(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105025926 B
(45)授权公告日 2018.12.14

(21)申请号 201380071593.4
(22)申请日 2013.11.29
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105025926 A
(43)申请公布日 2015.11.04
(30)优先权数据
61/730,790 2012.11.28 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.07.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/072467 2013.11.29
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/085749 EN 2014.06.05
(73)专利权人 CNJ控股公司
地址 加拿大马尼托巴省

(72)发明人 R·卡桑 D·约翰斯通
L·萨沃德 J·A·乔治 J·贝里

(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所
11313
代理人 孟锐
(51)Int.Cl.
A61K 39/40(2006.01)
C07K 16/00(2006.01)
C12P 21/08(2006.01)

(56)对比文件
US 2010/0233182 A1,2010.11.16,

审查员 刘东吉

权利要求书2页 说明书105页
序列表333页 附图47页

(54)发明名称

针对艰难梭菌的抗体

(57)摘要

提供了用于在受试者中治疗或预防艰难梭菌感染的组合物和方法。所述组合物包含针对艰难梭菌毒素B的抗体。所述方法提供以有效地减少或消除或预防艰难梭菌细菌感染的复发的量向受试者施用抗体。

CN 105025926 B

1.一种分离的单克隆抗体或其抗原结合部分，其包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)，

其中所述重链可变区包含3个互补决定区(CDR)：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别由SEQ ID NO:126、127和128中所示的氨基酸序列组成，并且其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别由SEQ ID NO:118、119和120中所示的氨基酸序列组成，

其中所述抗体或其抗原结合部分特异性结合艰难梭菌毒素B，和

其中所述重链可变区包含氨基酸序列SEQ ID NO:125并且所述轻链可变区包含氨基酸序列SEQ ID NO:117。

2.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合部分，其中结合至艰难梭菌毒素B的所述抗体或其抗原结合部分的解离常数(K_D)小于$8.6x\ 10^{-9}$。

3.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合部分，其中所述抗体或其抗原结合部分是人源化的或嵌合的。

4.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合部分，其中所述抗体或其抗原结合部分选自：(a)完整的免疫球蛋白分子；(b)scFv；(c)Fab片段；(d)F(ab')2；和(e)二硫键连接的Fv。

5.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合部分，其中所述抗体或其抗原结合部分包含选自(a)IgG恒定结构域、(b)IgA恒定结构域、(c)IgD恒定结构域和(d)IgE恒定结构域的至少一个恒定结构域。

6.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合部分，其中所述抗体或其抗原结合部分结合艰难梭菌毒素B的片段1。

7.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合部分，其功能上连接于另一种分子。

8.根据权利要求7所述的抗体或其抗原结合部分，其中所述功能上连接的分子是抗体、可检测试剂、细胞毒性剂、药物试剂、介导与另一种分子缔合的蛋白质或肽、氨基酸接头、信号序列或免疫原性载体。

9.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合部分，其中在体内毒素B攻击实验中，当在将哺乳动物暴露于大于75ng的艰难梭菌毒素B之前约24小时以在8mg/kg体重至13mg/kg体重范围的剂量向所述哺乳动物施用所述抗体或其抗原结合部分时，所述哺乳动物的存活概率在暴露于毒素B后4天内大于80%。

10.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合部分，其中在25μg/ml至100μg/ml范围的浓度的所述抗体或其抗原结合部分在体外中和测定中中和大于40%的约5ng/ml的艰难梭菌毒素B。

11.一种核酸，其包括编码权利要求1至10任一项所述的抗体或其抗原结合部分的核苷酸序列。

12.一种细胞，其包含权利要求11所述的所述核酸。

13.根据权利要求12所述的细胞，其中所述细胞是细菌细胞。

14.根据权利要求12所述的细胞，其中所述细胞是真核细胞。

15.根据权利要求12所述的细胞，其中所述细胞是哺乳动物细胞。

16.根据权利要求15所述的细胞，其中所述细胞是COS-1细胞、COS-7细胞、HEK293细胞、BHK21细胞、CHO细胞、BSC-1细胞、Hep G2细胞、HeLa细胞、Per.C6细胞、骨髓瘤细胞或淋巴瘤细胞。

17.根据权利要求16所述的细胞，其中所述骨髓瘤细胞是SP2/0细胞。

18.一种组合物，其包含根据权利要求1至10任一项所述的抗体或其抗原结合部分和至少一种药学上可接受的载体。

19.根据权利要求1至10任一项所述的抗体或其抗原结合部分或权利要求18所述的组合物在制造用于预防或治疗艰难梭菌相关疾病的药物中的用途。

20.根据权利要求19所述的用途，其中所述药物的剂量包括有效量的抗体或其抗原结合部分。

21.根据权利要求19所述的用途，其中所述抗体或其抗原结合部分或组合物被配制用于经静脉内施用、皮下施用、肌内施用或经皮施用。

22.根据权利要求19所述的用途，其中所述药物还包括第二试剂。

23.根据权利要求22所述的用途，其中所述第二试剂是抗生素。

24.根据权利要求23所述的用途，其中所述抗生素是万古霉素、甲硝唑或非达米星。

25.根据权利要求22所述的用途，其中所述第二试剂是结合艰难梭菌毒素A的抗体或其抗原结合部分。

26.一种试剂盒，其包括权利要求1至10任一项所述的抗体或其抗原结合部分。

27.根据权利要求26所述的试剂盒，进一步包括：使用说明；治疗剂；偶联剂；艰难梭菌完整毒素B、类毒素B、毒素B片段4或毒素B片段1中的一种或多种；或其药学上可接受的载体。

28.权利要求1至10任一项所述的抗体或其抗原结合部分在制造用于检测艰难梭菌毒素B的检测剂中的用途，其包括将怀疑或已知包含艰难梭菌毒素B的样品与检测剂接触，并且检测所述抗体或其抗原结合部分与艰难梭菌毒素B的结合。

29.一种从样品中分离艰难梭菌毒素B的方法，其包括将包括或怀疑包括艰难梭菌毒素B的样品与权利要求1至10任一项所述的抗体或其抗原结合部分接触。

针对艰难梭菌的抗体

[0001] 领域

[0002] 本发明涉及针对艰难梭菌(Clostridium difficile)毒素B的单克隆抗体。本发明还涉及用于在脊椎动物受试者中诊断、治疗或预防细菌(艰难梭菌)感染的组合物和方法。提供了以有效地减少、消除或预防感染复发的量向脊椎动物受试者施用抗体的方法。

[0003] 背景

[0004] 艰难梭菌(C.difficile)是常见的医院病原体和全世界住院患者的发病率和死亡率的主要原因。Kelly等人,New Eng.J.Med.,330:257-62,1994。广谱抗生素的使用增加和艰难梭菌的异常强毒株的出现已导致这样的观点,即免疫疗法可非常适合于降低与该细菌相关的疾病和死亡。艰难梭菌具有很少的常规抗生素选择,并经常导致反复发作的疾病(25%的病例)。即使进行医疗干预,艰难梭菌每年仅在美国就夺走约20,000条生命,并导致约500,000例确诊的感染。最近,产生升高水平的毒素的艰难梭菌的更强毒株已经出现,诸如B1/NAP1/027株,其对甲硝唑也具有降低的易感性。艰难梭菌的爆发已因促进该疾病传播的孢子的持久性而迫使病房和部分医院关闭。随着老年人口的日益增加和人口的人口统计特征的变化,艰难梭菌将成为21世纪的一大难题。艰难梭菌疾病的范围为从无症状带菌者变化至轻度腹泻,变化至暴发性假膜性结肠炎。

[0005] 艰难梭菌具有二态生命周期,从而其作为具有传染性且坚硬的孢子形式和具有代谢活性的产毒素营养细胞两者存在。艰难梭菌相关疾病(CDAD)被认为是由营养细胞,更具体地两种毒素(肠毒素毒素A和细胞毒素毒素B)的作用引起的。迄今为止,用于艰难梭菌的疫苗和疫苗疗法集中于毒素(A和B)、A和B的类毒素、A和B的重组片段以及营养细胞表面层蛋白质(SLPA)。

[0006] 毒素B(TcdB,～269kDa)为在艰难梭菌的致病性基因座(PaLoc)上编码的约2366个残基的单个多肽毒素,所述基因座还包括毒素(推定的穴蛋白(putative holin)(TcdE)和毒素A(TcdA))表达的两个调节剂(TcdC和TcdR)的基因。TcdB具有至少4个功能结构域,所述结构域有助于细胞进入和细胞的胞质溶胶内的小GTP酶的糖基化。TcdB的葡萄糖基转移酶结构域包括在毒素的前543个残基中,并且是生物活性结构域,其还包括保守的DXD基序(Asp286/Asp288)和Trp102,其与Mn^{2+}和UDP-葡萄糖形成复合物。残基544-955处的半胱氨酸蛋白酶结构域是自我蛋白酶解活性和酶促结构域至胞质溶胶内的递送所必需的。在所述半胱氨酸蛋白酶结构域与C末端结合结构域之间,提出了负责毒素转运穿过膜和将葡萄糖基转移酶递送进靶细胞的胞质溶胶的递送结构域。最后,TcdB的第四功能结构域位于毒素的羧基末端区域(1851-2366)内,并且经预测与靶细胞上的受体相互作用。然而,人中的精确毒素受体未曾被鉴定。结合后,毒素经由网格蛋白和动力蛋白依赖性途径被内吞以到达酸性内体区室,毒素从所述内体区室被转运进入胞质溶胶。最可能地在胞质溶胶中,半胱氨酸蛋白酶结构域被InsP6的结合激活,从而导致葡萄糖基转移酶结构域的自我裂解和释放,所述葡萄糖基转移酶结构域随后靶向Rho蛋白(RhoA、-B和-C)、Rac和Cdc42。这些小的调节性蛋白质的糖基化导致细胞中至关重要的信号转导途径的破坏,从而导致肌动蛋白凝缩和细胞的随后变圆、膜起泡以及靶细胞的最终细胞凋亡和死亡。虽然TcdA和TcdB都对范围广泛

的细胞类型施加它们的活性，但TcdB展现比TcdA高的酶活性速率，从而在一些细胞类型中导致细胞病变效应的速率加快。取决于细胞类型，在不同的研究中TcdB的细胞毒性为TcdA的4倍至200倍。

[0007] 存在对艰难梭菌相关感染的有效治疗和/或预防(包括防止CDAD复发)的未满足的需要。本发明提供了针对毒素B的小鼠和人源化抗体以满足这些和其它需要。

[0008] 概述

[0009] 在一个实施方案中，本发明包括分离的单克隆抗体或其抗原结合部分，其包含重链可变区和轻链可变区，其中所述重链可变区包含3个互补决定区(CDR)：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:110、111和112中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:102、103和104中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列。

[0010] 在另一个实施方案中，本发明包括分离的单克隆抗体或其抗原结合部分，其包含重链可变区和轻链可变区，其中所述重链可变区包含3个互补决定区(CDR)：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:126、127和128中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:118、119和120中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列。

[0011] 在第三实施方案中，本发明包括分离的单克隆抗体或其抗原结合部分，其包含重链可变区和轻链可变区，其中所述重链可变区包含3个互补决定区(CDR)：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:142、143和144中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:134、135和136中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列。

[0012] 在第四实施方案中，本发明包括分离的单克隆抗体或其抗原结合部分，其包含重链可变区和轻链可变区，其中所述重链可变区包含3个互补决定区(CDR)：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:206、207和208中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:198、199和200中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列。

[0013] 在第五实施方案中，本发明包括分离的单克隆抗体或其抗原结合部分，其包含重链可变区和轻链区，其中所述重链可变区包含3个互补决定区(CDR)：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:222、223和224中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:214、215和216中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列。

[0014] 在第六实施方案中，本发明包括分离的单克隆抗体或其抗原结合部分，其包含重链区和轻链区，其中所述重链可变区包含3个互补决定区(CDR)：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:238、239和240中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性

的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:230、231和232中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列。

[0015] 在第七实施方案中，本发明包括分离的单克隆抗体或其抗原结合部分，其包含重链可变区和轻链区，其中所述重链可变区包含3个互补决定区(CDR)：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:238、239和240中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:230、231和232中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列。

[0016] 在第八实施方案中，本发明包括分离的单克隆抗体或其抗原结合部分，其包含重链可变区和轻链区，其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO.710具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且所述轻链可变区包含与SEQ ID NO.708具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列。

[0017] 在第九实施方案中，本发明包括分离的单克隆抗体或其抗原结合部分，其包含重链可变区和轻链可变区，其中所述重链可变区包含3个互补决定区(CDR)：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:76、77和78中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:68、69和70中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列。在该实施方案中，所述重链可变区包含与SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列。

[0018] 在第十实施方案中，本发明包括分离的单克隆抗体或其抗原结合部分，其包含重链可变区和轻链可变区，其中所述重链可变区包含3个互补决定区(CDR)：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:44、45和46中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:36、37和38中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列。在该实施方案中，所述重链可变区包含与SEQ ID NO.43中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列。

[0019] 在第十一实施方案中，结合艰难梭菌毒素B的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分包含重链可变区，其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:109、125、141、157、173、189、205、221和237中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且包含轻链可变区，其中所述轻链可变区具有与SEQ ID NO:101、117、133、149、165、181、197、213和229中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列。

[0020] 在第十二实施方案中，结合艰难梭菌毒素B的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分包含重链可变区，其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:389、405、421、437、453、469、485、501、517、533、549、565、571、587、603、619、635、651和709中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性的核酸序列，并且其中所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:381、397、413、429、445、461、477、493、509、525、541、557、563、579、595、611、627、643和707中所

示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性的核酸序列。

[0021] 本发明还提供了分离的单克隆抗体或抗原结合部分，其包含重链可变区和轻链可变区，其中所述重链可变区包含3个互补决定区(CDR)：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:76、77和78中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:68、69和70中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列。

[0022] 本发明提供了分离的单克隆抗体或抗原结合部分，其结合艰难梭菌毒素B并且包含：(1)重链可变区，其中所述重链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:76、77和78中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列；(2)轻链可变区，其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:68、69和70中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列；(3)重链可变区，其中所述重链包含与SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列；(4)重链可变区和轻链可变区，其中所述重链可变区包含3个互补决定区(CDR)：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:44、45和46中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:36、37和38中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列；(5)重链可变区，其中所述重链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:44、45和46中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列；(6)轻链可变区，其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR分别具有与SEQ ID NO:36、37和38中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列；(7)重链可变区，其中所述重链包含与SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列；(8)重链可变区和轻链可变区，其中所述重链可变区包含3个互补决定区(CDR)：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR具有分别与(i)SEQ ID NO:110、111和112中所示的氨基酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:126、127和128中所示的氨基酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:142、143和144中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列，并且其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR具有分别与(i)SEQ ID NO:102、103和104中所示的氨基酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:118、119和120中所示的氨基酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:134、135和136中所示的氨基序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列；(9)重链可变区，其中所述重链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR具有分别与(i)SEQ ID NO:110、111和112中所示的的氨基酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:126、127和128中所示的氨基酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:142、143和144中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列；(10)轻链可变区，其中所述轻链可变区包含3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述CDR具有分别与(i)SEQ ID NO:102、103和104中所示的的氨基酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:118、119和120中所示的氨基酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:134、135和136中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列；(11)重链可变区，其中所述重链可变区包含

与SEQ ID NO:109,125或141中所示的的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列,并且其中所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:101、117或133中所示的的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列;(12)重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包含3个互补决定区(CDR):CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR具有分别与(i)SEQ ID NO:206、207和208中所示的氨基酸序列;分别与(ii)SEQ ID NO:222、223和224中所示的氨基酸序列;或分别与(iii)SEQ ID NO:238、239和240中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列,并且其中所述轻链可变区包含3个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR具有分别与(i)SEQ ID NO:198、199和200中所示的氨基酸序列;分别与(ii)SEQ ID NO:214、215和216中所示的氨基酸序列;或分别与(iii)SEQ ID NO:230、231和232中所示的氨基序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列;(13)重链可变区,其中所述重链可变区包含3个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR具有分别与(i)SEQ ID NO:206、207和208中所示的的氨基酸序列;分别与(ii)SEQ ID NO:222、223和224中所示的氨基酸序列;或分别与(iii)SEQ ID NO:238、239和240中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列;(14)轻链可变区,其中所述轻链可变区包含3个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR具有分别与(i)SEQ ID NO:198、199和200中所示的的氨基酸序列;分别与(ii)SEQ ID NO:214、215和216中所示的氨基酸序列;或分别与(iii)SEQ ID NO:230、231和232中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列;(15)重链可变区,其中所述重链包含与SEQ ID NO:205、221或237中所示的的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列,并且其中所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:197、213或229中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列;(16)重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包含由核酸序列编码的3个互补决定区(CDR):CDR1、CDR2和CDR3,所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:486、487和488中所示的核酸序列;分别与(ii)SEQ ID NO:502、503和504中所示的核酸序列;或分别与(iii)SEQ ID NO:518、519和520中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性,并且其中所述轻链可变区包含由核酸序列编码的3个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:478、479和480中所示的核酸序列;分别与(ii)SEQ ID NO:494、495和496中所示的核酸序列;或分别与(iii)SEQ ID NO:510、511和512中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性;(17)重链可变区,其中所述重链可变区包含由核酸序列编码的3个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:486、487和488中所示的的核酸序列;分别与(ii)SEQ ID NO:502、503和504中所示的核酸序列;或分别与(iii)SEQ ID NO:518、519和520中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性;(18)轻链可变区,其中所述轻链可变区包含由核酸序列编码的3个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:478、479和480中所示的的核酸序列;分别与(ii)SEQ ID NO:494、495和496中所示的核酸序列;或分别与(iii)SEQ ID NO:510、511和512中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性;(19)重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包含由核酸序列编码的3个互补决定区(CDR):CDR1、CDR2和CDR3,所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:390、391和392中所示的核酸序列;分别与(ii)SEQ ID NO:406、407和408中所示的核酸序列;或分别与(iii)SEQ ID NO:422、423和424中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性,并且其中所述轻链可变区包含由核酸序列编码的3个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:382、383和384中所示的核酸序

列；分别与(ii)SEQ ID NO:398、399和400中所示的核酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:414、415和416中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性；(20)重链可变区，其中所述重链可变区包含由核酸序列编码的3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:390、391和392中所示的的核酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:406、407和408中所示的核酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:422、423和424中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性；(21)轻链可变区，其中所述轻链可变区包含由核酸序列编码的3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:382、383和384中所示的的核酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:398、399和400中所示的核酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:414、415和416中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性；(22)重链可变区和轻链可变区，其中所述重链可变区包含由核酸序列编码的3个互补决定区(CDR)：CDR1、CDR2和CDR3，所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:620、621和622中所示的核酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:636、637和638中所示的核酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:652、653和654中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性，并且其中所述轻链可变区包含由核酸序列编码的3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:612、613和614中所示的核酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:628、629和630中所示的核酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:644、645和646中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性；(23)重链可变区，其中所述重链可变区包含由核酸序列编码的3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:620、621和622中所示的的核酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:636、637和638中所示的核酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:652、653和654中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性；(24)轻链可变区，其中所述轻链可变区包含由核酸序列编码的3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:612、613和614中所示的的核酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:628、629和630中所示的核酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:644、645和646中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性；(25)重链可变区和轻链可变区，其中所述重链可变区包含由核酸序列编码的3个互补决定区(CDR)：CDR1、CDR2和CDR3，所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:534、535和536中所示的核酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:550、551和552中所示的核酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:566、567和568中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性，并且其中所述轻链可变区包含由核酸序列编码的3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:526、527和528中所示的核酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:542、543和544中所示的核酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:558、559和560中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性；(26)重链可变区，其中所述重链可变区包含由核酸序列编码的3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:534、535和536中所示的的核酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:550、551和552中所示的核酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:566、567和568中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性；(27)轻链可变区，其中所述轻链可变区包含由核酸序列编码的3个CDR：CDR1、CDR2和CDR3，所述核酸序列分别与(i)SEQ ID NO:526、527和528中所示的的核酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:542、543和544中所示的核酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:558、559和560中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性；(28)由核酸序列编码的重链可变区，所述核酸序列与SEQ ID NO:485、501和517中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性，其中所述轻链可变区由与SEQ ID NO:477、493和509中

所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性的核酸序列编码；(29)重链可变区由与SEQ ID NO:389、405或421中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性的核酸序列编码，并且其中所述轻链可变区由与SEQ ID NO:381、397或413中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性的核酸序列编码；(30)重链可变区由与SEQ ID NO:619、635或651中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性的核酸序列编码，并且其中所述轻链可变区由与SEQ ID NO:611、627或643中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性的核酸序列编码；(31)重链可变区由与SEQ ID NO:533、549或565中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性的核酸序列编码，并且其中所述轻链可变区由与SEQ ID NO:525、541或557中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性的核酸序列编码；(32)重链可变区，其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:11、27、43、59、75或93中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列；(33)轻链可变区，其中所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:3、19、35、51、67或85中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列；(34)重链可变区，其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:109、125、141、157、173、189、205、221、237或710中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列；(35)轻链可变区，其中所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:101、117、133、149、165、181、197、213、229或708中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列；(36)重链可变区，其中所述重链可变区由与SEQ ID NO:253、269、285、301、317、341、357或373中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性的核酸序列编码；(37)轻链可变区，其中所述轻链可变区由与SEQ ID NO:245、261、277、293、309、325、333、349或365中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性的核酸序列编码；(38)重链可变区，其中所述重链可变区由与SEQ ID NO:389、405、421、437、453、469、485、501、517、533、549、565、571、587、603、619、635或651中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性的核酸序列编码；(39)轻链可变区，其中所述轻链可变区由与SEQ ID NO:381、397、413、429、445、461、477、493、509、525、541、557、579、595、611、627、643或714中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性的核酸序列编码；或(40)重链可变区和轻链可变区，其分别包含与SEQ ID NO:75和67中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列。

[0023] 分离的单克隆抗体或其抗原结合部分结合艰难梭菌毒素B，并且可具有小于约1x 10^{-8}M的解离常数(K_D)。

[0024] 分离的单克隆抗体或抗原结合部分可以是人源化的或嵌合的(例如小鼠-人)，并且可以是：(a)完整的免疫球蛋白分子；(b)scFv；(c)Fab片段；(d)$F(ab')_2$；或(e)二硫键连接的Fv，并且可包含至少一个恒定结构域，例如(a)IgG恒定结构域；(b)IgM恒定结构域；(c)IgD恒定结构域；(d)IgE恒定结构域；或(e)IgA恒定结构域。本发明的抗体或抗原结合部分可框内融合于融合伴侣或掺入结构域用于翻译后修饰以在体外促进稳定性，以影响配制/货架期(例如封装、酰化)，或在体内促进稳定性以影响PK/PD(例如聚乙二醇化、唾液酸化、糖基化)。所述融合伴侣可用作用于治疗性或诊断性应用的配体。所述抗体或抗原结合部分可被工程化来增强亲和力(通过效价(多价的))，或通过与针对其它抗原(例如TcdA、TcdB、二元毒素的不同结构域)的抗体或抗原结合部分融合或缔合被赋予特异性。

[0025] 分离的单克隆抗体或抗原结合部分可结合：(i)艰难梭菌毒素B的片段4；和/或，(ii)艰难梭菌毒素B的片段1。

[0026] 本发明提供了分离的单克隆抗体或抗原结合部分，其中所述抗体或其抗原结合部分与被抗体识别的艰难梭菌毒素B结合于的相同表位或抗原性相似的表位，所述抗体包含：(1)分别包含与SEQ ID NO:43和35中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列的重链可变区和轻链可变区；(2)包含分别与(i)SEQ ID NO:109和101中所示的氨基酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:125和117中所示的氨基酸序列；分别与(iii)SEQ ID NO:141和133中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列的重链可变区和轻链可变区；(3)包含分别与(i)SEQ ID NO:205和197中所示的氨基酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:221和213中所示的氨基酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:237和229中所示的氨基酸序列具有约80％至约100％的同源性的氨基酸序列的重链可变区和轻链可变区；(4)包含分别与(i)SEQ ID NO:389和381中所示的核酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:405和397中所示的核酸序列；分别与(iii)SEQ ID NO:421和413中所示的核酸序列；或分别与(iv)SEQ ID NO:709和707中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性的核酸序列的重链可变区和轻链可变区；或(5)由分别与(i)SEQ ID NO:485和477中所示的核酸序列；分别与(ii)SEQ ID NO:501和493中所示的核酸序列；或分别与(iii)SEQ ID NO:517和509中所示的核酸序列具有约80％至约100％的同源性的核酸序列编码的重链可变区和轻链可变区。

[0027] 本发明提供了由命名为CAN33G1、CAN46G4、CAN46G13、CAN46G13a、CAN46G19或CAN46G24的杂交瘤产生的分离的单克隆抗体或被命名为CAN33G1、CAN46G4、CAN46G13、CAN46G13a、CAN46G19或CAN46G24的杂交瘤。

[0028] 本发明提供了分离的单克隆抗体或其抗原结合部分，其中在体内毒素B攻击实验中，当在将哺乳动物暴露于约75ng或大于约75ng的艰难梭菌毒素B之前约24小时以在约8mg/kg体重至约13mg/kg体重范围的剂量向哺乳动物施用所述抗体或其抗原结合部分时，所述哺乳动物的存活概率在暴露于毒素B后约4天内大于约80％。致死剂量或致死浓度取决于毒素的毒性。中和毒素所需的抗体的量可相应地变化。

[0029] 本发明提供了分离的单克隆抗体或其抗原结合部分，其中浓度在约25μg/ml至约100μg/ml范围的所述抗体或其抗原结合部分在体外中和测定中中和大于约40％的约5ng/ml的艰难梭菌毒素B。毒素的毒性取决于其所分离自的株系，因为其在株系之间是变化的。因此，中和所述毒素所需要的抗体的浓度取决于毒素的来源。

[0030] 可与本发明一起使用的细胞包括，但不限于，细菌细胞、真核生物细胞或哺乳动物细胞。例如，所述细胞可以是COS-1细胞、COS-7细胞、HEK293细胞、BHK21细胞、CHO细胞、CHOK1SV细胞、Per.C6细胞、BSC-1细胞、Hep G2细胞、SP2/0细胞、HeLa细胞、骨髓瘤细胞或淋巴瘤细胞。

[0031] 本发明提供了由杂交瘤产生的抗体，所述杂交瘤被命名为：(1)CAN46G13-1-8，其中所述杂交瘤保藏在美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection)，具有ATCC专利保藏命名PTA-13257。PTA-13257保藏于2012年8月23日。如本文中所用，CAN46G13a是指杂交瘤克隆CAN46G13-1-8或由对应的克隆产生的单克隆抗体；(2)CAN46G4-1-2，其中所述杂交瘤保藏在美国典型培养物保藏中心，具有ATCC专利保藏命名PTA-13258。PTA-13258保藏于2012年8月23日。如本文中所用，CAN46G4是指克隆CAN46G4-1-2或由对应的克隆产生的单克隆抗体；(3)CAN46G19-3-2，其中所述杂交瘤保藏在美国典型培养物保藏

中心，具有ATCC专利保藏命名PTA-13259。PTA-13259保藏于2012年8月23日。如本文中所用，CAN46G19是指克隆CAN46G19-3-2或由对应的克隆产生的单克隆抗体；(4)CAN46G13-1-5，其中所述杂交瘤保藏在美国典型培养物保藏中心，具有ATCC专利保藏命名PTA-13260。PTA-13260保藏于2012年8月23日。如本文中所用，CAN46G13和CAN46G24是指克隆CAN46G13-1-5或由对应的克隆产生的单克隆抗体。由CAN46G13和CAN46G24产生的单克隆抗体的序列是相同的。

[0032] 本发明提供了包含分离的单克隆抗体或其抗原结合部分和至少一种药学上可接受的载体的组合物。该组合物可用作预防或治疗艰难梭菌相关疾病的方法，所述方法包括向受试者施用有效量的本发明的抗体或其抗原结合部分。可静脉内、皮下、肌内或经皮肤施用所述抗体或其抗原结合部分。本方法还可包括向受试者施用第二试剂或多种试剂(例如，第三、第四、第五和第六)诸如不同的抗体或其片段(例如结合艰难梭菌毒素A的抗体或其抗原结合部分)、抗寄生虫药(例如硝唑尼特)、抗生素(例如，万古霉素、甲硝唑、利福昔明或非达米星)、益生菌(具有布拉酵母(saccharomyces boulardi)、双歧杆菌属(bifidobacteria)或乳杆菌属(lactobacillus)的组合物)或粪便移植的步骤。本方法还可包括向受试者施用一种或多种其它试剂诸如不同的抗体或其片段(例如，结合艰难梭菌毒素B的不同片段的抗体或其抗原结合部分)的步骤。

[0033] 附图简述

[0034] 图1是显示鼠CAN33和CAN46单克隆抗体(mAb)针对完整毒素B(TcdB)、毒素B的片段4(TcdB F4)和毒素B的片段1(TcdB F1)的结合特异性的ELISA。显示了TcdA(毒素A)阴性对照以及对照抗体hPA-41、小鼠抗-毒素B多克隆(小鼠pAB)和抗-毒素B(CAN20G2)。

[0035] 图2是显示鼠CAN33和CAN46mAb结合不同表位并且不与mAb MDX-1388(Medarex)竞争毒素B的竞争性ELISA。

[0036] 图3是显示鼠CAN33和CAN46mAb结合不同表位并且不与mAb hPA-41(Progenics Pharmaceuticals,Inc.)竞争毒素B的竞争性ELISA。

[0037] 图4显示纯化的鼠CAN46G4和CAN46G19mAb的蛋白质免疫印迹。

[0038] 图5显示纯化的鼠CAN46G13和CAN46G13a mAb的蛋白质免疫印迹。

[0039] 图6显示纯化的鼠CAN46G24mAb的蛋白质免疫印迹。

[0040] 图7为鼠CAN46G4、CAN46G13a和CAN46G24的表位重新分级图(epitope binning graph)。

[0041] 图8显示使用xCelligence平台产生的HT-29细胞上的TcdB的4-PL毒素滴定曲线。

[0042] 图9为显示艰难梭菌毒素B对小鼠存活的影响以及鼠CAN33和鼠CAN46mAb抗毒素B攻击的效力的柱形图。

[0043] 图10显示用于从RNA扩增可变(V)链基因的引物。

[0044] 图11显示包含来自鼠CAN46和CAN33G1亲代克隆的VH和VL序列的鼠CAN46G4、CAN46G13a、CAN46G19、CAN46G24、CAN46G13和CAN33G1的可变(V)基因测序结果。

[0045] 图12显示人源化CDR移植CAN46mAb的氨基酸可变V区序列。

[0046] 图13显示人源化huCAN46G mAb的氨基酸可变V区序列。

[0047] 图14显示表面重塑的人源化rehuCAN46G mAb的氨基酸可变V区序列。

[0048] 图15a显示描绘在如柱形图中描绘的250pg/ml下，在HEK293F细胞中表达的Per.C6

构建体中的纯化的人源化CAN46G4变体的体外中和数据的柱形图。

[0049] 图15b显示描绘在如柱形图中描绘的250pg/ml下，在HEK293F细胞中表达的Per.C6构建体中的纯化的人源化CAN46G19变体的体外中和数据的柱形图。

[0050] 图16是显示艰难梭菌毒素B对小鼠存活的影响和人源化CAN46G13a mAb(从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化的)针对毒素B攻击的效力的卡普兰-迈耶(Kaplan-Meier)曲线。

[0051] 图17是显示艰难梭菌毒素B对小鼠存活的影响和人源化CAN46mAb(从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化的)针对毒素B攻击的效力的卡普兰-迈耶曲线。

[0052] 图18是显示来自在毒素B攻击前(-12小时)和攻击后(72小时)用人源化CAN46mAb注射的小鼠的总的人IgG ELISA结果的表。

[0053] 图19是显示人源化CAN46G24mAb的体外毒素B的中和的线图。

[0054] 图20是显示人源化CAN46G13a mAb的体外毒素B的中和的线图。

[0055] 图21是显示人源化CAN46G19mAb的体外毒素B的中和的线图。

[0056] 图222是显示人源化huCAN46G mAb的体外毒素B的中和的线图。

[0057] 图23是显示人源化CAN46G mAb的体外毒素B的中和能力的线图。

[0058] 图24是显示人源化CAN46G4、CAN46G13a和CAN46G19Tcd B mAb的亲和力分析的表。

[0059] 图25是显示从表达基于CHO的构建体的CHOK1SV细胞纯化的人源化CAN46G mAb的体外毒素B的中和的线图

[0060] 图26包括显示人源化CAN46mAb针对各种艰难梭菌临床分离株的EC50的多个柱形图。

[0061] 图29是显示针对B1艰难梭菌孢子感染的人CDA1/MDX1388和人源化HeCAN20G2/HuCAN46G24mAb的剂量对仓鼠存活的保护作用的卡普兰-迈耶曲线。

[0062] 图28A显示在用艰难梭菌B1孢子感染后仓鼠体重的相对于基线的变化。

[0063] 图28B显示感染了艰难梭菌B1孢子的仓鼠中的毒素特异性人CDA1/MDX1388mAb和人源化HeCAN20G2/HuCAN46G24mAb的水平。

[0064] 图29是显示通过从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化的抗从不同艰难梭菌菌株部分纯化的毒素的不同mAb的直接ELISA体外测量的免疫反应性应答的表。

[0065] 图30显示如从跨B1和NAP1菌株(BI-1、BI-6和BI-17)的不同实验进行的独立测定确定的不同抗体组合的中和%。

[0066] 图31包含显示通过夹心ELISA测定的人源化CAN46mAb对来自不同艰难梭菌非-NAP1和NAP1菌株的捕获的毒素的结合特征的图。

[0067] 图32是显示通过ELISA测定的人源化CAN46对来自不同艰难梭菌非-NAP1菌株的捕获的毒素的免疫反应性的图。

[0068] 图33是显示通过ELISA测定的人源化CAN46G mAb对来自不同NAP1艰难梭菌菌株的捕获的毒素B的免疫反应性的图。

[0069] 图34显示从表达CHO构建体的CHOKS1V细胞纯化的人源化CAN46mAb的蛋白质免疫印迹。

[0070] 图35显示从表达基于Per.C6的构建体的HEK293细胞纯化的人源化CAN46mAb的蛋白质免疫印迹。

[0071] 图36是显示来自表达基于CHO的构建体的CHOK1SV细胞的纯化的Tcd B人源化mAb CAN46G24和CAN46G13a的亲和力分析的表。

[0072] 图37是显示针对毒素B和毒素A的人源化CAN46mAb的结合特异性的柱形图。

[0073] 详述

[0074] 本发明提供用于诊断、预防或治疗艰难梭菌(C.difficile)的细菌感染或细菌携带的组合物和方法。所述组合物含有识别艰难梭菌的毒素B的抗体(或抗原结合部分),包括鼠单克隆抗体、人源化抗体、嵌合抗体(鼠/人)或前述任何抗体的抗原结合部分。这些抗体(或其抗原结合部分)可在体外、体内中和毒素B,和/或抑制毒素B结合哺乳动物细胞。因此,本发明的抗体或抗原结合部分可以以被动免疫方式使用或可用于预防或治疗艰难梭菌相关疾病(CDAD)的方案。

[0075] 在一个实施方案中,本发明的抗体或抗原结合部分提供以下作用的一个或多个作用:保护受试者免受艰难梭菌介导的结肠炎、抗生素相关结肠炎、假膜性结肠炎(PMC)或其它肠疾病或治疗受试者的所述疾病;保护受试者免受腹泻或治疗受试者的腹泻;和/或治疗或抑制艰难梭菌介导的疾病的复发。当向哺乳动物施用时,本发明的抗体或抗原结合部分可保护哺乳动物免受毒素B的侵害,所述毒素B以否则对于未施用所述抗体或抗原结合部分的哺乳动物可以是致命的量施用。

[0076] 本发明的抗体或抗原结合部分包括由杂交瘤CAN46G4、CAN46G13、CAN46G13a、CAN46G19、CAN46G24和CAN33G1产生的鼠抗体以及源自本文中描述的相同杂交瘤的人源化抗体。

[0077] 本发明还包括抗体或抗原结合部分,所述抗体或抗原结合部分包括由杂交瘤CAN46G4、CAN46G13、CAN46G13a、CAN46G19、CAN46G24或CAN33G1产生的抗体的抗原结合部分;如本文中所用,CAN46G4、CAN46G13、CAN46G13a、CAN46G19、CAN46G24和CAN33G1是指杂交瘤克隆或由对应的杂交瘤克隆产生的单克隆抗体。

[0078] 所述抗体或抗原结合部分可特异性结合(i)毒素B的片段1内的表位,例如毒素B(CAN46G13a)的氨基酸残基1-592之间的表位;或毒素B的片段4内的表位,例如毒素B(CAN46G4、CAN46G13、CAN46G19、CAN46G24或CAN33G1)的氨基酸残基1777-2366之间的表位。Babcock,G.J.等人,Infection and Immunity,74:6339-6347(2006)。

[0079] 在其它实施方案中,抗体或抗原结合部分特异性结合毒素B的片段2(氨基酸残基593-1183)或片段3(氨基酸残基1184-1776)内的表位。在某些实施方案中,抗体或抗原结合部分特异性结合毒素B的氨基酸残基1-600、400-600、415-540、1-100、100-200、200-300、300-400、400-500、500-600、600-700、700-800、900-1000、1100-1200、1200-1300、1300-1400、1400-1500、1500-1600、1600-1700、1800-1900、1900-2000、2000-2100、2100-2200或2200-2366或其任何间隔、部分或范围内的表位。

[0080] 本发明的抗体或抗原结合部分包括,但不限于单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体、多克隆抗体、重组抗体以及前述抗体的抗原结合部分。抗体的抗原结合部分可包括特异性结合艰难梭菌的毒素(例如,毒素B)并且可包含抗体分子的单独的重链或轻链的抗体的部分。

[0081] CDR和可变区

[0082] 本发明的抗体或抗原结合部分的CDR可来自非人例如鼠(小家鼠(Mus musculus))

或人来源(智人(Homo Saipian))。本发明的抗体或抗原结合部分的框架可以是人框架、人源化框架、非人框架(例如,经修饰以在人中减小抗原性的鼠框架)或合成框架(例如,共有序列)。

[0083] 在一个实施方案中,本发明的抗体或抗原结合部分含有至少一个重链可变区和/或至少一个轻链可变区。所述重链可变区(或轻链可变区)含有从氨基端至羧基端以下列顺序:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4排列的3个CDR和4个框架区(FR)。Kabat,E.A.,等人Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH出版号91-3242,1991。Chothia,C.等人,J.Mol.Biol.196:901-917,1987。

[0084] 本发明的抗体或抗原结合部分可以以低于约10^{-7}M、低于约10^{-8}M、低于约10^{-9}M、低于约10^{-10}M、低于约10^{-11}M或低于约10^{-12}M的解离常数(K_D)特异性结合毒素B。

[0085] 具有与由克隆CAN46G4、CAN46G13、CAN46G13a、CAN46G19、CAN46G24或CAN33G1产生的抗体的重链可变区和轻链可变区具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约99%、约70%至约100%、约80%至约100%、约90%至约100%、约95%至约100%、约70%、约75%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%同源性的重链可变区和轻链可变区的抗体也可以结合毒素B并且被本发明包含。

[0086] 在相关实施方案中,抗-毒素B抗体或抗原结合部分包括例如CAN46G4、CAN46G13、CAN46G13a、CAN46G19、CAN46G24或CAN33G1的可变重链和/或可变轻链的CDR。来自这些克隆的重链可变区的CDR以及来自这些克隆的轻链可变区的CDR示于表1中。

[0087] 表1序列ID NO

[0088]

名称	链,区域	来源	序列	Seq ID No:
毒素B的片段1	TcdB,片段1,aa 1-546	艰难梭菌	MSLVNRKQLEKMANVRFRTQEDEYVAILDALEEYHNMSENTVVEKYLKLKDINSLTDIYIDTYKKSGRNKALKKFKEYLVTEVLELKNNNLTPVEKNLHFVWIGGQINDTAINYINQWKDVNSDYNVNVFYDSNAFLINTLKKTVVESAINDTLESFRENLNDPRFDYNKFFRKRMEIIYDKQKNF	1

[0089]

			INYYKAQREENPELIIDDIVKTYLSNEY SKEIDELNTYIEESLNKITQNSGNDVRN FEEFKNGESFNLYEQELVERWNLAAAS DILRISALKEIGGMYLDVDMLPGIQPDL FESIEKPSSVTVDFWEMTKLEAIMKYK EYIPEYTSEHFDMLDEEVQSSFESVLAS KSDKSEIFSSLGDMEASPLEVKIAFNSK GIINQGLISVKDSYCSNLIVKQIENRYKI LNNSLNPAISEDNDFNTTTNTFIDSIMA EANADNGRFMMELGKYLRVGFFPDV KTTINLSGPEAYAAAYQDLLMFKEGS MNIHLIEADLRNFEISKTNISQSTEQEM ASLWSFDDARAKAQFEEYKRNYFEGS LGED	
	毒素B的片段4	TcdB, 片段4, aa 1777-2366	艰难梭菌	ANKLSFNPSDKQDVPVSEHLSFTPSYY EDGLIGYDLGLVSLYNEKFYINNFGM MVSGLIYINDSLYYFKPPVNNLITGFVT VGDDKYYFNPINGGAASIGETIIDDKN YYFNQSGVLQTGVFSTEDGFKYFAPA NTLDENLEGEAIDFTGKLIIDENIYYFD DNYRGAVEWKELDGEMHYFSPETGK AFKGLNQIGDYKYYFNSDGVMQKGFV SINDNKHYFDDSGVMKVGYTEIDGKH FYFAENGEMQIGVFNTEDGFKYFAHH NEDLGNEEGEEISYSGILNFNNKIYYFD DSFTAVVGWKDLEDGSKYYFDEDTAE AYIGLSLINDGQYYFNDDGIMQVGFVT INDKVFYFSDSGIIESGVQNIDDNYFYI DDNGIVQIGVFDTSDGYKYFAPANTVN DNIYGQAVEYSGLVRVGEDVYYFGET YTIETGWIYDMENESDKYYFNPETKKA CKGINLIDDIKYYFDEKGIMRTGLISFE NNNYYFNENGEMQFGYINIEDKMFYF GEDGVMQIGVFNTPDGFKYFAHQNTL DENFEGESINYTGWLDLDEKRYYFTDE YIAATGSVIIDGEEYYFDPDTAQLVISE	2
	CAN46G4	K, 可变区	小家鼠	EKVLTQSPAIMSASPGEEVTMTCSASSS VSYMHWYQQKSSTSPKLWIYETSKLA FGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSMEAEDV ATYYCFQGSGYPFTFGSGTKLEVK	3
	CAN46G4	K, CDR1	小家鼠	SSVSY	4
	CAN46G4	K, CDR2	小家鼠	ETS	5
	CAN46G4	K, CDR3	小家鼠	FQGSGYPFT	6

[0090]

CAN46G4	K, FR1	小家鼠	EKVLTQSPAIMSASPGEEVTMTCSAS	7
CAN46G4	K, FR2	小家鼠	MHWYQQKSSTSPKLWIY	8
CAN46G4	K, FR3	小家鼠	KLAFGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSMEAEDVATYYC	9
CAN46G4	K, FR4	小家鼠	FGSGTKLEVK	10
CAN46G4	H, 可变区	小家鼠	EVQLLQSGPELVKPGASVKISCKASDYSFTGYYMHWVKQSHVKSLEWIGRIFPYNGAASYNQNFKDKATLTVDKSSSTAYMELHSLTSEDSAVYYCTRWLRVYFDYWGQGTTLTVSS	11
CAN46G4	H, CDR1	小家鼠	DYSFTGYY	12
CAN46G4	H, CDR2	小家鼠	IFPYNGAA	13
CAN46G4	H, CDR3	小家鼠	TRWLRVYFDY	14
CAN46G4	H, FR1	小家鼠	EVQLLQSGPELVKPGASVKISCKAS	15
CAN46G4	H, FR2	小家鼠	MHWVKQSHVKSLEWIGR	16
CAN46G4	H, FR3	小家鼠	SYNQNFKDKATLTVDKSSSTAYMELHSLTSEDSAVYYC	17
CAN46G4	H, FR4	小家鼠	WGQGTTLTVSS	18
CAN46G13	K, 可变区	小家鼠	EIVLTQSPAIMSTSPGEKVTMSCSASSSVTYMHWYQQKSITSPKLWIYETSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSMEAEDVATYYCFQGSGYPFTFGSGTKLEIK	19
CAN46G13	K, CDR1	小家鼠	SSVTY	20
CAN46G13	K, CDR2	小家鼠	ETS	21
CAN46G13	K, CDR3	小家鼠	FQGSGYPFT	22
CAN46G13	K, FR1	小家鼠	EIVLTQSPAIMSTSPGEKVTMSCSAS	23
CAN46G13	K, FR2	小家鼠	MHWYQQKSITSPKLWIY	24
CAN46G13	K, FR3	小家鼠	KLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSMEAEDVATYYC	25
CAN46G13	K, FR4	小家鼠	FGSGTKLEIK	26

[0091]

CAN46G13	H, 可变区	小家鼠	EVQLLQSGPELVKPGTSVKISCKASGYSFTGYYIHWVKQTHVKSLEWVGRIFPYNGAASYNQNFKGKATLTVDKSSSTAYMELHSLTSEDSAVYFCARWLRVYFDYWGQGTTLTVSS	27
CAN46G13	H, CDR1	小家鼠	GYSFTGYY	28
CAN46G13	H, CDR2	小家鼠	IFPYNGAA	29
CAN46G13	H, CDR3	小家鼠	ARWLRVYFDY	30
CAN46G13	H, FR1	小家鼠	EVQLLQSGPELVKPGTSVKISCKAS	31
CAN46G13	H, FR2	小家鼠	IHWVKQTHVKSLEWVGR	32
CAN46G13	H, FR3	小家鼠	SYNQNFKGKATLTVDKSSSTAYMELHSLTSEDSAVYFC	33
CAN46G13	H, FR4	小家鼠	WGQGTTLTVSS	34
CAN46G13a	K, 可变区	小家鼠	ENVLTQSPAIMAASLGQKVTMTCSASSSVSSSYLHWYQQKSGASPKPLIHRTSTLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDDATYYCQQWSGYPYTFGGGTKLEIK	35
CAN46G13a	K, CDR1	小家鼠	SSVSSSY	36
CAN46G13a	K, CDR2	小家鼠	RTS	37
CAN46G13a	K, CDR3	小家鼠	QQWSGYPYT	38
CAN46G13a	K, FR1	小家鼠	ENVLTQSPAIMAASLGQKVTMTCSAS	39
CAN46G13a	K, FR2	小家鼠	LHWYQQKSGASPKPLIH	40
CAN46G13a	K, FR3	小家鼠	TLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDDATYYC	41
CAN46G13a	K, FR4	小家鼠	FGGGTKLEIK	42
CAN46G13a	H, 可变区	小家鼠	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDSAWNWIRQFPGNNLEWMGYISYSGSTSYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCARRSRVSFYFDYWGQGTTLTVSS	43
CAN46G13a	H, CDR1	小家鼠	GYSITSDSA	44
CAN46G13a	H,	小家鼠	ISYSGST	45

[0092]

	CDR2			
CAN46G13a	H, CDR3	小家鼠	ARRSRVSFYFDY	46
CAN46G13a	H, FR1	小家鼠	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVT	47
CAN46G13a	H, FR2	小家鼠	WNWIRQFPGNNLEWMGY	48
CAN46G13a	H, FR3	小家鼠	SYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYC	49
CAN46G13a	H, FR4	小家鼠	WGQGTTLTVSS	50
CAN46G19	K, 可变区	小家鼠	ENVLTQSPTIMSASPGEEVTMTCSASSSVTYMHWYQQKSITSPKLWIYETSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSMEAEDVATYYCFQGSGYPFTFGSGTKLEIK	51
CAN46G19	K, CDR1	小家鼠	SSVTY	52
CAN46G19	K, CDR2	小家鼠	ETS	53
CAN46G19	K, CDR3	小家鼠	FQGSGYPFT	54
CAN46G19	K, FR1	小家鼠	ENVLTQSPTIMSASPGEEVTMTCSAS	55
CAN46G19	K, FR2	小家鼠	MHWYQQKSITSPKLWIY	56
CAN46G19	K, FR3	小家鼠	KLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSMEAEDVATYYC	57
CAN46G19	K, FR4	小家鼠	FGSGTKLEIK	58
CAN46G19	H, 可变区	小家鼠	EVQLLQSGPELVKPGTSVKISCKASGYSFTGYYIHWVKQTHVKSLEWVGRIFPYNGAASYNQNFKGKATLTVDKSSTTAYMELHSLTSEDSAVYFCARWLRVYFDYWGQGTTLTVSS	59
CAN46G19	H, CDR1	小家鼠	GYSFTGYY	60
CAN46G19	H, CDR2	小家鼠	IFPYNGAA	61
CAN46G19	H, CDR3	小家鼠	ARWLRVYFDY	62
CAN46G19	H, FR1	小家鼠	EVQLLQSGPELVKPGTSVKISCKAS	63
CAN46G19	H, FR2	小家鼠	IHWVKQTHVKSLEWVGR	64
CAN46G19	H,	小家鼠	SYNQNFKGKATLTVDKSSTTAYMELH	65

