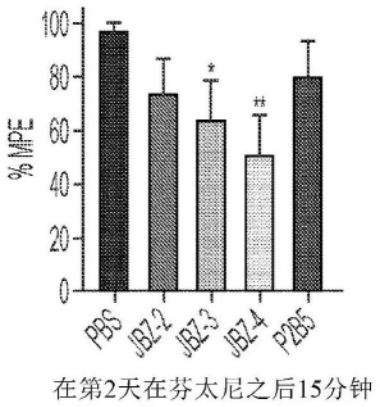

% MPE
100
80
60
40
20
0
*
**
PBS
JBZ-2
JBZ-3
JBZ-4
P2B5
在第2天在芬太尼之后15分钟

图4C

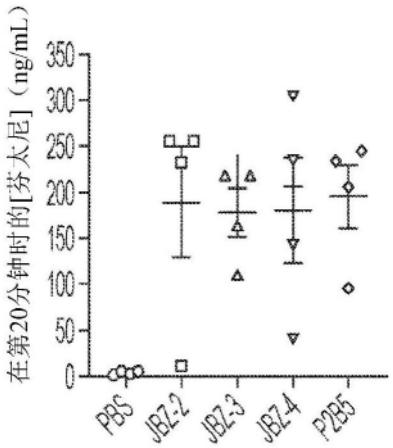

在第20分钟时的[芬太尼]（ng/mL）
350
300
250
200
150
100
50
0
PBS
JBZ-2
JBZ-3
JBZ-4
P2B5

图5A

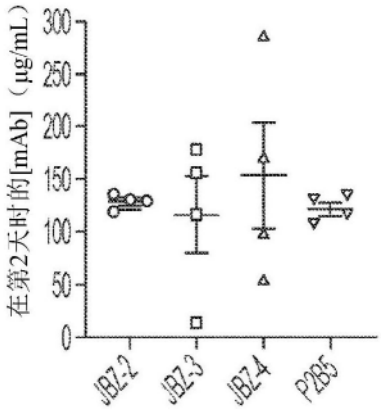

在第2天时的[mAb]（μg/mL）
300
250
200
150
100
50
0
JBZ-2
JBZ-3
JBZ-4
P2B5

图5B

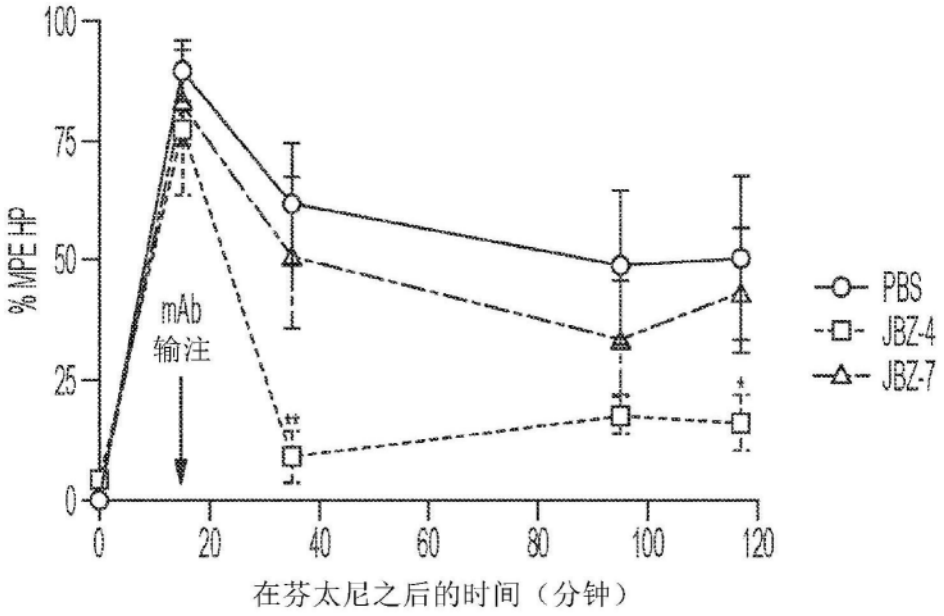

100
75
50
25
0
% MPE HP
mAb
输注
0
20
40
60
80
100
120
在芬太尼之后的时间（分钟）
PBS
JBZ-4
JBZ-7

