



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102633881 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 13

(21) 申请号 201210084268. 9

C12P 21/02 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 12. 29

A61K 39/395 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 35/00 (2006. 01)

60/755, 103 2005. 12. 30 US

A61P 35/04 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

(56) 对比文件

200680049887. 7 2006. 12. 29

US 2004071696 A1, 2004. 04. 15,

(73) 专利权人 U3 制药有限公司

WO 03080835 A1, 2003. 10. 02,

地址 德国马丁斯里德

US 2002064805 A1, 2002. 05. 30,

专利权人 安进公司

WO 9850433 A2, 1998. 11. 12,

WO 03013602 A1, 2003. 02. 20,

(72) 发明人 M·罗瑟 M·特里德 S·哈特曼

审查员 黄利

D·弗里曼 B·拉丁斯基

E·伯吉斯

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李英

(51) Int. Cl.

C07K 16/28 (2006. 01)

C12N 15/13 (2006. 01)

C12N 15/63 (2006. 01)

C12N 5/10 (2006. 01)

C12N 1/15 (2006. 01)

C12N 1/19 (2006. 01)

C12N 1/21 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书40页

序列表164页 附图31页

(54) 发明名称

针对 HER-3 的抗体及其用途

(57) 摘要

本发明涉及结合于 HER-3 的结合蛋白及其编码的核苷酸, 也提供了用于生产本发明结合蛋白的表达载体和宿主细胞。此外, 本发明还提供了用于诊断和治疗与 HER-3 介导的信号传导和 / 或其配体 heregulin 相关疾病的组分和方法。

1. 一种结合于 HER-3 的分离的抗体,其特征在于其重链 CDR1 由序列 GYTFTGYMH 构成,重链 CDR2 由序列 WINPNIGGTNCAQKFQG 构成,重链 CDR3 由序列 GGRYSSWSYYYYGMDV 构成;且其轻链 CDR1 由序列 KSSQSLLLSDGGTYLY 构成,轻链 CDR2 由序列 EVSNRFS 构成,轻链 CDR3 由序列 MQSMQLPIT 构成。
2. 一种结合于 HER-3 的分离的抗体,其特征在于:其重链氨基酸序列如 SEQ ID NO:42 所示,和其轻链氨基酸序列如 SEQ ID NO:44 所示。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体在制备用于结合 HER-3 的胞外结构域的组合物中的用途。
4. 根据权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体在制备用于降低 HER-3 介导的信号转导的组合物中的用途。
5. 根据权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体在制备用于降低 HER-3 的磷酸化的组合物中的用途。
6. 根据权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体在制备用于降低细胞增殖的组合物中的用途。
7. 根据权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体在制备用于降低细胞迁移的组合物中的用途。
8. 根据权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体在制备用于提高 HER-3 的下调的组合物中的用途。
9. 根据权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体,其中该抗体是单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、人源化抗体、人类抗体、嵌合抗体、多特异性抗体、或其抗体片段,其中该抗体片段是 Fab 片段、Fab' 片段、F(ab')₂ 片段、Fv 片段、双抗体或者单链抗体分子。
10. 根据权利要求 9 所述的分离的抗体,其中所述分离的抗体是 IgG1-、IgG2-、IgG3- 或 IgG4- 类型。
11. 根据权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体,其中该分离的抗体偶联至标记基团。
12. 根据权利要求 11 所述的分离的抗体,其中该标记基团是放射性核素、荧光基团、酶基团、化学发光基团、或生物素基团。
13. 根据权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体,其中该抗体偶联至效应基团,其中效应基团是放射性核素、毒素、或是治疗或化疗基团,治疗或化疗基团选自加里刹霉素、auristatin-PE、格尔德霉素、美登素及其衍生物 DM1 组成的群组。
14. 一种分离的核酸分子,编码了权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体。
15. 根据权利要求 14 所述的分离的核酸分子,其中该核酸分子可操作地连接控制序列。
16. 一种载体,其含有权利要求 14 所述的核酸分子。
17. 一种载体,其含有权利要求 15 所述的核酸分子。
18. 一种宿主细胞,其被权利要求 16 所述的载体所转化。
19. 一种宿主细胞,其被权利要求 17 所述的载体所转化。
20. 制备权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体的方法,其包括从宿主细胞中分离所述的分离的抗体的步骤。
21. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述的宿主细胞是哺乳动物细胞、植物细胞、真

菌细胞、或原核细胞。

22. 一种药物组合物,其包括权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体,和药学上可接受的载体、稀释剂或佐剂,其中所述的抗体作为活性剂。

23. 权利要求 22 所述的药物组合物在制备用于治疗或预防患者的过度增殖性疾病的药物中的用途。

24. 根据权利要求 23 所述的用途,其中所述的过度增殖性疾病选自下列组成的群组:

乳腺癌、胃肠癌、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌、胃癌、子宫内膜癌、涎腺癌、肺癌、肾癌、结肠癌、结肠直肠癌、甲状腺癌、膀胱癌、神经胶质瘤、黑色素瘤、睾丸癌、软组织肉瘤、头颈部癌、其他 HER-3 表达或过表达的癌症以及肿瘤转移的形成。

25. 根据权利要求 23 或 24 所述的用途,其中所述的过度增殖性疾病与 HER-3 磷酸化程度提高、HER-2/HER-3 异源二聚化程度提高或与 PI_3 - 激酶、c-jun- 末端激酶、AKT、ERK2 和 / 或 PYK2 活性的提高有关。

26. 一种包含权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体的试剂盒。

27. 根据权利要求 26 所述的试剂盒,其包含进一步治疗的药物。

28. 根据权利要求 27 所述的试剂盒,其中进一步治疗的药物是抗肿瘤剂。

29. 根据权利要求 28 所述的试剂盒,其中抗肿瘤剂是抗肿瘤抗体或化疗剂。

针对 HER-3 的抗体及其用途

[0001] 本申请是申请号 200680049887.7、申请日为 2006 年 12 月 29 日的同名专利的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及结合蛋白,包括结合于 HER-3 的抗体及其结合片段以及编码它们的多核苷酸序列。本发明也提供了用于生产本发明结合蛋白的表达载体和包含该表达载体的宿主细胞。此外,本发明还提供了用于诊断和治疗与 HER-3 介导的信号转导和 / 或其配体调蛋白 (heregulin) 相关疾病的组合物和方法。

技术背景

[0003] 人类表皮生长因子受体 3 (HER-3, 也称为 ErbB3) 是一种受体蛋白酪氨酸激酶,属于受体蛋白酪氨酸激酶的表皮生长因子受体 (EGFR) 亚家族,该家族还包括 HER-1 (也称为 EGFR)、HER-2 和 HER-4 (Plowman 等人的 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 87 (1990), 4905-4909; Kraus 等人的 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86 (1989), 9193-9197; 以及 Kraus 等人的 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90 (1993), 2900-2904)。与典型的表皮生长因子受体一样,跨膜受体 HER-3 由 ÷ 胞外配体结合结构域 (ECD)、ECD 内的二聚体结构域、跨膜结构域、胞内蛋白酪氨酸激酶结构域 (TKD) 和 C 端磷酸化结构域组成。

[0004] 配体调蛋白 (HRG) 与 HER-3 的胞外结构域结合,并且通过促进其与其他人类表皮生长因子受体 (HER) 家族成员的二聚化,并且使 HER-3 的跨膜结构域磷酸化,从而激活受体介导的信号通路。HER 家族成员间的二聚体放大了 HER-3 的信号电位,它既是信号多样化的方式也是信号放大的方式。例如,在 HER 家族成员中,HER-2/HER-3 的异源二聚体诱导了最重要的促有丝分裂信号中的一个。

[0005] HER-3 已被发现在一些类型的癌症如乳腺癌、胃肠癌和胰腺癌中过表达。有趣的是,已有研究表明 HER-2/HER-3 的表达和癌症从非侵袭阶段发展到侵袭阶段有相关性 (Alimandi 等人的 Oncogene 10, 1813-1821; deFazio 等人的 Cancer 87, 487-498; Naidu 等人的 Br. J. Cancer 78, 1385-1390)。因此,干扰 HER-3 介导的信号转导的制剂是令人期望的。已经报道了鼠源或嵌合型 HER-3 抗体,比如在专利 US 5968511、US 5480968 和 WO 03013602 中。

[0006] 最近研究表明,一种针对 HER-2 的人源化单克隆抗体赫赛汀® (Herceptin®),干扰了 HER-2 介导的信号转导,对人类癌症有治疗效果 (Fendly 等人的 Hybridoma 6, 359-370; Hudziak 等人的 Mol. Cell. Biol. 9, 1165-1172; Stebbing 等人的 Cancer Treat. Rev. 26, 287-290)。已表明赫赛汀®可以通过两种不同的机制起作用,也就是免疫系统的效应细胞的参与和直接的细胞毒及凋亡诱导作用。

[0007] 但是,只有那些高表达 HER-2 的患者对赫赛汀®的治疗反应显著,因此,限制了适合治疗的患者数目。而且,耐药性的发展或是肿瘤细胞中 HER-2 表达或其表位序列的改变

可能会使那些有希望被治疗的患者不能与抗体反应从而消除了其治疗作用。因此,需要有更多的靶向治疗药物涉及 HER 家族的其它成员,如 HER-3。

[0008] 附图简要说明

[0009] 图 1 表示了 HER-3 在一系列人类癌细胞系中的表达程度,表明 HER-3 在多种人类癌症均表达。

[0010] 图 2 表示了 FACS 分析 HER-3 抗体与稳定表达 HER 家族不同成员的 Rat1 细胞或仅含有空载体的 Rat1 细胞的结合情况。

[0011] 图 3 表示的是抗体竞争 bins 定位于 HER3 结构域。

[0012] 图 4 表示的是利用本发明的抗 HER-3 抗体进行间接的 FACS Scatchard 抗体亲和分析的结果。分析表明本发明的抗 HER-3 抗体对表达于细胞表面的 HER-3 具有高亲和力和高结合常数。

[0013] 图 5 表示的是本发明的抗 HER-3 抗体加速了 HER-3 的内吞作用。

[0014] 图 6a-e 表示的是利用本发明的抗 HER-3 抗体进行的配体竞争分析的结果。这些结果表明,本发明的抗体特异地降低了 $[^{125}\text{I}]-\alpha\text{-HRG}/[^{125}\text{I}]-\beta\text{-HRG}$ 与表达内源 HER-3 的细胞的结合。

[0015] 图 7a 表示的是利用本发明的抗 HER-3 抗体进行 HER-3 磷酸酪氨酸酶联免疫吸附实验 (ELISA) 的结果。本发明的抗体能够抑制 $\beta\text{-HRG}$ 介导的 HER-3 活化,表现为受体酪氨酸磷酸化程度增加。图 7b 表示了利用滴定过的抗体进行本实验的代表性结果。

[0016] 图 8 表示的是利用本发明的抗 HER-3 抗体与 p42/p44 MAP 激酶进行酶联免疫吸附实验的结果。本发明的抗体能够降低 $\beta\text{-HRG}$ 介导的 p42/p44 MAP-激酶活化,表现为 MAP-激酶磷酸化程度增加。

[0017] 图 9 表示的是利用本发明的抗 HER-3 抗体与磷酸 AKT 进行酶联免疫吸附实验的结果。本发明的抗体能够降低 $\beta\text{-HRG}$ 介导的 AKT 活化,表现为 AKT 的磷酸化。

[0018] 图 10 表示的是本发明的人抗 HER-3 抗体抑制了 MCF7 细胞增值。本发明的抗体抑制了人类癌细胞中 HRG 诱导的细胞增值。

[0019] 图 11 表示的是本发明的人抗 HER-3 抗体抑制了 MCF7 细胞的转移。

[0020] 图 12a-i 表示的是本发明的人抗 HER-3 抗体抑制了非贴壁依赖性细胞的生长。

[0021] 图 13 表示的是本发明的人抗 HER-3 抗体对 T47D 人类乳腺癌细胞的异种移植生长的抑制。

[0022] 图 14 表示的是通过对小鼠施用抗 Her3(U1-59and U1-53) 或抗 EGFR(爱必妥) 抗体,减少了小鼠中 BxPC3 人类胰腺癌细胞数量。

[0023] 图 15 表示的是本发明的人类抗 HER-3 抗体以及与抗 EGFR(爱必妥) 的抗体的联合,降低了人类胰腺癌细胞 BxPC3 的异种移植生长。

[0024] 图 16 表明本发明的抗体延缓了黑色素瘤细胞 (HT144) 在 nu/nu 小鼠中的生长。

[0025] 图 17 表示的是本发明的人类 HER-3 抗体 (U1-53, U1-59and U1-7) 降低了人类结肠癌细胞 HT-29 的异种移植生长。

[0026] 图 18 表示的是本发明的人类抗 HER-3 抗体 (U1-59, U1-53and U1-7) 降低了人类肺癌细胞 Calu-3 的异种移植生长。

[0027] 图 19 表示的是本发明的人类抗 HER-3 抗体 (U1-7, U1-59and U1-53) 降低了人类

胰腺癌细胞 BxPC3 的异种移植生长。

[0028] 图 20 表明本发明的抗体 (U1-59) 导致 HER-3 在 BxPC3 人类胰腺癌异种移植中受到抑制。

[0029] 发明概述

[0030] 本发明的首要方面涉及一种结合于 HER-3 的分离的结合蛋白。

[0031] 在本发明的一个实施方案中,本发明的一种分离的结合蛋白包括:

[0032] 重链氨基酸序列,其包含至少一个互补决定区 (CDR),该 CDR 选自以下序列组成的群组:

[0033] (a) SEQ ID NOs :2、6、10、14、18、22、26、30、34、36、40、42、46、50、54、60、62、66、70、74、78、80、84、88、92、96、100、104、108、112、116、120、122、126、130、134、138、142、146、150、154、158、162、166、170、174、178、182、186、190、194、198、202、206、210、214、218、222、226 和 230 所示的 CDRH1 ;

[0034] (b) SEQ ID NOs :2、6、10、14、18、22、26、30、34、36、40、42、46、50、54、60、62、66、70、74、78、80、84、88、92、96、100、104、108、112、116、120、122、126、130、134、138、142、146、150、154、158、162、166、170、174、178、182、186、190、194、198、202、206、210、214、218、222、226 和 230 所示的 CDRH2 ;以及

[0035] (c) SEQ ID NOs :2、6、10、14、18、22、26、30、34、36、40、42、46、50、54、60、62、66、70、74、78、80、84、88、92、96、100、104、108、112、116、120、122、126、130、134、138、142、146、150、154、158、162、166、170、174、178、182、186、190、194、198、202、206、210、214、218、222、226 和 230 所示的 CDRH3 ;和 / 或

[0036] 轻链氨基酸序列,其包含至少一个互补决定区 (CDR),所述 CDR 选自以下序列组成的群组:

[0037] (d) SEQ ID NOs :4、8、12、16、20、24、28、32、38、44、48、52、56、58、64、68、72、76、82、86、90、94、98、102、106、110、114、118、124、128、132、136、140、144、148、152、156、160、164、168、172、176、180、184、188、192、196、200、204、208、212、216、220、224、228 和 232 所示的 CDRL1 ;

[0038] (e) SEQ ID NOs :4、8、12、16、20、24、28、32、38、44、48、52、56、58、64、68、72、76、82、86、90、94、98、102、106、110、114、118、124、128、132、136、140、144、148、152、156、160、164、168、172、176、180、184、188、192、196、200、204、208、212、216、220、224、228 和 232 所示的 CDRL2 ;及

[0039] (f) SEQ ID NOs :4、8、12、16、20、24、28、32、38、44、48、52、56、58、64、68、72、76、82、86、90、94、98、102、106、110、114、118、124、128、132、136、140、144、148、152、156、160、164、168、172、176、180、184、188、192、196、200、204、208、212、216、220、224、228 和 232 所示的 CDRL3。

[0040] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的一种分离的结合蛋白包括:

[0041] 重链氨基酸序列,其选自以下序列组成的群组:

[0042] SEQ ID Nos :2、6、10、14、18、22、26、30、34、36、40、42、46、50、54、60、62、66、70、74、78、80、84、88、92、96、100、104、108、112、116、120、122、126、130、134、138、142、146、150、154、158、162、166、170、174、178、182、186、190、194、198、202、206、210、214、218、222、226 和

230 ;和 / 或

[0043] 轻链氨基酸序列,其选自以下序列组成的群组:

[0044] SEQ ID Nos :4、8、12、16、20、24、28、32、38、44、48、52、56、58、64、68、72、76、82、86、90、94、98、102、106、110、114、118、124、128、132、136、140、144、148、152、156、160、164、168、172、176、180、184、188、192、196、200、204、208、212、216、220、224、228 和 232。

[0045] 在本发明的另一个实施方案中,本发明分离的结合蛋白包括:

[0046] 如下所示的重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列:

[0047] SEQ ID N0s :2 和 4、6 和 8、10 和 12、14 和 16、18 和 20、22 和 24、26 和 28、30 和 32、36 和 38、42 和 44、46 和 48、50 和 52、54 和 56、60 和 58、62 和 64、66 和 68、70 和 72、74 和 76、78 和 82、80 和 82、84 和 86、88 和 90、92 和 94、96 和 98、100 和 102、104 和 106、108 和 110、112 和 114、116 和 118、122 和 124、126 和 128、130 和 132、134 和 136、138 和 140、142 和 144、146 和 148、150 和 152、154 和 156、158 和 160、162 和 164、166 和 168、170 和 172、174 和 176、178 和 180、182 和 184、186 和 188、190 和 192、194 和 196、198 和 200、202 和 204、206 和 208、210 和 212、214 和 216、218 和 220、222 和 224、226 和 228、230 和 232 ;或者

[0048] SEQ ID N0s :34、40、60、62 或 120 所示的重链氨基酸序列 ;或者

[0049] SEQ ID N0s :58 或 64 所示的轻链氨基酸序列。

[0050] 根据本发明,能与 HER-3 结合的分离的结合蛋白与 HER-3 胞外部分的至少一个表位相互作用。这些表位优选定位于 L1 结构域(第 19-184 位氨基酸)、S1(第 185-327 位氨基酸)和 S2 结构域(第 500-632 位氨基酸)或 L2 结构域(第 328-499 位氨基酸),其中 L1 结构域是氨基端结构域,S1 和 S2 结构域是两个富含半胱氨酸的结构域,L2 位于两个富含半胱氨酸的结构域的两侧。这些表位也可定位于这些结构域的组合区域,但并不限于 L1 和 S1 部分组成的表位。更加优选的是这样一种分离的结合蛋白,它能够结合于成熟的 HER-3、特别成熟的人类 HER-3 蛋白的 1-160,161-358,359-575,1-358 和 / 或 359-604 位氨基酸残基形成的三维结构。

[0051] 优选的,本发明的一种分离结合蛋白是一种支架蛋白,具有抗体样的结合活性或是一种抗体,如抗 HER-3 的抗体。尤其是,抗 HER-3 的抗体选自下列抗体组成的群组:

[0052] U1-1 抗体、U1-2 抗体、U1-3 抗体、U1-4 抗体、U1-5 抗体、U1-6 抗体、U1-7 抗体、U1-8 抗体、U1-9 抗体、U1-10 抗体、U1-11 抗体、U1-12 抗体、U1-13 抗体、U1-14 抗体、U1-15 抗体、U1-16 抗体、U1-17 抗体、U1-18 抗体、U1-19 抗体、U1-20 抗体、U1-21 抗体、U1-22 抗体、U1-23 抗体、U1-24 抗体、U1-25 抗体、U1-26 抗体、U1-27 抗体、U1-28 抗体、U1-29 抗体、U1-30 抗体、U1-31 抗体、U1-32 抗体、U1-33 抗体、U1-34 抗体、U1-35 抗体、U1-36 抗体、U1-37 抗体、U1-38 抗体、U1-39 抗体、U1-40 抗体、U1-41 抗体、U1-42 抗体、U1-43 抗体、U1-44 抗体、U1-45 抗体、U1-46 抗体、U1-47 抗体、U1-48 抗体、U1-49 抗体、U1-50 抗体、U1-51 抗体、U1-52 抗体、U1-53 抗体、U1-55.1 抗体、U1-55 抗体、U1-57.1 抗体、U1-57 抗体、U1-58 抗体、U1-59 抗体、U1-61.1 抗体、U1-61 抗体、U1-62 抗体或者具有其中一种所述抗体的至少一条重链或轻链的抗体。特别优选的是 U1-49 抗体 (SEQ ID NO :42/44)、U1-53 抗体 (SEQ ID NO :54/56) 和 U1-59 抗体 (SEQ ID NO :70/72) 抗体或是具有其中一种所述抗体的至少一条重链或轻链的抗体。

[0053] 此外,本发明的另外实施方案提供了偶联上一个标记基团或是效应基团的分离的

结合蛋白。优选的,这种结合蛋白对治疗过增殖性疾病有用,特别是肿瘤疾病,例如:乳腺癌、胃肠癌、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌、胃癌、子宫内膜癌、涎腺癌、肺癌、肾癌、结肠癌、结肠直肠癌、甲状腺癌、膀胱癌、神经胶质瘤、黑色素瘤、睾丸癌、软组织肉瘤、头颈部癌、其他表达或过表达 HER-3 的癌症以及肿瘤转移的形成。

[0054] 本发明的其他方面涉及编码本发明结合蛋白的分离的核酸分子、含有编码本发明结合蛋白的分离的核酸分子的载体和一种宿主细胞,例如:用所述的核酸分子或载体转化 CHO 细胞和 NS/O 骨髓瘤细胞。

[0055] 本发明的另一方面涉及一种生产本发明结合蛋白的方法,该方法从分泌结合蛋白的宿主细胞来制备所述的结合蛋白。优选的,本发明的结合蛋白制备自分泌该结合蛋白的杂交瘤细胞株或是用编码本发明结合蛋白的核酸分子转化的 CHO 细胞或其他细胞类型。

[0056] 本发明的另一方面涉及一种生产本发明结合蛋白的方法,该方法从针对编码本发明结合蛋白的一种或多种核酸分子的转基因动物、转基因植物或真菌的组织、产物或分泌物来制备所述的结合蛋白。优选的,本发明的结合蛋白制备自转基因动物如奶牛、绵羊、兔、鸡或者其他哺乳动物或禽类的组织、产物或分泌物,转基因植物如玉米、烟草或其他植物,或者转基因真菌如曲霉、毕赤酵母或其他真菌种类。

[0057] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物,其包括作为活性剂的本发明的至少一种结合蛋白与药学上可接受的载体、稀释剂和 / 或佐剂混合成的一种活性剂。在本发明的另一个优选实施方案中,本发明的药物组合物另外包括至少一种其他活性剂,例如:至少一种抗肿瘤剂。本发明的其他方面还涉及本发明的至少一种结合蛋白,任选的至少一种其他活性剂,例如至少一种抗肿瘤剂与药学上可接受的载体、稀释剂和 / 或佐剂混合在制备药物组合物的种的用途。这种药物组合物适用于诊断、预防或治疗一种过增殖性疾病,特别是肿瘤疾病,如乳腺癌、胃肠癌、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌、胃癌、子宫内膜癌、涎腺癌、肺癌、肾癌、结肠癌、结肠直肠癌、甲状腺癌、膀胱癌、神经胶质瘤、黑色素瘤、或其他表达或过表达 HER-3 的癌症以及肿瘤转移形成。

[0058] 此外,本发明另一方面涉及诊断与 HER-3 表达相关的疾病或状况的一种方法,其中包括将含有至少一种本发明的结合蛋白与样品接触,并检测 HER-3 的存在。优选的疾病或状况包括上面提及的过增殖性疾病。

[0059] 本发明的另一方面是在有需要的患者身上预防或治疗与 HER-3 表达相关的疾病或状态的一种方法,其中包括对患者施用有效量的本发明的至少一种结合蛋白,和任选的至少一种其他活性剂,例如至少一种抗肿瘤剂。优选的患者是哺乳动物患者,更优选的是人类患者。优选的 HER-3 表达相关的疾病或状况是上面提及的过增殖性疾病。

[0060] 本发明的另一个方面涉及诊断、预防或治疗与 HER-3 表达相关的疾病或状况的一种试剂盒,其中包括至少一个本发明的结合蛋白和 / 或核酸分子和 / 或载体。任选的是,本发明的试剂盒可进一步包含至少一种其他活性剂,例如至少一种抗肿瘤剂。优选的,与 HER-3 表达相关的疾病或状况是上面提及的过增殖性疾病。

[0061] 详细说明

[0062] 本发明的首要方面涉及一种结合至 HER-3 的分离的结合蛋白。

[0063] 在本发明的一个实施方案中,本发明的分离的结合蛋白包括:

[0064] 重链氨基酸序列,其包含至少一个互补决定区 (CDR),该 CDR 选自以下序列组成的

群组：

[0065] (a) SEQ ID N0s :2、6、10、14、18、22、26、30、34、36、40、42、46、50、54、60、62、66、70、74、78、80、84、88、92、96、100、104、108、112、116、120、122、126、130、134、138、142、146、150、154、158、162、166、170、174、178、182、186、190、194、198、202、206、210、214、218、222、226 和 230 所示的 CDRH1；

[0066] (b) SEQ ID N0s :2、6、10、14、18、22、26、30、34、36、40、42、46、50、54、60、62、66、70、74、78、80、84、88、92、96、100、104、108、112、116、120、122、126、130、134、138、142、146、150、154、158、162、166、170、174、178、182、186、190、194、198、202、206、210、214、218、222、226 和 230 所示的 CDRH2；以及

[0067] (c) SEQ ID N0s :2、6、10、14、18、22、26、30、34、36、40、42、46、50、54、60、62、66、70、74、78、80、84、88、92、96、100、104、108、112、116、120、122、126、130、134、138、142、146、150、154、158、162、166、170、174、178、182、186、190、194、198、202、206、210、214、218、222、226 和 230 所示的 CDRH3；和 / 或

[0068] 轻链氨基酸序列，其包含至少一个互补决定区 (CDR)，该 CDR 选自以下序列组成的群组：

[0069] (d) SEQ ID N0s :4、8、12、16、20、24、28、32、38、44、48、52、56、58、64、68、72、76、82、86、90、94、98、102、106、110、114、118、124、128、132、136、140、144、148、152、156、160、164、168、172、176、180、184、188、192、196、200、204、208、212、216、220、224、228 和 232 所示的 CDRL1；

[0070] (e) SEQ ID N0s :4、8、12、16、20、24、28、32、38、44、48、52、56、58、64、68、72、76、82、86、90、94、98、102、106、110、114、118、124、128、132、136、140、144、148、152、156、160、164、168、172、176、180、184、188、192、196、200、204、208、212、216、220、224、228 和 232 所示的 CDRL2；及

[0071] (f) SEQ ID N0s :4、8、12、16、20、24、28、32、38、44、48、52、56、58、64、68、72、76、82、86、90、94、98、102、106、110、114、118、124、128、132、136、140、144、148、152、156、160、164、168、172、176、180、184、188、192、196、200、204、208、212、216、220、224、228 和 232 所示的 CDRL3。

[0072] 在本发明的另一个实施方案中，本发明的分离的结合蛋白包括：

[0073] 重链氨基酸序列，其选自以下序列组成的群组：

[0074] SEQ ID Nos :2、6、10、14、18、22、26、30、34、36、40、42、46、50、54、60、62、66、70、74、78、80、84、88、92、96、100、104、108、112、116、120、122、126、130、134、138、142、146、150、154、158、162、166、170、174、178、182、186、190、194、198、202、206、210、214、218、222、226 和 230；和 / 或

[0075] 一条轻链氨基酸序列，选自以下序列组成的群组：

[0076] SEQ ID Nos :4、8、12、16、20、24、28、32、38、44、48、52、56、58、64、68、72、76、82、86、90、94、98、102、106、110、114、118、124、128、132、136、140、144、148、152、156、160、164、168、172、176、180、184、188、192、196、200、204、208、212、216、220、224、228 和 232。

[0077] 在本发明的另一个实施方案中，本发明分离的结合蛋白包括：

[0078] 如下所示的重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列：

[0079] SEQ ID NOs :2 和 4、6 和 8、10 和 12、14 和 16、18 和 20、22 和 24、26 和 28、30 和 32、36 和 38、42 和 44、46 和 48、50 和 52、54 和 56、60 和 58、62 和 64、66 和 68、70 和 72、74 和 76、78 和 82、80 和 82、84 和 86、88 和 90、92 和 94、96 和 98、100 和 102、104 和 106、108 和 110、112 和 114、116 和 118、122 和 124、126 和 128、130 和 132、134 和 136、138 和 140、142 和 144、146 和 148、150 和 152、154 和 156、158 和 160、162 和 164、166 和 168、170 和 172、174 和 176、178 和 180、182 和 184、186 和 188、190 和 192、194 和 196、198 和 200、202 和 204、206 和 208、210 和 212、214 和 216、218 和 220、222 和 224、226 和 228、230 和 232 ;或者

[0080] SEQ ID NOs :34、40、60、62 或 120 所示的重链氨基酸序列 ;或者

[0081] SEQ ID NOs :58 或 64 所示的轻链氨基酸序列。

[0082] 根据本发明,应当理解的是本发明的结合蛋白的氨基酸并不仅限于 20 种常见氨基酸(见 Immunology-A Synthesis(第二版, E. S. Golub 和 D. R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991)),其通过引用被纳入本文)。例如,氨基酸分子可能包括 20 种常规氨基酸的立体异构体(如 D-型氨基酸)、非天然氨基酸如 α -、 α -双取代氨基酸、N-烷基氨基酸、乳酸以及其他非常见氨基酸。非常见氨基酸也可作为本发明结合蛋白的合适组分,其实例包括:4-羟基脯氨酸、 γ -羧基谷氨酸、 ϵ -N,N,N-三甲基赖氨酸、 ϵ -N-乙酰基赖氨酸、O-磷酸丝氨酸、N-乙酰基丝氨酸、N-甲酰甲硫氨酸、3-甲基组氨酸、5-羟基赖氨酸、 σ -N-甲基精氨酸和其他类似氨基酸基氨基酸,如 4-羟基脯氨酸。

[0083] 此外,根据本发明,如果变异维持在 SEQ ID NOs :1-232 所示的氨基酸序列中的至少 75%,较优选为至少 80%、90%、95%,最优选为 99%,那么 SEQ ID NOs :1-232 所示的氨基酸序列中的少量变异预期也包含在本发明中。这些变异可能发生在框架区(也就是在互补决定区外)、互补决定区内、或者同时在框架区和互补决定区内。SEQ ID NOs :1-232 所示的氨基酸序列中的优选变异,也就是删除、插入和 / 或替代至少一个氨基酸,发生在靠近功能结构域的边界。结构和功能结构域可以通过核酸和 / 或氨基酸数据与公共或专有序列数据库比对来鉴定。计算机比对方法可以用来判别序列基序或预测出现在其他已知结构和 / 或功能的结合蛋白的蛋白构象结构域。判别折叠成已知三维结构的蛋白序列的方法是已知的。参考 Bowie 等人的 Science 253,164(1991)、Proteins, Structures and Molecular Principles(Creighton, Ed., W. H. Freeman 和 Company, New York(1984))、Introduction to Protein Structure(C. Branden 和 J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N. Y. (1991))、和 Thornton 等人的 Nature 354,105(1991),其通过引用被纳入本文。因此,根据本发明,本领域技术人员能够识别序列基序和结构构象,它们可能用于定义结构和功能结构域。

[0084] SEQ ID NOs :1-174 和 1-232 所示的氨基酸序列中特别优选的变异是那些能够导致结合蛋白降低对蛋白水解或氧化敏感性、改变糖基化形式或者改变结合亲和力或者赋予或修饰其他物化或功能特性。尤其是,保守氨基酸的替代也是预期的。保守的替代是发生在与侧链相关的氨基酸的家族内。优选的氨基酸家族如下:酸性家族=天冬氨酸、谷氨酸;碱性家族=赖氨酸、精氨酸、组氨酸;非极性家族=丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸;以及无电荷极性氨基酸家族=甘氨酸,天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸。较优选的氨基酸家族是:脂肪羟基家族=丝氨酸和苏氨酸;含酰胺家族=天冬酰胺和谷氨酰胺;脂肪族家族=丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮

氨酸；以及芳香族氨基酸＝苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸。例如，可以合理的预测，亮氨酸用异亮氨酸或缬氨酸、冬氨酸用谷氨酸、苏氨酸用丝氨酸的单独的替代；或者一种氨基酸用一种结构相关的氨基酸的相似的替代不会对结合蛋白的结合或特性产生主要影响，特别是当替代不包括框架区位点的氨基酸。但是，所有其他所有可能的氨基酸替代也预期属于本发明。一种氨基酸的改变是否产生一种有功能的结合蛋白，也就是说，产生的结合蛋白能够与 HER-3 结合并降低 HER 家族成员的信号转导，可以很容易用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 或 FACS 分析产生的蛋白结合 HER-3 的特异活性或者体内或体外功能分析来确定。

[0085] 根据本发明，本发明的结合蛋白至少与 HER-3 胞外部分的至少一个表位相互作用。这些表位优选定位于 L1 结构域（第 19-184 位氨基酸），S1（第 185-327 位氨基酸）和 S2 结构域（第 500-632 位氨基酸）或 L2 结构域（第 328-499 位氨基酸），或位于 HER-3 结构域的组合，其中 L1 结构域是氨基端结构域，S1 和 S2 结构域是两个富含半胱氨酸的结构域，它们位于 L2 结构域的两侧。这些表位也可定位于这些结构域的组合区域，但并不限于 L1 和 S1 部分组成的表位。此外，本发明的结合蛋白的进一步特征是其能结合于 HER-3 并降低了 HER-3 介导的信号转导。根据本发明，HER-3 介导的信号转导的降低可能，例如会由于 HER-3 的下调所致，从而导致至少 HER-3 分子从细胞表面的部分消失；或者由于 HER-3 基本上以一种非活性形式稳定在细胞表面，也就是与非稳定形式相比表现出较低信号转导的一种形式。或者，HER-3 介导的信号转导的降低可能也是由于影响（例如降低或者抑制）了配体或 HER 家族的另一成员与 HER-3 的结合以及 GRB2 与 HER-2 或 SHC 的结合，其通过抑制受体酪氨酸磷酸化、AKT 磷酸化、PYK2 酪氨酸磷酸化或 ERK2 磷酸化，或者通过降低肿瘤的侵袭性来实现。或者，HER-3 介导的信号转导的降低可能也是由于影响（例如降低或者抑制）了 HER-3 与其他 HER 家族成员形成二聚体。其他实施例中的一个实施例可以是降低或抑制了 HER-3-EGFR 蛋白复合物的形成。

[0086] 优选的，本发明的结合蛋白是一种支架蛋白，具有抗体样结合活性或是一种抗体，也就是抗 HER-3 的抗体。

[0087] 本发明文本中所使用的术语“支架蛋白”是指含有暴露的表面区域的一条多肽链或蛋白，其对氨基端插入、替代或缺失高度耐受。根据本发明可以使用的支架蛋白的实例是金黄色葡萄球菌的 A 蛋白、大菜粉蝶的胆素结合蛋白、或者其他 lipocalins、锚蛋白重复蛋白及人纤连蛋白（见综述：Binz and Plückthun, Curr Opin Biotechnol, 16, 459-69）。支架蛋白的工程化可视为移植或整合亲和功能到稳定折叠蛋白的结构框架表面或内部。根据本发明，亲和功能是指蛋白结合亲和力。支架可以结构上独立于赋予结合特性的氨基酸序列。一般说来，显现出适合发展这种人工亲和试剂的蛋白可通过合理的、或最常见的、组合蛋白工程技术如针对 HER-3 筛选，采用纯化的蛋白或展示在细胞表面的蛋白，作为结合试剂用于人工支架库体外展示，这些技术是本领域熟知的 (Skerra, J. Mol. Recog., 2000; Binz and Plückthun, 2005)。此外，具有抗体一样结合活性的支架蛋白可以来源于含有该支架结构域的受体多肽，其可以用受体多肽的结合结构域移植并赋予包含这种支架结构域的受体多肽具有供体多肽的结合特性。所述的插入结合域可以是，例如，抗体的互补决定区 (CDR)，特别是抗 HER-3 抗体的 CDR。插入可以通过各种本领域抑制的方法实现，例如，多肽合成、编码氨基酸的核酸合成以及通过本领域技术人员熟知的各种重组方法。

[0088] 此外，本文中所使用术语“抗体”或“抗 HER-3 抗体”指一种单克隆抗体、多克隆

抗体、重组抗体、人源化抗体 (Jones 等人, Nature 321 (1986), 522-525; Riechmann 等人, Nature 332 (1988), 323-329; 和 Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2 (1992), 593-596)、嵌合抗体 (Morrison 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 81 (1984), 6851-6855)、由至少两个抗体组成的多特异抗体 (例如双特异抗体) 或其抗体片段。术语“抗体片段”包括上述提及的抗体的任意部分, 优选的是它们的抗原结合或可变区。抗体片段的范例包括 Fab 片段、Fab' 片段、F(ab')₂ 片段、Fv 片段、双抗体 (Hollinger 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90 (1993), 6444-6448)、单链抗体分子 (Plückthun in: The Pharmacology of Monoclonal Antibodies 113, Rosenberg and Moore, EDS, Springer Verlag, N. Y. (1994), 269-315) 和其他片段, 只要表现出所需的结合 HER-3 能力。

[0089] 此外, 本文中所使用术语“抗体”或“抗 HER-3 抗体”可以包含抗体样分子包括工程化抗体亚结构域或天然发生的抗体变异体。这些抗体样分子可以是单结构域抗体如单一的 VH 或 VL 结构域, 其或者是天然来源如 camelids (Muyldermans 等人, Reviews in Molecular Biotechnology 74, 277-302), 或者通过人类、camelids 或其他物种体外展示库获得 (Holt 等人, Trends Biotechnol., 21, 484-90)。

[0090] 根据本发明, “Fv 片段”是包含完整的抗原识别和抗原结合位点的最小抗体片段。这一区域由一条重链或轻链通过紧密的非共价结合形成的二聚体组成。正是在这种构造中每个可变区的三个互补决定区相互作用确定了 V_H-V_L 二聚体的表面抗原结合位点。总的说来, 这六个互补决定区赋予了抗体的抗原结合特性。但是, 即使单独一个可变结构域 (或者包含仅三个抗原特异的互补决定区的半个 Fv 片段) 也具有识别和结合抗原的能力, 尽管通常亲和力要比完整结合位点低。“Fab 片段”也包括轻链的恒定区和重链的第一恒定区 (CH1)。“Fab 片段”不同于与“Fab' 片段”, 其在重链 CH1 结构域的羧基端添加了一些残基, 包括来源于抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。“F(ab')₂”最初产生于一对“Fab' 片段”, 其中间含有铰链半胱氨酸。制备这些抗体片段的方法如木瓜蛋白酶或胃蛋白酶消化, 都是本领域技术人员所熟知的。

[0091] 在本发明的一个优选实施方案中, 本发明的抗 HER-3 抗体是 IgA-、IgD-、IgE-、IgG- 或 IgM- 类型, 优选的是 IgG- 或 IgM- 类型, 包括 (但不限于) IgG1-、IgG2-、IgG3-、IgG4-、IgM1- 和 IgM2 类型。在最优选实施例中, 抗体是 IgG1-、IgG2-、或 IgG4- 类型。