[0093]

	FR3		SLTSEDSAVYFC	
CAN46G19	H, FR4	小家鼠	WGQGTTLTVSS	66
CAN46G24	K, 可变区	小家鼠	EIVLTQSPAIMSTSPGEKVTMSCSASSS VTYMHWYQQKSITSPKLWIYETSKLAS GVPGRFSGSGSGNSYSLTISSMEAEDV ATYYCFQGSGYPFTFGSGTKLEIK	67
CAN46G24	K, CDR1	小家鼠	SSVTY	68
CAN46G24	K, CDR2	小家鼠	ETS	69
CAN46G24	K, CDR3	小家鼠	FQGSGYPFT	70
CAN46G24	K, FR1	小家鼠	EIVLTQSPAIMSTSPGEKVTMSCSAS	71
CAN46G24	K, FR2	小家鼠	MHWYQQKSITSPKLWIY	72
CAN46G24	K, FR3	小家鼠	KLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSMEA EDVATYYC	73
CAN46G24	K, FR4	小家鼠	FGSGTKLEIK	74
CAN46G24	H, 可变区	小家鼠	EVQLLQSGPELVKPGTSVKISCKASGY SFTGYYIHWVKQTHVKSLEWVGRIFPY NGAASYNQNFKGKATLTVDKSSSTAY MELHSLTSEDSAVYFCARWLRVYFDY WGQGTTLTVSS	75
CAN46G24	H, CDR1	小家鼠	GYSFTGYY	76
CAN46G24	H, CDR2	小家鼠	IFPYNGAA	77
CAN46G24	H, CDR3	小家鼠	ARWLRVYFDY	78
CAN46G24	H, FR1	小家鼠	EVQLLQSGPELVKPGTSVKISCKAS	79
CAN46G24	H, FR2	小家鼠	IHWVKQTHVKSLEWVGR	80
CAN46G24	H, FR3	小家鼠	SYNQNFKGKATLTVDKSSSTAYMELH SLTSEDSAVYFC	81
CAN46G24	H, FR4	小家鼠	WGQGTTLTVSS	82
CAN33G1	K, 可变区	小家鼠	DIQLTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDI YNRLAWYQQRPGNAPRLLISGATSLET GIPSRFSGSGSGKEYTLSIASLQTEDFVT YYCQQYWNIPTFGGGTRLEIK	85
CAN33G1	K,	小家鼠	EDIYNR	86

[0094]

	CDR1			
CAN33G1	K, CDR2	小家鼠	GAT	87
CAN33G1	K, CDR3	小家鼠	QQYWNIPT	88
CAN33G1	K, FR1	小家鼠	DIQLTQSSSSFSVSLGDRVTITCKAS	89
CAN33G1	K, FR2	小家鼠	LAWYQQRPGNAPRLLIS	90
CAN33G1	K, FR3	小家鼠	SLETGIPSRFSGSGSGKEYTLSIASLQTE DFVTYYC	91
CAN33G1	K, FR4	小家鼠	FGGGTRLEIK	92
CAN33G1	H, 可变区	小家鼠	EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGY SFTGYYMHWVKQSHGKSLEWIGRVNP YNGDTNYNQNFKDKAILTVDKSASTA YMEFRSLTSEDSAVYYCTRSNWENYF DYWGQGSTLTVSS	93
CAN33G1	H, CDR1	小家鼠	GYSFTGYY	94
CAN33G1	H, CDR2	小家鼠	VNPYNGDT	95
CAN33G1	H, CDR3	小家鼠	TRSNWENYFDY	96
CAN33G1	H, FR1	小家鼠	EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKAS	97
CAN33G1	H, FR2	小家鼠	MHWVKQSHGKSLEWIGR	98
CAN33G1	H, FR3	小家鼠	NYNQNFKDKAILTVDKSASTAYMEFR SLTSEDSAVYYC	99
CAN33G1	H, FR4	小家鼠	WGQGSTLTVSS	100
cdrCAN46G4	K, 可变区	人工序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSV SYMHWYQQKPGQAPRLLIYETSKLAF GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCFQGSGYPFTFGQGTRLEIK	737
cdrCAN46G4	K, CDR1	人工序列	SSVSY	738
cdrCAN46G4	K, CDR2	人工序列	ETS	739
cdrCAN46G4	K, CDR3	人工序列	FQGSGYPFT	740
cdrCAN46G4	K, FR1	人工序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS	741
cdrCAN46G4	K,	人工序列	MHWYQQKPGQAPRLLIY	742

[0095]

	FR2			
cdrCAN46G4	K, FR3	人工序列	KLAFGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC	743
cdrCAN46G4	K, FR4	人工序列	FGQGTRLEIK	744
cdrCAN46G4	H, 可变区	人工序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWIGRIFPYNGAASYNQNFKDKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWLRVYFDYWGQGTLVTVSS	745
cdrCAN46G4	H, CDR1	人工序列	GYTFTGYY	746
cdrCAN46G4	H, CDR2	人工序列	IFPYNGAA	747
cdrCAN46G4	H, CDR3	人工序列	ARWLRVYFDY	748
cdrCAN46G4	H, FR1	人工序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS	749
cdrCAN46G4	H, FR2	人工序列	MHWVRQAPGQGLEWIGR	750
cdrCAN46G4	H, FR3	人工序列	SYNQNFKDKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYC	751
cdrCAN46G4	H, FR4	人工序列	WGQGTLVTVSS	752
huCAN46G4	K, 可变区	人工序列	EKVLTQSPATLSLSPGERATMTCSASSSVSYMHWYQQKPGTSPKLWIYETSKLAFGVPARFSGSGSGNSYSLTISSLEPEDFAVYYCFQGSGYPFTFGQGTRLEIK	753
huCAN46G4	K, CDR1	人工序列	SSVSY	754
huCAN46G4	K, CDR2	人工序列	ETS	755
huCAN46G4	K, CDR3	人工序列	FQGSGYPFT	756
huCAN46G4	K, FR1	人工序列	EKVLTQSPATLSLSPGERATMTCSAS	757
huCAN46G4	K, FR2	人工序列	MHWYQQKPGTSPKLWIY	758
huCAN46G4	K, FR3	人工序列	KLAFGVPARFSGSGSGNSYSLTISSLEPEDFAVYYC	759
huCAN46G4	K, FR4	人工序列	FGQGTRLEIK	760
huCAN46G4	H,	人工序列	EVQLLQSGAEVKKPGSSVKISCKASDY	761

[0096]

	可变区		SFTGYYMHWVKQAPGQGLEWIGRIFPYNGAASYNQNFKDKATLTVDKSSSTAYMELHSLRSEDTAVYYCTRWLRVYFDYWGQGTLVTVSS	
huCAN46G4	H, CDR1	人工序列	DYSFTGYY	762
huCAN46G4	H, CDR2	人工序列	IFPYNGAA	763
huCAN46G4	H, CDR3	人工序列	TRWLRVYFDY	764
huCAN46G4	H, FR1	人工序列	EVQLLQSGAEVKKPGSSVKISCKAS	765
huCAN46G4	H, FR2	人工序列	MHWVKQAPGQGLEWIGR	766
huCAN46G4	H, FR3	人工序列	SYNQNFKDKATLTVDKSSSTAYMELHSLRSEDTAVYYC	767
huCAN46G4	H, FR4	人工序列	WGQGTLVTVSS	768
rehuCAN46G4	K, 可变区	人工序列	EKVLTQSPATLSASPGERVTMSCSASSSVSYMHWYQQKPGQSPKLWIYETSKLAFGVPARFSGSGSGTDYSLTISSMEPEDFATYYCFQGSGYPFTFGQGTRLEIK	769
rehuCAN46G4	K, CDR1	人工序列	SSVSY	770
rehuCAN46G4	K, CDR2	人工序列	ETS	771
rehuCAN46G4	K, CDR3	人工序列	FQGSGYPFT	772
rehuCAN46G4	K, FR1	人工序列	EKVLTQSPATLSASPGERVTMSCSAS	773
rehuCAN46G4	K, FR2	人工序列	MHWYQQKPGQSPKLWIY	774
rehuCAN46G4	K, FR3	人工序列	KLAFGVPARFSGSGSGTDYSLTISSMEPEDFATYYC	775
rehuCAN46G4	K, FR4	人工序列	FGQGTRLEIK	776
rehuCAN46G4	H, 可变区	人工序列	EVQLLQSGAEVVKPGSSVKISCKASGYSFTGYYMHWVKQAPGQGLEWIGRIFPYNGAASYNQNFKDKATLTADKSTNTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRWLRVYFDYWGQGTLVTVSS	778
rehuCAN46G4	H, CDR1	人工序列	GYSFTGYY	779

[0097]

rehuCAN46G4	H, CDR2	人工序列	IFPYNGAA	780
rehuCAN46G4	H, CDR3	人工序列	TRWLRVYFDY	781
rehuCAN46G4	H, FR1	人工序列	EVQLLQSGAEVVKPGSSVKISCKAS	782
rehuCAN46G4	H, FR2	人工序列	MHWVKQAPGQGLEWIGR	783
rehuCAN46G4	H, FR3	人工序列	SYNQNFKDKATLTADKSTNTAYMELSSLRSEDSAVYYC	784
rehuCAN46G4	H, FR4	人工序列	WGQGTLVTVSS	785
cdrCAN46G13a	K, 可变区	人工序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSSSYLHWYQQKPGKAPKLLIYRTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQWSGYPYTFGQGTKVEIK	101
cdrCAN46G13a	K, CDR1	小家鼠	SSVSSSY	102
cdrCAN46G13a	K, CDR2	小家鼠	RTS	103
cdrCAN46G13a	K, CDR3	小家鼠	QQWSGYPYT	104
cdrCAN46G13a	K, FR1	智人	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSAS	105
cdrCAN46G13a	K, FR2	智人	LHWYQQKPGKAPKLLIY	106
cdrCAN46G13a	K, FR3	智人	TLASGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC	107
cdrCAN46G13a	K, FR4	小家鼠	FGQGTKVEIK	108
cdrCAN46G13a	H, 可变区	人工序列	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSDSAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTSYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARRSRVSFYFDYWGQGTLVTVSS	109
cdrCAN46G13a	H, CDR1	小家鼠	GGSISSDSA	110
cdrCAN46G13a	H, CDR2	小家鼠	ISYSGST	111
cdrCAN46G13a	H, CDR3	小家鼠	ARRSRVSFYFDY	112
cdrCAN46G13a	H, FR1	智人	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS	113

[0098]

cdrCAN46G13a	H, FR2	智人	WNWIRQPPGKGLEWIGY	114
cdrCAN46G13a	H, FR3	智人	SYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYC	115
cdrCAN46G13a	H, FR4	小家鼠	WGQGTLVTVSS	116
huCAN46G13a	K, 可变区	人工序列	ENVLTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSSSYLHWYQQKPGKSPKPLIHRTSTLASGVPSRFSGSGSGTSYSLTISSLQPEDIATYYCQQWSGYPYTFGGGTKVEIK	117
huCAN46G13a	K, CDR1	小家鼠	SSVSSSY	118
huCAN46G13a	K, CDR2	小家鼠	RTS	119
huCAN46G13a	K, CDR3	小家鼠	QQWSGYPYT	120
huCAN46G13a	K, FR1	人工序列	ENVLTQSPSSLSASVGDRVTMTCSAS	121
huCAN46G13a	K, FR2	人工序列	LHWYQQKPGKSPKPLIH	122
huCAN46G13a	K, FR3	人工序列	TLASGVPSRFSGSGSGTSYSLTISSLQPEDIATYYC	123
huCAN46G13a	K, FR4	小家鼠	FGGGTKVEIK	124
huCAN46G13a	H, 可变区	人工序列	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVTGYSITSDSAWNWIRQFPGNNLEWMGYISYSGSTSYNPSLKSRISITRDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARRSRVSFYFDYWGQGTLVTVSS	125
huCAN46G13a	H, CDR1	人工序列	GYSITSDSA	126
huCAN46G13a	H, CDR2	小家鼠	ISYSGST	127
huCAN46G13a	H, CDR3	小家鼠	ARRSRVSFYFDY	128
huCAN46G13a	H, FR1	人工序列	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVT	129
huCAN46G13a	H, FR2	人工序列	WNWIRQFPGNNLEWMGY	130
huCAN46G13a	H, FR3	人工序列	SYNPSLKSRISITRDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYC	131

[0099]

huCAN46G13a	H, FR4	小家鼠	WGQGTLVTVSS	132
rehuCAN46G13a	K, 可变区	人工序列	ENVLTQSPSSMSASVGDRVTMTCSASSSVSSSYLHWYQQKPGKAPKPLIHRTSTLASGVPSRFSGSGSGTSYSLTISSVQPEDIATYYCQQWSGYPYTFGGGTKVEIK	133
rehuCAN46G13a	K, CDR1	小家鼠	SSVSSSY	134
rehuCAN46G13a	K, CDR2	小家鼠	RTS	135
rehuCAN46G13a	K, CDR3	小家鼠	QQWSGYPYT	136
rehuCAN46G13a	K, FR1	人工序列	ENVLTQSPSSMSASVGDRVTMTCSAS	137
rehuCAN46G13a	K, FR2	人工序列	LHWYQQKPGKAPKPLIH	138
rehuCAN46G13a	K, FR3	人工序列	TLASGVPSRFSGSGSGTSYSLTISSVQPEDIATYYC	139
rehuCAN46G13a	K, FR4	小家鼠	FGGGTKVEIK	140
rehuCAN46G13a	H, 可变区	人工序列	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVTGYSITSDSAWNWIRQPPGNGLEWMGYISYSGSTSYNPSLKSRISITRDTSKNQFSLKLNSVTAADTATYYCARRSRVSFYFDYWGQGTLVTVSS	141
rehuCAN46G13a	H, CDR1	人工序列	GYSITSDSA	142
rehuCAN46G13a	H, CDR2	小家鼠	ISYSGST	143
rehuCAN46G13a	H, CDR3	小家鼠	ARRSRVSFYFDY	144
rehuCAN46G13a	H, FR1	人工序列	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVT	145
rehuCAN46G13a	H, FR2	人工序列	WNWIRQPPGNGLEWMGY	146
rehuCAN46G13a	H, FR3	人工序列	SYNPSLKSRISITRDTSKNQFSLKLNSVTAADTATYYC	147
rehuCAN46G13a	H, FR4	小家鼠	WGQGTLVTVSS	148
cdrCAN46G19	K,	人工序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS	149

[0100]

	可变区		VTYMHWYQQKPGKAPKLLIYETSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCFQGSGYPFTFGQGTKVEIK	
cdrCAN46G19	K, CDR1	小家鼠	SSVTY	150
cdrCAN46G19	K, CDR2	小家鼠	ETS	151
cdrCAN46G19	K, CDR3	小家鼠	FQGSGYPFT	152
cdrCAN46G19	K, FR1	智人	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSAS	153
cdrCAN46G19	K, FR2	智人	MHWYQQKPGKAPKLLIY	154
cdrCAN46G19	K, FR3	智人	KLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYC	155
cdrCAN46G19	K, FR4	智人	FGQGTKVEIK	156
cdrCAN46G19	H, 可变区	人工序列	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQGLEWMGRIFPYNGAASYNQNFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWLRVYFDYWGQGTTVTVSS	157
cdrCAN46G19	H, CDR1	人工序列	GYTFTGYY	158
cdrCAN46G19	H, CDR2	小家鼠	IFPYNGAA	159
cdrCAN46G19	H, CDR3	小家鼠	ARWLRVYFDY	160
cdrCAN46G19	H, FR1	智人	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKAS	161
cdrCAN46G19	H, FR2	智人	IHWVRQAPGQGLEWMGR	162
cdrCAN46G19	H, FR3	智人	SYNQNFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	163
cdrCAN46G19	H, FR4	智人	WGQGTTVTVSS	164
huCAN46G19	K, 可变区	人工序列	ENVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLWIYETSKLASGVPGRFSGSGSGNSYTFTISSLQPEDIATYYCFQGSGYPFTFGQGTKVEIK	165

[0101]

huCAN46G19	K, CDR1	小家鼠	SSVTY	166
huCAN46G19	K, CDR2	小家鼠	ETS	167
huCAN46G19	K, CDR3	小家鼠	FQGSGYPFT	168
huCAN46G19	K, FR1	人工序列	ENVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSAS	169
huCAN46G19	K, FR2	人工序列	MHWYQQKPGKAPKLWIY	170
huCAN46G19	K, FR3	人工序列	KLASGVPGRFSGSGSGNSYTFTISSLQPEDIATYYC	171
huCAN46G19	K, FR4	智人	FGQGTKVEIK	172
huCAN46G19	H, 可变区	人工序列	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYSFTGYYIHWVKQAPGQGLEWVGRIFPYNGAASYNQNFKGKATLTVDKSSTTAYMELSSLRSEDTAVYFCARWLRVYFDYWGQGTTVTVSS	173
huCAN46G19	H, CDR1	小家鼠	GYSFTGYY	174
huCAN46G19	H, CDR2	小家鼠	IFPYNGAA	175
huCAN46G19	H, CDR3	小家鼠	ARWLRVYFDY	176
huCAN46G19	H, FR1	人工序列	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKAS	177
huCAN46G19	H, FR2	人工序列	IHWVKQAPGQGLEWVGR	178
huCAN46G19	H, FR3	人工序列	SYNQNFKGKATLTVDKSSTTAYMELSSLRSEDTAVYFC	179
huCAN46G19	H, FR4	智人	WGQGTTVTVSS	180
rehuCAN46G19	K, 可变区	人工序列	ENVLTQSPSSMSASVGDRVTMTCSASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLWIYETSKLASGVPSRFSGSGSGNDYSLTISSMQPEDVATYYCFQGSGYPFTFGQGTKLEIK	181
rehuCAN46G19	K, CDR1	小家鼠	SSVTY	182
rehuCAN46G19	K, CDR2	小家鼠	ETS	183

[0102]

rehuCAN46G19	K, CDR3	小家鼠	FQGSGYPFT	184
rehuCAN46G19	K, FR1	人工序列	ENVLTQSPSSMSASVGDRVTMTCSAS	185
rehuCAN46G19	K, FR2	人工序列	MHWYQQKPGKSPKLWIY	186
rehuCAN46G19	K, FR3	人工序列	KLASGVPSRFSGSGSGNDYSLTISSMQPEDVATYYC	187
rehuCAN46G19	K, FR4	智人	FGQGTKLEIK	188
rehuCAN46G19	H, 可变区	人工序列	EVQLVQSGAEVVKPGESVKISCKASGYSFTGYYIHWVKQTPGQSLEWVGRIFPYNGAASYNQNFKGKATLTVDKSTTTAYMELSSLRSEDSAVYFCARWLRVYFDYWGQGTTLTVSS	189
rehuCAN46G19	H, CDR1	小家鼠	GYSFTGYY	190
rehuCAN46G19	H, CDR2	小家鼠	IFPYNGAA	191
rehuCAN46G19	H, CDR3	小家鼠	ARWLRVYFDY	192
rehuCAN46G19	H, FR1	人工序列	EVQLVQSGAEVVKPGESVKISCKAS	193
rehuCAN46G19	H, FR2	人工序列	IHWVKQTPGQSLEWVGR	194
rehuCAN46G19	H, FR3	人工序列	SYNQNFKGKATLTVDKSTTTAYMELSSLRSEDSAVYFC	195
rehuCAN46G19	H, FR4	小家鼠	WGQGTTLTVSS	196
cdrCAN46G24	K, 可变区	人工序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYETSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCFQGSGYPFTFGQGTKVEIK	197
cdrCAN46G24	K, CDR1	小家鼠	SSVTY	198
cdrCAN46G24	K, CDR2	小家鼠	ETS	199
cdrCAN46G24	K, CDR3	小家鼠	FQGSGYPFT	200
cdrCAN46G24	K, FR1	智人	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSAS	201

[0103]

cdrCAN46G24	K, FR2	智人	MHWYQQKPGKAPKLLIY	202
cdrCAN46G24	K, FR3	智人	KLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYC	203
cdrCAN46G24	K, FR4	智人	FGQGTKVEIK	204
cdrCAN46G24	H, 可变区	人工序列	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQGLEWMGRIFPYNGAASYNQNFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWLRVYFDYWGQGTTVTVSS	205
cdrCAN46G24	H, CDR1	小家鼠	GYTFTGYY	206
cdrCAN46G24	H, CDR2	小家鼠	IFPYNGAA	207
cdrCAN46G24	H, CDR3	小家鼠	ARWLRVYFDY	208
cdrCAN46G24	H, FR1	智人	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKAS	209
cdrCAN46G24	H, FR2	智人	IHWVRQAPGQGLEWMGR	210
cdrCAN46G24	H, FR3	智人	SYNQNFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	211
cdrCAN46G24	H, FR4	智人	WGQGTTVTVSS	212
huCAN46G24	K, 可变区	人工序列	EIVLTQSPSSLSTSVGDRVTISCSASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLWIYETSKLASGVPGRFSGSGSGNSYTFTISSLQPEDIATYYCFQGSGYPFTFGQGTKVEIK	213
huCAN46G24	K, CDR1	小家鼠	SSVTY	214
huCAN46G24	K, CDR2	小家鼠	ETS	215
huCAN46G24	K, CDR3	小家鼠	FQGSGYPFT	216
huCAN46G24	K, FR1	人工序列	EIVLTQSPSSLSTSVGDRVTISCSAS	217
huCAN46G24	K, FR2	人工序列	MHWYQQKPGKAPKLWIY	218
huCAN46G24	K, FR3	人工序列	KLASGVPGRFSGSGSGNSYTFTISSLQPEDIATYYC	219

huCAN46G24	K, FR4	智人	FGQGTKVEIK	220
huCAN46G24	H, 可变区	人工序列	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYSFTGYYIHWVKQAPGQGLEWVGRIFPYNGAASYNQNFKGKATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARWLRVYFDYWGQGTTVTVSS	221
huCAN46G24	H, CDR1	小家鼠	GYSFTGYY	222
huCAN46G24	H, CDR2	小家鼠	IFPYNGAA	223
huCAN46G24	H, CDR3	小家鼠	ARWLRVYFDY	224
huCAN46G24	H, FR1	人工序列	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKAS	225
huCAN46G24	H, FR2	人工序列	IHWVKQAPGQGLEWVGR	226
huCAN46G24	H, FR3	人工序列	SYNQNFKGKATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFC	227
huCAN46G24	H, FR4	智人	WGQGTTVTVSS	228
rehuCAN46G24	K, 可变区	人工序列	EIVLTQSPSSMSTSVGDRVTMSCSASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLWIYETSKLASGVPSRFSGSGSGNDYSLTISSMQPEDVATYYCFQGSGYPFTFGQGTKLEIK	229
rehuCAN46G24	K, CDR1	小家鼠	SSVTY	230
rehuCAN46G24	K, CDR2	小家鼠	ETS	231
rehuCAN46G24	K, CDR3	小家鼠	FQGSGYPFT	232
rehuCAN46G24	K, FR1	人工序列	EIVLTQSPSSMSTSVGDRVTMSCSAS	233
rehuCAN46G24	K, FR2	人工序列	MHWYQQKPGKSPKLWIY	234
rehuCAN46G24	K, FR3	人工序列	KLASGVPSRFSGSGSGNDYSLTISSMQPEDVATYYC	235
rehuCAN46G24	K, FR4	人工序列	FGQGTKLEIK	236
rehuCAN46G24	H,	人工序列	EVQLVQSGAEVVKPGESVKISCKASGY	237

[0104]

[0105]

	可变区		SFTGYYIHWVKQTPGQSLEWVGRIFPYNGAASYNQNFKGKATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDSAVYFCARWLRVYFDYWGQGTTLTVSS	
rehuCAN46G24	H, CDR1	人工序列	GYSFTGYY	238
rehuCAN46G24	H, CDR2	小家鼠	IFPYNGAA	239
rehuCAN46G24	H, CDR3	人工序列	ARWLRVYFDY	240
rehuCAN46G24	H, FR1	人工序列	EVQLVQSGAEVVKPGESVKISCKAS	241
rehuCAN46G24	H, FR2	人工序列	IHWVKQTPGQSLEWVGR	242
rehuCAN46G24	H, FR3	人工序列	SYNQNFKGKATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDSAVYFC	243
rehuCAN46G24	H, FR4	小家鼠	WGQGTTLTVSS	244
CAN46G4	K, 可变区	小家鼠	gaaaaggtctcacccagtctccagcaatcatgtctgcatctccaggggaagaggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgcattggtaccagcagaagtcaagcacctccccaaactctggatttatgaaacatccaaactggctttggagtcccaggtcgcttcagtggcagtggatctggaaactcttactctctcacgatcagcagcatggaggctgaagatgttgccacttattactgttttcaggggagtgggtacccattcacgttcggctcggggacaaagttggaagtaaaa	245
CAN46G4	K, CDR1	小家鼠	tcaagtgtaagttac	246
CAN46G4	K, CDR2	小家鼠	gaaacatcc	247
CAN46G4	K, CDR3	小家鼠	tttcaggggagtgggtacccattcacg	248
CAN46G4	K, FR1	小家鼠	gaaaaggtctcacccagtctccagcaatcatgtctgcatctccaggggaagaggtcaccatgacctgcagtgccagc	249
CAN46G4	K, FR2	小家鼠	atgcattggtaccagcagaagtcaagcacctccccaaactctggatttat	250
CAN46G4	K, FR3	小家鼠	aaactggctttggagtcccaggtcgcttcagtggcagtggatctggaaactcttactctctcacgatcagcagcatggaggctgaagatgttgccacttattactgt	251
CAN46G4	K, FR4	小家鼠	ttcggctcggggacaaagttggaagtaaaa	252
CAN46G4	H,	小家鼠	gaggtccagctgctacagtctggccctgagctggtgaagcc	253

[0106]

	可变区		tggggcttcagtgaagatatcctgcaaggcttctgattactcattcactggctactacatgcactgggtgaagcaaagccatgtaaagagccttgagtggattggacgtattttccttacaatggtgctgctagctacaaccagaatttcaaggacaaggccaccttgactgtagataagtcttccagcacagcctacatggagctccacagcctgacatctgaggactctgcagtctattattgtacaagatggttaagggtctactttgactactggggccaaggcaccactctcacagtctcctca	
CAN46G4	H, CDR1	小家鼠	gattactcattcactggctactac	254
CAN46G4	H, CDR2	小家鼠	atttttccttacaatggtgctgct	255
CAN46G4	H, CDR3	小家鼠	acaagatggttaagggtctactttgactac	256
CAN46G4	H, FR1	小家鼠	gaggtccagctgctacagtctggccctgagctggtgaagcctggggcttcagtgaagatatcctgcaaggcttct	257
CAN46G4	H, FR2	小家鼠	atgcactgggtgaagcaaagccatgtaaagagccttgagtggattggacgt	258
CAN46G4	H, FR3	小家鼠	agctacaaccagaatttcaaggacaaggccaccttgactgtagataagtcttccagcacagcctacatggagctccacagcctgacatctgaggactctgcagtctattattgt	259
CAN46G4	H, FR4	小家鼠	tggggccaaggcaccactctcacagtctcctca	260
CAN46G13	K, 可变区	小家鼠	gaaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctacatctccaggggaaaaggtcaccatgtcctgcagtgccagctcaagtgtaacttacatgcactggtaccagcagaagtcaatcacctcccccaaactctggatttatgaaacatccaaactggcttctggagtccccggtcgcttcagtggcagtgggtctggaaactcttactctctcacgatcagcagcatggaggctgaagatgttgccactttactgttttcaggggagtgggtacccattcacgttcggctcgggggacaaagttggaaataaaac	261
CAN46G13	K, CDR1	小家鼠	tcaagtgtaacttac	262
CAN46G13	K, CDR2	小家鼠	gaaacatcc	263
CAN46G13	K, CDR3	小家鼠	tttcaggggagtgggtacccattcacg	264
CAN46G13	K, FR1	小家鼠	gaaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctacatctccaggggaaaaggtcaccatgtcctgcagtgccagc	265
CAN46G13	K, FR2	小家鼠	atgcactggtaccagcagaagtcaatcacctccccccaaactctggatttat	266
CAN46G13	K, FR3	小家鼠	aaactggcttctggagtccccggtcgcttcagtggcagtgggtctggaaactcttactctctcacgatcagcagcatggaggctg	267

[0107]

			aagatgttgccacttattactgt	
CAN46G13	K, FR4	小家鼠	ttcggctcggggacaaagttggaaataaaac	268
CAN46G13	H, 可变区	小家鼠	gaggtccagctgctacagtctggccctgagctggtgaagcc tgggacttcagtgaagatatcctgcaaggcttctggttactcat tcactggctactacatacactgggtgaagcagacccatgtaa agagccttgagtgggttggacgtattttccttacaatggtgct gctagctacaatcagaatttcaagggcaaggccacctgact gtagataagtcctccagcacagcctacatggagctccacag cctgacatctgaggactctgcagtctatttctgtgcaagatggt taagggtctactttgactactggggccaaggcaccactctca cagtctcctcag	269
CAN46G13	H, CDR1	小家鼠	ggttactcattcactggctactac	270
CAN46G13	H, CDR2	小家鼠	attttccttacaatggtgctgct	271
CAN46G13	H, CDR3	小家鼠	gcaagatggttaagggtctactttgactac	272
CAN46G13	H, FR1	小家鼠	gaggtccagctgctacagtctggccctgagctggtgaagcc tgggacttcagtgaagatatcctgcaaggcttct	273
CAN46G13	H, FR2	小家鼠	atacactgggtgaagcagacccatgtaaagagccttgagtg ggttggacgt	274
CAN46G13	H, FR3	小家鼠	agctacaatcagaatttcaagggcaaggccacctgactgta gataagtcctccagcacagcctacatggagctccacagcct gacatctgaggactctgcagtctatttctgt	275
CAN46G13	H, FR4	小家鼠	tggggccaaggcaccactctcacagtctcctcag	276
CAN46G13a	K, 可变区	小家鼠	gaaaatgtgctcacccagtctccagcaataatggctgcctct ctggggcagaaggtcaccatgacctgcagtgccagctcaa gtgtaagttccagttacttgcactggtaccagcagaagtcag gcgcttcccccaaacccttgatttcataggacatccacccctgg cttctggcgtcccagctcgcttcagtggcagtgggtctgggg acctcttactctctcacaatcagcagcgtggaggctgaagatg atgcaactttattactgccagcagtggagtggttacccgtacac gttcggagggggggaccaagctggaaataaaa	277
CAN46G13a	K, CDR1	小家鼠	tcaagtgtaagttccagttac	278
CAN46G13a	K, CDR2	小家鼠	aggacatcc	279
CAN46G13a	K,	小家鼠	cagcagtggagtggttacccgtacacg	280

[0108]

	CDR3			
CAN46G13a	K, FR1	小家鼠	gaaaatgtgctcacccagtctccagcaataatggctgcctct ctggggcagaaggtcaccatgacctgcagtgccagc	281
CAN46G13a	K, FR2	小家鼠	ttgcactggtaccagcagaagtcaggcgcttcccccaaacc cttgattcat	282
CAN46G13a	K, FR3	小家鼠	accctggcttctggcgtcccagctcgcttcagtggcagtggg tctgggacctcttactctctcacaatcagcagcgtggaggct gaagatgatgcaacttattactgc	283
CAN46G13a	K, FR4	小家鼠	ttcggagggggggaccaagctggaaataaaa	284
CAN46G13a	H, 可变区	小家鼠	gatgtgcagcttcaggagtcaggacctggcctggtgaaacc ttctcagtctctgtccctcacctgcactgtcactggctactcaat caccagtgattctgcctggaactggatccggcagtttccagg aaacaacctggagtggatgggctacataagctacagtggta gcactagctacaacccatctctcaaaagtcgaatctctatcac tcgagacacatccaagaaccagttcttcctgcagttgaattct gtgactactgaggacacagccacatattactgtgcaagaag gagtagggtctcattctactttgactactggggccaaggcac cacctcacagtctcctcag	285
CAN46G13a	H, CDR1	小家鼠	ggctactcaatcaccagtgattctgcc	286
CAN46G13a	H, CDR2	小家鼠	ataagctacagtggtagcact	287
CAN46G13a	H, CDR3	小家鼠	gcaagaaggagtagggtctcattctactttgactac	288
CAN46G13a	H, FR1	小家鼠	gatgtgcagcttcaggagtcaggacctggcctggtgaaacc ttctcagtctctgtccctcacctgcactgtcact	289
CAN46G13a	H, FR2	小家鼠	tggaactggatccggcagtttccaggaaacaacctggagtg gatgggctac	290
CAN46G13a	H, FR3	小家鼠	agctacaacccatctctcaaaagtcgaatctctatcactcgag acacatccaagaaccagttcttcctgcagttgaattctgtgact actgaggacacagccacatattactgt	291
CAN46G13a	H, FR4	小家鼠	tggggccaaggcaccactctcacagtctcctcag	292
CAN46G19	K, 可变区	小家鼠	gaaaatgttctcacccagtctccaacaatcatgtctgcatctcc aggggaagaggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagt gtaacttacatgcactggtaccagcagaagtcaatcacctcc cccaaactctggatttatgaaacatccaaactggcttctggag tcccaggtcgcttcagtggcagtgggtctggaaactcttactc tctcacgatcagcagcatggaggctgaagatgttgccactta	293

[0109]

			ttactgtttcaggggagtgggtacccatcacgttcggctcg gggacaaagttggaaataaaac	
CAN46G19	K, CDR1	小家鼠	tcaagtgtaacttac	294
CAN46G19	K, CDR2	小家鼠	gaaacatcc	295
CAN46G19	K, CDR3	小家鼠	tttcaggggagtgggtacccatcacg	296
CAN46G19	K, FR1	小家鼠	gaaaatgtctcacccagtctccaacaatcatgtctgcatctcc aggggaagaggtcaccatgacctgcagtgccagc	297
CAN46G19	K, FR2	小家鼠	atgcactggtaccagcagaagtcaatcacctccccaaactc tggatttat	298
CAN46G19	K, FR3	小家鼠	aaactggcttctggagtcccaggtcgcttcagtggcagtggg tctggaaactcttactctctcacgatcagcagcatggaggctg aagatgttgccacttattactgt	299
CAN46G19	K, FR4	小家鼠	ttcggctcggggacaaagttggaaataaaac	300
CAN46G19	H, 可变区	小家鼠	gaggtccagctgctacagtctggccctgagctggtgaagcc tgggacttcagtgaagatatcctgcaaggcttctggttactcat tcactggctactacatttcactgggtgaagcagacccatgtaa agagccttgagtgggttggacgtatttttccttacaatggtgct gctagctacaaccagaatttcaagggcaaggccaccttgact gtagataagtcctccaccacagcctacatggagctccacag cctgacatctgaggactctgcagtctatttctgtgcaagatggt taagggtctacttgactactggggccaaggcaccactctca cagtctcctcag	301
CAN46G19	H, CDR1	小家鼠	ggttactcattcactggctactac	302
CAN46G19	H, CDR2	小家鼠	attttccttacaatggtgctgct	303
CAN46G19	H, CDR3	小家鼠	gcaagatggtaagggtctacttgactac	304
CAN46G19	H, FR1	小家鼠	gaggtccagctgctacagtctggccctgagctggtgaagcc tgggacttcagtgaagatatcctgcaaggcttct	305
CAN46G19	H, FR2	小家鼠	attcactgggtgaagcagacccatgtaaagagccttgagtg ggttggacgt	306
CAN46G19	H, FR3	小家鼠	agctacaaccagaatttcaagggcaaggccaccttgactgta gataagtcctccaccacagcctacatggagctccacagcct gacatctgaggactctgcagtctatttctgt	307

[0110]

CAN46G19	H, FR4	小家鼠	tggggccaaggcaccactctcacagtctcctcag	308
CAN46G24	K, 可变区	小家鼠	gaaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctacatctcc aggggaaaggtcaccatgtcctgcagtgccagctcaagtg taacttacatgcactggtaccagcagaagtcaatcacctccc ccaaactctggatttatgaaacatccaaactggcttctggagt ccccggtcgcttcagtggcagtgggtctggaaactctactct ctcacgatcagcagcatggaggctgaagatgttgccacttat tactgttttcaggggagtgggtacccattcacgttcggctcgg ggacaaagttggaaataaaac	309
CAN46G24	K, CDR1	小家鼠	tcaagtgtaacttac	310
CAN46G24	K, CDR2	小家鼠	gaaacatcc	311
CAN46G24	K, CDR3	小家鼠	tttcaggggagtgggtacccattcacg	312
CAN46G24	K, FR1	小家鼠	gaaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctacatctcc aggggaaaggtcaccatgtcctgcagtgccagc	313
CAN46G24	K, FR2	小家鼠	atgcactggtaccagcagaagtcaatcacctccccaaactc tggatttat	314
CAN46G24	K, FR3	小家鼠	aaactggcttctggagtccccggtcgcttcagtggcagtggg tctggaaactctacctctcacgatcagcagcatggaggctg aagatgttgccacttattactgt	315
CAN46G24	K, FR4	小家鼠	ttcggctcggggacaaagttggaaataaaac	316
CAN46G24	H, 可变区	小家鼠	gaggtccagctgctacagtctggccctgagctggtgaagcc tgggacttcagtgaagatatcctgcaaggcttctggttactcat tcactggctactacatacactgggtgaagcagacccatgtaa agagccttgagtgggttggacgtattttccttacaatggtgct gctagctacaatcagaattcaagggcaaggccaccttgact gtagataagtcctccagcacagcctacatggagctccacag cctgacatctgaggactctgcagtctatttctgtgcaagatggt taagggtctacttgactactggggccaaggcaccactctca cagtctcctcag	317
CAN46G24	H, CDR1	小家鼠	ggttactcattcactggctactac	318
CAN46G24	H, CDR2	小家鼠	atttttccttacaatggtgctgct	319
CAN46G24	H, CDR3	小家鼠	gcaagatggttaagggtctacttgactac	320

[0111]

CAN46G24	H, FR1	小家鼠	gaggtccagctgctacagtctggccctgagctggtgaagcctgggacttcagtgaagatatcctgcaaggcttct	321
CAN46G24	H, FR2	小家鼠	atacactgggtgaagcagacccatgtaaagagccttgagtggattggacgt	322
CAN46G24	H, FR3	小家鼠	agctacaatcagaatttcaagggcaaggccaccttgactgtagataagtcctccagcacagcctacatggagctccacagcctgacatctgaggactctgcagtctatttctgt	323
CAN46G24	H, FR4	小家鼠	tggggccaaggcaccactctcacagtctcctcag	324
CAN33G1	K, 可变区	小家鼠	gacatccagctgacacaatcttcatcctcctattctgtatctctaggagacagggtcaccattacttgcaaggcaagtgaggacatatataatcggttagcctggtatcagcagagaccaggaaatgctcctaggcictaatatctggtgcaaccagtttggaaactgggattccttcaagattcagtggcagtggatctggaaaggagtacactctcagcattgccagtcttcagactgaagattttgttacttattactgtcaacaatattggaatattccgacgttcggtggaggcaccaggctggaaatcaaac	721
CAN33G1	K, CDR1	小家鼠	gaggacatatataatcgg	722
CAN33G1	K, CDR2	小家鼠	ggtgcaacc	723
CAN33G1	K, CDR3	小家鼠	caacaatattggaatattccgacg	724
CAN33G1	K, FR1	小家鼠	gacatccagctgacacaatcttcatcctcctattctgtatctctaggagacagggtcaccattacttgcaaggcaagt	725
CAN33G1	K, FR2	小家鼠	ttagcctggtatcagcagagaccaggaaatgcicctaggcicttaatatct	726
CAN33G1	K, FR3	小家鼠	agtttggaaactgggattccttcaagattcagtggcagtggatctggaaaggagtacactctcagcattgccagtcttcagactgaagattttgttacttattactgt	727
CAN33G1	K, FR4	小家鼠	ttcggtggaggcaccaggctggaaatcaaac	728
CAN33G1	H, 可变区	小家鼠	gaggtccagctgcagcagtctggacctgacctggtgaagcctggggcttcagtgaagatatcctgcaaggcttctggttactcatttcactggctactacatgcactgggtgaagcagagccatggaaagagccttgagtggattggacgtgttaatccttacaacggtgattactaattacaaccagaatttcaaggacaaggccatatttaactgtagacaagtcagccagtacagcctacatggagttccgcagcctgacatctgaggactctgccggtctattactgtacaagatc	729

[0112]

			aaactgggaaaactacttgactactggggccaaggctcca ctctcacagtctcctcag	
CAN33G1	H, CDR1	小家鼠	ggttactcattcactggctactac	730
CAN33G1	H, CDR2	小家鼠	gttaatccttacaacggtgatact	731
CAN33G1	H, CDR3	小家鼠	acaagatcaaactgggaaaactacttttgactac	732
CAN33G1	H, FR1	小家鼠	gaggtccagctgcagcagtctggacctgacctggtgaagcc tggggcttcagtgaagatatcctgcaaggcttct	733
CAN33G1	H, FR2	小家鼠	atgcactgggtgaagcagagccatggaaagagccttgagt ggattggacgt	734
CAN33G1	H, FR3	小家鼠	aattacaaccagaatttcaaggacaaggccatattaactgtag acaagtcagccagtacagcctacatggagttccgcagcctg acatctgaggactctgcggtctattactgt	735
CAN33G1	H, FR4	小家鼠	tggggccaaggctccactctcacagtctcctcag	736
CAN46G4 优化的密码子	K, 可变区	人工序列	gaaaaggttctcacccagtctccagcaatcatgtctgcatctc caggggaagaggtcaccatgacctgcagtgccagctcaag tgtaagttacatgcattggtaccagcaguagtcaagcacctc cccccaaactctggatttatgaaacatccaaactggctttgga gtcccaggtcgcttcagtggcagtggatctggaaactcttact ctctcacgatcagcagcatggaggctgaagatgttgccactt attactgttttcaggggagtgggtacccattcacgttcggctc ggggacaaagttggaagtaaaac	325
CAN46G4 优化的密码子	K, CDR1	人工序列	tcaagtgtaagttac	326
CAN46G4 优化的密码子	K, CDR2	人工序列	gaaacatcc	327
CAN46G4 优化的密码子	K, CDR3	人工序列	tttcaggggagtgggtacccattcacg	328
CAN46G4 优化的密码子	K, FR1	人工序列	gaaaaggttctcacccagtctccagcaatcatgtctgcatctc caggggaagaggtcaccatgacctgcagtgccagc	329
CAN46G4 优化的密码子	K, FR2	人工序列	atgcattggtaccagcagaagtcaagcacctcccccaaact ctggatttat	330
CAN46G4 优化的密码子	K, FR3	人工序列	aaactggctttggagtcccaggtcgcttcagtggcagtgga tctggaaactcttactctctcacgatcagcagcatggaggctg aagatgttgccacttattactgt	331

[0113]

CAN46G4 优化的密码子	K, FR4	人工序列	ttcggctcggggacaaagttggaagtaaaac	332
CAN46G13a 优化的密码子	K, 可变区	人工序列	gaaaatgtgctcacccagtctccagcaatatggctgcctct ctggggcagaaggtcaccatgacctgcagtgccagctcaa gtgtaagttccagttacttgcactggtaccagcagaagtcag gcgcttccccccaaacccttgatttcataggacatccacccctgg cttctggcgtcccagctcgcttcagtggcagtgggtctggga cctcttactctctcacaatcagcagcgtggaggctgaagatg atgcaacttattactgccagcagtggagtggttacccgtacac gttcggagggggggaccaagctggaaataaaac	333
CAN46G13a 优化的密码子	K, CDR1	人工序列	tcaagtgtaagttccagttac	334
CAN46G13a 优化的密码子	K, CDR2	人工序列	aggacatcc	335
CAN46G13a 优化的密码子	K, CDR3	人工序列	cagcagtggagtggttacccgtacacg	336
CAN46G13a 优化的密码子	K, FR1	人工序列	gaaaatgtgctcacccagtctccagcaatatggctgcctct ctggggcagaaggtcaccatgacctgcagtgccagc	337
CAN46G13a 优化的密码子	K, FR2	人工序列	ttgcactggtaccagcagaagtcaggcgcttccccccaaacc cttgatttcat	338
CAN46G13a 优化的密码子	K, FR3	人工序列	accctggcttctggcgtcccagctcgcttcagtggcagtggg tctgggacctcttactctctcacaatcagcagcgtggaggct gaagatgatgcaacttattactgc	339
CAN46G13a 优化的密码子	K, FR4	人工序列	ttcggagggggggaccaagctggaaataaaac	340
CAN46G13a 优化的密码子	H, 可变区	人工序列	gatgtgcagcttcaggagtcaggacctggcctggtgaaacc ttctcagtctctgtccctcacctgcactgtcactggctactcaat caccagtgattctgcctggaactggattcggcagtttccagg aaacaacctggagtggatgggctacataagctacagtggta gcactagctacaacccatctctcaaaagtcgaatctctatcac tcgagacacatccaagaaccagtcttcctgcagttgaactct gtgactactgaggacacagccacatattactgtgcaagaag gagtagggtctcattctactttgactactggggccaaggcac cactctcacagtctcctcag	341
CAN46G13a 优化的密码子	H, CDR1	人工序列	ggctactcaatcaccagtgattctgcc	342
CAN46G13a 优化的密码子	H, CDR2	人工序列	ataagctacagtggtagcact	343
CAN46G13a 优化的密码子	H, CDR3	人工序列	gcaagaaggagtagggtctcattctactttgactac	344
CAN46G13a	H,	人工序列	gatgtgcagcttcaggagtcaggacctggcctggtgaaacc	345

[0114]

优化的密码子	FR1		ttctcagtctctgtccctcacctgcactgtcact	
CAN46G13a 优化的密码子	H, FR2	人工序列	tggaactggattcggcagtttccaggaaacaacctggagtg gatgggctac	346
CAN46G13a 优化的密码子	H, FR3	人工序列	agctacaacccatctctcaaaagtcgaatctctatcactcgag acacatccaagaaccagttcttcctgcagttgaactctgtgac tactgaggacacagccacatattactgt	347
CAN46G13a 优化的密码子	H, FR4	人工序列	tggggccaaggcaccactctcacagtctcctcag	348
CAN46G19 优化的密码子	K, 可变区	人工序列	gaaaatgttctcacccagtctccaacaatcatgtctgcatctcc aggggaagaggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagt gtaacttacatgcactggtaccagcagaagtcaatcacctcc cccaaactctggatttatgaaacatccaaactggcttctggag tcccaggtcgcttcagtggcagtgggtctggaaactcttactc tctcacgatcagcagcatggaggctgaagatgttgccactta ttactgttttcaggggagtgggtacccattcacgttcggctcg ggggacaaagttggaaataaaac	349
CAN46G19 优化的密码子	K, CDR1	人工序列	tcaagtgtaacttac	350
CAN46G19 优化的密码子	K, CDR2	人工序列	gaaacatcc	351
CAN46G19 优化的密码子	K, CDR3	人工序列	tttcaggggagtgggtacccattcacg	352
CAN46G19 优化的密码子	K, FR1	人工序列	gaaaatgttctcacccagtctccaacaatcatgtctgcatctcc aggggaagaggtcaccatgacctgcagtgccagc	353
CAN46G19 优化的密码子	K, FR2	人工序列	atgcactggtaccagcagaagtcaatcacctcccccaaactc tggatttat	354
CAN46G19 优化的密码子	K, FR3	人工序列	aaactggcttctggagtcccaggtcgcttcagtggcagtggg tctggaaactcttactctctcacgatcagcagcatggaggctg aagatgttgccacttattactgt	355
CAN46G19 优化的密码子	K, FR4	人工序列	ttcggctcggggacaaagttggaaataaaac	356
CAN46G19 优化的密码子	H, 可变区	人工序列	gaggtccagctgctacagtctggccctgagctggtgaagcc tgggacttcagtgaagatatcctgcaaggcttctggttactcat tcactggctactacattcactgggtgaagcagacccatgtaa agagccttgagtgggttggacgtattttccttacaatggtgct gcaagctacaaccagaatttcaagggcaaggccaccttgac tgtagataagtcctccaccacagcctacatggagctccacag cctgacatctgaggactctgcagtctatttctgtgcaagatggt taagggtctacttttgactactggggccaaggcaccactctca	357