图6A

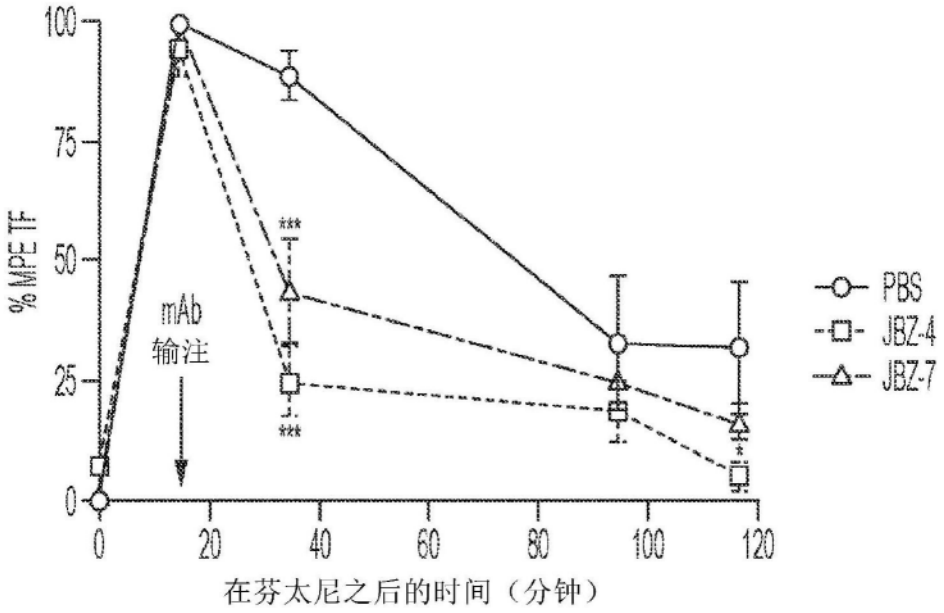

100
75
50
25
0
% MPE TF
mAb
输注
0
20
40
60
80
100
120
在芬太尼之后的时间（分钟）
PBS
JBZ-4
JBZ-7