[0092] 在本发明的另一个优选实施方案中, 本发明抗 HER-3 的抗体是针对 HER-3 胞外结构域 (ECD) 产生的抗 HER-3 抗体。

[0093] 在某些方面, 例如与作为治疗候选物的抗 HER-3 抗体的产生有关, 理想的是本发明的抗 HER-3 抗体能够固定补体并参与补体依赖的细胞毒作用 (CDC)。许多抗体同种型能够相同, 包括 (但不限于) 下列: 鼠 IgM、鼠 IgG2a、鼠 IgG2b、鼠 IgG3、人 IgM、人 IgG1、人 IgG3 和人 IgA。应当了解, 产生的抗体最初不需要具有这种同种型, 相反, 产生的抗体可以具有任意同种型, 这种抗体可以是转变的同种型, 其通过在合适的表达载体中, 用本领域熟悉的传统生物学技术, 将分子克隆的 V 区域基因或 cDNA 附加到分子克隆的恒定区基因或 cDNA 分子中, 然后通过本领域熟知的技术在宿主细胞中表达该抗体。这种同种型转变的抗体也可具有 Fc 区域, 其已经通过分子工程来实现具有比自然发生的变异体更好的补体依赖的细胞毒作用 (Idusogie 等, J Immunol., 166, 2571-2575), 并可通过本领域熟知的技术在宿主细胞中重组表达。这些技术包括直接重组技术的使用 (见美国专利 No. 4, 81 (5, 397)、细胞

融合技术（见美国专利 Nos. 5, 916, 771 和 6, 207, 418）等等。在细胞融合技术中，制备了具有任何想要的同种型重链的骨髓瘤或其他细胞株如 CHO，制备了具有的轻链的其他骨髓瘤细胞或其他细胞株例如 CHO。这些细胞然后可以被融合，表达完整抗体细胞株就可以被分离到。作为一个例子，一种人抗-HER-3IgG4 抗体，具有想要的结合于 HER-3 抗原的能力，可以通过简单的同种型转变来产生人 IgM、人 IgG1 或 IgG3 同种型，同时仍具有相同的可变区（其定义了抗体的特异性和一些亲和性）。这样的分子然后可能能够固定补体和参与补体依赖的细胞毒。

[0094] 此外，也比较理想的是，本发明的抗 HER-3 抗体能够结合于效应细胞（如单核细胞和自然杀伤细胞（NK））的 Fc 受体，并参与抗体依赖的细胞毒作用（ADCC）。有许多抗体的同种型能够有同样的功能，包括（但不限于）下列：鼠源 IgG2a、鼠源 IgG2b、鼠源 IgG3、人 IgG1 和人 IgG3。应当了解的是，产生的抗体最初不需要具有这种同种型，相反，产生的抗体可以具有任意同种型，这种抗体可以是转变的同种型，其通过在合适的表达载体中，用本领域熟悉的传统生物学技术，将分子克隆的 V 区域基因或 cDNA 附加到分子克隆的恒定区基因或 cDNA 分子中，然后通过本领域熟知的技术在宿主细胞中表达该抗体来实现。这种同种型转变的抗体也可具有 Fc 区域，其已经通过分子工程使具有比自然发生的变异体更好的抗体依赖的细胞毒作用（Shields 等人，J Biol Chem., 276, 6591-6604），并可通过本领域熟知的技术在宿主细胞中重组表达。这些技术包括直接重组技术的使用（见美国专利 No. 4, 816, 397）、细胞融合技术（见美国专利 Nos. 5, 916, 771 和 6, 207, 418）等等。在细胞融合技术中，制备了具有任何想要的同种型重链的骨髓瘤或其他细胞株如 CHO，制备了具有的轻链的其他骨髓瘤细胞或其他细胞株例如 CHO。这些细胞然后可以被融合，表达完整抗体细胞株就可以被分离到。作为一个例子，一种人抗-HER-3IgG4 抗体，具有想要的结合于 HER-3 抗原的能力，其可以通过简单的同种型转变来产生人 IgG1 或 IgG3 同种型，同时仍具有相同的可变区（其定义了抗体的特异性和一些亲和性）。这样的分子然后可能能够与效应细胞的 Fc γ R 结合并能够参与抗体依赖的细胞毒作用。

[0095] 此外，根据本发明，应当了解的是，本发明的抗 HER-3 抗体是一种全人或人源化抗体。人类抗体避免了异种抗体（例如，具有鼠源或大鼠来源的可变区和 / 或恒定区的抗体）引起的某些问题。异种来源的蛋白如鼠源或大鼠来源的蛋白可导致患者针对抗体产生免疫应答，接着通过抗体中和以及 / 或严重的、甚至威胁生命的变态反应，导致抗体的快速清除、失去治疗效果。

[0096] 优选的，本发明的抗 HER-3 抗体选自以下抗体组成的群组：

[0097] U1-1 抗体、U1-2 抗体、U1-3 抗体、U1-4 抗体、U1-5 抗体、U1-6 抗体、U1-7 抗体、U1-8 抗体、U1-9 抗体、U1-10 抗体、U1-11 抗体、U1-12 抗体、U1-13 抗体、U1-14 抗体、U1-15 抗体、U1-16 抗体、U1-17 抗体、U1-18 抗体、U1-19 抗体、U1-20 抗体、U1-21 抗体、U1-22 抗体、U1-23 抗体、U1-24 抗体、U1-25 抗体、U1-26 抗体、U1-27 抗体、U1-28 抗体、U1-29 抗体、U1-30 抗体、U1-31 抗体、U1-32 抗体、U1-33 抗体、U1-34 抗体、U1-35 抗体、U1-36 抗体、U1-37 抗体、U1-38 抗体、U1-39 抗体、U1-40 抗体、U1-41 抗体、U1-42 抗体、U1-43 抗体、U1-44 抗体、U1-45 抗体、U1-46 抗体、U1-47 抗体、U1-48 抗体、U1-49 抗体、U1-50 抗体、U1-51 抗体、U1-52 抗体、U1-53 抗体、U1-55.1 抗体、U1-55 抗体、U1-57.1 抗体、U1-57 抗体、U1-58 抗体、U1-59 抗体、U1-61.1 抗体、U1-61 抗体、U1-62 抗体。

[0098] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的结合蛋白偶联上了一个标记基团。这种结合蛋白特别适合于诊断应用。本文中所使用的术语“标记基团”是指一种可检测的标记,例如放射性标记的氨基酸或生物素化部分,其可以通过标记的抗生物素蛋白来检测(例如:结合上荧光标记的链霉亲和素或可使用光学或比色方法来检测的酶活性)。用来标记多肽或糖蛋白如抗体的本领域技术人员熟知的各种方法,可以用于完成本发明。适合的标记基团的实例包括(但不限于)下列:放射性同位素或放射性核素(如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I)、荧光基团(例如:FITC、罗丹明、镧系无机发光材料)、酶基团(例如:辣根过氧化物酶、 β -半乳糖苷酶、荧光酶、碱性磷酸酶)、化学发光基团、生物素基团、或者可由第二报告体识别的预定多肽表位(例如:亮氨酸拉链型配对序列、第二抗体的结合位置、金属结合结构域、表位标签)。在某些实施方案中,可能想到的是,标记基团是利用不同长度的间隔臂连接的,以降低潜在的空间位阻。

[0099] 可选的,在本发明的另一个优选方案中,本发明的结合蛋白可以偶联到一个效应基团上。这种结合蛋白特别适合于治疗应用。本文中所使用的术语“效应基团”系指细胞毒基团如放射性同位素或放射性核素、毒素、治疗基团或本领域熟知的其他效应基团。合适的效应基团的实例是放射性同位素或放射性核素(如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I)、加里刹霉素、海兔毒素类似物如 auristatins、以及化疗试剂如 geldanamycin 和美登素衍生物,包括 DM1。在某些实施方案中,可能想到的是,效应基团是利用不同长度的间隔臂连接的,以降低潜在的空间位阻。

[0100] 本发明的一个次要方面涉及制备本发明分离的结合蛋白的过程,包括从分泌本结合蛋白的宿主细胞中制备本结合蛋白的步骤。根据本发明,可使用的宿主细胞是杂交瘤细胞;真核细胞如哺乳动物细胞,例如仓鼠、兔、大鼠、猪、小鼠或其他动物细胞;植物细胞;真菌细胞,例如酿酒酵母、毕赤酵母;原核细胞如大肠杆菌;或者本领域熟知的其他细胞,用来生产结合蛋白。从宿主细胞中用于制备和分离结合蛋白(如支架蛋白或者抗体)的各种方法是本领域熟知的,可用来实施本发明。此外,用于制备结合蛋白片段(如支架蛋白片段或抗体片段)的方法,例如:木瓜蛋白酶或胃蛋白酶消化、现代克隆技术、单链抗体分子的制备技术(参见 Plückthun: The Pharmacology of Monoclonal Antibodies 113, Rosenberg and Moore, EDS, Springer Verlag, N. Y. (1994), 269-315) 和双抗体(Hollinger 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90(1993), 6444-6448), 这些方法是本领域技术人员熟知的,可用来实施本发明。

[0101] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的结合蛋白制备于分泌该结合蛋白的杂交瘤细胞。见 Köhler 等人的 Nature 256(1975), 495。

[0102] 在本发明的一个较优选的实施方案中,本发明的结合蛋白通过重组制备,其中在宿主细胞中优化或/和放大表达结合蛋白、并从所述的细胞中分离该结合蛋白。为了这个目的,在合适的条件下宿主细胞用编码结合蛋白的 DNA 或含有编码结合蛋白 DNA 的载体转化或转染,以产生本发明的结合蛋白。参见:如美国专利 No. 4, 816, 567。优选的宿主细胞可以是 CHO 细胞、NS/O 杂交瘤细胞、人胚肾 293 细胞、大肠杆菌和酿酒酵母。

[0103] 关于那些是抗体的结合蛋白,这些抗体可以从遗传工程化的动物产生全人抗体或者从噬菌体、酵母、核糖体或大肠杆菌抗体展示库中制备。参见例如:Clackson 等人, Nature 352(1991), 624-628, Marks 等人, J. Mol. Biol. 222(1991), 581-597, Feldhaus and

Siegel J Immunol Methods. 290,69-80, Groves and Osbourn, Expert Opin Biol Ther., 5,125-135 and Jostock and Dubel, Comb Chem High Throughput Screen. 8,127-133.

[0104] 人类抗体避免和具有鼠源或大鼠可变和 / 或恒定区的抗体相关的问题。存在这些鼠源或大鼠来源的蛋白会导致这些抗体被患者快速清除或导致患者针对这种抗体产生免疫反应。为了避免使用鼠源或大鼠来源的抗体,全人抗体可经由导入有功能的人类抗体座位到啮齿类动物、其他哺乳动物或动物产生,以使该啮齿类动物、其他哺乳动物或动物产生全人抗体。

[0105] 产生完整人类抗体的方法是通过使用**XENOMOUSE**[®]株小鼠,其已被工程化含有人类重链座位和 κ -轻链座位的 245kb 和 190kb 大小的种系构型片段。其他 XenoMouse 株小鼠含有人类重链座位和 κ -轻链座位的 980kb 和 800kb 大小的种系构型片段。还有其他 XenoMouse 株小鼠含有人类重链座位和 κ -轻链座位的 980kb 和 800kb 大小的种系构型片段加上 740kb 大小种系构型的完整的人类 λ -轻链座位。见 Mendez 等人的 Nature Genetics 15:146-156(1997) 和 Green 和 Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495(1998)。

XENOMOUSE[®]株小鼠可从 Abgenix, Inc. (Fremont, CA) 获得。

[0106] **XENOMOUSE**[®]小鼠的生产深入讨论和说明于下列美国专利申请序列号: 07/466,008, 申请于 1990 年 1 月 12 日、07/610,515, 申请于 1990 年 11 月 8 日、07/919,297, 申请于 1992 年 7 月 24 日、07/922,649, 申请于 1992 年 7 月 30 日、08/031,801, 申请于 1993 年 3 月 15 日、08/112,848, 申请于 1993 年 8 月 27 日、08/234,145, 申请于 1994 年 4 月 28 日、08/376,279, 申请于 1995 年 1 月 20 日、08/430,938, 申请于 1995 年 4 月 27 日、08/464,584, 申请于 1995 年 6 月 5 日、08/464,582, 申请于 1995 年 6 月 5 日、08/463,191, 申请于 1995 年 6 月 5 日、08/462,837, 申请于 1995 年 6 月 5 日、08/486,853, 申请于 1995 年 6 月 5 日、08/486,857, 申请于 1995 年 6 月 5 日、08/486,859, 申请于 1995 年 6 月 5 日、08/462,513, 申请于 1995 年 6 月 5 日、08/724,752, 申请于 1996 年 10 月 2 日、和 08/759,620, 申请于 1996 年 12 月 3 日;美国专利公开号:2003/0217373, 申请于 2002 年 11 月 20 日;和美国专利 Nos. 6,833,268、6,162,963、6,150,584、6,114,598、6,075,181 和 5,939,598 和日本专利 Nos. 3068180B2, 3068506B2, and 3068507B2。同样参见欧洲专利:EP 0463151B1, 授权公告于 1996 年 6 月 12 日;国际专利申请 No., WO 94/02602, 出版于 1994 年 2 月 3 日;国际专利申请 No. WO 96/34096, 出版于 1996 年 10 月 31 日;WO 98/24893, 出版于 1998 年 6 月 11 日、W000/76310, 出版于 2000 年 12 月 21 日。各个上述引用的专利、专利申请和文献的公开内容在此通过引用整体纳入本文中。

[0107] 在一种可选的方法中,包括 GenPharm 国际的其他公司,已经采用一种“迷你座位”方法。在迷你座位方法中,通过包含来自 Ig 座位的单个基因来模仿外源性 Ig 座位。因此,一个或更多的 V_H 基因、一个或多个 D_H 基因、一个或多个 J_H 基因、 μ -恒定结构域、及第二恒定结构域(优选为 γ -恒定结构域)形成构件体,以嵌入动物体中。这种方法在下列专利中有描述:

[0108] 授予 Surani 等人的美国专利 5,545,807 和授予 Lonberg 和 Kay 的美国专利 Nos. 5,545,806、5,625,825、5,625,126、5,633,425、5,661,016、5,770,429、5,789,650、5,814,318、5,877,397、5,874,299 和 6,255,458,;授予 Krimpenfort 和 Berns 的美国专利 No. 5,591,669 和 6,023,010;授予 Berns 等人的美国专利 Nos. 5,612,205、5,721,367

和 5,789,215 和授予 Choi 和 Dunn 美国专利 No. 5,643,763 ;和 GenPharm 国际的美国专利申请序列号 07/574,748,1990 年 8 月 29 日申请、07/575,962,1990 年 8 月 31 日申请、07/810,279,1991 年 12 月 17 日申请、07/853,408,1992 年 3 月 18 日申请、07/904,068,1992 年 6 月 23 日申请、07/990,860,1992 年 12 月 16 日申请、08/053,131,1993 年 4 月 26 日申请、08/096,762,1993 年 7 月 22 日申请、08/155,301,1993 年 11 月 18 日申请、08/161,739,1993 年 12 月 3 日申请、08/165,699,1993 年 12 月 10 日申请、08/209,741,1994 年 3 月 9 日申请,各个上述引用的公开内容在此通过引用纳入到本文中。也见欧洲专利 No. 0546073B1, 国际专利申请 Nos. WO 92/03918、WO 92/22645、WO 92/22647、WO92/22670、WO 93/12227、WO 94/00569、WO 94/25585、WO 96/14436、WO 97/13852 和 WO 98/24884 以及美国专利 No. 5,981,175 ;上述引用的公开内容在此通过引用整体纳入到本文中。

[0109] Kirin 也描述过小鼠中人类抗体的产生,在其中通过微细胞融合,大片段的染色体或整个染色体被导入。参见欧洲专利申请 Nos. 773,288 和 843,961,其公开内容在此通过引用结合到本文中。可选的 KMTM-小鼠也已产生,它是 Kirin 的 Tc 小鼠与 Medarex 的迷你座位 (Humab) 小鼠杂交育种的结果。这些小鼠具有 Kirin 小鼠的转染色体 HC 和转基因 Medarex 小鼠的 κ -轻链 (Ishida 等人, Cloning Stem Cells, (2002) 4 :91-102)。

[0110] 人类抗体也可以通过体外方法衍生。合适的实例包括 (但不限于):噬菌体展示 (由 Cambridge Antibody Technology、Morphosys、Dyax、Biosite/Medarex、Xoma、Symphogen、Alexion (以前叫 Proliferon)、Affimed 商业化)、核糖体展示 (由 Cambridge Antibody Technology 商业化)、酵母展示等等。

[0111] 文本中所述的抗体,通过利用 **XENOMOUSE**[®] 技术制备,描述如下。这种小鼠能够产生人类免疫球蛋白分子和抗体,但是缺乏产生鼠源免疫球蛋白分子和抗体的能力。实现同样的目的利用的技术在文本的背景技术部分公开的专利、专利申请和文献中公开。不过,特别指出。一个产生转基因小鼠及从其中产生抗体的优选实施方案公开于美国专利申请序列 No. 08/759,620,申请于 1996 年 12 月 3 日,和公开于 1998 年 6 月 11 日的国际专利申请 No. WO 98/24893 和公开于 2000 年 12 月 21 日的国际申请专利 No. WO 00/76310,其引用的公开内容在此通过引用纳入本文中。也可参见 Mendez 等人的 Nature Genetics 15 : 146-156 (1997),其公开的内容在此通过引用纳入到文本中。

[0112] 通过使用此技术,产生了一系列抗原的完整的人类单克隆抗体。实质上,**XENOMOUSE**[®] 系小鼠用感兴趣的一种抗原 (如 HER-3) 免疫,从表达抗体的小鼠中重新获得淋巴细胞 (如 B 细胞),然后获得的细胞系与骨髓类细胞系融合,制备成永生化杂交瘤细胞系,其能够产生针对感兴趣抗原的特异抗体。本文提供的是用产生抗 HER-3 特异性抗体的多种骨髓瘤细胞系的生产方法。此外,本文还提供表征这类细胞株产生的抗体的方法,包括这些抗体重链和轻链的核苷酸及氨基酸序列的分析。

[0113] 一般说来,通过融合的杂交瘤细胞产生的抗体是人类 IgG1 重链和完整的人类 κ -轻链。这里描述的抗体具有人类 IgG4 重链和 IgG1 重链。抗体也可以是其他的人类同种型,包括 IgG2 和 IgG3。在用固相和基于细胞的技术测定时,这些抗体具有高亲和力,典型的具有从大约 10^{-6} 到大于 10^{-13} M 或以下的 KD 值。

[0114] 本发明的另一个方面涉及编码本发明的结合蛋白的一种分离的核酸分子。在本发明的文本中使用的术语“分离的核酸分子”系指基因组、cDNA 或合成的多核苷酸或其某些组

合,根据其来源,“分离的核酸分子”(1)不与其中天然发现“分离的多核苷酸”的多核苷酸的全部或部分结合,(2)与原本非天然联结的多核苷酸进行可操作性连接,或(3)不会在自然界中以较大序列的一部分出现。此外,本文中使用的术语“核酸分子”系指长度上至少是10个碱基的核苷酸聚合体形式,可以是核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸或任一核酸类型的修饰形式,例如含有修饰的或替代的糖基团以及诸如此类的核酸。该术语也包括单链或双链形式的DNA。

[0115] 在本发明的一个实施方案中,本发明的核酸分子操作性连接到一段控制序列上。本文中所使用的术语“控制序列”指其连接的编码序列为了进行表达及处理而必须的多核苷酸序列。此类控制序列的性质差异依宿主生物体而定。在原核生物中,此类控制序列通常包括启动子、核糖体结合位置、及转录终止序列;在真核生物中,此类控制序列通常包括启动子与转录终止序列。根据本发明,术语“控制序列”应至少包括所有为了表达与加工处理必要的成分,也可包括其他有益的成分,例如:前导序列与融合对象序列(fusion partner sequence)。此外,文本中使用的术语“可操作性连接”系指所述元件的位置与允许它们以预期方式发挥功能有关系。此外,根据本发明,表达控制序列可操作性连接到一段编码序列是以表达此编码序列的方式连接的,在与表达控制序列相容的条件实现。

[0116] 本发明的另一个方面是含有编码本发明结合蛋白核酸分子的载体。此核酸分子能够可操作性连接到一段控制序列。此外,载体可能还含有一个复制起点或一个选择标记基因。根据本发明可以使用的载体的实例是:质粒、柯斯质粒(cosmid)、噬菌体、病毒等等。

[0117] 本发明的另一个方面涉及用本发明的质粒或核酸分子转化的宿主细胞。转化可以用任何熟知的将多核苷酸导入宿主细胞中的方法实现,包括例如:将多核苷酸包装在病毒中(或在病毒载体)并用病毒(或载体)转导宿主细胞,或者用本领域熟悉的转染程序,如美国专利 Nos. 4,399,216、4,912,040、4,740,461、和 4,959,455 所示例。这些专利在此处通过引用结合到本文中。特别指出,将异源多核苷酸导入哺乳动物细胞的方法是本领域熟悉的,包括葡聚糖介导的转染、磷酸钙沉淀、凝聚胺介导的转染、原生质体融合、电穿孔、在脂质体中包装该多核苷酸和直接将DNA注射入细胞核。根据本发明可使用的宿主细胞的实例是杂交瘤真核细胞如哺乳动物细胞,例如:仓鼠、兔、大鼠、猪、小鼠或其他哺乳动物细胞;植物细胞和真菌细胞,例如玉米、烟草、酿酒酵母、毕赤酵母;原核细胞如大肠杆菌;以及本领域用来抗体生产的其他细胞。尤其是,可用作表达宿主的哺乳动物细胞株是本领域熟知的,包括许多永生性的细胞株,可从美国典型培养物保藏中心(ATCC)获得,包括(但不限于)中华仓鼠卵巢(CHO)细胞、HeLa细胞、幼仓鼠肾(BHK)细胞、猴肾细胞(COS)、人肝癌细胞(如Hep G2)和许多其他细胞株。

[0118] 本发明的另一方面是一种作为有效成分的药物组合物,其包括本发明的至少一种结合蛋白与药学上可接受的载体、稀释剂和/或佐剂。文本中使用的术语“药物组合物”系指当正确对患者给药时能诱导期望的治疗效果的化合物或组分(The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco(1985),此处通过引用结合到本文中)。根据本发明,本发明药物组合物的效力是基于至少一种结合蛋白与HER-3的结合。优选的,这种结合导致HER-3介导的信号转导的降低。

[0119] 此外,本文所使用的术语“载体”,包括载体、药用辅料或者在使用的剂量和浓度下将细胞或哺乳动物暴露于其中无害的稳定剂。通常生理可接受的载体是一种水溶性pH缓

冲溶液或脂质体（由各种脂类、磷脂和 / 或表面活性剂组成的小泡，对药物释放到哺乳动物中有用）。生理可接受载体的实例包括缓冲液如磷酸、柠檬酸和替他有有机酸；抗氧化剂包括抗坏血酸；低分子（少于十个残基）多肽；蛋白质如血清白蛋白、明胶、或免疫球蛋白；亲水聚合物如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸如甘氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、精氨酸或赖氨酸；单糖，多糖和其他碳水化合物包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂如 EDTA；糖醇如甘露醇和山梨醇；形盐平衡离子如钠；和 / 或非离子表面活性剂如吐温（TWEEN™）、聚乙二醇（PEG）和 PLURONICS™。

[0120] 在本发明的一个实施方案中，包含在药物组合物中的本发明的至少一种结合蛋白偶联到一个效应基团，例如加里刹霉素、Auristatin-PE、放射性同位素或有毒的化疗试剂如 geldanamycin 和美登素。特别的，这些结合蛋白的偶联物在表达 HER-3 的目标细胞（例如癌细胞），有利于其消除的。

[0121] 此外，本发明的结合蛋白连接上放射性同位素，例如，对肿瘤的治疗提供了优势。与化疗或其它癌症治疗的方式不同，放射免疫治疗或给药放射性同位素结合蛋白的组合直接针对癌细胞，对周围正常健康的组织伤害最小。利用这种“魔力子弹”，患者可以用与当今可获得的其他治疗形式相比非常少量的放射性同位素来治疗。优选的放射性同位素包括钇 90 (⁹⁰Y)、铟 ¹¹¹ (¹¹¹In)、¹³¹I、^{99m}Tc、放射性银 -111、放射性银 -199、和 Bismuth²¹³。同位素与本发明结合蛋白的连接可以，例如用传统的双功能螯合剂操作。因为银是单价的，对于放射性银 -111 和放射性银 -199 的连接，基于硫的接头可以被使用（Hazra 等人，Cell Biophys. 24-25, 1-7 (1994)）。银同位素的连接可能包括用抗坏血酸减少免疫球蛋白。此外，tiuxetan 是一种 MX-DTPA 接头螯合剂，连接到 ibritumomab 形成了 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) (Witzig, T. E, Cancer Chemother. Pharmacol. 48 Suppl 1, 91-5 (2001))。Ibritumomab tiuxetan 能够与同位素如铟 ¹¹¹ (¹¹¹In) 或 ⁹⁰Y 反应，分别形成 ¹¹¹In-ibritumomab tiuxetan 和 ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan。

[0122] 此外，本发明的结合蛋白，特别是当用于治疗癌症时，可以结合上有毒的化疗药物如加里刹霉素（Hamann 等人，Bioconjug. Chem. 13 (1), 40-6 (2002)、geldanamycin (Mandler 等人，J. Natl. Cancer Inst. 92 (19), 1549-51 (2000)) 和美登素，例如美登素类药物 DM1 (Liu 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93 :8618-8623 (1996))。在酸性或还原的条件下或暴露于特异蛋白酶中时，释放药物的不同接头可通过此技术被使用。根据本发明，本发明的结合蛋白可以按照本领域描述的方法被结合。

[0123] 例如，Auristatin-PE，一种抗微管试剂，是海洋无壳类软体动物肽类组分 dolastatin 10 的一种结构修饰物。Auristatin-PE 具有抗肿瘤活性和抗肿瘤血管活性（Otani 等人，Jpn. J. Cancer Res. 91 (8), 837-44 (2000)）。例如，Auristatin-PE 在胰腺癌细胞株中抑制细胞生长并诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡（Li 等人，Int. J. Mol. Med. 3 (6), 647-53 (1999)）。相应的，为了特异地将 auristatin-PE 抗肿瘤活性和抗肿瘤血管活性导向特异的肿瘤，auristatin-PE 可能被结合到本发明的结合蛋白上。

[0124] 在本发明的一个实施方案中，药物组合物包括至少一种另外的活性成分。根据本发明可被使用的另外的活性成分的实例是抗体或者是其他受体蛋白激酶（例如 EGFR、HER-2、HER-4、IGFR-1）的低分子量的抑制剂、或 c-met、受体配体如血管内皮生长因子（VEGF）、细胞毒试剂如阿霉素、顺式二胺二氯铂或卡铂、细胞因子、细胞因子或抗肿瘤药物。

许多抗肿瘤剂是本领域当前熟知的。在一个实施方案中,抗肿瘤剂选自有疗效的蛋白质群组,包括(但不限于)抗体或免疫调节蛋白。在另一个实施方案中,抗肿瘤剂选自小分子抑制剂或化疗药物组成的群组,包括有丝分裂抑制剂、激酶抑制剂、烷化剂、抗代谢剂、嵌合抗生素(intercalating antibiotics)、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、组蛋白去乙酰化抑制剂、抗存活试剂、生物应答修饰剂、抗荷尔蒙、例如抗雄激素、抗血管生成剂。当抗肿瘤试剂是放射物时,治疗可通过内源(近距离放射疗法:BT)或外源(外放射治疗:EBRT)实现。

[0125] 发明的药物组分特别适用于诊断、预防或治疗增殖性疾病。此增殖性疾病可以是,例如:与HER家族信号传导增强相关的。特别是,这类疾病可以与HER-3磷酸化程度提高、HER-3与HER家族其他成员之间复合物形成程度提高或与PI 3-激酶增强和/或c-jun-末端激酶活性和/或AKT活性增强和/或ERK2活性和/或PYK2活性的提高有关。优选的是,增殖性疾病选自下列组成的群组:乳腺癌、胃肠癌、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌、胃癌、子宫内膜癌、涎腺癌、肺癌、肾癌、结肠癌、结肠直肠癌、甲状腺癌、膀胱癌、神经胶质瘤、黑色素瘤、睾丸癌、软组织肉瘤、头颈部癌、其他表达或过表达HER-3的癌症以及肿瘤转移形成。

[0126] 根据本发明,本文所使用的术语“预防或治疗”系指药物治疗和防治或预防措施,其中有需要的患者预防或减缓(减弱)目标性的病理状态或机能失调。有需要的预防或治疗的患者包括那些已经出现机能失调的和那些有机能失调倾向的或那些机能失调可被预防的患者。需要预防或治疗的患者是哺乳动物患者,也就是归类为哺乳动物的任何动物,包括人类、家畜和农场动物、动物园的动物、比赛用的动物和宠物,如狗、猫、绵羊、马、绵羊、猪、山羊、兔等等。优选的,有需要的动物是人类患者。

[0127] 根据本发明,本发明的药物组合物可以通过将活性剂与生理可接受载体、稀释剂和/或佐剂、以及任选的常包括在配方中的其他成分(用于提供改进的转移、释放、耐受等等)混合来配制。本发明的药物组合物可以配置成例如:冷冻配方形式、水溶液、分散剂或固体制剂,如药片、糖衣丸或胶囊。许多合适的配方可在所有药学家熟知的处方集中找到:Remington's Pharmaceutical Sciences(第18版,Mack Publishing Company,Easton,PA(1990)),特别是其中Block, Lawrence编写的第87章。这些配方包括,例如:粉末、糊剂、膏剂、凝胶剂、蜡、油、脂类、含颗粒的(阳离子或阴离子型)脂类(如Lipofectin™)、DNA偶联物、无水吸附糊剂、水包油和油包水乳剂、乳剂碳化蜡(各种分子量的聚乙二醇)、半固体胶以及含有碳化蜡的半固体混合物。根据本发明,任意前面的混合物在处理和治理中是合适的,只要配方中的活性成分不会因配方失活,并且配方的给药方式也是生理相容和耐受的。也可参见Baldrick P., "Pharmaceutical excipient development:the need for preclinical guidance.", Regul.Toxicol.Pharmacol. 32(2),210-218(2000); Wang W., "Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals.", Int. J. Pharm. 203(1-2),1-60(2000);Charman W.N., "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts.", J. Pharm. Sci. 89(8),967-978(2000); Powell等人, "Compendium of excipients forparenteral formulations", PDA J. Pharm. Sci. Technol. 52,238-311(1998);文本中所引用的与配方、辅料和载体相关的附加信息是药物化学家熟知的。

[0128] 本发明的另一个方面涉及到本发明的至少一种分离的结合蛋白和任选的至少一

种其他的活性组分,例如,至少一种上面描述的抗肿瘤药物与药学上可接受的载体、稀释剂和/或佐剂混合,用于生产用于诊断、预防和治疗过增殖性疾病的药物组合物种的用途。任选的,该药物组合物是上面描述的药物组合物,该过增殖性疾病是上面提及的一种过增殖性疾病。

[0129] 本发明的另一方面是关于诊断疾病的方法或与 HER-3 表达相关的条件,包括将样品与含有本发明结合蛋白的样品接触和检测样品中 HER-3 的存在。此样品可以是表达 HER-3 的细胞,如肿瘤细胞,血样,或者其他合适的样品。在本发明的一个优选实施方案中,与 HER-3 表达相关的疾病或条件是上面定义的过增殖性疾病。

[0130] 根据本发明,这种方法可以,例如:用于细胞中 HER-3 抗原的检测、用于测定患有上述过增殖性疾病的患者的 HER-3 抗原的浓度或患者身上过增殖性疾病的分期。为了在研究目标中分期过增殖性疾病的发展,或为了定义研究受试者对治疗阶段的反应,血液的样品可以,例如取自该受试者,样品中存在的 HER-3 抗原的浓度也被测定。所得到的浓度用于鉴别在浓度的哪个范围数值下降。所鉴别的范围与发展的阶段或与在诊断对象的各种人群中鉴定的治疗阶段相关,因此在研究对象中提供一个阶段。疾病(如癌症)的活体检查,取自于患者的组织也可用来评估 HER-3 抗原提呈的数量。疾病组织中 HER-3 抗原提呈的数量可以用本发明的 HER-3 抗体进行通过免疫组化、ELISA 或抗体分析来评价。诊断感兴趣的其他参数是二聚体状态和 HER-3 蛋白二聚体的配体以及它和其配体的活化状态。测定这些参数的蛋白质分析方法是本领域熟知的,其中 western blot 和免疫共沉淀技术、FACS 分析、化学交联、生物发光共振能量转移(BRET)、荧光共振能量转移(FRET)等等(例如:Price 等人,Methods in Molecular Biology,218:255-268(2002) 或 the eTag technology(WO 0503707, WO04091384, WO04011900)。

[0131] 此外,本发明的另一方面涉及到在患者身上预防或治疗与 HER-3 表达相关疾病或状况的方法,包括对有需要的患者给药有效量的至少一种本发明的结合蛋白。优选的,与 HER-3 表达相关的疾病或状况是上面定义的过增殖性疾病。本发明的需要预防或治疗的患者是哺乳动物患者,也就是归类为哺乳动物的任何动物,包括人类、家畜和农场动物、动物园的动物、比赛用的动物和宠物,如狗、猫、绵羊、马、羊、猪、山羊、兔等等。优选的,有需要的动物是人类患者。

[0132] 在本发明的一个优选实施方案中,在有需要的患者身上预防或治疗过增殖性疾病的方法包括:对患者给药有效量的本发明的至少一种结合蛋白以及加上至少一种其他的有效成分,例如至少一种上面提及的抗肿瘤剂。优选的是,本方法用于抑制不正常的细胞生长、迁移或侵袭。

[0133] 除了潜在的结合蛋白疗法的给药的经典模式,例如通过上面提到的模式,根据本发明,新发展的给药形式也是有用的。例如,用 ^{131}I 标记的单克隆抗体局部给药用于外科切除后的原发性脑瘤治疗已被报道。此外,直接的立体定向脑内注射单克隆抗体及其片段也在临床或临床前研究。用偶联有人类单克隆抗体的药物进行颈动脉高渗灌注是针对原发性脑恶性肿瘤的一种实验策略。

[0134] 取决于被治疗患者的类型和状况的严重程度,大约 $1\mu\text{g/kg}$ 到 15mg/kg 本发明的至少一种结合蛋白可以给药于有需要的患者,例如:通过一次或多次独立的给药或持续输注。典型的每日剂量在约 $1\mu\text{g/kg}$ 至 100mg/kg 范围内或更高,取决于上面提到的因素。对

超过几天或更长时间的重复给药,取决于被治疗患者的状态,治疗一直持续到疾病症状发生了理想的减轻。

[0135] 至少一种的抗肿瘤剂的给药剂量取决于一系列因素。例如,药物的性质、肿瘤类型或是给药的途径。必须强调的是本发明不限于任何剂量。

[0136] 最后,本发明的另一方面涉及用于诊断、预防和治疗与 HER-3 介导的信号转导相关的过增殖性疾病的试剂盒,其包括至少一种本发明的结合蛋白和 / 或核酸分子和 / 或载体。此外,本发明的试剂盒可以进一步包含至少一种其它的活性剂,例如:至少一种上述提及的其他抗肿瘤剂。

[0137] 本发明将通过以下的实例和所附图作进一步说明。

[0138] 下列实施例,包括开展的实验和获得的结果,仅是用作说明目的,不能理解为限于本发明。

[0139] 域 (ECD) 的 cDNA,其中用基于 HER-3 序列 (Genebank 提交号码 NM_001982) 的引物,通过聚合酶链式反应 (PCR) 从 pcDNA3-HER-3 (含有全长的人类 HER-3 的表达载体, C. Wallasch 等, EMBO J. 14, 4267-4275) 获得。

[0140] 用于扩增 HER-3 的引物如下:

[0141] 正向引物:5' -CGGGATCCATGTCCTAGCCTAGGGGC-3' (SEQ ID NO:233)

[0142] 反向引物:5' -GCTCTAGATTAATGATGATGATGATGTTGTCCTAAACAGTCTTG-3' (SEQ ID NO:234)

[0143] PCR 产物用 BamH1 和 XbaI 消化,然后连入用 BamH1 和 XbaI 消化的 pcDNA3 (Invitrogen)。通过磷酸钙方法将质粒转染入 HEK293 细胞。通过 Ni-NTA 亲和层析从收获条件的培养基中纯化 HER-3-HIS 融合蛋白。

[0144] Rat1 HER-3 细胞通过反转录病毒基因转移获得。简要地说,GP+E86 细胞 (3×10^5 个) 接种于 60 毫米培养盘然后通过磷酸钙方法用 $2 \mu\text{g/ml}$ pIXSN 载体或 pIXSN-HER-3cDNA (C. Wallasch, PhD Thesis, Max-Planck Institute of Biochemistry, Martinsried, 德国) 转染。24 小时后换成新鲜培养基,培养 GP+E86 细胞 4 至 8 小时。在凝聚胺 (4mg/ml ; Aldrich) 的存在下,近汇合 Rat1 细胞 (每个 6 厘米盘含 2×10^5 个细胞) 然后与释放高滴度 pLXSN 或 pLXSN-HER-3, p 病毒 C 的 GP+E86 细胞的上清孵育 4 至 12 小时。在更换培养基后,开始用 G418 选择 Rat1 细胞。通常,稳定的克隆在 21 天后被挑选到。

[0145] 实施例 2:HER-3 在人癌细胞株中的表达。

[0146] 受体酪氨酸激酶,例如 HER-3,在过增殖性疾病的起始和发展中 (例如从良性增生性细胞生长转变为恶性肿瘤) 起着决定性的作用。因为 HER-3 的表达在肿瘤细胞和正常细胞中不同,所以 HER-3 表达的分析是鉴定那些将获益于用本发明的结合蛋白治疗的患者亚群的一个重要因子。因此,定量 HER-3 在一组癌细胞株的表达可阐明 HER-3 在人类癌症发生中的作用。癌细胞株用 ATCC 推荐的条件下培养。详细地说, 10^5 个细胞用 PBS 中的 10mM EDTA 收集,用 FACS 缓冲液 (PBS, 3% FCS, 0.4% 叠氮化物) 清洗一次,然后接种于圆底 96 孔板。细胞用 1000rpm 离心 3 分钟移除上清,然后重悬于 α -HER-3 抗体 2D1D12 (WO 03013602) ($3 \mu\text{g/ml}$)。细胞悬液在冰上孵育 1 小时、用 FACS 缓冲液清洗两次,然后重悬于用 FACS 缓冲液按 1 : 50 稀释的驴抗人 -PE 抗 ($100 \mu\text{l/孔}$)。细胞悬液在冰上和黑暗中孵育 30 分钟,用 FACS 缓冲液清洗两次,然后分析 (FACS, Beckman Coulter)。图 1 表示的是分析的代

表性结果,表明 HER-3 在一系列人类癌症中表达。

[0147] 实施例 3:免疫和效价测定

[0148] 实施例 1 中所述的 HER-3ECD 蛋白和 C32 细胞(人类黑色素瘤, ATCC#CRL-1585)中制备用作抗原。抗 HER-3 单克隆抗体通过连续免疫 **XenoMouse**[®] 小鼠(**XenoMouse**[®] 株: XMG1 和 XMG4, Abgenix, Inc. Fremont, CA) 获得。**XenoMouse**[®] 动物通过足跖途径注射免疫。每次注射的总量是每只小鼠 50 μ l, 每个足跖 25 μ l。

[0149] 对于群组 #1 (10XMG1 小鼠) 而言, 每只小鼠最初的免疫是用 10 μ g 的 HER-3ECD 蛋白与 TITERMAX **GOLD**[®] (Sigma, Oakville, ON) 的混合物(体积比 1 : 1)。接下来的 5 次加强免疫用 10 μ g 的 HER-3ECD 蛋白与 100 μ g 明矾凝胶 (Sigma, Oakville, ON) 的混合物(体积比 1 : 1)。第 6 次加强免疫由 10 μ g 的 HER-3ECD 蛋白与 TITERMAX **GOLD**[®] 按 1 : 1 (体积比) 组成。第 7 次注射由 10 μ g 的 HER-3ECD 蛋白与 100 μ g 明矾凝胶按 1 : 1 (体积比) 组成。最后一次加强用无热源 DPBS 中的 10 μ g HER-3ECD 蛋白, 不含免疫佐剂。按此程序, **XenoMouse**[®] 小鼠在第 0、4、7、11、15、20、24、和 29 天被免疫, 在第 33 天融合。两次取血是在在第 13 天第四次加强免疫后通过眼球后取血程序和在第 19 天第六次加强免疫后。没有群组 #2。