[0115]

			cagtctcctcag	
CAN46G19 优化的密码子	H, CDR1	人工序列	ggttactcattcactggctactac	358
CAN46G19 优化的密码子	H, CDR2	人工序列	atttttccttacaatggtgctgca	359
CAN46G19 优化的密码子	H, CDR3	人工序列	gcaagatggttaagggtctactttgactac	360
CAN46G19 优化的密码子	H, FR1	人工序列	gaggtccagctgctacagtctggccctgagctggtgaagcctgggacttcagtgaagatatcctgcaaggcttct	361
CAN46G19 优化的密码子	H, FR2	人工序列	attcactgggtgaagcagacccatgtaaagagccttgagtggattggacgt	362
CAN46G19 优化的密码子	H, FR3	人工序列	agctacaaccagaatttcaagggcaaggccaccttgactgtagataagtcctccaccacagcctacatggagctccacagcctgacatctgaggactctgcagtctatttctgt	363
CAN46G19 优化的密码子	H, FR4	人工序列	tggggccaaggcaccactctcacagtctcctcag	364
CAN46G24 优化的密码子	K, 可变区	人工序列	gaaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctacatctccaggggaaaaggtcaccatgtcctgcagtgccagctcaagtgtaacttacatgcactggtaccagcagaagtcaatcacctccccaaactctggatttatgaaacatccaaactggcttctggagtccccggtcgcttcagtggcagtgggtctggaaactcttactctctcacgatcagcagcatggaggctgaagatgttgccacttattactgttttcaggggagtgggtacccattcacgttcggctcgggacaaagttggaaataaaac	365
CAN46G24 优化的密码子	K, CDR1	人工序列	tcaagtgtaacttac	366
CAN46G24 优化的密码子	K, CDR2	人工序列	gaaacatcc	367
CAN46G24 优化的密码子	K, CDR3	人工序列	tttcaggggagtgggtacccattcacg	368
CAN46G24 优化的密码子	K, FR1	人工序列	gaaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctacatctccaggggaaaaggtcaccatgtcctgcagtgccagc	369
CAN46G24 优化的密码子	K, FR2	人工序列	atgcactggtaccagcagaagtcaatcacctcccccaaactctggatttat	370
CAN46G24 优化的密码子	K, FR3	人工序列	aaactggcttctggagtccccggtcgcttcagtggcagtgggtctggaaactcttactctctcacgatcagcagcatggaggctgaagatgttgccacttattactgt	371
CAN46G24	K,	人工序列	ttcggctcggggacaaagttggaaataaaac	372

[0116]

优化的密码子	FR4			
CAN46G24 优化的密码子	H, 可变区	人工序列	gagggccagctgctacagctctggccctgagctggtgaagcctgggacttcagtgaagatatcctgcaaggcttctggttactcattcactggctactacatacactgggtgaagcagacccatgtaaagagccttgagtgggttggacgtattttccttacaatggtgctgctagctacaatcagaattcaagggcaaggccaccttgactgtagataagtcctccagcacagcctacatggagctccacagcctgacatctgaggactctgcagtctatttctgtgcaagatggttaagggtctactttgactactggggccaaggcaccactctcacagtctcctcag	373
CAN46G24 优化的密码子	H, CDR1	人工序列	ggttactcatttcactggctactac	374
CAN46G24 优化的密码子	H, CDR2	人工序列	attttccttacaatggtgctgct	375
CAN46G24 优化的密码子	H, CDR3	人工序列	gcaagatggttaagggtctactttgactac	376
CAN46G24 优化的密码子	H, FR1	人工序列	gagggccagctgctacagctctggccctgagctggtgaagcctgggacttcagtgaagatatcctgcaaggcttct	377
CAN46G24 优化的密码子	H, FR2	人工序列	atacactgggtgaagcagacccatgtaaagagccttgagtgggttggacgt	378
CAN46G24 优化的密码子	H, FR3	人工序列	agctacaatcagaattcaagggcaaggccaccttgactgtagataagtcctccagcacagcctacatggagctccacagcctgacatctgaggactctgcagtctatttctgt	379
CAN46G24 优化的密码子	H, FR4	人工序列	tggggccaaggcaccactctcacagtctcctcag	380
cdrCAN46G13a	K, 可变区	人工序列	gacatccagatgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgcgtgaccatcacctgctccgcctcctcctccgtgtcctcctcctacctgcactggtaccagcagaagcccggcaaggcccccaagctgctgatctaccgcacctccacccctggcctccggcgtgccctcccgcttctccggctccggctccggcaccgacttcaccttcaccatctcctccctgcagcccgaggacatcgccacctactactgccagcagtggtccggctacccctacacctttcggccagggcaccaaggtggagatcaagc	381
cdrCAN46G13a	K, CDR1	人工序列	tcctccgtgtcctcctcctac	382
cdrCAN46G13a	K, CDR2	人工序列	cgcacctcc	383
cdrCAN46G13a	K, CDR3	人工序列	cagcagtggtccggctacccctacacc	384
cdrCAN46G13a	K, FR1	人工序列	gacatccagatgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgcgtgaccatcacctgctccgcctcc	385

[0117]

cdrCAN46G13a	K, FR2	人工序列	ctgcactggtaccagcagaagcccggcaaggcccccaagctgctgatctac	386
cdrCAN46G13a	K, FR3	人工序列	accctggcctccggcgtgcccctcccgcttctcccggctcccggctcccggcaccgacttcaccttcaccatctcctccctgcagccccgaggacatcgccacctactactgc	387
cdrCAN46G13a	K, FR4	人工序列	ttcggccagggcaccaaggtggagatcaagc	388
cdrCAN46G13a	H, 可变区	人工序列	caggtgcagctgcaggagtcccggcccccggcctggtgaagcccctcccagaccctgtccctgacctgcaccgtgtcccgggcggctccatctcctccgactccgcctggaactggatccgccagcccccccggcaagggcctggagtggatcggctacatctcctactcccggctccacctcctacaacccctccctgaagtcccgcgtgaccatgtccgtggacacctccaagaaccagttctccctgaaggtgaactcccgtgaccgccgccgacaccgccgtgtactactgcgcccgccgctcccgcgtgtccttctacttcgactactggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctccg	389
cdrCAN46G13a	H, CDR1	人工序列	ggcggctccatctcctccgactccgcc	390
cdrCAN46G13a	H, CDR2	人工序列	atctcctacttcccggctccacc	391
cdrCAN46G13a	H, CDR3	人工序列	gcccgccgctcccgcgtgtccttctacttcgactac	392
cdrCAN46G13a	H, FR1	人工序列	caggtgcagctgcaggagtcccggcccccggcctggtgaagcccctcccagaccctgtccctgacctgcaccgtgtcc	393
cdrCAN46G13a	H, FR2	人工序列	tggaactggatccgccagcccccccggcaagggcctggagtggatcggctac	394
cdrCAN46G13a	H, FR3	人工序列	tcctacaacccctccctgaagtcccgcgtgaccatgtccgtggacacctccaagaaccagttctccctgaaggtgaactcccgtgaccgccgccgacaccgccgtgtactactgc	395
cdrCAN46G13a	H, FR4	人工序列	tggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctccg	396
huCAN46G13a	K, 可变区	人工序列	gagaacgtgctgacccagtccccctctccctgtccgcctccgtgggcgaccgcgtgaccatgacctgctccgcctcctcctcctgtcctcctcctacctgcactggtaccagcagaagcccggcaagtccccccaagcccctgatccaccgcacctccacccctggcctccggcgtgcccctcccgcttctcccggctcccggctcccggcacctcctactcccctgaccatctcctccctgcagcccgagggacatcgccacctactactgccagcagtggtcccggctacccctacccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagc	397

[0118]

huCAN46G13a	K, CDR1	人工序列	tcctccgtgtcctcctcctac	398
huCAN46G13a	K, CDR2	人工序列	cgcacctcc	399
huCAN46G13a	K, CDR3	人工序列	cagcagtggtccggctacccctacacc	400
huCAN46G13a	K, FR1	人工序列	gagaacgtgctgacccagtccccctcctccctgtccgcctcc gtgggcgaccgcgtgaccatgacctgctccgcctcc	401
huCAN46G13a	K, FR2	人工序列	ctgcactggtaccagcagaagcccggcaagtccccccaagc ccctgatccac	402
huCAN46G13a	K, FR3	人工序列	accctggcctccggcgtgcccicccgcttctccggctccgg cticcggcacctcctactccctgaccatctcctccctgcagcc cgaggacatgccacctactactgc	403
huCAN46G13a	K, FR4	人工序列	ttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagc	404
huCAN46G13a	H, 可变区	人工序列	caggtgcagctgcaggagtccggcccctggcctggtgaagc cctcccagaccctgtccctgacctgcaccgtgaccggctact ccatcacctccgactccgcctggaactggatccgccagttcc cccggcaacaacctggagtggatgggctacatctcctactcc ggctccacctcctacaacccctccctgaagtcccgcatctcc atcacccgcgacacctccaagaaccagttctccctgaaggt gaactccgtgaccgccgccgacaccgccgtgtactactgcg cccgccgctcccgcgtgtccttctacttcgactactggggcc agggcaccctggtgaccgtgtcctccg	405
huCAN46G13a	H, CDR1	人工序列	ggctactccatcacctccgactccgcc	406
huCAN46G13a	H, CDR2	人工序列	atctcctacttcgggctccacc	407
huCAN46G13a	H, CDR3	人工序列	gcccgccgctcccgcgtgtccttctacttcgactac	408
huCAN46G13a	H, FR1	人工序列	caggtgcagctgcaggagtccggcccctggcctggtgaagc cctcccagaccctgtccctgacctgcaccgtgacc	409
huCAN46G13a	H, FR2	人工序列	tggaactggatccgccagttccccggcaacaacctggagtg gatgggctac	410
huCAN46G13a	H, FR3	人工序列	tcctacaacccctccctgaagtcccgcatctccatcacccgc gacacctccaagaaccagttctccctgaaggtgaactccgtg accgccgccgacaccgccgtgtactactgc	411
huCAN46G13a	H,	人工	tggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctccg	412

[0119]

	FR4	序列		
rehuCAN46G13a	K, 可变区	人工序列	gagaacgtgctgacccagtccccctcctccatgtccgcctcc gtgggcgaccgcgtgaccatgacctgctccgcctcctcctc cgtgtcctcctcctacctgcactggtaccagcagaagcccg gcaaggccccccaagcccctgatccaccgcacctccacccct ggcctccggcgtgccctcccgcttctccggctccggctccg gcacctcctactccctgaccatctcctccgtgcagcccgagg acatcgccacctactactgccagcagtggtccggctacccct acacctcggcggcggcaccaaggtggagatcaagc	413
rehuCAN46G13a	K, CDR1	人工序列	tcctccgtgtcctcctcctac	414
rehuCAN46G13a	K, CDR2	人工序列	cgcacctcc	415
rehuCAN46G13a	K, CDR3	人工序列	cagcagtggtccggctacccctacacc	416
rehuCAN46G13a	K, FR1	人工序列	gagaacgtgctgacccagtccccctcctccatgtccgcctcc gtgggcgaccgcgtgaccatgacctgctccgcctcc	417
rehuCAN46G13a	K, FR2	人工序列	ctgcactggtaccagcagaagcccggcaaggccccccaag cccctgatccac	418
rehuCAN46G13a	K, FR3	人工序列	accctggcctccggcgtgccctcccgcttctccggctccgg ctccggcacctcctacctcctgaccatctcctccgtgcagcc cgaggacatcgccacctactactgc	419
rehuCAN46G13a	K, FR4	人工序列	ttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagc	420
rehuCAN46G13a	H, 可变区	人工序列	caggtgcagctgcaggagtccggcccccggcctggtgaagc cctcccagaccctgtccctgacctgcaccgtgaccggctact ccatcacctccgactccgcctggaactggatccgccagccc cccgggcaacggcctggagtggatgggctacatctcctactc cggctccacctcctacaacccctcccctgaagtcccgcatctc catcacccgcgacacctccaagaaccagttctccctgaagct gaacctcgtgaccgcccgccgacaccgccacctactactgc gcccgcccgctcccgcgtgtccttctacttcgactactggggc cagggcaccctggtgaccgtgtcctccg	421
rehuCAN46G13a	H, CDR1	人工序列	ggctacttcatcacctccgactccgcc	422
rehuCAN46G13a	H, CDR2	人工序列	atctcctacttcggctccacc	423
rehuCAN46G13a	H, CDR3	人工序列	gcccgcccgctcccgcgtgtccttctacttcgactac	424
rehuCAN46G13a	H, FR1	人工序列	caggtgcagctgcaggagtccggcccccggcctggtgaagc cctcccagaccctgtccctgacctgcaccgtgacc	425

[0120]

rehuCAN46G13a	H, FR2	人工序列	tggaactggatccgccagcccccccggcaacggcctggagtggatgggctac	426
rehuCAN46G13a	H, FR3	人工序列	tcctacaacccctccctgaagtcccgcatctccatcacccgcgacacctccaagaaccagttctccctgaagctgaactccgtgaccgccgccgacaccgccacctactactgc	427
rehuCAN46G13a	H, FR4	人工序列	tggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctccg	428
cdrCAN46G19	K, 可变区	人工序列	gacatccagatgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgcgtgaccatcacctgctccgcctcctcctcgtgacctacatgcactggtaccagcagaagcccggcaaggcccccaagctgctgatctacgagacctccaagctggcctcggcgtgccctcccgcttctccggctccggctccggcaccgactacaccttcaccatctcctccctgcagcccgaggacatcgccacctactactgcttccagggctccggctacccccttcaccttcggccagggcaccaaggtggagatcaagc	429
cdrCAN46G19	K, CDR1	人工序列	tcctccgtgacctac	430
cdrCAN46G19	K, CDR2	人工序列	gagacctcc	431
cdrCAN46G19	K, CDR3	人工序列	ttccagggctccggctacccccttcacc	432
cdrCAN46G19	K, FR1	人工序列	gacatccagatgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgcgtgaccatcacctgctccgcctcc	433
cdrCAN46G19	K, FR2	人工序列	atgcactggtaccagcagaagcccggcaaggcccccaagctgctgatctac	434
cdrCAN46G19	K, FR3	人工序列	aagctggcctccggcgtgccctcccgcttctccggctccggctcccggcaccgactacaccttcaccatctcctccctgcagcccgaggacatcgccacctactactgc	435
cdrCAN46G19	K, FR4	人工序列	ttcggccagggcaccaaggtggagatcaagc	436
cdrCAN46G19	H, 可变区	人工序列	Caggtgcagctggtgcagtcccggcgccgaggtgaagaagcccggcgagtccgtgaaggtgtcctgcaaggcctcccggctacacctcaccggctactacatccactgggtgcgccaggcccccggccagggcctggagtggatgggcccgcatcttccccctacaacggcgccgcctcctacaaccagaacttcaagggccgcgtgaccatcaccgccgacaagtccacctccaccgcctacatgagctgtcctccctgcgctccgaggacaccgccgtgtactactgcgcccgctggctgcgcgtgtacttcgactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcctccg	437

[0121]

cdrCAN46G19	H, CDR1	人工序列	ggctacaccttcaccggctactac	438
cdrCAN46G19	H, CDR2	人工序列	atcttccccctacaacggcgcccgcc	439
cdrCAN46G19	H, CDR3	人工序列	gcccgctggctgcgcgtgtacttcgactac	440
cdrCAN46G19	H, FR1	人工序列	caggtgcagctggtgcagtccggcgccgaggtgaagaag cccggcgagtccgtgaaggtgtcctgcaaggcctcc	441
cdrCAN46G19	H, FR2	人工序列	atccactgggtgcgccaggcccccggcccagggcctggagt ggatgggcccgc	442
cdrCAN46G19	H, FR3	人工序列	tcctacaaccagaacttcaagggcccgcgtgaccatcaccgc cgacaagtccacctccaccgcctacatggagctgtcctcct gcgctccgaggacaccgccgtgtactactgc	443
cdrCAN46G19	H, FR4	人工序列	tggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcctccg	444
huCAN46G19	K, 可变区	人工序列	gagaacgtgctgacccagtccccctcctccctgtccgcctcc gtgggcgaccgcgtgaccatcacctgctccgcctcctcctc cgtgacctacatgcactggtaccagcagaagcccggcaag gccccccaagctgtggatctacgagacctccaagctggcctc cggcgtgcccggccgcttctccggctcccggctcccggcaact cctacaccttcaccatcicctcccctgcagcccgaggacatcg ccacctactactgcttccagggctcccggctacccccttcaccttt cggccagggcaccaaggtggagatcaag	445
huCAN46G19	K, CDR1	人工序列	tcctccgtgacctac	446
huCAN46G19	K, CDR2	人工序列	gagacctcc	447
huCAN46G19	K, CDR3	人工序列	ttccagggctcccggctacccccttcacc	448
huCAN46G19	K, FR1	人工序列	gagaacgtgctgacccagtccccctcctccctgtccgcctcc gtgggcgaccgcgtgaccatcacctgctccgcctcc	449
huCAN46G19	K, FR2	人工序列	atgcactggtaccagcagaagcccggcaaggcccccaag ctgtggatctac	450
huCAN46G19	K, FR3	人工序列	aagctggcctcccggcgtgcccggccgcttctcccggctcccgg ctcccggcaactcctacaccttcaccatctcctccctgcagccc gaggacatcgccacctactactgc	451
huCAN46G19	K, FR4	人工序列	ttcggccagggcaccaaggtggagatcaag	452

[0122]

huCAN46G19	H, 可变区	人工序列	Gaggtgcagctggtgcagtccggcgccgaggtgaagaagcccggcgagtccgtgaaggtgtcctgcaaggcctccggctactcctcaccggctactacatccactgggtgaagcaggcccccggccagggcctggagtgggtgggccgcatcttccccctacaacggcgccgcctcctacaaccagaacttcaagggcaaggccaccctgaccgtggacaagtcctccaccaccgcctacatggagctgtcctccctgcgctccgaggacaccgccgtgtacttctgcgcccgctggctgcgcgtgtacttcgactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcctccg	453
huCAN46G19	H, CDR1	人工序列	ggctactccttcaccggctactac	454
huCAN46G19	H, CDR2	人工序列	atcttccccctacaacggcgccgcc	455
huCAN46G19	H, CDR3	人工序列	gcccgctggctgcgcgtgtacttcgactac	456
huCAN46G19	H, FR1	人工序列	gaggtgcagctggtgcagtccggcgccgaggtgaagaagcccggcgagtccgtgaaggtgtcctgcaaggcctcc	457
huCAN46G19	H, FR2	人工序列	atccactgggtgaagcaggcccccggccagggcctggagtgggtgggccgc	458
huCAN46G19	H, FR3	人工序列	tcctacaaccagaacttcaagggcaaggccaccctgaccgtggacaagtcctccaccaccgcctacatggagctgtcctccctgcgctccgaggacaccgccgtgtacttctgc	459
huCAN46G19	H, FR4	人工序列	tggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcctccg	460
rehuCAN46G19	K, 可变区	人工序列	gagaacgtgctgacccagtcccccctcctccatgtccgcctccgtgggcgaccgcgtgaccatgacctgctccgcctcctcctccgtgacctacatgcactggtaccagcagaagcccggcaagtccccccaagctgtggatctacgagacctccaagctggcctccggcgtgcctcccgcttctccggctcccggctcccggcaacgactacticcctgaccatctcctccatgcagcccgaggacgtggccacctactactgcttccagggctcccggctacccccttcaccttcggccagggcaccaagctggagatcaagc	461
rehuCAN46G19	K, CDR1	人工序列	tcctccgtgacctac	462
rehuCAN46G19	K, CDR2	人工序列	gagacctcc	463
rehuCAN46G19	K, CDR3	人工序列	ttccagggctcccggctacccccttcacc	464
rehuCAN46G19	K, FR1	人工序列	gagaacgtgctgacccagtcccccctcctccatgtccgcctccgtgggcgaccgcgtgaccatgacctgctccgcctcc	465

[0123]

rehuCAN46G19	K, FR2	人工序列	atgcactggtaccagcagaagcccggcaagtccccccaagctgtggatctac	466
rehuCAN46G19	K, FR3	人工序列	aagctggcctccggcgtgccctcccgcttctcccggctcccggctcccggcaacgactacctccctgaccatctcctccatgcagccccgaggacgtggccacctactactgc	467
rehuCAN46G19	K, FR4	人工序列	ttcggccagggcaccaagctggagatcaagc	468
rehuCAN46G19	H, 可变区	人工序列	Gaggtgcagctggtgcagtcccggcgccgaggtggtgaagcccggcgagtccgtgaagatctcctgcaaggcctcccggctacttccttcaccggctactacatccactgggtgaagcagacccccggccagtccctggagtgggtgggccgcatcttccccctacaacggcgccgcctcctacaaccagaacttcaagggcaaggccaccctgaccgtggacaagtccaccaccaccgcctacatggagctgtcctccctgcgctccgaggactccgccgtgtacttctgcgcccgctggctgcgcgtgtacttcgactactggggccaggggcaccacccctgaccgtgtcctccg	469
rehuCAN46G19	H, CDR1	人工序列	ggctacttccttcaccggctactac	470
rehuCAN46G19	H, CDR2	人工序列	atcttccccctacaacggcgccgcc	471
rehuCAN46G19	H, CDR3	人工序列	gcccgctggctgcgcgtgtacttcgactac	472
rehuCAN46G19	H, FR1	人工序列	gaggtgcagctggtgcagtcccggcgccgaggtggtgaagcccggcgagtccgtgaagatctcctgcaaggcctcc	473
rehuCAN46G19	H, FR2	人工序列	atccactgggtgaagcagacccccggccagtccctggagtgggtgggccgc	474
rehuCAN46G19	H, FR3	人工序列	tcctacaaccagaacttcaagggcaaggccaccctgaccgtggacaagtccaccaccaccgcctacatggagctgtcctccctgcgctccgaggactccgccgtgtacttcgc	475
rehuCAN46G19	H, FR4	人工序列	tggggccagggcaccacccctgaccgtgtcctccg	476
cdrCAN46G24	K, 可变区	人工序列	gacatccagatgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgcgtgaccatcacctgtccgcctcctcctcctcgtgacctacatgcactggtaccagcagaagcccggcaaggcccccaagctgctgatctacgagacctccaagctggcctcggcgtgccctcccgcttctcccggctcccggctcccggcaccgactacaccttcaccatctcctccctgcagcccgaggacatcgccacctactactgcttccagggctcccggctacccccttcaccttcggccagggcaccaaggtggagatcaagc	477

[0124]

cdrCAN46G24	K, CDR1	人工序列	tcctccgtgacctac	478
cdrCAN46G24	K, CDR2	人工序列	gagacctcc	479
cdrCAN46G24	K, CDR3	人工序列	ttccagggctccggctacccccttcacc	480
cdrCAN46G24	K, FR1	人工序列	gacatccagatgacccagtccccctcctccctgtccgcctcc gtgggcgaccgcgtgaccatcacctgctccgcctcc	481
cdrCAN46G24	K, FR2	人工序列	atgcactggtaccagcagaagcccggcaaggccccccaag ctgctgatctac	482
cdrCAN46G24	K, FR3	人工序列	aagctggcctccggcgtgccctccccgcttctccggctccgg ctccggcaccgactacaccttcaccatctcctccctgcagcc cgaggacatgccacctactactgc	483
cdrCAN46G24	K, FR4	人工序列	ttcggccagggcaccaaggtggagatcaagc	484
cdrCAN46G24	H, 可变区	人工序列	caggtgcagctggtgcagtccggcgccgaggtgaagaag cccggcgagtccgtgaaggtgtcctgcaaggcctccggcta cacctcacccggctactacatccactgggtgcgccaggccc cccggccagggcctggagtggatgggccgcatcttccccctac aacggcgccgcctcctacaaccagaacttcaagggccgcg tgaccatcaccgccgacaagtccacctccaccgcctacatg gagctgtcctcccctgcgctccgaggacaccgccgtgtacta ctgcgcccgctggctgcgcgtgtacttcgactactggggcc agggcaccaccgtgaccgtgtcctccg	485
cdrCAN46G24	H, CDR1	人工序列	ggctacacctcacccggctactac	486
cdrCAN46G24	H, CDR2	人工序列	atcttcccctacaacggcgccgcc	487
cdrCAN46G24	H, CDR3	人工序列	gcccgctggctgcgcgtgtacttcgactac	488
cdrCAN46G24	H, FR1	人工序列	caggtgcagctggtgcagtccggcgccgaggtgaagaag cccggcgagtccgtgaaggtgtcctgcaaggcctcc	489
cdrCAN46G24	H, FR2	人工序列	atccactgggtgcgccaggcccccggccagggcctggagt ggatgggccgc	490
cdrCAN46G24	H, FR3	人工序列	tcctacaaccagaacttcaagggccgcgtgaccatcaccgc cgacaagtccacctccaccgcctacatggagctgtcctcccct gcgctccgaggacaccgccgtgtactactgc	491
cdrCAN46G24	H, FR4	人工序列	tggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcctccg	492

[0125]

huCAN46G24	K, 可变区	人工序列	gagatcgtgctgacccagtccccctcctccctgtccacctcc gtgggcgaccgcgtgaccatctcctgctccgcctcctcctcc gtgacctacatgcactggtaccagcagaagcccggcaagg cccccaagctgtggatctacgagacctccaagctggcctcc ggcgtgcccggccgcttctccggctccggctccggcaactc ctacacctcaccatctcctccctgcagcccgaggacatcgc cacctactactgcttccagggctcccggctacccccttcacctc ggccagggcaccaaggtggagatcaagc	493
huCAN46G24	K, CDR1	人工序列	tcctccgtgacctac	494
huCAN46G24	K, CDR2	人工序列	gagacctcc	495
huCAN46G24	K, CDR3	人工序列	ttccagggctcccggctacccccttcacc	496
huCAN46G24	K, FR1	人工序列	gagatcgtgctgacccagtccccctcctccctgtccacctcc gtgggcgaccgcgtgaccatctcctgctccgcctcc	497
huCAN46G24	K, FR2	人工序列	atgcactggtaccagcagaagcccggcaaggccccccaag ctgtggatctac	498
huCAN46G24	K, FR3	人工序列	aagctggcctccggcgtgcccggccgcttctcccggctcccgg ctcccggcaactcctacaccttcaccatctcctccctgcagccc gaggacatcgccacctactactgc	499
huCAN46G24	K, FR4	人工序列	ttcggccagggcaccaaggtggagatcaagc	500
huCAN46G24	H, 可变区	人工序列	gaggtgcagctggtgcagtcccggcgccgaggtgaagaag cccggcgagtccgtgaaggtgtcctgcaaggcctcccggcta ctccttcacccggctactacatccactgggtgaagcaggcccc cggccagggcctggagtgggtgggccgcatcttccccctac aacggcgccgcctcctacaaccagaacttcaagggcaagg ccaccctgaccgtggacaagtcctcctccaccgcctacatg gagctgtcctccctgcgctccgaggacaccgccgtgtacttc tgcgcccgctggctgcgcgtgtacttcgactactggggcca gggcaccaccgtgaccgtgtcctccg	501
huCAN46G24	H, CDR1	人工序列	ggctactccttcacccggctactac	502
huCAN46G24	H, CDR2	人工序列	atcttcccctacaacggcgccgcc	503
huCAN46G24	H, CDR3	人工序列	gcccgctggctgcgcgtgtacttcgactac	504
huCAN46G24	H, FR1	人工序列	gaggtgcagctggtgcagtcccggcgccgaggtgaagaag cccggcgagtccgtgaaggtgtcctgcaaggcctcc	505

[0126]

huCAN46G24	H, FR2	人工序列	atccacttggtgaagcaggccccctggccagggcctggagt gggtgggccgc	506
huCAN46G24	H, FR3	人工序列	tcctacaaccagaacttcaagggcaaggccacccctgaccgt ggacaagtcctcctccaccgcctacatggagctgtcctcccc tcgctccgaggacaccgccgtgtacttctgc	507
huCAN46G24	H, FR4	人工序列	tggggccagggcaccaccgtgaccgtgtcctccg	508
rehuCAN46G24	K, 可变区	人工序列	gagatcgtgctgacccagtccccctcctccatgtccacctcc gtgggcgaccgcgtgaccatgtcctgctccgcctcctcctcc gtgacctacatgcactggtaccagcagaagcccggcaagtc ccccaagctgtggatctacgagacctccaagctggcctccg gcgtgccctcccgcttctccggctccggctccggcaacgac tactccctgaccatctcctccatgcagcccgaggacgtggcc acctactactgcttccagggctccggctacccccttcaccttcg gccagggcaccaagctggagatcaagc	509
rehuCAN46G24	K, CDR1	人工序列	tcctccgtgacctac	510
rehuCAN46G24	K, CDR2	人工序列	gagacctcc	511
rehuCAN46G24	K, CDR3	人工序列	ttccagggctccggctacccccttcacc	512
rehuCAN46G24	K, FR1	人工序列	gagatcgtgctgacccagtccccctcctccatgtccacctcc gtgggcgaccgcgtgaccatgtcctgctccgcctcc	513
rehuCAN46G24	K, FR2	人工序列	atgcactggtaccagcagaagcccggcaagtccccccaagc tgtggatctac	514
rehuCAN46G24	K, FR3	人工序列	aagctggcctccggcgtgccctcccgcttctccggctccgg ctcccggcaacgactacctccctgaccatctcctccatgcagcc cgaggacgtggccacctactactgc	515
rehuCAN46G24	K, FR4	人工序列	ttcggccagggcaccaagctggagatcaagc	516
rehuCAN46G24	H, 可变区	人工序列	Gaggtgcagctggtgcagtccggcgccgaggtggtgaag cccggcgagtccgtgaagatctcctgcaaggcctccggcta cctccttcaccggctactacatccactgggtgaagcagacccc cggccagtccctggagtgggtgggccgcatcttccccctaca acggcgccgcctcctacaaccagaacttcaagggcaagge cacccctgaccgtggacaagtccacctccaccgcctacatgg agctgtcctcccctgcgctccgaggactccgccgtgtacttct gcgcccgctggctgcgcgtgtacttcgactactggggccag ggcaccaccctgaccgtgtcctccg	517

[0127]

rehuCAN46G24	H, CDR1	人工序列	ggctactccttcaccggctactac	518
rehuCAN46G24	H, CDR2	人工序列	atcttccctacaacggcgccgcc	519
rehuCAN46G24	H, CDR3	人工序列	gcccgctggctgcgcgtgtacttcgactac	520
rehuCAN46G24	H, FR1	人工序列	gaggtgcagctggtgcagtccggcgccgaggtggtgaagcccggcgagtccgtgaagatctcctgcaaggcctcc	521
rehuCAN46G24	H, FR2	人工序列	atccactgggtgaagcagacccccggccagtccctggagtgggtgggccgc	522
rehuCAN46G24	H, FR3	人工序列	tcctacaaccagaacttcaagggcaaggccaccctgaccgtggacaagtccacctccaccgcctacatggagctgtcctcccctgcgctccgaggactccgccgtgtacttctgc	523
rehuCAN46G24	H, FR4	人工序列	tggggccagggcaccacccctgaccgtgtcctccg	524
cdrCAN46G13a 优化的密码子	K, 可变区	人工序列	gacatccagatgactcagtctccctcctccctgtctgcttccgtgggggaccgcgtcactattacctgttccgcttcctcctccgtcagctcctcttacctgcactggtatcagcagaagccaggaaaagcccccaagctgctgatctaccggacctccacactggcttctggcgtgcccagtagattctctggcagtgggtcaggaacagacttcactttaccatcagttcactgcagcctgaggatattgccacttactattgccagcagtggagcggctacccatatacctttggccaggggacaaaagtggagatcaaga	525
cdrCAN46G13a 优化的密码子	K, CDR1	人工序列	tcctccgtcagctcctcttac	526
cdrCAN46G13a 优化的密码子	K, CDR2	人工序列	cggacctcc	527
cdrCAN46G13a 优化的密码子	K, CDR3	人工序列	cagcagtggagcggctacccatatacc	528
cdrCAN46G13a 优化的密码子	K, FR1	人工序列	gacatccagatgactcagtctccctcctccctgtctgcttccgtgggggaccgcgtcactattacctgttccgcttcc	529
cdrCAN46G13a 优化的密码子	K, FR2	人工序列	ctgcactggtatcagcagaagccaggaaaagcccccaagctgctgatctac	530
cdrCAN46G13a 优化的密码子	K, FR3	人工序列	acactggcttctggcgtgcccagtagattctctggcagtgggtcaggaacagacttcactttaccatcagttcactgcagcctgaggatattgccacttactattgc	531
cdrCAN46G13a 优化的密码子	K, FR4	人工序列	ttttggccaggggacaaaagtggagatcaaga	532
cdrCAN46G13a	H,	人工	caggtgcagctgcaggaatctgggcctggactggtcaaacc	533

[0128]

优化的密码子	可变区	序列	ctctcagactctgtctctgacttgtactgtgtccggggggagc atcagctccgatagcgcctggaactggatcagacagcccccc tgggaagggactggagtggatcgggtacattagttattcagg aagcacctcctacaatccctccctgaaatctagggtcactatg tcagtggacaccagcaagaaccagttctccctgaaagtcaat tctgtgactgccgctgataccgccgtgtactattgcgctcgga gaagtagggtgtcattctactttgactattggggccaggggac cctggtcacagtgtctagtg	
cdrCAN46G13a 优化的密码子	H, CDR1	人工序列	ggggggagcatcagctccgatagcgcc	534
cdrCAN46G13a 优化的密码子	H, CDR2	人工序列	attagttattcaggaagcacc	535
cdrCAN46G13a 优化的密码子	H, CDR3	人工序列	gctcggagaagtagggtgtcattctactttgactat	536
cdrCAN46G13a 优化的密码子	H, FR1	人工序列	caggtgcagctgcaggaatctgggcctggactggtcaaacc ctctcagactctgtctctgacttgtactgtgtcc	537
cdrCAN46G13a 优化的密码子	H, FR2	人工序列	tggaactggatcagacagcccccctgggaagggactggagt ggatcgggtac	538
cdrCAN46G13a 优化的密码子	H, FR3	人工序列	tcctacaatccctccctgaaatctagggtcactatgtcagtgg acaccagcaagaaccagttctccctgaaagtcaattctgtga ctgccgctgataccgccgtgtactattgc	539
cdrCAN46G13a 优化的密码子	H, FR4	人工序列	tggggccaggggaccctggtcacagtgtctagtg	540
huCAN46G13a 优化的密码子	K, 可变区	人工序列	gaaaatgtgctgactcagtccccttccagcctgtccgcaagc gtcggcgacagggtgactatgacctgcagcgcctctagttc agtgtccagctcttacctgcactggtatcagcagaagcccgg gaaatctcctaagccactgatccataggacatctactctggct agtggtgtgccttcacggttctctggtagtggctcaggaacat cctacagcctgactatcagttcactgcagccagaggacattg caacctactattgccagcagtggtctggatacccctatacctttt ggcggagggacaaaagtggagatcaagc	541
huCAN46G13a 优化的密码子	K, CDR1	人工序列	agttcagtgtccagctcttac	542
huCAN46G13a 优化的密码子	K, CDR2	人工序列	aggacatct	543
huCAN46G13a 优化的密码子	K, CDR3	人工序列	cagcagtggtctggatacccctatacc	544
huCAN46G13a 优化的密码子	K, FR1	人工序列	gaaaatgtgctgactcagtccccttccagcctgtccgcaagc gtcggcgacagggtgactatgacctgcagcgcctct	545
huCAN46G13a	K,	人工	ctgcactggtatcagcagaagcccgggaaatctcctaagcc	546

[0129]

优化的密码子	FR2	序列	actgatccat	
huCAN46G13a 优化的密码子	K, FR3	人工序列	actctggctagtggtgtgccttcacggttctctggtagtggctcaggaacatcctacagcctgacatcagttcactgcagccagaggacattgcaacctactattgc	547
huCAN46G13a 优化的密码子	K, FR4	人工序列	tttggcggagggacaaaagtggagatcaagc	548
huCAN46G13a 优化的密码子	H, 可变区	人工序列	caggtccagctgcaggaatccgggcctggtctggtgaagccatctcagaccctgagtctgacttgtaccgtgacagggtacagcatcacatctgacagtgcctggaactggattagacagttccctggtaacaatctggagtggatgggctacatttcatattccgggaagcacctcttataatcccagtctgaagtcaagaatctccattacccgcgacacatcaaaaaaccagttttccctgaaggtcaatagcgtgacagctgcagatactgctgtctactattgcgcaaggcggagccgcgtgtctttctacttgactattggggccagggaactctgggtcaccgtgtcatccg	549
huCAN46G13a 优化的密码子	H, CDR1	人工序列	gggtacagcatcacatctgacagtgcc	550
huCAN46G13a 优化的密码子	H, CDR2	人工序列	attcatatttccggaagcacc	551
huCAN46G13a 优化的密码子	H, CDR3	人工序列	gcaaggcggagccgcgtgtctttctacttgactat	552
huCAN46G13a 优化的密码子	H, FR1	人工序列	caggtccagctgcaggaatccgggcctggtctggtgaagccatctcagaccctgagtctgacttgtaccgtgaca	553
huCAN46G13a 优化的密码子	H, FR2	人工序列	tggaactggattagacagttccctggtaacaatctggagtggatgggctac	554
huCAN46G13a 优化的密码子	H, FR3	人工序列	tcttataatcccagtctgaagtcaagaatctccattacccgcgacacatcaaaaaaccagttttccctgaaggtcaatagcgtgacagctgcagatactgctgtctactattgc	555
huCAN46G13a 优化的密码子	H, FR4	人工序列	tggggccagggaactctggtcaccgtgtcatccg	556
rehuCAN46G13a 优化的密码子	K, 可变区	人工序列	gagaacgtcctgacacagtccccttccagcatgtccgcaagcgtcggcgacagggtgactatgacctgctccgcctctagttcagtgtccagctcttacctgcactggtatcagcagaagccaggcaaagctcccaagcctctgatccataggacatctactctggcaagtggagtgccctcacggttctctggtagtggctcaggaacatcctacagcctgacatcagttcagtgcagcctgaggacattgctacctactattgccagcagtggagcggctacccatatacctttggcggagggacaaaagtggagatcaagc	557
rehuCAN46G13a	K,	人工	agttcagtgtccagctcttac	558

[0130]

优化的密码子	CDR1	序列		
rehuCAN46G13a 优化的密码子	K, CDR2	人工序列	aggacatct	559
rehuCAN46G13a 优化的密码子	K, CDR3	人工序列	cagcagtggagcggctacccatatacc	560
rehuCAN46G13a 优化的密码子	K, FR1	人工序列	gagaacgtcctgacacagtccccttccagcatgtccgcaagcgtcggcgacagggtgactatgacctgctccgcctct	561
rehuCAN46G13a 优化的密码子	K, FR2	人工序列	ctgcactggtatcagcagaagccaggcaaagctcccaagcctctgatccat	562
rehuCAN46G13a 优化的密码子	K, FR3	人工序列	actctggcaagtggagtgccctcacggttctctggtagtggctcaggaacatcctacagcctgactatcagttcagtgcagcctgaggacattgctacctactattgc	563
rehuCAN46G13a 优化的密码子	K, FR4	人工序列	tttggcggagggacaaaagtggagatcaagc	564
rehuCAN46G13a 优化的密码子	H, 可变区	人工序列	caggtccagctgcaggaaagcgggcccggtctggtgaagcctctcagaccctgagtctgacttgtaccgtgacaggatactctatcacatctgacagtgcctggaactggattagacagccacccggcaatggactggagtggatggggtacatttcatattccggtagcacatcttataatccaagtctgaagtcaagaatctccattactcgcgacacctcaaaaaaccagttctccctgaagctgaatagcgtgactgctgcagatactgctacctactattgcgcaaggcggagccgcgtgtctttctactttgactattgggggcagggtacactggtcactgtgtcatccg	565
rehuCAN46G13a 优化的密码子	H, CDR1	人工序列	ggatactctatcacatctgacagtgcc	566
rehuCAN46G13a 优化的密码子	H, CDR2	人工序列	atttcatattccggtagcaca	567
rehuCAN46G13a 优化的密码子	H, CDR3	人工序列	gcaaggcggagccgcgtgtctttctactttgactat	568
rehuCAN46G13a 优化的密码子	H, FR1	人工序列	caggtccagctgcaggaaagcgggcccggtctggtgaagcctctcagaccctgagtctgacttgtaccgtgaca	569
rehuCAN46G13a 优化的密码子	H, FR2	人工序列	tggaactggattagacagccacccggcaatggactggagtggatggggtac	711
rehuCAN46G13a 优化的密码子	H, FR3	人工序列	tcttataatccaagtctgaagtcaagaatctccattactcgcgacacctcaaaaaaccagttctccctgaagctgaatagcgtgactgctgcagatactgctacctactattgc	712
rehuCAN46G13a 优化的密码子	H, FR4	人工序列	tgggggcagggtacactggtcactgtgtcatccg	713
cdrCAN46G19	K,	人工	gatattcagatgacccagtccccctcctccctgtcagcttccg	714

[0131]

优化的密码子	可变区	序列	tcggcgatagagtcaccattacctgttccgctagttcctccgt cacatacatgcactggtatcagcagaagccagggaaagcc cccaagctgctgatctacgagactagtaaactggcttcagga gtgccaagcaggttctcaggcagcgggtccggaactgactu tacctttacaatcagctccctgcagcctgaagatattgccacc tactattgcttccagggcagcgggtacccattcacatttggac agggcactaaagtggagatcaagc	
cdrCAN46G19 优化的密码子	K, CDR1	人工序列	tcctccgtcacatac	715
cdrCAN46G19 优化的密码子	K, CDR2	人工序列	gagactagt	716
cdrCAN46G19 优化的密码子	K, CDR3	人工序列	ttccagggcagcgggtacccattcaca	717
cdrCAN46G19 优化的密码子	K, FR1	人工序列	gatatticagatgacccagtccccctcctccctgtcagcttccg tcggcgatagagtcaccattacctgttccgctagt	718
cdrCAN46G19 优化的密码子	K, FR2	人工序列	atgcactggtatcagcagaagccagggaaagcccccaagc tgctgatctac	719
cdrCAN46G19 优化的密码子	K, FR3	人工序列	aaactggcttcaggagtgccaagcaggttctcaggcagcgg gtccggaactgactatacctttacaatcagctccctgcagcct gaagatattgccacctactattgc	720
cdrCAN46G19 优化的密码子	K, FR4	人工序列	tttggacagggcactaaagtggagatcaagc	570
cdrCAN46G19 优化的密码子	H, 可变区	人工序列	caggtgcagctggtccagtccggggccgaggtcaaaaagc ctggggagtccgtcaaagtgtcttgtaaagcatctgggtatac atttaccgggtactatatccactgggtgagacaggcacctgg acagggactggagtggatggggaggatttcccatacaacg gagccgccagctataaccagaacttcaagggccgcgtgac aatcactgcagacaaaagtacctcaacagcctacatggagc tgagctccctgcgaagcgaagacacagccgtctactattgc gctcggtggctgagagtgtacttcgattattggggccagggg accacagtcaccgtgtctagtg	571
cdrCAN46G19 优化的密码子	H, CDR1	人工序列	gggtatacatttaccgggtactat	572
cdrCAN46G19 优化的密码子	H, CDR2	人工序列	attttcccatacaacggagccgcc	573
cdrCAN46G19 优化的密码子	H, CDR3	人工序列	gctcggtggctgagagtgtacttcgattat	574
cdrCAN46G19 优化的密码子	H, FR1	人工序列	caggtgcagctggtccagtccggggccgaggtcaaaaagc ctggggagtccgtcaaagtgtcttgtaaagcatct	575
cdrCAN46G19	H,	人工	atccactgggtgagacaggcacctggacagggactggagt	576

[0132]

优化的密码子	FR2	序列	ggatggggagg	
cdrCAN46G19 优化的密码子	H, FR3	人工序列	agctataaccagaacttcaagggccgcgtgacaatcactgcagacaaaagtacctcaacagcctacatggagctgagctcccctgcgaagcgaagacacagccgtctactattgc	577
cdrCAN46G19 优化的密码子	H, FR4	人工序列	tggggccaggggaccacagtcaccgtgtctagtg	578
huCAN46G19 优化的密码子	K, 可变区	人工序列	gagaacgtcctgacacagtcaccttccagcctgagcgcctctgtcggtgacagagtgaccatcacatgctctgcttctagttcagtgacatacatgcactggtatcagcagaagccaggcaaagcacccaagctgtggatctacgagacttctaagctggcaagtggtgtgccaggacgcttcagtggatcaggatccgggaactcttatactttaccatctccagcctgcagccagaagatattgctacctactattgcttccagggttccggctacccccttcacatttggacaggggactaaagtggagatcaaga	579
huCAN46G19 优化的密码子	K, CDR1	人工序列	agttcagtgacatac	580
huCAN46G19 优化的密码子	K, CDR2	人工序列	gagacttct	581
huCAN46G19 优化的密码子	K, CDR3	人工序列	ttccagggttccggctacccccttcaca	582
huCAN46G19 优化的密码子	K, FR1	人工序列	gagaacgtcctgacacagtcaccttccagcctgagcgcctctgtcggtgacagagtgaccatcacatgctctgcttct	583
huCAN46G19 优化的密码子	K, FR2	人工序列	atgcactggtatcagcagaagccaggcaaagcacccaagctgtggatctac	584
huCAN46G19 优化的密码子	K, FR3	人工序列	aagctggcaagtggtgtgccaggacgcttcagtggatcaggatccgggaactcttatacttttaccatctccagcctgcagccagaagatattgctacctactattgc	585
huCAN46G19 优化的密码子	K, FR4	人工序列	tttggacaggggactaaagtggagatcaaga	586
huCAN46G19 优化的密码子	H, 可变区	人工序列	gaagtccagctggtgcagagcggagcagaggtgaagaaacctggggaaagcgtcaaagtgtctgtaaggctagcggatactctttcaccgggtactatatccactgggtcaagcaggcacctggtcagggactggagtgggtgggtagaattttcccctacaatggcgctgcaagctataaccagaattttaagggcaaagcaaccctgacagtggacaagagctctaccacagcctacatggagctgagttcactgcgctctgaagacaccgctgtctatttctgcgcaaggtggctgcgggtgtactttgattattggggacaggggacatacgtcactgtgtccagcg	587
huCAN46G19	H,	人工	ggatactctttcaccgggtactat	588

[0133]

优化的密码子	CDR1	序列		
huCAN46G19 优化的密码子	H, CDR2	人工序列	attttcccctacaatggcgctgca	589
huCAN46G19 优化的密码子	H, CDR3	人工序列	gcaaggtggctgcgggtgtactttgattat	590
huCAN46G19 优化的密码子	H, FR1	人工序列	gaagtccagctggtgcagagcggagcagaggtgaagaaacctggggaaagcgtcaaagtgtctgtaaggctagc	591
huCAN46G19 优化的密码子	H, FR2	人工序列	atccactgggtcaagcaggcacctggtcagggactggagtgggtgggtaga	592
huCAN46G19 优化的密码子	H, FR3	人工序列	agctataaccagaatttaagggcaaagcaaccctgacagtggacaagagctctaccacagcctacatggagctgagttcactgcgctctgaagacaccgctgtctattctgc	593
huCAN46G19 优化的密码子	H, FR4	人工序列	tggggacaggggactaccgtcactgtgtccagcg	594
rehuCAN46G19 优化的密码子	K, 可变区	人工序列	gagaacgtcctgacacagagtccttccagcatgtcagcctccgtcggagacagagtgacaatgacttgctctgcttctagttcagtgacatacatgcactggtatcagcagaagccagggaaatccccaagctgtggatctacgagacttctaagctggcaagtggtgtgccctcacgcttcagcggctctggaagtgggaacgactatagcctgacaattccagcatgcagccagaagatgtggccacttactattgctttcagggttctggctacccccttcaccttttggacaggggacaaaactggagatcaaga	595
rehuCAN46G19 优化的密码子	K, CDR1	人工序列	agttcagtgacatac	596
rehuCAN46G19 优化的密码子	K, CDR2	人工序列	gagacttct	597
rehuCAN46G19 优化的密码子	K, CDR3	人工序列	tttcagggttctggctacccccttcacc	598
rehuCAN46G19 优化的密码子	K, FR1	人工序列	gagaacgtcctgacacagagtccttccagcatgtcagcctccgtcggagacagagtgacaatgacttgctctgcttct	599
rehuCAN46G19 优化的密码子	K, FR2	人工序列	atgcactggtatcagcagaagccagggaaatcccccaagctgtggatctac	600
rehuCAN46G19 优化的密码子	K, FR3	人工序列	aagctggcaagtggtgtgccctcacgcttcagcggctctggaagtgggaacgactatagcctgacaattccagcatgcagccagaagatgtggccacttactattgc	601
rehuCAN46G19 优化的密码子	K, FR4	人工序列	tttggacaggggacaaaactggagatcaaga	602
rehuCAN46G19 优化的密码子	H, 可变	人工序列	gaagtccagctggtgcagtccggagcagaggtggtcaaacctggggaatctgtgaaaatcagttgtaaggcctcaggatact	603

[0134]