图6B

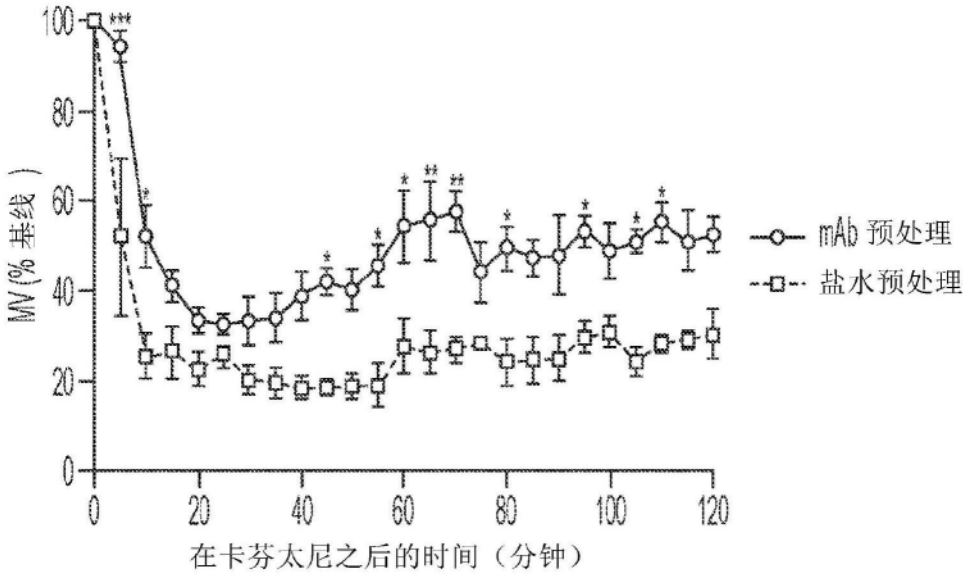

MV(% 基线)
在卡芬太尼之后的时间（分钟）
mAb 预处理
盐水预处理

图7A

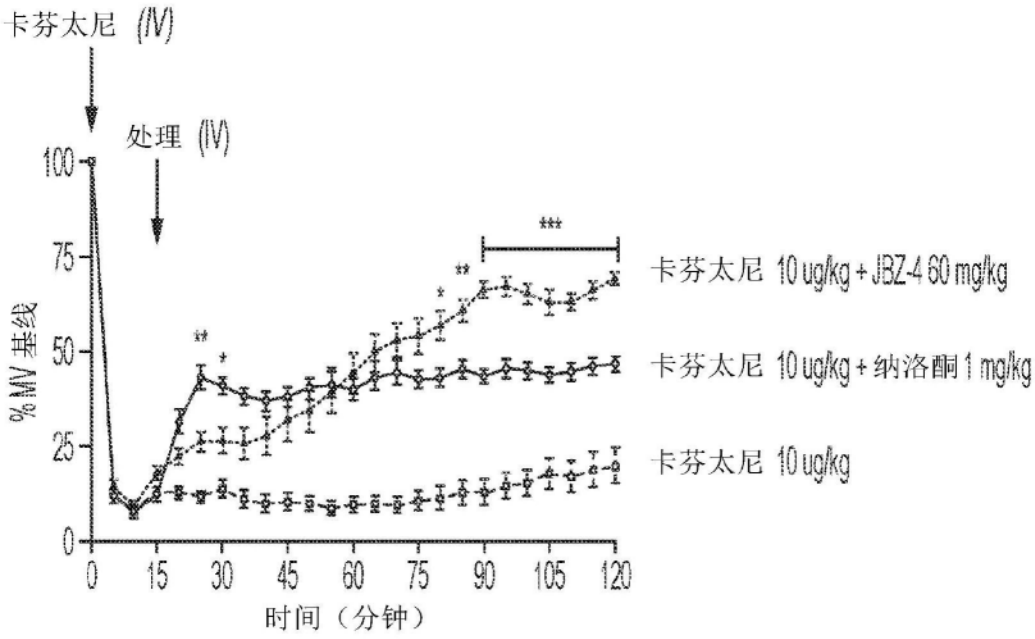

卡芬太尼 (IV)
处理 (IV)
% MV 基线
时间（分钟）
卡芬太尼 10 ug/kg + JBZ-4 60 mg/kg
卡芬太尼 10 ug/kg + 纳洛酮 1 mg/kg
卡芬太尼 10 ug/kg

图7B

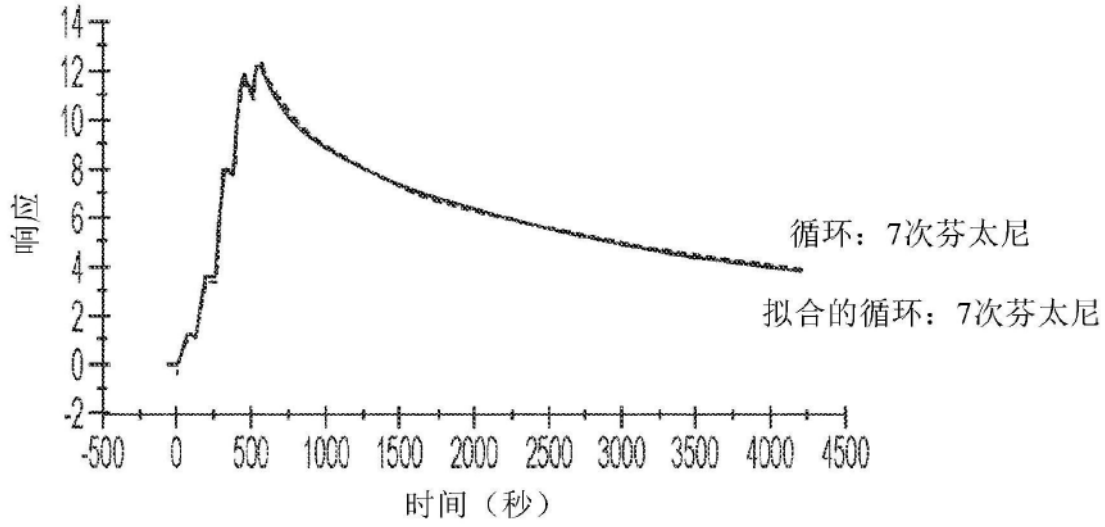

14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-500
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000
4500
时间（秒）
循环：7次芬太尼
拟合的循环：7次芬太尼

图8A

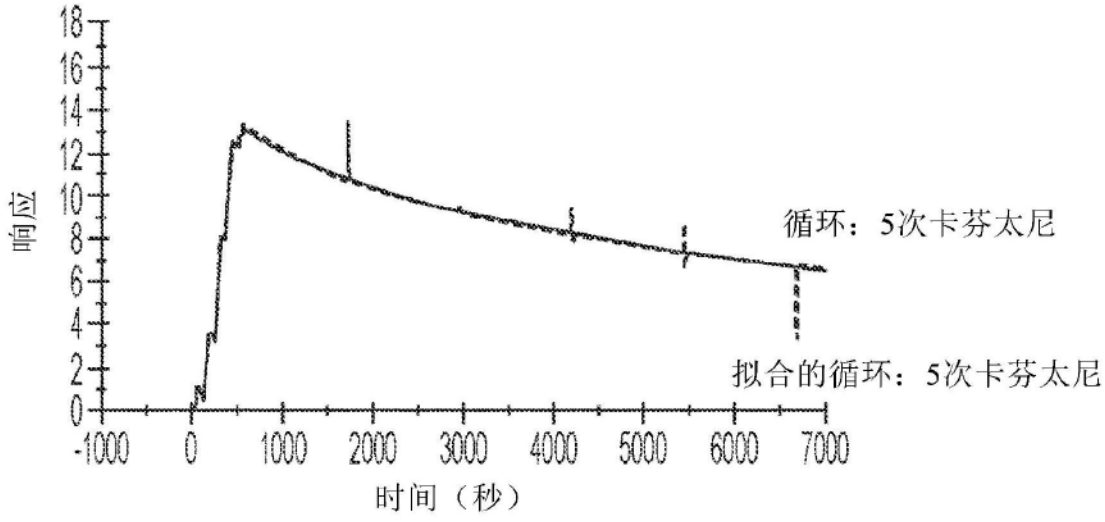

18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-1000
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
时间（秒）
循环：5次卡芬太尼
拟合的循环：5次卡芬太尼