[0150] 对于群组 #3 (10XMG1 小鼠) 和群组 #4 (10XMG4 小鼠), 每只小鼠第一次注射是用无热源的 Dulbecco's PBS (DPBS) 中的 10^7 个 C32 细胞与 TITERMAX **GOLD**[®] 按 1 : 1 (体积比) 混合。接下来的四次加强免疫每只小鼠是用无热源的 DPBS 中的 10^7 个 C32 细胞与 25 μ g 的 Adju-Phos 和 10 μ g CpG 的混合物。第六次加强免疫每只小鼠是用无热源的 DPBS 中的 10^7 个 C32 细胞与 TITERMAX **GOLD**[®] 按 1 : 1 (体积比) 混合。第七次、八次、九次加强每只小鼠是用无热源的 DPBS 中的 10^7 个 C32 细胞与 25 μ g 的 Adju-Phos 和 10 μ g CpG 的混合物。第十次到第十四次加强每只小鼠是用无热源的 DPBS 中 5 μ g HER-3ECD 蛋白与 25 μ g 的 Adju-Phos 和 10 μ g CpG 的混合物。最后一次加强由无热源的 DPBS 中 5 μ g HER-3ECD 蛋白组成, 不含免疫佐剂。群组 #3 和群组 #4 的 **XenoMouse**[®] 小鼠在第 0、3、7、11、14、17、21、24、28、33、35、38、42 和 45 天按此程序被免疫, 融合在第 49 天实施。三次取血是在第 12 天第四次加强免疫后通过眼球后取血程序和在第 19 天第六次加强后和第 40 天第 12 次加强后。

[0151] 通过滴度选择收获抗体的动物。

[0152] 对于群组 1, 抗 HER-3 抗体在免疫的 **XenoMouse**[®] 小鼠血清中的滴度通过抗 HER-3ECD 蛋白 ELISA 实验测定。每种 **XenoMouse**[®] 动物的特异效价通过 650nm 的光密度测定, 其结果如下表 1 所示。滴度值是 OD 读数二倍于背景的血清最大稀释度的倒数。因此, 该数值越大, 对 HER-3ECD 的体液免疫越强。

[0153] 表 1 群组 #1, XMG1

[0154]

小鼠 ID	注射 4 次后	注射 6 次后
P3421	8,000	11,000
P3422	850	2,600
P3423	2,700	5,200
P3424	3,200	9,100
P3425	5,400	2,500
P3426	700	1,500
P3427	5,800	7,000
P3428	3,900	4,300
P3429	2,200	2,500
P34210	600	850
NC	250	175
PC	377,000	311,000
NC	mAb IL-8, D39.2.1	
PC	xHER-3-2D1D12	

[0155] 对于群组 #3 和 #4, 抗 HER-3 抗体在免疫的 **XenoMouse**[®] 小鼠血清中的滴度用 Rat1/HER-3 细胞 (抗原阳性细胞株) 和 Rat1/pLSXN 细胞 (抗原阴性细胞株) 通过 FACS 测定。数据用一系列稀释的血清样品染色的抗 HER-3 细胞的几何平均 (GeoMean) 荧光强度表示。

[0156] 表 2

[0157] 群组 #3. XMG1

[0158]

小鼠 ID	样本稀释	注射 6 次后		注射 12 次后	
		阳性细胞 几何平均 数	阴性细胞 几何平均 数	阳性细胞 几何平均 数	阴性细胞 几何平均 数
Q832-1	1: 50	9	10	11	10
	1: 250	6	9	6	6
	1: 1250	6	7	4	4
Q832-2	1: 50	8	10	29	42
	1: 250	7	8	11	11
	1: 1250	5	6	6	5
Q832-3	1: 50	7	12	11	9
	1: 250	5	7	5	5
	1: 1250	5	5	4	4
Q832-4	1: 50	6	10	9	9
	1: 250	6	6	5	5
	1: 1250	5	5	4	4
Q832-5	1: 50	11	11	17	13

[0159]

	1: 250	10	9	7	6
	1: 1250	6	8	5	4
Q832-6	1: 50	7	11	15	14
	1: 250	7	7	7	6
	1: 1250	5	6	6	4
Q832-7	1: 50	8	11	7	15
	1: 250	6	7	5	5
	1: 1250	5	5	4	4
Q832-8	1: 50	7	8	11	20
	1: 250	6	6	7	8
	1: 1250	5	5	5	4
Q832-9	1: 50	7	12	15	16
	1: 250	6	8	6	5
	1: 1250	6	6	4	4
Q832-10	1: 50	8	13	34	38
	1: 250	6	8	9	8
	1: 1250	6	6	5	4

[0160] 表 3

[0161] 群组 #4. XMG4

[0162]

小鼠 ID	样本稀释	注射 6 次后		注射 12 次后	
		阳性细胞 几何平均 数	阴性细胞 几何平均 数	阳性细胞 几何平均 数	阴性细胞 几何平均 数
Q856-1	1: 50	4	6	91	44
	1: 250	4	5	32	18
	1: 1250	4	4	19	10
Q856-2	1: 50	4	8	148	54
	1: 250	4	5	89	23
	1: 1250	4	4	42	9
Q856-3	1: 50	4	5	72	14
	1: 250	4	4	28	6
	1: 1250	4	4	18	4
Q856-4	1: 50	4	5	11	49
	1: 250	4	5	10	17
	1: 1250	4	4	8	7
Q856-5	1: 50	4	4	74	20
	1: 250	4	4	30	14
	1: 1250	4	4	16	6
Q856-6	1: 50	4	5	86	21
	1: 250	4	4	32	10
	1: 1250	4	4	16	5
Q856-7	1: 50	5	6	74	32

[0163]		1: 250	4	5	32	14
		1: 1250	4	4	16	6
	Q856-8	1: 50	4	5	106	14
		1: 250	4	4	45	6
		1: 1250	4	4	22	4
	Q856-9	1: 50	5	6	53	22
		1: 250	4	4	17	11
		1: 1250	4	4	11	5
	Q856-10	1: 50	4	5	72	53
		1: 250	4	4	26	17
		1: 1250	4	4	15	7

[0164] 实例 4: 淋巴细胞的回收, B 细胞分离、融合和杂交瘤细胞的产生。

[0165] 处死免疫的小鼠, 收集和合并每个群组的淋巴结。在 DMEM 中研磨淋巴细胞使其解离并从组织中释放出细胞, 该细胞悬浮于 DMEM。计数细胞, 按每 1 亿个淋巴细胞 0.9ml DMEM 加入到细胞沉淀, 温和并充分地重悬细胞。按每 1 亿个细胞使用 100 μ l CD90+ 磁珠, 该细胞通过与磁珠在 4℃ 孵育 15 分钟被标记。含有达到 10^8 个阳性细胞 (或总数达到 2×10^9 个细胞) 的磁标记的细胞悬液被加载到 LS+ 柱上, 并用 DMEM 淋洗柱子。所有的流出液均被收集作为 CD90 阴性部分 (大多数这类细胞预期是 B 细胞)。

[0166] 融合操作是将上面淋洗富集的 B 细胞和非分泌型骨髓瘤 P3X63Ag8.653 细胞 (购自 ATCC, 目录号 CRL 1580) (Kearney 等, J. Immunol. 123, 1979, 1548-1550) 按照 1:1 混合。细胞混合物通过 800g 离心温和地离心沉淀。经完全移除上清后, 细胞用 2 至 4ml 的链霉蛋白酶溶液 (CalBiochem, 目录号 53702, 0.5mg/ml 溶于 PBS) 处理 2 分钟。然后加入 3 至 5ml FBS 终止酶活性, 上清用电细胞融合溶液, ECFS (0.3M 蔗糖, Sigma, 目录号 S7903, 0.1mM 醋酸镁, Sigma, 目录号 M2545, 0.1mM 醋酸钙, Sigma, 目录号 C4705) 调整到总体积为 40ml。离心移除上清, 然后将细胞重悬于 40ml ECFS。这一清洗步骤重复一次, 然后细胞重悬于 ECFS 使浓度为 2×10^6 个细胞 /ml。

[0167] 电细胞融合通过融合发生器 (model ECM2001, Genetronic, Inc., San Diego, CA) 操作。所用的融合室尺寸是 2.0ml, 通过以下仪器设定值: 调整条件: 电压: 50 伏, 时间: 50 秒; 细胞膜破裂: 电压: 3000 伏, 时间 30 微秒; 融合后持续时间: 3 秒。

[0168] 电融合后, 在无菌条件下小心移除细胞悬液, 然后转移到一个无菌管, 其中含有相同体积的杂交瘤培养培养基 (DMEM (JRH Biosciences), 15% FBS (Hyclone), 添加由 L-谷氨酰胺、pen/strep、OPI (草酰乙酸, 丙酮酸, 牛胰岛素) (均来自 Sigma) 和白介素-6 (Boehringer Mannheim)。这些细胞在 37℃ 下培养 15 至 30 分钟, 然后 400g 离心 5 分钟。这些细胞轻轻地重悬于小体积的杂交瘤选择培养基 (杂交瘤培养基添加 $0.5 \times \text{HA}$ (Sigma, 目录号 A9666), 基于最终的每个 96 孔板总共有 5×10^6 个 B 细胞以及每个孔为 200 μ l 用更多的杂交瘤选择培养基恰当地调整体积。这些细胞被轻轻混匀然后加入到 96 孔板中使其生长。7 或 10 天左右, 移除一半培养基, 细胞用杂交瘤选择培养基继续喂饲。

[0169] 实施例 5: 通过 ELISA 筛选候选抗体

[0170] 经过 14 天的培养, 群组 #1 (群组 1 中的小鼠被随机分为融合 #1 和 #2) 杂交瘤细胞上清中 HER-3 特异的抗体可采用纯化的带 his- 标签的 HER-3ECD 通过 ELISA 进行初

筛,并通过使用山羊抗 hulgGfc-HRP(Caltag Inc.,目录号 H10507,使用浓度按 1 : 2000 稀释)的 ELISA 进行针对不相关的 his- 标签蛋白的反筛选,以检测人类 IgG 与固定在 ELISA 平板上的 HER-3ECD 的结合。根据初筛结果,阳性杂交瘤细胞生长的旧的培养基上清被移除,HER-3 阳性杂交瘤细胞用新鲜的杂交瘤培养基悬浮,然后转移到 24 孔板。培养两天后,这些上清已经为第二次确定筛选准备好。在第二次确定筛选 HER-3 特异的完整人类 IgGk 抗体,第一次的阳性细胞通过 ELISA 进行筛选,采用两套检测抗体:山羊抗 hulgGfc-HRP(Caltag Inc.,目录号 H10507,使用浓度按 1 : 2000 稀释)来检测人类 γ -链,山羊抗 hlg κ -HRP(Southern Biotechnology,目录号 2060-05)来检测人类 κ 轻链。从群组 #1 中共产生了 91 种人类 IgG/ κ HER-3 特异的单克隆抗体。

[0171] 实施例 6 :用 FMAT/FACE 选择候选抗体

[0172] 经过 14 天的培养,群组 #3 和 #4(融合 #3 和 #4)杂交瘤的上清通过 FMAT 来筛选 HER-3 特异的单克隆抗体。在第一轮筛选中,杂交瘤上清以最终 1 : 10 的稀释度与表达人 HER-3 的 Rat1-Her3 细胞和 400ng/ml Cy5 偶联的山羊 F(ab')₂ 抗人 IgG、Fc 特异的抗体(Jackson ImmunoResearch,目录号 109-176-098)在室温下孵育 6 小时。抗体以及检测抗体复合物与细胞的结合用 FMAT(Applied Biosystems)测定。抗体与细胞的非特异结合可通过其与亲本 Rat1 细胞的结合来检测。总共 420 株产生 HER-3 特异抗体的杂交瘤选自融合 #3 的第一轮筛选。这些扩大培养物的上清用同样的 FMAT 方法检测,其中 262 株被证实能特异地结合表达 HER-3 的细胞。总共 193 株产生 HER-3 特异抗体的杂交瘤选在融合 #4 的第一轮筛选。这些扩大培养物的上清用 FACS 测定,其中 138 株被证实能特异地结合表达 HER-3 的细胞。在 FACS 证实分析中,Rat1-Xher3 细胞和亲本 Rat1 细胞(用作阴性对照)与杂交瘤上清(按 1 : 2 稀释)在含 2% FBS 的 PBS 中在 40℃下孵育 1 小时。在用 PBS 清洗后,抗体与细胞的结合用 2.5 μ g/ml 的 Cy5 偶联的山羊 F(ab')₂ 抗人 IgG、Fc 特异的抗体(JIR#109-176-098)及 5 μ g/ml PE-偶联的山羊 F(ab')₂ 抗人 κ -特异的抗体(SB#2063-09)检测。用 PBS 清洗移除未结合的抗体,然后用 1 : 4 稀释的 cytofix(BD#51-2090KZ)固定细胞,用 FACS Calibur 分析细胞。

[0173] 实施例 7 :用于克隆的杂交瘤的选择

[0174] 选择来源于群组 1 和 2 的抗体用于杂交瘤克隆,其基于用纯化的重组胞外蛋白结构域(如可从 R&D Biosystems 获得)在 ELISA 中 HER-3 对 HER-1(EGFR),HER-2 和 HER-4 的特异性;FACS 分析表达不同 HER 家族成员的人类肿瘤细胞株;HER-3 阳性细胞在 FACS 染色中有一次平均荧光强度增加超过背景 5 倍以上。基于这些标准,采用有限稀释法细胞植板选出总共 23 株杂交瘤用于克隆。

[0175] 来源于群组 3 和 4 的抗体用于选择杂交瘤克隆,其基于 HER-3 对 HER-1(EGFR),HER-2 和 HER-4 的特异性和另外 3 个标准。第一个标准是用含有 HER-3L2 结构域中的表位通过 ELISA 筛选抗体(见本发明实施例“抗 HER-3 抗体的结构分析”)。

[0176] 第二个标准是,在基于 FACS 的分析中,生物素标记的调蛋白- α 与表达 HER-3 的细胞结合的中和。收集 SKBR-3 细胞、用培养基清洗、离心沉淀后用培养基悬浮。重悬的细胞平均分装到 96 孔细胞板。离心该细胞板使细胞沉淀。按每孔 25 μ l 的量加入倒出的杂交瘤上清中的实验抗体,在冰上孵育 1 小时使抗体结合。每孔加入 50 μ l 10nM 的调蛋白- α (R&D Biosystems, Minneapolis, MN) 溶液,使终浓度为 5nM,然后冰上放置 1.5 小时。用 150 μ l

PBS 清洗细胞,离心沉淀细胞,去除上清。细胞重悬于 50 μ l 的山羊抗-HRG- α 多克隆抗体,使其浓度为 10 μ g/ml,冰上孵育 45 分钟。用 200 μ l PBS 清洗细胞,离心沉淀细胞,去除上清。加入 50 μ l Cy5 标记的兔抗山羊多抗(终浓度为 5 μ g/ml)和 7AAD(终浓度为 10 μ g/ml),冰上孵育 15 分钟。用 200 μ l PBS 清洗细胞,离心沉淀细胞,去除上清。细胞重悬于 100 μ l FACS 缓冲液,用 FACS 读数。与调蛋白- α 结合力下降的测试 HER-3 抗体是那些具有最低荧光强度的。按 1 : 5 梯度稀释的从 10,000ng/ml 至 16ng/ml 的小鼠 HER-3 单抗(105.5)或人 IgG1HER-3 单抗 U1-49 被用作阳性对照。阴性对照是单独的调蛋白- α 、单独的细胞、单独的山羊抗调蛋白- α 多克隆抗体和单独的 Cy5- 标记的兔抗山羊多克隆抗体。

[0177] 第三个标准是:用表达 HER-3 的细胞系进行 FACS,其亲和力的相对排序和 / 或较高的相对平均荧光强度。亲和力相对排序的操作是标准化 HER-3 特异抗体的浓度和对从下面限制抗原的 ELISA 得到的数据作图。

[0178] 用高抗原 ELISA 标准化抗原特异的抗体浓度

[0179] 运用 ELISA 方法标准化上清中抗原特异的抗体浓度。利用群组 1 中已知浓度的两个抗-HER-3 人类 IgG1 抗体进行平行的滴度实验,产生一条标准曲线。群组 3 和 4 中测定的杂交瘤上清中的抗原特异的抗体的数量可与标准曲线进行比较。按照这种方法,估算每组杂交瘤培养物中人类 HER3 IgG 抗体的浓度。

[0180] 中性抗生物素蛋白板的制作是在 Costar3368 培养基结合板上包被 1 $\times$ PBS/0.05%叠氮钠中 8 μ g/ml 的中性抗生素蛋白(50 μ l/孔),并在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜。第二天,该平板用 1 $\times$ PBS/1%脱脂牛奶封闭。1 $\times$ PBS/1%脱脂牛奶中 500 纳克/ml 的光生物素 his- 标签-HER-3ECD 通过室温孵育 1 小时与中性抗生物素蛋白平板结合。杂交瘤上清用 1 $\times$ PBS/1%脱脂牛奶/0.05%叠氮钠按 1 : 2.5 进行梯度稀释,从开始的 1 : 31 到最后的 1 : 7568,按 50 μ l/孔添加,然后在室温下作用 20 小时。梯度稀释用来保证每个未知样品获得的 OD 读数在分析的线性范围内。接着,溶于 1 $\times$ PBS/1%脱脂牛奶中、400ng/ml 的检测二抗山羊抗人 IgG、Fc HRP 按 50 μ l/孔被加入。室温孵育 1 小时后,平板用水清洗 5 次,在每孔中加入 50 μ l 单组分的 TMB 底物。30 分钟后,在每孔中加入 50 μ l 1M 盐酸终止反应,然后细胞板在波长 450nm 处读数。标准曲线产生自群组 1 中的两种 IgG1 HER-3 单抗,其按照 1 : 2 从 1000ng/ml 到 0.06ng/ml 进行梯度稀释,然后用上面的方法通过 ELISA 来估算。对于每一个未知样品,分析过程中在线性范围内的 OD 读数被用来估算每组样品中人类 HER-3IgG 的浓度。

[0181] 有限的抗原分析是制备自 B 细胞培养上清的抗原特异的抗体相对于所有其他抗原特异的抗体的亲和力排列的一种方法。当存在非常低的抗原包被时,只有最高亲和力的抗体能够结合于平衡时的任意可检测水平。(参考:例如 PCT 出版的 WO/03048730A2,题目为"IDENTIFICATION OF HIGH AFFINITY MOLECULES BY LIMITED DILUTIONSCREENING",2003 年 6 月 12 日出版)。在这种情况下,来源于群组 1 的已知浓度和已知 KD 的单抗,在分析中作为基准。

[0182] 中性抗生物素蛋白板的制作是在 Costar 3368 培养基结合板上包被溶于 1 $\times$ PBS/0.05%叠氮钠的 8 μ g/ml 的中性抗生素蛋白(50 μ l/孔),然后在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜。第二天,该平板用 1 $\times$ PBS/1%脱脂牛奶封闭。生物素标记的 his-tagged-HER-3ECD(50 μ l/孔)在 1 $\times$ PBS/1%脱脂牛奶中按 5 种浓度(125,62.5,31.2,15.6, and 7.8ng/ml)与 96

孔中性抗生物素蛋白板室温结合 1 小时。每块板用水清洗 5 次。用 $1 \times \text{PBS}/1\%$ 脱脂牛奶/ 0.05% 叠氮钠按 $1:31$ 稀释的杂交瘤上清按 $50 \mu\text{l}/\text{孔}$ 加入。在振荡器上室温孵育 20 小时后,平板用蒸馏水清洗 5 次。接下来,按 $50 \mu\text{l}/\text{孔}$ 加入 $1 \times \text{PBS}/1\%$ 脱脂牛奶中的 $400\text{ng}/\text{ml}$ 的检测二抗,山羊抗人 IgG Fc HRP(辣根过氧化物酶)。室温作用 1 小时后,平板用蒸馏水清洗 5 次,在每孔加入 $50 \mu\text{l}$ 单组分 TMB 底物。30 分钟后,在每孔中加入 $50 \mu\text{l}$ 1M 盐酸终止反应,然后细胞板在波长 450nm 处读数。从抗原浓度得到的 OD 读数所产生的在线性范围内的 OD 值用来数据分析。

[0183] 用可相对估算特异的抗体浓度(详见上面)的高抗原数据对有限的抗原 OD 作图,来描述相对较高的亲和力的抗体,例如,当上清中具有较低量 IgG HER-3 抗体时,那些结合的抗体在有限的抗原分析中具有较高 OD。

[0184] 在这些分析中,来源于群组 3 和 4 的产生 33 种表现最佳抗体的杂交瘤通过有限稀释法杂交瘤植板被进一步克隆。

[0185] 可选的是,Rat1/pLXSN 和 Rat1/HER-3 细胞中 HER-3 表达的 FACS 分析表现出相似的结果(没有与内源大鼠表位的交叉反应)(图 2)。

[0186] 详细的步骤是,用含 10mM EDTA 的 PBS 收集 1×10^5 个细胞,用 FACS 缓冲液(PBS, 3% FCS, 0.4% 叠氮盐)清洗一次,然后接种于 96 孔圆底平板。将这些细胞在 1000rpm 离心 3 分钟去除上清,然后重悬于特异的 HER- 家族抗体($3 \mu\text{g}/\text{ml}$)。细胞悬液在冰上孵育 45 分钟,用 FACS 缓冲液清洗两次,然后用 FACS 缓冲液按 $1:50$ 稀释的二抗($100 \mu\text{l}/\text{孔}$) 驴抗人 -PE(Jackson Immunoresearch,PA) 重悬细胞。这些细胞悬液在冰上和暗处孵育 30 分钟,用 FACS 缓冲液清洗两次并分析(FACS, Beckman Coulter)。

[0187] 实施例 8:本发明的抗 HER-3 抗体的结构分析

[0188] 下面的讨论中提供了本发明制备的抗体的相关结构信息。为了分析本发明产生的抗体结构,从特异的杂交瘤中扩增了编码重链和轻链片段的基因。如下完成测序:

[0189] 通过反转录酶聚合酶链式反应(RT-PCR),从 96 孔板中单独的杂交瘤克隆扩增出 VH 和 VL 转录本。用 Fast-Track 试剂盒(Invitrogen)从大约 2×10^5 个杂交瘤细胞分离 Poly(A)+-mRNA。对每组杂交瘤细胞运行 4 组 PCR 反应:两组用于轻链(κ),两组用于重链(γ)。QIAGEN 公司的 OneStep 室温 PCR 试剂盒用于扩增(Qiagen,目录号 210212)。在此偶联的室温 PCR 反应中,用对应于 C- κ ,或对应于 C γ 基因 CH1 区域一致序列的反义序列的特异引物通过室温酶(Omniscript and Sensiscript)的混合物合成出 cDNA。50°C 反应 1 小时完成反转录,接下来该 cDNA 用高特异和高灵敏的热启动 Taq DNA 聚合酶进行 PCR 扩增。每个 PCR 反应使用的是混合的 5' - 正义引物,其序列是基于 Vbase 网址(<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>)中 VH 和 VK 的前导序列。

[0190] PCR 反应的运行首先是在 94°C 下热启动 15 分钟,接着进行 40 循环: 94°C , 30 秒(变性), 60°C , 30 秒(退火)和 72°C , 1 分钟(延伸)。

[0191] 纯化 PCR 产物,然后用正向和反向 PCR 引物,通过 ABI PRISMBigDye terminator cycle sequencing ready reaction 试剂盒(Perkin Elmer)直接进行测序。两条链均用 Prism dye-terminator 测序试剂盒和 ABI 377 测序仪进行测序。

[0192] 序列分析

[0193] HER 3 抗体的人类 V 重链和 V κ cDNA 序列的分析通过使用自主研发的软件

Abgnix5AS 对 HER-3 序列与人类种系 V 重链和 V κ 序列比对来完成。比对软件鉴定了 V 基因、D 基因和 J 基因的使用以及重组接头处的核酸插入和体细胞突变。用计算机产生的氨基酸序列也用来鉴定体细胞突变。使用商品化的序列分析软件和公开可用的人类 V、D 和 J 基因的信息,例如:Vbase(<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>),获得了相似的结果。

[0194] 单抗 U1-59 的分子克隆

[0195] 从含有多个杂交瘤谱系(包括分泌抗体 U1-59 的杂交瘤谱系)的组织培养孔提取总 RNA。用 5' -leader VH 家族引物和 3' -C- γ 引物扩增重链可变区。用 VH4 引物扩增出了一条主带,未见其他条带。VH4-34 γ 片段克隆到 pCDNA 表达载体的人类 γ 1 恒定区基因读码框内。

[0196] 用 5' VH 家族特异引物和 3' μ 恒定区引物扩增 IgM 重链可变区。用 VH2 引物扩增出一条主带,未见其它条带。VH2-5 μ 片段克隆到 pCDNA 表达载体的人类 μ 恒定区基因读码框内。扩增和测序 V κ 链。鉴定了四条 κ 链 RT-PCR 产物。该产物经测序和分析计算机翻译的序列,其中 3 条序列含有开放阅读框。这 3 条有功能的 κ 链克隆到基于 V κ 基因鉴定为 (1)VK1A3-JK2, (2)VK1A20-JK3 和 (3)B3-JK1 的寡克隆 U1-59 杂交瘤孔。所有 V κ 克隆到 pCDNA 表达载体的人类 κ 轻链恒定区基因读码框内。

[0197] 转染

[0198] 转染每条重链和每条 κ 轻链,在瞬时转染中总共形成了 6 对重链/ κ 轻链。转染 γ 链和 A20 κ 链产生了较差的抗体表达,当 A20 κ 链与 μ 链共转化时,没有抗体分泌或没有检测到抗体。总共有 3 个 IgG 亚群和两个 IgM 亚群适用于 HER-3 结合分析。

[0199]

链	VH	D	J	恒定区	ORF
重链	VH4-34	D1-20	JH2	γ	是
重链	VH2-5	D6-6	JH4b	μ	是
轻链	A3		JK2	κ	是
轻链	A20		JK3	κ	是
轻链	B3		JK1	κ	是
轻链	A27		JK3	κ	否

[0200] 与 HER-3 阳性细胞株的结合活性用 VH4-34 和 B3 κ 链组成的 IgG1 单抗通过 FACS 来检测。在用 HER-3 阳性细胞株进行 FACS 时,没有其他 VH/V κ 组合产生超过背景的荧光信号。

[0201] 抗 HER-3 抗体的结合竞争

[0202] 实施发表文献 Jia 等人的 J Immunol Methods. 288,91-98(2004) 中的 Multiplexed competitive antibody binning 来评价竞争结合 HER-3 的 HER-3 抗体的簇群。根据结合竞争,来源于群组 1 的实验 HER-3 抗体聚成 5bins。

[0203]

Bin#1	Bin#2	Bin#3	Bin#4	Bin#5
U1-42	U1-48	U1-52	U1-38	U1-45
U1-44	U1-50		U1-39	U1-40
U1-62	U1-51			U1-41
U1-46				U1-43
U1-47	U1-49			U1-61
U1-58				U1-53
				U1-55

[0204] 抗 HER-3 抗体的表位鉴定

[0205] 鉴定了本发明中人类抗 HER-3 抗体的表位。首先,用测试的抗 HER-3 抗体 (U1-59、U1-61、U1-41、U1-46、U1-53、U1-43、U1-44、U1-47、U1-52、U1-40、U1-49) 进行点杂交分析了还原和变性的 HER-3-His 标签纯化的 ECD 蛋白,证明了所有表位对二硫键的还原敏感,表明都具有不连续表位。接着,通过工程化的各种人-鼠 HER-3 嵌合抗体,在 HER-3 分子上定位了抗体定义的结构域,基于 HER-3 胞外结构域分为四种结构域:

[0206] 1) L1 (D1): 次要配体结合结构域,

[0207] 2) S1 (D2): 第一个半胱氨酸富集结构域,

[0208] 3) L2 (D3): 主要配体结构域,和

[0209] 4) S2 (D4): 第二个半胱氨酸富集结构域。

[0210] 人类 HER-3 胞外结构域 (ECD) 的 cDNA 扩增自 RAT1-HER-3 细胞。通过 RT-PCR 从鼠肝 RNA 中扩增大鼠 HER-3cDNA,然后通过测序来确定。将表达人类 ECD 和大鼠 Her3 的 cDNA 克隆到哺乳动物表达载体形成 V5-His 融合蛋白。通过使用 MfeI、BstXI 和 DraIII 内源酶切位点,来自人类 HER-3ECD 的结构域被置换入大鼠 HER-3ECD 提供的支架蛋白中。通过这种方式,构建了各种嵌合型大鼠/人类 HER-3ECD HIS 融合蛋白 (1-160、161-358、359-575、1-358、359-604 位氨基酸),通过瞬间感染 HEK293T 细胞表达。用抗人类 HER-3 的大鼠单克隆抗体确定该构建的蛋白的表达。用 ELISA 来测试人类单克隆抗体与分泌的嵌合 ECDs 的结合。

[0211] 两种人类抗体,包括抗体 U1-59,与大鼠 HER-3 交叉反应。为了指定结合结构域,测定了这些单克隆抗体对 HER-3 的一种截短形式的抗体活性,其中,HER-3 截短形式由 L1-S1-V5 his 标签的蛋白组成,其纯化于用编码 HER3L1-S1 胞外结构域的质粒 DNA 转染的 HEK 293T 细胞的上清。在 ELISA 实验中,单抗 U1-59 结合于 L1-S1 蛋白,表明其表位在 L1-S1。mAb2.5.1 不结合至 L1-S1 蛋白、表明其表位位于 L2-S2。通过使用 SELDI 时间飞行质谱和单抗-HER-3ECD 复合物的芯片上蛋白酶消化,完成了抗体 U1-59 的进一步定位。

[0212] 利用 SELDI 定位 U1-59 表位

[0213] 通过使用 SELDI 时间飞行质谱和单抗-HER-3ECD 复合物的芯片上蛋白酶消化进一步定位 U1-59 抗体。A 蛋白共价结合于 PS20 蛋白芯片阵列,用于捕获单抗 U1-59。然后 PS20 蛋白芯片与单克隆抗体的复合物与 HER-3-His 纯化的蛋白孵育。接下来用高浓度的 Asp-N 消化抗体抗原复合物。洗涤芯片,结果在芯片上仅保留 HER-3。通过 SELDI 测定表位,通过质谱鉴定片段。鉴定的 6814D 片段对应于部分消化 HER-3-his ECD 产生的两条可能期望的多肽。两条重叠的多肽都定位与 S1 结构域。通过结合 SELDI 和结果与构建的 HER-3 缺失体,将表位定位于 251 位至 325 位。

[0214] 被本发明人类抗 HER-3 单抗所识别的 HER-3 胞外部分结合结构域的位置总结于表 4。表位结构域的定位结果与抗体竞争结合 bins 得到的结果一致,相互交叉竞争结合 HER-3 的抗体也定位于 HER-3 上相同的结构域(图 3)。

[0215] 表 4

[0216] 基于 ELISA 分析结果的单抗结合结构域总结

[0217]

单抗	大鼠XR	结合结构域	单抗	大鼠XR	结合结构域
U1-59	Yes	S1	U1-2	No	L2
U1-61	No	L2	U1-7	No	L2
U1-41	No	L2	U1-9	No	L2
U1-46	No	S1	U1-10	No	L2
U1-53	No	L2	U1-12	No	L2
U1-43	No	L2	U1-13	No	L2
U1-44	No	S1	U1-14	No	L2
U1-47	No	S1	U1-15	No	L2
U1-52	Yes	L2S2	U1-19	No	L2
U1-40	No	L2	U1-20	No	L2
U1-49	No	L1	U1-21	No	L2
U1-21	No	L2	U1-28	No	L2
U1-22	No	L2	(U1-31)	No	L2
U1-23	No	L2	U1-32	No	L2
U1-24	No	L2	(U1-35)	No	L2
U1-25	No	L2	U1-36	No	L2
U1-26	No	L2	(U1-37)	No	L2
U1-27	No	L2			

[0218] XR = 交叉反应 - 反应

[0219] 实施例 9:典型抗体类别的测定

[0220] Chothia 等人根据“典型类别”描述了抗体每条免疫球蛋白链超变区的结构(J. Mol. Biol., 1987Aug 20, 196(4):901-17)。分析了许多免疫球蛋白的 Fab 和 VL 片段,确定了其氨基酸序列与其抗原结合位点的三维结构的关系。Chothia 等人发现相对很少的残基通过其堆积力、氢键作用或采取不常见的 phi, psi 或 omega 构型,主要负责了高变区的主链构型。这些残基常被发现出现在高变区内的位点,位于保守的 β -折叠框架内。通过观测具有未知结构的免疫球蛋白的序列,Chothia 等人表明许多免疫球蛋白具有与一种已知结构的大小相似的高变区,而且,其还含有负责观测到的构型的位点的一致残基。

[0221] 它们的发现表明这些高变区具有与已知结构的高变区相同的构象。对于 5 种高变区,构象库似乎被限于相对较小数量的分散的结构类别。这些在高变区常出现的主链构象称为“经典构象”。Chothia 等人(Nature, 1989Dec 21-28, 342(6252):877-83)和其他人(Martin 等人, J. Mol. Biol., 1996Nov 15, 263(5):800-15)证实了有六种抗体高变区中至少五种主链构象的小库。

[0222] 分析了上面描述的每种抗体的 CDRs 以决定其经典类别。众所周知,经典类别已被归为抗体重链的 CDR1 和 CDR2 连同抗体轻链的 CDR1、CDR2 和 CDR3。下表总结了分析的结

果。经典类别数据是以 HCDR1-HCDR2-LCDR1-LCDR2-LCDR3 的形式,其中“HCDR”是指重链 CDR,“LCDR”是指轻链 CDR。因此,例如,经典类别 1-3-2-1-5 是指某抗体具有一条 HCDR1,属于经典类别 1;一条 HCDR2,属于经典类别 3;一条 LCDR1,属于经典类别 2;一条 LCDR2,属于经典类别 1;一条 LCDR3,属于经典类别 5。

[0223] 与定义每个经典类别的氨基酸具有 70%或更高同一性的抗体,被归为特定的经典类别。定义每种抗体的氨基酸可以从例如上面参考的 Chothia 等人的文章中找到。表 5 和表 6 报道了每种 HER-3 抗体的经典类别数据。当同一性低于 70%,此经典类别归类用星号 (“*”) 标记,表明已经基于每条 CDR 的长度和数据的整体性,对合适的经典类别做了最好的预测。当没有相同的 CDR 长度匹配的经典类别时,经典类别用字母 s 和数字标记,例如 “s18”,意思是 CDR 的大小为 18。当获取不到一条重链或轻链的序列数据时,该经典类别用 “Z” 标记。

[0224] 表 5

抗体 (分选的)	H1-H2-L1-L2-L3	H3长度	抗体 (分选的)	H1-H2-L1-L2-L3	H3长度
U1-38	3-1-4-1-1	9	U1-7	3-1-2-1-1	12
U1-39	1-1-4-1*-1	6	U1-9	3-1-2-1-1	12
U1-40	3-1-4-1-1	15	U1-10	3-1-2-1-1	12
U1-41	3-1-2-1-1	15	U1-12	3-1-2-1-1	12
U1-42	1-2-2-1-1	9	U1-13	3-1-4-1-1	7
U1-43	3-1-2-1-1	17	U1-14	3-1-2-1-1	12
U1-44	1-2-2-1-1	9	U1-15	3-1-8-1-1	14
U1-45	1-2*-2-1-1	16	U1-19	3-1-Z-Z-Z	12
U1-46	3-s18-Z-Z-Z	17	U1-20	3-1-2-1-1	19
U1-47	3-s18-2-1-1	16	U1-21	3-1-2-1-1	12
U1-48	1-1-Z-Z-Z	16	U1-22	3-1-2-1-1	12
U1-49	1-3-4-1-1	17	U1-23	3-1-2-1-1	12
U1-50	3-1-2-1-1	17	U1-24	3-1-2-1-1	12
U1-51	1-1-3-1-1	19	U1-25	3-1-2-1-1	12
U1-52	3-1-8-1-1	15	U1-26	3-1-2-1-1	12
U1-53	1-3-2-1-1	10	U1-27	3-1-2-1-1	12
U1-55	3-1-4-1-1	15	U1-28	3-1-2-1-1	12
U1-57	3-1-4-1-1	15	U1-31	1-2-2-1-1	13
U1-58	1-3-2-1-1	12	U1-32	3-1-2-1-1	12
U1-59	1-1-3-1-1	9	U1-35	1-3-2-1-1	14
U1-61.1	3-1*-2-1-1	16	U1-36	3-1-2-1-1	12
U1-62	1-2-8-1-1	12	U1-37	1-2-Z-Z-Z	13
U1-2	3-1-2-1-1	12			

[0226] 表 7 是每个类别抗体数量的分析。具有标在左栏中特定典型类别的抗体数量表示于右栏中。四种单克隆抗体缺少一条链序列数据,因此在典型归类中具有“Z”构象,它们不包括在本计算内。

[0227] 最常见的结构是 3-1-2-1-1:含有重链和轻链序列的 41 中单抗中的 21 种单抗具有这种组合。

[0228] 表 6

[0229]

H1-H2-L1-L2-L3	计数
1-1-3-1-1	2
1-1-4-1*-1	1

1-2-2-1-1	4
1-2-8-1-1	1
1-3-2-1-1	3
1-3-4-1-1	1
3-1-2-1-1	21
3-1-4-1-1	5
3-1-8-1-1	2
3-s 18-2-1-1	1

[0230] 实施例 10 : 抗体亲和力的测定

[0231] 用间接 FACS Scatchard 分析测定本发明的抗 HER-3 抗体的亲和力。为此,用含 10mM EDTA 的 PBS 收集 10^5 个感兴趣的细胞或 SK-Br 3 细胞,用 FACS 缓冲液 (PBS, 3% FCS, 0.4% 叠氮物) 清洗后接种于 96 孔圆底细胞板。细胞用 1000rpm 离心 3 分钟去除上清,然后悬浮于 α -HER-3 抗体 ($3 \mu\text{g/ml}$) 或悬浮于任何抗体稀释液 ($100 \mu\text{l/孔}$),其开始为 $20 \mu\text{g/ml}$,然后按 1 : 2 的步骤稀释。细胞悬液在冰上孵育 1 小时,用 FACS 缓冲液清洗两次,然后重悬于按 1 : 50 稀释于 FACS 缓冲液的驴抗人 -PE (Jackson) 二抗 ($100 \mu\text{l/孔}$)。细胞悬液在冰上和暗处孵育 30 分钟,然后用 FACS 缓冲液清洗两次并分析 (FACS, Beckman Coulter)。根据 FACS Scatchard 分析,计算每次测量的荧光平均值。背景染色 (无一抗) 从每个荧光平均值中扣除。用 x 值 = 荧光平均值和 y 值 = 荧光平均值 / 单抗 (nM) 浓度来产生 Scatchard 绘图。KD 被视为线性方程式的 $1/m$ 的绝对值。图 4 显示了使用本发明的 U1-59 抗体的动力学分析。下表 8 给出了用该方法选择的本发明的某些抗体的亲和力测定。

[0232] 表 7

[0233]

克隆	KD (nM)
U1-38	n.d.
U1-39	102
U1-40	6,7
U1-41	0,18
U1-42	n.d.
U1-43	0,57
U1-44	4
U1-52	16,8
U1-61	0,13
U1-62	20,4
U1-46	13,8
U1-47	9,38
U1-49	1
U1-50	39,3
U1-51	131,6
U1-53	0,082
U1-55.1	3,7
U1-58	6,4
U1-59	3,69
U1-24	0,06
U1-7	0,02