	区	人工序列	ccttcactgggtactatattcactgggtcaagcagacccctggtcagagcctggagtgggtgggcagaattttccctacaatggagctgcatcttataaccagaatttaagggcaaagcaactctgaccgtggacaagagcaccacaactgcctacatggagctgagctctctgcgcagcgaagactctgctgtctatttctgcgcaaggtggctgcgggtgtactttgattattggggtcagggcaccacactgacagtcagttcag	
rehuCAN46G19 优化的密码子	H, CDR1	人工序列	ggatacticcttcactgggtactat	604
rehuCAN46G19 优化的密码子	H, CDR2	人工序列	attttcccctacaatggagctgca	605
rehuCAN46G19 优化的密码子	H, CDR3	人工序列	gcaaggtggctgcgggtgtactttgatiat	606
rehuCAN46G19 优化的密码子	H, FR1	人工序列	gaagtccagctggtgcagtccggagcagaggtggtcaaacctggggaatctgtgaaaatcagttgtaaggcctca	607
rehuCAN46G19 优化的密码子	H, FR2	人工序列	atticactgggtcaagcagacccctggtcagagcctggagtgggtgggcaga	608
rehuCAN46G19 优化的密码子	H, FR3	人工序列	tcttataaccagaattttaagggcaaagcaactctgaccgtggacaagagcaccacaactgcctacatggagctgagctctctgcgcagcgaagactctgctgtctatttctgc	609
rehuCAN46G19 优化的密码子	H, FR4	人工序列	tggggtcagggcaccacactgacagtcagttcag	610
cdrCAN46G24 优化的密码子	K, 可变区	人工序列	gatattcagatgacccagtccccctcctccctgtcagcttccgtcggcgatagagtcaccattacctgttccgctagttcctccgtcacatacatgcactggtatcagcagaagccagggaaagcccccaagctgctgatctacgagactagtaaactggcttcaggagtgccaagcaggttctcaggcagcgggtccggaactgactatacctttacaatcagctccctgcagcctgaagatattgccacctactattgcttccagggcagcgggtacccattcacatttggacagggcactaaagtggagatcaagc	611
cdrCAN46G24 优化的密码子	K, CDR1	人工序列	tcctccgtcacatac	612
cdrCAN46G24 优化的密码子	K, CDR2	人工序列	gagactagt	613
cdrCAN46G24 优化的密码子	K, CDR3	人工序列	ttccagggcagcgggtacccatticaca	614
cdrCAN46G24 优化的密码子	K, FR1	人工序列	gatattcagatgacccagtccccctcctccctgtcagcttccgtcggcgatagagtcaccattacctgttccgctagt	615
cdrCAN46G24 优化的密码子	K, FR2	人工序列	atgcactggtatcagcagaagccagggaaagcccccaagctgctgatctac	616

[0135]

cdrCAN46G24 优化的密码子	K, FR3	人工序列	aaactggcttcaggagtgccaagcaggttctcaggcagcgg gtccggaactgactatacctttacaatcagctccctgcagcct gaagatattgccacctactattgc	617
cdrCAN46G24 优化的密码子	K, FR4	人工序列	tttggacagggcactaaagtggagatcaagc	618
cdrCAN46G24 优化的密码子	H, 可变区	人工序列	caggtgcagctggtccagtccggggccgaggtcaaaaagc ctggggagtccgtcaaagtgtcttgtaaagcatctgggtatac attttacccgggtactatatccactgggtgagacaggcacctgg acagggactggagtggatgggggaggattttcccatacaacg gagccgccagctataaccagaacttcaagggccgcgtgac aatcactgcagacaaaagtacctcaacagcctacatggagc tgagctccctgcgaagcgaagacacagccgtctactattgc gctcggtggctgagagtgtacttcgattattggggccagggg accacagtcaccgtgtctagtg	619
cdrCAN46G24 优化的密码子	H, CDR1	人工序列	gggtatacattttacccgggtactat	620
cdrCAN46G24 优化的密码子	H, CDR2	人工序列	attttcccatacaacggagccgcc	621
cdrCAN46G24 优化的密码子	H, CDR3	人工序列	gctcggtggctgagagtgtacttcgattat	622
cdrCAN46G24 优化的密码子	H, FR1	人工序列	caggtgcagctggtccagtccggggccgaggtcaaaaagc ctggggagtccgtcaaagtgtcttgtaaagcatct	623
cdrCAN46G24 优化的密码子	H, FR2	人工序列	atccactgggtgagacaggcacctggacagggactggagt ggatggggagg	624
cdrCAN46G24 优化的密码子	H, FR3	人工序列	agctataaccagaacttcaagggccgcgtgacaatcactgc agacaaaagtacctcaacagcctacatggagctgagctccc tgcgaagcgaagacacagccgtctactattgc	625
cdrCAN46G24 优化的密码子	H, FR4	人工序列	tggggccagggaccacagtcaccgtgtctagtg	626
huCAN46G24 优化的密码子	K, 可变区	人工序列	gagatcgtcctgactcagtccccttccagcctgtctaccagtg tcggtgacagagtgacaatcicatgctccgcttctagttcagt gacatacatgcactggtatcagcagaagccaggcaaagcc cccaagctgtggatctacgagacttccaagctggctagcggt gtgccaggacgcttcagcggatctggaagtgggaactcttat accttcaccatctccagcctgcagccagaagatattgctacct actattgcttccagggttccggctacccccttcaccttggaca ggggacaaaagtggagatcaaga	627
huCAN46G24 优化的密码子	K, CDR1	人工序列	agttcagtgacatac	628

[0136]

huCAN46G24 优化的密码子	K, CDR2	人工序列	gagacttcc	629
huCAN46G24 优化的密码子	K, CDR3	人工序列	ttccagggttccggctacccccttcacc	630
huCAN46G24 优化的密码子	K, FR1	人工序列	gagatcgtcctgacicagtcccctccagcctgtctaccagtg tcggtgacagagtgacaatctcatgctccgcttct	631
huCAN46G24 优化的密码子	K, FR2	人工序列	atgcactggtatcagcagaagccaggcaaagcccccaagc tgtggatctac	632
huCAN46G24 优化的密码子	K, FR3	人工序列	aagctggctagcggtgtgccaggacgcttcagcggatctgg aagtgggaactcttatccttcaccatctccagcctgcagcca gaagatattgctacctacttatgc	633
huCAN46G24 优化的密码子	K, FR4	人工序列	tttggacaggggacaaaagtggagatcaaga	634
huCAN46G24 优化的密码子	H, 可变区	人工序列	gaagtccagctggtgcagagcggagcagaggtgaagaaa cctggggaatcagtcaaagtgtcctgtaaggcatcaggatac tccttcaccgggtactatatccactgggtcaagcaggcacct ggtcagggactggagtgggtgggtagaattttcccctacaat ggcgctgcaagctataaccagaattttaagggcaaagcaac tctgaccgtggacaagagctctagtacagcctacatggagct gtcatccctgcgctctgaagacactgctgtctatttctgcgca aggtggctgcggggtgtactttgattattggggacaggggacc acagtcacagtgagctctg	635
huCAN46G24 优化的密码子	H, CDR1	人工序列	ggatacttccttcaccgggtactat	636
huCAN46G24 优化的密码子	H, CDR2	人工序列	attttccccctacaatggcgctgca	637
huCAN46G24 优化的密码子	H, CDR3	人工序列	gcaaggtggctgcgggtgtactttgattat	638
huCAN46G24 优化的密码子	H, FR1	人工序列	gaagtccagctggtgcagagcggagcagaggtgaagaaa cctggggaatcagtcaaagtgtcctgtaaggcatca	639
huCAN46G24 优化的密码子	H, FR2	人工序列	atccacgggtcaagcaggcacctggtcagggactggagt gggtgggtaga	640
huCAN46G24 优化的密码子	H, FR3	人工序列	agctataaccagaattttaagggcaaagcaactctgaccgtg gacaagagctctagtacagcctacatggagctgtcatccctg cgctctgaagacactgctgtctatttctgc	641
huCAN46G24 优化的密码子	H, FR4	人工序列	tggggacaggggaccacagtcacagtgagctctg	642
rehuCAN46G24 优化的密码子	K, 可变	人工序列	gagatcgtgctgacicagtcaccctccagcatgtcaacctcc gtcggagacagagtgacaatgagctgctctgcctctagttca	643

[0137]

	区		gtgacctacatgcacigggtatcagcagaagccagggaaaagccccaagctgtggatctacgagacaagcaagctggctctggtgtgcccagtcgcttcagtggctcaggatccgggaacgactatttccctgaccatttccagcatgcagccagaagatgtggcaacatactattgctttcagggtagcggctacccccttcaccttttggacaggggacaaaactggagatcaaga	
rehuCAN46G24优化的密码子	K, CDR1	人工序列	agttcagtgacctac	644
rehuCAN46G24优化的密码子	K, CDR2	人工序列	gagacaagc	645
rehuCAN46G24优化的密码子	K, CDR3	人工序列	tttcagggtagcggctacccccttcacc	646
rehuCAN46G24优化的密码子	K, FR1	人工序列	gagatcgtgctgactcagtcaccctccagcatgtcaacctccgtcggagacagagtgacaatgagctgctctgcctct	647
rehuCAN46G24优化的密码子	K, FR2	人工序列	atgcactgggtatcagcagaagccagggaaaagccccaagctgtggatctac	648
rehuCAN46G24优化的密码子	K, FR3	人工序列	aagctggcttctggtgtgcccagtcgcttcagtggctcaggatccgggaacgactatttccctgaccatttccagcatgcagccagaagatgtggcaacatactattgc	649
rehuCAN46G24优化的密码子	K, FR4	人工序列	tttggacaggggacaaaactggagatcaaga	650
rehuCAN46G24优化的密码子	H, 可变区	人工序列	gaagtccagctggtgcagtccggagcagaggtggtcaaacctggggaaagcgtgaaaatctcttgtaaggctagtggatactcattcacagggtactatattcactgggtcaagcagactccaggccagtctctggagtgggtgggcagaattttcccctacaatggagctgcatcctataaccagaattttaagggcaaagcaacccctgacagtggacaagagcacttctaccgcctacatggagctgagctctctgcgctccgaagacagcgctgtctatttctgcgcaaggtggctgcgggtgtactttgattattgggtcagggcaccacactgacagtcagttcag	651
rehuCAN46G24优化的密码子	H, CDR1	人工序列	ggatactcattcacagggtactat	652
rehuCAN46G24优化的密码子	H, CDR2	人工序列	attttcccctacaatggagctgca	653
rehuCAN46G24优化的密码子	H, CDR3	人工序列	gcaaggtggctgcgggtgtactttgattat	654
rehuCAN46G24优化的密码子	H, FR1	人工序列	gaagtccagctggtgcagtccggagcagaggtggtcaaacctggggaaagcgtgaaaatctcttgtaaggctagt	655
rehuCAN46G24优化的密码子	H, FR2	人工序列	attcactgggtcaagcagactccaggccagtctctggagtggtgggcaga	656

[0138]

rehuCAN46G24 优化的密码子	H, FR3	人工序列	tcctataaccagaattttaagggcaaagcaaccctgacagtg gacaagagcacttctaccgcctacatggagctgagctctctg cgctccgaagacagcgctgtctatttctgc	657
rehuCAN46G24 优化的密码子	H, FR4	人工序列	tggggtcagggcaccacactgacagtcagttcag	658
cdrCAN46G4 优化的密码子	K, 可变区	人工序列	gaaattgtcctgacccagtcccctgctaccctgtccctgtccc ccggagaaagagcaaccctgtcctgttcagcttcctcatctgt gtcttacatgcactggtatcagcagaagccagggcaggcac ccaggctgctgatctacgagactagtaaactggcattcggaa ttcccgcacgctttcaggcagcgggtcccggaaccgacttca ccctgacaatcagctccctggagcctgaagatttcgccgtgt actattgctttcagggcagcgggtatccattcacatttggaca gggcactcggctggagatcaaga	659
cdrCAN46G4 优化的密码子	K, CDR1	人工序列	tcatctgtgtcttac	660
cdrCAN46G4 优化的密码子	K, CDR2	人工序列	gagactagt	661
cdrCAN46G4 优化的密码子	K, CDR3	人工序列	tttcagggcagcgggtatccattcaca	662
cdrCAN46G4 优化的密码子	K, FR1	人工序列	gaaattgtcctgacccagtcccctgctaccctgtccctgtccc ccggagaaagagcaaccctgtcctgttcagcttcc	663
cdrCAN46G4 优化的密码子	K, FR2	人工序列	atgcactggtatcagcagaagccagggcaggcacccaggc tgctgatctac	664
cdrCAN46G4 优化的密码子	K, FR3	人工序列	aaactggcattcggaattcccgcacgctttcaggcagcgggt cccggaaccgacttcaccctgacaatcagctccctggagcct gaagatttcgccgtgtactattgc	665
cdrCAN46G4 优化的密码子	K, FR4	人工序列	tttggacagggcacctcggctggagatcaaga	666
cdrCAN46G4 优化的密码子	H, 可变区	人工序列	cagggtccagctggtccagtctggggctgaggtcaaaaaacc cggctcttccgtcaaagtctcctgcaaaagcatctggctatacat tttaccgggtactatatgcactgggtgagacaggcacctggg cagggactggagtggatcgggaggattttcccatacaacgg agccgccagctataaccagaacttcaaggacaaagccacta tcaccgctgatgaaagtacaaatactgcctacatggagctga gctccctgaggtctgaagacactgcagtctactattgcgccc ggtggctgagagtgtacttcgattattggggccaggggaca ctggtcaccgtgagcagtg	667
cdrCAN46G4 优化的密码子	H, CDR1	人工序列	ggctatacatttaccgggtactat	668

[0139]

cdrCAN46G4 优化的密码子	H, CDR2	人工序列	attttcccatacaacggagccgcc	669
cdrCAN46G4 优化的密码子	H, CDR3	人工序列	gcccggtggctgagagtgtacttcgattat	670
cdrCAN46G4 优化的密码子	H, FR1	人工序列	Caggtccagctggtccagtctggggctgaggtcaaaaaac ccggctcttccgtcaaagtctcctgcaaagcatct	671
cdrCAN46G4 优化的密码子	H, FR2	人工序列	atgcactgggtgagacaggcacctgggcagggactggagt ggatcgggagg	672
cdrCAN46G4 优化的密码子	H, FR3	人工序列	agctataaccagaacttcaaggacaaagccactatcaccgct gatgaaagtacaaatactgcctacatggagctgagctcccttg aggtctgaagacactgcagtctactattgc	673
cdrCAN46G4 优化的密码子	H, FR4	人工序列	tggggccaggggacactggtcaccgtgagcagtg	674
huCAN46G4 优化的密码子	K, 可变区	人工序列	gagaaggtcctgacacagtcacccgctaccctgtccctgag ccctggcgagagagccactatgacctgctcagcttccagct ctgtgtcctacatgcactggtatcagcagaagccaggaacct ctcccaaactgtggatctacgaaaccagtaagctggctttcg gggtgccagcacgcttttctggcagtggatcagggaactcct atagcctgaccattagttcactggaaccagaagactcgctgt gtactattgctttcagggtagcggctacccctttcacctttggac aggggacaagactggagatcaagc	675
huCAN46G4 优化的密码子	K, CDR1	人工序列	agctctgtgtcctac	676
huCAN46G4 优化的密码子	K, CDR2	人工序列	gaaaccagt	677
huCAN46G4 优化的密码子	K, CDR3	人工序列	tttcagggtagcggctacccctttcacc	678
huCAN46G4 优化的密码子	K, FR1	人工序列	gagaaggtcctgacacagtcacccgctaccctgtccctgag ccctggcgagagagccactatgacctgctcagcttcc	679
huCAN46G4 优化的密码子	K, FR2	人工序列	atgcactggtatcagcagaagccaggaacctctcccaaact gtggatctac	680
huCAN46G4 优化的密码子	K, FR3	人工序列	aagctggctttcggggtgccagcacgcttttctggcagtgga tcagggaactcctatagcctgaccattagttcactggaacca gaagacttcgctgtgtactattgc	681
huCAN46G4 优化的密码子	K, FR4	人工序列	tttggacaggggacaagactggagatcaagc	682
huCAN46G4 优化的密码子	H, 可变区	人工序列	gaagtgcagctgctgcagtccggagctgaggtcaagaaac cctgggtcatccgtgaagattagctgtaaagcatctgattaca gttttaccggctactatatgcactgggtgaagcaggcacctg	683

[0140]

			gtcagggactggagtggatcggtagaattttcccctacaatg gcgctgcatcctataaccagaattttaaggacaaagctaccct gacagtggataagagctctagtaccgcatatatggagctgca ttcactgcgctccgaagacacagccgtctactattgcactag gtggctgcgggtgtacttcgattattggggacaggggaccct ggtcacagtgtcatccg	
huCAN46G4 优化的密码子	H, CDR1	人工序列	gattacagttttaccggctactat	684
huCAN46G4 优化的密码子	H, CDR2	人工序列	attttcccctacaatggcgctgca	685
huCAN46G4 优化的密码子	H, CDR3	人工序列	actaggtggctgcgggtgtacttcgattat	686
huCAN46G4 优化的密码子	H, FR1	人工序列	gaagtgcagctgctgcagtccggagctgaggtcaagaaac cgggtcatccgtgaagattagctgtaaagcatct	687
huCAN46G4 优化的密码子	H, FR2	人工序列	atgcacttgggtgaagcaggcacctggtcagggactggagt ggatcggtaga	688
huCAN46G4 优化的密码子	H, FR3	人工序列	tcctataaccagaattttaaggacaaagctacccctgacagtg gataagagctctagtaccgcatatatggagctgcattcactgc gctccgaagacacagccgtctactattgc	689
huCAN46G4 优化的密码子	H, FR4	人工序列	tggggacaggggaccctggtcacagtgtcatccg	690
rehuCAN46G4 优化的密码子	K, 可变区	人工序列	gaaaaggtcctgactcagtccccccgctactctgtcagcatcc cctggcgagagagtcaccatgagctgctctgcctccagctct gtgtcttacatgcactggtatcagcagaagcctggtcagagt cccaaactgtggatctacgaaacttcaaagctggcattcggc gtgccagcccgcttiagtggctcaggatccgggaccgacta ttccctgacaattagttcaatggagccagaagatttcgctacat actattgctttcagggtagcggctacccccttcacttttggacag gggaccagactggagatcaagc	691
rehuCAN46G4 优化的密码子	K, CDR1	人工序列	agctctgtgtcttac	692
rehuCAN46G4 优化的密码子	K, CDR2	人工序列	gaaacttca	693
rehuCAN46G4 优化的密码子	K, CDR3	人工序列	tttcagggtagcggctacccccttcact	694
rehuCAN46G4 优化的密码子	K, FR1	人工序列	gaaaaggtcctgactcagtccccccgctactctgtcagcatcc cctggcgagagagtcaccatgagctgctctgcctcc	695
rehuCAN46G4 优化的密码子	K, FR2	人工序列	atgcactggtatcagcagaagcctggtcagagtcccaaact gtggatctac	696

[0141]

rehuCAN46G4 优化的密码子	K, FR3	人工序列	aagctggcattcggcgtgccagcccgctttagtggctcagg atccgggaccgactattcctgacaattagttcaatggagcc agaagatttcgctacatactattgc	697
rehuCAN46G4 优化的密码子	K, FR4	人工序列	tttggacaggggaccagactggagatcaagc	698
rehuCAN46G4 优化的密码子	H, 可变区	人工序列	gaagtgcagctgctgcagtccggtgcagaggtggtcaagc caggatcatccgtgaagattagctgtaaagctagcggttact cttttaccggctactatatgcactgggtgaagcaggcacctg gtcagggcctggagtggatcggaagaattttccccctacaac ggggctgcatcttataaccagaatttttaaggacaaagccaca ctgactgctgataagtccaccaatacagcatatatggagctg agctctctgcgcagtgaagactcagccgtctactattgcacc aggtggctgcggggtgtacttcgattattggggacaggggac cctggtcacagtgagttcag	699
rehuCAN46G4 优化的密码子	H, CDR1	人工序列	ggttactcttttaccggctactat	700
rehuCAN46G4 优化的密码子	H, CDR2	人工序列	attttccccctacaacgggggctgca	701
rehuCAN46G4 优化的密码子	H, CDR3	人工序列	accaggtggctgcgggtgtacttcgattat	702
rehuCAN46G4 优化的密码子	H, FR1	人工序列	Gaagtgcagctgctgcagtccggtgcagaggtggtcaagc caggatcatccgtgaagattagctgtaaagctagc	703
rehuCAN46G4 优化的密码子	H, FR2	人工序列	atgcactgggtgaagcaggcacctggtcagggcctggagt ggatcggaaga	704
rehuCAN46G4 优化的密码子	H, FR3	人工序列	tcttataaccagaattttaaggacaaagccacactgactgctg ataagtccaccaatacagcatatatggagctgagctctctgc gcagtgaagactcagccgtctactattgc	705
rehuCAN46G4 优化的密码子	H, FR4	人工序列	tggggacaggggaccctggtcacagtgagttcag	706
嵌合 CAN46G13a	K, 可变区	人工序列	gagaatgtcctgactcagtcccctgctattatggccgcttccc tggggcagaaagtgactatgacctgttccgcttcctcttccgt cagctcctcttacctgcactggtatcagcagaagtctggcgct agtccaaaacccctgatccatcgaaccagcacactggcttcc ggagtgccagcaagatttctctggcagtggggtcaggaacaa gctacticcctgactattagttcagtcgaggcagaagacgatg ccacctactattgccagcagtggtctgggtacccttatacctt ggcgggggaacaaagctggagatcaaa	707
	K, 可变区	人工序列	ENVLTQSPAIMAASLGQKVTMTCSASS SVSSSYLHWYQQKSGASPKPLIHRTST LASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAE DDATYYCQQWSGYPYTFGGGTKLEIK	708

[0142]

	H, 可变区	人工序列	gacgtgcagctgcaggaatctgggcctgggctggtgaaac ctagtcagtctctgtctctgacctgtaccgtgaccggatactc aatcacctccgatttctgcctggaactggatcaggcagttccct ggcaacaatctggagtggatgggatacattagttattcaggc agcacatcctacaatccatcccgaagtctaggatcagtatta cccgcgacacaagtaaaaaccagttctttctgcagctgaattc agtgaccacagaagataccgctacatactattgcgcacgga gatcacgggtgagcttctacttttgactattggggcagggaa ctaccctgactgtcagctcc	709
	H, 可变区	人工序列	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGY SITSDSAWNWIRQFPGNNLEWMGYISY SGSTSYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQL NSVTTEDTATYYCARRSRVSFYFDYW GQGTTLTVSS	710

[0143] 在表1中，对于氨基酸序列，CDR加以下划线，并且对于核苷酸序列，将CDR进行IMGT编号。H：重链；K：κ链。CDR区可使用Kabat、IMGT、Honnegger和Chothia来进行鉴定，并且可相应地变化。

[0144] 如本文中所用，“与.....同源”意指与确定的氨基酸或核苷酸序列具有“至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约99％、约70％至约100％、约80至约100％、约90％至100％、约95％至约100％、约70％、约75％、约80％、约81％、约82％、约83％、约84％、约85％、约86％、约87％、约88％、约89％、约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％或约100％的同源性”。如果范围被指定为例如约80％至约100％，则如本文中所用，术语同源的具体地指该范围。

[0145] 抗体或抗原结合部分可包含：(1)重链可变区，其包含与由克隆C AN33G1(SEQ ID NO.93)、CAN46G4(SEQ ID NO:11)、CAN46G13(SEQ ID NO:27)、CAN46G13a(SEQ ID NO:43)、CAN46G19(SE Q ID NO:59)或CAN46G24(SEQ ID NO:75)产生的抗体的重链可变区氨基酸序列同源的氨基酸序列；和/或，(2)轻链可变区，其包含与由克隆CAN33G1(SEQ ID NO.85)、CAN46G4(SEQ ID NO:3)、CAN46G13(SEQ ID NO:19)、CAN46G13a(SEQ ID NO:35)、CAN46G19(SEQ ID NO:51)或CAN46G24(SEQ ID NO:67)产生的抗体的轻链可变区氨基酸序列同源的氨基酸序列。所述抗体或抗原结合部分可包含针对前述段落中所列的重链可变区(1)和轻链可变区(2)所示的氨基酸序列的任意组合。

[0146] 抗体或抗原结合部分可特异性结合表位，所述表位与被由克隆CAN46G4、CAN46G13、CAN46G13a、CAN46G19、CAN46G24或CAN33G1产生的抗体(包括，但不限于源自这些克隆的人源化抗体)结合的表位重叠、在抗原性上与其相似，或在氨基酸或核苷酸序列水平上与其同源，并且可与由克隆CAN46G4、CAN46G13、CAN46G13a、CAN46G19、CAN46G24或CAN33G1产生的抗体竞争对毒素B的结合。

[0147] 在一个实施方案中，本发明的抗体或抗原结合部分包含：(1)重链可变区，其包含与由克隆CAN33G1(SEQ ID NO:94、95和/或96)、CAN46G4(SEQ ID NO:12、13和/或14)、CAN46G13(SEQ ID NO:28、29和/或30)、CAN46G13a(SEQ ID NO:44、45和/或46)、CAN46G19(SEQ ID NO:60、61和/或62)或CAN46G24(SEQ ID NO:76、77和/或78)产生的抗体的1、2、3或更多个CDR同源的1、2、3或更多个互补决定区(CDR)；或，(2)轻链可变区，其包含与由克隆CAN33G1(SEQ ID NO:86、87和/或88)、CAN46G4(SEQ ID NO:4、5和/或6)、CAN46G13(SEQ ID NO:20、21和/或22)、CAN46G13a(SEQ ID NO:36、37和/或38)、CAN46G19(SEQ ID NO:52、53和/或54)或CAN46G24(SEQ ID NO:68、69和/或70)产生的抗体的1、2、3或更多个CDR同源的1、2、3或更多个CDR。所述抗体或抗原结合部分可包含针对前述段落中所列的重链可变区(1)和轻链可变区(2)所示的氨基酸序列的任意组合。

[0148] 在另一个实施方案中，抗体或抗原结合部分可包含：(i)抗体或抗原结合部分的重链可变区，其包含与由克隆cdrCAN46G13a(SEQ ID NO:110、111和/或112)、huCAN46G13a(SEQ ID NO:126、127和/或128)、rehuCAN46G13a(SEQ ID NO:142、143和/或144)、cdrCAN46G19(SEQ ID NO:158、159和/或160)、huCAN46G19(SEQ ID NO:174、175和/或176)、rehuCAN46G19(SEQ ID NO:190、191和/或192)、cdrCAN46G24(SEQ ID NO:206、207和/或208)、huCAN46G24(SEQ ID NO:222、223和/或224)或rehuCAN46G24(SEQ ID NO:238、239和/或240)产生的抗体的1、2、3或更多个CDR同源的1、2、3或更多个互补决定区(CDR)；或(ii)抗

体或抗原结合部分的轻链可变区，其包含与由克隆cdrCAN46G13a(SEQ ID NO:102、103和/或104)、huCAN46G13a(SEQ ID NO:118、119和/或120)、rehuCAN46G13a(SEQ ID NO:134、135和/或136)、cdrCAN46G19(SEQ ID NO:150、151和/或152)、huCAN46G19(SEQ ID NO:166、167和/或168)、rehuCAN46G19(SEQ ID NO:182、183和/或184)、cdrCAN46G24(SEQ ID NO:198、199和/或200)、huCAN46G24(SEQ ID NO:214、215和/或216)或rehuCAN46G24(SEQ ID NO:230、231和/或232)产生的抗体的轻链可变区的1、2、3或更多个CDR同源的1、2、3或更多个CDR。所述抗体或抗原结合部分可包含针对前述段落中所列的重链可变区和轻链可变区的CDR所示的氨基酸序列的任意组合。

[0149] 在第三实施方案中，抗体或抗原结合部分包含：(i)抗体或抗原结合部分的重链可变区，其包含与由克隆cdrCAN46G13a(SEQ ID NO:110、111和/或112)、huCAN46G13a(SEQ ID NO:126、127和/或128)、rehuCAN46G13a(SEQ ID NO:142、143和/或144)、cdrCAN46G19(SEQ ID NO:158、159和/或160)、huCAN46G19(SEQ ID NO:174、175和/或176)、rehuCAN46G19(SEQ ID NO:190、191和/或192)、cdrCAN46G24(SEQ ID NO:206、207和/或208)、huCAN46G24(SEQ ID NO:222、223和/或224)或rehuCAN46G24(SEQ ID NO:238、239和/或240)产生的抗体的1、2、3或更多个CDR同源的1、2、3或更多个互补决定区(CDR)；或(ii)抗体或抗原结合部分的轻链可变区，其包含与由克隆cdrCAN46G13a(SEQ ID NO:102、103和/或104)、huCAN46G13a(SEQ ID NO:118、119和/或120)、rehuCAN46G13a(SEQ ID NO:134、135和/或136)、cdrCAN46G19(SEQ ID NO:150、151和/或152)、huCAN46G19(SEQ ID NO:166、167和/或168)、rehuCAN46G19(SEQ ID NO:182、183和/或184)、cdrCAN46G24(SEQ ID NO:198、199和/或200)、huCAN46G24(SEQ ID NO:214、215和/或216)或rehuCAN46G24(SEQ ID NO:230、231和/或232)产生的抗体的轻链可变区的1、2、3或更多个CDR同源的1、2、3或更多个CDR。

[0150] 在某些实施方案中，抗体或抗原结合部分包含与由克隆cdrCAN46G13a(分别与SEQ ID NO:101和109，轻链可变区-重链可变区)、huCAN46G13a(分别与SEQ ID NO:117和125，轻链可变区-重链可变区)、rehuCAN46G13a(分别与SEQ ID NO:133和141，轻链可变区-重链可变区)、嵌合CAN46G13a(分别与SEQ ID NO:708和710，轻链可变区-重链可变区)、cdrCAN46G19(分别与SEQ ID NO:149和157，轻链可变区-重链可变区)、huCAN46G19(分别与SEQ ID NO:165和173，轻链可变区-重链可变区、轻链可变区-重链可变区)、rehuCAN46G19(分别与SEQ ID NO:181和189)、cdrCAN46G24(分别与SEQ ID NO:197和205)、huCAN46G24(分别与SEQ ID NO:213和221，轻链可变区-重链可变区)或rehuCAN46G24(分别与SEQ ID NO:229和237，轻链可变区-重链可变区)产生的抗体的轻链可变区和重链可变区同源的轻链可变区和重链可变区。

[0151] 抗体或抗原结合部分可包含：(i)与如SEQ ID NO:101、117、133、708、149、165或181、197、213或229中所示的轻链可变区同源的轻链可变区；或(ii)与如SEQ ID NO:109、125、141、710、157、173、189、205、221或237中所示的重链可变区同源的重链可变区。在某些实施方案中，抗体或抗原结合部分包含重链可变区(i)和轻链可变区(ii)。

[0152] 抗体或抗原结合部分可包含：(i)由与如SEQ ID NO:667、683、699、389、405、421、533、549、565、709、437、453、469、571、587、603、485、501、517、619、635或651中所示的核酸序列同源的核酸序列编码的重链可变区；(ii)由与如SEQ ID NO:659、675、691、381、397、413、525、541、557、707、429、445、461、557、579、595、477、493、509、611、627或643中所示的

核酸序列同源的核酸序列编码的轻链可变区；和/或，(iii)由与如SEQ ID NO:667、683、699、389、405、421、533、549、565、709、437、453、469、571、587、603、485、501、517、619、635或651中所示的核酸序列同源的核酸序列编码的重链可变区，和由与如SEQ ID NO:659、675、691、381、397、413、525、541、557、707、429、445、461、557、579、595、477、493、509、611、627或643中所示的核酸序列同源的核酸序列编码的轻链可变区。

[0153] 抗体或抗原结合部分可包含由与由如下核酸序列编码的1、2、3或更多个CDR同源的核酸序列编码的1、2、3或更多个互补决定区(CDR)：(i)如cdrCAN46G4(SEQ ID NO:668、669和/或670)、huCAN46G4(SEQ ID NO:684、685和/或686)、rehuCAN46G4(SEQ ID NO:700、701和/或702)、cdrCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)390、391和/或392，或(b)534、535和/或536)、huCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)406、407和/或408，或(b)550、551和/或552)、rehuCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)422、423和/或424，或(b)566、567和/或568)、cdrCAN46G19(SEQ ID NO:(a)438、439和440，或(b)572、573和/或574)、huCAN46G19(SEQ ID NO:(a)454、455和/或456，或(b)588、589和/或590)、rehuCAN46G19(SEQ ID NO:(a)470、471和/或472，或(b)604、605和/或606)、cdrCAN46G24(SEQ ID NO:(a)486、487和/或488，或(b)620、621和/或622)、huCAN46G24(SEQ ID NO:(a)502、503和/或504，或(b)636、637和/或638)或rehuCAN46G24(SEQ ID NO:(a)518、519和/或520，或(b)652、653和/或654)中所示的重链可变区的cdr；或(ii)如cdrCAN46G4(SEQ ID NO:660、661和/或662)、huCAN46G4(SEQ ID NO:676、677和/或678)、rehuCAN46G4(SEQ ID NO:692、693和/或694)、cdrCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)382383和/或384，或(b)526、527和/或528)、huCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)398、399和/或400，或(b)542、543和/或544)、rehuCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)414、415和/或416，或(b)558、559和/或560)、cdrCAN46G19(SEQ ID NO:(a)430、431和/或432，或(b)715、716和/或717)、huCAN46G19(SEQ ID NO:(a)446、447和/或448，或(b)580、581和582)、rehuCAN46G19(SEQ ID NO:(a)462、463和/或464，或(b)596、597和/或598)、cdrCAN46G24(SEQ ID NO:(a)478、479和/或480，或(b)612、613和/或614)、huCAN46G24(SEQ ID NO:(a)494、495和/或496或(b)628、629和/或630)或rehuCAN46G24(SEQ ID NO:(a)510、511和512，或(b)644、645和/或646)中所示的轻链可变区的cdr。

[0154] 在某些实施方案中，抗体或抗原结合部分包含重链可变区(i)和轻链可变区(ii)。具体地，抗体或抗原结合部分可包含由与由如下核酸序列编码的1、2、3或更多个CDR同源的核酸序列编码的1、2、3或更多个互补决定区(CDR)：(i)如cdrCAN46G4(SEQ ID NO:668、669和/或670)、huCAN46G4(SEQ ID NO:684、685和/或686)、rehuCAN46G4(SEQ ID NO:700、701和/或702)、cdrCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)390、391和/或392，或(b)534、535和/或536)、huCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)406、407和/或408，或(b)550、551和/或552)、rehuCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)422、423和/或424，或(b)566、567和/或568)、cdrCAN46G19(SEQ ID NO:(a)438、439和440，或(b)572、573和/或574)、huCAN46G19(SEQ ID NO:(a)454、455和/或456，或(b)588、589和/或590)、rehuCAN46G19(SEQ ID NO:(a)470、471和/或472，或(b)604、605和/或606)、cdrCAN46G24(SEQ ID NO:(a)486、487和/或488，或(b)620、621和/或622)、huCAN46G24(SEQ ID NO:(a)502、503和/或504，或(b)636、637和/或638)或rehuCAN46G24(SEQ ID NO:(a)518、519和/或520，或(b)652、653和/或654)中所示的重链可变区的cdr；和(ii)如cdrCAN46G4(SEQ ID NO:660、661和/或662)、huCAN46G4(SEQ ID NO:676、677和/或

678)、rehuCAN46G4(SEQ ID NO:692、693和/或694)、cdrCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)382383和/或384,或(b)526、527和/或528)、huCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)398、399和/或400,或(b)542、543和/或544)、rehuCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)414、415和/或416,或(b)558、559和/或560)、cdrCAN46G19(SEQ ID NO:(a)430、431和/或432,或(b)715、716和/或717)、huCAN46G19(SEQ ID NO:(a)446、447和/或448或(b)580、581和582)、rehuCAN46G19(SEQ ID NO:(a)462、463和/或464,或(b)596、597和/或598)、cdrCAN46G24(SEQ ID NO:(a)478、479和/或480,或(b)612、613和/或614)、huCAN46G24(SEQ ID NO:(a)494、495和/或496或(b)628、629和/或630)或rehuCAN46G24(SEQ ID NO:(a)510、511和512,或(b)644、645和/或646)中所示的轻链可变区的cdr。抗体或抗原结合部分可包含由前述段落中所示的重链可变区和轻链可变区的核酸序列编码的CDR的1、2、3或更多个的任意组合。

[0155] 抗体或抗原结合部分可包含:(i)重链可变区,其包含由与如cdrCAN46G4(SEQ ID NO:668、669和670)、huCAN46G4(SEQ ID NO:684、685和686)、rehuCAN46G4(SEQ ID NO:700、701和702)、cdrCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)390、391和392;或(b)534、535和536)、huCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)406、407和408,或(b)550、551和552)、rehuCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)422、423和424,或(b)566、567和568)、cdrCAN46G19(SEQ ID NO:(a)438、439和440,或(b)572、573和574)、huCAN46G19(SEQ ID NO:(a)454、455和456,或(b)588、589和590)、rehuCAN46G19(SEQ ID NO:(a)470、471和472,或(b)604、605和606)、cdrCAN46G24(SEQ ID NO:(a)486、487和488,或(b)620、621和622)、huCAN46G24(SEQ ID NO:(a)502、503和504,或(b)636、637和638)或rehuCAN46G24(SEQ ID NO:(a)518、519和520,或(b)652、653和654)中所示的核酸序列同源的核酸序列编码的3个CDR;或,(ii)轻链可变区,其包含由与如cdrCAN46G4(SEQ ID NO:660、661和662)、huCAN46G4(SEQ ID NO:676、677和678)、rehuCAN46G4(SEQ ID NO:692、693和694)、cdrCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)382383和384,或(b)526、527和528)、huCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)398、399和400,或(b)542、543和544)、rehuCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)414、415和416,或(b)558、559和560)、cdrCAN46G19(SEQ ID NO:(a)430、431和432,或(b)715、716和717)、huCAN46G19(SEQ ID NO:(a)446、447和448,或(b)580、581和582)、rehuCAN46G19(SEQ ID NO:(a)462、463和464,或(b)596、597和598)、cdrCAN46G24(SEQ ID NO:(a)478、479和480,或(b)612、613和614)、huCAN46G24(SEQ ID NO:(a)494、495和496,或(b)628、629和630)或rehuCAN46G24(SEQ ID NO:(a)510、511和512,或(b)644、645和646)中所示的核酸序列同源的核酸序列编码的3个CDR。

[0156] 在某些实施方案中,抗体或抗原结合部分包含重链可变区(i)和轻链可变区(ii)。具体地,重链和轻链可变区包含由与如下所示的核酸序列同源的核酸序列编码的3个CDR:(i)重链可变区,其包含由与cdrCAN46G4(SEQ ID NO:668、669和670)、huCAN46G4(SEQ ID NO:684、685和686)、rehuCAN46G4(SEQ ID NO:700、701和702)、cdrCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)390、391和392;或(b)534、535和536)、huCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)406、407和408,或(b)550、551和552)、rehuCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)422、423和424,或(b)566、567和568)、cdrCAN46G19(SEQ ID NO:(a)438、439和440,或(b)572、573和574)、huCAN46G19(SEQ ID NO:(a)454、455和456,或(b)588、589和590)、rehuCAN46G19(SEQ ID NO:(a)470、471和472,或(b)604、605和606)、cdrCAN46G24(SEQ ID NO:(a)486、487和488,或(b)620、621和622)、huCAN46G24(SEQ ID NO:(a)502、503和504,或(b)636、637和638)或rehuCAN46G24(SEQ ID

NO:(a)518、519和520,或(b)652、653和654)中所示的核酸序列同源的核酸序列编码的3个CDR;或(ii)轻链可变区,其包含由与cdrCAN46G4(SEQ ID NO:660、661和662)、huCAN46G4(SEQ ID NO:676、677和678)、rehuCAN46G4(SEQ ID NO:692、693和694)、cdrCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)382383和384,或(b)526、527和528)、huCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)398、399和400,或(b)542、543和544)、rehuCAN46G13a(SEQ ID NO:(a)414、415和416,或(b)558、559和560)、cdrCAN46G19(SEQ ID NO:(a)430、431和432,或(b)715、716和717)、huCAN46G19(SEQ ID NO:(a)446、447和448,或(b)580、581和582)、rehuCAN46G19(SEQ ID NO:(a)462、463和464,或(b)596、597和598)、cdrCAN46G24(SEQ ID NO:(a)478、479和480,或(b)612、613和614)、huCAN46G24(SEQ ID NO:(a)494、495和496,或(b)628、629和630)或rehuCAN46G24(SEQ ID NO:(a)510、511和512,或(b)644、645和646)中所示的核酸序列同源的核酸序列编码的3个CDR。抗体或抗原结合部分可包含由针对上述段落中所列的重链可变区和轻链可变区所示的核酸序列编码的CDR的任意组合。

[0157] 在一个实施方案中,抗体或抗原结合部分含有由核酸序列编码的轻链可变区和重链可变区,所述核酸序列与cdrCAN46G4(分别与SEQ ID NO:659和667,轻链可变区和重链可变区)、huCAN46G4(分别与SEQ ID NO:675和683,轻链可变区和重链可变区)、rehuCAN46G4(分别与691和699,轻链可变区和重链可变区)、cdrCAN46G13a(分别与SEQ ID NO:(a)381和389,或(b)525和533)、huCAN46G13a(分别与SEQ ID NO:(a)397和405,或(b)541和549,轻链可变区和重链可变区)、rehuCAN46G13a(分别与SEQ ID NO:(a)413和421,或(b)557和565,轻链可变区和重链可变区)、cdrCAN46G19(分别与SEQ ID NO:(a)429和437,或(b)714和571,轻链可变区和重链可变区)、huCAN46G19(分别与SEQ ID NO:(a)445和453,或(b)579和587,轻链可变区和重链可变区)、rehuCAN46G19(分别与SEQ ID NO:(a)461和469,或(b)595和603,轻链可变区和重链可变区)、cdrCAN46G24(分别与SEQ ID NO:(a)477和485,或(b)611和619,轻链可变区和重链可变区)、huCAN46G24(分别与SEQ ID NO:(a)493和501,或(b)627和635,轻链可变区和重链可变区)或rehuCAN46G24(分别与SEQ ID NO:(a)509和517,或(b)643和651,轻链可变区和重链可变区)中所示的核酸序列同源。抗体或抗原结合部分可包含针对前述段落中所列的重链可变区(1)和轻链可变区(2)所示的核酸序列的任意组合。

[0158] 在另一个实施方案中,抗体或抗原结合部分含有由与CAN46G4(SEQ ID NO:659、675或691)、CAN46G13a(SEQ ID NO:381、397、413、525、541、557或707)、CAN46G19(SEQ ID NO:429、445、461、714、579或595)或CAN46G24(SEQ ID NO:477、493、509、611、627或643)中所示的核酸序列同源的核酸序列编码的轻链可变区。

[0159] 抗体或抗原结合部分包含由与CAN46G4(SEQ ID NO:667、683或699)、CAN46G13a(SEQ ID NO:389、405、421、533、549、565或709)、CAN46G19(SEQ ID NO:437、453、469、571、587或603)或CAN46G24(SEQ ID NO:485、501、517、619、635或651)中所示的核酸序列同源的核酸序列编码的重链可变区。

[0160] 人源化抗体

[0161] 本发明的人源化抗体是来自非人物种的抗体,其中非抗原结合区(和/或抗原结合区)中的氨基酸序列已被改变,以使所述抗体与人抗体更密切相似,并且仍然保留相当的特异性和亲和力。

[0162] 人源化抗体可通过用来自人可变区的等同序列替换未直接参与抗原结合的可变

区的序列来产生。那些方法包括分离、操纵和表达编码来自重链或轻链的至少一者的可变区的全部或部分的核酸序列。此类核酸的来源对于本领域普通技术人员来说是公知的并且，例如，可从产生针对毒素B的抗体的杂交瘤获得。随后可将编码人源化抗体或片段的重组DNA克隆进适当的表达载体中。

[0163] 抗体轻链或重链可变区由被称为互补决定区(CDR)的3个高变区间断的框架区组成。在一个实施方案中，人源化抗体是来自非人物种的具有来自非人物种的1个、2个或全部CDR和来自人免疫球蛋白分子的框架区的抗体分子。

[0164] 本发明的人源化抗体可由本领域中已知的方法产生。例如，一旦获得非人(例如，鼠)抗体，就可对可变区进行测序，并确定CDR和框架残基的位置。Kabat,E.A.,等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，U.S.Department of Health and Human Services,NIH公开号91-3242。Chothia,C.等人(1987)J.Mol.Biol.,196:901-917。轻链和重链可变区可任选地被连接于对应的恒定区。CDR移植抗体分子可通过CDR移植或CDR取代来产生。可替换免疫球蛋白链的1个、2个或全部CDR。例如，特定抗体的全部CDR可来自非人动物(例如，小鼠，诸如表1中显示的CDR)的至少一部分或只有一些CDR可被替换。只需保留抗体对预定抗原(例如，艰难梭菌的毒素B)的结合所需的CDR。Morrison,S.L.,1985,Science,229:1202-1207。Oi等人，1986,BioTechniques,4:214。美国专利No.5,585,089;5,225,539;5,693,761和5,693,762.EP 519596。Jones等人，1986,Nature,321:552-525。Verhoeyan等人，1988,Science,239:1534。Beidler等人，1988,J.Immunol.,141:4053-4060.