图8B

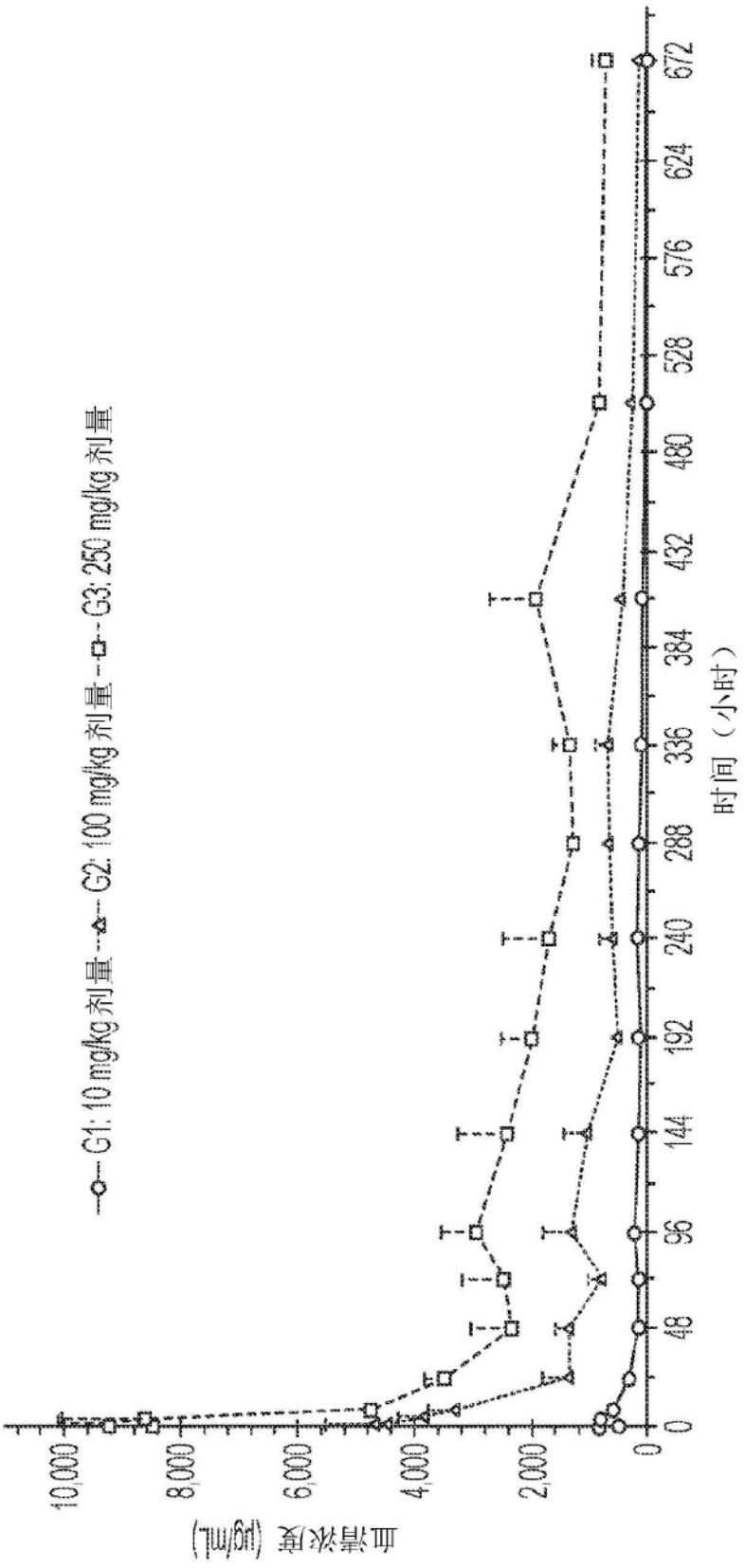

G1: 10 mg/kg 剂量
G2: 100 mg/kg 剂量
G3: 250 mg/kg 剂量
血清浓度 (μg/mL)
10,000
8,000
6,000
4,000
2,000
0
0
48
96
144
192
240
288
336
384
432
480
528
576
624
672
时间（小时）

图9