[0234] 实施例 11: 本发明的抗 HER-3 抗体诱导了 HER-3 受体内吞

[0235] 已经确定, HER-3 通过作为 HER 家族介导的细胞信号转导的“看门人”, 可以影响过增殖性疾病的发生和发展。因此, 如果通过受体内化从细胞表面 / 细胞膜上有效地清除 HER-3, 就可以最终消除或阻止细胞信号转导及引起的转变和 / 或恶性肿瘤中细胞的维持。

[0236] 为了研究本发明的抗 HER-3 抗体是否能够诱导 HER-3 内吞加速, 比较了用本发明的抗 HER-3 抗体处理了 0.5 小时和 4 小时的细胞其表面 HER-3 分子的相对量。 3×10^5 个细胞接种于 24 孔盘中正常的培养基并让其过夜生长。细胞与 $10 \mu\text{g/ml}$ 的抗 HER-3 单抗在正常培养基中 37°C 预孵育指定的时间。用 10mM EDTA 分离细胞, 然后在清洗缓冲液 (PBS, 3% FCS, 0.04% 叠氮化合物) 与 $10 \mu\text{g/ml}$ 的抗 HER-3 单抗在 4°C 孵育 45 分钟。细胞用清洗缓冲液清洗两次, 与按 1 : 100 稀释的驴抗人 -PE 二抗 (Jackson) 在 4°C 孵育 45 分钟, 用清洗缓冲液清洗两次后用 FACS (BeckmanCoulter, EXPO) 分析。

[0237] 图 5 所示的数据表明用 HER-3 抗体处理细胞导致了受体内化。数据用内化百分率表示, 指的是抗 HER-3 处理样品相对于对照处理样品的平均荧光强度的减少。

[0238] 实施例 12: 用本发明的人抗 HER-3 抗体抑制配体与人类癌症细胞 SKBr3 的结合

[0239] 进行放射性配体竞争实验用于细胞分析中定量本发明的抗 HER-3 抗体抑制配体结合 HER-3 的能力。为此, HER-3 受体结合实验的操作使用了 4×10^5 个 SK-BR-3 细胞, 其与各种浓度的抗体在冰上孵育了 30 分钟。然后在每孔中加入 1.25nM [^{125}I]- α -HRG / [^{125}I]- β -HRG, 冰上孵育 2 小时。酶标板清洗 5 次, 空气干燥后用液闪仪计数。图 6a-e 表示了用本发明代表性的抗 HER-3 抗体操作实验的结果, 其表明本发明的抗体能够特异地降低 [^{125}I]- α -HRG / [^{125}I]- β -HRG 与表达内源 HER-3 的细胞的结合。

[0240] 实施例 13: 用本发明的抗 HER-3 抗体抑制配体诱导的 HER-3 磷酸化

[0241] 进行 ELISA 实验来研究本发明的抗体是否能够阻断配体 β -HRG 介导的 HER-3 的

激活。配体介导的 HER-3 的激活用增强的受体酪氨酸磷酸化检测。

[0242] 第一天:1×96 孔板用含 20 μg/ml I 型胶原蛋白的 0.1M 醋酸在 37℃ 包被 4 小时。接种 2.5×10^5 个细胞于正常培养基。

[0243] 第二天:细胞在 100 μl 不含血清的培养基中饥饿 24 小时。

[0244] 第三天:细胞与 10 μg/ml 的抗 HER-3 单抗在 37℃ 提前孵育 1 小时,然后与 30ng/ml β-HRG-EGF 结构域 (R&D Systems) 作用 10 分钟。轻弹去除培养基,用含 4% 甲酰胺溶液的 PBS 在室温下固定细胞 1 小时。移除甲酰胺溶液,用清洗缓冲液 (PBS/0.1% Tween 20) 清洗细胞。用含 1% H_2O_2 , 0.1% NaN_3 的清洗缓冲液 quench 细胞,在室温下孵育 20 分钟,然后用 NET-Gelantine 在 4℃ 下封闭 5 小时。加入一抗 phospho-HER-3 (Tyr1289) (多克隆兔; Cell signaling#4791; 1 : 300) 4℃ 作用过夜。

[0245] 第 4 天:酶标板用清洗缓冲液清洗 3 次,然后在每孔中加入按 1 : 3000 稀释于 PBS-0.5% BSA 的 POD 标记的抗兔抗,室温作用 1.5 小时。酶标板用清洗缓冲液清洗 3 次,用 PBS 清洗一次。加入四甲基联苯胺 (TMB, Calbiochem) 并于 650nm 处监测。加入 100 μl 250nM HCl 终止反应,使用 Vmax 酶标板读数器 (Thermo Lab Systems) 读数 450nm 处的吸光值,以 650nm 作为参考波长。

[0246] 图 7a 表示了本实验的代表性结果,表明本发明的抗 HER-3 抗体能够降低配体介导的 HER-3 活化,表现为受体酪氨酸磷酸化的降低。数据以治疗性抗体相对于对照抗体的降低百分率表示。

[0247] 为了测定单抗 U1-53 抑制配体诱导的 HER-3 活化的潜力, MCF-7 细胞饥饿 24 小时后与单抗 U1-53 在 37℃ 孵育 1 小时,然后用 10nM HRG-β 刺激 10 分钟。裂解物转移到 1B4 (小鼠抗 HER-3 单抗) ELISA 板,用抗体 4G10 进行分析 HER 的磷酸化。如图 7b 所示, HER-3 的磷酸化基本全部被抑制,并呈现剂量依赖关系 (IC_{50} 为 0.14nM)。

[0248] 实施例 14:本发明的人类抗-HER-3 抗体抑制了配体诱导的 p42/p44MAP- 激酶磷酸化

[0249] 接下来进行的 ELISA 实验是为了研究本发明的抗体是否能够阻断配体 β-HRG 介导的 p42/p44MAP 激酶的活化。用增强的蛋白磷酸化 (Thr202/Tyr204) 检测配体介导的 HER-3 的活化。

[0250] 第一天:1×96 孔板用含有 20 μg/ml I 型胶原蛋白的 0.1M 醋酸在 37℃ 包被 4 小时。接种 3×10^5 个细胞于正常培养基。

[0251] 第二天:细胞在 100 μl 不含血清的培养基中饥饿 24 小时。

[0252] 第三天:细胞与 5 μg/ml 的抗 HER-3 单抗在 37℃ 提前孵育 1 小时,然后与 20ng/ml β-HRG-EGF 结构域 (R&D Systems) 作用 10 分钟。轻弹去除培养基,用含 4% 甲酰胺溶液的 PBS 在室温下固定细胞 1 小时。甲酰胺溶液被移除,细胞用清洗缓冲液 (PBS/0.1% Tween 20) 清洗。用含 1% H_2O_2 , 0.1% NaN_3 的清洗缓冲液 quench 细胞,在室温下孵育 20 分钟,然后用 PBS/0.5% BSA 在 4℃ 下封闭 5 小时。加入一抗 phospho-p44/p42MAP 激酶 (Thr202/Tyr204) (多克隆兔; Cellsignaling#9101; 1 : 3000) 4℃ 作用过夜。

[0253] 第 4 天:酶标板用清洗缓冲液清洗 3 次,然后每孔加入按 1 : 5000 稀释于 PBS-0.5% BSA 的 HRP 标记的抗兔抗体,室温作用 1.5 小时。酶标板用清洗缓冲液清洗 3 次,用 PBS 清洗一次。加入四甲基联苯胺 (TMB, Calbiochem) 并于 650nm 处监测。加入 100 μl

250nM HCl 终止反应,使用 Vmax 酶标板读数器 (Thermo Lab Systems) 读数 450nm 处的吸光值,以 650nm 作为参考波长。

[0254] 图 8 表示了本实验的代表性结果。本发明的抗 HER-3 抗体能够降低配体介导的 p42/p44MAP 激酶的活化,表现为磷酸化的降低。数据以治疗性抗体相对于对照抗体的降低百分率表示。

[0255] 实施例 15 :用本发明的抗 HER-3 抗体抑制 β -HRG 诱导的 phospho-AKT 磷酸化

[0256] 在下面的 ELISA 实验中,我们研究了本发明的抗 HER-3 抗体是否能够阻断配体 β -HRG 介导的 AKT 激酶的活化。配体介导的 AKT 活化用增强的蛋白磷酸化 (Ser473) 检测。

[0257] 第一天 :1×96 孔板用含有 20 μ g/ml I 型胶原蛋白的 0.1M 醋酸在 37℃ 包被 4 小时。接种 3×10⁵ 个细胞于正常培养基。

[0258] 第二天 :细胞在 100 μ l 不含血清的培养基中饥饿 24 小时。

[0259] 第三天 :细胞与 5 μ g/ml 的抗 HER-3 单抗在 37℃ 提前孵育 1 小时,然后与 20ng/ml β -HRG-EGF 结构域 (R&D Systems) 作用 10 分钟。轻弹去除培养基,细胞用含 4% 甲酰胺溶液的 PBS 在室温下固定 1 小时。移除甲酰胺溶液,用清洗缓冲液 (PBS/0.1% Tween 20) 清洗细胞。用含 1% H₂O₂, 0.1% NaN₃ 的清洗缓冲液 quench 细胞,在室温下孵育 20 分钟,然后用 PBS/0.5% BSA 在 4℃ 下封闭 5 小时。加入一抗 phospho-Akt (Ser473) (多克隆兔 ;Cell signaling#9217 ;1 : 1000) 4℃ 作用过夜。

[0260] 第四天 :酶标板用清洗缓冲液清洗 3 次,然后每孔加入按 1 : 5000 稀释于 PBS-0.5% BSA 的 HRP 标记的抗兔抗体,室温作用 1.5 小时。酶标板用清洗缓冲液清洗 3 次,用 PBS 清洗一次。加入四甲基联苯胺 (TMB, Calbiochem) 并于 650nm 处监测。加入 100 μ l 250nM HCl 终止反应,使用 Vmax 酶标板读数器 (Thermo Lab Systems) 读数 450nm 处的吸光值,以 650nm 作为参考波长。

[0261] 图 9 表示了本实验的代表性结果。本发明的抗 HER-3 抗体能够降低 β -HRG 介导的 AKT,表现为磷酸化的降低。数据以治疗性抗体相对于对照抗体的降低百分率表示。

[0262] 实施例 16 :用本发明的抗 HER-3 抗体抑制 α -HRG/ β -HRG 介导的 MCF7 细胞增殖

[0263] 进行体外实验以测定本发明的抗体抑制 HRG 刺激的细胞增殖。在含 FCS 培养基的 96 孔板接种 2000 个 MCF7 细胞,过夜培养。细胞按一式四份与用含 0.5% FCS 的培养基稀释的抗体在 37℃ 预孵育 1 小时。直接添加 30ng/ml α -或 20ng/ml β -HRG (R&D Systems) 配体到抗体溶液中刺激细胞,然后让细胞生长 72 小时。加入 AlamarBlue™ (BIOSOURCE) 37℃ 于暗处作用。每 30 分钟在 590nm 处测定吸光值。数据在加入 AlamarBlue 90 分钟后记录。图 10 中显示的结果表明本发明代表性的抗体抑制了 HRG 诱导的人类癌细胞的生长。数据用治疗性抗体相对于对照抗体的降低百分率表示。

[0264] 实施例 17 :用本发明的抗 HER-3 抗体抑制 β -HRG- 诱导的 MCF7 细胞迁移

[0265] 进行迁移实验以研究本发明的抗体是否能够阻断细胞迁移。在血清饥饿的 MCF7 细胞的细胞悬液中加入指定量的本发明抗体在 37℃ 预孵育 45 分钟。500 μ l 细胞悬液 (50,000 个细胞) 被置于 I 型胶原包被的 transwells 顶部小室 (BD Falcon, 8 μ m pores)。在底部小室使用不含有或含有配体 β -HRG-EGF 结构域 (R&D Systems) 的 750 μ l 培养基 (MEM、氨基酸、Na- 丙酮酸、Pen. -Strept、0.1% BSA, 无胎牛血清)。让细胞在 37℃ 迁移 8 小时,然后用 DAPI 染色。

[0266] 人工计数染色的细胞核,抑制百分比表示为相对于对照抗体的抑制。

[0267] 图 11 表示了实验的结果,表明本发明的代表性的抗 HER-3 抗体降低了 HRG 诱导的细胞迁移。

[0268] 实施例 18:克隆形成分析(软琼脂分析)

[0269] 实施软琼脂分析是为了研究本发明的抗 HER-3 抗体对非贴壁依赖性细胞生长的抑制能力。软琼脂克隆形成实验是标准体外分析方法,用于测试被转化细胞,因为只有这些被转化细胞能够在软琼脂上生长。

[0270] 750 至 2000 孔(取决于细胞株)与 IMDM 培养基(Gibco)中 $10 \mu\text{g/ml}$ 的指示抗体预孵育 30 分钟,然后重悬于 0.4% 的 Difco 纯化琼脂(noble agar)。细胞悬液按一式四份涂布于 96 孔板的底层含有 20% FCS 的 0.75% 琼脂糖上。放置 14 天使克隆形成,然后用 $50 \mu\text{M}$ 10.5mg/ml 溶于 PBS 的 MTT 染色过夜。图 12a-i 表示了利用本发明的 3 中代表性抗体操作这些实验的结果。结果表明本发明的抗 HER-3 抗体降低了以下非贴壁依赖性细胞的生长:MDA-MB361 和 NCI-ADR 乳腺癌细胞(图 12a,b)、MKN-28 胃癌细胞(图 12c)、HT144 黑色素瘤细胞(图 12d)、Skov3 卵巢癌细胞(图 12e)、PPC-1 前列腺癌细胞(图 12f)、BX-PC3 胰腺癌细胞(图 12g)、A431 表皮样癌细胞(图 12h)和肺癌细胞(图 12i)。利用 Scanalyzer HTS camera system(Lemnatec, Wuersele)进行克隆计数。

[0271] 实施例 19:人类抗 HER-3 抗体抑制了人类乳腺癌在裸鼠中的生长

[0272] 治疗性抗体的抗肿瘤疗效常常通过在人类移植瘤的研究中进行评价。在此类研究中,采用人类肿瘤如移植瘤在免疫力低下的小鼠中生长,通过肿瘤生长被抑制的程度来衡量抗体的疗效。为了确定抗 HER-3 抗体的加入是否干扰了人类乳腺癌细胞在裸鼠中的生长,将 5×10^6 个 T47D 细胞植入到雌性 NMRI 裸鼠/裸鼠中。皮下移植肿瘤,在动物的背部生长。肿瘤移植 8 天后,平均体积达到 20mm^3 ,此时开始进行治疗。第一次治疗前,随机挑选小鼠进行统计检测以保证整个治疗组中开始的肿瘤体积统一(平均值,中位数和标准偏差)。治疗开始时采用首剂量 50mg/kg,随后采用每周 25mg/kg 的剂量进行腹腔注射。一条对照前臂注射了阿霉素(药品级)。所有的受试动物每周腹腔注射雌激素 0.5mg/kg。

[0273] 下面给出了治疗组的详细信息。

[0274]

组	数量	第一复合物	加载量 (mg/kg)	周剂量 (mg/kg)	给药途径	日程表
1	10	PBS		--	腹腔注射	1次/周
2	10	阿霉素		8mg/kg	静脉注射	1次/周*
3	10	U1-53	50mg/kg 20ml/kg	25mg/kg 10 ml/kg	腹腔注射	1次/周

[0275] * 阿霉素治疗参考 Boven 等人的描述方法(Cancer Research, 1992)。

[0276] 平均肿瘤体积的数据(图 13)表明,给药抗 HER-3 抗体后,肿瘤的生长速度减慢。

[0277] 实施例 20:人类抗 HER-3 抗体抑制了人类胰腺肿瘤在 SCID 小鼠中的生长。

[0278] 为了检测抗 HER-3 抗体对其它类型的实体肿瘤细胞的潜在治疗作用,抗 HER-3 抗体 U1-53 和 U1-59 在小鼠中对来源于胰腺肿瘤细胞系 BxPC3 的肿瘤进行了检测。对照组的小鼠使用溶剂对照, PBS, 或者已经确定的治疗性抗体爱必妥(Erbix)处理。 5×10^6 个 BxPC3 细胞(无 Matrigel)皮下移植到 CB17 SCID 小鼠中。荷有平均体积为 140mm^2 肿瘤的

小鼠通过腹腔注射 50mg/kg U1-53、U1-59、爱必妥或者等体积的 PBS。此后,在整个研究过程中小鼠每周一次注射剂量为 25mg/kg。

[0279] 实验结果如图 14 所示。U1-53 和 U1-59 通过一种抑制方式降低了人类胰腺肿瘤的生长速度。在这个实验中,明显的是 U1-53 和 U1-59 比 EGFR- 靶向抗体在延迟肿瘤的生长中的作用更加有效。这些数据表明了抗 HER-3 抗体的疗效相当于一种基准治疗药剂。

[0280] 实施例 21: 人类抗 HER-3 抗体与抗 -EGFR 抗体结合增加了抗肿瘤的活性

[0281] 对于过增殖性疾病采用靶向抗体的单一疗法常常被一些问题所妨碍,比如,一方面是对耐药性的发展,另一方面是抗原性的改变。例如,在延长的治疗后抗原性的丧失可能使肿瘤细胞对疗效抗体不敏感,这是由于那些不表达或者丧失靶向抗原的肿瘤细胞具有选择生长优势。这些问题可以通过与一种靶向肿瘤细胞不同受体的疗效抗体,或者与另一种抗肿瘤药物共同使用而避开。介入多个信号通路或者甚至相关的途径只要多个干预水平上也可以提供疗效。这些综合性的治疗方法好像是更加有效,因为他们综合了两种不同的抗 - 癌药物,每种药物通过不同的作用机理发挥作用。

[0282] 为了表明抗 HER-3 抗体的可实施性,U1-53 和 U1-59 作为合适的组合药剂,我们比较了 U1-53 或者 U1-59 单一给药疗法与 U1-53 或者 U1-59 与抗 -EGR 特异抗体爱必妥相结合的给药疗法的效果。 5×10^6 个 BxPC3 细胞 (含 Matrigel) 皮下移植到 CB17 SCID 小鼠中。当肿瘤体积达到 200mm³ 后,小鼠被随机分成治疗组。每周通过腹腔单独给药 U1-53, U1-59 和爱必妥或者抗 -HER3 抗体与爱必妥一起给药或者与作为两种抗 HER-3 抗体的联合给药。所有的抗体的首剂量为每周 50mg/kg,随后每周注射 25mg/kg,持续注射 6 周。对照组每周给药吉西他滨 (120mg/kg),每周注射混合的人类 IgG 或者溶剂 PBS。方案如下所述:

[0283]

分组	数量	复合物	加载量 (mg/kg)	周剂量 (mg/kg)	日程表	给药途径
4	12	PBS	20ml/kg	10ml/kg	q7d	腹腔注射
5	12	混合的人类 IgG	50mg/kg	25 mg/kg	q7d	腹腔注射
6	12	U1-53	50mg/kg	25 mg/kg	q7d	腹腔注射
7	12	U1-59	50mg/kg	25 mg/kg	q7d	腹腔注射
8	12	爱必妥	50mg/kg	25 mg/kg	q7d	腹腔注射
9	12	U1-53+爱必妥	每种 25mg/kg	每种 12.5mg/kg	q7d	腹腔注射
10	12	U1-59+爱必妥	每种 25mg/kg	每种 12.5mg/kg	q7d	腹腔注射
11	12	U1-53+ U1-59	每种 25mg/kg	每种 12.5mg/kg	q7d	腹腔注射
12	12	吉西他滨	无	120mg/kg	一周 2 次	腹腔注射

[0284] 实验结果如图 15 所示。当单独给药抗体 U1-53 或者 U1-59 时,与吉西他滨同等程度地延迟了人的胰腺肿瘤的生长,吉西他滨通常被用来作为抗 - 胰腺癌的化疗标准药物。当 U1-53 或者 U1-59 与爱必妥一起给药时,与单独给药 U1-53, U1-59 或者爱必妥相比,能够明显地降低肿瘤的生长。因此,通过综合使用抗 -HER-3 抗体与合适的针对肿瘤抗原独特的靶向抗体,可以得到有效的治疗效果。

[0285] 总之,抗-HER-3 抗体在体内对人类肿瘤具有有效的疗效。与其它抗-肿瘤药物综合使用,可以提高抗-肿瘤活性。

[0286] 实施例 22 :人类抗 HER-3 抗体抑制人类黑色素瘤的在 nu/nu 小鼠内生长

[0287] 受体 erbB 家族的成员,包括 Her3,在许多上皮性肿瘤中不正常表达,它们在许多实体瘤的生长和存活中起着重要的作用。这些实体瘤包括黑色素瘤、头颈部鳞状细胞癌、非小细胞肺癌以及前列腺癌、神经胶质瘤、胃癌、乳腺癌、直肠癌、胰腺癌、卵巢癌。为了确定本发明的抗-Her3 抗体并不限于其对单一类型肿瘤(如胰腺癌,实施例 21)的抗癌活性,而且也可以用于治疗许多 HER-3 依赖的肿瘤,我们另外在移植瘤实验中测试了 U1-53 和 U1-59。图 16 显示了一个实例。 5×10^5 个黑色素瘤细胞 HT144 被皮下注射入 CB17 SCID 小鼠,接着立即腹腔注射 50mg/kg 的 U1-53 和 U1-59,以及等体积的 PBS 或 200mg/kg 的 Dacarbacin(DITC)。此后,小鼠每周接受 25mg/kg 的 U1-53 和 U1-59,而 DITC 按 200mg/kg 每两周给药一次。

[0288] 图 16 表示了来源于每个小组的肿瘤体积的中间值。与用对照溶液处理的肿瘤相比,给药本发明的抗体导致了黑色素瘤的生长降低。这些结果表明本发明的抗体不限于其治疗潜力,能以表达 HER-3 的多种癌症为攻击对象。

[0289] 实施例 23 :人抗-HER-3 抗体抑制了小鼠中结肠癌移植瘤的生长

[0290] HT-29 人类结肠癌细胞与 Matrigel 以 2 : 1 悬浮于培养基,使最终浓度为 10×10^6 个 /ml。0.2ml 的细胞悬液皮下注射到 4 到 5 周龄 CD1nu/nu 小鼠的右侧。总共使用 95 只小鼠。

[0291] 小鼠被随机选择分为对照和处理组。在同一天开始处理。处理时间持续 29 天。在研究完成后,收集每个小组给药处理 3 小时后的 3 个肿瘤。这些肿瘤被快速冷冻并置于 -80°C 。

[0292] 按照如下的处理方法进行操作 :

[0293] 对照组 :非特异的人 IgG, 25mg/kg, 每周两次,腹腔注射

[0294] 处理组 :抗体 U1-53, 25mg/kg, 每周两次,腹腔注射

[0295] 处理组 :抗体 U1-7, 25mg/kg, 每周两次,腹腔注射

[0296] 处理组 :抗体 U1-59, 25mg/kg, 每周两次,腹腔注射

[0297] 5-FU 处理组 :5-氟尿嘧啶, 50mg/kg, 9d $\times$ 5, 腹腔注射

[0298] 图 17 表示了来源于每个小组的肿瘤体积的中间值。与用非特异的人 IgG1 处理的肿瘤相比,给药本发明的抗体导致了结肠癌 HT-29 的生长降低。

[0299] 实施例 24 :人类抗 HER-3 抗体抑制了小鼠中肺癌的生长

[0300] Calu-3 非小细胞肺癌细胞按 1 : 1 与 Matrigel 混合,悬浮于培养基至终浓度为 5×10^6 个细胞 /ml。0.05ml 的细胞悬液皮下注射到 9 周龄雌性 CB17 scid 小鼠的右侧。总共使用 60 只小鼠。

[0301] 小鼠被随机选择分为对照和处理组。在同一天开始处理。处理时间持续 32 天。

[0302] 按照如下的处理方法进行操作 :

[0303] PBS 组

[0304] hG 对照组 :非特异的人类 IgG : (25mg/kg), 一周两次,腹腔注射

[0305] 抗体 U1-53 处理组 :25mg/kg, 一周两次,腹腔注射

[0306] 抗体 U1-7 处理组 :25mg/kg, 一周两次, 腹腔注射

[0307] 抗体 U1-59 处理组 :25mg/kg, 一周两次, 腹腔注射

[0308] 图 18 表示了来源于每个对照组和处理组的肿瘤体积的中间值。与用 PBS 对照处理或用非特异的人 IgG 处理的肿瘤相比, 给药本发明的抗体导致了人类非小细胞肺癌移植瘤的生长降低。

[0309] 实施例 25 : 人类抗 -HER-3 抑制人类胰腺癌在 Balb/C 小鼠中的生长

[0310] 人类胰腺癌 BxPC3 肿瘤细胞与 Matrigel 按照 2 : 1 悬浮于培养基, 使终浓度为每 5×10^6 个细胞 /ml。0.2ml 的细胞悬液皮下注射入 5-7 周龄的雌性 BalbC nu/nu 小鼠的右侧。总共使用 100 只小鼠。

[0311] 小鼠被随机分成对照组和处理组。处理开始于同一天, 一共持续 27 天。

[0312] 按照如下的处理方法进行操作 :

[0313] hIgG 对照组 : 非特异的人类 IgG2, 25mg/kg, 一周两次, 腹腔注射

[0314] 处理组 : 抗体 U1-53, 25mg/kg, 一周两次, 腹腔注射

[0315] 处理组 : 抗体 U1-7, 25mg/kg, 一周两次, 腹腔注射

[0316] 处理组 : 抗体 U1-59, 25mg/kg, 一周一次, 腹腔注射

[0317] Gemzar 处理组 : 吉西他滨, 80mg/kg, 一周一次, 腹腔注射

[0318] 图 19 表示了来源于每个对照组和处理组的肿瘤体积的中间值。与用非特异的人 IgG 或用 Gemzar 处理的肿瘤相比, 给药本发明的抗体导致了人类胰腺癌的生长降低。

[0319] 在人类胰腺癌中 HER-3 的抑制也表现在药效学实验中。BxPC3 肿瘤移植物的生长如上所述。3 只小鼠用 500 μ g IgG1 对照抗体处理, 3 只小鼠用抗 500 μ g HER-3 抗体 U1-59 处理。在第一天和第四天处理这些小鼠, 然后在第五天处死, 测定抗体依赖的的 HER-3 磷酸化 (pHER-3)。

[0320] 肿瘤在加有蛋白酶抑制剂的标准的 RIPA 缓冲液中匀浆。50 μ g 澄清的裂解液用 4-20% Tris- 甘氨酸胶分离, 然后转移到硝酸纤维素膜上, 并用 3% 牛血清白蛋白 (BSA) 封闭。免疫印迹的操作采用抗 -pHER-3 抗体 (抗体 21D3, Cell Signaling technology)。抗肌动蛋白抗体 (AB a-2066, Sigma) 用作对照。

[0321] 表达的检测使用增强的发光法 (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ)。图像用 Versadoc 5000 成像系统 (BioRad, Hercules, CA) 捕获。

[0322] 图 20 表示了该结果。在给药人抗 -HER-3 抗体 U1-59 后, HER-3 的磷酸化不能再被检测到。因此, 本发明的抗体能够明显地降低人类胰腺癌细胞中 HER-3 的活化。

[0323] 实施例 26 : 利用本发明的抗 -HER-3 抗体作为诊断试剂

[0324] 抗 -HER-3 单抗可用于恶性肿瘤疾病的诊断。HER-3 在肿瘤中的表达方式与正常的组织相比非常不同, 因此, HER-3 的表达分析将能帮助 : 初步诊断实体肿瘤、实体肿瘤病理分期和组织学分级、过增殖性疾病和肿瘤的预后标准的评价、HER-3 阳性肿瘤的患者风险管理。

[0325] A. 样品中 HER-3 抗原的检测

[0326] 酶联免疫吸附分析 (ELISA) 用于检测样品中 HER-3 抗原的方法已经发展。在该分析中, 微量滴定板 (如 96 孔微量滴定板或 384 孔微量滴定板) 的孔被抗 HER-3 抗原的全人单克隆抗体一抗吸附几个小时。此固定的抗体用于捕获测试样品中可能存在的任意 HER-3

抗原。所有孔均被冲洗,用封闭试剂如牛奶蛋白或白蛋白处理以避免分析物中的非特异吸附。

[0327] 接下来酶标板孔用疑似含有 HER-3 抗原的测试样本、或用含有标准量 HER-3 抗原的溶液处理。这样的样本是,例如:血液样本,其来源对象中疑似含有的循环的 HER-3 抗原被认为是病理诊断水平。当冲洗掉测试样本或标准品后,酶标板孔用偶联有生物素标记的本发明的全人类抗 HER-3 二抗处理。标记的抗 HER-3 抗体用作检测抗体。当冲洗掉过量的二抗后,酶标板孔用偶联上辣根过氧化物酶 (HRP) 的抗生物素蛋白和合适的显色底物处理。测试样本中 HER-3 抗原的浓度通过与标样得到的标准曲线比较来确定。

[0328] B. 免疫组化法 (IHC) 中 HER-3 抗原的检测

[0329] 为了用免疫组化法测定组织切片中的 HER3 抗原,石蜡包埋组织首先用二甲苯脱蜡两次,每次 5 分钟,然后用 100%乙醇脱水 2 次,每次 3 分钟,95%乙醇脱水 1 分钟,再用蒸馏水冲洗。暴露被福尔马林固定和石蜡包埋遮蔽的抗原表位可通过表位遮蔽解除 (epitope unmasking)、酶消化或皂甙。表位遮蔽解除方法是将石蜡切片置于表位恢复溶液 (例如:2N pH1.0 的盐酸溶液) 中,在蒸锅、水浴或微波炉中加热 20-40 分。对于酶消化,组织切片置于不同的酶溶液 (如蛋白酶 K、胰蛋白酶、链霉蛋白酶、胃蛋白酶等) 在 37°C 孵育 10-30 分钟。

[0330] 冲洗掉表位恢复溶液或过量的酶之后,组织切片用封闭液处理以防止非特异反应。一抗用稀释缓冲液稀释合适的比例后在室温下孵育 1 小时或过夜。过量的一抗被冲洗掉,切片在过氧化物酶封闭液中在室温下孵育 10 分钟。在另一个清洗步骤后,组织切片与二抗孵育,该二抗标记上了可作为酶锚定物的基团。实例是生物素标记的二抗,可被偶联有辣根过氧化物酶的链霉亲和素识别。所述的抗体/酶复合物的检测可通过与合适的发光底物孵育来实现。

[0331] C. 患者血清中 HER-3 抗原浓度的测定

[0332] 建立了夹心 ELISA 法用于定量人血清中的 HER-3 水平。在夹心 ELISA 法中使用了两种全人类单克隆抗 HER-3 抗体,其识别 HER-3 分子不同的结构域,但不竞争结合,例如,见实施例 8。此 ELISA 操作如下:50 μ l 抗 HER-3 包被抗体在包被溶液 (0.1M NaHCO_3 , pH 9.6) 以 2 μ g/ml 的浓度包被于酶标板 (Fisher)。4°C 孵育过夜后,酶标板用 200 μ l 的封闭液 (0.5% BSA, 0.1% 吐温 20, 0.01% 硫柳汞,溶于 PBS) 在 25°C 作用 1 小时。酶标板用含 0.05% 吐温 20 的 PBS (清洗液, WB) 清洗 3 次。正常血清或患者血清 (Clinomics, Bioreclamation) 含有 50% 人血清的封闭液稀释。酶标板与血清样品在 4°C 孵育过夜,用清洗液清洗,然后与生物素标记的抗 HER-3 检测抗体 (100 μ l/孔) 在 25°C 孵育 1 小时。清洗后,酶标板与辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素孵育 15 分钟,按前面的方法清洗,然后按 100 μ l/孔与溶于过氧化氢中的邻苯二胺 (Sigma 显影液) 作用来产生颜色。用 2M 硫酸 (50 μ l/孔) 终止该反应,用酶标板阅读器在 492nm 处分析。血清样本中 HER-3 抗原的浓度通过与纯化的 HER-3 抗原的稀释度比较用 4 参数曲线拟合程序来计算。

[0333] 患者癌症的分期

[0334] 基于项目 A、B 和 C 阐述和讨论的结果,通过本发明的运用,可能根据 HER-3 抗原的表达水平在研究对象上分期癌症。在给定的癌症类型中,血液样本取自研究对象,其被诊断为在疾病发展中的各个阶段和/或在治疗的各个时间点。血液样本中存在的 HER-3 抗原的浓度通过特异测定存在的抗原量的方法测定。此方法包括酶联免疫吸附试验 (ELISA),例如

在项目 A 和 B 中描述的方法。使用提供了对发展或治疗的每个时期有统计学意义的结果样本群体,指定了可被视为每个时期特征的 HER-3 抗原的浓度范围。

[0335] 为了在研究中分期研究对象癌症的发展,或为了定义研究对象对治疗的反应,采集了研究对象的血液样本并测定了样本中存在的 HER-3 抗原的浓度。所得到的浓度用于确定在何种浓度范围数值下降。确定的范围与在各种诊断对象的群体鉴定的发展或治疗的时期相关,因此提供了研究中对象的时期。

[0336] 实施例 27:利用本发明的抗 HER-3 抗体和抗体偶联物来治疗或预防过增殖性疾病

[0337] 许多实体瘤被 HER 家族介导的信号转导所调控,已经阐明 HER-3 是一个关键性配体,其可以与 HER-1、HER-2 及 HER-4 形成复合物。因此,HER-3 介导的信号降低或消除将影响其他 HER 家族成员和破坏细胞信号,其带来了广泛的治疗干扰和与其他靶向药物、生物和细胞毒药物整合治疗的潜力。因此,本发明的抗 HER-3 抗体能够用来治疗某些增殖或 HER-3 相关的机能失调,其基于许多因素如 HER-3 的表达。肿瘤类型如乳腺癌、胃肠癌、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌、胃癌、子宫内膜癌、涎腺癌、肺癌、肾癌、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、膀胱癌、神经胶质瘤、黑色素瘤、其他 HER-3 表达或过表达的癌症是当前优选的适应症,但适应症并不限于前面的名单。此外,以下的患者群体将从抗 HER-3 单抗治疗中获益。

[0338] 对抗 HER-2 单抗治疗有耐药性的患者

[0339] 不适合用抗 HER-2 单抗治疗的患者

[0340] 对抗 HER-1 单抗或小分子抗 EGFR 抑制剂有耐药性的患者

[0341] 对 erlotinib 或 gefitinib 有耐药性的小细胞肺癌患者

[0342] 本发明的抗 HER-3 抗体将用于单一疗法或与一种或药剂组分结合为所谓的“混合疗法”。所述的混合疗法可包括(但不限于)本发明签名定义的药剂。使用抗 HER-3 抗体和其他药剂的混合疗法可延长患者的存活和肿瘤发生的时间或提高患者的生活质量。规程和给药设计将描述治疗效果和降低标准治疗(以化疗和放疗为例)的常规剂量的能力。

[0343] 用本发明的抗 HER-3 抗体治疗人类

[0344] 为了确定抗 HER-3 抗体治疗人类肿瘤患者的体内效果,人类患者在特定时间被注射了有效量的本发明的抗 HER-3 抗体。在治疗周期内,人类患者被监测以确定其肿瘤是否在发展,特别是肿瘤是否在生长和扩散。

[0345] 与用当前标准的护理治疗的肿瘤患者的肿瘤的生长和扩散水平相比,用本发明的抗 HER-3 抗体治疗的肿瘤患者含有低水平的肿瘤生长和/或转移。

[0346] 用本发明的抗 HER-3 抗体偶联物治疗

[0347] 为确定本发明抗 HER-3 标记抗体的体内效果,人类患者或表现为肿瘤的动物在特定时间被注射了有效量的本发明的抗 HER-3 标记抗体。例如,给药的抗 HER-3 标记抗体是 DM1 标记的抗 HER-3 标记抗体、auristatin 标记的抗 HER-3 抗体或同位素标记的抗 HER-3 抗体。在治疗周期内,人类患者或动物被监测以确定其肿瘤是否在发展,特别是肿瘤是否在生长和扩散。

[0348] 与经过替代方法治疗的对照组患者或表现肿瘤的动物相比,经过例如 DM1 标记的抗 HER-3 标记抗体或同位素标记的抗 HER-3 抗体治疗的人类患者或表现肿瘤的动物,含有低水平的肿瘤生长和转移。可在动物中使用的对照 DM1 标记的抗体包括 DM1 组成的标记物,其连接到本发明的抗 HER-3 抗体的同型抗体上,不过特别的是,该抗体不具有结合 HER-3 肿

瘤抗原的能力。可在动物测试使用的对照同位素标记的抗体包括由同位素组成的标记物，其连接到本发明的抗 HER-3 抗体的同型抗体上，不过特别的是，该抗体不具有结合 HER-3 肿瘤抗原的能力。注意：不对人类给药对照标记物。

[0349] 一般说明

[0350] 前面的书面说明是考虑了足以使本领域的技术人员实践本发明。本发明并不限于已递交解释的范围，因为递交的实例是目的是作为本发明的特定对象的单一描述，功能上等效的任意解释都在本发明的领域内。文本中递交的材料并不承认文本中包含的书面说明是不足以实践本发明任一对象，包括其最好的模式，也不是将权利要求书的范围限于其特定的描述中。

[0351] 前面的说明和实例详述了本发明的某些优选实例，描述了发明者预期的最好模式。但是，应当了解，不管出现在文中的前述是多么详尽，本发明可以通过很多方式实践，本发明应当解释附属的权利要求书及其等同物。

[0352] 此外，除非另有规定，所使用的与本发明相关的科学和技术术语所含意义应当能被本领域技术人员理解。而且，除非本中另有需要，单数形式的术语也应包括复数形式，复数形式的术语也应包括单数形式。一般说来，文本中使用的与细胞和组织培养、分子生物学、蛋白质、寡核苷酸与多聚核苷酸化学以及杂交相关的命名和技术是本领域熟知和常规使用的。重组 DNA、寡核苷酸合成以及组织培养和转化（例如：电穿孔、脂质体转染）使用是标准技术。酶反应和纯化技术的操作按照厂家说明或本领域的常规操作或根据本文中的描述。前述的技术和步骤的操作通常根据本领域熟知的常规方法或根据本说明中引用或讨论的各种常规或特殊文献中描述的方法。例如见 Sambrook 等人的《分子克隆实验指南》（第三版，Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (2001)），其通过引用结合到文本中。文本中使用的与分析化学、合成有机化学以及药物化学相关的命名和实验程序和技术是本领域熟知和常规使用的。化学合成、化学分析、药物制备、配方和释放以及患者的治疗使用的是标准技术。

[0353] 引证归并

[0354] 文本中所有引用的参考资料，包括专利、专利申请、论文、教材等等，包括此处引用的参考文献，在此通过引用整体纳入到本文中。

[0001]

序列表

<110> U 3 Pharma AG
 Amgen Inc.
 <120> 针对HER-3的抗体及其用途
 <130> 33091P-W0
 <140> PCT/EP2006/012632
 <141> 2006-12-29
 <150> US60/755103
 <151> 2005-12-30
 <160> 582
 <170> PatentIn version 3.3
 <210> 1
 <211> 342
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体
 <400> 1
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggaggaggc ttgatccagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tctctgtgcag cctctggggt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt cggccagget 120
 ccagggaagg ggcctggattg ggtctcagtt atttatagcg gtggtagcac atactacgca 180
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agggcagtggt 300
 ctggacgtct ggggccaagg gaccacggtc accgtctcct ca 342
 <210> 2
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体
 <400> 2
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Gly Gln Trp Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

[0002]