[0165] 本发明还包括的是含有本文中公开的1个、2个或全部CDR，且其它区域被来自至少一个不同物种(包括，但不限于人、兔、羊、狗、猫、牛、马、羊、猪、猴子、猿、大猩猩、黑猩猩、鸭、鹅、鸡、两栖动物、爬行动物和其他动物)的序列替换的抗体或抗原结合部分。

[0166] 嵌合抗体

[0167] 嵌合抗体是其中不同部分来源于不同动物物种的分子。例如，抗体可含有来源于鼠mAb的可变区和人免疫球蛋白恒定区。嵌合抗体可通过重组DNA技术产生。Morrison等人，Proc Natl Acad Sci,81:6851-6855(1984)。例如，利用限制性内切酶消化编码鼠(或其它物种)单克隆抗体分子的基因，以除去编码鼠Fc的区域，并且取代编码人Fc恒定区的基因的等同部分。嵌合抗体还可通过其中可将编码鼠V区的DNA连接于编码人恒定区的DNA的重组DNA技术来产生。Better等人，Science,1988,240:1041-1043。Liu等人PNAS,198784:3439-3443。Liu等人，J.Immunol.,1987,139:3521-3526。Sun等人PNAS,1987,84:214-218。Nishimura等人，Cane.Res.,1987,47:999-1005。Wood等人Nature,1985,314:446-449。Shaw等人，J.Natl.Cancer Inst.,1988,80:1553-1559。国际专利公开No.WO 1987002671和WO 86/01533。欧洲专利申请No.184,187;171,496;125,023和173,494。美国专利No.4,816,567。

[0168] 抗体的类型

[0169] 抗体可以是全长的或可包括具有抗原结合部分的抗体的片段(或多个片段)，包括，但不限于Fab、F(ab')2、Fab'、F(ab)'、Fv、单链Fv(scFv)、双价scFv(双-scFv)、三价scFv(三-scFv)、Fd、dAb片段(例如，Ward等人，Nature,341:544-546(1989))、分离的CDR、双链抗体、三链抗体、四链抗体、线性抗体、单链抗体分子以及从抗体片段形成的多特异性抗体。通

过使用重组方法或合成接头连接抗体片段产生的单链抗体也包括在本发明中。Bird等人，Science,1988,242:423-426。Huston等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,1988,85:5879-5883。

[0170] 本发明的抗体或抗原结合部分可以是单特异性、双特异性或多特异性的。多特异性或双特异性抗体或其片段对于一个靶多肽(例如,毒素B)的不同表位可以是特异性的,或可含有对于超过一个靶多肽是特异性的抗原结合结构域(例如,对于毒素A和毒素B是特异性的抗原结合结构域;对于毒素B和艰难梭菌的其它抗原是特异性的抗原结合结构域;或对于毒素B和其它类型的细菌或病毒是特异性的抗原结合结构域)。在一个实施方案中,多特异性抗体或其抗原结合部分包含至少2个不同的可变结构域,其中每一个可变结构域能够特异性结合单独的抗原或相同抗原上的不同表位。Tutt等人,1991,J.Immunol.147:60-69。Kufer等人,2004,Trends Biotechnol.22:238-244。可将本发明的抗体连接于另一种功能性分子(例如另一种肽或蛋白质)或与其共表达。例如,抗体或其片段可被功能性连接(例如,通过化学偶联、基因融合、非共价缔合或另外的方式)于一种或多种其它分子实体,诸如另一种抗体或抗体片段,以产生具有第二结合特异性的双特异性或多特异性抗体。例如,本发明包括双特异性抗体,其中免疫球蛋白的一个臂对于毒素B是特异性的,并且免疫球蛋白的另一个臂对于第二治疗性靶是特异性的或缀合于治疗性部分诸如胰蛋白酶抑制剂。

[0171] 所有抗体同种型都由本发明包括,包括IgG(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgM、IgA(IgA1、IgA2)、IgD或IgE。抗体或抗原结合部分可以是哺乳动物(例如,小鼠、人)抗体或抗原结合部分。抗体的轻链可以是κ或λ类型。抗体或抗原结合部分还可基于缺乏轻链的骆驼科动物(双峰骆驼、单峰驼和羊驼)抗体(也称为Nanobody®)。

[0172] 抗体的变异

[0173] 抗体或抗原结合部分是肽。肽还可包括展现生物活性(例如抗原的结合)的肽的变体、类似物、直系同源物、同源物和衍生物。肽可含有一个或多个氨基酸的类似物(包括例如非天然存在的氨基酸、仅天然存在于不相关的生物系统中的氨基酸、来自哺乳动物系统的经修饰的氨基酸等)、具有取代的键联的肽,以及本领域中已知的其它修饰。

[0174] 还在本发明范围内的是其中特定氨基酸已被取代、缺失或添加的抗体或抗原结合部分。这些改变对肽的生物学性质(诸如结合活性)没有重大影响。例如,抗体可在框架区中具有氨基酸取代,以便增强对抗原的结合、改变溶解度和/或影响药代动力学/药效学。在另一个实例中,选择的少数受体框架残基可被对应的供体氨基酸替换。供体框架可以是成熟或种系人抗体框架序列或共有序列。在Bowie等人,Science,247:1306-1310(1990)中提供了关于如何产生表型沉默的氨基酸取代的指导。Cunningham等人,Science,244:1081-1085(1989)。Ausubel(编辑),Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley and Sons,Inc.(1994)。T.Maniatis,E.F.Fritsch和J.Sambrook,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor laboratory,Cold Spring Harbor,N.Y.(1989)。Pearson,Methods Mol.Biol.243:307-31(1994)。Gonnet等人,Science 256:1443-45(1992)。

[0175] 抗体或抗原结合部分可被衍生成另一种功能性分子或连接于另一种功能性分子。例如,抗体被功能性连接(通过化学偶联、基因融合、非共价相互作用等)于一种或多种其它分子实体,诸如另一种抗体、可检测试剂、细胞毒性剂、药物试剂、可介导与另一种分子缔合的蛋白质或肽(诸如链霉抗生物素蛋白核心区或多组氨酸标记)、氨基酸接头、信号序列、免

疫原性载体或用于蛋白质纯化的配体诸如谷胱甘肽-S-转移酶、组氨酸标记和葡萄球菌蛋白A。一种类型的衍生蛋白质通过交联两个或更多个蛋白质(相同类型的或不同类型的)来产生。合适的交联剂包括具有被适当的间隔子(例如,间-马来酰亚胺苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯)分隔的两个不同的反应性基团的异双功能性的或同双功能性的(例如,辛二酸双琥珀酰亚胺酯)的那些交联剂。此类交联剂可获自Pierce Chemical Company,Rockford,III。可用来衍生(或标记)蛋白质的有用的可检测试剂包括荧光化合物、各种酶、辅基、荧光材料、生物发光材料和放射性材料。非限制性的示例性荧光可检测试剂包括荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明和藻红蛋白。蛋白质或抗体还可用可检测的酶,诸如碱性磷酸酶、辣根过氧化物酶、β-半乳糖苷酶、乙酰胆碱酯酶、葡萄糖氧化酶等来进行衍生。蛋白质还可用辅基(例如,链霉抗生物素蛋白/生物素和抗生物素蛋白/生物素)来进行衍生。

[0176] 本发明的肽可以是本文中公开的抗原结合部分的抗体的功能活性变体,其例如具有少于约30%、约25%、约20%、约15%、约10%、约5%或约1%的取代的或缺失的氨基酸残基,但基本上保留相同的免疫性质,包括但不限于对毒素B的结合。

[0177] 可对抗体或其抗原结合部分进行密码子优化。例如,通过体外诱变来将通常不被宿主细胞翻译系统使用的克隆的基因内的密码子改变成所述宿主细胞系统偏爱的密码子,而不改变合成抗体的氨基酸序列。

[0178] 编码抗体可变区的核酸

[0179] 本发明还包括编码特异性结合艰难梭菌的毒素B的本发明的抗体或其抗原结合部分的核酸。可在细胞中表达所述核酸以产生本发明的抗体或其抗原结合部分。本发明的分离的核酸包含编码与SEQ ID NO:3、11、19、27、35、43、51、59、67、75、85或93同源的肽的序列。

[0180] 本发明还包括表达载体,所述载体包括:(i)编码与氨基酸序列SEQ ID NO:3、11、19、27、35、43、51、59、67、75、85或93同源的肽的核酸;(ii)编码与氨基酸SEQ ID NO:101、109、117、125、133、141、149、157、165、173、181、189、197、205、213、221、229、237、708和710同源的肽的核酸;或(iii)编码与核酸序列SEQ ID NO:381、389、397、405、413、421、429、437、445、453、461、469、477、485、493、501、509、517、525、533、541、549、565、557、714、571、579、587、595、603、611、619、627、635、643和651同源的肽的核酸。可在细胞中表达所述核酸以产生本发明的抗体或其抗原结合部分。

[0181] 编码本发明的抗体或其抗原结合部分的功能活性变体的核酸分子也由本发明包括。这些核酸分子可在中等严格、高严格或极高严格条件下与编码任何本发明的抗体或其抗原结合部分的核酸杂交。用于进行杂交反应的指导可见于Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,N.Y.6.3.1-6.3.6,1989(其通过引用并入本文)中。本文中提及的具体杂交条件如下:1)中等严格杂交条件:6XSSC,于约45℃下,随后在0.2XSSC、0.1%SDS中于60℃下进行1次或多次洗涤;2)高严格杂交条件:6XSSC,于约45℃下,随后在0.2XSSC、0.1%SDS中于65℃下进行1次或多次洗涤;和3)极高严格杂交条件:0.5M磷酸钠、7%SDS,于65℃下,随后在0.2XSSC、1%SDS中于65℃下进行1次或多次洗涤。

[0182] 可将编码本发明的抗体或抗原结合部分的核酸引入可在适当的表达系统中表达的表达载体,随后分离或纯化表达的抗体或其抗原结合部分。任选地,可在无细胞翻译系统中翻译编码本发明的抗体或其抗原结合部分的核酸。美国专利No.4,816,567。Queen等人,

Proc Natl Acad Sci USA,86:10029-10033(1989)。

[0183] 抗-毒素抗体或部分可由用编码所需抗体的轻链和重链(或其部分)的DNA转化的宿主细胞产生。可使用标准技术从这些培养物上清液和/或细胞中分离和纯化抗体。例如,可用编码抗体的轻链、重链或两者的DNA转化宿主细胞。重组DNA技术还可用于除去一些或全部编码对于结合不是必需的轻链和重链中的一者和两者(例如恒定区)的DNA。

[0184] 可在各种适当的细胞(包括原核和真核细胞,例如细菌细胞(例如,大肠杆菌(E.coli))、酵母细胞、植物细胞、昆虫细胞和哺乳动物细胞)中表达本发明的核酸。许多哺乳动物细胞系在本领域中是已知的并且包括可从美国典型培养物保藏中心(ATCC)获得的永生化细胞系。细胞的非限制性实例包括哺乳动物来源或哺乳动物样特征的所有细胞系,包括但不限于猴肾细胞(COS,例如,COS-1、COS-7)、HEK293细胞、幼仓鼠肾细胞(BHK,例如,BHK21)、中国仓鼠卵巢细胞(CHO,例如CHOSKV1)、NS0细胞、PerC6细胞、BSC-1细胞、人肝细胞癌细胞(例如,Hep G2)、SP2/0细胞、HeLa细胞、马丁-达比(Madin-Darby)牛肾细胞(MDBK)、骨髓瘤细胞和淋巴瘤细胞的亲代细胞、衍生物和/或工程化变体。所述工程化变体包括例如聚糖分布改变和/或位点特异性整合位点的衍生物。

[0185] 本发明还提供包含本文中描述的核酸的细胞。所述细胞可以是杂交瘤或转染子。所述细胞的类型已在上文中进行了论述。

[0186] 可在各种细胞中表达本发明的抗体或抗原结合部分。所述细胞的类型已在上文中进行了论述。

[0187] 可在无细胞翻译系统、病毒感染构建体或转基因动物中表达本发明的抗体或其抗原结合部分。

[0188] 或者,本发明的抗体或抗原结合部分可通过本领域中公知的固相方法来合成。Solid Phase Peptide Synthesis:A Practical Approach by E.Atherton and R.C.Sheppard,由IRL at Oxford University Press(1989)出版的。Methods in Molecular Biology,第35卷:Peptide Synthesis Protocols(M.W.Pennington和B.M.Dunn编辑),第7章。Solid Phase Peptide Synthesis,第2版,Pierce Chemical Co.,Rockford,IL(1984)。G.Barany和R.B.Merrifield,The Peptides:Analysis,Synthesis,Biology,编辑E.Gross和J.Meienhofer,第1卷和第2卷,Academic Press,New York,(1980),第3-254页。M.Bodansky,Principles of Peptide Synthesis,Springer-Verlag,Berlin(1984)。

[0189] 艰难梭菌毒素

[0190] 本发明提供用于制备特异性结合艰难梭菌的毒素B的抗体或其抗原结合部分的方法。例如,利用包含灭活的毒素B、类毒素B、毒素B的片段、毒素B的经修饰的片段(合成变体)的组合物免疫非人动物,随后从所述动物分离特异性抗体。所述方法还包括评价抗体对毒素B的结合。

[0191] 多种艰难梭菌毒素蛋白中的任何毒素蛋白,尤其是毒素B可用于本发明的实践。在一个实施方案中,从菌株VPI10463分离毒素B。艰难梭菌的毒素A和毒素B是高分子量蛋白(280至310kDa),其具有多个功能结构域(也称为片段或结构域)。两种毒素的N末端结构域含有修饰Rho样GTP酶的葡萄糖基转移酶活性。该修饰在毒化细胞中导致细胞骨架失调和结肠上皮紧密连接的破坏。鉴于疏水区和小窝蛋白结合位点的存在,中央结构域经预测参与膜转运。毒素的C末端三分之一含有据信与在靶细胞表面上表达的糖类受体相互作用的重

复亚单位。毒素A与糖类的相互作用还诱导兔红细胞的血凝集和提供用于研究毒素A受体结合的模型。两种毒素都具有细胞毒性，当在体外细胞毒性测定中测试时，毒素B的效力为毒素A的1000倍，当被静脉内或腹膜内(i.p.)注射入小鼠时，两种毒素都是致命的。毒素A也是强效肠毒素，如通过小鼠结扎肠环腹泻模型中的积液的诱导证明的。参见，例如，Babcock，G.J.等人，Infection and Immunity，74:6339-6347(2006)和本文中包含的关于背景的参考资料。

[0192] 表2提供艰难梭菌毒素B的氨基酸序列。下文中提供的序列的变体和片段还可用作产生抗体的抗原。

[0193]

表2		
SEQ ID NO	登录号和蛋白质名称	氨基酸序列
83	NC_009089，毒素B (tcdB)	MSLVNRKQLEKMANVRFRTQEDEYVAILDALEEYHNMSEN TVVEKYLKLKDINSLTDIYIDTYKKSGRNKALKKFKEYLVTE VLELKNNNLTPVEKNLHFVWIGGQINDTAINYINQWKDVNS DYNVNVFYDSNAFLINTLKKTVVESAINDTLESFRENLNDPR FDYNKFFRKRMEIIYDKQKNFINYYKAQREENPELIIDDIVKT YLSNEYSKEIDELNTYIEESLNKITQNSGNDVRNFEEFKNGES FNLYEQELVERWNLAAASDILRISALKEIGGMYLDVDMLPGI QPDLFESIEKPSSVTVDFWEMTKLEAIMKYKEYIPEYTSEHFD MLDEEVQSSFESVLASKSDKSEIFSSLGDMEASPLEVKIAFNS KGIINQGLISVKDSYCSNLIVKQIENRYKILNNSLNPAISEDND FNTTTNTFIDSIMAEANADNGRFMMELGKYLRVGFFPDVKT TINLSGPEAYAAAYQDLLMFKEGSMNIHLIEADLRNFEISKTN ISQSTEQEMASLWSFDDARAKAQFEEYKRNYFEGSLGEDDN LDFSQNIVVDKEYLLEKISSLARSSERGYIHYIVQLQGDKISYE AACNLFAKTPYDSVLFQKNIEDSEIAYYYNPGDGEIQEIDKY KIPSIISDRPKIKLTFIGHGKDEFNTDIFAGFDVDSLSTEIEAAID LAKEDISPKSIEINLLGCNMFSYSINVEETYPGKLLLKVKDKIS ELMPSISQDSIIVSANQYEVRINSEGRRELLDHSGEWINKEESII KDISSKEYISFNPKENKITVKSKNLPELSTLLQEIRNNSNSSDIE LEEKVMLTECEINVISNIDTQIVEERIEEAKNLTSDSINYIKDEF KLIESISDALCDLKQQNELEDSHFISFEDISETDEGFSIRFINKE TGESIFVETEKTIFSEYANHITEEISKIKGTIFDTVNGKLVKKV NLDTTHEVNTLNAAFFIQSLIEYNSSKESLSNLSVAMKVQVY AQLFSTGLNTITTDAAKVVELVSTALDETIDLLPTLSEGLPIIATI IDGVSLGAAIKELSETSDPLLRQEIEAKIGIMAVNLTTATTAIIT SSLGIASGFSILLVPLAGISAGIPSLVNNELVLRDKATKVVDYF KHVSLVETEGVFTLLDDKIMMPQDDLVISEIDFNNNSIVLGK CEIWRMEGGSGHTVTDDIDHFFSAPSITYREPHLSIYDVLEVQ

[0194]

表2

SEQ ID NO	登录号和蛋白质名称	氨基酸序列
		KEELDLSKDLMVLPNAPNRVFAWETGWTPGLRSLENDGTKL LDRIRDNYEGEFYWRYFAFIADALITTLKPRYEDTNIRINLDS NTRSFIVPIITTEYIREKLSYSFYGSGGTYALSLSQYNMGINIEL SESDVWIIDVDNVVRDVTIESDKIKKGDLIEGILSTLSIEENKII LNSHEINFSGEVNGSNGFVSLTFSILEGINAIIEVDLLSKSYKLL ISGELKILMLNSNHIQQKIDYIGFNSELQKNIPYSFVDSEGKEN GFINGSTKEGLFVSELPDVVLISKVYMDDSKPSFGYYSNNLK DVKVITKDNVNILTGYYLKDDIKISLSLTLQDEKTIKLNSVHL DESGVAEILKFMNREGNTNTSDSLMSFLESMNIKSIFVNFLQS NIKFILDANFIISGTTSIGQFEFICDENDNIQPYFIKFNTLETNYT LYVGNRQNMIVEPNYDLDDSGDISSTVINFSQKYLYGIDSCV NKVVISPNIYTDEINITPVYETNNTYPEVIVLDANYINEKINVN INDLSIRYVWSNDGNDFILMSTSEENKVSQVKIRFVNVFKDK TLANKLSFNFSDKQDVPVSEIILSFTPSYYEDGLIGYDLGLVSL YNEKFYINNFGMMVSGLIYINDSLYYFKPPVNNLITGFVTVG DDKYYFNPINGGAASIGETIIDDKNYYFNQSGVLQTGVFSTE DGFKYFAPANTLDENLEGEAIDFTGKLIIDENIYYFDDNYRG AVEWKELDGEMHYFSPETGKAFKGLNQIGDYKYYFNSDGV MQKGFVSINDNKHYFDDSGVMKVGYTEIDGKHFYFAENGE MQIGVFNTEDGFKYFAHHNEDLGNEEGEEISYSGILNFNNKI YYFDDSFTAVVGWKDLEDGSKYYFDEDTAEAYIGLSLINDG QYYFNDDGIMQVGFVTINDKVFYFSDSGIIESGVQNIDDNYF YIDDNGIVQIGVFDTSDGYKYFAPANTVNDNIYGQAVEYSGL VRVGEDVYYFGETYTIETGWIYDMENESDKYYFNPETKKAC KGINLIDDIKYYFDEKGIMRTGLISFENNNYYFNENGEMQFG YINIEDKMFYFGEDGVMQIGVFNTPDGFKYFAHQNTLDENFE GESINYTGWLDLDEKRYYFTDEYIAATGSVIIDGEEYYFDPD TAQLVISE

[0195] 表3提供编码表2的蛋白质的核酸序列。

[0196] 表3

[0197]

SEQ ID NO	登录号和基因名称	核苷酸序列
84	NC_009089, 毒素B tcdB	atgagtttagttaatagaaaacagttagaaaaaatggcaaatgtaagatttcgtactcaagaagatg aatatgttgcaatattggatgctttagaagaatatcataatatgtcagagaatactgtagtcgaaaaat atttaaaattaaaagatataaatagtttaacagatattatatagatacatataaaaaatctggtagaaat aaagccttaaaaaaatttaaggaatatctagttacagaagtattagagctaaagaataataatttaact ccagttgagaaaaatttacattttgtttggattggaggtcaaataaatgacactgctattaattatataa atcaatggaaagatgtaaatagtgattataatgttaatgtttttatgatagtaatgcattttgataaaca cattgaaaaaaactgtagtagaatcagcaataaatgatacacttgaatcatttagagaaaacttaaat gaccctagatttgactataataaattcttcagaaaacgtatggaataatttatgataaacagaaaaat ttcataaactactataaagctcaaagagaagaaaatccctgaacttataattgatgatattgtaaagac atatctttcaaatgagtattcaaggagatagatgaacttaatacctatattgaagaatccttaaataaa attacacagaatagtggaaatgatgttagaaacttttgaagaattttaaaaatggagagtcatttcaactt atatgaacaagagttggtagaaaggtggaatttagctgctgcttctgacatattaagaatatctgcatt aaaagaaattggtggtatgtatttagatgttgatatgttaccaggaatacaaccagacttattttgagtct atagagaaacctagttcagtaacagtggattttttgggaaatgacaaagttagaagctataatgaaat ucaaagaatatataccagaatatacctcagaacattttgacatgttagacgaagaagttcaaagtag ttttgaatctgttctagcttctaagtcagataaatcagaaatattctcatcacttggtgatatggaggcat caccactagaagttaaaattgcatttaatagtaagggtattataaatcaagggctaatttctgtgaaag actcatattgtagcaatttaatagtaaaacaaatcgagaatagatataaaatattgaataatagtttaaa tccagctattagcgaggataatgattttaatactacaacgaatacctttattgatagtataatggctgaa gctaatgcagataatggtagatttatgatggaactaggaaagtatttaagagttggtttcttcccagat gttaaaactactattaacttaagtggccctgaagcatatgcggcagcttatcaagatttattaatgttta aagaaggcagtatgaatatccattttgatagaagctgatttaagaaacttttgaaatctctaaaactaa tatttctcaatcaactgaacaagaaatggctagcttatggtcattttgacgatgcaagagctaaagctc aattgaagaatataaaaggaattattttgaaggttctcttggtgaagatgataatcttgattttctcaa aatatagtagttgacaaggagtatcttttagaaaaaatatcttcattagcaagaagttcagagagagg atatatacactatattgttcagttacaaggagataaaattagttatgaagcagcatgtaacttattttgca aagactccttatgatagtgtactgtttcagaaaaatatagaagattcagaaattgcatattattataatc ctggagatggtgaaatacaagaaatagacaagtataaaatttcaagtataatttctgatagacctaa gattaaattaacatttattggtcatggtaaagatgaatttaatactgatatattttgcaggttttgatgtaga ttcattatccacagaaatagaagcagcaatagatttagctaaagaggatatttctcctaagtcaatag aaataaatttattaggatgtaatatgtttagctactctatcaacgtagaggagacttatcctggaaaatt attacttaaagttaaagataaaatatcagaattaatgccatctataagtcaagactctattatagtaagt gcaaatcaatatgaagttagaataaatagtgaaggaagaagagaattattggatcattctggtgaat ggataaataaagaagaaagtattataaaggatatttcatcaaaagaatatatatcattttaatcctaaag aaaataaaattacagtaaaatctaaaaatttacctgagctatctacattattacaagaaattagaaata attctaattcaagtgatattgaactagaagaaaagtaatgttaacagaatgtgagataaatgttattc aaatatagatacgcaaattgttgaggaaaggattgaagaagctaagaatttaacttctgactctatta

表3

SEQ ID NO	登录号和基因名称	核苷酸序列
[0198]		attatataaagatgaatttaaactaatagaatctatttctgatgcactatgtgacttaaaacaacagaa tgaattagaagatcicatttataicttttgaggacatatcagagactgatgagggatttagtataaga tttattaataaagaaactggagaatctatattttgtagaaactgaaaaaacaatattctctgaatatgcta atcatatuactgaagagatttctaagataaaaggtactatatttgatactgtaaatggtaagttagtaaa aaaagtaaatttagatactacacacgaagtaaatactttaaatgctgcatttttttatacaatcattaatag aatataatagttctaaagaatctcttagtaattttaagtgtagcaatgaaagtccaagtttacgctcaatt atttagtactggtttaaatactattacagatgcagccaaagttgttgaattagtatcaactgcattagat gaaactatagacttacttcctacattatctgaaggattacctataattgcaactattatagatggtgtaa gtttaggtgcagcaatcaaagagctaagtgaaacgagtgacccattattaagacaagaaatagaa gctaagataggtataatggcagtaaattaacaacagctacaactgcaatcattacttcatctttggg gatagctagtggatttagtatacttttagttccttagcaggaatttcagcaggtataccaagcttagta aacaatgaacttgtacttcgagataaggcaacaaaggttgtagattattttaaacatgtttcattagttg aaactgaaggagtatttactttattagatgataaaataatgatgccacaagatgatttagtgatatcag aaatagattttaataataattcaatagttttaggtaaatgtgaaatctggagaatggaaggtggttcag gtcatactgtaactgatgatatagatcacttctttcagcaccatcaatuacatatagagagccacact tatctatatatgacgtattggaagtacaaaagaagaacttgatttgtcaaaagatttaatggtattacc taatgctccaaatagagtatttgcttgggaaacaggatggacaccaggtttaagaagcttagaaaat gatggcacaaaactgttagaccgtataagagataactatgaaggtgagttttattggagatattttgct tttatagctgatgctttaataacaacattaaaaccaagatatgaagatactaatataagaataaatttag atagtaatactagaagttttatagttccaataataactacagaatatataagagaaaaattatcatattct ttctatggttcaggaggaacttatgcattgtctctttctcaatataatatgggtataaatatagaattaag tgaaagtgatgtttggattatagatgttgataatgttgtgagagatgtaactatagaatctgataaaatt aaaaaaggtgatttaatagaaggtattttatctacactaagtattgaagagaatuaaattatcttaaata gccatgagattaatttttctggtgaggtaaatggaagtaatggattttgtttcittaacattttcaattttag aaggaataaatgcaattatagaagttgatttattatctaaatcatatuaatttacttatttctggcgaatta aaaatattgatgttaaattcaaatcatattcaacagaaaatagattatataggattcaatagcgaattac agaaaaatataccatatagcttigtagatagtgaaggaaaagagaatggtttattaatggttcaaca aaagaaggtttatttgtatctgaattacctgatgtagttcttatsagtaaggtttatatggatgatagtaa gccttcatttggatattaiagtaataatttgaaagatgtcaaagttataactaaagataatgttaatatatt aacaggttattatcttaaggatgatatsaaaatctctctttctttgactctacaagatgaaaaaactata aagttaaatagtgtgcatttagatgaaagtggagtagctgagattttgaagttcatgaatagaaaagg taatacaaatacttcagattcttaatgagctttttagaaagtatgaatataaaaagtattttcgttaatttc ttacaatctaatattaagtttatattagatgctaattttataataagtggtactacttctattggccaatttg agtttattttgtgatgaaaatgataatatacaaccatattttcattaagtttaatacactagaaactaattata ctttatatgtaggaaatagacaaaatatgatagtggaaccaaattatgatttagatgattctggagata tatcttcaactgttatcaatttctctcaaaagtatcttatggaatagacagttgtgttaataaagttgtaa

[0199]

表3

SEQ ID NO	登录号和基因名称	核苷酸序列
		tttcaccaaatatttatacagatgaaataaatataacgcctgtatatgaaacaaataatacttatccaga agttattgtattagatgcaaattatataaatgaaaaaataaatgttaatatcaatgatctatctatacgat atgtatggagtaatgatggtaatgattttattcttatgtcaactagtgaagaaaataaggtgtcacaag ttaaaataagattcgttaatgttttaaagataagacttttggcaaataagctatctttttaactttagtgata aacaagatgtacctgtaagtgaaataatcttatcatttacaccttcatattatgaggatggattgattgg ctatgatttgggtctagtttcttttataataatgagaaattttatattaataaacttttggaatgatggtatctgga ttaatatatattaatgatttcattatattattttaaaccaccagtaaataatttgataactggattttgtgactg taggcgatgataaatactactttaatccaattaatggtggagctgcttcaattggagagacaataatt gatgacaaaaattattatttcaaccaaagtggagtgttacaaacaggtgtattagtacagaagatgg atttaaatattttgccccagctaatacacttgatgaaaacctagaaggagaagcaattgattttactgg aaaattaattattgacgaaaatattttattattttgatgataattatagaggagctgtagaatggaaagaa ttagatggtgaaatgcactattttagcccagaaacaggtaaagcttttaaaggtctaaatcaaatagg tgattataaatactatttcaattctgatggagttatgcaaaaaggatttgttagtataaatgataataaac actattttgatgattctggtgttatgaaagtaggttacactgaaatagatggcaagcatttctactttgct gaaaacggagaaatgcaaataggagtattttaatacagaagatggatttaaatattttgctcatcataa tgaagatttaggaaatgaagaaggtgaagaaatctcatattctggtatattaaattttcaataataaaatt tactattttgatgattcatttacagctgtagttggatggaaagatttagaggatggttcaaagtattattt gatgaagatacagcagaagcatatataggtttgtcattaataaatgatggtcaatattattttaatgatg atggaattatgcaagttggatttgtcactataaatgataaagtcttctactttctgactctggaattata gaatctggagtacaaaacatagatgacaattatttctatatagatgataatggtatagttcaaattggt gtatttgatacttcagatggatataaatattttgcacctgctaatactgtaaatgataatattttacggaca agcagttgaatatagtggtttagttagagttggtgaagatgtatattattttggagaaacatatacaatt gagactggatggatatatgatatggaaatgaaagtgataaatattattttcaatccagaaactaaaaa agcatgcaaaggtattaattttaattgatgatataaaatattattttgatgagaagggcataatgagaac gggtcttatatcattttgaaaataataattattactttaatgagaatggtgaaatgcaatttggttatataa atatagaagataagatgttctattttggtgaagatggtgtcatgcagattggagtatttaatacaccag atggatttaaatactttgcacatcaaaatactttggatgagaattttgagggagaatcaataaactata ctggttggttagatttagatgaaaagagatattattttacagatgaatatattgcagcaactggttcagt tattattgatggtgaggagtattattttgatcctgatacagctcaattagtgattagtgaatag

[0200] 抗体制备

[0201] 在一个实施方案中，本发明提供用于制备表达特异性结合艰难梭菌的毒素B的抗体的杂交瘤的方法。所述方法含有下列步骤：用包含灭活的毒素B(例如，类毒素B)的组合物免疫动物；从所述动物分离脾细胞；从所述脾细胞产生杂交瘤；和选择产生特异性结合毒素B的抗体的杂交瘤。Kohler和Milstein，Nature，256:495，1975。Harlow，E.和Lane，D.Antibodies:A Laboratory Manual，Cold Spring Harbor Laboratory Press，Cold Spring Harbor，N.Y.，1988。

[0202] 毒素可以例如通过利用甲醛、戊二醛、UDP-二醛、过氧化物、氧气处理，或通过突变(例如，使用重组方法)来灭活。Relyveld等人，Methods in Enzymology，93:24，1983。Woodrow和Levine，编辑，New Generation Vaccines，Marcel Dekker，Inc.，New York，1990。Genth等人，Inf.and Immun.，68(3):1094-1101，2000。减毒的突变的艰难梭菌毒素可使用重组方法来产生。美国专利No.5，085，862；5，221，618；5，244，657；5，332，583；5，358，

868和5,433,945。全长的毒素或类毒素或其片段可用作免疫原。

[0203] 在一个实施方案中,灭活的毒素B用于腹膜内或静脉内免疫小鼠。可以给予或可以不给予一次或多次加强免疫。血浆中的抗体的滴度可通过例如ELISA(酶联免疫吸附测定)或流式细胞术来监控。具有充足的抗-毒素B抗体的滴度的小鼠用于融合。在处死和取出脾脏前3天,可以用或可以不用抗原加强免疫小鼠。分离小鼠脾细胞,并利用PEG将其融合于小鼠骨髓瘤细胞系。随后筛选所得的杂交瘤的抗原特异性抗体的产生。将细胞涂板,随后在选择培养基中进行孵育。随后通过ELISA筛选来自单个孔的上清液的人抗-毒素单克隆抗体。将分泌抗体的杂交瘤再涂板,再次筛选,并且如果对于抗-毒素单克隆抗体仍然是阳性的,则可通过有限稀释对其进行亚克隆。例如,本发明的杂交瘤克隆CAN46G4、CAN46G13、CAN46G13a和CAN46G19已被亚克隆。亚克隆包括,例如,CAN46G4-1-2、CAN46G13-1-5、CAN46G13-1-8和CAN46G19-3-2。杂交瘤CAN46G13-1-8、CAN46G4-1-2、CAN46G13-1-5和CAN46G19-3-2已保藏在美国典型培养物保藏中心,Manassas,VA(于2012年8月23日保藏的)。每一个杂交瘤的ATCC专利保藏名称如下:PTA-13257(CAN46G13-1-8)、PTA-13258(CAN46G4-1-2)、PTA-13259(CAN46G19-3-2)和PTA-13260(CAN46G13-1-5)。

[0204] 可用于增强艰难梭菌毒素抗原的一种或多种(尤其是毒素B)的免疫原性的佐剂包括用于增强对肽或肽的组合的免疫应答的任何一种或多种化合物。佐剂的非限制性实例包括明矾、磷酸铝、氢氧化铝、MF59(4.3%w/v的角鲨烯、0.5%w/v的聚山梨酯80(吐温80)、0.5%w/v的脱水山梨醇三油酸酯(Span 85))、含CpG的核酸、QS21(皂苷佐剂)、MPL(单磷酰脂质A)、3DMPL(3-O-脱酰基MPL)、来自Aquilla的提取物、ISCOMS(参见,例如,Sjolander等人(1998)J.Leukocyte Biol.64:713;WO90/03184;WO96/11711;WO 00/48630;WO98/36772;WO00/41720;WO06/134423和WO07/026190)、LT/CT突变体、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLG)微粒、Quil A、白细胞介素、弗氏佐剂、N-乙酰-胞壁酰-L-苏氨酰-D-异谷酰胺(thr-MDP)、N-乙酰-正-胞壁酰-L-丙氨酰-D-异谷氨酰胺(CGP 11637,被称为正-MDP)、N-乙酰胞壁酰-L-丙氨酰-D-异谷氨酰-L-丙氨酸-2-(1'-2'-二棕榈酰基-sn-甘油-3-羟基磷酰氧基)-乙胺(CGP 19835A,被称为MTP-PE)和RIBI,所述RIBI在2%角鲨烯/Tween 80乳液中含有从细菌提取的3种组分单磷酸脂质A、海藻糖二霉菌酸酯和细胞壁骨架(MPL+TDM+CWS)。

[0205] 经免疫的动物可以是当施用免疫原时能够产生可回收的抗体的任何动物,诸如,但不限于小鼠、兔、大鼠、仓鼠、山羊、马、猴、狒狒和人。宿主可以是转基因的,但产生人抗体/美国专利No.8,236,311;7,625,559和5,770,429,所述专利的每一个的公开内容通过引用以其整体并入本文。Lonberg等人,Nature 368(6474):856-859,1994。Lonberg,N.,Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101,1994。Lonberg,N.和Huszar,D.,Intern.Rev.Immunol.,13:65-93,1995。Harding,F.和Lonberg,N.,Ann.N.Y.Acad.Sci.,764:536-546,1995。

[0206] 抗体测定

[0207] 在宿主被免疫并且抗体产生后,测定所述抗体以确认它们对于目标抗原是特异性的以及确定它们是否展示与其它抗原的任何交叉反应性。进行此类测定的一个方法是美国专利公开No.2004/0126829中描述的血清筛选测定。可通过多种已知的技术表征抗-毒素抗体对毒素的结合。例如,在ELISA中,用PBS中的毒素或类毒素抗原涂覆微量滴定板,随后用不相关的蛋白质诸如稀释于PBS中的牛血清白蛋白(BSA)进行封闭。将来自毒素免疫的小鼠

的血浆稀释物添加至每一个孔中并且进行孵育。将板洗涤，随后用缀合于酶(例如，碱性磷酸酶)的第二抗体进行孵育。洗涤后，用酶的底物(例如，ABTS)将板显色，并在特定OD下进行分析。在其它实施方案中，为了确定所选择的单克隆抗体是否结合独特表位，可将抗体生物素化，随后可用链霉抗生物素蛋白标记的探针来检测所述抗体。可通过蛋白质印迹来测试抗-毒素抗体与毒素的反应性。

[0208] 中和测定还可用于测量抗-毒素抗体的活性。例如，体外中和测定可用于测量抗体抑制对培养物中的细胞的致细胞病变效应的能力(参见下文中的实施例7)。在一个实施方案中，在体外中和测定中，浓度在约0.01μM至约50μM、约0.2μM至约40μM、约0.6μM至约30μM、约2μM至约20μM、约4μM至约10μM、约0.2μM至约7μM、约0.2μM至约10μM、约4μM至约7μM、约5μM至约15μM、约10μM、约0.01μg/ml至约200μg/ml、约0.01μg/ml至约150μg/ml、约0.01μg/ml至约100μg/ml、约0.01μg/ml至约50μg/ml、约0.01μg/ml至约25μg/ml、约0.01μg/ml至约10μg/ml、约0.01μg/ml至约5μg/ml、约0.1μg/ml至约2μg/ml、约1μg/ml至约2μg/ml、约0.5μg/ml至约2μg/ml、约0.25μg/ml至约2μg/ml、约0.1pg/ml至约2μg/ml、约0.06μg/ml至约2μg/ml或约0.03μg/ml至约2μg/ml范围的本发明的抗体或其抗原结合部分中和一定百分比的约5ng/ml、约200pg/ml、约250pg/ml或约200-250pg/ml的艰难梭菌毒素B。被本发明的抗体或其抗原结合部分中和的毒素B的百分比可大于约20％、大于约30％、大于约40％、大于约50％、大于约60％、大于约70％、大于约80％、大于约90％、大于约95％或大于约99％。

[0209] 体内测定也可用于测量毒素的中和。在另一个实施方案中，在体内毒素B攻击实验(例如，如实施例8以及Babcock等人，Human Monoclonal Antibodies Directed against Toxins A and B prevent Clostridium difficile-Induced Mortality in Hamsters.Infection and Immunity(2006)74(11):6339中描述的方法)中，当在将哺乳动物暴露于大于约75ng或约75ng的艰难梭菌毒素B之前约24小时以在约1mg/kg体重至约50mg/kg体重、约2mg/kg体重至约40mg/kg体重、约3mg/kg体重至约30mg/kg体重、约5mg/kg体重至约20mg/kg体重、约8mg/kg体重至约13mg/kg体重的范围或为约10mg/kg体重的剂量向哺乳动物施用所述抗体或其抗原结合部分时，所述哺乳动物具有存活的概率。哺乳动物的存活概率在约7天内或约4天内可大于约40％、大于约50％、大于约60％、大于约70％、大于约80％、大于约90％、大于约95％或大于约99％。

[0210] 随后可亚克隆产生优选地以高亲和力结合毒素的抗体的杂交瘤，并进一步表征所述杂交瘤。随后可从每一种杂交瘤选择一个保留亲代细胞的反应性(通过ELISA)的克隆来用于制备细胞库和用于抗体纯化。

[0211] 为了纯化抗-毒素抗体，可在利用蛋白A-琼脂糖(Pharmacia,Piscataway,N.J.)亲和层析之前过滤并浓缩来自培养的杂交瘤的上清液。

[0212] 本公开的抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物还可根据它们对抗原的结合亲和力来进行描述或说明。抗体对抗原的亲和力可使用任何合适的方法(参见，例如，Berzofsky等人，“Antibody-Antigen Interactions,”In Fundamental Immunology,Paul,W.E.,编辑,Raven Press:New York,N.Y.(1984);Kuby,Janis Immunology,W.H.Freeman and Company:New York,N.Y.(1992);以及本文中描述的方法)来以实验测定。如果在不同的条件(例如，盐浓度、pH)下测量，则特定抗体-抗原相互作用的测量的亲和力可变化。因此，亲和力和其它抗原结合参数(例如，K_D、K_a、K_d)的测量优选地利用抗体和抗原的标准化溶液和

标准化缓冲液来进行。

[0213] 药物组合物

[0214] 本发明还提供了含有本文中描述的抗体或其抗原结合部分和药学上可接受的载体的组合物。所述组合物可含有编码本发明的抗体或其抗原结合部分的分离的核酸和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体包括生理上相容的任何和所有溶剂、分散介质、等渗剂和吸收延迟剂等。在一个实施方案中，所述组合物对于减轻、消除或预防受试者的艰难梭菌细菌感染是有效的。

[0215] 本发明还表征通过以有效地抑制艰难梭菌疾病的量向受试者施用本发明的抗体或其抗原结合部分来治疗受试者的艰难梭菌疾病的方法。本组合物的施用途径包括，但不限于静脉内、肌内、皮下、口服、局部、皮下、皮内、经皮、真皮下、肠胃外、直肠、脊柱或表皮施用。

[0216] 本发明的组合物可被制备成注射剂，作为液体溶液或悬浮剂，或制备成适合在注射前用于在液体媒介物中配制成溶液或悬浮剂的固体形式。所述组合物还可以以固体形式制备，被乳化或活性成分被封装在用于持续递送的脂质体媒介物或其它颗粒载体中。例如，所述组合物可以以油乳剂、油包水乳剂、水包油包水乳剂、位点特异性乳剂、长停留乳剂、粘稠乳剂、微乳剂、纳米乳剂、脂质体、微粒、微球、纳米球、纳米颗粒和各种天然或合成的聚合物(诸如不可吸收不可渗透的聚合物，如乙烯乙酸乙烯酯共聚物和Hytrel®共聚物、可溶胀的聚合物诸如水凝胶，或可再吸收的聚合物诸如胶原蛋白和某些多元酸或聚酯(诸如用于制造可再吸收缝合线的那些多元酸或聚酯))的形式存在，所述形式允许疫苗的持续释放。

[0217] 本发明抗体或抗原结合部分被配制成用于递送至哺乳动物受试者的组合物。将所述组合物单独施用，和/或与药学上可接受的媒个物或赋形剂混合。合适的媒介物是例如水、盐水、葡萄糖、甘油、乙醇等及其组合。此外，所述媒介物可包含少量的辅助物质诸如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂或佐剂。本发明的组合物还可包括辅助物质，诸如药物试剂、细胞因子或其它生物反应调节剂。制备制剂的方法对于本领域普通技术人员来说是已知的，或将是显而易见的。参见，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania，第21版。

[0218] 可按照时间安排和在适合于受试者的年龄、体重和状况、所使用的具体组合物以及施用途径的一段时期内以单剂量治疗或多剂量治疗施用组合物。

[0219] 在一个实施方案中，施用单个剂量的根据本发明的组合物。在其他实施方案中，施用多个剂量。施用频率可取决多种因素的任何因素而变化，例如症状的严重程度、所需免疫保护的程度、所述组合物是用于预防目的还是治疗目的等。例如，在一个实施方案中，每月一次、每月二次、每月三次、每隔一周一次(qow)、每周一次(qw)、每周两次(biw)、每周三次(tiw)、每周四次、每周五次、每周六次、每隔一日一次(qod)、每天一次(qd)、每日两次(qid)或每日三次(tid)施用根据本发明的组合物。

[0220] 根据本发明的多肽的施用持续时间，例如，施用所述组合物所持续的时期可取决于多种因素的任何因素而变化，例如，受试者的反应等。例如，可在约10分钟至约1天、约30分钟至约20小时、约1小时至约15小时、约2小时至约10小时、约3小时至约8小时、约4小时至约6小时、约1天到约1周、约2周至约4周、约1个月至约2个月、约2个月至约4个月、约4个月至约6个月、约6个月至约8个月、约8个月至约1年、约1年至约2年、或约2年至约4年或更长时间

范围的一段时间内施用所述组合物。

[0221] 可将本发明的抗体或其抗原结合部分与药学上可接受的载体组合。药学上可接受的载体可含有生理上可接受的化合物，所述化合物用于例如稳定，或增加或减小本发明的抗体或其抗原结合部分的吸收或清除速率。生理上可接受的化合物可包括例如糖类(诸如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖)、抗氧化剂(诸如抗坏血酸或谷胱甘肽)、螯合剂、低分子量蛋白质、去垢剂、脂质体载体或赋形剂或其它稳定剂和/或缓冲剂。其它生理上可接受化合物包括润湿剂、乳化剂、分散剂或防腐剂。参见，例如，Remington's Pharmaceutical Science第21版，Mack Publishing Company，Easton，Pa.(“Remington's”)。

[0222] 在一个方面，将本发明的抗体或其抗原结合部分溶解在药学可接受的载体，例如，含水载体中。水溶液的实例包括，例如，水、盐水、磷酸盐缓冲盐水、汉克斯(Hank's)溶液、林格氏(Ringer's)溶液、葡萄糖/盐水，葡萄糖溶液等。所述制剂可含有如接近生理条件所需的药学上可接受的辅助物质，诸如缓冲剂、张力调节剂、润湿剂、去垢剂等。添加剂还可以包括额外的活性成分，诸如杀细菌剂或稳定剂。例如，所述溶液可含有乙酸钠、乳酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、脱水山梨醇单月桂酸酯或油酸三乙醇胺。

[0223] 固体制剂可用于本发明中。它们可被配制成例如丸剂、片剂、粉剂或胶囊剂。对于固体组合物，可使用常规固体载体，其包括例如甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。合适的药物赋形剂包括例如淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇。

[0224] 对于经粘膜或经皮施用，可在制剂中使用适于待渗透的屏障的渗透剂。此类渗透剂在本领域中通常是已知的，并且包括，例如，对于经粘膜施用，胆汁盐和夫西地酸衍生物。此外，去垢剂可用于促进渗透。经粘膜施用可通过鼻喷雾或使用栓剂。Sayani，Crit.Rev.Ther.Drug Carrier Syst.13:85-184，1996。对于局部、经皮施用，所述药剂被配制成软膏、乳膏、药膏、粉剂和凝胶。透皮递送系统还可以包括，例如，贴剂。

[0225] 本发明的组合物还可以以持续递送或持续释放的机制进行施用。例如，可生物降解的微球或胶囊剂或能够持续递送肽的其它可生物降解的聚合物构型可被包括在本发明的制剂中(参见，例如，Putney，Nat.Biotechnol.16:153-157，1998)。

[0226] 对于吸入，可使用本领域中已知的任何系统，包括干粉气溶胶、液体递送系统、空气喷射喷雾器、推进剂系统等来递送本发明的组合物。Patton，Biotechniques 16:141-143，1998。还可用于本发明的是通过例如Dura Pharmaceuticals(San Diego，Calif.)、Aradigrn(Haywar d，Calif.)、Aerogen(Santa Clara，Calif.)、Inhale Therapeutic Systems(S an Carlos，Calif.)等提供的用于多肽大分子的产品和吸入递送系统。例如，所述药物制剂可以以气溶胶或雾的形式施用。对于气溶胶施用，可将所述制剂以细碎形式与表面活性剂和推进剂一起提供。在另一个方面，用于递送所述制剂至呼吸组织的装置是制剂在其中汽化的吸入器。其它液体递送系统包括，例如，空气喷射喷雾器。

[0227] 可通过本领域中已知的任何方式(例如全身性、局域性或局部性；通过动脉内、鞘内(IT)、静脉内(IV)、肠胃外、胸膜内腔、局部、口服或局域施用，如皮下、气管内(例如，通过气雾剂)或经粘膜(例如，口腔、膀胱、阴道、子宫、直肠、鼻粘膜)将本发明的组合物或核酸、多肽或抗体单独递送，或作为药物组合物递送。用于制备可肠胃外施用的组合物的实际方

法将对于本领域普通技术人员来说是已知的或显而易见的，并且被详细地描述。Bai，J.Neuroimmunol.80:65-75,1997。Warren,J.Neurol.Sci.152:31-38,1997。Tonegawa，J.Exp.Med.186:507-515,1997。

[0228] 在一个方面，将包含本发明的核酸、多肽、或抗体的药物制剂并入脂质单层或双层，例如脂质体内。美国专利No.6,110,490;6,096,716;5,283,185和5,279,833。本发明的方面还提供其中本发明的核酸、肽或多肽已被附着于单层或双层的表面的制剂。例如，肽可被附着于含酰肼-PEG-(二硬脂酰磷脂酰)乙醇胺的脂质体(参见，例如，Zalipsky，Bioconjug.Chem.6:705-708,1995)。可使用脂质体或脂质膜的任何形式诸如平面脂质膜或完整细胞(例如，血红细胞)的细胞膜。脂质体制剂可以通过任何方式施用，包括静脉内、经皮(参见，例如，Vutla,J.Pharm.Sci.85:5-8,1996)、经粘膜或口服施用。本发明还提供其中将本发明的核酸、肽和/或多肽并入胶束和/或脂质体中的药物制剂(参见，例如，Suntres，J.Pharm.Pharmacol.46:23-28,1994;Woodle,Pharm.Res.9:260-265,1992)。脂质体和脂质体制剂可按照标准方法来制备，并且在本领域也是公知的。Akimaru,Cytokines Mol.Ther.1:197-210,1995。Alving,Immunol.Rev.145:5-31,1995。Szoka，Ann.Rev.Biophys.Bioeng.9:467,1980。美国专利No.4,235,871;4,501,728和4,837,028。

[0229] 在一个方面，所述组合物利用将保护肽免于快速从体内消除的载体来制备，诸如控释制剂，包括植入物和微囊化递送系统。可使用可生物降解的生物相容性聚合物，诸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的方法对于本领域普通技术人员来说将是显而易见的。脂质体悬浮剂也可被用作药学可接受的载体。美国专利No.4,522,811。

[0230] 有利的是以便于施用和剂量均匀的剂量单位形式配制肠胃外或口服组合物。本文中使用的剂量单位形式是指适合作为单一剂量用于待治疗的受试者的物理上分离的单位；每一个单位含有经计算与所需药物载体一起产生所需治疗效果的预定量的活性化合物。

[0231] 从细胞培养测定和动物研究获得的数据可用于配制一系列用于人的剂量。在一个实施方案中，此类化合物的剂量在包括ED_{50}的具有极少毒性或不具有毒性的循环浓度的范围内。所述剂量可根据所使用的剂型和利用的施用途径在此范围内变化。在另一个实施方案中，治疗有效剂量可最初从细胞培养试验估计。剂量可以在动物模型中配制，以达到包括如在细胞培养中测定的IC_{50}(即，达到症状的半数最大抑制的测试化合物的浓度)的循环血浆浓度范围。Sonderstrup,Springer,Sem.Immunopathol.25:35-45,2003。Nikula等人，Inhal.Toxicol.4(12):123-53,2000。

[0232] 本发明的抗体或抗原结合部分的治疗性或预防性有效量的示例性非限制性范围为约0.001至约60mg/kg体重、约0.01至约30mg/kg体重、约0.01至约25mg/kg体重、约0.5至约25mg/kg体重、约0.1至约20mg/kg体重、约10至约20mg/kg体重、约0.75至约10mg/kg体重、约1至约10mg/kg体重、约2至约9mg/kg体重、约1至约2mg/kg体重、约3至约8mg/kg体重、约4至约7mg/kg体重、约5至约6mg/kg体重、约8至约13mg/kg体重、约8.3至约12.5mg/kg体重、约4至约6mg/kg体重、约4.2至约6.3mg/kg体重、约1.6至约2.5mg/kg体重、约2至约3mg/kg体重或约10mg/kg体重。

[0233] 该组合物被配制成含有有效量的本发明的抗体或其抗原结合部分，其中所述量取决于待治疗的动物和待治疗的病状。在一个实施方案中，以在约0.01mg至约10g、约0.1mg至

约9g、从约1mg至约8g、约1mg至约7g、约5mg至约6g、约10mg至约5g、约20mg至约1g、约50mg至约800mg、约100mg至约500mg、约0.01 mg至约10g、约0.05μg到约1.5mg、约10μg到约1mg蛋白质、约30μg到约500μg、约40pg至约300pg、约0.1μg至约200mg、约0.1μg到约5μg、约5μg至约10μg、约10μg至约25μg、约25μg至约50μg、约50μg至约100μg、约100μg至约500μg、约500μg至约1mg、约1mg至约2mg范围的剂量施用本发明的抗体或其抗原结合部分。用于任何特定受试者的具体剂量水平取决于多种因素，包括特定肽的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、施用途径以及排泄速率、药物组合和正在进行治疗的特定疾病的严重程度。