	100	105	110
Ser Ser			
<210> 3			
<211> 336			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 3			
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc			60
atctcctgca ggtcaagtca gagectcctg catagtaatg gatacaacta ttggattgg			120
tacctgcaga gcccaggga gctccacaa ctctgttct atttgggttt tcatcgggcc			180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac			240
agcagagtgg aggcctgagga tgttggggtt tattactgca ggcaagctct acaactccg			300
ctcactttcg gcggaggga caaggtggag atcaaa			336
<210> 4			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 4			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			
1 5 10 15			
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser			
20 25 30			
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser			
35 40 45			
Pro Gln Leu Leu Phe Tyr Leu Gly Phe His Arg Ala Ser Gly Val Pro			
50 55 60			
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65 70 75 80			
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Arg Gln Ala			
85 90 95			
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100 105 110			
<210> 5			
<211> 374			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 5			

[0003]

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgtaactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccacg ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attccagtgg gagcacctac 180
tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
agggaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctc 374

<210> 6
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 6

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 7
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 7

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctectgca ggtctagta gagcctectg tataagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acaaaactcc 300

[0004]

ctcactttcg gcggaggac caaggtggag atcaaa	336
<210> 8	
<211> 112	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体	
<400> 8	
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
1 5 10 15	
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser	
20 25 30	
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
35 40 45	
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro	
50 55 60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
65 70 75 80	
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala	
85 90 95	
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
100 105 110	
<210> 9	
<211> 357	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体	
<400> 9	
cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg	60
acctgcacct tctctgggtt ctcaactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt	120
cageccccag gaaaggccct ggactggett gcactcattt attggaatga tgataagcgc	180
tacagcccat ctctgaagag caggetcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg	240
gtccttacia tgaccaacat ggatcttgtg gacacageca catattactg tgtacacaga	300
gacgaagttc gagggtttga ctactggggc cagggaacce tggtcaccgt ctctctca	357
<210> 10	
<211> 119	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体	
<400> 10	
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln	
1 5 10 15	

[0005]

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Asp
35 40 45

Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Leu Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val His Arg Asp Glu Val Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 11
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 11
gatgttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctctctgca ggtctagtc aagcctcgta tacagtgatg gatacaccta cttgcattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgccttattt ataaggtttc taactgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagggtgc acaactggccg 300
atcaccttcg gcccaaggac acgactggag attaaa 336

<210> 12
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 12

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

[0006]

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Ala His Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 13
<211> 374
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 13
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgggt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgcgagagat 300
cgggaaacttg agggttactc caactactac ggtgtggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctc 374

<210> 14
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 14

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Gly Tyr Ser Asn Tyr Tyr Gly Val
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

[0007]

115	120
<210> 15 <211> 321 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 抗体 <400> 15 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggcaagtc gccattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag aataatagtc tcccgatcac cttcggccaa 300 gggacacgac tggagattaa a 321	
<210> 16 <211> 107 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 抗体 <400> 16 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly 1 5 10 15 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Ser Asn Tyr 20 25 30 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile 35 40 45 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly 50 55 60 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro 65 70 75 80 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Ser Leu Pro Ile 85 90 95 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys 100 105	
<210> 17 <211> 354 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 抗体 <400> 17 gaggtgcagc tggtcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ceggggagtc tctgaagatc 60 tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tggctgggt gcgccagatg 120	

[0008]

```

ccccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac    180
agcccgctect tccaaggcca ggteaccate tcagecgaca agtccatcag caccgcctac    240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatgaa    300
aactacggtg actacaacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca          354

```

<210> 18
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 18

```

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1           5           10          15

```

```

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20           25           30

```

```

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35           40           45

```

```

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50           55           60

```

```

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65           70           75          80

```

```

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85           90           95

```

```

Ala Arg His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100          105          110

```

```

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 19
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 19

```

gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc    60

```

```

atcacttgcc gggcaagtca gagcattcgc agctatttaa attggtatca gcagaaacca    120

```

```

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gettcagtt tgcaaagtgg ggteccatca    180

```

```

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct    240

```

```

gaagattttg cactttactg ctgtcaacag agtaacggtt ccccgctcac ttteggcgga    300

```

```

gggaccaagg tggagatcaa a          321

```

<210> 20
 <211> 107
 <212> PRT

[0009]

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 20

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Cys Cys Gln Gln Ser Asn Gly Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 21

<211> 380

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 21

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggtg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccacg ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt cccctcaggag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
agagagagag agtgggatga ttacggtgac ccccaaggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgggtca ccgtctctctc 380

<210> 22

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 22

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

[0010]

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Arg Glu Trp Asp Asp Tyr Gly Asp Pro Gln
 100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120 125

<210> 23
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 23
 gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttac attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatccatgct gcacccagtt taaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagtag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccgctcac ttctggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcca a 321

<210> 24
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 24

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

[0011]

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Gln
100 105

<210> 25
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 25
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60
tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
ccccggaaag gcctggagtg gatggggatc atctggcctg gtgactctga taccatatac 180
agcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggccctggac accgccatgt attactgtgc gagacatgaa 300
aactacggtg actacaacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 26
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Trp Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 321
<212> DNA

[0012]

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 27

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc    60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattcga agttatttaa attggtatca gcagaaaccg    120
gggaatgccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaatgg ggtcccatca    180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct    240
gaagattttg cactttacta ctgtcaacag agtatcagtt ccccgtcac tttcgcgga    300
gggaccaagg tggagatcaa a                                           321
```

<210> 28

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 28

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
```

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
          20           25           30
```

```
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Lys Leu Leu Ile
          35           40           45
```

```
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60
```

```
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
```

```
Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Ser Ser Pro Leu
          85           90           95
```

```
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105
```

<210> 29

<211> 374

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 29

```
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc    60
tcttgcaagg cttctggata caccctcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc    120
actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtgggtga cactggctat    180
gcacaggtgt tccagggcag agteaccatg acctggaaca cctccataag cacagcctac    240
atggaactga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatttggg    300
```

[0013]

gatctcccgt atgactacag ttactacgaa tggttcgacc cctggggcca gggaaccctg	360
gtcaccgtct cctc	374
<210> 30	
<211> 124	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体	
<400> 30	
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
1 5 10 15	
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
20 25 30	
Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
35 40 45	
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Phe	
50 55 60	
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Trp Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	
65 70 75 80	
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
Ala Arg Phe Gly Asp Leu Pro Tyr Asp Tyr Ser Tyr Tyr Glu Trp Phe	
100 105 110	
Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser	
115 120	
<210> 31	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体	
<400> 31	
gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcaacttggc gggcaagcca gacatttagc agctatttaa attggtatca gcagagacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgca gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccgctcac ttteggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa a	321
<210> 32	
<211> 107	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体	

[0014]

<400> 32

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 33

<211> 386

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 33

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggtgtgtga ttactgtgca 300
agagatctct acgatttttg gagggttat cctactact acggtatgga cgtctggggc 360
caagggacca cggtcaccgt ctcctc 386

<210> 34

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 34

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

[0015]

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 35
<211> 383
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 35
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctgggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggtcg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggtgtgtga ttactgtgca 300
agagattact atggttcggg gagtttctac tactactacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccaagg tcaccgtctc etc 383

<210> 36
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 36

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

[0016]

	85	90	95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr	100	105	110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser	115	120	125
<210> 37			
<211> 321			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 37			
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc			60
atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca			120
gggaaagccc ctaaggtcct gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca			180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct			240
gaagattttg caattacta ctgtcaacag agttacagta ccccteggac gttcggccaa			300
gggaccaagg tggaatcaa a			321
<210> 38			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 38			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	20	25	30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile	35	40	45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	100	105	
<210> 39			
<211> 371			
<212> DNA			
<213> 人工序列			

[0017]

<220>
 <223> 抗体
 <400> 39
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120
 gccgggaagg gactggagtg gattgggcat atctatacca gtgggagcac caactacaac 180
 ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agaagcgatt 300
 tttggagtgg gccctacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct c 371

<210> 40
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体
 <400> 40
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly His Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Ala Ile Phe Gly Val Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 41
 <211> 377
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体
 <400> 41
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggata caccctcacc ggctactata tgcaactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta atattggtgg cacaaactgt 180

[0018]

gcacagaagt ttcagggcag ggteaccatg accagggaca cgteccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcagctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggga 300
 cggtagtagca gcagctggtc ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcaccg tctctc 377

<210> 42
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 42

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ile Gly Gly Thr Asn Cys Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
 100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120 125

<210> 43
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 43

gatatctga tgaccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca agtctagtca gagectcctg cttagtgatg gagggacctt tttgtattgg 120
 tacctgcaga agccaggcca gctccacag ctcctgatct atgaagtctt caaccggctt 180
 tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
 agccgggtgg aggetgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaagtat gcagcttccg 300
 atcaccttcg gccaaaggac acgactggaa attaaa 336

<210> 44
 <211> 112
 <212> PRT

[0019]

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 44

Asp Ile Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Leu Ser
20 25 30

Asp Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Met Gln Leu Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 45

<211> 380

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 45

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgg 120
cagccccag ggaagggact ggagtggatt gggatatatct attacagtgg gagcaccaac 180
tacaacctt ccccaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggcgc tgtattactg tgcgagaggg 300
ggggacagta actacgagga ttactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtea ccgtctctctc 380

<210> 46

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 46

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

[0020]

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Asp Ser Asn Tyr Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
 100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120 125

<210> 47
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 47
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcatttgcc gggcaagtc gagcattagc atctatttac attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctctt gatctctgct gcacccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagaag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacactt ccccgatcac ctteggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 48
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 48

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Ser Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

[0021]

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 49
<211> 380
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 49
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccaggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagcacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agattcgagt 300
tactatgata gtagtgggta ttacttatac tactacgcta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtea ccgtctctc 380

<210> 50
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 50

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys His Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 51

[0022]

<211> 339
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 51
 gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
 tgggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttctctgggc atctaccggg 180
 gaatccggggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatactact 300
 cctctcactt tcggccctgg gaccaaagtg gatatcaaa 339

<210> 52
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 52

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95

Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
 100 105 110

Lys

<210> 53
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 53
 gaggtgcaac tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt atctatagea tgaactgggt ccgccagget 120

[0023]

ccaggaagg ggcaggagt ggtttcatac attagtagta gtagtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagg 300
ggtagcttcg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 54
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 54

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 55
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 55

gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattacc aactatttga attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcaccaatt tggaacagg ggteccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttacttttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatatctg caacatataa ctgtcaacag tgtgaaaatt tcccgatcac ctteggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 56
<211> 107
<212> PRT

[0024]

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 56

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 57

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 57

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtea cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagectcctg tataagtaag gatacaagta ttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattattgca tgcaggctct acaaaactccg 300
atcaccttcg gccaaaggac acgactggag attaaa 336

<210> 58

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 58

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

[0025]

35	40	45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro 50 55 60		
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile 65 70 75 80		
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala 85 90 95		
Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys 100 105 110		
<210> 59 <211> 374 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 抗体		
<400> 59 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtgggtggtt actactggaa ctggatccgg cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggatatca attacagtgg gaggaccaac tacaacccct cctcaagag tegagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc tccttgaagc tgagctctgt gaccgtgctg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat cgagaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctc	60 120 180 240 300 360 374	
<210> 60 <211> 124 <212> PRT <213> 人工序列		
<220> <223> 抗体		
<400> 60 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu 1 5 10 15 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly 20 25 30 Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu 35 40 45 Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser 50 55 60 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 65 70 75 80 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr 85 90 95		

[0026]

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 61
<211> 374
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 61
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttctgagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggttg ctccgtcagc agtggtggtt actactggaa ctggatccgg 120
cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggatatca attacagtgg gacaccaaac 180
tacaaccctt cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
cgagaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctc 374

<210> 62
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 62

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 63

[0027]

<211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 63
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtea cccctggaga gccggcctcc 60
 atctctctgca ggtctagtca gagcctcctg tataagtaatg gatacaagta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctcatgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattattgca tgcaggctct acaaacctcc 300
 atcaccttcg gccaaaggac acgactggag attaaa 336

<210> 64
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 64

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Met Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 65
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 65
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240

[0028]

$\langle 210 \rangle$	68
$\langle 211 \rangle$	107
$\langle 212 \rangle$	PRT
$\langle 213 \rangle$	人工序列

71

<220>
 <223> 抗体
 <400> 68
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 69
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体
 <400> 69
 caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc ctteggagac cctgtccctc 60
 acctgcgctg tctatgggtgg gtccttcagt gggttactact ggagctggat ccgccagccc 120
 ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
 ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagaaacgt ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agataagtgg 300
 acctggtact tcatctcttg gggccgtggc accctggtca ctgtctcctc a 351
 <210> 70
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体
 <400> 70
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

[0030]

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 71
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 71
gacatcaga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca ggtccagcca gagtgtttta tacagctcca gcaataggaa ctacttagct 120
tggtaccage agaaccagg acagcctcct aagctgetca ttactgggc ttctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
cctcggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 72
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 72

Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

[0031]

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 73
<211> 374
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 73
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatg gggaacatct attacagtgg gacacacctac 180
tacaacctgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctga gaaccagttc 240
tccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tatattactg tgcgagaggg 300
ggaactggaa ccaattacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctc 374

<210> 74
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 74

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Met Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Glu Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Thr Gly Thr Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 75

[0032]

<211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗体

 <400> 75
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gctgggccac tggcatccca 180
 aacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gtcaccgct cactttcggc 300
 ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 76
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 76

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Trp Ala Thr Gly Ile Pro Asn Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 77
 <211> 377
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 77
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgt ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccagc ggatgggcct ggagtggatt gggatcatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgct ccctcaagag tcgagtcacc atatcagaag acacgtctaa gaaccagttc 240

[0033]

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggcgc tgtattactg tgcgagagat 300
 tccgagtcgc agtatagcag ctctctgaac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcaccg tctctc 377

<210> 78
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 78

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Met Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Glu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly
 100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120 125

<210> 79
 <211> 377
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 79
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtgt ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
 cagcacccag ggatgggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatecagaag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggcgc tgtattactg tgcgagagat 300
 tccgagtcgc agtatagcag ctctctgaac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcaccg tctctc 377

<210> 80
 <211> 125
 <212> PRT

[0034]

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 80

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Met Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Glu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 81

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 81

gacatccaga tgaccacgac tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagaatcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaccattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatget gcacccagtt tgcaaggtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgtatc tgggacagat ttcaccctca ccgtcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccgctcac ttctggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 82

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 82

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Tyr

[0035]

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

<210> 83
 <211> 371
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 83
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
 tctgttaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180
 agcccgctct tccaaggcca ggtcacccatg tcagccgaca agtccatcag taccgcctac 240
 ctgcagctga gcagccatga aggcctcgga caccgccatg tattactgtg cgagacagat 300
 ggctggaaac tacgtacatc acgggtgac gagacgtct gggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct c 371

<210> 84
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 84

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

[0036]

Leu Gln Leu Ser Ser His Glu Gly Leu Gly His Arg His Val Leu Leu
85 90 95

Cys Glu Thr Asp Gly Trp Lys Leu Arg Thr Ser Arg Val Ile Glu Thr
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 85
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 85
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggtatc agcatctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gtcaccgtg cagttttggc 300
caggggacca aactggagat caaa 324

<210> 86
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 86

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ile Ser Ile
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 87
<211> 366
<212> DNA

[0037]

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 87

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc      60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc      120
cagcaccacg ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac      180
tacaaccctg ccctcaggag tegagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc      240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg      300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaacct ggtcacccgc      360
tcctca                                          366

```

<210> 88

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 88

```

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1              5              10              15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20              25              30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35              40              45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50              55              60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65              70              75              80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85              90              95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100             105             110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115              120

```

<210> 89

<211> 322

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 89

```

gacatccaga tgaccagtc tccatccctc ctgtctgeat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagatacct      120

```

[0038]

```

gggaaagccc ctaagcgccct gatctatgct gcattccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca    180
aggttcagcg geagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcaacag cctgcagcct    240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa    300
gggaccaagg tggaatcaa ac                                                    322

```

<210> 90
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 90

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

```

```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
                20           25           30

```

```

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
          35           40           45

```

```

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60

```

```

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

```

```

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
          85           90           95

```

```

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105

```

<210> 91
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

```

<400> 91
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc    60
acctgcaactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc    120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gacacacctac    180
tacaaccgtt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc    240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg    300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcacccgc    360
tcctca                                                    366

```

<210> 92
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0039]

<220>
 <223> 抗体
 <400> 92
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 93
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体
 <400> 93
 gacttcaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtc ggacattcga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct 120
 gggaaagccc ctaagcgccg gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcacgg gcagtggtac tgggacagaa ttcaactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 94
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体
 <400> 94
 Asp Phe Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
 20 25 30

[0040]

Leu Gly Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 95
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 95
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccagc ggaagggcct ggaglggatt ggatacatct attacagtgg gacacctac 180
 tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcaatag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
 gattacgatt tttggaatgg ttattttgac tactggggcc agggaaacct ggtcacgcgc 360
 tctctca 366

<210> 96
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 96

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[0041]

	85	90	95
Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp	100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115	120	
<210> 97			
<211> 321			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 97			
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc			60
atcacttgcc gggcaagtcaggacattaga aatgatttag gctggatcgc gcagaaacct			120
gggaaagccc ctaagcgccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca			180
aggttcacgc gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct			240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa			300
gggaccaagg tggaatcaa a			321
<210> 98			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 98			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp	20	25	30
Leu Gly Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile	35	40	45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	100	105	
<210> 99			
<211> 366			
<212> DNA			
<213> 人工序列			

[0042]

<220>
 <223> 抗体
 <400> 99
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctacacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gacacacctac 180
 tacaacccgt ccctcaagag tcgacttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagca 300
 gattacgatt tttggagtgg ttactttgac tactggggcc agggaaacct ggtcacccgc 360
 tcctca 366

<210> 100
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体
 <400> 100
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 101
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体
 <400> 101
 gacatccaga tgacccagtc tccatccctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgect gatctatget gcateccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

[0043]

```

agggttcagcg gcagtggtatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagatTTTTG caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gtteggccaa 300
gggaccaaggg tggaaatcaa a 321

```

<210> 102
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 102

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

```

```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
           20           25           30

```

```

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
           35           40           45

```

```

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
           50           55           60

```

```

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

```

```

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
           85           90           95

```

```

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
           100          105

```

<210> 103
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 103

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

```

```

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

```

```

cagcaaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gaggacctac 180

```

```

tacaaccgt ccccaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

```

```

tccctgaagt tgagctctgt gactgccgcg gacacggcgg tgtattactg tgcgagagcc 300

```

```

gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaacct ggtaaccgtc 360

```

```

tctca 366

```

<210> 104
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

[0044]

<400> 104

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 105

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 105

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtea gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 106

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 106

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

[0045]

35	40	45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly 50 55 60		
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro 65 70 75 80		
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp 85 90 95		
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 100 105		
<210> 107 <211> 351 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 抗体		
<400> 107 cagggtcagc tgcaggagtc gggeccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc acctgcactg tctctgggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac tacaacccgt cccccaagag tcgagtlacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc tccttgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag gacgacggta tggacgtctg gggecaaggg accacgggtca cegtctctc a	60 120 180 240 300 351	
<210> 108 <211> 117 <212> PRT <213> 人工序列		
<220> <223> 抗体		
<400> 108 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln 1 5 10 15 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly 20 25 30 Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu 35 40 45 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser 50 55 60 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 65 70 75 80 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr 85 90 95 Cys Ala Arg Glu Asp Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr		

[0046]

	100	105	110
Val Thr Val Ser Ser			
115			
<210> 109			
<211> 336			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 109			
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc	60		
atttcctgca ggtctagtca gagectcctg catagtaatg gatacaacta ttggaatgg	120		
tacctgcaga agccaggga gtcacacag ttcattgattt atttggggtc taatcgggcc	180		
tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac	240		
agcagagtgg aggcctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaaactccg	300		
atcaccttcg gccaaaggac acgactggag attaaa	336		
<210> 110			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 110			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			
1 5 10 15			
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser			
20 25 30			
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
35 40 45			
Pro Gln Phe Met Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro			
50 55 60			
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65 70 75 80			
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala			
85 90 95			
Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys			
100 105 110			
<210> 111			
<211> 366			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 111			

[0047]

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc    60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc    120
cagtaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac    180
tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc    240
tccctgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg    300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcacccgc    360
tcctca

```

<210> 112
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 112

```

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1          5          10          15

```

```

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
          20          25          30

```

```

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
          35          40          45

```

```

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50          55          60

```

```

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65          70          75          80

```

```

Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
          85          90          95

```

```

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
          100          105          110

```

```

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210> 113
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 113

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc    60
atcaattgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca    120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcattcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca    180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct    240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa    300

```

[0048]

gggaccaagg tggaaatcaa ac	322
<210> 114	
<211> 107	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体	
<400> 114	
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
1 5 10 15	
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp	
20 25 30	
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile	
35 40 45	
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
50 55 60	
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
65 70 75 80	
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp	
85 90 95	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
100 105	
<210> 115	
<211> 372	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体	
<400> 115	
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctctggagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgg	120
cagcccccag ggaaggagct ggagtggatt gggtatatct attacagtgg gaggaccaac	180
tacaaccct cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgtgcg gacacggcgg tgtattactg tgcgagagat	300
ggggacgtgg atacagctat ggtcgatgct ttgatatct ggggccaagg gacaatggtc	360
accgtctcct ca	372
<210> 116	
<211> 124	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体	
<400> 116	
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	

[0049]

1	5	10	15
Thr Leu Ser	Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly		
	20	25	30
Gly Tyr Tyr	Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
	35	40	45
Trp Ile Gly	Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser		
	50	55	60
Leu Lys Ser	Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe		
65	70	75	80
Ser Leu Lys	Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
	85	90	95
Cys Ala Arg	Asp Gly Asp Val Asp Thr Ala Met Val Asp Ala Phe Asp		
	100	105	110
Ile Trp Gly	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser		
	115	120	
<210>	117		
<211>	324		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	抗体		
<400>	117		
gaaattgtat tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc			60
ctctcttgca gggecagtca gaggtttaagc ggcaactact tagcctggta ccagcagaag			120
cctggccagg ctcccaggct catcatctgt ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca			180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac aagactggag			240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatgata ggtaaccgct cactttcggc			300
ggagggacca aggtggagat caaa			324
<210>	118		
<211>	108		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	抗体		
<400>	118		
Glu Ile Val	Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10	15
Glu Arg Ala	Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Asn		
	20	25	30
Tyr Leu Ala	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Ile		
	35	40	45
Ile Cys Gly	Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser		

[0050]

50	55	60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu 65 70 75 80		
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Arg Ser Pro 85 90 95		
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 100 105		
<210> 119 <211> 366 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 抗体		
<400> 119 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc cagcaccceag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac tacaaccctt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc tccttgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagga gattacgatt tttggagtgg agagtttgac tactggggcc agggaaacct ggtcacccgc tcctca	60 120 180 240 300 360 366	
<210> 120 <211> 122 <212> PRT <213> 人工序列		
<220> <223> 抗体		
<400> 120 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln 1 5 10 15 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly 20 25 30 Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu 35 40 45 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser 50 55 60 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 65 70 75 80 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr 85 90 95 Cys Ala Arg Gly Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Glu Phe Asp Tyr Trp 100 105 110		

[0051]

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 121
<211> 386
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 121
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggtg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct atgacagtgg gacacacctac 180
tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccttgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
caggggcagg acggatacag ctatggttac ggctactact acggtatgga cgtctggggc 360
caagggacca cggtcaccgt ctctctc 386

<210> 122
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 122

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gln Gly Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 123
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

[0052]

<220>
 <223> 抗体
 <400> 123
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctacgtt gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatatgg caacatatta ctgtcaacag tgtgataatc tcctctcac tttcgcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 124
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体
 <400> 124
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Cys Asp Asn Leu Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 125
 <211> 365
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体
 <400> 125
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgt ccccaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
 gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360

[0053]

tcttc	365
<210> 126	
<211> 121	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体	
<400> 126	
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
1 5 10 15	
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly	
20 25 30	
Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
35 40 45	
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
50 55 60	
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	
65 70 75 80	
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
85 90 95	
Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp	
100 105 110	
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser	
115 120	
<210> 127	
<211> 322	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体	
<400> 127	
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct	120
gggaaagccc ctaagegcct gatctatgct gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gtteggccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa ac	322
<210> 128	
<211> 107	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体	
<400> 128	

[0054]

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

<210> 129
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 129
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcaactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccacg ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gacacacctac 180
 tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
 gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaacct ggtcacccgc 360
 tcctca 366

<210> 130
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 130

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

[0055]

50	55	60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 65 70 75 80		
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr 85 90 95		
Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp 100 105 110		
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 115 120		
<210> 131 <211> 322 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 抗体		
<400> 131 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120 gggaaagccc ctaagegcct gatctatget gcaccagtt tgcaaatgg ggteccatca 180 aggttcagcg gcagtggaic tgggacagaa ttacacttca caatcagcag cctgcagcct 240 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322		
<210> 132 <211> 107 <212> PRT <213> 人工序列		
<220> <223> 抗体		
<400> 132		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly 1 5 10 15		
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp 20 25 30		
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile 35 40 45		
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly 50 55 60		
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro 65 70 75 80		
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp 85 90 95		
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		

[0056]

100	105
<210> 133 <211> 365 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 抗体 <400> 133 cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120 cagcaccacg ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180 tacaacccgt cccccaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240 tccctgaage tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300 gattacgatt ttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaatcct ggtcacgcgc 360 tctc 365	
<210> 134 <211> 121 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 抗体 <400> 134 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln 1 5 10 15 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly 20 25 30 Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu 35 40 45 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser 50 55 60 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 65 70 75 80 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr 85 90 95 Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp 100 105 110 Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser 115 120	
<210> 135 <211> 322 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 抗体	

[0057]

<400> 135
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagegcct gatttatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 136
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 136

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 137
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 137
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccctg ccccaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagt tgagctctgt gactgcecg gacacggcgg tglattactg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggaatgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

[0058]

<210> 138
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 138

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 139
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 139

gacatccaga tgaccacgtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcatttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 140
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 140

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[0059]

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

<210> 141
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 141
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccacg ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccctg ccccaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
 gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaacct ggtcacccgc 360
 tcctca 366

<210> 142
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 142
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

[0060]

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 143
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 143
gacatccagc tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagegcct gatctatget gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggecaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 144

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

[0061]

<210> 145
 <211> 365
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗体

 <400> 145
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagtaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgtt cctcaagag tgcagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccttgaagc tgggctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgcgagagcc 300
 gattacgatt tttggagtgg ttattttgac ttctggggcc agggaaacct ggtcacgcgc 360
 tcctc 365

<210> 146
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗体

 <400> 146
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

 Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

 Ser Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
 85 90 95

 Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe Trp
 100 105 110

 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 147
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗体

 <400> 147

[0062]

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagegcct gatctatgct gcattccagtt tgcaaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gtteggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 148
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 148

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 149
 <211> 365
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 149

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtgg ctccatcagc agtggtagatt actactggag ctggatccgc 120
 cagtaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gageacctac 180
 tacaacccgt ccccaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgggctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattttctg tgcgagagcc 300
 gattacgatt tttggagtgg ttttttgac ttctggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360
 tcctc 365

<210> 150

[0063]

<211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 150

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
 85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 151
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 151
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagecc ctaagegcct gatctatget gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gtteggccaa 300
 gggaccaagg tggaatcaa ac 322

<210> 152
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 152

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

[0064]

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

<210> 153
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 153
 cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctgggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtg ctccatcagt agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccacc ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gacacacctac 180
 tacaacctgt cctcaagag tegagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaage tgagctctgt gactgccgeg gacacggcgg tgtattactg tgcgagagcg 300
 gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tcctggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 154
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 154

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

[0065]

65	70	75	80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	85	90	95
Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Ser Trp	100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115	120	
<210> 155			
<211> 321			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 155			
gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc			60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagatacct			120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggteccatca			180
aggttcagcg gcagtggtac tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct			240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt accegtggac gtteggccaa			300
gggaccaagg tggaaatcaa a			321
<210> 156			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 156			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp	20	25	30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile	35	40	45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	100	105	
<210> 157			

[0066]

<211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 抗体

 <400> 157
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacccttacc aactatggta tcagctgggt gcggcaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatgggta cagaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cactgcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgtt 300
 caagactacg gtgactacga ctactttgac tactggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 158
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 158

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 159
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 159
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

[0067]

atcacttgcc gggcaagtca ggcattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaacctcct gatctatget gcattcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agattcaggg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccatcac ctctggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 160
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 160

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 161
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 161

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctttacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gaccacctac 180
 tacaaccgtt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 gccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggcgc tgtattactg tgcgagagcc 300
 gattacgatt ttggagtgg ttattttgac tactggggcc aggggaacct ggtcaccgtc 360
 tectca 366

<210> 162
 <211> 122
 <212> PRT

[0068]

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 162

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Leu Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ala Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 163

<211> 322

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 163

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaggtca gggcattaga aatgatttag getggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctcagecct gatctatget gcattccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttctctctca caatctccag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gtctggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 164

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 164

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp

[0069]

	20	25	30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Arg Leu Ile	35	40	45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	100	105	
<210> 165			
<211> 369			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 165			
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc			60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct			120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatat attagtagta gtggaataa catataccac			180
gcagactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat			240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagagaga			300
tatagtggct acgacgaccc tgatggtttt gatactctggg gccaaggac aatggtcacc			360
gtctcttca			369
<210> 166			
<211> 123			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 166			
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr	20	25	30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	35	40	45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Asn Ile Tyr His Ala Asp Ser Val	50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	65	70	75
			80

[0070]

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Tyr Asp Asp Pro Asp Gly Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 167
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 167
gacatccaga tgacccagtc tccatctccc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aactatttaa gttggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatccacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccttca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttacttttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc ccccgtagcag ttttgccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 168

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Pro Pro Cys
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 169
<211> 366
<212> DNA

[0071]

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 169

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc      60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggttatt actactggag ctggatccgc      120
cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gaccacctac      180
tacaatccgt cttcaagag tcagattacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc      240
tccctgaaac tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc      300
gattacgatt tttggagtgg tcactttgac tactggggcc agggaaacct ggtcacccgc      360
tcctca                                         366

```

<210> 170

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 170

```

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1              5              10              15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
                20              25              30

Tyr Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35              40              45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50              55              60

Phe Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65              70              75              80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85              90              95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Tyr Trp
100             105             110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115              120

```

<210> 171

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 171

```

gacatccaga tgaccagtc tccatccctc ctgtctgeat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag getggtatca gcagaaacca      120

```

[0072]

```

gggaaagccc ctaagcgccct gatctatget gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca    180
aggttcagcg geagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct    240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa    300
gggaccaagg tggaatatca a                                                321

```

<210> 172
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 172

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

```

```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
                20           25           30

```

```

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
          35           40           45

```

```

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60

```

```

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

```

```

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
          85           90           95

```

```

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105

```

<210> 173
 <211> 365
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 173

```

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc    60
tcctgcaagg cttctggtta cacccttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc    120
cctggacaag gacttgagtg gatgggatgg atcagegett acgatgggtca cacaaactat    180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgaa cacagcctac    240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagacccc    300
catgactaca gtaactacga ggcttttgac ttctggggcc agggaaccct ggtcacccgc    360
tcctc                                                365

```

<210> 174
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0073]

<220>
 <223> 抗体
 <400> 174
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Pro His Asp Tyr Ser Asn Tyr Glu Ala Phe Asp Phe Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 115 120
 <210> 175
 <211> 519
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体
 <400> 175
 atgaggtecc ctgtcagct cctggggctc ctgtactct ggctccgagg tgccagatgt 60
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 atcacttgcc gggcaagtca ggcattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 180
 gggaaagccc ctaacctect gatctatget gcattcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
 agattcagtg gcagtggtac tgggacagat ttactctca ccatcagcag tetgcaacct 300
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccatcac ctteggccaa 360
 gggacacgac tggagattaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctteccgcca 420
 tetgatgagc agttgaaac tggaactgcc tetgttgtgt gctgtctgaa taacttctat 480
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc 519
 <210> 176
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体
 <400> 176
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[0074]

1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	20	25	30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile	35	40	45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys	100	105	
<210> 177			
<211> 534			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 177			
accatggact ggacctggag ggtccttttc ttggtggcag cagcaacagg tgcccactcc			60
caggttcagc tggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc			120
tcctgcaagg cttctggta cacccttacc aactatggta tcagctgggt gcggcaggcc			180
cctggacaag ggcttgagt gatgggatg atcagcgctt acgatggta cagaaactat			240
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cactgcctac			300
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgtt			360
caagactacg gtgactacga ctactttgac tactggggcc agggaaacct ggtcacgctc			420
tcctcagett ccaccaagg cccatccgtc ttccccctgg tgccctgctc caggagcacc			480
tccgagagca cagccgccct gggtgcctg gtcaaggact acttccccga accg			534
<210> 178			
<211> 122			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 178			
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr	20	25	30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	35	40	45

[0075]

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 179
<211> 504
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 179
cagctcctgg ggctcctgct actctggctc cgaggtgcc a gatgtgacat ccagatgacc 60
cagctcctcat cctccctgtc tgcattctgta ggagacagag tcaccatcac ttgccgggca 120
agtcagagca ttacgagtta tttaaattgg taltcagcaga aaccagggaa agccccaaac 180
ctcctgatct atgctgcac cagtttgcaa agtgggggtcc catcaagatt cagtggcagt 240
ggatctggga cagatttcac tctcaccatc agcagctctgc aacctgaaga ttttgcaact 300
tactactgtc aacagagtta cagtaccccc atcaccttcg gccaaaggac acgactggag 360
attaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc ttcattcttc cgcctctga tgagcagttg 420
aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag agaggccaaa 480
gtacagtgga aggtggataa cgcc 504

<210> 180
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 180

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[0076]

65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys	100	105	
<210> 181			
<211> 493			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 181			
catctgtggg tcttctcct gctgggtggca gctccagat gggctcgtgc ccaggtgcag			60
ctgcaggagt cgggccagg actgggtgaag ccttcacaga cctgtccct cactgcact			120
gtctctggtg gctccatcaa cagtggatgat tactactgga getggatccg ccagcaccca			180
gggaagggcc tggagtggat tgggtacatc tattacagtg ggagcaccta ctacaacccg			240
tccctcaaga gtegagttac catatcagta gacacgteta agaaccagtt ctccctgaag			300
ctgagctctg tgactgccgc ggacacggcc gtgtattact gtgcgagagc agattacgat			360
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcagcc			420
tccaccaagg gcccatcggt ctccccctg gcaccctct ccaagagcac ctctgggggc			480
acaacggccc tgg			493
<210> 182			
<211> 122			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 182			
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	5	10	15
1			
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly	20	25	30
Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu	35	40	45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	50	55	60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	65	70	75
			80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	85	90	95
Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp	100	105	110

[0077]

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 183
<211> 518
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 183
atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccagggtg 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagegcct gatctatgct gcattccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgc 518

<210> 184
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 184

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 185
<211> 436
<212> DNA
<213> 人工序列

[0078]

<220>
 <223> 抗体
 <400> 185
 tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
 gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccttcacctg cactgtctct 120
 ggtggctcca tcagcagtgg tggttactac tggagctgga tccgccagca cccaggggaag 180
 ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
 aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
 tctgtgactg ccgcgacac gcccggtgtat tactgtgcca gagatggcta tgatagtagt 360
 ggttattacc acggctactt tgactactgg ggccagggaa ccttggtcac cgtctcctca 420
 gcctccacca agggcc 436

<210> 186
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 186

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Gly Tyr Phe
 100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 187
 <211> 521
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 187
 caggctctca tttctctgtt gctctggatc tctggtgcct acggggacat cgtgatgacc 60
 cagtctccag actccctggc tgtgtctctg ggcgagaggg ccaccatcaa ctgcaagtec 120

[0079]

```

agccagagtg ttttatacag ctccaacaat aagaactact tagcttggtta ccagcagaaa    180
ccaggacagc ctectaaget getcatttac tgggcatacta cccgggaate egggtccct    240
gaccgattca gtggcagcgg gtctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag    300
gctgaagatg tggcagttta ttactgtcag caatattata gtactccgct cactttcgge    360
ggagggacca aggtggagat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg    420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc    480
tateccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg c                            521

```

<210> 188
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 188

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 189
 <211> 455
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 189

```

ctgtggttct tcctcctgct ggtggcagct ccagatggg tcctgtccca ggtgcagctg    60
caggagtctg gccaggact ggtgaagcct tcacagacc tgteccctac ctgcactgtc    120
tctgggtggc ccatcagtag tggtgattac tactggagct ggatccgcc gcacccaggg    180
aagggcctgg agtggattgg gtacatctat tacagtggga gcacctacta caaccgtcc    240
ctcaagagtc gagttaccat atcagtagac acgtctaaga accagttctc cctgaagttg    300

```

[0080]

agctctgtga ctgccgcgga cagggccgtg tattactgtg cgagagccga ttaacatttt 360
 tggagtgggtt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagcctcc 420
 accaagggcc catcggtctt cccctggca ccctc 455

<210> 190
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 190

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 191
 <211> 442
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 191

gtgcccgctc agcgccctggg gctcctgctg ctctgggtcc caggtgccag gtgtgacatc 60
 cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct gcactctgtag gagacagagt caccatcact 120
 tgccgggcaa gtcaggcat tagaaatgat ttagcttgt atcagcagaa accaggga 180
 gccctaagc gctgateta tgctgcatcc agtttgcaaa gtggggctcc atcaagggtc 240
 agcggcagtg gatctgggac agaattcact ctcacaatca gcagcctgca gcctgaagat 300
 ttgcaactt attactgtct acagcataat aattacccgt ggacgttcgg ccaagggacc 360
 aaggtgaaa tcaaacgaac tgtggtgca ccactgtct tcatcttccc gccatctgat 420
 gagcagttga aatctggaac tg 442

<210> 192

[0081]

<211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 192

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 193
 <211> 427
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 193

tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
 gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagacctgt cctcactg cactgtctct 120
 ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag 180
 ggctggagtg ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
 aagagtcgag ttaccatata agtagacaag tetaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
 tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgcga gagecgatta cgatttttgg 360
 agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctctc agcctccacc 420
 aagggcc 427

<210> 194
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 194

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

[0082]

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 195
<211> 518
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 195
atgagggtcc ccgtcagct cctggggctc ctgtctctct ggttcccagg tgccagggtg 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcaattgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgct gatctatget gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gtteggecaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gctgtctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgc 518

<210> 196
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 196

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

[0083]

35	40	45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly 50 55 60		
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro 65 70 75 80		
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp 85 90 95		
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 100 105		
<210> 197 <211> 428 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 抗体		
<400> 197		
tggtttcttcc ttctgtcgtt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag	60	
gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt cctcaccctg cactgtctct	120	
ggttgctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag	180	
ggcctggagl ggattgggla catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc	240	
aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc	300	
tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgcga gaccgatta cgatttttgg	360	
aatggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtea ccgtctcctc agcctccacc	420	
aagggcc	428	
<210> 198 <211> 122 <212> PRT <213> 人工序列		
<220> <223> 抗体		
<400> 198		
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln 1 5 10 15		
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly 20 25 30		
Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu 35 40 45		
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser 50 55 60		
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 65 70 75 80		
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe		

[0084]

	85	90	95
Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp	100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115	120	
<210> 199			
<211> 519			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 199			
atgagggtcc ccgtcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt			60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc			120
atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gettggtatca gcagaaacca			180
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcttccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca			240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct			300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gtteggccaa			360
gggaccaagg tggaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctcccccca			420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gctgctgaa taattctat			480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc			519
<210> 200			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 200			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	1	5	10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp	20	25	30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile	35	40	45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	65	70	75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	100	105	

[0085]

<210> 201
 <211> 398
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 201
 ttggtggcag cagctacagg caccacagcc caggtccagc tggtagctc tggggctgag 60
 gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc tcctgcaagg ttccggata caccctcact 120
 gaattatcca tgtactgggt gcgacagget cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt 180
 ttgatcctg aagatggtga aacaatctac gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg 240
 accgaggaca catctacaga cacagcctac atggagctga gcagcctgag atctgaggac 300
 acggccgtgt attactgtgc aactgggtgg aactacgtct ttgactactg gggccaggga 360
 accctggtea ccgtctctc agcctccacc aagggecc 398

<210> 202
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 202

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
 20 25 30

Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Thr Gly Trp Asn Tyr Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 203
 <211> 388
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 203

[0086]

```

ggatccagtg gggatattgt gatgactcag tctccactct cctgccegt cacccttga      60
gagccggcct ccattctctg caggctcagt cagagcctcc tgcatagtaa tggatacaac    120
tatttggatt ggtacctgca gaagccaggg cagtctccac agctcctgat ctatttggat    180
tctcatcggg cctccgggggt cctgacagg ttcagtggca gtggatcagg cacagatttt    240
acaactgaaa tcagcagagt ggagctgag gatgttgggg ttattactg catgcaagct     300
ctacaaactc cgctcacttt cggcggaggg accaaggtgg agatcaaacg aactgtggct    360
gcaccatctg tcttcattct cccgccat                                     388

```

<210> 204
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 204

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1           5           10          15

```

```

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
          20          25          30

```

```

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
          35          40          45

```

```

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Asp Ser His Arg Ala Ser Gly Val Pro
          50          55          60

```

```

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65          70          75          80

```

```

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
          85          90          95

```

```

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105          110

```

<210> 205
 <211> 446
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 205

```

tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag      60
gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagacctgt cctcacctg cactgtctct    120
ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag    180
ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca ctaactacaa cecgtccctc    240
aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc    300
tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgcga gaccgatta cgatttttgg    360
agtgttatt ttgactactg gggccaggga accctggtea cegtctctc agcctccacc    420

```

[0087]

aagggeccat cgagtcttcc cccctgg	446
<210> 206	
<211> 122	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体	
<400> 206	
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
1 5 10 15	
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly	
20 25 30	
Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
35 40 45	
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
50 55 60	
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	
65 70 75 80	
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe	
85 90 95	
Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp	
100 105 110	
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
115 120	
<210> 207	
<211> 519	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体	
<400> 207	
atgagggtcc ccgtcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt	60
gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
atcaacttgc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca	180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	240
agggttcagcg gcagtggaac tgggacaaaa ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct	300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gtteggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcag acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat ctcccgcca	420
tctgatgagc agttgaaac tggaaatgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc	519
<210> 208	
<211> 107	
<212> PRT	

[0088]

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 208

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 209

<211> 564

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 209

accatgaaac atctgtggtt ctctctcctg ctgggtggcag ctcccagatg ggctcctgtcc 60
caggtgcagc tgcaggagtc gggtccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 120
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 180
cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gacacacctac 240
tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 300
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 360
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaatcct ggtaaccgtc 420
tctcagcct ccaccaaggc ccatcggtc tccccctgg caccctcctc caagaacacc 480
tctgggggca cagcggccct gggtgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540
gtgtcctgga actcaggcgc cctg 564

<210> 210

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体

<400> 210

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

[0089]

1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly	20	25	30
Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu	35	40	45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	50	55	60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	65	70	75
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	85	90	95
Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp	100	105	110
Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser	115	120	
<210> 211			
<211> 519			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 211			
atgagggtcc ccgtcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt			60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc			120
atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca			180
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcattcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca			240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct			300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa			360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctcccgcca			420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt geetgetgaa taacttctat			480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc			519
<210> 212			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 212			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp	20	25	30

[0090]

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 213
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 213
 tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
 gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120
 ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagea cccaggggaag 180
 ggccctggagt ggattggata catctattac agtggggagea cctactacaa ttcgtccctc 240
 aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
 tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gageggatta cgatttttgg 360
 agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtea cegtctcctc agcctccacc 420
 aagggcccat cg 432

<210> 214
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 214

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

[0091]

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 215
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 215
ggtgccagggt gtgacatcca gatgaccag tctccatct cctgtctgc atctgtagga 60
gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt cagggcatta gaaatgattt aggctggtat 120
cagcagaaac ctgggaaagc ccctaagcgc ctgatctatg ctgcatccag ttgcaaagt 180
ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct cacaatcagc 240
agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat tactgtctac agcacaatag ttaccctgtg 300
acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc 360
atcttccgcg ca 372

<210> 216
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 216

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 217

[0092]

<211> 548
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 217
 aggtttcttc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
 gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt cctcacctg cactgtctct 120
 ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccaggaag 180
 ggccctggagt ggattggata catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
 aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
 tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagecgatta cgatttttgg 360
 agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
 aagggcccat cggtcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480
 gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaacegg tgacgggtgc gtggaactca 540
 ggccgccct 548

<210> 218
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 218

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 219
 <211> 517
 <212> DNA
 <213> 人工序列

[0093]

<220>
 <223> 抗体

<400> 219
 atgagggtcc ccgtcagct cctggggctc ctgtctctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
 gacatccaga tgaccagtc tccatctccc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 atcaattgcc gggcaagtea gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcc 420
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gctgtctgaa taacttctat 480
 cccagagagg ccaaagtcga gtggaaggtg gataacg 517

<210> 220
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 220

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 221
 <211> 446
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 221
 ctgtggttct tctttctgct ggtggcagct cccagatggg tctgtccca ggtgcagctg 60
 caggagtcgg gccaggact ggtgaagcct tcacagacc tgctccctcac ctgcactgtc 120
 tctggtggct ccatcagcag tgggtgattac tactggagct ggatccgcc gcacccaggg 180

[0094]

```

aagggcctgg agtggattgg gtacatctat tacagtggga gcacctacta caaccgctcc 240
ctcaagagtc gagttaccat gtcagtagac acgtctaaga accagttctc cctgaagctg 300
agctctgtga ctgccgcgga caggccgtg tattactgtg cgagagccga ttacgatttt 360
tggagtggtc actttgactg ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagcttcc 420
accaagggcc ccatcgtctc tcccc 446

```

<210> 222
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 222

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Cys Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 223
 <211> 419
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 223

```

atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga gatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gaatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag catcatagtt acccgtggac gtctggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgc 419

```

[0095]

<210> 224
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 224

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asp Asp
 20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His His Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 225
 <211> 504
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 225

tggctgagct gggttttcct cggttgcctt ttaagaggtg tccagtgtca ggtgcagctg 60
 gtggagtctg ggggaggcgt ggtccagcct gggaggtccc tgagactctc ctgtgcagcg 120
 tctggattca cttcaatag ctatgacatg cactgggtcc gccaggctcc aggcaagggg 180
 ctggagtggg tggcagttat atggtatgat ggaagtaata aatactatgc agactccgtg 240
 aagggccgat tcaccatctc tagagacaat tccaagaaca cgctgtatct gcaaatgaac 300
 agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagaccgctt gtgtactaat 360
 ggtgtatgct atgaagacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctcagctt ccaccaaggg cccatccgtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc 480
 tccgagagca cagccgccct ggge 504

<210> 226
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗体

<400> 226

[0096]

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Leu Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Glu Asp Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 227
<211> 504
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 227
atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggetctcagg tgccagatgt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatctctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc aggcgagtea ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaaggctct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 240
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagatgttg caacatatta ctgtcaacac tatgatactc tcccgtcac ttccggcgga 360
gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat cgtctctcat ctcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttttat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtgg 504

<210> 228
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体

<400> 228

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

[0097]

	20	25	30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile	35	40	45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	65	70	75
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Thr Leu Pro Leu	85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	100	105	
<210> 229			
<211> 472			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 229			
ggactgtgca agaacatgaa acacctgtgg ttcttctctcc tgctggtggc agctcccaga			60
tgggtcctgt cccaggtgca gctgcaggag tcgggccccag gactggtgaa gcctttacag			120
acctgtctcc tcacctgeac tgtctctggt ggcctccatca gcagtgggtga ttactactgg			180
agctggatcc gccagcaccc aggggaagggc ctggagtgga ttgggtacat ctattacagt			240
gggaccacct actacaacce gtccctcaag agtcgagtta ccataacagt agacacgtct			300
aagaaccagt tcgccctgaa gctgaactct gtgactgccg cggacacggc cgtgtattac			360
tgtgcgagag ccgattacga tttttggagt gggtattttg actactgggg ccaggaacc			420
ctggtcacgc tctctcagc ttccaccaag ggcccacccg tcttcccct gg			472
<210> 230			
<211> 122			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 230			
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Leu Gln	1	5	10
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly	20	25	30
Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu	35	40	45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	50	55	60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe			

[0098]

65	70	75	80
Ala Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	85	90	95
Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp	100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115	120	
<210> 231			
<211> 531			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 231			
atgagggtcc ctgtcagct cctggggctc ctgtctctct ggttcccagg tgccaggtgt			60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc			120
atcaattgcc gggcaggtea gggcattaga aatgatttag getggtatca gcagaaacca			180
gggaaagccc ctcagcgct gatctatgct gcattccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca			240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttctctctca caatctccag cctgcagcct			300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gtctcgccaa			360
gggaccaagg tggaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga			420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gctgtctgaa taattctat			480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc ttccaatcgg g			531
<210> 232			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体			
<400> 232			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1 5 10 15			
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp			
20 25 30			
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Arg Leu Ile			
35 40 45			
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
50 55 60			
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65 70 75 80			
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp			
85 90 95			

[0099]

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 233
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物

<220>
<221> prim_transcript
<222> (1)..(26)

<400> 233
cgggatccat gtcctagcct aggggc

26

<210> 234
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物

<220>
<221> prim_transcript
<222> (1)..(39)

<400> 234
gctctagatt aatgatgatg atgatgatgt tgcctaaa

39

<210> 235
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-1 CDR-1-h

<400> 235

Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 236
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-1 CDR-2-h

<400> 236

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 237
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-1 CDR-3-h

<400> 237

[0100]

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 238
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-1 CDR-1-1

<400> 238

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-1 CDR-2-1

<400> 239

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-1 CDR-3-1

<400> 240

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 241
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-1h

<400> 241

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 242
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-2h

<400> 242

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 243

[0101]

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-3h

<400> 243

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 244
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-11

<400> 244

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-21

<400> 245

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 246
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-31

<400> 246

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 247
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-1-h

<400> 247

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 248
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-2h

[0102]

<400> 248

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 249

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U 1 - 3-CDR-3h

<400> 249

Asp Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 250

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U 1 - 3-CDR-11

<400> 250

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 251

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U 1 - 3-CDR-21

<400> 251

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 252

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U 1 - 3-CDR-31

<400> 252

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 253

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U 1 - 4-CDR-1h

<400> 253

[0103]

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 254
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-2h

<400> 254

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 255
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-3h

<400> 255

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 256
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-11

<400> 256

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 257
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-21

<400> 257

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 258
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-31

<400> 258

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 259

[0104]

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-1h

<400> 259

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 260
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-2h

<400> 260

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 261
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-3h

<400> 261

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 262
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-11

<400> 262

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 263
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-21

<400> 263

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-31

[0105]

<400> 264

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 265

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-6-CDR-1h

<400> 265

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 266

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-6-CDR-2h

<400> 266

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 267

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-6-CDR-3h

<400> 267

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 268

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-6-CDR-11

<400> 268

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 269

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-6-CDR-21

<400> 269

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

[0106]

<210> 270
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-6-CDR-31

<400> 270

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 271
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-1h

<400> 271

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 272
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-2h

<400> 272

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 273
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-3h

<400> 273

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 274
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-11

<400> 274

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 275
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0107]

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-21

<400> 275

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 276
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-31

<400> 276

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 277
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-1h

<400> 277

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser Met Tyr
1 5 10

<210> 278
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-2h

<400> 278

Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 279
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-3h

<400> 279

Gly Trp Asn Tyr Val Phe Asp Tyr
1 5

<210> 280
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-11

[0108]

<400> 280

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 281

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U 1 - 8-CDR-21

<400> 281

Leu Asp Ser His Arg Ala Ser
1 5

<210> 282

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U 1 - 8-CDR-31

<400> 282

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 283

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U 1 - 9-CDR-1h

<400> 283

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 284

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U 1 - 9-CDR-2h

<400> 284

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 285

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U 1 - 9-CDR-3h

<400> 285

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

[0109]

<210> 286
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 9-CDR-11

<400> 286

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 287
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 9-CDR-21

<400> 287

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 288
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 9-CDR-31

<400> 288

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 289
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-10-CDR-1h

<400> 289

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 290
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-10-CDR-2h

<400> 290

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 291
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

[0110]

<220>
<223> U1-10-CDR-3h

<400> 291
Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 292
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-10-CDR-11

<400> 292
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 293
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-10-CDR-21

<400> 293
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 294
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-10-CDR-31

<400> 294
Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 295
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 -11-CDR-1h

<400> 295
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 296
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 -11-CDR-2h

<400> 296
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

[0111]

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 297
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 -11-CDR-3h

<400> 297

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 298
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 -11-CDR-11

<400> 298

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 299
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 -11-CDR-21

<400> 299

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 300
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 -11-CDR-31

<400> 300

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 301
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 - 12-CDR-1h

<400> 301

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 302
<211> 16
<212> PRT

[0112]

<213> 人工序列

<220>

<223> U 1 - 12-CDR-2h

<400> 302

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 303

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-12-CDR-3h

<400> 303

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 304

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-12-CDR-11

<400> 304

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 305

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-12-CDR-21

<400> 305

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 306

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-12-CDR-31

<400> 306

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 307

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U 1 -13-CDR-1h

<400> 307

[0113]

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 308
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 -13-CDR-2h

<400> 308

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 309
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 -13-CDR-3h

<400> 309

Glu Asp Asp Gly Met Asp Val
1 5

<210> 310
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 -13-CDR-11

<400> 310

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 311
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 -13-CDR-21

<400> 311

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 312
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U 1 -13-CDR-31

<400> 312

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 313

[0114]

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-14-CDR-1h

<400> 313

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 314
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-14-CDR-2h

<400> 314

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 315
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-14-CDR-3h

<400> 315

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 316
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-14-CDR-11

<400> 316

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 317
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-14-CDR-21

<400> 317

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 318
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-14-CDR-31

[0115]

<400> 318

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 319

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-15-CDR-1h

<400> 319

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 320

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-15-CDR-2h

<400> 320

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 321

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-15-CDR-3h

<400> 321

Asp Gly Asp Val Asp Thr Ala Met Val Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 322

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-15-CDR-11

<400> 322

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 323

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-15-CDR-21

<400> 323

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

[0116]

<210> 324
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-15-CDR-3l

<400> 324

Gln Gln Tyr Asp Arg Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 325
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-16-CDR-1h

<400> 325

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 326
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-16-CDR-2h

<400> 326

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 327
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-16-CDR-3h

<400> 327

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 328
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-16-CDR-1l

<400> 328

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 329
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0117]

<220>
<223> U1-16-CDR-21

<400> 329
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 330
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-16-CDR-31

<400> 330
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 331
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-17-CDR-1h

<400> 331
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 332
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-17-CDR-2h

<400> 332
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 333
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-17-CDR-3h

<400> 333
Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 334
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-17-CDR-11

<400> 334
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

[0118]

1 5 10

<210> 335
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-17-CDR-21

<400> 335

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 336
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-17-CDR-31

<400> 336

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 337
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-18-CDR-1h

<400> 337

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 338
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-18-CDR-2h

<400> 338

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 339
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-18-CDR-3h

<400> 339

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 340
<211> 11
<212> PRT

[0119]

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-18-CDR-11

<400> 340

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 341

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-18-CDR-21

<400> 341

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 342

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-18-CDR-31

<400> 342

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 343

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-19-CDR-1h

<400> 343

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 344

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-19-CDR-2h

<400> 344

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 345

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-19-CDR-3h

<400> 345

[0120]

Gly Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 346
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-20-CDR-1h

<400> 346

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 347
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-20-CDR-2h

<400> 347

Tyr Ile Tyr Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 348
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-20-CDR-3h

<400> 348

Asp Gln Gly Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 349
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-20-CDR-11

<400> 349

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 350
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-20-CDR-21

<400> 350

Val Ala Ser Asn Leu Glu Thr

[0121]

1 5

<210> 351
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-20-CDR-31

<400> 351

Gln Gln Cys Asp Asn Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 352
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-21-CDR-1h

<400> 352

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 353
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-21-CDR-2h

<400> 353

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 354
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-21-CDR-3h

<400> 354

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 355
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-21-CDR-11

<400> 355

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 356
<211> 7
<212> PRT

[0122]

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-21-CDR-21

<400> 356

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 357

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-21-CDR-31

<400> 357

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 358

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-22-CDR-1h

<400> 358

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 359

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-22-CDR-2h

<400> 359

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 360

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-22-CDR-3h

<400> 360

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 361

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-22-CDR-11

<400> 361

[0123]

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 362
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-22-CDR-21

<400> 362

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn
1 5

<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-22-CDR-31

<400> 363

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 364
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-23-CDR-1h

<400> 364

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 365
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-23-CDR-2h

<400> 365

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 366
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-23-CDR-3h

<400> 366

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 367

[0124]

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-23-CDR-11

<400> 367

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 368
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-23-CDR-21

<400> 368

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 369
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-23-CDR-31

<400> 369

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 370
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-24-CDR-1h

<400> 370

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 371
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-24-CDR-2h

<400> 371

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 372
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-24-CDR-3h

[0125]

<400> 372

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 373

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-24-CDR-11

<400> 373

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 374

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-24-CDR-21

<400> 374

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 375

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-24-CDR-31

<400> 375

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 376

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-25-CDR-1h

<400> 376

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 377

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-25-CDR-2h

<400> 377

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

[0126]

<210> 378
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-25-CDR-3h

<400> 378

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 379
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-25-CDR-11

<400> 379

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 380
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-25-CDR-21

<400> 380

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn
1 5

<210> 381
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-25-CDR-31

<400> 381

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 382
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-26-CDR-1h

<400> 382

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 383
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

[0127]

<220>
<223> U1-26-CDR-2h

<400> 383
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 384
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-26-CDR-3h

<400> 384
Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 385
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1 26 CDR 11

<400> 385
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 386
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-26-CDR-21

<400> 386
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 387
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-26-CDR-31

<400> 387
Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 388
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-27-CDR-1h

<400> 388
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser

[0128]

1	5	10
<210> 389		
<211> 16		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> U1-27-CDR-2h		
<400> 389		
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser		
1 5 10 15		
<210> 390		
<211> 12		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> U1-27-CDR-3h		
<400> 390		
Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe		
1 5 10		
<210> 391		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> U1-27-CDR-11		
<400> 391		
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly		
1 5 10		
<210> 392		
<211> 7		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> U1-27-CDR-21		
<400> 392		
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser		
1 5		
<210> 393		
<211> 9		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> U1-27-CDR-31		
<400> 393		
Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr		
1 5		
<210> 394		
<211> 12		
<212> PRT		

[0129]

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-28-CDR-1h

<400> 394

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 395

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-28-CDR-2h

<400> 395

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 396

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-28-CDR-11

<400> 396

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 397

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-28-CDR-11

<400> 397

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 398

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-28-CDR-21

<400> 398

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 399

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-28-CDR-31

<400> 399

[0130]

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 400
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-29-CDR-1h

<400> 400

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Asp Met His
1 5 10

<210> 401
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-29-CDR-2h

<400> 401

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 402
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-29-CDR-3h

<400> 402

Asp Arg Leu Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Glu Asp Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 403
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-29-CDR-11

<400> 403

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 404
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-29-CDR-21

[0131]

<400> 404

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 405

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-29-CDR-31

<400> 405

Gln His Tyr Asp Thr Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 406

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-30-CDR-1h

<400> 406

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 407

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-30-CDR-2h

<400> 407

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 408

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-30-CDR-3h

<400> 408

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 409

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-30-CDR-11

<400> 409

Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

[0132]

<210> 410
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-30-CDR-21

<400> 410

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 411
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-30-CDR-31

<400> 411

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 412
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-31-CDR-1h

<400> 412

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 413
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-31-CDR-2h

<400> 413

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 414
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-31-CDR-3h

<400> 414

Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 415

[0133]

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-31-CDR-11

<400> 415

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 416
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-31-CDR-21

<400> 416

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 417
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-31-CDR-31

<400> 417

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 418
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-32-CDR-1h

<400> 418

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 419
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-32-CDR-2h

<400> 419

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 420
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-32-CDR-3h

[0134]

<400> 420

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 421

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-32-CDR-11

<400> 421

Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 422

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-32-CDR-21

<400> 422

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 423

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-32-CDR-31

<400> 423

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 424

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-33-CDR-1h

<400> 424

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 425

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-33-CDR-2h

<400> 425

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

[0135]

<210> 426
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-33-CDR-3h

<400> 426

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Cys
1 5 10

<210> 427
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-33-CDR-11

<400> 427

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asp Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 428
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-33-CDR-21

<400> 428

Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 429
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-33-CDR-31

<400> 429

Leu Gln His His Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 430
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-34-CDR-1h

<400> 430

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 431
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0136]

<220>
<223> U1-34-CDR-2h

<400> 431
Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 432
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-34-CDR-3h

<400> 432
Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 433
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-34-CDR-11

<400> 433
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 434
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-34-CDR-21

<400> 434
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 435
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-34-CDR-31

<400> 435
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 436
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-35-CDR-1h

[0137]

<400> 436

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5 10

<210> 437

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-35-CDR-2h

<400> 437

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Asn Ile Tyr His Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 438

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-35-CDR-3h

<400> 438

Glu Arg Tyr Ser Gly Tyr Asp Asp Pro Asp Gly Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 439

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-35-CDR-11

<400> 439

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 440

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-35-CDR-21

<400> 440

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 441

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-35-CDR-31

<400> 441

[0138]

Gln Gln Tyr Asp Asn Pro Pro Cys Ser
1 5

<210> 442
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-36-CDR-1h

<400> 442

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 443
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-36-CDR-2h

<400> 443

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Phe Lys Ser
1 5 10 15

<210> 444
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-36-CDR-3h

<400> 444

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 445
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-36-CDR-11

<400> 445

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 446
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-36-CDR-21

<400> 446

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 447

[0139]

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-36-CDR-31

<400> 447

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 448
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-37-CDR-1h

<400> 448

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 449
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-37-CDR-2h

<400> 449

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 450
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-37-CDR-3h

<400> 450

Asp Pro His Asp Tyr Ser Asn Tyr Glu Ala Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 451
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-37-CDR-11

<400> 451

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 452
<211> 7
<212> PRT

[0140]

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-37-CDR-21

<400> 452

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 453

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-37-CDR-31

<400> 453

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 454

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-38-CDR-1h

<400> 454

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly Val Gly
1 5 10

<210> 455

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-38-CDR-2h

<400> 455

Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 456

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-38-CDR-3h

<400> 456

Arg Asp Glu Val Arg Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 457

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-38-CDR-11

<400> 457

[0141]

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 458
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-38-CDR-21

<400> 458

Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser
1 5

<210> 459
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-38-CDR-31

<400> 459

Met Gln Gly Ala His Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 460
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-39-CDR-1h

<400> 460

Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser
1 5 10

<210> 461
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-39-CDR-2h

<400> 461

Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 462
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-39-CDR-3h

<400> 462

Gly Gln Trp Leu Asp Val
1 5

<210> 463

[0142]

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-39-CDR-11

<400> 463

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 464
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-39-CDR-21

<400> 464

Leu Gly Phe His Arg Ala Ser
1 5

<210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-39-CDR-31

<400> 465

Arg Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 466
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-40-CDR-1h

<400> 466

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 467
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-40-CDR-2h

<400> 467

Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 468
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-40-CDR-3h

[0143]

<400> 468

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 469

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-40-CDR-11

<400> 469

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 470

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-40-CDR-21

<400> 470

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 471

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-40-CDR-31

<400> 471

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 472

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-41-CDR-1h

<400> 472

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 473

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-41-CDR-2h

<400> 473

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

[0144]

<210> 474
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UI-41-CDR-3h

<400> 474

Asp Arg Glu Leu Glu Gly Tyr Ser Asn Tyr Tyr Gly Val Asp Val
1 5 10 15

<210> 475
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UI-41-CDR-11

<400> 475

Arg Ala Ser Gln Ala Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 476
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UI-41-CDR-21

<400> 476

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 477
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UI-41-CDR-31

<400> 477

Gln Gln Asn Asn Ser Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 478
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UI-42-CDR-1h

<400> 478

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 479
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0145]

<220>
<223> U1-42-CDR-2h

<400> 479
Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 480
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-42-CDR-3h

<400> 480
His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 481
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-42-CDR-11

<400> 481
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 482
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-42-CDR-21

<400> 482
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 483
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-42-CDR-31

<400> 483
Gln Gln Ser Asn Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 484
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-43-CDR-1h

[0146]

<400> 484

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 485

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-43-CDR-2h

<400> 485

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 486

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-43-CDR-3h

<400> 486

Asp Arg Glu Arg Glu Trp Asp Asp Tyr Gly Asp Pro Gln Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 487

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-43-CDR-11

<400> 487

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu His
1 5 10

<210> 488

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-43-CDR-21

<400> 488

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 489

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-43-CDR-31

<400> 489

[0147]

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 490
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-44-CDR-1h

<400> 490

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 491
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-44-CDR-2h

<400> 491

Ile Ile Trp Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 492
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-44-CDR-3h

<400> 492

His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 493
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-44-CDR-11

<400> 493

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 494
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-44-CDR-21

<400> 494

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

[0148]

1 5

<210> 495
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-44-CDR-31

<400> 495

Gln Gln Ser Ile Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 496
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-45-CDR-1h

<400> 496

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn
1 5 10

<210> 497
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-45-CDR-2h

<400> 497

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 498
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-45-CDR-3h

<400> 498

Phe Gly Asp Leu Pro Tyr Asp Tyr Ser Tyr Tyr Glu Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 499
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-45-CDR-11

<400> 499

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

[0149]

<210> 500
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-45-CDR-21

<400> 500

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 501
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-45-CDR-31

<400> 501

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 502
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-46-CDR-1h

<400> 502

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 503
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-46-CDR-2h

<400> 503

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 504
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-46-CDR-3h

<400> 504

Asp Leu Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

[0150]

<210> 505
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-47-CDR-1h

<400> 505

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 506
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-47-CDR-2h

<400> 506

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 507
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-47-CDR-3h

<400> 507

Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 508
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-47-CDR-11

<400> 508

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 509
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-47-CDR-21

<400> 509

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

[0151]

<210> 510
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-47-CDR-3l

<400> 510

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 511
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-48-CDR-1h

<400> 511

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 512
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-48-CDR-2h

<400> 512

His Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 513
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-48-CDR-3h

<400> 513

Glu Ala Ile Phe Gly Val Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 514
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-49-CDR-1h

<400> 514

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 515
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0152]

<220>
<223> U1-49-CDR-2h

<400> 515
Trp Ile Asn Pro Asn Ile Gly Gly Thr Asn Cys Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 516
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-49-CDR-3h

<400> 516
Gly Gly Arg Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 517
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-49-CDR-11

<400> 517
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Leu Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 518
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-49-CDR-21

<400> 518
Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 519
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-49-CDR-31

<400> 519
Met Gln Ser Met Gln Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 520
<211> 12
<212> PRT

[0153]

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-50-CDR-1h

<400> 520

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 521

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-50-CDR-2h

<400> 521

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 522

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-50-CDR-3h

<400> 522

Gly Gly Asp Ser Asn Tyr Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 523

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-50-CDR-11

<400> 523

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Leu His
1 5 10

<210> 524

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-50-CDR-21

<400> 524

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 525

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

[0154]

<220>
<223> U1-50-CDR-3l

<400> 525

Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 526
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-51-CDR-1h

<400> 526

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 527
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-51-CDR-2h

<400> 527

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 528
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1 51 CDR 3h

<400> 528

Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Ala
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 529
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-51-CDR-1l

<400> 529

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 530
<211> 7
<212> PRT

[0155]

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-51-CDR-21

<400> 530

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 531

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-51-CDR-31

<400> 531

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 532

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-52-CDR-1h

<400> 532

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 533

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-52-CDR-2h

<400> 533

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 534

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-52-CDR-3h

<400> 534

Gly Gly Thr Gly Thr Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 535

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-52-CDR-11

<400> 535

[0156]

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 536
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-52-CDR-21

<400> 536

Gly Ala Ser Ser Trp Ala Thr
1 5

<210> 537
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-52-CDR-31

<400> 537

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 538
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-53-CDR-1h

<400> 538

Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 539
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-53-CDR-2h

<400> 539

Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 540
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-53-CDR-3h

<400> 540

Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile

[0157]

1 5 10

<210> 541
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-53-CDR-11

<400> 541

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 542
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-53-CDR-21

<400> 542

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 543
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-53-CDR-31

<400> 543

Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 544
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-55.1-CDR-1h

<400> 544

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

<210> 545
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-55.1-CDR-2h

<400> 545

Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 546
<211> 15
<212> PRT

[0158]

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-55.1-CDR-3h

<400> 546

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 547

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-55-CDR-11

<400> 547

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 548

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-55-CDR-21

<400> 548

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 549

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-55-CDR-31

<400> 549

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 550

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-57.1-CDR-11

<400> 550

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 551

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-57.1-CDR-21

<400> 551

[0159]

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 552
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-57.1-CDR-3L

<400> 552

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 553
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-57_CDR-1h

<400> 553

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

<210> 554
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-57_CDR-2h

<400> 554

Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 555
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-57_CDR-3h

<400> 555

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 556
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-58-CDR-1h

<400> 556

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 557

[0160]

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-58-CDR-2h

<400> 557

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 558
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-58-CDR-3h

<400> 558

Ala Ala Arg Leu Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 559
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-58-CDR-11

<400> 559

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 560
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-58-CDR-21

<400> 560

Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser
1 5

<210> 561
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-58-CDR-31

<400> 561

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 562
<211> 10
<212> PRT

[0161]

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-59-CDR-1h

<400> 562

Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 563

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-59-CDR-2h

<400> 563

Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 564

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-59-CDR-3h

<400> 564

Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 565

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-59-CDR-11

<400> 565

Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 566

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-59-CDR-21

<400> 566

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 567

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

[0162]

<220>
<223> U1-59-CDR-31

<400> 567
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 568
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-61.1-CDR-1h

<400> 568
Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 569
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1 61.1 CDR 2h

<400> 569
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 570
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-61.1-CDR-3h

<400> 570
Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 571
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-61.1-CDR-11

<400> 571
Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 572
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-61.1-CDR-21

<400> 572
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly

[0163]

1 5

<210> 573
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-61.1-CDR-31

<400> 573

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 574
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-61-CDR-1h

<400> 574

Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 575
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-61-CDR-2h

<400> 575

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 576
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-61-CDR-3h

<400> 576

Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 577
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> U1-62-CDR-1h

<400> 577

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 578
<211> 17
<212> PRT

[0164]

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-62-CDR-2h

<400> 578

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 579

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-62-CDR-3h

<400> 579

Gln Met Ala Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 580

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-62-CDR-11

<400> 580

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ile Ser Ile Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 581

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-62-CDR-21

<400> 581

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 582

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> U1-62-CDR-31

<400> 582

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Ser
1 5

细胞系	组织	表达水平
Hs578T	乳腺	++
T47D	乳腺	++
SKBr3	乳腺	+++
ZR 75-1	乳腺	++
MDA-MB-435S	乳腺	+++
MCF-7	乳腺	++
BT474	乳腺	+++
MDA-MB 453	乳腺	+++
MDA-MB 361	乳腺	++
HCT116	结肠	+
HT29	结肠	++
LoVo		+
CaCo-2	结肠	+
SW480	结肠	++
A431	表皮	+
HT1080	纤维肉瘤	O/+
CaKi-1	肾脏	O
CaKi-2	肾脏	O
Calu6	肺	O
A549	肺	O
M19	黑色素瘤	++
M14	黑色素瘤	+++

细胞系	组织	表达水平
RPMI-7951	黑色素瘤	O/+
MelJuso	黑色素瘤	++
MelGerlach	黑色素瘤	++
C32	黑色素瘤	+++
HT144	黑色素瘤	+++
SK-Mel2	黑色素瘤	+++
MALME3	黑色素瘤	+++
Hs294T	黑色素瘤	+++
A375D	黑色素瘤	+++
SK-Mel3	黑色素瘤	+++
SK-Mel5	黑色素瘤	++
KB	鼻咽	+
SCC9	鳞状细胞癌	+
SKOV3	卵巢	+
Capan-1	胰腺	+
Capan-2	胰腺	+
Bx-PC-3	胰腺	+
LNCap	前列腺	++
DU145	前列腺	+
PC-3	前列腺	+
BM1604	前列腺	++
TSU	前列腺	+