[0234] 在治疗应用中，以足以至少部分阻止或防止病状或疾病和/或其并发症的量向处于艰难梭菌细菌感染风险中的或遭受活动性感染的受试者施用本发明的组合物。

[0235] 抗体的用途

[0236] 本发明的抗体或抗原结合部分具有体外和体内治疗性、预防性和/或诊断性用途。例如，可向培养物中的细胞(例如在体外或离体)，或向受试者(例如在体内)施用这些抗体，以治疗、抑制、防止复发和/或诊断艰难梭菌和与艰难梭菌相关的疾病。

[0237] 所述抗体或抗原结合部分可用于培养物中的细胞，例如，在体外或离体进行。例如，可将细胞在体外培养在培养基中，并与抗-毒素抗体或其片段接触。可作为体内(例如，治疗性或预防性)方案的部分对存在于受试者中的细胞进行所述方法。对于体内实施方案，接触步骤是在受试者中进行的，并且包括在有效地允许抗体或其部分与由受试者中(例如肠中)的艰难梭菌表达的毒素(例如，毒素B)结合的条件下，向受试者施用抗毒素抗体或其部分。

[0238] 可单独地或与另一种治疗剂例如第二单克隆或多克隆抗体或其抗原结合部分组合地施用所述抗体或其抗原结合部分。在一个实例中，将特异性地结合于艰难梭菌毒素B的抗体或其抗原结合部分与特异性结合于艰难梭菌毒素A的抗体(单克隆或多克隆)或其抗原结合部分组合。在另一个实例中，所述第二试剂是抗生素，例如万古霉素、杆菌肽或甲硝唑。可将所述抗体与益生菌剂如布拉酵母菌组合使用。还可将所述抗体与艰难梭菌疫苗例如类毒素疫苗组合使用。

[0239] 还可将所述抗体或其抗原结合部分与一种或多种附加治疗剂，例如，第二和第三单克隆或多克隆抗体或其抗原结合部分组合施用。在一个实例中，将特异性结合于艰难梭菌毒素B的抗体或其抗原结合部分与特异性结合于艰难梭菌毒素A的抗体(单克隆或多克隆)或其抗原结合部分和另一种抗体(单克隆或多克隆)或其抗原结合部分组合，所述另一种抗体或其抗原结合部分特异性结合于与第一艰难梭菌毒素B抗体不同的艰难梭菌毒素B的区域。在另一实例中，所述第二或第三单克隆或多克隆抗体或其抗原结合部分是明确针对二元毒素或艰难梭菌孢子的。在另一个实例中，所述第二试剂是抗生素，例如，万古霉素、杆菌肽或甲硝唑。在另一个实例中，所述第二试剂是抗寄生虫药，例如硝唑尼特。可将所述抗体与益生菌剂诸如布拉酵母菌组合使用。还可将所述抗体与艰难梭菌疫苗例如类毒素疫苗组合施用。在另一个用途中，还可将所述抗体或其抗原结合部分与粪便移植物组合施用。

[0240] 还可将抗-毒素抗体(例如，单克隆抗体)用于通过标准技术，诸如亲和层析或免疫沉淀分离毒素。此外，抗-毒素抗体可用于检测毒素，例如，以筛选样品(例如，在粪便样品、血液样品、培养物样品、食品样品中)中艰难梭菌的存在。抗-毒素抗体可在诊断上用于监测

组织中的毒素水平，作为例如测定给定治疗方案的效力的临床测试程序的部分。

[0241] 疫苗

[0242] 本发明还包括疫苗和含免疫原的组合物。所述疫苗或含免疫原的组合物可包含被一种或多种本发明的抗体或其抗原结合部分识别和/或结合的一个或多个表位。在一个实施方案中，所述疫苗或含免疫原的组合物包含被CAN46G4、CAN46G13、CAN46G13a、CAN46G19、CAN46G24、CAN33G1、任何这些抗体的抗原结合部分、任何这些抗体的人源化形式或任何这些抗体的嵌合形式的一种或多种识别和/或结合的一个或多个表位。所述疫苗或含免疫原的组合物可含有表位，或可含有具有所述表位的肽或蛋白质。在一个实施方案中，所述含表位的部分、片段或肽衍生自毒素B。例如，毒素B的含表位的部分、片段或肽通过蛋白水解切割(例如，通过肠激酶、半胱天冬酶等)从毒素B蛋白衍生。含表位的部分、片段或肽也可通过化学或重组合成。

[0243] 毒素的此类含表位的部分、片段或肽，当以疫苗或免疫原的形式向感染艰难梭菌或患有艰难梭菌相关疾病的受试者施用时，可在受试者中引发体液应答，即，抗体具有针对毒素B的特异性，从而允许受试者增强抗所述毒素的免疫应答，并在受试者中中和、阻断、减少、改善、治愈或治疗艰难梭菌相关疾病、感染或CDAD。相应地，另一个实施方案提供在有此需要的受试者中中和、阻断、减少、改善、治愈或治疗艰难梭菌感染或艰难梭菌相关疾病的方法，包括向所述受试者施用有效量的上述疫苗或免疫原。在一个实施方案中，所述受试者引发针对艰难梭菌的毒素B的体液应答，从而在受试者中中和、阻断、减少、改善、治愈或治疗艰难梭菌相关疾病、感染或CDAD。在另一个实施方案中，所述受试者引发针对艰难梭菌的毒素B的细胞免疫应答。在另一个实施方案中，所述受试者引发针对艰难梭菌的毒素B的体液和细胞免疫应答。国际专利公开No.WO2011130650。

[0244] 试剂盒

[0245] 本发明还提供了含有抗-毒素抗体或其抗原结合部分的试剂盒。试剂盒的另外的组分可包括以下组分的一种或多种：使用说明；另一种治疗剂、用于将抗体偶联于标记物或治疗剂的试剂、用于制备用于施用的抗体的其它试剂或其它材料；药学上可接受的载体；和用于向受试者施用的装置或其它材料。

[0246] 抗体的各种组合可被包装在一起。例如，试剂盒可以包括结合毒素B的抗体和结合毒素A的抗体(例如，单克隆抗-毒素A抗体，或与毒素A反应的多克隆抗血清)。抗体可被混合在一起，或在试剂盒内被分开包装。

[0247] 使用说明书可包括用于例如患有CDAD的症状的患者的治疗性应用的说明书，包括建议的剂量和/或施用模式。其它说明书可包括关于将抗体偶联于标记物或治疗剂或关于例如从未反应的缀合组分纯化缀合的抗体的说明书。所述试剂盒可用于诊断用途，例如，以检测毒素，筛选样品(例如，在粪便样品中)的艰难梭菌的存在。所述试剂盒可在诊断上用于监测组织中的毒素水平，作为例如测定给定治疗方案的效力的临床测试程序的部分。

[0248] 所述试剂盒可以包含或可以不包含至少一种编码抗-毒素抗体或其片段的核酸，和表达所述核酸的说明书。试剂盒的其它可能的组分包括表达载体和细胞。

[0249] 本发明的抗体或抗原结合部分、组合物和方法可用于所有脊椎动物，例如，哺乳动物和非哺乳动物，包括人、小鼠、大鼠、豚鼠、仓鼠、狗、猫、牛、马、山羊、绵羊、猪、猴子、猿、大猩猩、黑猩猩、兔、鸭、鹅、鸡、两栖动物、爬行动物和其它动物。

[0250] 提供用于实施本发明的具体方面的下列实施例仅为了说明目的，并且不旨在以任何方式限制本发明的范围。

实施例

[0251] 实施例1：杂交瘤融合

[0252] 用于产生单克隆抗体的方法和试剂是公知的，并且包括免疫方案以及用于分离和融合脾细胞的技术。使用Kohler和Milstein,Nature,256:495,1975的标准体细胞杂交技术进行经典杂交融合。通常参见，Harlow,E和Lane,D.Antibodies:A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.1988。一般地，使用灭活的毒素或类毒素、所述毒素的片段或完整毒素来免疫小鼠。小鼠接受它们的第一次免疫(利用使用完全弗氏佐剂(CFA)或其它佐剂的抗原)，随后每隔一周(达到总共4周)利用抗原和不完全弗氏佐剂(IFA)进行后续加强免疫。从内侧隐静脉进行试验取血，并测试血清以检查抗-毒素B抗体的滴度。如果IgG滴度足够，则一次使用1或2只小鼠进行融合。在融合前3天，用PBS中的类毒素B/毒素B组合给予小鼠最终的腹膜内(IP)推注。

[0253] 在融合当天，处死小鼠并取出它们的脾脏。使用注射器和针头从脾脏洗出脾细胞，并收集在50ml管中以用于与骨髓瘤细胞融合。骨髓瘤是用作融合伴侣的永生化肿瘤细胞系，将其在8-氮鸟嘌呤(8-氮杂)(阻断补救途径的毒性核苷酸类似物)存在的情况下生长。在8-氮杂存在的情况下生长的细胞只有通过引起次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)基因的缺陷突变才能存活。使用聚乙二醇1500将B细胞与骨髓瘤细胞融合。将融合的细胞混入具有药物选择的半固体琼脂糖并涂版至培养皿中。将含有次黄嘌呤、氨基蝶呤和胸苷的HAT培养基用于药物选择。氨基蝶呤是抑制HGPRT缺陷型骨髓瘤系的存活/细胞生长所绝对必需的核苷酸代谢的从头合成途径的药物，并且允许通常在24-48小时内选择。

[0254] 实施例2：杂交瘤筛选

[0255] 下一步骤是正在生长的杂交瘤的筛选。使用细胞在其内于3-D基质中生长为细胞团块的商业半固体琼脂糖。这有利于手工挑拣簇(通过目测)和将这些克隆簇转移至含有合适的培养基的96孔板。使细胞生长3-7天，然后除去上清液以便筛选，并用新鲜培养基替换。ELISA(或其它测试)中的阳性结合导致继续生长杂交瘤，随着体积不断增加，将它们转移至更大的组织培养容器中。使用耗尽的上清液，利用合适的用于鼠mAb的商业同种型分型试剂盒对所述mAb进行同种型分型。将克隆移至选择的下一阶段的决定基于其与天然毒素B的反应性(使用ELISA)和其存活，通常基于至少1/8或1/16或更高的连续稀释和反应性，以及IgG种类；因此克隆数在整个选择过程减少。经历进一步表征的鼠mAb是：CAN33G1、CAN46G4、CAN46G13、CAN46G13a、CAN46G19和CAN46G24。

[0256] 实施例3：小鼠单克隆抗体的ELISA测定

[0257] ELISA被用于测试mAb针对完整毒素B和重组毒素B的片段1和4的结合，以及确定它们是否与完整毒素A交叉反应。将mAb克隆与纯化的抗-类毒素B小鼠pAb(多克隆Ab)相比较。用100ng毒素B片段1、片段4或400ng完整毒素B涂覆ELISA板，以使涂层是等摩尔的。将孔用含5%脱脂牛奶进行封闭，随后用系列稀释的CAN46系列mAb(0.1μg/ml至1μg/ml)进行探测，并用商业山羊抗小鼠IgG-HRP抗体检测结合。还进行阴性和阳性对照。多克隆类毒素B抗体(pAb)用作阳性对照，并且源自免疫的小鼠。鼠抗-毒素A mAb CAN20G2对于毒素A是特异性

的并用作阴性对照。第二抗体对照是针对鼠第二抗体的。在用底物孵育15分钟后，在405nm处读取板。每一种抗体的滴定数据示于图1中。

[0258] 结果：如图1中所示，除与CAN33G1的结合降低外，CAN46系列mAb以与小鼠pAb相似的水平结合完整毒素B和毒素B片段。CAN46G4、CAN46G19和CAN46G24以与小鼠pAb相似的水平结合毒素B片段4。CAN46G13a以与小鼠pAb相似的水平结合毒素B片段1。没有一个CAN46mAb显示与毒素A的交叉反应性。

[0259] 实施例4：小鼠单克隆抗体的竞争性ELISA测定

[0260] 进行ELISA以测试CAN33或CAN46mAb是否与MDX1388(Medarex，美国专利公开No.US 2005/0287150A1)或hPA-41(Progenies Pharmaceuticals，Inc.，国际专利公开No.WO 2011/130650；Marozsan等人，Protection Against Clostridium difficile Infection With Broadly Neutralizing Antitoxin Monoclonal Antibodies，J.Infect.Dis.2012年9月；206(5)：706-13)竞争对毒素B的结合。用400ng的完整毒素B涂覆ELISA板。用5％脱脂牛奶封闭孔，随后如下用mAb混合物进行探测：制备鼠1μg/ml的CAN33和CAN46mAb，并进行2倍连续稀释。为了提供约1.0的基线OD，对于用作对照的MDX1388抗毒素B的mAb制备1/1，650，000的稀释物，稀释基于先前在室内生成的数据，并以1：1与CAN33和CAN46mAb混合。类似地，将hPA-41稀释至1/335，000，并以1：1与如上连续稀释的CAN33和CAN46mAb混合。利用商业山羊抗小鼠IgG-HRP抗体检测对于CAN33和CAN46mAb的结合。利用商业山羊抗-人IgG-HRP抗体检测对于MDX1388和hPA-41的结合。还进行阴性和阳性对照。与MDX1388或hPA-41以1：1混合的过量毒素B用作阳性对照。还仅用磷酸盐缓冲盐水稀释MDX1388和hPA-41以用作无竞争性mAb的阴性对照。在用底物孵育15分钟后，将板在405nm处读数。

[0261] 结果：如图2和3中所示，CAN33和CAN46mAb不与MDX-13-88或hPA-41竞争对完整毒素B的结合。所有mAb显示与不含竞争性mAb的阴性对照的那些结合模式相似的结合模式。所述mAb都未显示与MDX-1388或hPA-41的竞争，这表明它们结合完整毒素B上的不同表位。

[0262] 实施例5：小鼠单克隆抗体的蛋白质印迹

[0263] 在200伏下对艰难梭菌蛋白质：重组毒素B片段1(82kDa)、重组毒素B片段4(85kDa)、完整毒素B(280kDa)与商业BSA的组合运行4-12％梯度的SDS-PAGE凝胶，进行1.5小时。随后在45伏下将凝胶转移至硝酸纤维素膜，进行1小时15分钟。在4℃用5％的1xTBST中的脱脂牛奶将膜封闭过夜。第二天，取决于抗体，以在2μg/ml至5μg/ml范围的浓度将mAb(1°Ab)稀释在2.5％的1xTBST中的脱脂牛奶中，并将其在振荡器上于室温(RT)下用于探测含有转移的产物的膜，进行2小时。随后用1xTBST洗涤膜，以除去未结合的1°Ab，随后在振荡器上在室温下以1：4000至1：5000的稀释度用抗-小鼠IgG-HRP(2°Ab)探测1.5小时。

[0264] 结果：如图4、5和6中所示，CAN46G4、CAN46G13、CAN46G19和CAN46G24显示对重组毒素B片段4和完整毒素B的结合。CAN46G13a显示对重组毒素B片段1和完整毒素B的结合。它们都未显示与阴性对照(BSA)的交叉反应性。

[0265] 实施例6：小鼠单克隆抗体的亲和力分析

[0266] 生物膜层干涉技术被用于测量完整毒素B与抗毒素B抗体之间的相互作用。Octet QKe仪(ForteBio)配备有链霉抗生物素蛋白(SA)生物传感器。将40μg/ml的生物素化抗体偶联于SA传感器并且，将在50nM至0.78nM的稀释系列中的毒素B在抗体涂覆的针上反应，随后在PBS-Triton中进行解离步骤。随后使用ForteBio数据分析软件来分析结果以测定解离常

数(K_D)(所述解离常数是用于描述抗体与抗原之间的结合强度的量度)、k_{on}(1/Ms)(抗体抗原复合物形成时的结合速率)和k_{dis}(1/s)(抗体抗原复合物解离时的解离速率)。表4显示纯化的鼠CAN33和CAN46mAb的亲和力(抗体与抗原之间的k_{dis}/k_{on}的平衡解离常数(K_D)比率与亲和力反相关,从而K_D越低,亲和力越高)。

[0267] 表4CAN46G和CAN33G形式、hPA-41和MDX1388的亲和力数据

[0268]

抗体	K_D(M)	k_{on}(1/Ms)	k_{dis}(1/s)
CAN46G4	1.41E-09	7.18E+04	1.01E-04
CAN46G13	1.17E-09	1.28E+05	1.49E-04
CAN46G13a	8.57E-09	8.08E+05	6.93E-03
CAN46G19	1.27E-09	1.14E+05	1.45E-04
CAN46G24	1.89E-09	1.49E+05	2.80E-04
hPA-41	9.83E-11	5.38E+05	5.30E-05
CAN33G1	1.09E-08	5.44E+04	5.91E-04
MDX1388	3.84E-09	3.62E+04	1.39E-04

[0269] 实施例7:小鼠单克隆抗体的表位重新分级

[0270] Octet QKe是使用一次性光纤传感器的无标记实时生物传感器,其通过生物膜层干涉技术检测生物分子相互作用。针对先前表征的MDX1388mAb进行表位重新分级测定以检查本发明的毒素B mAb与MDX1388共享相似的表位还是不同的表位。其次,所述测定用于确认毒素B mAb之间共享的单个或潜在多个表位仓(epitope bin)。使用经典的夹心法,其包括将mAb偶联于传感器,结合抗原,随后结合于另一个mAb。只有在其表位不与固定的mAb的表位重叠时,第二mAb才可结合捕获的Ag。例如,生物素化的CAN46G24抗体偶联于链霉抗生物素蛋白(SA)生物传感器。随后用游离毒素B和游离CAN46G24孵育结合的抗体。再次用游离抗体孵育CAN46G24-毒素B复合物。波长的大nm位移指示分析物的结合,这表明CAN46G24与游离抗体具有不同的表位。1代表偶联于SA生物传感器的生物素化的CAN46G24;2代表与CAN46G24形成复合物的游离完整毒素B;3代表与生物素化的CAN46G24-毒素B复合物缔合的游离CAN46G24;4代表缔合样品曲线;5代表解离步骤。

[0271] 结果:在图7中,MDX1388和CAN46G13a样品的nm位移指示对暴露的并且不同的表位的结合。对于CAN46G4和CAN46G24样品不存在nm位移,这表明与CAN46G19共享的或空间上相关的表位。

[0272] 实施例8:使用xCELLigence™平台进行的利用HT-29细胞(人结肠癌上皮细胞)的艰难梭菌毒素B的中和测定

[0273] 细胞系

[0274] HT-29细胞是粘附人结肠癌上皮细胞系。这些细胞已被选择,因为它们代表利用TcdB感染的相关体外模型。

[0275] xCELLigence™平台

[0276] xCELLigence™是基于电子阻抗细胞传感测量的实时无标记细胞分析(RTCA)系统,它能实时评价细胞特征的变化。细胞生长和细胞毒性可通过监测称为细胞指数(CI)的无量纲参数的增加或减小来检测。当在定制的96孔板内培养粘附细胞时,可通过电阻抗的变化

(如通过包埋在每一个孔中的金电极测量的)来实时监测细胞的生长特征。

[0277] CI测量基于4个参数:1)细胞数目,2)细胞尺寸和形态学,3)细胞生活力,和4)细胞粘附。这些参数的任一个的增加导致CI的增加。相反地,这些参数的任一个的减小导致CI的减小。

[0278] 方法

[0279] 将HT-29细胞在T-75培养瓶中经受胰蛋白酶处理,随后将所述细胞以8000个细胞/孔添加至Roche 96-孔E-板®,并在37℃孵育约4小时。在4小时的孵育过程中,在96孔U型底板上制备样品稀释物。随后用TcdB的适当稀释物(0.5-50ng/mL范围,稀释度取决于毒素批次)覆盖在样品上。随后将板在37℃孵育约60分钟。在完成初始细胞孵育后,用毒素/样品制备物覆盖细胞,随后在37℃孵育最短72小时。在整个孵育期中每隔30分钟进行阻抗测量。使用xCELLigence™RTCA软件将该数据实时作图。选择代表最佳时间点的单个时间点(对于毒素的细胞毒性或中和)。将来自该单个时间点的数据用于产生用于分析的4-参数逻辑(4-PL)曲线。如果将测定样品效力,则针对"参照"样品约束样品曲线。曲线约束用于约束曲线的上/下渐近线,以及斜率。这允许每一个曲线基于曲线IC_{50}值沿x-轴水平位移。对于效力测定,将标准的IC_{50}值除以样品的IC_{50}值。

[0280] 利用xCELLigence进行的TcdB致细胞病变性检测的初步评价

[0281] 首先评价HT-29细胞上的毒素B的致细胞病变性以确定xCELLigence™平台的适合性。图8显示2倍稀释的TcdB的剂量反应曲线,表明HT-29细胞上浓度递增的Tcd B导致致细胞病变性(如通过细胞指数的减小所指示的)。随TcdB的浓度递减而递增的细胞指数表明合适的细胞病变性的检测。5ng/mL的TcdB浓度正显示大致完全的细胞病变效应,并表明该浓度为评估毒素的中和的合适浓度。

[0282] 细胞附着期-xCelligence™法

[0283] 该时期包括下列步骤。(1)在源培养瓶中对细胞进行胰蛋白酶处理。(2)向培养瓶中添加2mL胰蛋白酶,并洗涤细胞以除去痕量培养基,随后吸出。(3)添加3mL胰蛋白酶,并在37℃孵育约8分钟。(4)向培养瓶中添加6mL测定培养基。(4)以800rpm离心悬浮的细胞,进行7分钟。(5)吸出上清液,并用6mL的测定培养基重悬浮细胞。(6)计数细胞并计算用于以8000个细胞/孔涂板所需的细胞的体积。(7)向96孔E-板的所有孔中添100μL测定培养基。(8)在xCelligence上进行背景读数。(10)向这些孔中添加50μL的$1.0x10^6$个细胞/mL悬浮液,以获得最终8000个细胞/孔的接种密度。(11)(15)在室温孵育板20-30分钟以使细胞能够均匀沉降。(16)将板置于37℃的培养箱中,用5%CO_2覆盖4-5小时。

[0284] 毒素B的制备:(1)通过将初始原液(409.6μg/mL)稀释至5ng/mL来制备毒素B覆盖物。(2)通过将初始原液稀释至80ng/mL来制备用于滴定的毒素B。(3)如表5中所示进行初始原液的稀释。

[0285] 表5

[0286]

样品	TcdB 测试浓度	TcdB 的体积(μL)	10%的培养基的体积(μL)
毒素覆盖物(原液=409.6 pg/mL)	(i)500 ng/mL	12.2	9988.8
	(ii)5.0 ng/mL	120 的(i)	11,880
毒素滴定	80 ng/mL	160 的(i)	840

[0287] 样品制备：为了测试效力，以表6中显示的适当的浓度制备所有单克隆抗体。

[0288] 表6

[0289]

样品	样品测试浓度	TcdB(μL)的体积	10%的培养基的体积(μL)
MDX1388(标准；Medarex 抗-TcdB)2.1 mg/mL	30 μg/mL	10	690
hPA-41.1(5.3 mg/mL)(Progenies 抗-TcdB)	(i)1000 μg/mL	10	43
	(iI)10 μg/mL	(i)的 10	990
S1= CAN46G4-1-2 (8.6 mg/mL)	(i)100 μg/mL	10	850
S2 = CAN46G19-3-2	(i)100 μg/mL	10	530
S3 = CAN46G13-1-5 (17.5 mg/mL)	(i)1000 μg/mL	10	165
	(ii)300 μg/mL	(i)的 150	350
S4 = CAN46G24-2-3	300 μg/mL	30	780

[0290]

(2.7 mg/mL)			
S5 = CAN46G13-1-8 (20.4 mg/mL)	(i)1000 μg/mL	10	194
	(ii)300 μg/mL	(i)的 150	350
S6 = CAN46G13-1 (5.4 mg/mL)	(i)1000 μg/mL	10	42
	(ii)300 μg/mL	(i)的 150	450

[0291] 稀释板的制备-xCelligence

[0292] 使用U型底96孔板进行下列步骤：(1)向孔B2-H11和E12-H12中添加112.5μL的测定培养基。(2)向孔A12-D12中添加225μL的培养基。(3)向孔B1-H1中添加100μL的测定培养基。(4)向如下面表7中显示的对应孔中添加150μL的样品。(5)通过从A行转移37.5μL并添加至B行，混合，并向下重复直至H行来对每一个样品进行4倍系列稀释。(6)通过将50μL从A行转移至B行，混合，随后继续系列稀释直至H行来对毒素滴定孔进行3倍系列稀释。(7)用112.5μL的毒素B(5μg/mL)覆盖样品和毒素对照(TC)。(8)用100μL的测定培养基覆盖毒素滴定孔。(9)将板在平板振荡器上摇动直至均匀。(10)在37℃下用5％CO_2孵育60-90分钟。表7显示xCelligence稀释板布局。

[0293] 表7xCelligence稀释板布局

[0294]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	毒素B滴定	标准(MD X1388)	内部对照标准(hPA-41.1)	样品1	样品2	样品3	标准(MD X1388)	内部对照标准(hPA-41.1)	样品1	样品2	样品3	CC
B												
C												
D												
E												TC
F												
G												
H												
CC=细胞对照(8000个细胞/孔); TC=毒素对照(5 ng/mL)												

[0295] 至细胞板的样品添加：(1)在完成孵育后，从培养箱取出细胞和稀释板。(2)(3)将50μL样品从稀释板转移至细胞板的适当的孔中。(4)在37℃下用5％CO_2覆盖物孵育72小时。

[0296] 数据分析：(1)使用Softmax Pro(v.5.4)软件将72小时时间点上的板数据与每一个单个样品的4-参数逻辑(4-PL)曲线拟合。(2)约束标准曲线和样品曲线(上/下渐近线，和斜率)，并将标准的IC_{50}值除以样品的IC_{50}值以测定效力评价(当适用时)。

[0297] 还对mAb进行本实施例的方法。

[0298] 结果

[0299] 鼠CAN46mAb显示与MDX-1388相似的EC_{50}值，对于CAN46G24显示了甚至更高的体外中和水平。

[0300] 表8概述了每一种mAb的EC_{50}数据，所述数据表明当与MDX1388相比较时，CAN46G24和CAN46G13是最具中和能力的克隆。

[0301] 表8

[0302]

样品	平均 EC50 (ng/mL)1	n =
Progenies hPA-41	18.3	6
CAN46G24	44.2	2
Medarex MDX1388	125.4	6
CAN46G13	136.0	2
CAN46G19	141.5	2
CAN46G4	142.5	2

[0303] [1]EC50值是中和50％的TcdB毒素剂量的抗体的浓度。

[0304] 实施例9：在利用HT-29细胞的体外中和测定中的艰难梭菌毒素B

[0305] 为了进行利用HT-29细胞的体外中和测定，从来自鼠抗体的数据汇编表9中的百分比中和范围。所使用的毒素B的浓度为5μg/ml。

[0306] 表9

[0307]

抗体浓度 (μg/mL)	5 ng/ml 毒素 B 的中和%
100	57.8-99.5%
25	34.1 – 102.6%
6.25	24.2-76.7%
1.56	14 – 71.9%
0.39	7.8 – 64.6%
0.1	0 – 53.3%
0.02	0 – 28.4%
0.01	0 – 20.4%

[0308] 实施例10:小鼠体内毒素攻击

[0309] 小鼠体内毒素攻击测试基于具有一些改动的先前出版物(Babcock等人,Human Monoclonal Antibodies Directed against Toxins A and B prevent C.difficile-Induced Mortality in Hamsters,Infection and Immunity(2006))。在第0天给予重量为20-30g的Balb/c小鼠250μg的mAb或对照,并让所述小鼠休息。24小时后,给予所述小鼠致死剂量的TcdB(75ng)。该剂量在24小时内杀死90-100%的处于无保护状态的动物。观察小鼠的异常以及局部和全身性疾病的体征,进行4天。记录所有观察,并测定每一个处理组的存活%。

[0310] 结果

[0311] 如图9中所示,研究结果显示CAN46mAb保护小鼠免受毒素B攻击。Can46mAb、CAN46G4、CAN46G13、CAN46G13a、CAN46G19和CAN46G24在0.25mg/小鼠的剂量下在抗致死毒素B攻击的保护中全部都是有效的,在毒素B攻击后4天具有100%的存活率。CAN33G1在0.25mg/小鼠的剂量下不能保护小鼠,在毒素B攻击后4天具有0%的存活率。

[0312] 实施例11:V基因测序

[0313] 使用RNeasy Mini试剂盒从每一个CAN46G亲代杂交瘤克隆细胞系分离RNA。使用Qiagen OneStep RT-PCR试剂盒从所述RNA扩增V基因。如下使用引物组的几种组合:对于来自杂交瘤的免疫球蛋白可变区基因序列的确认,使用一组可变区基因(V基因)的亚组特异性寡核苷酸引物。这些引物可包括5'mVK-Lead-1、3'KappaConst RT、5'mVH-Lead-2、5'mVH-Lead-2A和3'mIG1-2C RT。为了排除来自已知的且内源性异常的κ轻链V基因mRNA(在P3X63骨髓瘤内发现的)的潜在污染(Yuan,X.等人,J.Immunol.Methods,294:199-207(2004)),还使用非亚组特异性引物组进行RT-PCR,所述引物组可包括5'mVK-Lead-1A、5'mVK-Lead-1A、5'mVK-Lead-3、5'mVK-Lead-3A、5'mVH-IGHV1-Lead、5'mVH-Lead-1、5'mVH-Lead-3、5'mVH-Lead-4和5'mVH-Lead-5。关于引物及其序列的列表参考图10。所述引物使用简并碱基符号,所述符号是用于代表简并核苷酸序列模式的IUPAC(国际纯粹与应用化学联合会)代码。

[0314] PCR扩增反应的结果通过在分析琼脂糖凝胶上检查PCR产物来测定,并且将在大约300-500bp上的可视化的条带进行凝胶分离以用于克隆。使用在TOPO TA克隆手册中的低熔点琼脂糖法将提取的DNA直接TA克隆入pCR2.1-TOPO载体。使用M13正向和M13反向引物在两个方向上对每一个CAN46G克隆反应进行测序。使用DNAStar Lasergene软件分析序列数据。图11显示相较于IMGT/V-Quest参考目录组和相较于NCBI免疫球蛋白blast搜索的所得的重排V基因序列。该图包括鼠亲代克隆CAN46G4、CAN46G13a、CAN46G19、CAN46G24、CAN46G13和

CAN33G1的VH和VL序列的结果。CAN46G24和CAN46G13的分析显示与鼠亲代克隆的VH和VL序列相同的序列。

[0315] 实施例12:CAN46G的人源化

[0316] 已产生每一个CAN46G mAb的3个人源化IgG/k形式。对于人源化形式,与人种系等位基因的最大同一性比对用于(NCBI网站)帮助鉴定受体框架。插入对应于重链和轻链的全部6个CDR。其它残基因表面暴露或参与折叠或链间接触而分别被改变或维持。这类似于“超人源化”方法,在所述超人源化方法中将CDR匹配而非总框架用于改变种系序列用作受体框架的用途。在Tan等人,J.Immunol.2002,169:1119-1125的情况下,作者使用CDR序列,并试图匹配基于Kabat分类系统的所谓CDR的典型类型(canonical class)。然而,因为特定CDR是种系编码的并且特定规范构象倾向于在某些框架中被发现,因此选择受体框架的“超人源化”方法并非在所有情况下导致不同候选受体框架的选择。这是经验性的,并且仍需针对多个mAb特异性来进行测试。这部分是因为就同一性而进行的框架的直接比对在比较中也固有地包括CDR。

[0317] 只移植cdrCAN46G CDR(图12)

[0318] VH和Vk的最佳匹配的人种系等位基因用作用于移植CDR的受体框架。不对受体框架进行其它改变。

[0319] huCAN46和rehuCAN46的“人工程化”(图13和14)

[0320] 该人源化形式使用与由Studnicka等人使用的将鼠mAb人源化成CD5的“人工程化”策略(Studnicka等人,Human-engineeredmonoclonal antibodies retain full specific binding activity by preservingnon-CDR complementarity-modulating residues, Protein Eng.1994年6月;7(6):805-14)最相似的策略来产生。本质上,对于CAN46G mAb VH和Vk最接近的人种系等位基因被单独地鉴定,并被设计用作受体框架。rehuCAN46mAb可通过对暴露于表面的氨基酸进行取代以对应于采用的人框架来进一步重塑表面而不破坏CDR。

[0321] 实施例13:人源化单克隆抗体的ELISA测定

[0322] ELISA被用于测试mAb对完整毒素B和毒素A的结合以确定它们是否与完整毒素A交叉反应。用400ng完整毒素B或毒素A涂覆ELISA板,以便涂层是等摩尔的。用5%脱脂牛奶封闭孔,随后用系列稀释的CAN46系列mAb(0.1μg/ml至1μg/ml)进行探测,并利用商业山羊抗-人IgG-HRP抗体检测结合。也进行阴性和阳性对照。在用底物孵育15分钟后于405nm处读取板。每一种抗体的滴定数据示于图40中。

[0323] 结果:如图37中所示,在CHOK1SV细胞中从CHO构建体表达的人源化CAN46mAb已保留它们各自的小鼠mAb的结合特征,并且结合完整毒素B。人源化CAN46G13a mAb相较于其它Cangene mAb和对照mAb以降低的水平结合毒素B。CAN46mAb都未显示与毒素A的交叉反应性。

[0324] 实施例14:人源化单克隆抗体的蛋白质印迹

[0325] 在200伏下利用艰难梭菌蛋白质:完整毒素B、重组毒素B片段1、重组毒素B片段4和完整毒素A的组合运行4-12%梯度的SDS-PAGE凝胶,进行1.0小时。随后在45伏将凝胶转移至硝酸纤维素膜,进行1小时。利用5%的1xTBST中的脱脂牛奶在室温下封闭膜1小时,或在4℃封闭过夜。将mAb(1°Ab)以在0.038μg/ml至5μg/ml范围的浓度(取决于抗体)稀释于5%的

1xTBST中的脱脂牛奶中，并用于探测含有转移产物的膜，在振荡器上于室温(RT)下进行5小时或在4℃下进行过夜。随后用1xTBST洗涤膜以除去未结合的1°Ab，并在振荡器上在室温下以1:4000至1:5000的稀释度用抗-人IgG-HRP(2°Ab)探测，进行1.5小时。

[0326] 结果：如图34和35中所示，CAN46G19和CAN46G24的人源化形式显示对重组毒素B片段4(85kDa)和完整毒素B(280kDa)的结合。CAN46G13a的人源化形式显示对重组毒素B片段1(82kDa)和完整毒素B(280kDa)的结合。所测试的人源化CAN46mAb都不与毒素A(308kDa)交叉反应。

[0327] 实施例15：人源化抗体的体外中和测定

[0328] 进行使用CT.26细胞的艰难梭菌毒素的体外中和测定以测试针对艰难梭菌毒素B的人源化mAb变体的中和能力。将CT.26细胞以2.5-3x10^4个细胞/100μl/孔的浓度接种在96孔板中，并将板在5％CO_2培养箱中于37℃孵育4-5小时。板中还包括两个含有培养基(无细胞)的空白孔。

[0329] 制备毒素和毒素/Ab原液并使用Roswell Park Memorial Institute(RPMI)培养基将其稀释至所需浓度。将稀释的毒素对照和毒素/Ab测试混合物在室温孵育1小时。随后，从孔中除去培养基，并在单独的培养基(细胞对照)、单独的毒素(毒素对照)或毒素/Ab混合物存在的情况下于37℃和5％CO_2下孵育48小时。将板返回以在37℃和5％CO_2下孵育48小时。随后，将WST-1检测试剂添加至每一个孔(10μL的试剂/100μL的孔中的体积)，并在37℃和5％CO_2下孵育另外一小时，随后振荡板，进行1分钟，并在450nm处读取吸光度。

[0330] 如下基于细胞对照测定细胞生活力：

[0331] 细胞生活力％＝测试的平均OD/细胞对照的平均OD x 100。

[0332] 毒素的中和通过如下公式来计算：

[0333] 中和％＝(样品OD-毒素对照OD)/细胞对照OD-毒素对照OD)x100。

[0334] 结果

[0335] 如图15a和15b中所示，huCAN46G4、rehuCAN46G4、huCAN46G19和rehuCAN46G19在所有mAb浓度下提供最高水平的保护(中和)。这些中和水平可与原始鼠形式相当。MDX1388mAb也显示相当的中和能力，然而当与原始鼠形式或对照mAb MDX1388相比较时，cdrCAN46G4和cdrCAN46G19都显示降低得多的活性或无活性。

[0336] 对于利用CT.26wt细胞的体外中和测定，从来自两个人源化mAb huCAN46G4和huCAN46G19的数据汇编表10中的百分比中和范围。所使用的毒素B的浓度为200-250pg/ml。

[0337] 表10

[0338]

mAb	中和%	抗体浓度范围 (μg/ml)
huCan46G4	>20%	0.03125-2.0
	>30%	0.0625-2.0
	>40%	0.0625-2.0
	>50%	0.125-2.0
	>60%	0.25-2.0
	>70%	0.25-2.0
	>80%	0.5-2.0
	>90%	1.0-2.0
huCan46G19	>20%	0.0156-2.0
	>30%	0.0156-2.0
	>40%	0.0156-2.0
	>50%	0.0156-2.0
	>60%	0.03125-2.0
	>70%	0.03215-2.0
	>80%	0.0625-2.0
	>90%	0.0625-2.0

[0339] 此外,图19-23显示从表达基于Per.C6构建体的HEK293F细胞(在图例中被描绘为293F)或表达基于CHO构建体的CHOK1SV细胞(在图例中被描绘为CHO)纯化的CAN46mAb在中和针对CT-26细胞的毒素B攻击中的能力。具体地,CHO和Per.C6构建体中的huCAN46G24mAb显示优于rehuCAN46G24构建体的中和(图19)。在图20中,嵌合CAN46G13a mAb显示优于CHO中的rehuCAN46G13a和两个构建体中的huCAN46G13a的中和。在图21中,两个构建体(CHO和HEK293F)中的huCAN46G19mAb显示优于rehuCAN46G19构建体的中和。在图22中,3种mAbhuCAN46G4、huCAN46G19和huCAN46G24显示相当的中和,在1-2μg/ml之间具有100%的中和。在图23中,rehuCAN46G24显示中等的毒素B的中和,并且huCAN46G13a和rehuCAN46G13a mAb显示相较于huCAN46G24的弱的毒素B的中和。在图25中,CHO中的huCAN46G24mAb显示所测试的CHO人源化CAN46mAb的最高中和能力,在约0.18μg/ml下具有100%的中和。CHO中的rehuCAN46G19和rehuCAN46G24显示中等中和,在约0.3μg/ml下具有100%的中和。综上所述,这些结果表明使用本发明中描述的具有针对毒素B的结构域1或4的特异性的人源化单克隆抗体,CAN46mAb在体外中和毒素B针对CT26细胞的细胞毒性效应。

[0340] 实施例16:小鼠体内毒素攻击

[0341] 小鼠体内毒素攻击测试基于具有一些改动的先前出版物(Babcock等人,Human Monoclonal Antibodies Directed against Toxins A and B prevent C.difficile-induced Mortality in Hamsters,Infection and Immunity(2006))。在第0天给予重量为20-30g的Balb/c小鼠250μg的mAb或对照,并让所述小鼠休息。24小时后,给予所述小鼠致死剂量的TcdB(75ng)。该剂量在24小时内杀死90-100%的处于无保护状态的动物。观察小鼠的异常以及局部和全身性疾病的体征,进行4天。记录所有观察,并测定每一个处理组的存活%。

[0342] 结果

[0343] 如图16-17中所示,研究结果显示CAN46mAb的人源化形式(从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化的)保护小鼠免受毒素B攻击。图16显示,所有CAN46G13a人源化

mAb、huCAN46G13a(10%)、cdrCAN46G13a(20%)、rehuCAN46G13a(30%)在0.25mg/小鼠的剂量下在毒素B攻击后3天，在抗致死毒素B攻击的保护中是无效的。图17显示huCAN46G4、huCAN46G19、huCAN46G24在0.25mg/小鼠的剂量下在保护免受致死毒素B攻击中是有效的，在毒素B攻击后3天，具有100%的存活率。

[0344] 实施例17：总的人IgG ELISA

[0345] 使用来自Bethyl Laboratories的人IgG ELISA Quantitation Set(Cat No.E80-104)并按照试剂盒说明书进行总的人IgG ELISA。对从正在经历毒素B攻击的小鼠收集的血清样品进行ELISA。在mAb注射后12小时从小鼠收集血清，12小时后进行毒素攻击，随后再次在研究结束时(第4天)收集血清。第一与第二样品之间的时间为84小时。可检测的循环mAb的线性下降速率通过下列计算来测定：

[0346] [(攻击前12小时的血清中的mAb浓度)-(攻击后96小时的血清中的mAb浓度)]/84小时

[0347] 结果：

[0348] 如图18中所示，mAb的浓度在利用huCAN46G24mAb(75ug和250ug)或rehuCAN46G19mAb(250ug)注射的小鼠中在84小时的时期内是相对稳定的。利用huCAN46G19(75ug和250ug)或rehuCAN46G24(250ug)注射的小鼠损失50-75%的可检测的循环mAb。对于所有测试的mAb，小鼠中循环mAb的水平在攻击后4天未降至低于12ug/ml。从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化所测试的mAb。

[0349] 实施例18：毒素B的亲和力

[0350] 使用生物膜层干涉技术测量人源化CAN46mAb变体与毒素B的亲和力。将原液抗体用PBS稀释至1mg/ml，随后使用商购可得的试剂盒(Fisher Cat No.P121329)，使用1mmol生物素/1mmol Ab的比率在室温进行生物素化，持续30分钟。脱盐柱用于除去过量或未结合的生物素。Octet QKe仪配备有链霉抗生物素蛋白(SA)、抗-人Fc(AHC)或抗-小鼠Fc(AMC)生物传感器。在PBST中预先洗涤传感器直至获得稳定的基线。将浓度为40ug/ml的mAb偶联/加载至8个传感器中的每一个。再次于PBST中洗涤所述传感器，直到获得稳定的基线和除去所有未结合的mab。将传感器与毒素B的稀释系列(50nM至0nM)结合，随后于PBST中洗涤以评估毒素与每一种mAb的解离。使用ForteBio数据分析软件来分析结果，以测定结合的平衡解离常数(KD)或强度、mAb:毒素复合物形成速率(kon)和mAb:毒素复合物解离速率(kdis)。

[0351] 结果：

[0352] 从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化所测试的抗体。如图24中所示，huCAN46mAb具有更小的KD值，从而当与它们的鼠对应物相比较时具有更高的对TcdB的亲和力。虽然rehuCAN46mAb不具有相较于它们的鼠对应物更小的KD值，但它们不具有显著不同的Kdis值。所有人源化mAb形式显示相似的KD值0.15-0.42M，这表明相似水平的对于毒素B的高亲和力。从表达基于CHO的构建体的CHOK1SV细胞纯化的人源化变体的相似分析示于图36中。对于CAN46G13a变体获得相似的亲和常数，然而CAN46G24变体在人源化方案后展示次纳摩尔亲和常数。

[0353] 实施例19：使用xCELLigence™平台，利用Vero细胞进行的艰难梭菌临床分离株毒素B的中和测定

[0354] 细胞系-Vero细胞是猴肾成纤维细胞。这些细胞已被选择，因为它们对毒素B高度

敏感然而对毒素A相对抗性。

[0355] xCELLigence™平台

[0356] xCELLigence™是基于电子阻抗细胞传感测量的实时无标记细胞分析(RTCA)系统，它能实时评价细胞特征的变化。细胞生长和细胞毒性可通过监测称为细胞指数(CI)的无量纲参数的增加或减小来检测。当在定制的96孔板内培养粘附细胞时，可通过电阻抗的变化(如通过包埋在每一个孔中的金电极测量的)来实时监测细胞的生长特征。

[0357] CI测量基于4个参数：1)细胞数目，2)细胞尺寸和形态学，3)细胞生活力，和4)细胞粘附。这些参数的任一个的增加导致CI的增加。相反地，这些参数的任一个的减小导致CI的减小。

[0358] 艰难梭菌临床分离株培养物上清液的制备

[0359] 9个疫情流行临床分离株和一个参考株(ATCC43255)被选择用于毒素B的中和测试。将孢子原液划线在大脑心浸液+0.1%牛磺胆酸盐(BHI-T)板上，在35℃于厌氧室中培养48小时。将单个克隆转移至50ml的TY培养基中，并培养4天。将细菌培养物离心，并将上清液通过0.2μm滤器进行过滤。将上清液于4℃贮存，并在BHI-T板中培养48小时，以确认灭菌。用Vero培养基将培养物上清液稀释至预定浓度(表11)，所述浓度在Vero细胞上诱导80-90%的细胞毒性。

[0360] 表11.用于毒素B中和的艰难梭菌菌株和用于细胞毒性的稀释因子

[0361]

描述	毒素类型	用于上清液的稀释因子
ATCC 43255	0($A^+B^+CDI^-$)	1:300,000
艰难梭菌K-14	0($A^+B^+CDI^-$)	1:1,000
艰难梭菌Y-2	0($A^+B^+CDI^-$)	1:8,200
艰难梭菌B1	0($A^+B^+CDI^-$)	1:8,000
艰难梭菌J9	0($A^+B^+CDI^-$)	1:500
艰难梭菌BI-6	III($A^+B^+CDI^+$)	1:10,000
艰难梭菌BI-1	III($A^+B^+CDI^+$)	1:16,500
艰难梭菌BI-17	III($A^+B^+CDI^+$)	1:10,000
艰难梭菌CF-2	VII(A-B+)	1:2,000
艰难梭菌R23	0($A^+B^+CDI^-$)	1:350

[0362] 将Vero细胞在T-75培养瓶中经受胰蛋白酶处理，随后将所述细胞以7500个细胞/孔添加至Roche 96-孔E-板®，并在37℃孵育约4小时。在4小时的孵育过程中，在96孔U型底板上制备抗-TcdB mAb稀释物。随后通过用移液器反复吸打将样品与TcdB的适当稀释物(0.5-50ng/mL范围，稀释度取决于毒素批次)混合。随后将板在37℃孵育约60分钟。在完成初始细胞孵育后，用毒素/mAb制备物覆盖细胞，随后在37℃孵育最短72小时。在整个孵育期中每隔30分钟进行阻抗测量。使用xCELLigence™ RTCA软件将该数据实时作图。选择代表最佳时间点的单个时间点(对于毒素的细胞毒性或中和)。将来自该单个时间点的数据用于产生用于分析的4-参数逻辑曲线。如果将测定样品效力，则针对“参照”样品约束样品曲线。曲线约束用于约束曲线的上/下渐近线，以及斜率。这允许每一个曲线基于曲线IC_{50}值沿x-轴水平位移。对于效力测定，将标准的IC_{50}值除以样品的IC_{50}值。

[0363] 细胞附着阶段-xCelligence™法

[0364] 该阶段包括下列步骤。(1)在源培养瓶中对细胞进行胰蛋白酶处理。(2)向培养瓶中添加2mL胰蛋白酶，并洗涤细胞以除去痕量培养基，随后吸出。(3)添加3mL胰蛋白酶，并在37℃孵育约8分钟。(4)向培养瓶中添加6mL测定培养基。(4)以368xg离心悬浮的细胞，进行8分钟。(5)吸出上清液，并用6mL的测定培养基重悬浮细胞。(6)计数细胞并计算用于以7500个细胞/孔涂板所需的细胞体积。(7)向96孔E-板的所有孔中添100μL测定培养基。(8)在xCelligence上进行背景读数。(10)向这些孔中添加50μL的$1.5x10^5$个细胞/mL悬浮液，以获得最终7500个细胞/孔的接种密度。(11)在室温孵育板20-30分钟以使细胞能够均匀沉降。(12)将板置于37℃的培养箱中，用5%CO_2覆盖4-5小时。

[0365] 毒素B的制备：(1)通过将初始原液(409.6μg/mL)稀释至200pg/mL来制备毒素B覆盖物。(2)通过将初始原液稀释至80ng/mL来制备用于滴定的毒素B。(3)如表12中所示进行初始原液的稀释。

[0366] 表12

[0367]

样品	TcdB 测试浓度	TcdB 的体积 (μL)	10%的培养基的体积 (μL)
毒素覆盖物(原液 =543 μg/mL)	(i) 5.43 μg/mL	3	297
	(ii) 54.3ng/mL	3 的(i)	297
	(iii) 200pg/mL	3 的(i)	811.5

[0368] 样品制备：为了测试效力，以表13中显示的适当浓度制备所有单克隆抗体。

[0369] 表13

[0370]

样品	样品测试起始浓度(10^{-6}M)	TcdB 的体积(μL)	10%的培养基的体积(μL)
MDX 1388 (标准; Medarex 抗-TcdB) 1.5 mg/mL	300 μg/mL	30	120
hPA-41.1 (1.5mg/mL) (Progenics 抗-TcdB)	300 μg/mL	30	120
HuCAN46G24-2-3 (2.5 mg/mL)	300 μg/mL	18	132
rehuCAN46G24 (1.25mg/ml)	300 μg/mL	36	114
Hu CAN46G13a (1.5 mg/mL)	300 μg/mL	30	120
rehuCAN46G13a (1.5 mg/mL)	300 μg/mL	30	120
Hu CAN46G19-3-2 (2.5mg/mL)	300 μg/mL	18	132