0=没有表达; +=弱表达; ++=中等表达; +++=强表达

图 1

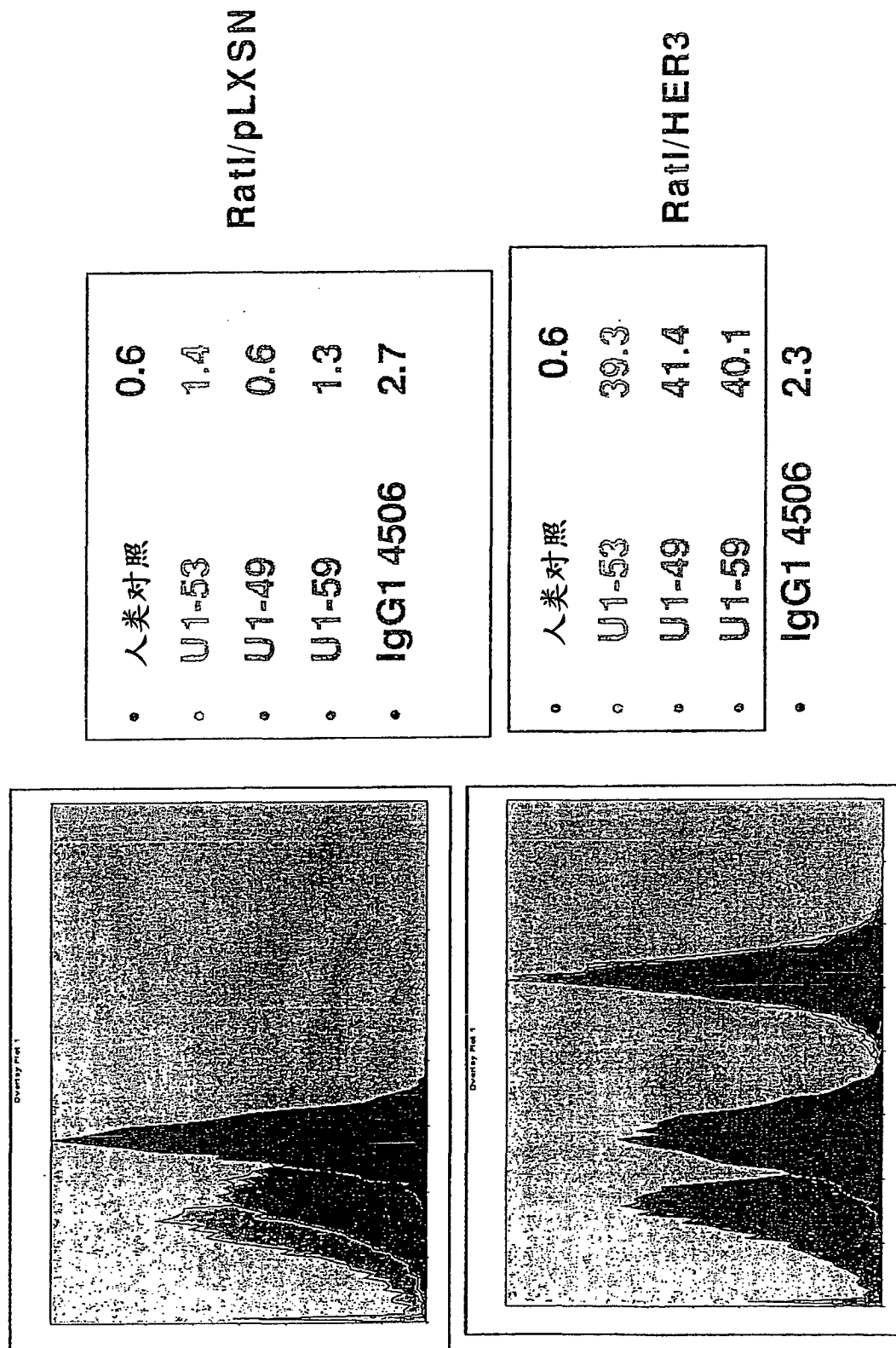


图 2

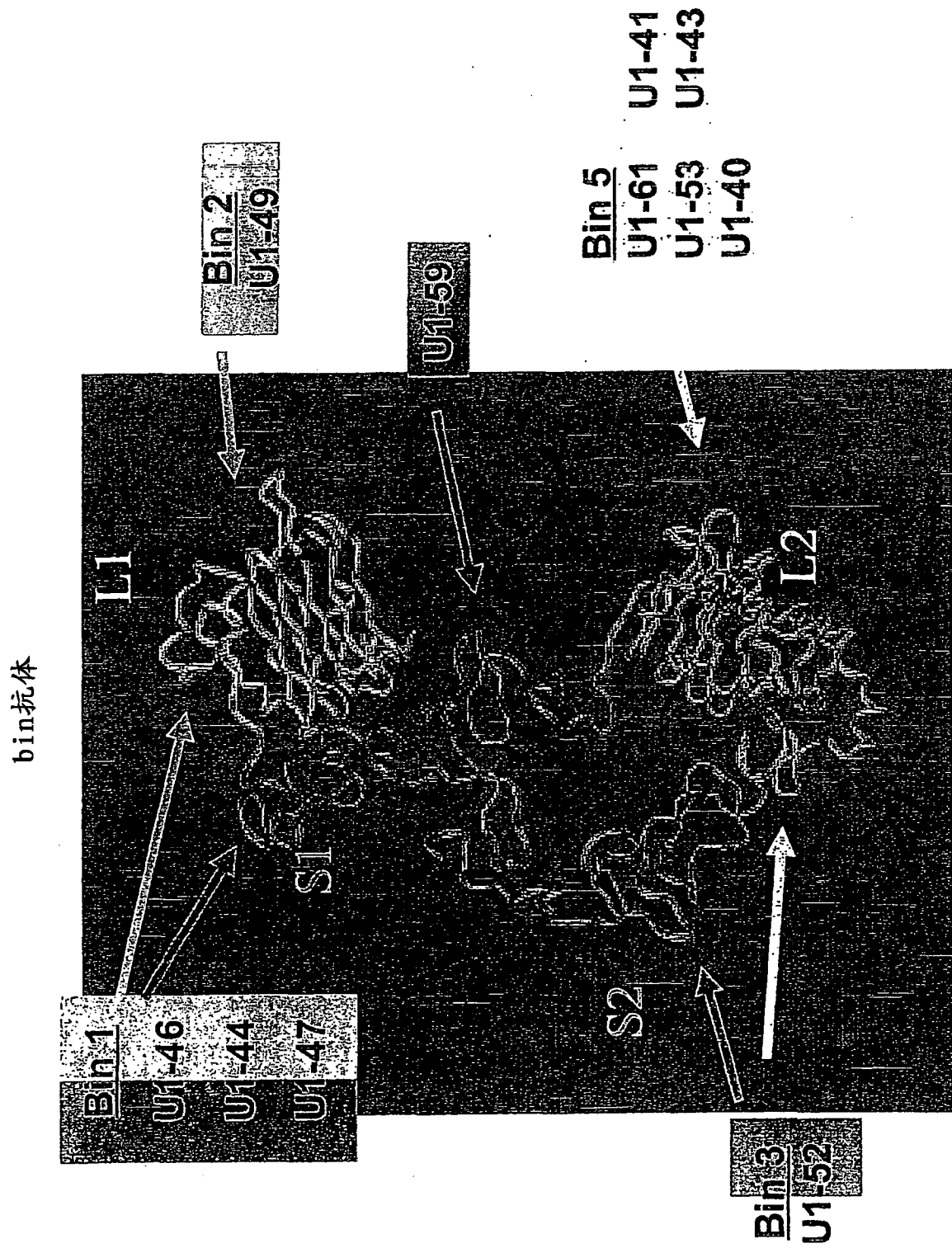


图 3

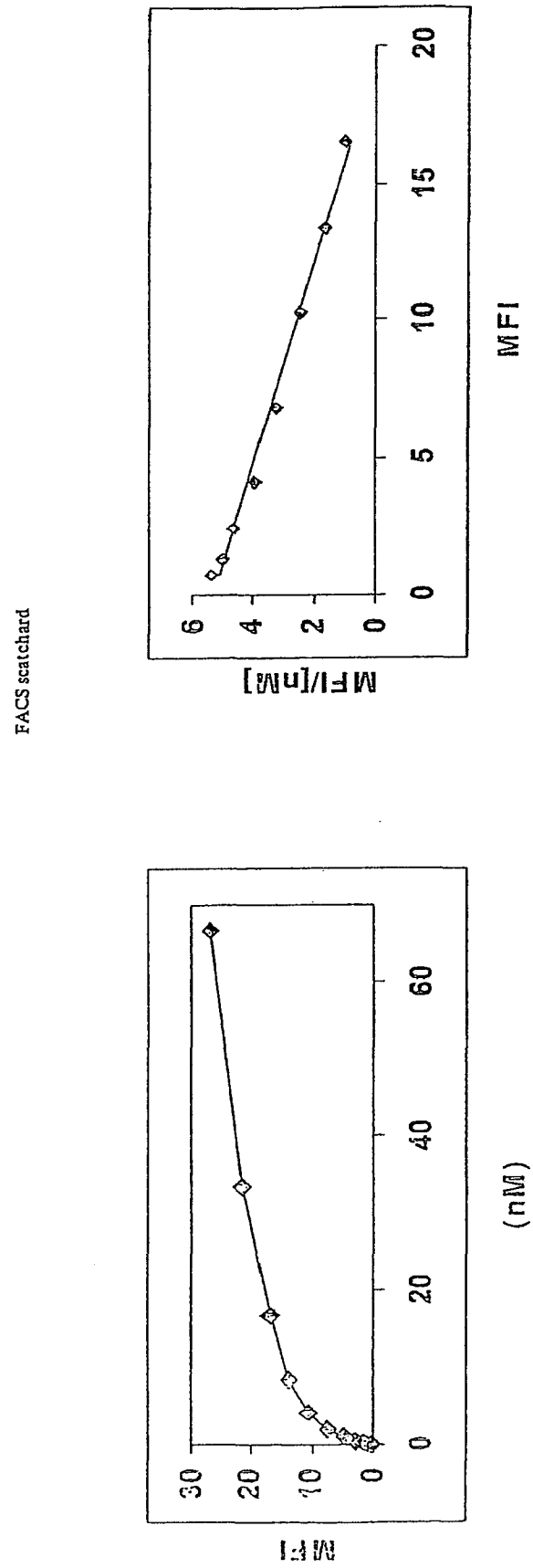


图 4

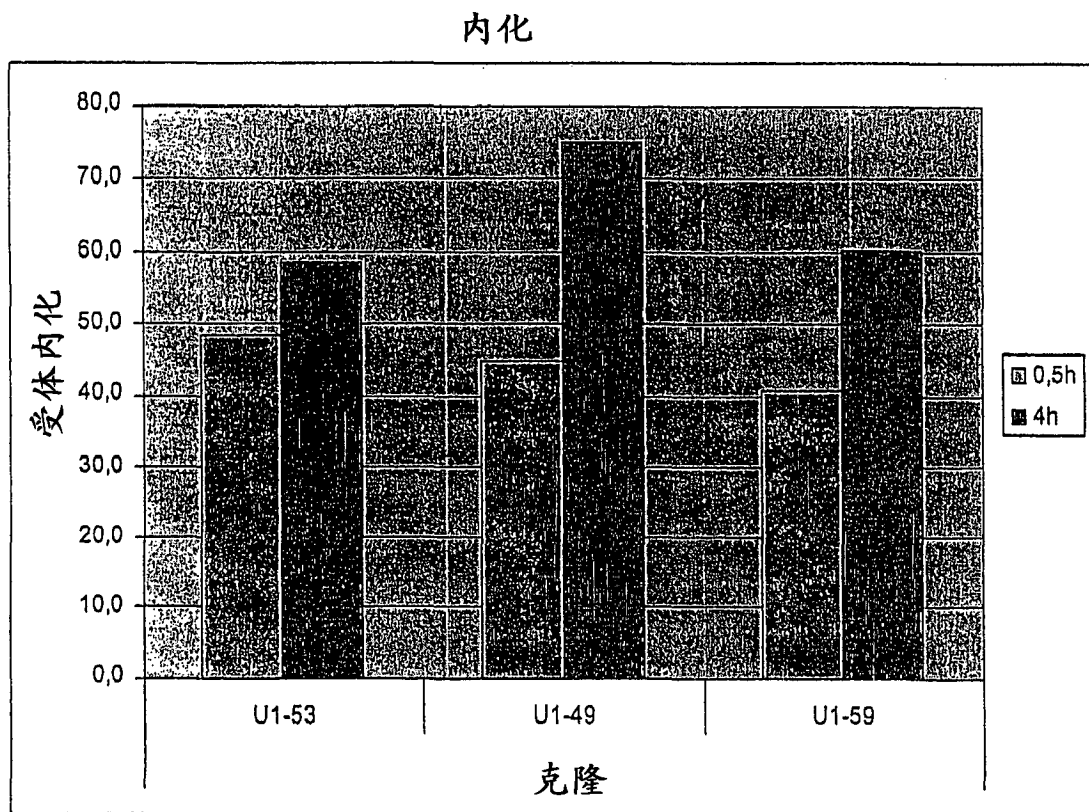
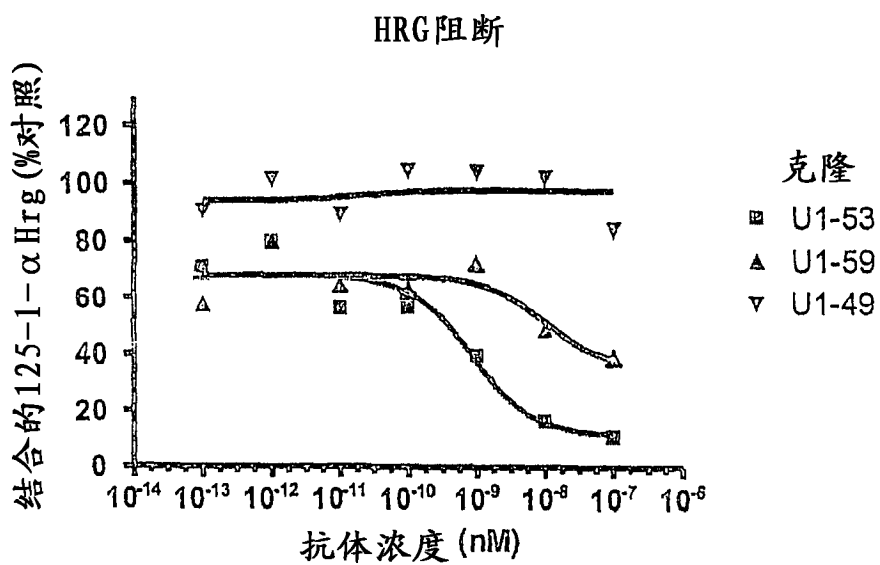
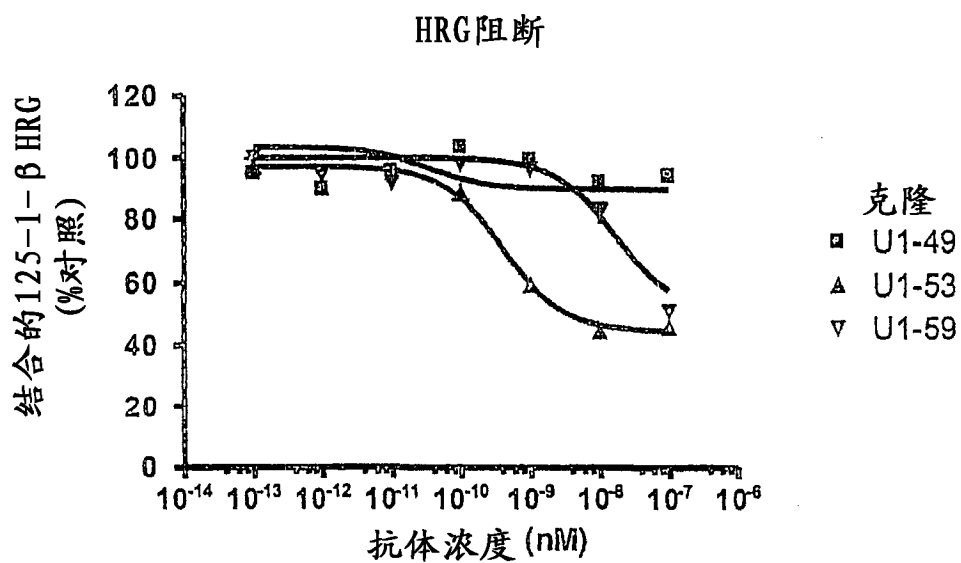


图 5



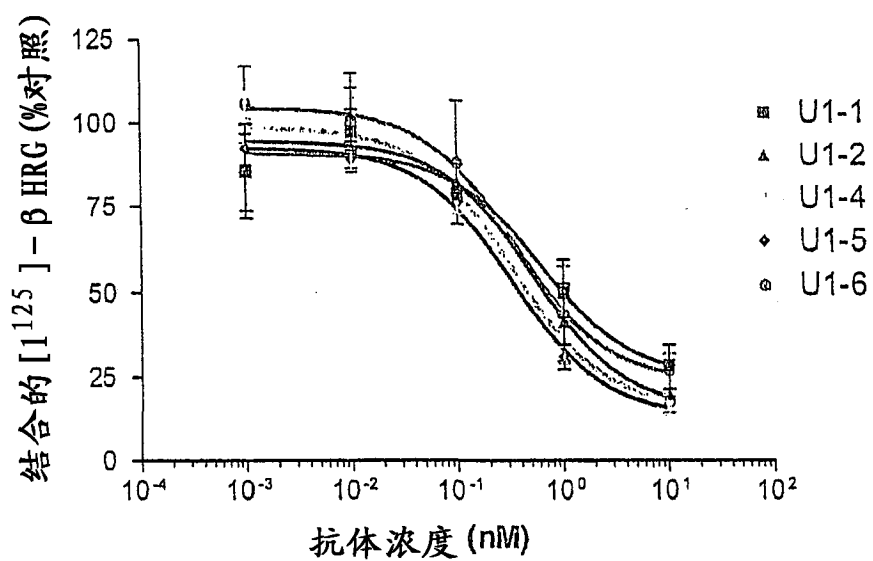
克隆	EC50 (nM)
U1-59	9,65
U1-49	-
U1-53	0,71

图 6a



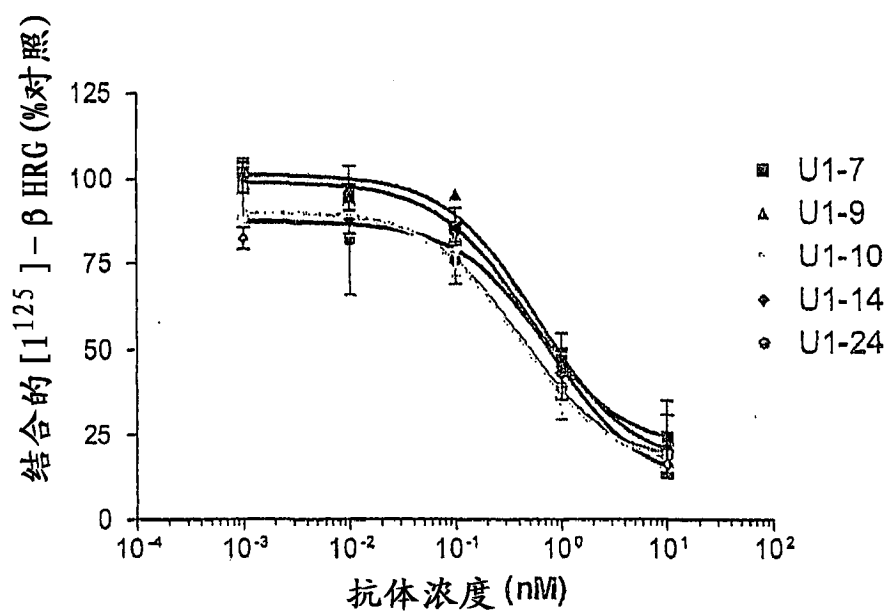
克隆	EC50 (nM)
U1-59	32,1
U1-49	-
U1-53	0,49

图 6b



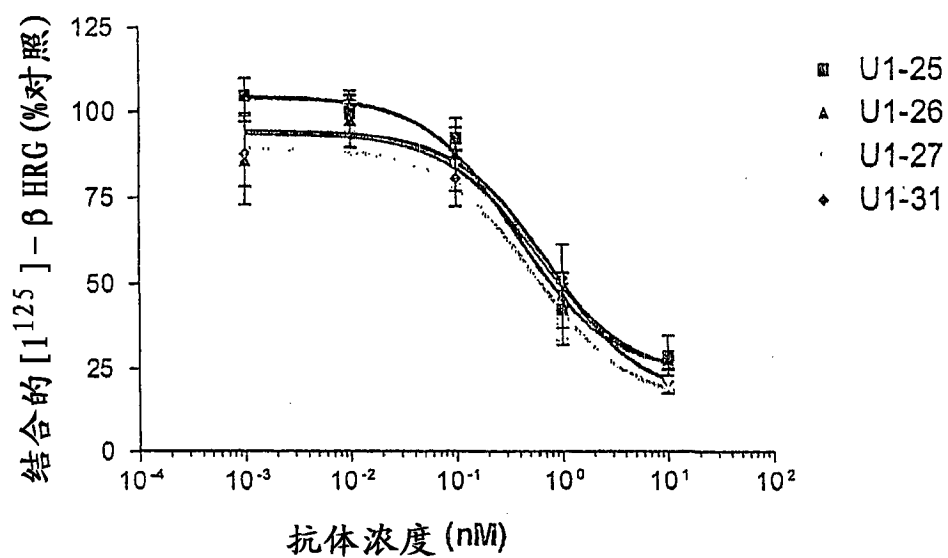
克隆	EC50 (nM)
U1-1	0.61
U1-2	0.51
U1-4	0.32
U1-5	0.33
U1-6	0.35