[0371] 稀释板的制备-xCelligence

[0372] 使用U型底96孔板进行下列操作：(1)向孔B3-H9和C10-D11中添加45μL测定培养基。(2)向孔B10-11中添加100μL的培养基。(3)向如下表14中显示的对应孔B2-H2中添加50μ

L稀释的mAb(10^{-6}M或300μg/ml)。(4)通过从第2行转移5μL并添加至第3行,混合,并重复直至第9行来对每一个样品进行10倍系列稀释,从第9行弃除5μL。(5)向C10、11添加45μL稀释的毒素B(200pg/ml);向D10、11添加45μL稀释的分离株培养物上清液(表11)。(6)向孔B2-H9添加稀释的分离株1的培养物上清液(表11),(7)将板在平板振荡器上摇动直至均匀。(8)在37℃下用5%CO_2孵育60分钟。表13显示xCelligence稀释板布局。

[0373] 表14xCelligence稀释板布局:艰难梭菌培养物上清液毒素B的中和的测试。板布局:分离株1,来自选择的艰难梭菌分离株的稀释的培养物上清液;CC:培养基对照;TC:纯毒素B对照(100pg/ml)。

[0374]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		10^{-6}M	10^{-7}M	10^{-8}M	10^{-9}M	10^{-10}M	10^{-11}M	10^{-12}M	10^{-13}M			
B		MDX-B								CC	CC	
C		hPA-41								TC	TC	
D		HuCAN46G24-2.3								分离株	分离株	
E		rcHuCAN46G24										
F		HuCAN46G13a										
G		rcHuCAN46G13a										
H		HuCAN46G19-6.3.7										

[0375] 向细胞板添加样品:(1)在完成孵育后,从培养箱取出细胞和稀释板。(2)将50μL样品从稀释板转移至细胞板的适当的孔中。(3)在37℃下用5%CO_2覆盖物孵育72小时。

[0376] 数据分析:(1)使用Softmax Pro(v.5.4)软件将72小时时间点上的板数据拟合到每一个单个样品的4-参数逻辑(4-PL)曲线。(2)约束标准曲线和样品曲线(上/下渐近线,和斜率),并将标准的IC_{50}值除以样品的IC_{50}值以测定效力评价(当适用时)。

[0377] 结果

[0378] 表26概述了每一种mAb的EC_{50}数据,所述数据表明在CHOK1SV细胞中产生的人源化CAN46G24、CAN46G13a和CAN46G19变体中和艰难梭菌临床分离株的毒性的能力。柱形图显示针对艰难梭菌的特定临床分离株的每一种mAb的EC50。所述分离株包括一个参考株(ATCC43255)和9个代表性临床分离株,包括3个超毒力027株(BI-1、BI-6和BI-17)。每一种mAb针对每一种临床分离株的EC50不同。一般地,人源化CAN46G24和CAN46G19mAb中和非-NAP1株,然而人源化CAN46G13a mAb更有效地针对NAP1株。

[0379] 实施例20:人源化毒素B的mAb在具有艰难梭菌B1孢子的仓鼠胃肠原发性感染模型中的效力

[0380] 在感染前,仓鼠的组每天接受4次高剂量(50mg/kg体重)或低剂量(20mg/kg体重)的抗-毒素A和抗-毒素B的mAb的注射,进行4天。在抗体注射的第3天,还给予仓鼠10mg/kg(体重)的克林霉素来清除肠道菌群,以增强艰难梭菌孢子感染。在抗体注射的最后一天同时向仓鼠胃内给予140B1孢子,并每天记录临床症状和存活2次,持续22天,同时每2天记录体重1次。在感染后第22天,对所有存活的仓鼠进行安乐死,并采集血清用于通过Bio-Plex®MAGPIX™多重分析来测定抗-毒素抗体水平。关于完整实验步骤参考表15,并且关于对每一组仓鼠的注射参考表16。

[0381] 通过Graphpad Prism 5软件分析存活、临床体征和体重的原始数据。在抗体注射之前(第3天)采集所有动物的血清和在第22天采集所有存活仓鼠的血清。通过Magplex分析血清样本的注射的毒素特异性抗体。

[0382] 表15.实验步骤

天数	作用
-8	接收仓鼠并使其适应环 。每 2只仓鼠，随意接触无菌食物和水，并且未显示 CDI 的临床症状。
-3	向组 B 和 C 施用抗毒素(每只 50 mg/kg, 200μl, i.p.)，向组 D 和 E 施用抗毒素(每只 20 mg/kg, 200μl, i.p.)。 向组 A 施用盐水(200ul, i.p.)
-2	向组 B 和 C 施用抗毒素(每只 50 mg/kg, 200μl, i.p.)，向组 D 和 E 施用抗毒素(每只 20 mg/kg, 200μl, i.p.)。向组 A 施用盐水(200ul, i.p.)
-1	向组 B 和 C 施用抗毒素(每只 50 mg/kg, 200μl, i.p.)，向组 D 和 E 施用抗毒素(每只 20 mg/kg, 200μl, i.p.)。向组 A 施用盐水(200ul, i.p.)。向所有仓鼠施用克林霉素(10 mg/kg)。
0	向组 B 和 C 施用抗毒素(每只 50 mg/kg, 200μl, i.p.)，向组 D 和 E 施用抗毒素(每只 20 mg/kg, 200μl, i.p.)。向组 A 施用盐水(200ul, i.p.)。用 140 艰难梭菌菌株 B1 的孢子 胃所有仓鼠。
1-22	每天 2 次监测仓鼠的临床体征并记 临床评分直至感染后第 21 天。隔日测量存活仓鼠的体重。对 死的动物进行安 死。
22	终止实验并对任何存活的动物进行安 死。

[0383]

[0384] 表16.组的分配

[0385]

组	仓鼠	孢子/仓鼠	其它
A	5	140	无抗-毒素(阴性对照)
B	7	140	CDA1/MDX-1388 50mg/kg的处理
C	7	140	HeCan20G2/HuCAN46G24 50mg/kg的处理
D	8	140	CDA1/MDX-1388 20mg/kg的处理
E	8	140	HeCan20G2/HuCAN46G24 20mg/kg的处理

[0386] 结果：

[0387] 用117CFU/动物的艰难梭菌B1孢子感染仓鼠，并每天观察2次，持续22天。在感染前-3、-2和-1天每天以50mg/kg或20mg/kg施用从表达基于CHO的构建体的CHOK1SV细胞纯化的抗-TcdA和TcdB mAb一次，在感染的当天第0天施用孢子。通过将B1孢子接种物的系列稀释物涂板在脑心浸液+0.1％牛磺胆酸盐(BHI-T)琼脂上并在厌氧室中孵育48小时来进行B1孢子和生活力的确认，并在感染过程中施用确认的117CFU/仓鼠。图27显示来自仓鼠原发性感染模型的存活数据。5只仓鼠中有4只(A组；无处理)在感染后48小时内死亡，并且在孢子施用后96小时第五只仓鼠死亡，表明感染已被建立。对于用抗体处理的动物(组B至E)，最终的存活率可从40％变化至80％以上，这与对照组A(无抗体处理)显著不同，这表明毒素特异

性抗体处理的保护功能。mAb处理的仓鼠的存活率被认为是剂量和来源依赖性的。来自B组(CDA1/MDX-138850mg/kg)的7只仓鼠中有3只死于感染(感染后(DAI)2天一只死亡),另外2只于13DAI死亡),然而来自组C(HeCan20G2/HuCAN46G2450mg/kg)的7只仓鼠中只有1只在实验期中在第12天死于感染。对于更低剂量(20mg/kg)的处理组,组D(CDA1/MDX-1388)中8只动物中有5只死亡,并且在组E(HeCan20G2/HuCAN46G24)处理组中8只仓鼠中有4只死亡。Cangene mAb HECAN20G2和huCAN46G24在50mg/kg的剂量上是有效的,在12天后具有100%的存活率,并且22天后具有80%的存活率。该组合在20mg/kg的剂量上也是有效的,在16天后具有100%的存活率,并且在20天后具有60%的存活率。因此,在等同的剂量上,HeCan20G2/HuCAN46G24处理导致相较于CDA1/MDX-1388处理更高的存活率,而对于相同来源的mAb,更高的剂量与更高的/更长的存活率相关。

[0388] 图28A显示在原发性感染模型中所有组的平均体重(BW)在感染后降低并且在处理过程中得到恢复。组B(CDA1/MDX-138850mg/kg)的BW在13DAI下降至原始基线BW的55%。在组C(HeCan20G2/HuCAN46G2450mg/kg)中,BW在感染后下降至73%,在8DAI开始恢复,在16DAI达到基线BW的87%,并在约90%左右保持稳定。对于20mg/kg处理组,组D(CDA1/MDX-1388)和组E(HeCan20G2/HuCAN46G24)的BW下降至基线BW的65%,并且此后开始恢复。在实验结束时,组D动物的BW达到原始重量的85%,而组E达到了原始基线BW的80%。

[0389] 图28B示出了在处理组(组B、C、D和E)中在第22天存活仓鼠的血清中的毒素mAb的浓度。感染后(第22天)仓鼠血清样品显示8.83μg/mL-308.72μg/mL范围内的抗-毒素A IgG抗体浓度。抗-毒素B IgG抗体浓度在8.92μg/mL-85.11μg/mL范围内。

[0390] 本研究的结果表明,在感染和随后的复发后,以两个剂量水平(50mg/kg和20mg/kg)利用人源化HeCan20G2/HuCAN46G24的组合处理艰难梭菌B1感染的仓鼠有效且强劲地保护仓鼠免受疾病侵害,相较于利用CDA1/MDX-1388处理的仓鼠提高了长期存活。

[0391] 实施例21:针对艰险梭菌临床分离株的源自Per.C6载体的人源化mAb的表征

[0392] 艰难梭菌悬浮液的浓缩

[0393] 艰难梭菌被选择来代表各种菌株,包括已知在人中引起CDI的菌株(由PFGE提供的NAP1)。从这些菌株,在厌氧培养室中在35℃下于TY培养液(200mL)中从孢子生长艰难梭菌,进行4天。通过离心沉淀细菌悬浮液,并将上清液进行过滤(0.22μm)以除去任何剩余的孢子和营养细胞。浓缩(Centricon 70plus)上清液,并用硫酸铵进行沉淀。通过在4℃缓慢搅拌10-12小时混合浆状物,并将其离心。用Tris/NaCl洗涤所得的沉淀5次,以除去残余硫酸铵。如上利用Centricon浓缩所得的毒素,并将其在4-8℃贮存(在Tris/NaCl)直至进行测试。

[0394] ELISA-毒素B测定,夹心ELISA

[0395] 本研究中的所有艰难梭菌菌株,除CF2(A-B+)外,同时产生毒素A和B(A+B+)。进行夹心ELISA以测定源自临床分离株的浓缩上清液中的毒素B的浓度。用试验制品(各种mAb)以1μg/mL涂覆微量滴定板(16小时,4℃)。涂覆之后,除去过量的捕获mAb,并封闭板(在37℃,利用5%的牛奶进行1小时)。弃去该封闭试剂,洗涤板(利用PBST,3次)。将稀释的标准和浓缩物(在2.5%牛奶中)添加至板并进行孵育(1小时,37℃)。除去所述标准/样品,将板洗涤并添加检测Ab(针对毒素B的兔pAb)(1小时,37℃)。除去检测剂,洗涤板,并添加缀合物Ab(抗-兔HRP)(1小时,37℃)。除去和洗涤缀合物后,添加底物(TMB),使其显影。利用1N H_2SO_4终止反应。在450nm处读取板。通过SoftMax进行分析。

[0396] 直接ELISA-交叉反应性ELISA

[0397] 此外，进行直接ELISA以测试人源化CAN46mAb与临床分离菌株的交叉反应性。用艰难梭菌浓缩物涂覆微量滴定板(16小时，4℃)。涂覆之后，除去过量浓缩物，并封闭板(37℃，利用5％的牛奶进行1小时)。弃去所述封闭试剂，洗涤板(利用PBST，3次)。向板中添加稀释的Ab(兔pAb，小鼠和人源化mAb，在2.5％的牛奶中)，并进行孵育(1小时，37℃)。除去Ab，并洗涤板。添加适当的缀合物(抗-兔、抗-小鼠和抗-人，1小时，37℃)。在除去和洗涤缀合物后，添加底物(TMB)，使其显影。利用1N H_2SO_4终止反应。在450nm处读取板。

[0398] 中和测定-CT26细胞

[0399] 使CT-26细胞在RPMI-1600培养基(含有10％FBS，37℃，5％CO_2)中生长，以$3x10^4$个细胞/孔涂板，并使其附着于板(～3小时)。在细胞毒性测试(生活力％)过程中预先确定所用的毒素浓度/稀释度。将毒素与Ab制备物混合(1:1)，并使其孵育(1小时，室温)。在细胞附着后，从CT-26细胞板除去培养基，并向CT-26板添加100μL的每一种毒素/Ab混合物。将板孵育约48小时(37℃，5％CO_2)。孵育后，观察板以确定细胞变圆。对细胞生活力，向每一个孔中添加10μL/孔的WST-1，并进一步孵育(1小时，37℃，5％CO2)。在440nm处读取板，并通过与细胞对照比较来分析其生活力％。

[0400] 结果：将来自艰难梭菌菌株的浓缩毒素涂覆在板上，从而mAb结合于涂覆的毒素。如下确定对涂覆的毒素的结合：高结合＝OD>0.800，中度结合＝OD<0.800并且>0.200，低结合＝OD<0.2。图29显示，所有mAb显示高的对参考株ATCC43255的结合。huCAN46G13a在测试的临床菌株中显示最多的高于低水平的结合。一般地，结合TcdB片段1的抗体显示相较于结合TcdB片段4的mAb更好的对分离的毒素的结合。为了使这些反应标准化，如下进行相对兔pAb(rpAb)的免疫反应性：测试的mAb的ODx100/rpAb的OD。CAN46G24和CAN46G13a的两种变体(Hu和rehu)具有针对不同艰难梭菌毒素B的免疫反应性。当使用夹心ELISA进行类似分析时，来自不同的临床分离株的毒素B具有不同程度的免疫反应性(图31)。图31表明，huCAN46G13a mAb和Progenics mAb显示相似的对所有测试的NAP1菌株的结合特征。huCAN46G24mAb和Medarex mAb显示相似的对所有测试的菌株的结合特征。为了证明两种ELISA方法之间的关系，利用皮尔逊(Pearson)相关分析来分析结果。几种mAb的相关性和显著性值见于表17中。

[0401] 1.1表17：夹心ELISA与交叉反应性ELISA之间的皮尔逊相关分析和相关p值

[0402]

		皮尔 相关系数(r)	相关性	P值	统计显 性
Cangene mAb	huCAN46G24	0.93	强阳性	0.00003	是
	huCAN46G13a	0.41	阳性	0.24	否
比较剂mAb	hpA41	0.63	阳性	0.04	是
	<DX-1388	0.94	强阳性	0.00002	是

[0403] r值>0表示两个ELISA结果之间存在正相关。p值<0.05，表示结果之间存在统计上显著的相关性。对于huCAN46G24、hpA41B和MDX-1388，皮尔逊相关系数都为正的，并且是统计上显著的。对于huCAN46G13a，相关系数是正的，但不具有统计显著性。综上所述，这表明这两种方法中的任一种都提供不同临床分离株之间的TcdB:抗-TcdB相互作用的相对测定。由于艰难梭菌浓缩物含有毒素A和B，因此当在中和实验中使用浓缩物时，将毒素A的mAb

(HECAN20G2)与待研究的毒素B的mAb组合，以淬灭TcdA的细胞毒性活性。从10μg/mL至0.8μg/mL测试单克隆Ab的浓度，并且在每一个Ab浓度下计算中和%。为了使反应标准化，计算5至0.16mg/mL的mAb浓度之间的平均中和%，并将其用于对测试的mAb的效力进行分级。这些被举例说明性地显示于图30中。HECAN20G2/huCAN46G24中和B1，但具有减弱的针对NAP1株(BI-1、BI-6、BI-17)的保护作用。相反地，HECAN20G2/huCAN46G13a展示相反的趋势：减弱的针对测试的非NAP1菌株(B1)的保护作用，但中和BI-1、BI-6和BI-17。当将HECAN20G2与比较剂抗-毒素B候选物(hpA41或MDX1388)组合时，相较于单独的比较剂组合(ProA/ProB,MDXA/MDXB)观察到更优的中和。

[0404] 在图32中，与非NAP1菌株的免疫反应性表示为相对于针对毒素B的兔多克隆的百分比。所测试6种mAb显示高的针对ATCC参考菌株的免疫反应性和低的针对菌株J9、CF2、R23的免疫反应性。虽然大多数mAb显示弱的对B1、K14和Y2的结合，但huCAN46G13a显示高的对B1和Y2的免疫反应性和中度的对K14的免疫反应性

[0405] 在图33中，对NAP1菌株的免疫反应性被表示为相对于针对毒素B的兔多克隆的百分比。huCAN46G13a mAb和Progenics mAb显示高的对所有测试的菌株的免疫反应性。其它测试的mAb huCAN46G24、rehuCAN46G24、rehuCAN46G13a和Medarex mAb显示弱的对所有测试的菌株的免疫反应性。

[0406] 总之，4种测试的mAb显示相似的对所有测试的菌株的结合特征。在mAb当中，对来自艰难梭菌菌株J9的毒素的结合是最多样的，huCAN46G13a显示最弱的结合。

[0407] 实施例22:人源化艰难梭菌毒素的mAb的产生

[0408] 为了产生人源化艰难梭菌毒素的mAb，在启动子(包括Kozak/HAVT20前导序列和终止子)的控制下在载体中共表达编码重链和轻链的单独的IgG序列。将内含子/外显子序列添加至每一个可变序列的3'末端，随后紧跟双终止密码子以发出终止转录物翻译的信号。对于κ轻链，这包括一个内含子/外显子(恒定外显子)。对于重链，这包括四组内含子/外显子(CH1、CH2和CH3恒定外显子)。在序列中包括内含子以允许真核生物加工mRNA转录物。表达构建体可用于在用于通过lipofectamine进行瞬时转染的适合的哺乳动物细胞系(HEK293F、CHO-S、CHOK1SV、Per.C6)中进行瞬时表达。所述表达载体还针对每一个表达系统包含适当的选择标记，以使得能够使用电穿孔在哺乳动物细胞培养中实现稳定表达。对于需要比较分析的实验，从编码CDA1(3D8κ链GenBank登录号DJ444525;重链GenBank登录号CS483823)、MDX-1388(124-152κ链登录号CS483846，重链CS483842)的公开序列和来自国际公开WO2011130650(A2)的hpA41和hpA50序列合成mAb。合成重链和轻链，并将其克隆进全长IgG1载体以用于在CHO-K1SV、HEK293F、Per.C6系统中表达。如上所概述，表达和纯化IgG1mAb，并将其用作抗-TcdA活性(CDA1，针对TcdA片段4的特异性)(对于HeCAN20G2)，或具有针对片段1(hpA41)(对于CAN46G13a)或片段4(MDX-1388)(对于CAN46G24、CAN46G19和CAN46G4)的特异性的抗-TcdB活性的阳性对照。在瞬时转染后，倾析上清液，将其过滤(0.22um)，并使用搅拌细胞浓缩器和30kDa的膜进行浓缩。将浓缩物过滤(0.22um)，随后进行纯化。为了进行稳定的转染，筛选和分离克隆，以评估分批和补料-分批生长。在蛋白G柱上纯化IgG(经浓缩和过滤的上清液)，随后进行缓冲液交换和浓缩。对于最终的浓缩物，通过BCA测定或利用配备有蛋白A生物传感器的Octet QKe仪相对人IgG等同物的标准曲线来测定蛋白质含量。

[0409] 结果：表18，显示瞬时和稳定转染中的huCAN46G24和huCAN46G13a的代表性表达滴度。根据这些平均值，提供材料以进行表征、体外和体内分析。

[0410] 表18.在瞬时和稳定表达系中标准化成mg/L的代表性表达滴度(BOG＝分批过度生长，FOG＝补料-分批过度生长)。

[0411]

艰难梭菌抗-TcdB	时	稳定(CDCHO-v8培养基)	
		BOG	FOG
CAN46G24	7.4	647.8	4,129.5
CAN46G13a	6.3	8.8	117.6

[0412] 虽然已描述和举例说明本发明的具体方面，但这类方面应被视为仅举例说明本发明，并且不被视为限制如根据所附权利要求解释的本发明。本说明书中引用的所有出版物和专利申请出于所有目的通过引用以其整体并入本文，就如各个单独出版物或专利申请出于所有目的被具体和单独地指出以通过引用并入一样。尽管为了理解清楚的目的已经通过说明和实施例较详细地描述了上述发明，但根据本发明的教导对于本领域普通技术人员显而易见的是，可对其进行某些改变和改进而不背离所附权利要求的精神或范围。

序列表

<110> CNJ 控股公司

<120> 针对艰难梭菌的抗体

<130> 57964-145483

<140>
<141>

<150> PCT/US2013/072467
<151> 2013-11-29

<150> 61/730,790
<151> 2012-11-28

<160> 785

<170> PatentIn 3.5 版

[0001] <210> 1
<211> 546
<212> PRT
<213> 艰难梭菌

<220>
<223> 毒素 B 的片段 1; TcdB, Frag 1, aa 1-546

<400> 1
Met Ser Leu Val Asn Arg Lys Gln Leu Glu Lys Met Ala Asn Val Arg
1 5 10 15

Phe Arg Thr Gln Glu Asp Glu Tyr Val Ala Ile Leu Asp Ala Leu Glu
20 25 30

Glu Tyr His Asn Met Ser Glu Asn Thr Val Val Glu Lys Tyr Leu Lys
35 40 45

Leu Lys Asp Ile Asn Ser Leu Thr Asp Ile Tyr Ile Asp Thr Tyr Lys
50 55 60

Lys Ser Gly Arg Asn Lys Ala Leu Lys Lys Phe Lys Glu Tyr Leu Val
65 70 75 80

Thr Glu Val Leu Glu Leu Lys Asn Asn Asn Leu Thr Pro Val Glu Lys
85 90 95

Asn Leu His Phe Val Trp Ile Gly Gly Gln Ile Asn Asp Thr Ala Ile
100 105 110

Asn Tyr Ile Asn Gln Trp Lys Asp Val Asn Ser Asp Tyr Asn Val Asn
115 120 125

Val Phe Tyr Asp Ser Asn Ala Phe Leu Ile Asn Thr Leu Lys Lys Thr
130 135 140

[0002] Val Val Glu Ser Ala Ile Asn Asp Thr Leu Glu Ser Phe Arg Glu Asn
145 150 155 160

Leu Asn Asp Pro Arg Phe Asp Tyr Asn Lys Phe Phe Arg Lys Arg Met
165 170 175

Glu Ile Ile Tyr Asp Lys Gln Lys Asn Phe Ile Asn Tyr Tyr Lys Ala
180 185 190

Gln Arg Glu Glu Asn Pro Glu Leu Ile Ile Asp Asp Ile Val Lys Thr
195 200 205

Tyr Leu Ser Asn Glu Tyr Ser Lys Glu Ile Asp Glu Leu Asn Thr Tyr
210 215 220

Ile Glu Glu Ser Leu Asn Lys Ile Thr Gln Asn Ser Gly Asn Asp Val
225 230 235 240

Arg Asn Phe Glu Glu Phe Lys Asn Gly Glu Ser Phe Asn Leu Tyr Glu
245 250 255

Gln Glu Leu Val Glu Arg Trp Asn Leu Ala Ala Ala Ser Asp Ile Leu
260 265 270

Arg Ile Ser Ala Leu Lys Glu Ile Gly Gly Met Tyr Leu Asp Val Asp
275 280 285

Met Leu Pro Gly Ile Gln Pro Asp Leu Phe Glu Ser Ile Glu Lys Pro
290 295 300

Ser Ser Val Thr Val Asp Phe Trp Glu Met Thr Lys Leu Glu Ala Ile
305 310 315 320

[0003] Met Lys Tyr Lys Glu Tyr Ile Pro Glu Tyr Thr Ser Glu His Phe Asp
325 330 335

Met Leu Asp Glu Glu Val Gln Ser Ser Phe Glu Ser Val Leu Ala Ser
340 345 350

Lys Ser Asp Lys Ser Glu Ile Phe Ser Ser Leu Gly Asp Met Glu Ala
355 360 365

Ser Pro Leu Glu Val Lys Ile Ala Phe Asn Ser Lys Gly Ile Ile Asn
370 375 380

Gln Gly Leu Ile Ser Val Lys Asp Ser Tyr Cys Ser Asn Leu Ile Val
385 390 395 400

Lys Gln Ile Glu Asn Arg Tyr Lys Ile Leu Asn Asn Ser Leu Asn Pro
405 410 415

Ala Ile Ser Glu Asp Asn Asp Phe Asn Thr Thr Thr Asn Thr Phe Ile
420 425 430

Asp Ser Ile Met Ala Glu Ala Asn Ala Asp Asn Gly Arg Phe Met Met
435 440 445

Glu Leu Gly Lys Tyr Leu Arg Val Gly Phe Phe Pro Asp Val Lys Thr
450 455 460

Thr Ile Asn Leu Ser Gly Pro Glu Ala Tyr Ala Ala Ala Tyr Gln Asp
465 470 475 480

Leu Leu Met Phe Lys Glu Gly Ser Met Asn Ile His Leu Ile Glu Ala
485 490 495

[0004] Asp Leu Arg Asn Phe Glu Ile Ser Lys Thr Asn Ile Ser Gln Ser Thr
500 505 510

Glu Gln Glu Met Ala Ser Leu Trp Ser Phe Asp Asp Ala Arg Ala Lys
515 520 525

Ala Gln Phe Glu Glu Tyr Lys Arg Asn Tyr Phe Glu Gly Ser Leu Gly
530 535 540

Glu Asp
545

<210> 2
<211> 590
<212> PRT
<213> 艰难梭菌

<220>

<223> 毒素B的片段4; TcdB, Frag 4, aa 1777-2366

<400> 2

Ala Asn Lys Leu Ser Phe Asn Phe Ser Asp Lys Gln Asp Val Pro Val
1 5 10 15

Ser Glu Ile Ile Leu Ser Phe Thr Pro Ser Tyr Tyr Glu Asp Gly Leu
20 25 30

Ile Gly Tyr Asp Leu Gly Leu Val Ser Leu Tyr Asn Glu Lys Phe Tyr
35 40 45

Ile Asn Asn Phe Gly Met Met Val Ser Gly Leu Ile Tyr Ile Asn Asp
50 55 60

Ser Leu Tyr Tyr Phe Lys Pro Pro Val Asn Asn Leu Ile Thr Gly Phe
65 70 75 80

[0005]

Val Thr Val Gly Asp Asp Lys Tyr Tyr Phe Asn Pro Ile Asn Gly Gly
85 90 95

Ala Ala Ser Ile Gly Glu Thr Ile Ile Asp Asp Lys Asn Tyr Tyr Phe
100 105 110

Asn Gln Ser Gly Val Leu Gln Thr Gly Val Phe Ser Thr Glu Asp Gly
115 120 125

Phe Lys Tyr Phe Ala Pro Ala Asn Thr Leu Asp Glu Asn Leu Glu Gly
130 135 140

Glu Ala Ile Asp Phe Thr Gly Lys Leu Ile Ile Asp Glu Asn Ile Tyr
145 150 155 160

Tyr Phe Asp Asp Asn Tyr Arg Gly Ala Val Glu Trp Lys Glu Leu Asp

165 170 175

Gly Glu Met His Tyr Phe Ser Pro Glu Thr Gly Lys Ala Phe Lys Gly
180 185 190

Leu Asn Gln Ile Gly Asp Tyr Lys Tyr Tyr Phe Asn Ser Asp Gly Val
195 200 205

Met Gln Lys Gly Phe Val Ser Ile Asn Asp Asn Lys His Tyr Phe Asp
210 215 220

Asp Ser Gly Val Met Lys Val Gly Tyr Thr Glu Ile Asp Gly Lys His
225 230 235 240

Phe Tyr Phe Ala Glu Asn Gly Glu Met Gln Ile Gly Val Phe Asn Thr
245 250 255

[0006]

Glu Asp Gly Phe Lys Tyr Phe Ala His His Asn Glu Asp Leu Gly Asn
260 265 270

Glu Glu Gly Glu Glu Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Leu Asn Phe Asn Asn
275 280 285

Lys Ile Tyr Tyr Phe Asp Asp Ser Phe Thr Ala Val Val Gly Trp Lys
290 295 300

Asp Leu Glu Asp Gly Ser Lys Tyr Tyr Phe Asp Glu Asp Thr Ala Glu
305 310 315 320

Ala Tyr Ile Gly Leu Ser Leu Ile Asn Asp Gly Gln Tyr Tyr Phe Asn
325 330 335

Asp Asp Gly Ile Met Gln Val Gly Phe Val Thr Ile Asn Asp Lys Val

340 345 350

Phe Tyr Phe Ser Asp Ser Gly Ile Ile Glu Ser Gly Val Gln Asn Ile
355 360 365

Asp Asp Asn Tyr Phe Tyr Ile Asp Asp Asn Gly Ile Val Gln Ile Gly
370 375 380

Val Phe Asp Thr Ser Asp Gly Tyr Lys Tyr Phe Ala Pro Ala Asn Thr
385 390 395 400

Val Asn Asp Asn Ile Tyr Gly Gln Ala Val Glu Tyr Ser Gly Leu Val
405 410 415

Arg Val Gly Glu Asp Val Tyr Tyr Phe Gly Glu Thr Tyr Thr Ile Glu
420 425 430

[0007]

Thr Gly Trp Ile Tyr Asp Met Glu Asn Glu Ser Asp Lys Tyr Tyr Phe
435 440 445

Asn Pro Glu Thr Lys Lys Ala Cys Lys Gly Ile Asn Leu Ile Asp Asp
450 455 460

Ile Lys Tyr Tyr Phe Asp Glu Lys Gly Ile Met Arg Thr Gly Leu Ile
465 470 475 480

Ser Phe Glu Asn Asn Asn Tyr Tyr Phe Asn Glu Asn Gly Glu Met Gln
485 490 495

Phe Gly Tyr Ile Asn Ile Glu Asp Lys Met Phe Tyr Phe Gly Glu Asp
500 505 510

Gly Val Met Gln Ile Gly Val Phe Asn Thr Pro Asp Gly Phe Lys Tyr

515 520 525

Phe Ala His Gln Asn Thr Leu Asp Glu Asn Phe Glu Gly Glu Ser Ile
530 535 540

Asn Tyr Thr Gly Trp Leu Asp Leu Asp Glu Lys Arg Tyr Tyr Phe Thr
545 550 555 560

Asp Glu Tyr Ile Ala Ala Thr Gly Ser Val Ile Ile Asp Gly Glu Glu
565 570 575

Tyr Tyr Phe Asp Pro Asp Thr Ala Gln Leu Val Ile Ser Glu
580 585 590

[0008]

<210> 3
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; K, 可变区

<400> 3
Glu Lys Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Glu Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; K, CDR1

<400> 4
[0009] Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 5
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; K, CDR2

<400> 5
Glu Thr Ser
1

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>

<223> CAN46G4; K, CDR3

<400> 6
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 7
<211> 26
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; K, FR1

<400> 7
Glu Lys Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Glu Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
20 25

[0010]

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; K, FR2

<400> 8
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 9
<211> 36
<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; K, FR3

<400> 9
Lys Leu Ala Phe Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Val Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
[0011] <213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; K, FR4

<400> 10
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys
1 5 10

<210> 11
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; H, 可变区

<400> 11
Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Val Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

[0012]

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; H, CDR1

<400> 12
Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 13
<211> 8
<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; H, CDR2

<400> 13
Ile Phe Pro Tyr Asn Gly Ala Ala
1 5

<210> 14
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; H, CDR3

<400> 14
Thr Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

[0013]

<210> 15
<211> 25
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; H, FR1

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 16
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; H, FR2

<400> 16
Met His Trp Val Lys Gln Ser His Val Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10 15

Arg

<210> 17
<211> 38
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; H, FR3

<400> 17
[0014] Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys
1 5 10 15

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp
20 25 30

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; H, FR4

<400> 18
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 19
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; K, 可变区

<400> 19
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Thr Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ile Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

[0015]

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

Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 20
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; K, CDR1

<400> 20
Ser Ser Val Thr Tyr
1 5

<210> 21
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; K, CDR2

<400> 21
Glu Thr Ser
1

[0016] <210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; K, CDR3

<400> 22
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 23
<211> 26
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; K, FR1

<400> 23

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser
20 25

<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; K, FR2

<400> 24
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ile Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile
1 5 10 15

[0017] Tyr

<210> 25
<211> 36
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; K, FR3

<400> 25
Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Val Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; K, FR4

<400> 26
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 27
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; H, 可变区

[0018]

<400> 27
Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Thr His Val Lys Ser Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; H, CDR1

<400> 28
[0019] Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 29
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; H, CDR2

<400> 29
Ile Phe Pro Tyr Asn Gly Ala Ala
1 5

<210> 30
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>

<223> CAN46G13; H, CDR3

<400> 30
Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 31
<211> 25
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; H, FR1

<400> 31
Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

[0020]

<210> 32
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; H, FR2

<400> 32
Ile His Trp Val Lys Gln Thr His Val Lys Ser Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10 15

Arg

<210> 33
<211> 38
<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; H, FR3

<400> 33
Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys
1 5 10 15

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp
20 25 30

Ser Ala Val Tyr Phe Cys
35

[0021]

<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; H, FR4

<400> 34
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 35
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; K, 可变区

<400> 35
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

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

[0022]

<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; K, CDR1

<400> 36
Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 37
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; K, CDR2

<400> 37
Arg Thr Ser
1

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; K, CDR3

<400> 38
Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 39
<211> 26
<212> PRT
[0023] <213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; K, FR1

<400> 39
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
20 25

<210> 40
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; K, FR2

<400> 40
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Pro Leu Ile
1 5 10 15

His

<210> 41
<211> 36
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; K, FR3

<400> 41
Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

[0024]
Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu Asp Asp Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 42
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; K, FR4

<400> 42
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 43

<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; H, 可变区

<400> 43
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

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

[0025]

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

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

Ala Arg Arg Ser Arg Val Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; H, CDR1

<400> 44
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Ser Ala
1 5

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; H, CDR2

<400> 45
Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

[0026] <210> 46
<211> 12
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; H, CDR3

<400> 46
Ala Arg Arg Ser Arg Val Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 47
<211> 25
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; H, FR1

<400> 47

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr
20 25

<210> 48
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; H, FR2

<400> 48
Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Asn Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10 15

[0027] Tyr

<210> 49
<211> 38
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; H, FR3

<400> 49
Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr
1 5 10 15

Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 50
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; H, FR4

<400> 50
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 51
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; K, 可变区

[0028]

<400> 51
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Glu Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ile Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 52
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; K, CDR1

<400> 52
Ser Ser Val Thr Tyr
1 5

[0029]

<210> 53
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; K, CDR2

<400> 53
Glu Thr Ser
1

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; K, CDR3

<400> 54
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 55
<211> 26
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; K, FR1

<400> 55
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Glu Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
20 25

[0030]

<210> 56
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; K, FR2

<400> 56
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ile Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 57
<211> 36
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; K, FR3

<400> 57
Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Val Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 58
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; K, FR4

[0031]

<400> 58
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 59
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; H, 可变区

<400> 59
Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Thr His Val Lys Ser Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

[0032]

<210> 60
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; H, CDR1

<400> 60
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 61
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; H, CDR2

<400> 61
Ile Phe Pro Tyr Asn Gly Ala Ala
1 5

<210> 62
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; H, CDR3

<400> 62
Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 63
<211> 25
<212> PRT
[0033] <213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; H, FR1

<400> 63
Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 64
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; H, FR2

<400> 64
Ile His Trp Val Lys Gln Thr His Val Lys Ser Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10 15

Arg

<210> 65
<211> 38
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; H, FR3

<400> 65
Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys
1 5 10 15

[0034]
Ser Ser Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp
20 25 30

Ser Ala Val Tyr Phe Cys
35

<210> 66
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; H, FR4

<400> 66
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 67

<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; K, 可变区

<400> 67
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Thr Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ile Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Glu Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser
[0035] 50 55 60

Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 68
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; K, CDR1

<400> 68
Ser Ser Val Thr Tyr
1 5

<210> 69
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; K, CDR2

<400> 69
Glu Thr Ser
1

[0036]

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; K, CDR3

<400> 70
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 71
<211> 26
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; K, FR1

<400> 71
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Thr Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser
20 25

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; K, FR2

<400> 72
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ile Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile
1 5 10 15

Tyr

[0037]

<210> 73
<211> 36
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; K, FR3

<400> 73
Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Val Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 74
<211> 10

<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; K, FR4

<400> 74
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 75
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; H, 可变区

<400> 75
[0038] Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Thr His Val Lys Ser Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; H, CDR1

<400> 76
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

[0039]

<210> 77
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; H, CDR2

<400> 77
Ile Phe Pro Tyr Asn Gly Ala Ala
1 5

<210> 78
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; H, CDR3

<400> 78
Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 79
<211> 25
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; H, FR1

<400> 79
Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

[0040]

<210> 80
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; H, FR2

<400> 80
Ile His Trp Val Lys Gln Thr His Val Lys Ser Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10 15

Arg

<210> 81
<211> 38
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; H, FR3

<400> 81
Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys
1 5 10 15

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp
20 25 30

Ser Ala Val Tyr Phe Cys
35

<210> 82
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; H, FR4

[0041]

<400> 82
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 83
<211> 2366
<212> PRT
<213> 艰难梭菌

<220>
<223> 毒素 B (tcdB)

<300>
<308> NC_009089, GenBank
<309> 2007-03-07

<400> 83
Met Ser Leu Val Asn Arg Lys Gln Leu Glu Lys Met Ala Asn Val Arg
1 5 10 15

Phe Arg Thr Gln Glu Asp Glu Tyr Val Ala Ile Leu Asp Ala Leu Glu
20 25 30

Glu Tyr His Asn Met Ser Glu Asn Thr Val Val Glu Lys Tyr Leu Lys
35 40 45

Leu Lys Asp Ile Asn Ser Leu Thr Asp Ile Tyr Ile Asp Thr Tyr Lys
50 55 60

Lys Ser Gly Arg Asn Lys Ala Leu Lys Lys Phe Lys Glu Tyr Leu Val
65 70 75 80

Thr Glu Val Leu Glu Leu Lys Asn Asn Asn Leu Thr Pro Val Glu Lys
85 90 95

[0042] Asn Leu His Phe Val Trp Ile Gly Gly Gln Ile Asn Asp Thr Ala Ile
100 105 110

Asn Tyr Ile Asn Gln Trp Lys Asp Val Asn Ser Asp Tyr Asn Val Asn
115 120 125

Val Phe Tyr Asp Ser Asn Ala Phe Leu Ile Asn Thr Leu Lys Lys Thr
130 135 140

Val Val Glu Ser Ala Ile Asn Asp Thr Leu Glu Ser Phe Arg Glu Asn
145 150 155 160

Leu Asn Asp Pro Arg Phe Asp Tyr Asn Lys Phe Phe Arg Lys Arg Met
165 170 175

Glu Ile Ile Tyr Asp Lys Gln Lys Asn Phe Ile Asn Tyr Tyr Lys Ala
180 185 190

Gln Arg Glu Glu Asn Pro Glu Leu Ile Ile Asp Asp Ile Val Lys Thr
195 200 205

Tyr Leu Ser Asn Glu Tyr Ser Lys Glu Ile Asp Glu Leu Asn Thr Tyr
210 215 220

Ile Glu Glu Ser Leu Asn Lys Ile Thr Gln Asn Ser Gly Asn Asp Val
225 230 235 240

Arg Asn Phe Glu Glu Phe Lys Asn Gly Glu Ser Phe Asn Leu Tyr Glu
245 250 255

Gln Glu Leu Val Glu Arg Trp Asn Leu Ala Ala Ala Ser Asp Ile Leu
260 265 270

[0043] Arg Ile Ser Ala Leu Lys Glu Ile Gly Gly Met Tyr Leu Asp Val Asp
275 280 285

Met Leu Pro Gly Ile Gln Pro Asp Leu Phe Glu Ser Ile Glu Lys Pro
290 295 300

Ser Ser Val Thr Val Asp Phe Trp Glu Met Thr Lys Leu Glu Ala Ile
305 310 315 320

Met Lys Tyr Lys Glu Tyr Ile Pro Glu Tyr Thr Ser Glu His Phe Asp
325 330 335

Met Leu Asp Glu Glu Val Gln Ser Ser Phe Glu Ser Val Leu Ala Ser
340 345 350

Lys Ser Asp Lys Ser Glu Ile Phe Ser Ser Leu Gly Asp Met Glu Ala
355 360 365

Ser Pro Leu Glu Val Lys Ile Ala Phe Asn Ser Lys Gly Ile Ile Asn
370 375 380

Gln Gly Leu Ile Ser Val Lys Asp Ser Tyr Cys Ser Asn Leu Ile Val
385 390 395 400

Lys Gln Ile Glu Asn Arg Tyr Lys Ile Leu Asn Asn Ser Leu Asn Pro
405 410 415

Ala Ile Ser Glu Asp Asn Asp Phe Asn Thr Thr Thr Asn Thr Phe Ile
420 425 430

Asp Ser Ile Met Ala Glu Ala Asn Ala Asp Asn Gly Arg Phe Met Met
435 440 445

[0044] Glu Leu Gly Lys Tyr Leu Arg Val Gly Phe Phe Pro Asp Val Lys Thr
450 455 460

Thr Ile Asn Leu Ser Gly Pro Glu Ala Tyr Ala Ala Ala Tyr Gln Asp
465 470 475 480

Leu Leu Met Phe Lys Glu Gly Ser Met Asn Ile His Leu Ile Glu Ala
485 490 495

Asp Leu Arg Asn Phe Glu Ile Ser Lys Thr Asn Ile Ser Gln Ser Thr
500 505 510

Glu Gln Glu Met Ala Ser Leu Trp Ser Phe Asp Asp Ala Arg Ala Lys
515 520 525

Ala Gln Phe Glu Glu Tyr Lys Arg Asn Tyr Phe Glu Gly Ser Leu Gly
530 535 540

Glu Asp Asp Asn Leu Asp Phe Ser Gln Asn Ile Val Val Asp Lys Glu
545 550 555 560

Tyr Leu Leu Glu Lys Ile Ser Ser Leu Ala Arg Ser Ser Glu Arg Gly
565 570 575

Tyr Ile His Tyr Ile Val Gln Leu Gln Gly Asp Lys Ile Ser Tyr Glu
580 585 590

Ala Ala Cys Asn Leu Phe Ala Lys Thr Pro Tyr Asp Ser Val Leu Phe
595 600 605

Gln Lys Asn Ile Glu Asp Ser Glu Ile Ala Tyr Tyr Tyr Asn Pro Gly
610 615 620

[0045] Asp Gly Glu Ile Gln Glu Ile Asp Lys Tyr Lys Ile Pro Ser Ile Ile
625 630 635 640

Ser Asp Arg Pro Lys Ile Lys Leu Thr Phe Ile Gly His Gly Lys Asp
645 650 655

Glu Phe Asn Thr Asp Ile Phe Ala Gly Phe Asp Val Asp Ser Leu Ser
660 665 670

Thr Glu Ile Glu Ala Ala Ile Asp Leu Ala Lys Glu Asp Ile Ser Pro
675 680 685

Lys Ser Ile Glu Ile Asn Leu Leu Gly Cys Asn Met Phe Ser Tyr Ser
690 695 700

Ile Asn Val Glu Glu Thr Tyr Pro Gly Lys Leu Leu Leu Lys Val Lys
705 710 715 720

Asp Lys Ile Ser Glu Leu Met Pro Ser Ile Ser Gln Asp Ser Ile Ile
725 730 735

Val Ser Ala Asn Gln Tyr Glu Val Arg Ile Asn Ser Glu Gly Arg Arg
740 745 750

Glu Leu Leu Asp His Ser Gly Glu Trp Ile Asn Lys Glu Glu Ser Ile
755 760 765

Ile Lys Asp Ile Ser Ser Lys Glu Tyr Ile Ser Phe Asn Pro Lys Glu
770 775 780

Asn Lys Ile Thr Val Lys Ser Lys Asn Leu Pro Glu Leu Ser Thr Leu
785 790 795 800

[0046] Leu Gln Glu Ile Arg Asn Asn Ser Asn Ser Ser Asp Ile Glu Leu Glu
805 810 815

Glu Lys Val Met Leu Thr Glu Cys Glu Ile Asn Val Ile Ser Asn Ile
820 825 830

Asp Thr Gln Ile Val Glu Glu Arg Ile Glu Glu Ala Lys Asn Leu Thr
835 840 845

Ser Asp Ser Ile Asn Tyr Ile Lys Asp Glu Phe Lys Leu Ile Glu Ser
850 855 860

Ile Ser Asp Ala Leu Cys Asp Leu Lys Gln Gln Asn Glu Leu Glu Asp
865 870 875 880

Ser His Phe Ile Ser Phe Glu Asp Ile Ser Glu Thr Asp Glu Gly Phe
885 890 895

Ser Ile Arg Phe Ile Asn Lys Glu Thr Gly Glu Ser Ile Phe Val Glu
900 905 910

Thr Glu Lys Thr Ile Phe Ser Glu Tyr Ala Asn His Ile Thr Glu Glu
915 920 925

Ile Ser Lys Ile Lys Gly Thr Ile Phe Asp Thr Val Asn Gly Lys Leu
930 935 940

Val Lys Lys Val Asn Leu Asp Thr Thr His Glu Val Asn Thr Leu Asn
945 950 955 960

Ala Ala Phe Phe Ile Gln Ser Leu Ile Glu Tyr Asn Ser Ser Lys Glu
965 970 975

[0047] Ser Leu Ser Asn Leu Ser Val Ala Met Lys Val Gln Val Tyr Ala Gln
980 985 990

Leu Phe Ser Thr Gly Leu Asn Thr Ile Thr Asp Ala Ala Lys Val Val
995 1000 1005

Glu Leu Val Ser Thr Ala Leu Asp Glu Thr Ile Asp Leu Leu Pro
1010 1015 1020

Thr Leu Ser Glu Gly Leu Pro Ile Ile Ala Thr Ile Ile Asp Gly
1025 1030 1035

Val Ser Leu Gly Ala Ala Ile Lys Glu Leu Ser Glu Thr Ser Asp
1040 1045 1050

Pro Leu Leu Arg Gln Glu Ile Glu Ala Lys Ile Gly Ile Met Ala
1055 1060 1065

Val Asn Leu Thr Thr Ala Thr Thr Ala Ile Ile Thr Ser Ser Leu
1070 1075 1080

Gly Ile Ala Ser Gly Phe Ser Ile Leu Leu Val Pro Leu Ala Gly
1085 1090 1095

Ile Ser Ala Gly Ile Pro Ser Leu Val Asn Asn Glu Leu Val Leu
1100 1105 1110

Arg Asp Lys Ala Thr Lys Val Val Asp Tyr Phe Lys His Val Ser
1115 1120 1125

Leu Val Glu Thr Glu Gly Val Phe Thr Leu Leu Asp Asp Lys Ile
1130 1135 1140

[0048] Met Met Pro Gln Asp Asp Leu Val Ile Ser Glu Ile Asp Phe Asn
1145 1150 1155

Asn Asn Ser Ile Val Leu Gly Lys Cys Glu Ile Trp Arg Met Glu
1160 1165 1170

Gly Gly Ser Gly His Thr Val Thr Asp Asp Ile Asp His Phe Phe
1175 1180 1185

Ser Ala Pro Ser Ile Thr Tyr Arg Glu Pro His Leu Ser Ile Tyr
1190 1195 1200

Asp Val Leu Glu Val Gln Lys Glu Glu Leu Asp Leu Ser Lys Asp
1205 1210 1215

Leu Met Val Leu Pro Asn Ala Pro Asn Arg Val Phe Ala Trp Glu
1220 1225 1230

Thr Gly Trp Thr Pro Gly Leu Arg Ser Leu Glu Asn Asp Gly Thr
1235 1240 1245

Lys Leu Leu Asp Arg Ile Arg Asp Asn Tyr Glu Gly Glu Phe Tyr
1250 1255 1260

Trp Arg Tyr Phe Ala Phe Ile Ala Asp Ala Leu Ile Thr Thr Leu
1265 1270 1275

Lys Pro Arg Tyr Glu Asp Thr Asn Ile Arg Ile Asn Leu Asp Ser
1280 1285 1290

Asn Thr Arg Ser Phe Ile Val Pro Ile Ile Thr Thr Glu Tyr Ile
1295 1300 1305

[0049] Arg Glu Lys Leu Ser Tyr Ser Phe Tyr Gly Ser Gly Gly Thr Tyr
1310 1315 1320