图 6c



克隆	EC50 (nM)
U1-7	0.49
U1-9	0.60
U1-10	0.40
U1-14	0.83
U1-24	0.41

图 6d



克隆	EC50 (nM)
U1-25	0.38
U1-26	0.60
U1-27	0.56
U1-31	0.77

图 6e

HER3酪氨酸磷酸化

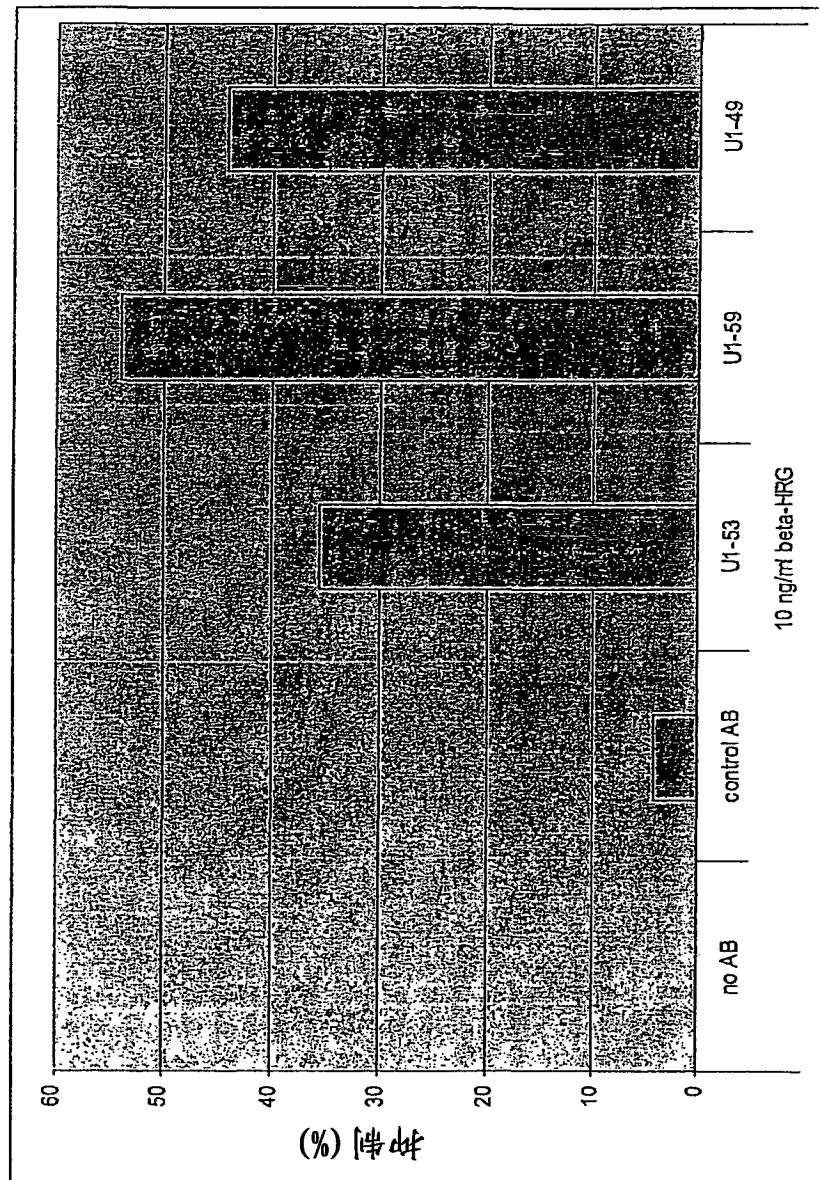


图 7a

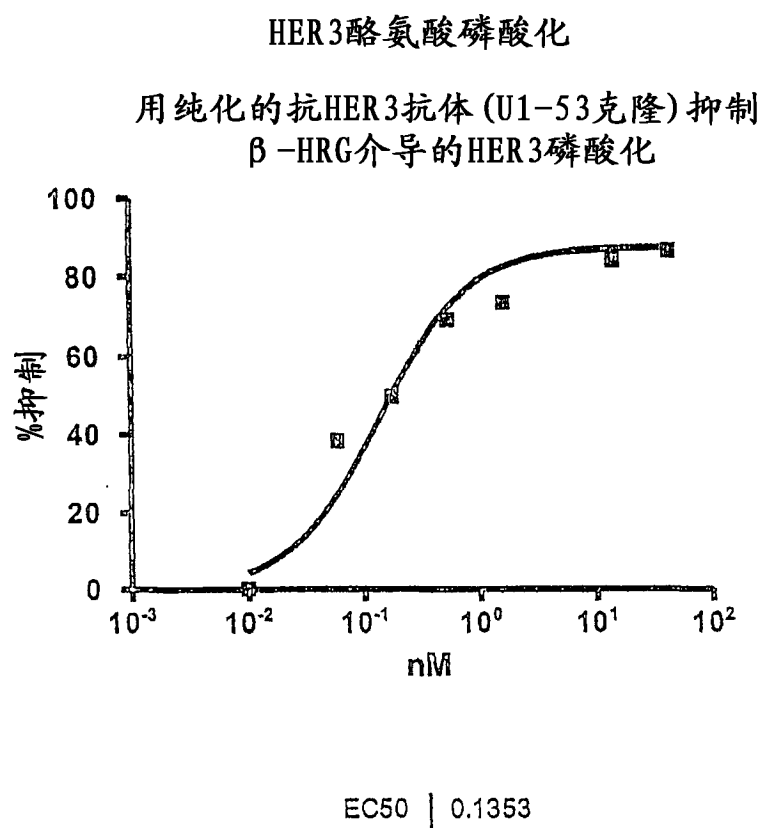


图 7b

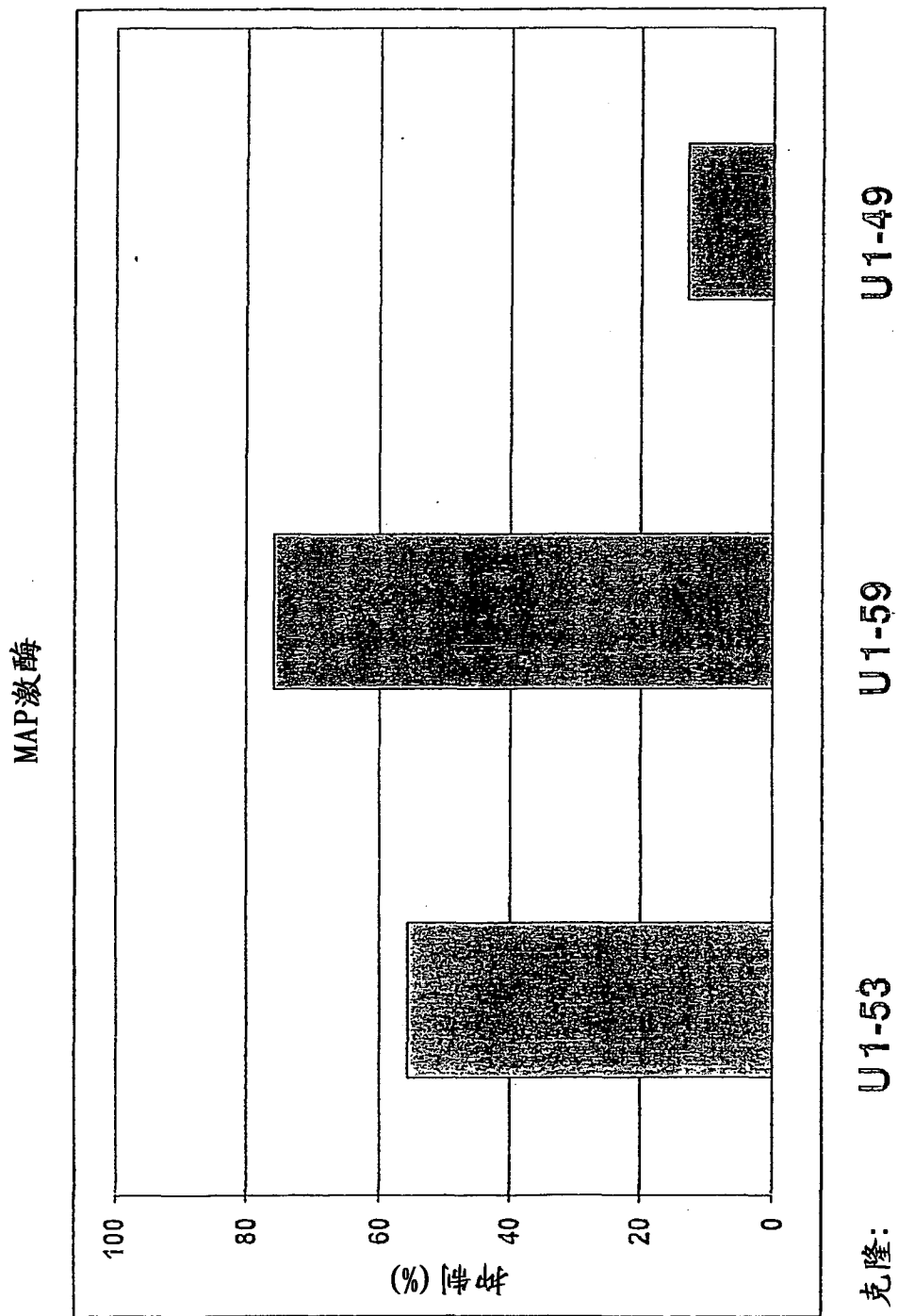


图 8

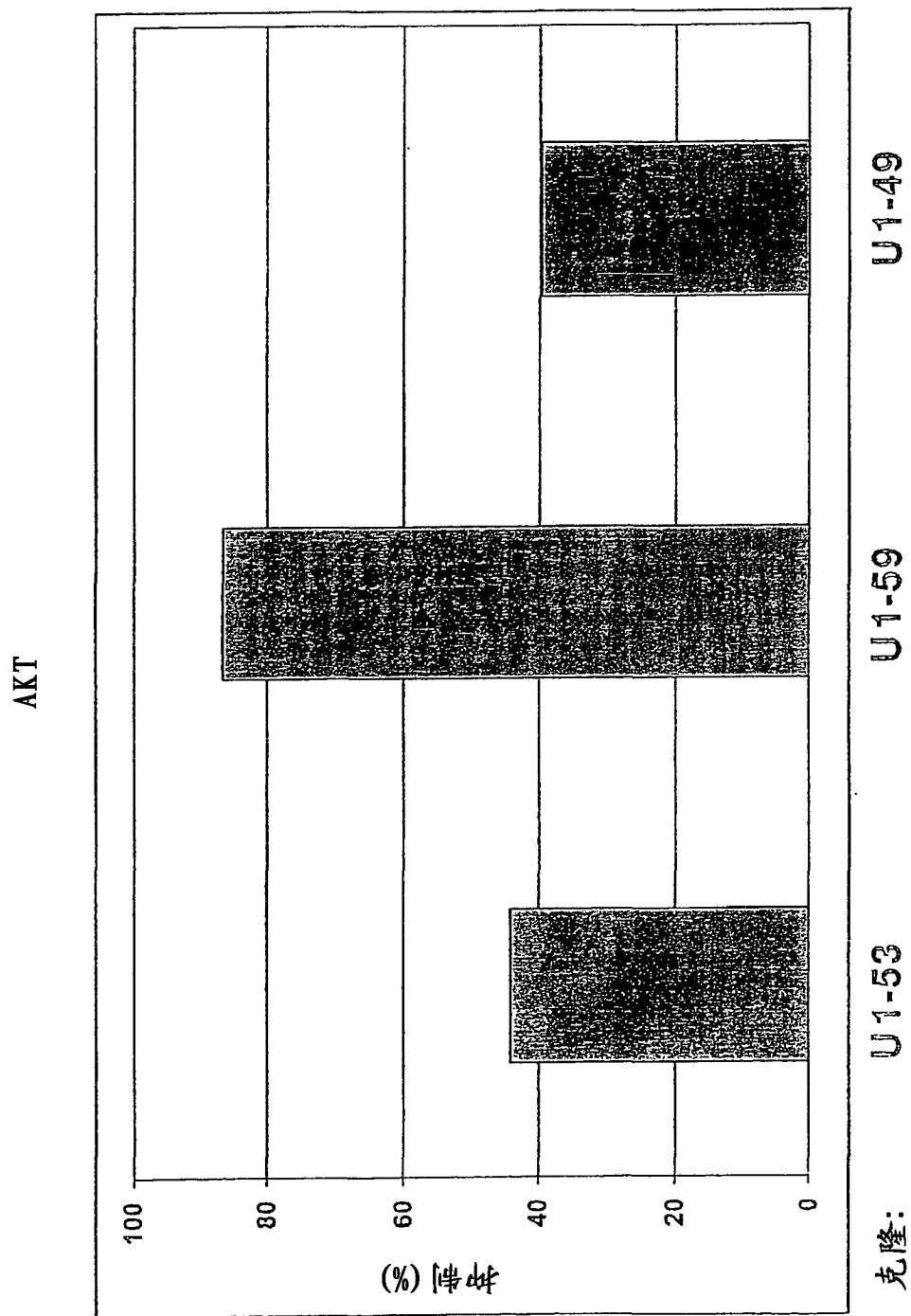


图 9

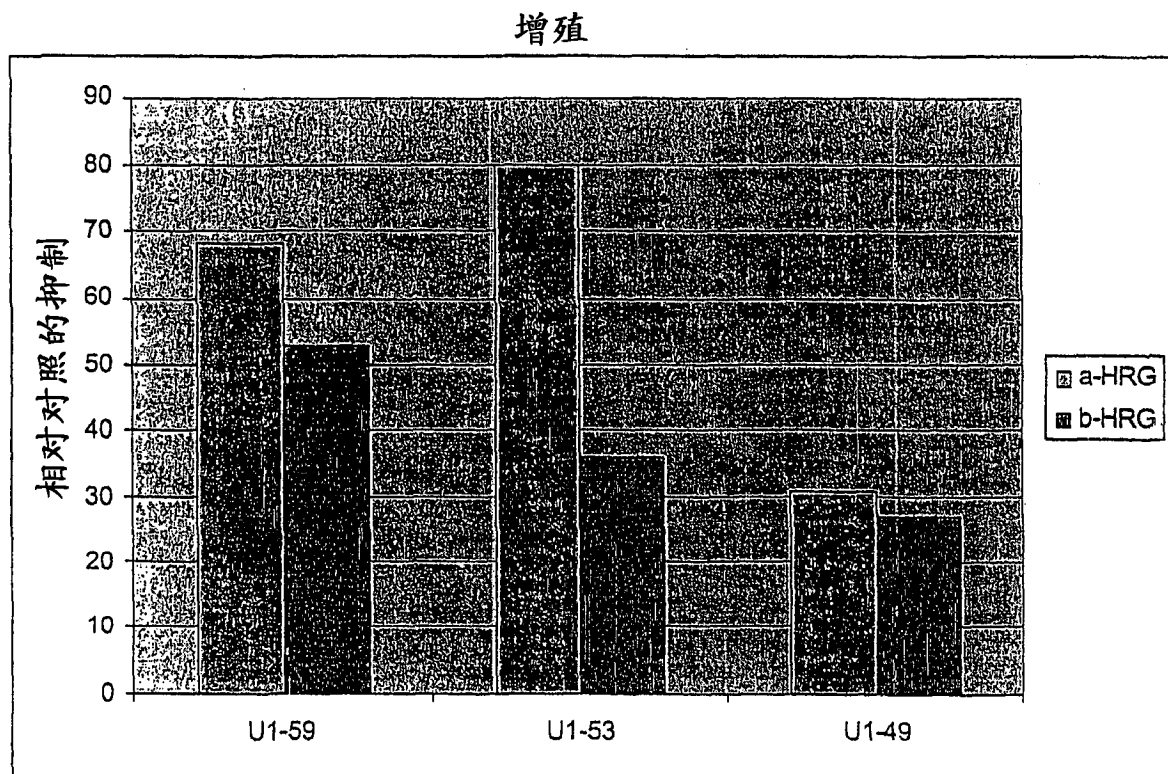


图 10

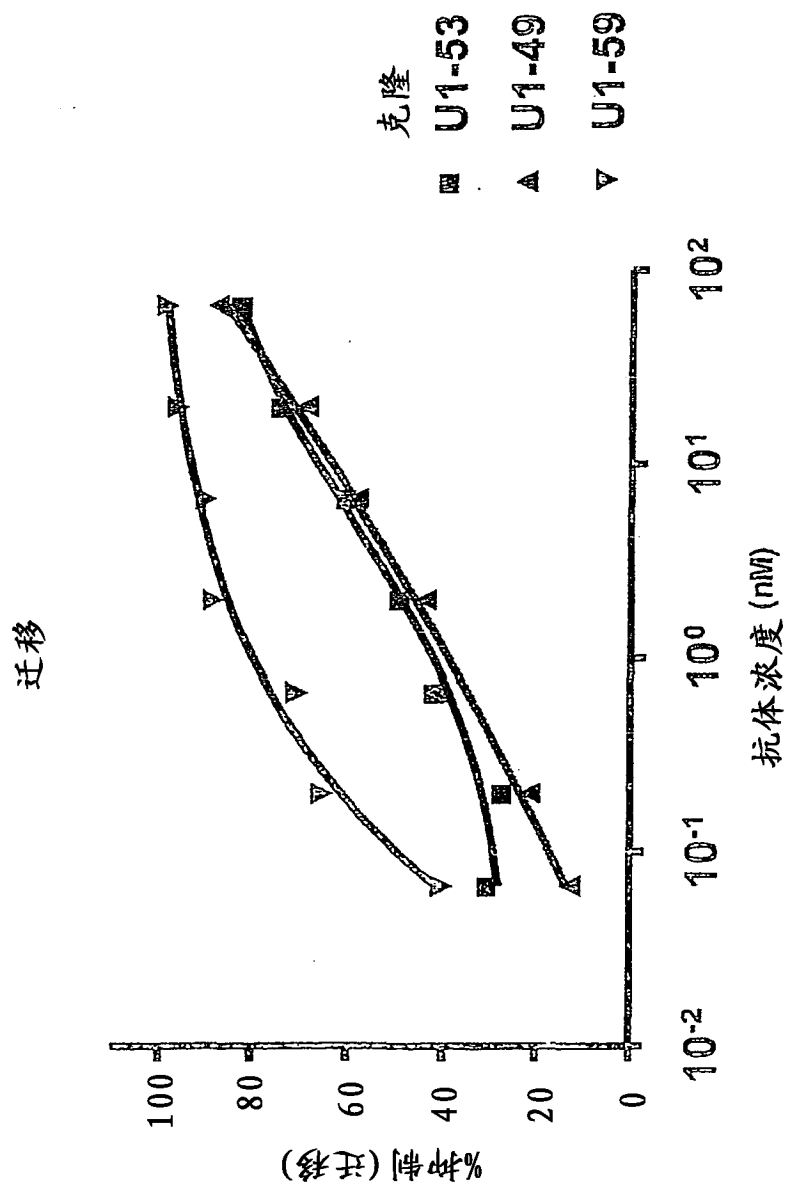


图 11

软琼脂MB361

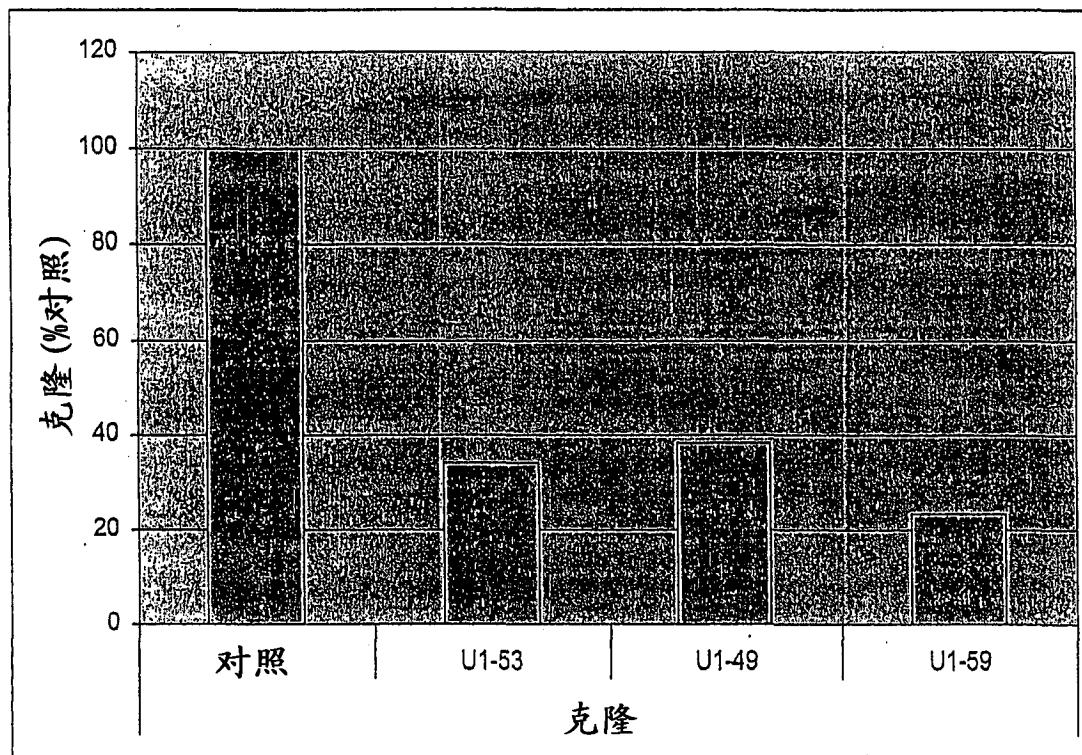


图 12a

软琼脂NCI

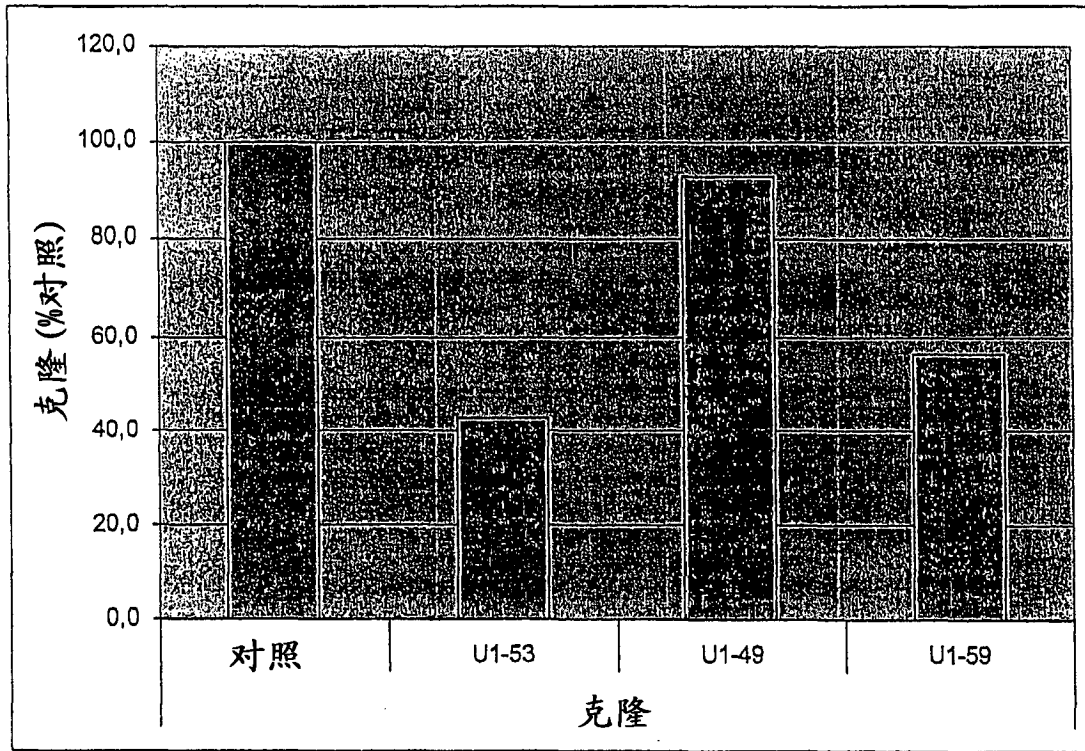


图 12b

软琼脂MKN-28

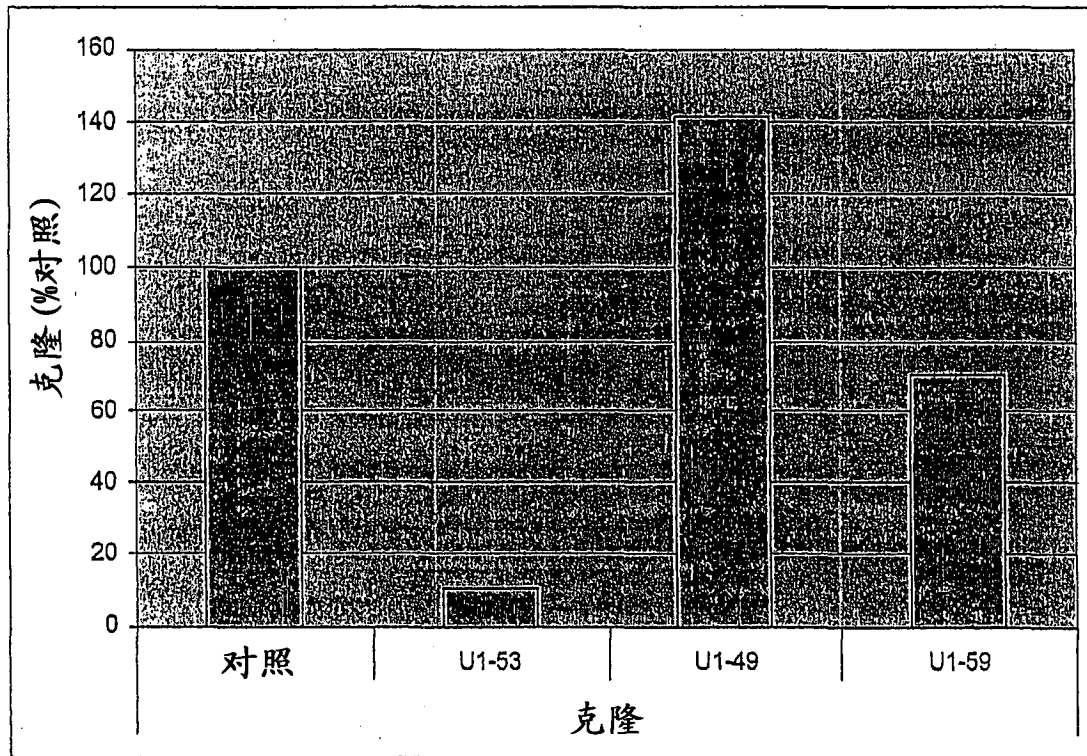


图 12c

软琼脂HT-144

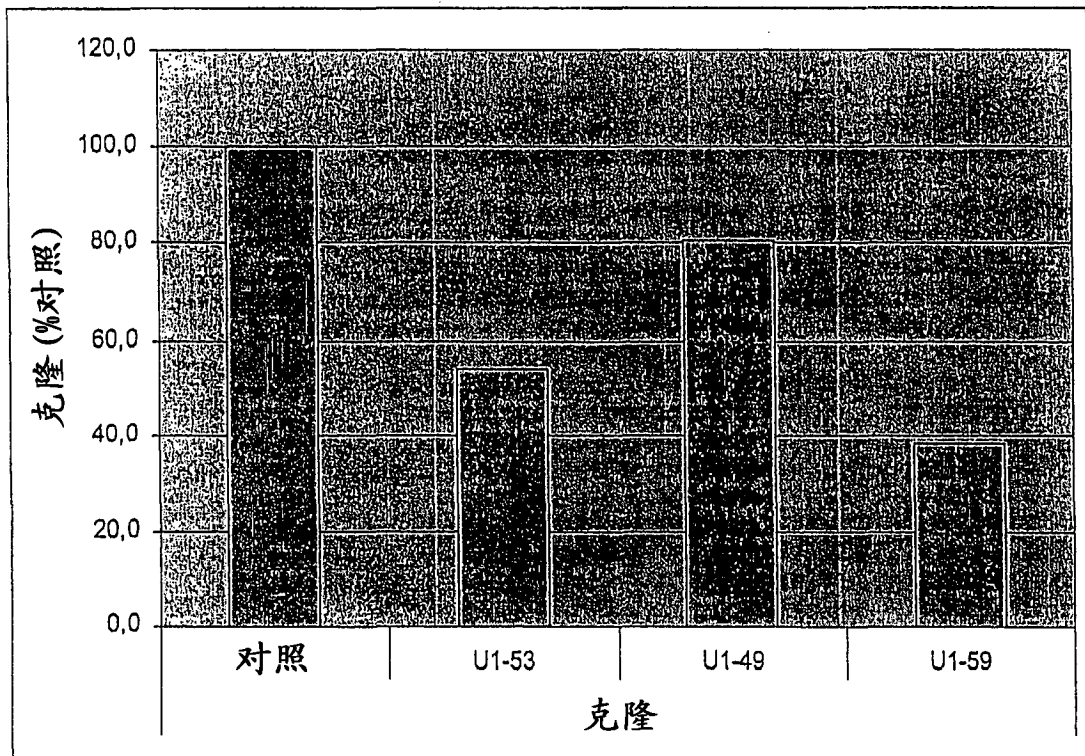


图 12d

软琼脂Skov-3

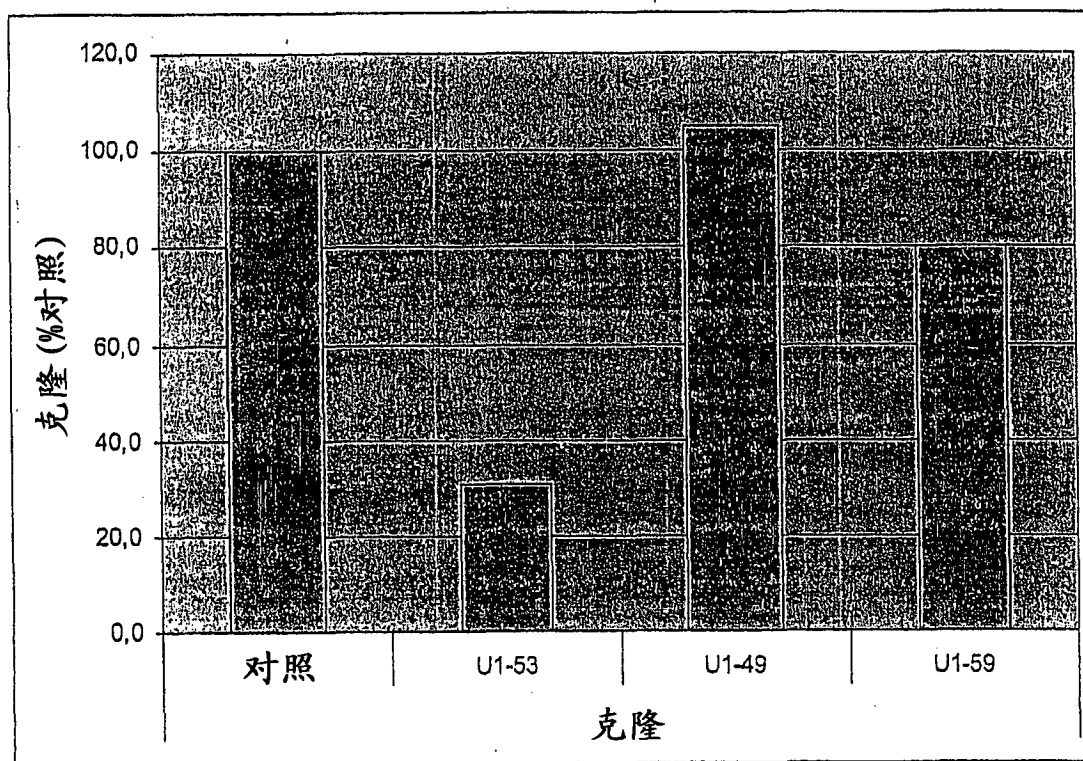


图 12e

软琼脂PPC1

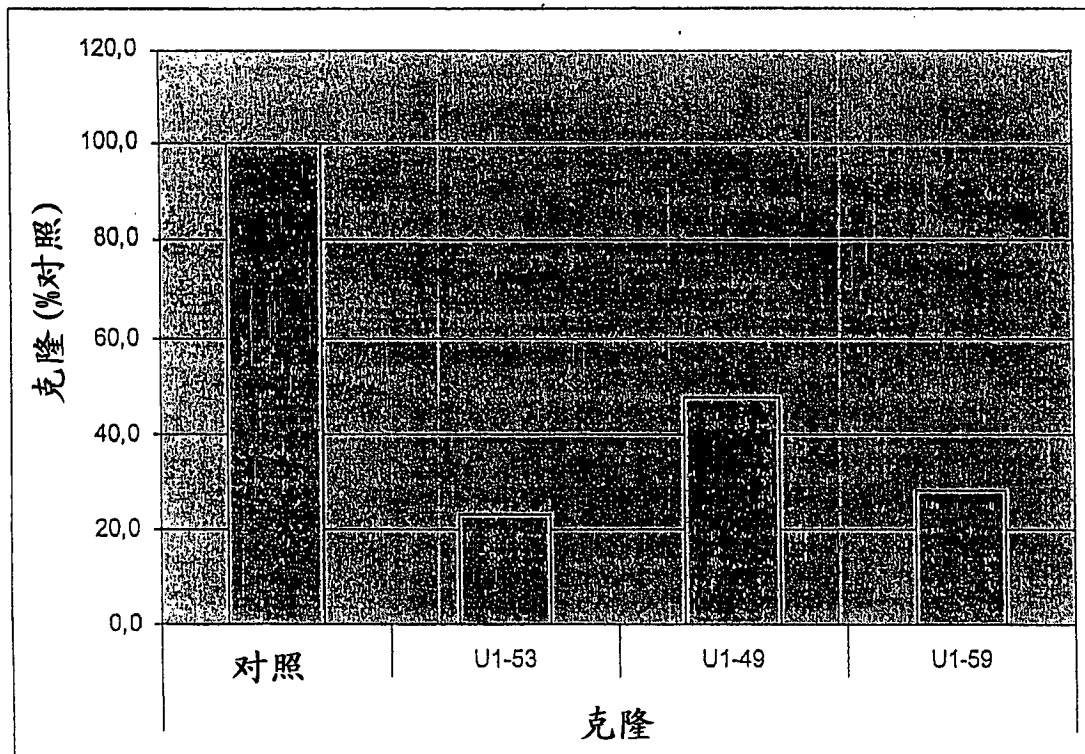


图 12f

软琼脂BX-JPC3

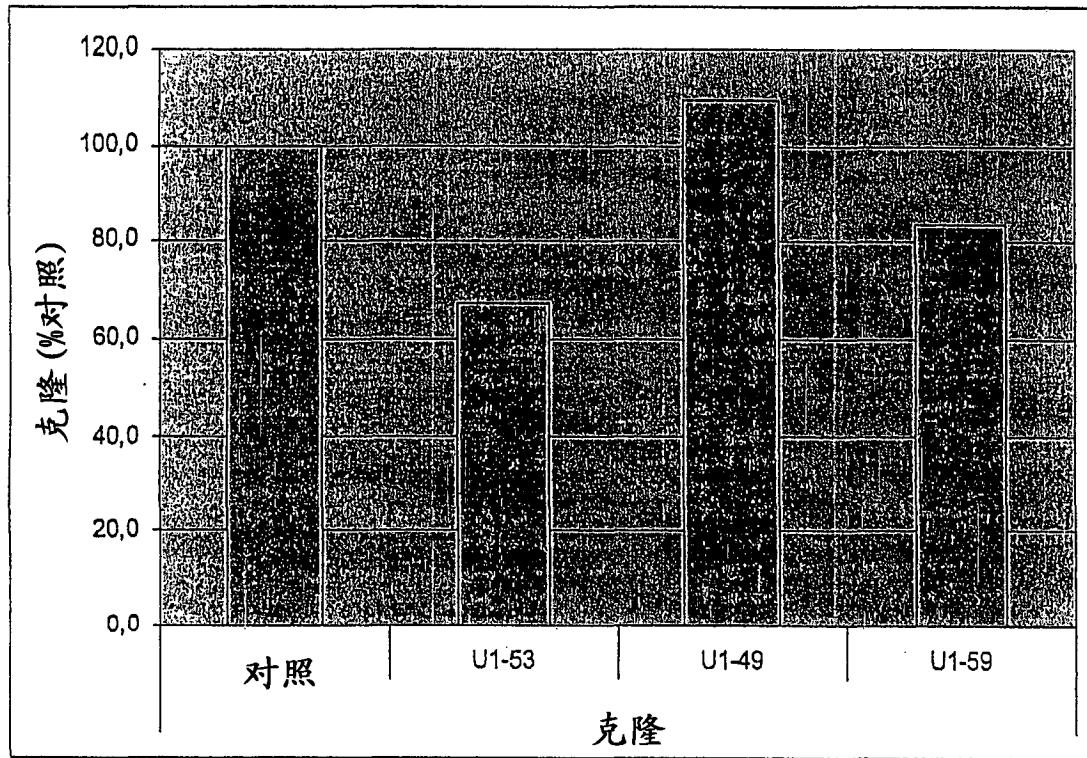


图 12g

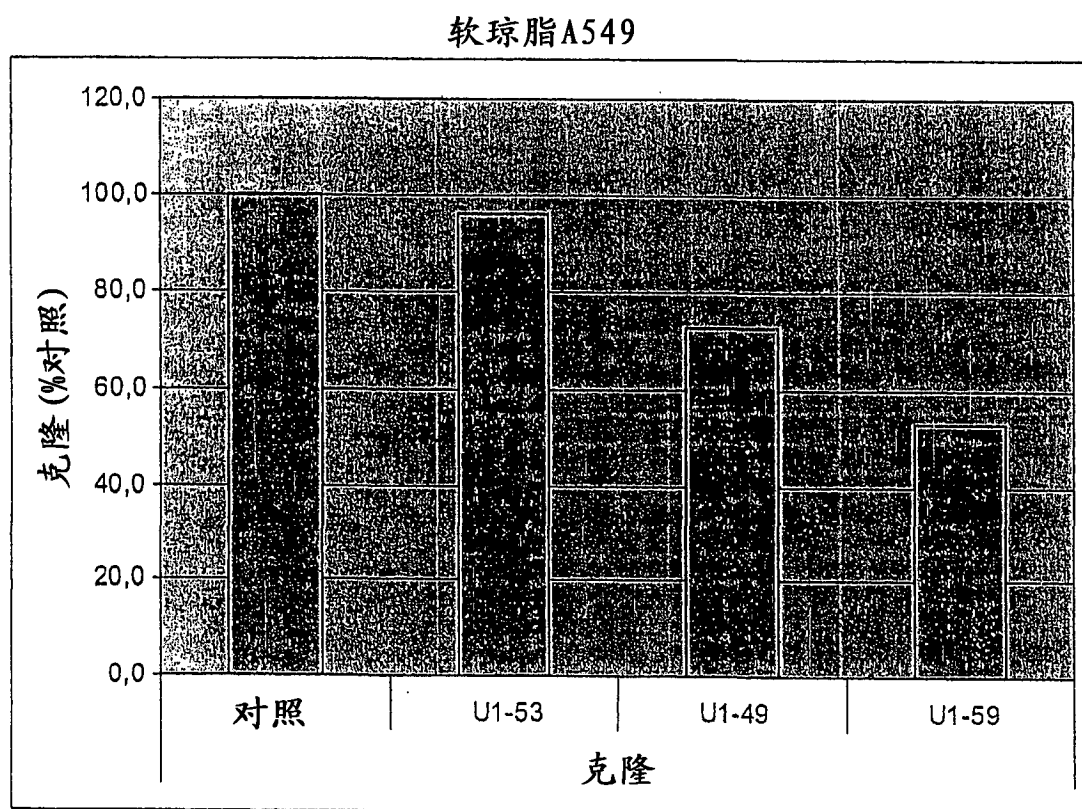


图 12h

表皮软琼脂

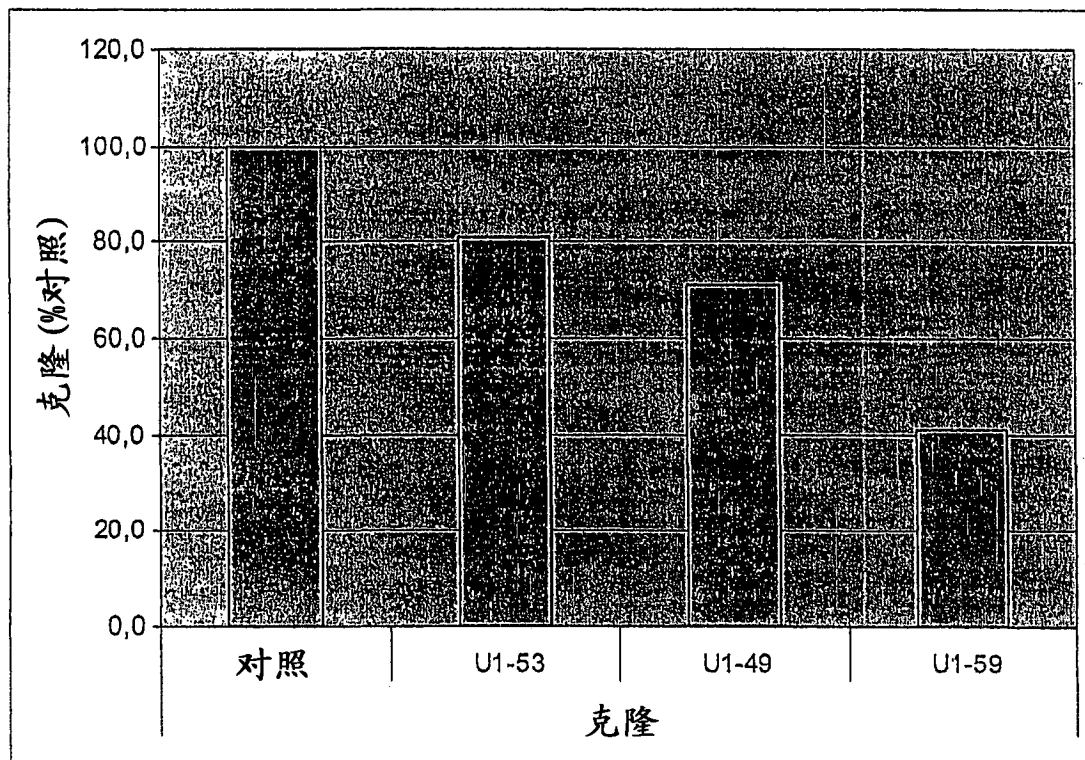


图 12i

体内T47D

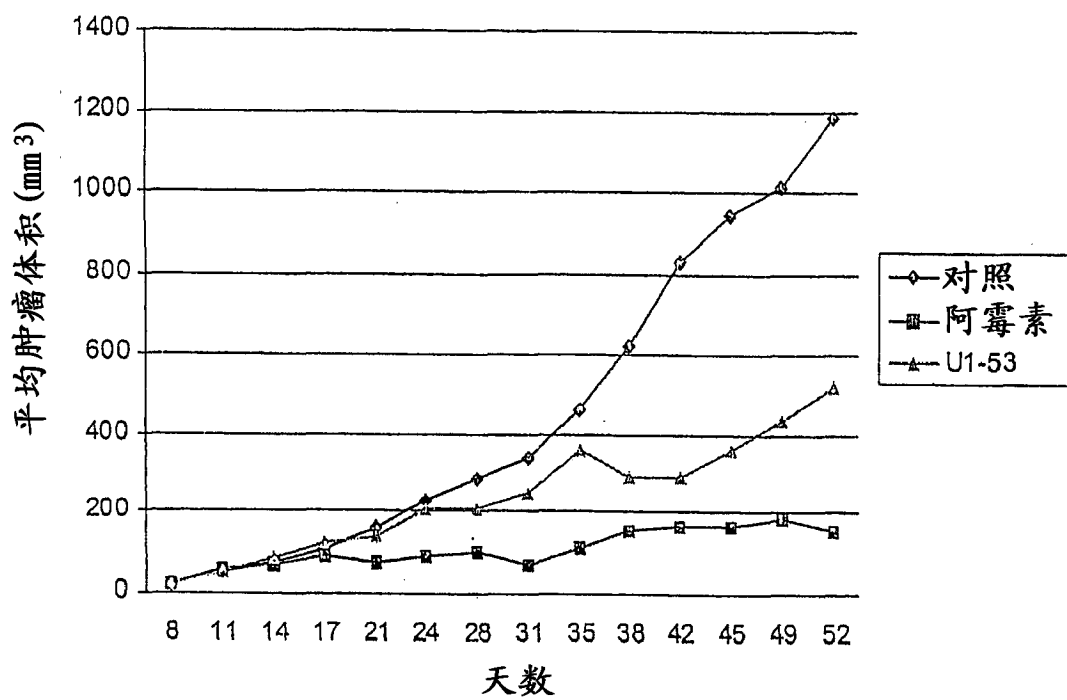


图 13

BxPC3

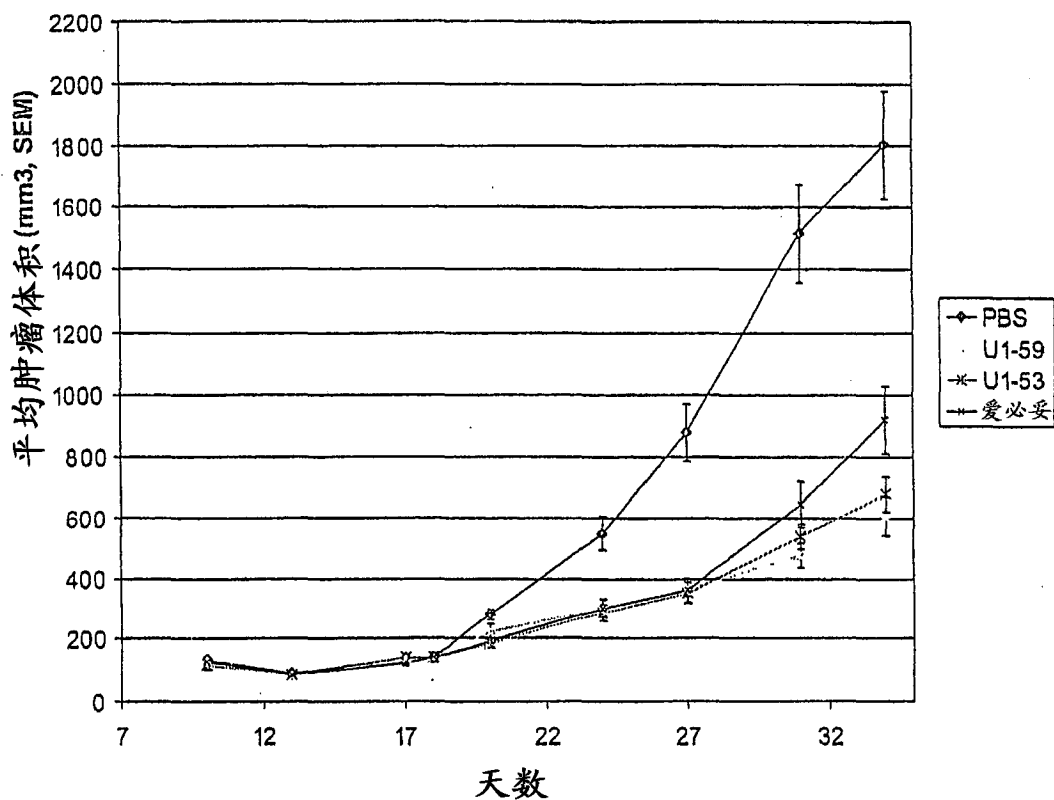


图 14

BxPC3组合 (BxPC3 combination)

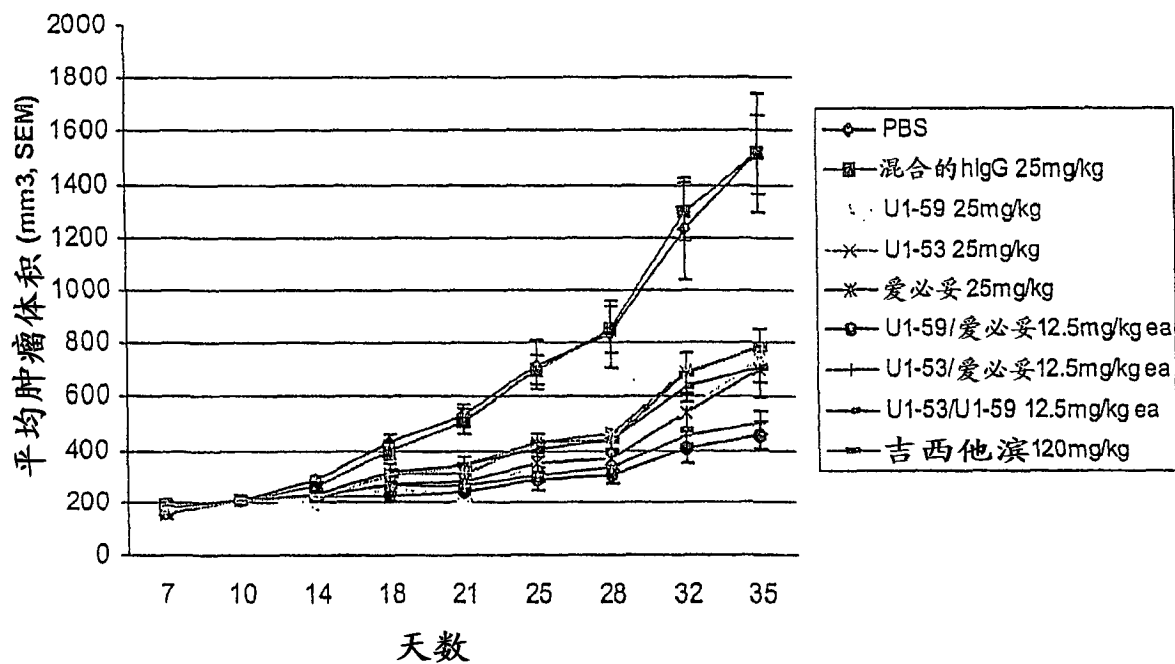


图 15

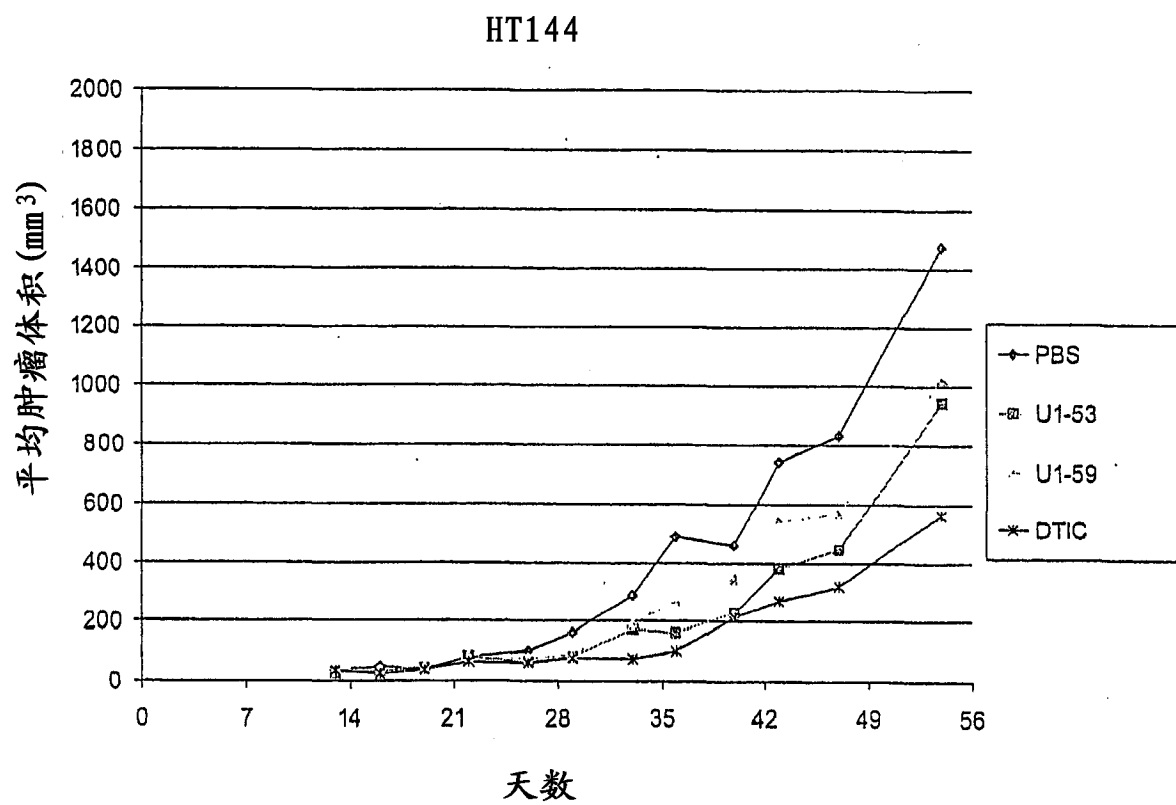


图 16

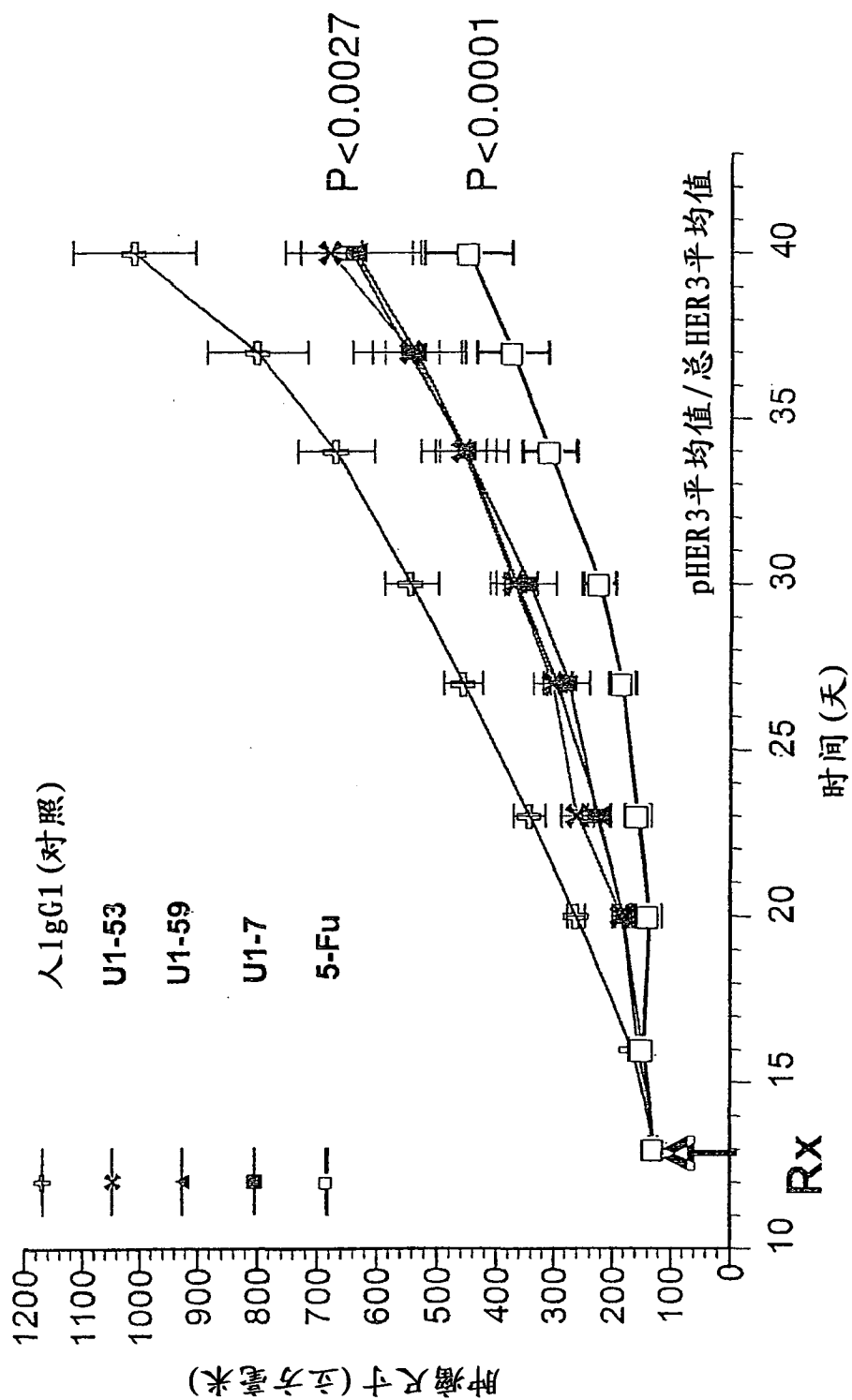


图 17

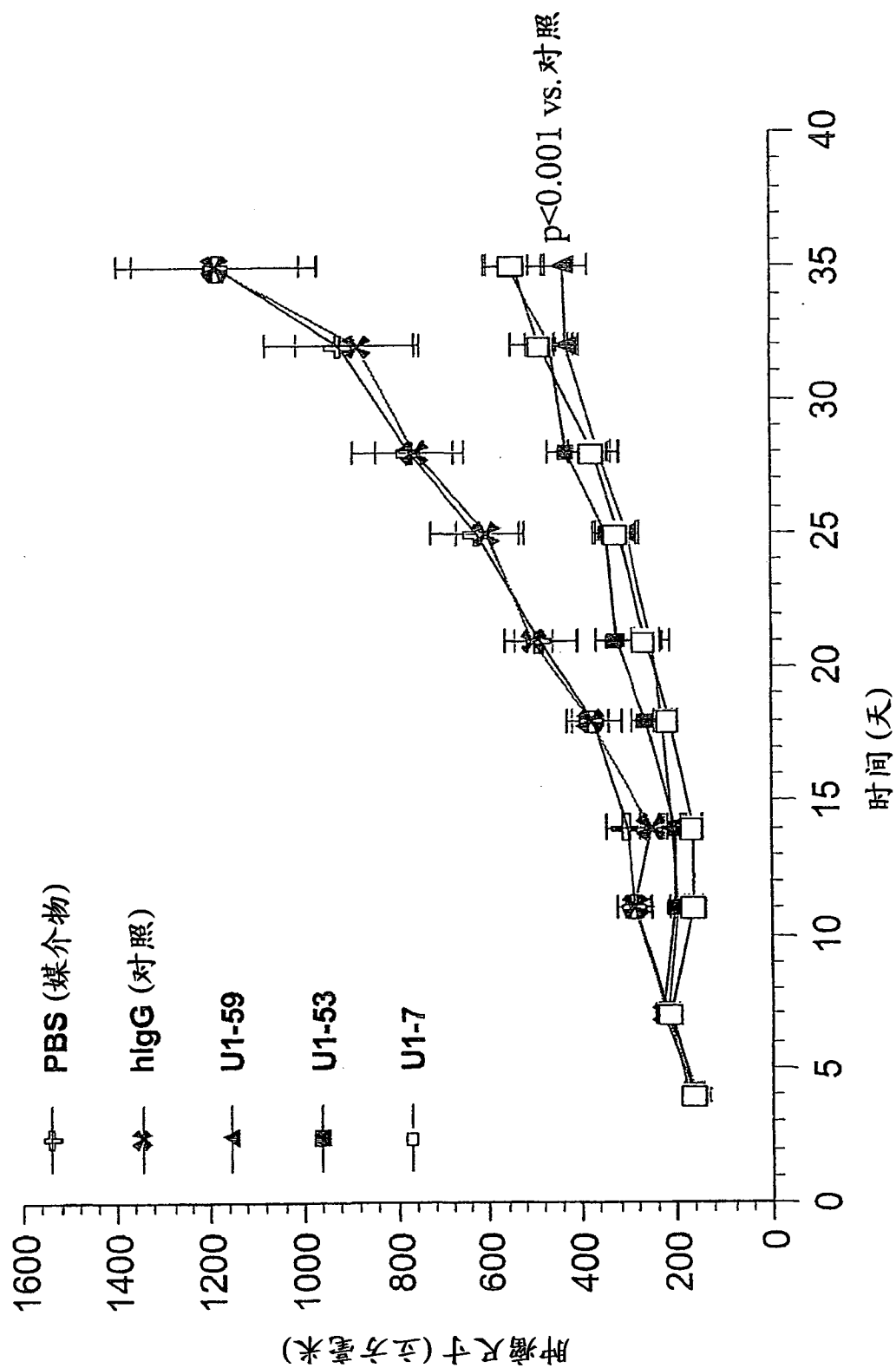


图 18

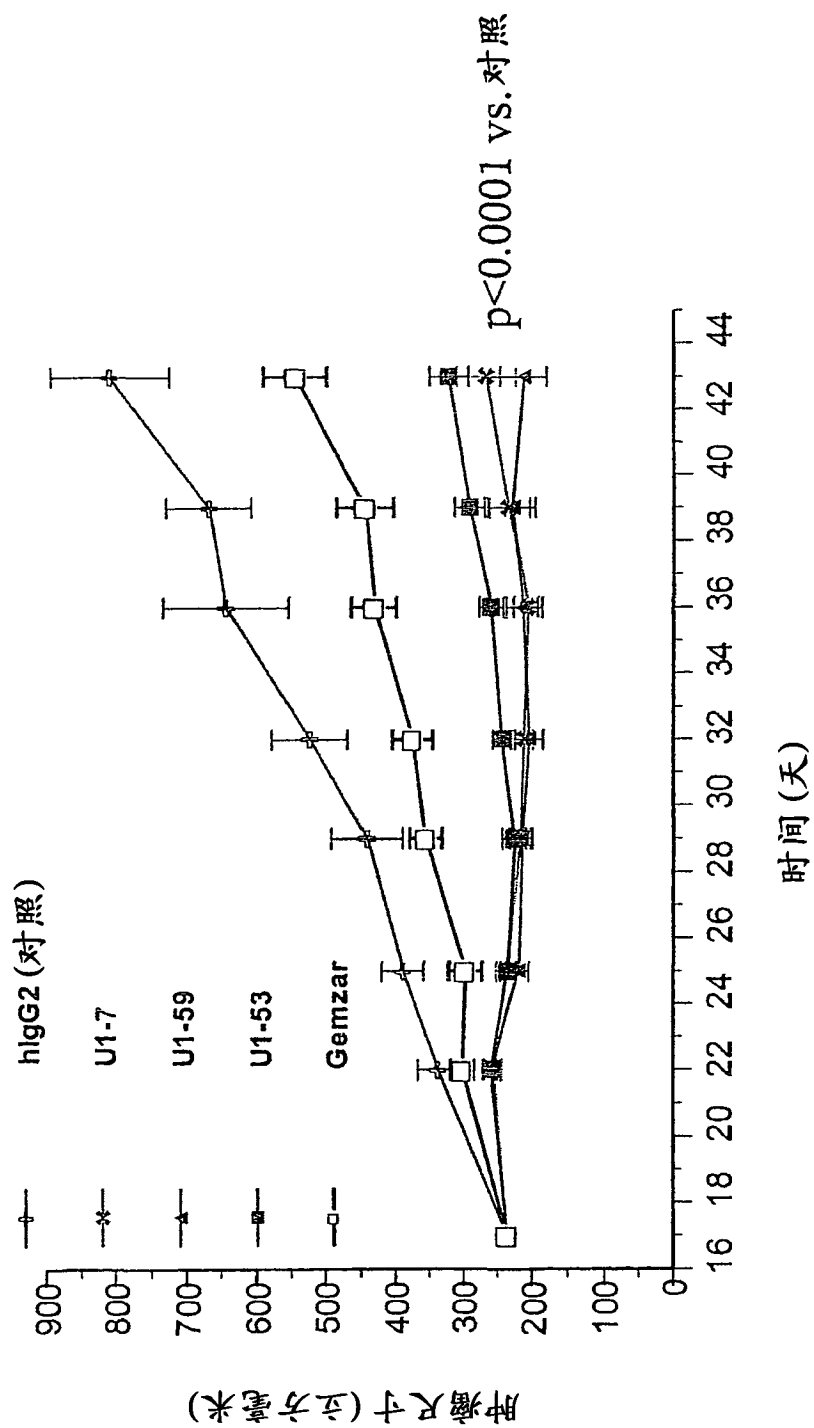


图 19

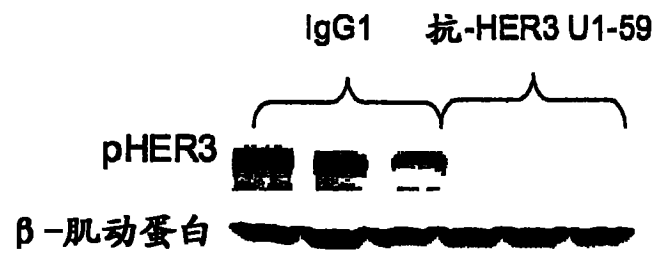


图 20