Ala Leu Ser Leu Ser Gln Tyr Asn Met Gly Ile Asn Ile Glu Leu
1325 1330 1335

Ser Glu Ser Asp Val Trp Ile Ile Asp Val Asp Asn Val Val Arg
1340 1345 1350

Asp Val Thr Ile Glu Ser Asp Lys Ile Lys Lys Gly Asp Leu Ile
1355 1360 1365

Glu Gly Ile Leu Ser Thr Leu Ser Ile Glu Glu Asn Lys Ile Ile
1370 1375 1380

Leu Asn Ser His Glu Ile Asn Phe Ser Gly Glu Val Asn Gly Ser
1385 1390 1395

Asn Gly Phe Val Ser Leu Thr Phe Ser Ile Leu Glu Gly Ile Asn
1400 1405 1410

Ala Ile Ile Glu Val Asp Leu Leu Ser Lys Ser Tyr Lys Leu Leu
1415 1420 1425

Ile Ser Gly Glu Leu Lys Ile Leu Met Leu Asn Ser Asn His Ile
1430 1435 1440

Gln Gln Lys Ile Asp Tyr Ile Gly Phe Asn Ser Glu Leu Gln Lys
1445 1450 1455

Asn Ile Pro Tyr Ser Phe Val Asp Ser Glu Gly Lys Glu Asn Gly
1460 1465 1470

[0050] Phe Ile Asn Gly Ser Thr Lys Glu Gly Leu Phe Val Ser Glu Leu
1475 1480 1485

Pro Asp Val Val Leu Ile Ser Lys Val Tyr Met Asp Asp Ser Lys
1490 1495 1500

Pro Ser Phe Gly Tyr Tyr Ser Asn Asn Leu Lys Asp Val Lys Val
1505 1510 1515

Ile Thr Lys Asp Asn Val Asn Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Leu Lys
1520 1525 1530

Asp Asp Ile Lys Ile Ser Leu Ser Leu Thr Leu Gln Asp Glu Lys
1535 1540 1545

Thr Ile Lys Leu Asn Ser Val His Leu Asp Glu Ser Gly Val Ala
1550 1555 1560

Glu Ile Leu Lys Phe Met Asn Arg Lys Gly Asn Thr Asn Thr Ser
1565 1570 1575

Asp Ser Leu Met Ser Phe Leu Glu Ser Met Asn Ile Lys Ser Ile
1580 1585 1590

Phe Val Asn Phe Leu Gln Ser Asn Ile Lys Phe Ile Leu Asp Ala
1595 1600 1605

Asn Phe Ile Ile Ser Gly Thr Thr Ser Ile Gly Gln Phe Glu Phe
1610 1615 1620

Ile Cys Asp Glu Asn Asp Asn Ile Gln Pro Tyr Phe Ile Lys Phe
1625 1630 1635

[0051] Asn Thr Leu Glu Thr Asn Tyr Thr Leu Tyr Val Gly Asn Arg Gln
1640 1645 1650

Asn Met Ile Val Glu Pro Asn Tyr Asp Leu Asp Asp Ser Gly Asp
1655 1660 1665

Ile Ser Ser Thr Val Ile Asn Phe Ser Gln Lys Tyr Leu Tyr Gly
1670 1675 1680

Ile Asp Ser Cys Val Asn Lys Val Val Ile Ser Pro Asn Ile Tyr
1685 1690 1695

Thr Asp Glu Ile Asn Ile Thr Pro Val Tyr Glu Thr Asn Asn Thr
1700 1705 1710

Tyr Pro Glu Val Ile Val Leu Asp Ala Asn Tyr Ile Asn Glu Lys
1715 1720 1725

Ile Asn Val Asn Ile Asn Asp Leu Ser Ile Arg Tyr Val Trp Ser
1730 1735 1740

Asn Asp Gly Asn Asp Phe Ile Leu Met Ser Thr Ser Glu Glu Asn
1745 1750 1755

Lys Val Ser Gln Val Lys Ile Arg Phe Val Asn Val Phe Lys Asp
1760 1765 1770

Lys Thr Leu Ala Asn Lys Leu Ser Phe Asn Phe Ser Asp Lys Gln
1775 1780 1785

Asp Val Pro Val Ser Glu Ile Ile Leu Ser Phe Thr Pro Ser Tyr
1790 1795 1800

[0052] Tyr Glu Asp Gly Leu Ile Gly Tyr Asp Leu Gly Leu Val Ser Leu
1805 1810 1815

Tyr Asn Glu Lys Phe Tyr Ile Asn Asn Phe Gly Met Met Val Ser
1820 1825 1830

Gly Leu Ile Tyr Ile Asn Asp Ser Leu Tyr Tyr Phe Lys Pro Pro
1835 1840 1845

Val Asn Asn Leu Ile Thr Gly Phe Val Thr Val Gly Asp Asp Lys
1850 1855 1860

Tyr Tyr Phe Asn Pro Ile Asn Gly Gly Ala Ala Ser Ile Gly Glu
1865 1870 1875

Thr Ile Ile Asp Asp Lys Asn Tyr Tyr Phe Asn Gln Ser Gly Val
1880 1885 1890

Leu Gln Thr Gly Val Phe Ser Thr Glu Asp Gly Phe Lys Tyr Phe
1895 1900 1905

Ala Pro Ala Asn Thr Leu Asp Glu Asn Leu Glu Gly Glu Ala Ile
1910 1915 1920

Asp Phe Thr Gly Lys Leu Ile Ile Asp Glu Asn Ile Tyr Tyr Phe
1925 1930 1935

Asp Asp Asn Tyr Arg Gly Ala Val Glu Trp Lys Glu Leu Asp Gly
1940 1945 1950

Glu Met His Tyr Phe Ser Pro Glu Thr Gly Lys Ala Phe Lys Gly
1955 1960 1965

[0053] Leu Asn Gln Ile Gly Asp Tyr Lys Tyr Tyr Phe Asn Ser Asp Gly
1970 1975 1980

Val Met Gln Lys Gly Phe Val Ser Ile Asn Asp Asn Lys His Tyr
1985 1990 1995

Phe Asp Asp Ser Gly Val Met Lys Val Gly Tyr Thr Glu Ile Asp
2000 2005 2010

Gly Lys His Phe Tyr Phe Ala Glu Asn Gly Glu Met Gln Ile Gly
2015 2020 2025

Val Phe Asn Thr Glu Asp Gly Phe Lys Tyr Phe Ala His His Asn
2030 2035 2040

Glu Asp Leu Gly Asn Glu Glu Gly Glu Glu Ile Ser Tyr Ser Gly
2045 2050 2055

Ile Leu Asn Phe Asn Asn Lys Ile Tyr Tyr Phe Asp Asp Ser Phe
2060 2065 2070

Thr Ala Val Val Gly Trp Lys Asp Leu Glu Asp Gly Ser Lys Tyr
2075 2080 2085

Tyr Phe Asp Glu Asp Thr Ala Glu Ala Tyr Ile Gly Leu Ser Leu
2090 2095 2100

Ile Asn Asp Gly Gln Tyr Tyr Phe Asn Asp Asp Gly Ile Met Gln
2105 2110 2115

Val Gly Phe Val Thr Ile Asn Asp Lys Val Phe Tyr Phe Ser Asp
2120 2125 2130

[0054] Ser Gly Ile Ile Glu Ser Gly Val Gln Asn Ile Asp Asp Asn Tyr
2135 2140 2145

Phe Tyr Ile Asp Asp Asn Gly Ile Val Gln Ile Gly Val Phe Asp
2150 2155 2160

Thr Ser Asp Gly Tyr Lys Tyr Phe Ala Pro Ala Asn Thr Val Asn
2165 2170 2175

Asp Asn Ile Tyr Gly Gln Ala Val Glu Tyr Ser Gly Leu Val Arg
2180 2185 2190

Val Gly Glu Asp Val Tyr Tyr Phe Gly Glu Thr Tyr Thr Ile Glu
2195 2200 2205

Thr Gly Trp Ile Tyr Asp Met Glu Asn Glu Ser Asp Lys Tyr Tyr
2210 2215 2220

Phe Asn Pro Glu Thr Lys Lys Ala Cys Lys Gly Ile Asn Leu Ile
2225 2230 2235

Asp Asp Ile Lys Tyr Tyr Phe Asp Glu Lys Gly Ile Met Arg Thr
2240 2245 2250

Gly Leu Ile Ser Phe Glu Asn Asn Asn Tyr Tyr Phe Asn Glu Asn
2255 2260 2265

Gly Glu Met Gln Phe Gly Tyr Ile Asn Ile Glu Asp Lys Met Phe
2270 2275 2280

Tyr Phe Gly Glu Asp Gly Val Met Gln Ile Gly Val Phe Asn Thr
2285 2290 2295

Pro Asp Gly Phe Lys Tyr Phe Ala His Gln Asn Thr Leu Asp Glu
2300 2305 2310

[0055]

Asn Phe Glu Gly Glu Ser Ile Asn Tyr Thr Gly Trp Leu Asp Leu
2315 2320 2325

Asp Glu Lys Arg Tyr Tyr Phe Thr Asp Glu Tyr Ile Ala Ala Thr
2330 2335 2340

Gly Ser Val Ile Ile Asp Gly Glu Glu Tyr Tyr Phe Asp Pro Asp
2345 2350 2355

Thr Ala Gln Leu Val Ile Ser Glu
2360 2365

<210> 84
<211> 1520
<212> DNA
<213> 艰难梭菌

<220>
<223> 毒素 B tcdB

<300>
<308> NC_009089, GenBank
<309> 2007-03-07

<400> 84
atgagtttag ttaatagaaa acagttagaa aaaatggcaa atgtaagatt tcgtactcaa 60

gaagatgaat atgttgcaat attggatgct ttagaagaat atcataatat gtcagagaat 120

actgtagtcg aaaaatattt aaaattaaaa gatataaata gtttaacaga tatttatata 180

gatacatata aaaaatctgg tagaaataaa gccttaaaaa aatttaagga atatctagtt 240

acagaagtat tagagctaaa gaataataat ttaactccag ttgagaaaaa tttacatttt 300

gtttggattg gaggtcaaat aaatgacact gctattaatt atataaatca atggaaagat 360

gtaaatagtg attataatgt taatgttttt tatgatagta atgcattttt gataaacaca 420

[0056]

ttgaaaaaaa ctgtagtaga atcagcaata aatgatacac ttgaatcatt tagagaaaac 480

ttaaatgacc ctagatttga ctataataaa ttcttcagaa aacgtatgga aataatttat 540

gataaacaga aaaatttcat aaactactat aaagctcaaa gagaagaaaa tcctgaactt 600

ataattgatg atattgtaaa gacatatctt tcaaatgagt attcaaagga gatagatgaa 660

cttaatacct atattgaaga atccttaaat aaaattacac agaatagtgg aaatgatgtt 720

agaaactttg aagaatttaa aaatggagag tcattcaact tatatgaaca agagttggta 780

gaaaggtgga atttagctgc tgcttctgac atattaagaa tatctgcatt aaaagaaatt 840

ggtggtatgt atttagatgt tgatatgtta ccaggaatac aaccagactt atttgagtct 900

atagagaaac ctagttcagt aacagtggat ttttgggaaa tgacaaagtt agaagctata 960

atgaaataca aagaatatat accagaatat acctcagaac attttgacat gttagacgaa 1020

gaagttcaaa gtagttttga atctgttcta gcttctaagt cagataaatc agaaatattc 1080

tcatcacttg gtgatatgga ggcatcacca ctagaagtta aaattgcatt taatagtaag 1140

ggtattataa atcaagggct aatttctgtg aaagactcat attgtagcaa tttaatagta 1200

aaacaaatcg agaatagata taaaatattg aataatagtt taaatccagc tattagcgag 1260

gataatgatt ttaatactac aacgaatacc tttattgata gtataatggc tgaagctaat 1320

gcagataatg gtagatttat gatggaacta ggaaagtatt taagagttgg tttcttccca 1380

gatgttaaaa ctactattaa cttaagtggc cctgaagcat atgcggcagc ttatcaagat 1440

ttattaatgt ttaaagaagg cagtatgaat atccatttga tagaagctga tttaagaaac 1500

tttgaaatct ctaaaactaa 1520

<210> 85
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

[0057]

<220>
<223> CAN33G1; K, 可变区

<400> 85
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Lys Glu Tyr Thr Leu Ser Ile Ala Ser Leu Gln Thr

65 70 75 80

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

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

<210> 86
<211> 6
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; K, CDR1

<400> 86
Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
1 5

[0058]

<210> 87
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; K, CDR2

<400> 87
Gly Ala Thr
1

<210> 88
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; K, CDR3

<400> 88
Gln Gln Tyr Trp Asn Ile Pro Thr
1 5

<210> 89
<211> 26
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; K, FR1

<400> 89
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
20 25

[0059]

<210> 90
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; K, FR2

<400> 90
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
1 5 10 15

Ser

<210> 91
<211> 36
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; K, FR3

<400> 91
Ser Leu Glu Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Lys Glu Tyr Thr Leu Ser Ile Ala Ser Leu Gln Thr Glu Asp Phe Val
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 92
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

[0060] <220>
<223> CAN33G1; K, FR4

<400> 92
Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 93
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, 可变区

<400> 93
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Ser Asn Trp Glu Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser
100 105 110

[0061]

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, CDR1

<400> 94
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 95
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, CDR2

<400> 95
Val Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 96
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, CDR3

<400> 96
Thr Arg Ser Asn Trp Glu Asn Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

[0062]
<210> 97
<211> 25
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, FR1

<400> 97
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 98
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, FR2

<400> 98
Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10 15

Arg

<210> 99
<211> 38
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, FR3

<400> 99
[0063] Asn Tyr Asn Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Lys
1 5 10 15

Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Phe Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp
20 25 30

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, FR4

<400> 100
Trp Gly Gln Gly Ser Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 101
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> cdrCAN46G13a；K，可变区

<400> 101
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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

[0064] Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

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

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

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

<210> 102
<211> 7

<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G13a; K, CDR1

<400> 102
Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 103
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G13a; K, CDR2

<400> 103
Arg Thr Ser
1

[0065]

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G13a; K, CDR3

<400> 104
Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 105
<211> 26
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G13a; K, FR1

<400> 105
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 Ser Ala Ser
20 25

<210> 106
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G13a; K, FR2

<400> 106
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
1 5 10 15

[0066]

Tyr

<210> 107
<211> 36
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G13a; K, FR3

<400> 107
Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 108
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G13a; K, FR4

<400> 108
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 109
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

[0067]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> cdrCAN46G13a; H, 可变区

<400> 109
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 Asp
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Arg Ser Arg Val Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

[0068] <220>
<223> cdrCAN46G13a; H, CDR1

<400> 110
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Ser Ala
1 5

<210> 111
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G13a; H, CDR2

<400> 111
Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 112

<211> 12
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G13a; H, CDR3

<400> 112
Ala Arg Arg Ser Arg Val Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 113
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G13a; H, FR1

<400> 113
[0069] 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
20 25

<210> 114
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G13a; H, FR2

<400> 114
Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10 15

Tyr

<210> 115
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G13a; H, FR3

<400> 115
Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr
1 5 10 15

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Val Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

[0070]

<210> 116
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G13a; H, FR4

<400> 116
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 117
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> huCAN46G13a; K, 可变区

<400> 117
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
[0071] 65 70 75 80

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

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

<210> 118
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G13a; K, CDR1

<400> 118
Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 119
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G13a; K, CDR2

<400> 119
Arg Thr Ser
1

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G13a; K, CDR3

[0072] <400> 120
Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 121
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G13a; K, FR1

<400> 121
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser

20 25

<210> 122
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<223> huCAN46G13a; K, FR2

<400> 122
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
1 5 10 15

His

[0073]

<210> 123
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成多肽

<220>
<223> huCAN46G13a; K, FR3

<400> 123
Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

35

<210> 124
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G13a; K, FR4

<400> 124
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 125
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

[0074]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> huCAN46G13a; H, 可变区

<400> 125
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 Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Arg Ser Arg Val Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0075] <220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G13a; H, CDR1

<400> 126
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Ser Ala
1 5

<210> 127
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G13a; H, CDR2

<400> 127
Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 128
<211> 12
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G13a; H, CDR3

<400> 128
Ala Arg Arg Ser Arg Val Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 129
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

[0076] <220>
<223> huCAN46G13a; H, FR1

<400> 129
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 Thr
20 25

<210> 130
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<223> huCAN46G13a; H, FR2

<400> 130
Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Asn Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10 15

Tyr

<210> 131
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> huCAN46G13a; H, FR3

<400> 131
[0077] Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr
1 5 10 15

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Val Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 132
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G13a; H, FR4

<400> 132
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 133
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> rehuCAN46G13a; K, 可变区

<400> 133
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

[0078]

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln
65 70 75 80

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

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

<210> 134

<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G13a; K, CDR1

<400> 134
Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 135
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G13a; K, CDR2

<400> 135
Arg Thr Ser
[0079] 1

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G13a; K, CDR3

<400> 136
Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 137
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G13a; K, FR1

<400> 137
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
20 25

<210> 138
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0080]

<220>
<223> rehuCAN46G13a; K, FR2

<400> 138
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile
1 5 10 15

His

<210> 139
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> rehuCAN46G13a; K, FR3

<400> 139
Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Ile Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 140
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G13a; K, FR4

[0081]

<400> 140
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 141
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, 可变区

<400> 141
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 Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

[0082] Ala Arg Arg Ser Arg Val Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, CDR1

<400> 142
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Ser Ala
1 5

<210> 143
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, CDR2

<400> 143
Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 144
<211> 12
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, CDR3

[0083] <400> 144
Ala Arg Arg Ser Arg Val Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 145
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, FR1

<400> 145
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 Thr
20 25

<210> 146
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, FR2

<400> 146
Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10 15

Tyr

[0084]

<210> 147
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, FR3

<400> 147
Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr
1 5 10 15

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp
20 25 30

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 148
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, FR4

<400> 148
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 149
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

[0085]

<220>
<223> cdrCAN46G19; K, 可变区

<400> 149
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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80

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

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

<210> 150
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G19; K, CDR1

<400> 150
Ser Ser Val Thr Tyr
1 5

[0086]

<210> 151
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G19; K, CDR2

<400> 151
Glu Thr Ser
1

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G19; K, CDR3

<400> 152
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 153
<211> 26
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G19; K, FR1

<400> 153
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 Ser Ala Ser
20 25

[0087]

<210> 154
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G19; K, FR2

<400> 154
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 155
<211> 36
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G19; K, FR3

<400> 155
Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 156
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

[0088] <220>
<223> cdrCAN46G19; K, FR4

<400> 156
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 157
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, 可变区

<400> 157
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

[0089] Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 158
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, CDR1

<400> 158
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 159
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, CDR2

<400> 159
Ile Phe Pro Tyr Asn Gly Ala Ala
1 5

<210> 160
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, CDR3

[0090]

<400> 160
Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 161
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, FR1

<400> 161
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 162
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, FR2

<400> 162
Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10 15

Arg

<210> 163
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

[0091]

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, FR3

<400> 163
Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 164
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, FR4

<400> 164
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 165
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> huCAN46G19; K, 可变区

<400> 165
[0092] Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 166
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G19; K, CDR1

<400> 166
Ser Ser Val Thr Tyr
1 5

<210> 167
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

[0093]

<220>
<223> huCAN46G19; K, CDR2

<400> 167
Glu Thr Ser
1

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G19; K, CDR3

<400> 168
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 169

<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G19; K, FR1

<400> 169
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser
20 25

<210> 170
<211> 17
[0094] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G19; K, FR2

<400> 170
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 171
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> huCAN46G19; K, FR3

<400> 171
Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Asn Ser Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 172
<211> 10
<212> PRT
[0095] <213> 智人

<220>
<223> huCAN46G19; K, FR4

<400> 172
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 173
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> huCAN46G19; H, 可变区

<400> 173

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

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

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

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

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[0096] 85 90 95

Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 174
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G19; H, CDR1

<400> 174
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 175
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G19; H, CDR2

<400> 175
Ile Phe Pro Tyr Asn Gly Ala Ala
1 5

<210> 176
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G19; H, CDR3

[0097] <400> 176
Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 177
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G19; H, FR1

<400> 177
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

20 25

<210> 178
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G19; H, FR2

<400> 178
Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10 15

Arg

[0098]

<210> 179
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> huCAN46G19; H, FR3

<400> 179
Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys
1 5 10 15

Ser Ser Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Phe Cys

35

<210> 180
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> huCAN46G19; H, FR4

<400> 180
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 181
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

[0099]

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成多肽

<220>
<223> rehuCAN46G19; K, 可变区

<400> 181
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Asn Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 182
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G19; K, CDR1

<400> 182
[0100] Ser Ser Val Thr Tyr
1 5

<210> 183
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G19; K, CDR2

<400> 183
Glu Thr Ser
1

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>

<223> rehuCAN46G19; K, CDR3

<400> 184
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 185
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G19; K, FR1

<400> 185
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

[0101]

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
20 25

<210> 186
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G19; K, FR2

<400> 186
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Trp Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 187
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> rehuCAN46G19；K，FR3

<400> 187
Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Asn Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Val Ala
20 25 30

[0102] Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 188
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> rehuCAN46G19；K，FR4

<400> 188
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 189
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> rehuCAN46G19；H，可变区

<400> 189
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

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

[0103]

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

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

Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 190
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G19; H, CDR1

<400> 190
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 191
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G19; H, CDR2

<400> 191
Ile Phe Pro Tyr Asn Gly Ala Ala
1 5

[0104] <210> 192
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G19; H, CDR3

<400> 192
Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 193
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>

<223> rehuCAN46G19; H, FR1

<400> 193
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 194
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G19; H, FR2

[0105]

<400> 194
Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10 15

Arg

<210> 195
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> rehuCAN46G19; H, FR3

<400> 195
Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys

1 5 10 15

Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
20 25 30

Ser Ala Val Tyr Phe Cys
35

<210> 196
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G19; H, FR4

<400> 196
[0106] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 197
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> cdrCAN46G24; K, 可变区

<400> 197
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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met
20 25 30

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

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

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

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

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

[0107]

<210> 198
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G24; K, CDR1

<400> 198
Ser Ser Val Thr Tyr
1 5

<210> 199
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G24; K, CDR2

<400> 199
Glu Thr Ser
1

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G24; K, CDR3

<400> 200
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 201
<211> 26
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G24; K, FR1

[0108]

<400> 201
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 Ser Ala Ser
20 25

<210> 202
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G24; K, FR2

<400> 202
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 203
<211> 36
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G24; K, FR3

<400> 203
Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
20 25 30

[0109]

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 204
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G24; K, FR4

<400> 204
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 205
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> cdrCAN46G24; H, 可变区

<400> 205
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

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

[0110]

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

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

Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 206
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G24; H, CDR1

<400> 206
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 207
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G24; H, CDR2

<400> 207
Ile Phe Pro Tyr Asn Gly Ala Ala
1 5

[0111]

<210> 208
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> cdrCAN46G24; H, CDR3

<400> 208
Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 209
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G24; H, FR1

<400> 209
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 210
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G24; H, FR2

<400> 210
Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10 15

Arg

[0112]

<210> 211
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G24; H, FR3

<400> 211
Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 212
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> cdrCAN46G24; H, FR4

<400> 212
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 213
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成多肽

[0113] <220>
<223> huCAN46G24; K, 可变区

<400> 213
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 214
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G24; K, CDR1

<400> 214
Ser Ser Val Thr Tyr
1 5

[0114]

<210> 215
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G24; K, CDR2

<400> 215
Glu Thr Ser
1

<210> 216
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G24; K, CDR3

<400> 216
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 217
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G24; K, FR1

<400> 217
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

[0115]

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser
20 25

<210> 218
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G24; K, FR2

<400> 218
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 219
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> huCAN46G24; K, FR3

<400> 219
Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Asn Ser Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
[0116] 35

<210> 220
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> huCAN46G24; K, FR4

<400> 220
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 221
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> huCAN46G24; H, 可变区

<400> 221
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

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

[0117]

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

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

Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 222
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>

<223> huCAN46G24; H, CDR1

<400> 222
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 223
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G24; H, CDR2

<400> 223
Ile Phe Pro Tyr Asn Gly Ala Ala
1 5

<210> 224
[0118] <211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> huCAN46G24; H, CDR3

<400> 224
Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 225
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G24; H, FR1

<400> 225
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 226
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G24; H, FR2

<400> 226
[0119] Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10 15

Arg

<210> 227
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> huCAN46G24; H, FR3

<400> 227
Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys
1 5 10 15

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Phe Cys
35

<210> 228
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> huCAN46G24; H, FR4

<400> 228
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

[0120] <210> 229
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> rehuCAN46G24; K, 可变区

<400> 229
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Asn Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 230
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

[0121]

<220>
<223> rehuCAN46G24; K, CDR1

<400> 230
Ser Ser Val Thr Tyr
1 5

<210> 231
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G24; K, CDR2

<400> 231
Glu Thr Ser
1

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G24; K, CDR3

<400> 232
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 233
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

[0122] <220>
<223> rehuCAN46G24; K, FR1

<400> 233
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser
20 25

<210> 234
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G24; K, FR2

<400> 234
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Trp Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 235
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> rehuCAN46G24；K，FR3

<400> 235
[0123] Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Asn Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Val Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 236
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G24；K，FR4

<400> 236
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 237
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> rehuCAN46G24; H, 可变区

<400> 237
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

[0124] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 238
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G24; H, CDR1

<400> 238
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 239
[0125] <211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G24; H, CDR2

<400> 239
Ile Phe Pro Tyr Asn Gly Ala Ala
1 5

<210> 240
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G24; H, CDR3

<400> 240
Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 241
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G24; H, FR1

<400> 241
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

[0126]

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 242
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G24; H, FR2

<400> 242
Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10 15

Arg

<210> 243
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> rehuCAN46G24; H, FR3

<400> 243
Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
20 25 30

[0127] Ser Ala Val Tyr Phe Cys
35

<210> 244
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> rehuCAN46G24; H, FR4

<400> 244
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 245
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; K, 可变区

<400> 245
gaaaaggttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga agaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgcatt ggtaccagca gaagtcaagc 120

acctcccccca aactctggat ttatgaaaca tccaaactgg cttttggagt cccaggtcgc 180

ttcagtggca gtggatctgg aaactcttac tctctcacga tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgttgcca cttattactg ttttcagggg agtgggtacc cattcacgtt cggctcgggg 300

acaaagttgg aagtaaaa 318

<210> 246
<211> 15
<212> DNA
<213> 小家鼠

[0128]

<220>
<223> CAN46G4; K, CDR1

<400> 246
tcaagtgtaa gttac 15

<210> 247
<211> 9
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; K, CDR2

<400> 247
gaaacatcc 9

<210> 248
<211> 27
<212> DNA

<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; K, CDR3

<400> 248
tttcagggga gtgggtaccc attcacg 27

<210> 249
<211> 78
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; K, FR1

<400> 249
gaaaaggttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga agaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagc 78

[0129]

<210> 250
<211> 51
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; K, FR2

<400> 250
atgcattggt accagcagaa gtcaagcacc tcccccaaac tctggattta t 51

<210> 251
<211> 108
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; K, FR3

<400> 251

aaactggctt ttggagtccc aggtcgcttc agtggcagtg gatctggaaa ctcttactct 60

ctcacgatca gcagcatgga ggctgaagat gttgccactt attactgt 108

<210> 252
<211> 30
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; K, FR4

<400> 252
ttcggctcgg ggacaaagtt ggaagtaaaa 30

<210> 253
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

[0130]

<220>
<223> CAN46G4; H, 可变区

<400> 253
gaggtccagc tgctacagtc tggccctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctgatta ctcattcact ggctactaca tgcactgggt gaagcaaagc 120

catgtaaaga gccttgagtg gattggacgt atttttcctt acaatggtgc tgctagctac 180

aaccagaatt tcaaggacaa ggccaccttg actgtagata agtcttccag cacagcctac 240

atggagctcc acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attattgtac aagatggtta 300

agggtctact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 254
<211> 24
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; H, CDR1

<400> 254
gattactcat tcactggcta ctac 24

<210> 255
<211> 24
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; H, CDR2

<400> 255
atttttcctt acaatggtgc tgct 24

<210> 256
<211> 30
[0131] <212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; H, CDR3

<400> 256
acaagatggt taagggtcta ctttgactac 30

<210> 257
<211> 75
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; H, FR1

<400> 257
gaggtccagc tgctacagtc tggccctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttct 75

<210> 258
<211> 51
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; H, FR2

<400> 258
atgcactggg tgaagcaaag ccatgtaaag agccttgagt ggattggacg t 51

<210> 259
<211> 114
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; H, FR3

<400> 259
[0132] agctacaacc agaatttcaa ggacaaggcc accttgactg tagataagtc ttccagcaca 60

gcctacatgg agctccacag cctgacatct gaggactctg cagtctatta ttgt 114

<210> 260
<211> 33
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G4; H, FR4

<400> 260
tggggccaag gcaccactct cacagtctcc tca 33

<210> 261
<211> 319
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; K, 可变区

<400> 261
gaaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctacat ctccagggga aaaggtcacc 60

atgtcctgca gtgccagctc aagtgtaact tacatgcact ggtaccagca gaagtcaatc 120

acctcccccca aactctggat ttatgaaaca tccaaactgg cttctggagt ccccggtcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg aaactcttac tctctcacga tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgttgcca cttattactg ttttcagggg agtgggtacc cattcacgtt cggctcgggg 300

acaaagttgg aaataaaac 319

<210> 262
<211> 15
<212> DNA
<213> 小家鼠

[0133]
<220>
<223> CAN46G13; K, CDR1

<400> 262
tcaagtgtaa cttac 15

<210> 263
<211> 9
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; K, CDR2

<400> 263
gaaacatcc 9

<210> 264
<211> 27
<212> DNA

<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; K, CDR3

<400> 264
tttcagggga gtgggtaccc attcacg 27

<210> 265
<211> 78
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; K, FR1

<400> 265
gaaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctacat ctccagggga aaaggtcacc 60

atgtcctgca gtgccagc 78

[0134]

<210> 266
<211> 51
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; K, FR2

<400> 266
atgcactggt accagcagaa gtcaatcacc tcccccaaac tctggattta t 51

<210> 267
<211> 108
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; K, FR3

<400> 267

aaactggctt ctggagtccc cggtcgcttc agtggcagtg ggtctggaaa ctcttactct 60

ctcacgatca gcagcatgga ggctgaagat gttgccactt attactgt 108

<210> 268
<211> 31
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; K, FR4

<400> 268
ttcggctcgg ggacaaagtt ggaaataaaa c 31

<210> 269
<211> 352
<212> DNA
<213> 小家鼠

[0135]

<220>
<223> CAN46G13; H, 可变区

<400> 269
gaggtccagc tgctacagtc tggccctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctactaca tacactgggt gaagcagacc 120

catgtaaaga gccttgagtg ggttggacgt atttttcctt acaatggtgc tgctagctac 180

aatcagaatt tcaagggcaa ggccaccttg actgtagata agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagatggtta 300

agggtctact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc ag 352

<210> 270
<211> 24
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; H, CDR1

<400> 270
ggttactcat tcactggcta ctac 24

<210> 271
<211> 24
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; H, CDR2

<400> 271
atttttcctt acaatggtgc tgct 24

<210> 272
<211> 30
[0136] <212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; H, CDR3

<400> 272
gcaagatggt taagggtcta ctttgactac 30

<210> 273
<211> 75
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; H, FR1

<400> 273
gaggtccagc tgctacagtc tggccctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttct 75

<210> 274
<211> 51
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; H, FR2

<400> 274
atacactggg tgaagcagac ccatgtaaag agccttgagt gggttggacg t 51

<210> 275
<211> 114
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; H, FR3

[0137]
<400> 275
agctacaatc agaatttcaa gggcaaggcc accttgactg tagataagtc ctccagcaca 60

gcctacatgg agctccacag cctgacatct gaggactctg cagtctattt ctgt 114

<210> 276
<211> 34
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13; H, FR4

<400> 276
tggggccaag gcaccactct cacagtctcc tcag 34

<210> 277
<211> 324
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; K, 可变区

<400> 277
gaaaatgtgc tcacccagtc tccagcaata atggctgcct ctctggggca gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

tcaggcgctt cccccaaacc cttgattcat aggacatcca ccctggcttc tggcgtccca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcgtggag 240

gctgaagatg atgcaactta ttactgccag cagtggagtg gttacccgta cacgttcgga 300

ggggggacca agctggaaat aaaa 324

<210> 278
<211> 21
<212> DNA
<213> 小家鼠

[0138]
<220>
<223> CAN46G13a; K, CDR1

<400> 278
tcaagtgtaa gttccagtta c 21

<210> 279
<211> 9
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; K, CDR2

<400> 279
aggacatcc 9

<210> 280
<211> 27
<212> DNA

<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; K, CDR3

<400> 280
cagcagtgga gtggttaccc gtacacg 27

<210> 281
<211> 78
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; K, FR1

<400> 281
gaaaatgtgc tcacccagtc tccagcaata atggctgcct ctctggggca gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagc 78

[0139]

<210> 282
<211> 51
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; K, FR2

<400> 282
ttgcactggt accagcagaa gtcaggcgct tcccccaaac ccttgattca t 51

<210> 283
<211> 108
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; K, FR3

<400> 283

accctggctt ctggcgtccc agctcgcttc agtggcagtg ggtctgggac ctcttactct 60

ctcacaatca gcagcgtgga ggctgaagat gatgcaactt attactgc 108

<210> 284
<211> 30
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; K, FR4

<400> 284
ttcggagggg ggaccaagct ggaaataaaa 30

<210> 285
<211> 358
<212> DNA
<213> 小家鼠

[0140]

<220>
<223> CAN46G13a; H, 可变区

<400> 285
gatgtgcagc ttcaggagtc aggacctggc ctggtgaaac cttctcagtc tctgtccctc 60

acctgcactg tcactggcta ctcaatcacc agtgattctg cctggaactg gatccggcag 120

tttccaggaa acaacctgga gtggatgggc tacataagct acagtggtag cactagctac 180

aacccatctc tcaaaagtcg aatctctatc actcgagaca catccaagaa ccagttcttc 240

ctgcagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aagaaggagt 300

agggtctcat tctactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctcag 358

<210> 286
<211> 27
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; H, CDR1

<400> 286
ggctactcaa tcaccagtga ttctgcc 27

<210> 287
<211> 21
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; H, CDR2

<400> 287
ataagctaca gtggtagcac t 21

<210> 288
<211> 36
[0141] <212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; H, CDR3

<400> 288
gcaagaagga gtagggtctc attctacttt gactac 36

<210> 289
<211> 75
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; H, FR1

<400> 289
gatgtgcagc ttcaggagtc aggacctggc ctggtgaaac cttctcagtc tctgtccctc 60

acctgcactg tcact 75

<210> 290
<211> 51
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; H, FR2

<400> 290
tggaactgga tccggcagtt tccaggaaac aacctggagt ggatgggcta c 51

<210> 291
<211> 114
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; H, FR3

[0142] <400> 291
agctacaacc catctctcaa aagtcgaatc tctatcactc gagacacatc caagaaccag 60

ttcttcctgc agttgaattc tgtgactact gaggacacag ccacatatta ctgt 114

<210> 292
<211> 34
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G13a; H, FR4

<400> 292
tggggccaag gcaccactct cacagtctcc tcag 34

<210> 293
<211> 319
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; K, 可变区

<400> 293
gaaaatgttc tcacccagtc tccaacaatc atgtctgcat ctccagggga agaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaact tacatgcact ggtaccagca gaagtcaatc 120

acctcccccca aactctggat ttatgaaaca tccaaactgg cttctggagt cccaggtcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg aaactcttac tctctcacga tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgttgcca cttattactg ttttcagggg agtgggtacc cattcacgtt cggctcgggg 300

acaaagttgg aaataaaac 319

<210> 294
<211> 15
<212> DNA
<213> 小家鼠

[0143]
<220>
<223> CAN46G19; K, CDR1

<400> 294
tcaagtgtaa cttac 15

<210> 295
<211> 9
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; K, CDR2

<400> 295
gaaacatcc 9

<210> 296
<211> 27
<212> DNA

<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; K, CDR3

<400> 296
tttcagggga gtgggtaccc attcacg 27

<210> 297
<211> 78
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; K, FR1

<400> 297
gaaaatgttc tcacccagtc tccaacaatc atgtctgcat ctccagggga agaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagc 78

[0144]

<210> 298
<211> 51
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; K, FR2

<400> 298
atgcactggt accagcagaa gtcaatcacc tcccccaaac tctggattta t 51

<210> 299
<211> 108
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; K, FR3

<400> 299

aaactggctt ctggagtccc aggtcgcttc agtggcagtg ggtctggaaa ctcttactct 60

ctcacgatca gcagcatgga ggctgaagat gttgccactt attactgt 108

<210> 300
<211> 31
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; K, FR4

<400> 300
ttcggctcgg ggacaaagtt ggaaataaaa c 31

<210> 301
<211> 352
<212> DNA
<213> 小家鼠

[0145]

<220>
<223> CAN46G19; H, 可变区

<400> 301
gaggtccagc tgctacagtc tggccctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctactaca ttcactgggt gaagcagacc 120

catgtaaaga gccttgagtg ggttggacgt atttttcctt acaatggtgc tgctagctac 180

aaccagaatt tcaagggcaa ggccaccttg actgtagata agtcctccac cacagcctac 240

atggagctcc acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagatggtta 300

agggtctact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc ag 352

<210> 302
<211> 24
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; H, CDR1

<400> 302
ggttactcat tcactggcta ctac 24

<210> 303
<211> 24
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; H, CDR2

<400> 303
atttttcctt acaatggtgc tgct 24

<210> 304
<211> 30
[0146] <212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; H, CDR3

<400> 304
gcaagatggt taagggtcta ctttgactac 30

<210> 305
<211> 75
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; H, FR1

<400> 305
gaggtccagc tgctacagtc tggccctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttct 75

<210> 306
<211> 51
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; H, FR2

<400> 306
attcactggg tgaagcagac ccatgtaaag agccttgagt gggttggacg t 51

<210> 307
<211> 114
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; H, FR3

[0147]
<400> 307
agctacaacc agaatttcaa gggcaaggcc accttgactg tagataagtc ctccaccaca 60

gcctacatgg agctccacag cctgacatct gaggactctg cagtctattt ctgt 114

<210> 308
<211> 34
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G19; H, FR4

<400> 308
tggggccaag gcaccactct cacagtctcc tcag 34

<210> 309
<211> 319
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; K, 可变区

<400> 309
gaaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctacat ctccagggga aaaggtcacc 60

atgtcctgca gtgccagctc aagtgtaact tacatgcact ggtaccagca gaagtcaatc 120

acctcccccca aactctggat ttatgaaaca tccaaactgg cttctggagt ccccggtcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg aaactcttac tctctcacga tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgttgcca cttattactg ttttcagggg agtgggtacc cattcacgtt cggctcgggg 300

acaaagttgg aaataaaac 319

<210> 310
<211> 15
<212> DNA
<213> 小家鼠

[0148]

<220>
<223> CAN46G24; K, CDR1

<400> 310
tcaagtgtaa cttac 15

<210> 311
<211> 9
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; K, CDR2

<400> 311
gaaacatcc 9

<210> 312
<211> 27
<212> DNA

<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; K, CDR3

<400> 312
tttcagggga gtgggtaccc attcacg 27

<210> 313
<211> 78
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; K, FR1

<400> 313
gaaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctacat ctccagggga aaaggtcacc 60

atgtcctgca gtgccagc 78

[0149]

<210> 314
<211> 51
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; K, FR2

<400> 314
atgcactggt accagcagaa gtcaatcacc tcccccaaac tctggattta t 51

<210> 315
<211> 108
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; K, FR3

<400> 315

aaactggctt ctggagtccc cggtcgcttc agtggcagtg ggtctggaaa ctcttactct 60

ctcacgatca gcagcatgga ggctgaagat gttgccactt attactgt 108

<210> 316
<211> 31
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; K, FR4

<400> 316
ttcggctcgg ggacaaagtt ggaaataaaa c 31

<210> 317
<211> 352
<212> DNA
<213> 小家鼠

[0150]

<220>
<223> CAN46G24; H, 可变区

<400> 317
gaggtccagc tgctacagtc tggccctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctactaca tacactgggt gaagcagacc 120

catgtaaaga gccttgagtg ggttggacgt atttttcctt acaatggtgc tgctagctac 180

aatcagaatt tcaagggcaa ggccaccttg actgtagata agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagatggtta 300

agggtctact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc ag 352

<210> 318
<211> 24
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; H, CDR1

<400> 318
ggttactcat tcactggcta ctac 24

<210> 319
<211> 24
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; H, CDR2

<400> 319
atttttcctt acaatggtgc tgct 24

<210> 320
<211> 30
[0151] <212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; H, CDR3

<400> 320
gcaagatggt taagggtcta ctttgactac 30

<210> 321
<211> 75
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; H, FR1

<400> 321
gaggtccagc tgctacagtc tggccctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttct 75

<210> 322
<211> 51
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; H, FR2

<400> 322
atacactggg tgaagcagac ccatgtaaag agccttgagt gggttggacg t 51

<210> 323
<211> 114
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; H, FR3

[0152]
<400> 323
agctacaatc agaatttcaa gggcaaggcc accttgactg tagataagtc ctccagcaca 60

gcctacatgg agctccacag cctgacatct gaggactctg cagtctattt ctgt 114

<210> 324
<211> 34
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN46G24; H, FR4

<400> 324
tggggccaag gcaccactct cacagtctcc tcag 34

<210> 325
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> CAN46G4 密码子优化；K，可变区

<400> 325
gaaaaggttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga agaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgcatt ggtaccagca gaagtcaagc 120

acctccccca aactctggat ttatgaaaca tccaaactgg cttttggagt cccaggtcgc 180

ttcagtggca gtggatctgg aaactcttac tctctcacga tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgttgcca cttattactg ttttcagggg agtgggtacc cattcacgtt cggctcgggg 300

acaaagttgg aagtaaaac 319

[0153]

<210> 326
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G4 密码子优化；K，CDR1

<400> 326
tcaagtgtaa gttac 15

<210> 327
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> CAN46G4 密码子优化；K，CDR2

<400> 327
gaaacatcc 9

<210> 328
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G4 密码子优化；K，CDR3

<400> 328
tttcagggga gtgggtaccc attcacg 27

[0154]

<210> 329
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G4 密码子优化；K，FR1

<400> 329
gaaaaggttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga agaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagc 78

<210> 330
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G4 密码子优化；K，FR2

<400> 330
atgcattggt accagcagaa gtcaagcacc tcccccaaac tctggattta t 51

<210> 331
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> CAN46G4 密码子优化；K，FR3

<400> 331
[0155] aaactggctt ttggagtccc aggtcgcttc agtggcagtg gatctggaaa ctcttactct 60

ctcacgatca gcagcatgga ggctgaagat gttgccactt attactgt 108

<210> 332
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G4 密码子优化；K，FR4

<400> 332
ttcggctcgg ggacaaagtt ggaagtaaaa c 31

<210> 333
<211> 325
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> CAN46G13a 密码子优化；K，可变区

<400> 333
gaaaatgtgc tcacccagtc tccagcaata atggctgcct ctctggggca gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

tcaggcgctt cccccaaacc cttgattcat aggacatcca ccctggcttc tggcgtccca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcgtggag 240

gctgaagatg atgcaactta ttactgccag cagtggagtg gttacccgta cacgttcgga 300

ggggggacca agctggaaat aaaac 325

[0156]
<210> 334
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G13a 密码子优化；K，CDR1

<400> 334
tcaagtgtaa gttccagtta c 21

<210> 335
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G13a 密码子优化; K, CDR2

<400> 335
aggacatcc 9

<210> 336
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G13a 密码子优化; K, CDR3

<400> 336
cagcagtgga gtggttaccc gtacacg 27

[0157]

<210> 337
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G13a 密码子优化; K, FR1

<400> 337
gaaaatgtgc tcacccagtc tccagcaata atggctgcct ctctggggca gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagc 78

<210> 338
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G13a 密码子优化；K，FR2

<400> 338
ttgcactggt accagcagaa gtcaggcgct tcccccaaac ccttgattca t 51

<210> 339
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> CAN46G13a 密码子优化；K，FR3

[0158] <400> 339
accctggctt ctggcgtccc agctcgcttc agtggcagtg ggtctgggac ctcttactct 60

ctcacaatca gcagcgtgga ggctgaagat gatgcaactt attactgc 108

<210> 340
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G13a 密码子优化；K，FR4

<400> 340
ttcggagggg ggaccaagct ggaaataaaa c 31

<210> 341

<211> 358
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> CAN46G13a 密码子优化；H，可变区

<400> 341
gatgtgcagc ttcaggagtc aggacctggc ctggtgaaac cttctcagtc tctgtccctc 60

acctgcactg tcactggcta ctcaatcacc agtgattctg cctggaactg gattcggcag 120

tttccaggaa acaacctgga gtggatgggc tacataagct acagtggtag cactagctac 180

aacccatctc tcaaaagtcg aatctctatc actcgagaca catccaagaa ccagttcttc 240

ctgcagttga actctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aagaaggagt 300

[0159] agggtctcat tctactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctcag 358

<210> 342
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G13a 密码子优化；H，CDR1

<400> 342
ggctactcaa tcaccagtga ttctgcc 27

<210> 343
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G13a 密码子优化；H，CDR2

<400> 343
ataagctaca gtggtagcac t 21

<210> 344
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G13a 密码子优化；H，CDR3

[0160]
<400> 344
gcaagaagga gtagggtctc attctacttt gactac 36

<210> 345
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G13a 密码子优化；H，FR1

<400> 345
gatgtgcagc ttcaggagtc aggacctggc ctggtgaaac cttctcagtc tctgtccctc 60

acctgcactg tcact 75

<210> 346
<211> 51

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G13a 密码子优化；H，FR2

<400> 346
tggaactgga ttcggcagtt tccaggaaac aacctggagt ggatgggcta c 51

<210> 347
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

[0161] <220>
<223> CAN46G13a 密码子优化；H，FR3

<400> 347
agctacaacc catctctcaa aagtcgaatc tctatcactc gagacacatc caagaaccag 60

ttcttcctgc agttgaactc tgtgactact gaggacacag ccacatatta ctgt 114

<210> 348
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G13a 密码子优化；H，FR4

<400> 348
tggggccaag gcaccactct cacagtctcc tcag 34

<210> 349
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> CAN46G19 密码子优化；K，可变区

<400> 349
gaaaatgttc tcacccagtc tccaacaatc atgtctgcat ctccagggga agaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaact tacatgcact ggtaccagca gaagtcaatc 120

acctcccccca aactctggat ttatgaaaca tccaaactgg cttctggagt cccaggtcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg aaactcttac tctctcacga tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgttgcca cttattactg ttttcagggg agtgggtacc cattcacgtt cggctcgggg 300

[0162]

acaaagttgg aaataaaac 319

<210> 350
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G19 密码子优化；K，CDR1

<400> 350
tcaagtgtaa cttac 15

<210> 351
<211> 9
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G19 密码子优化；K，CDR2

<400> 351
gaaacatcc 9

<210> 352
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0163] <220>
<223> CAN46G19 密码子优化；K，CDR3

<400> 352
tttcagggga gtgggtaccc attcacg 27

<210> 353
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G19 密码子优化；K，FR1

<400> 353
gaaaatgttc tcacccagtc tccaacaatc atgtctgcat ctccagggga agaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagc 78

<210> 354
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G19 密码子优化；K，FR2

<400> 354
atgcactggt accagcagaa gtcaatcacc tcccccaaac tctggattta t 51

<210> 355
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

[0164]

<220>
<223> CAN46G19 密码子优化；K，FR3

<400> 355
aaactggctt ctggagtccc aggtcgcttc agtggcagtg ggtctggaaa ctcttactct 60

ctcacgatca gcagcatgga ggctgaagat gttgccactt attactgt 108

<210> 356
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G19 密码子优化；K，FR4

<400> 356

ttcggctcgg ggacaaagtt ggaaataaaa c 31

<210> 357
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> CAN46G19 密码子优化；H，可变区

<400> 357
gaggtccagc tgctacagtc tggccctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctactaca ttcactgggt gaagcagacc 120

catgtaaaga gccttgagtg ggttggacgt atttttcctt acaatggtgc tgcaagctac 180

[0165] aaccagaatt tcaagggcaa ggccaccttg actgtagata agtcctccac cacagcctac 240

atggagctcc acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagatggtta 300

agggtctact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc ag 352

<210> 358
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G19 密码子优化；H，CDR1

<400> 358
ggttactcat tcactggcta ctac 24

<210> 359

<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G19 密码子优化；H，CDR2

<400> 359
attttcctt acaatggtgc tgca 24

<210> 360
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0166]

<220>
<223> CAN46G19 密码子优化；H，CDR3

<400> 360
gcaagatggt taagggtcta ctttgactac 30

<210> 361
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G19 密码子优化；H，FR1

<400> 361
gaggtccagc tgctacagtc tggccctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttct 75

<210> 362
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G19 密码子优化；H，FR2

<400> 362
attcactggg tgaagcagac ccatgtaaag agccttgagt gggttggacg t 51

<210> 363
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

[0167]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> CAN46G19 密码子优化；H，FR3

<400> 363
agctacaacc agaatttcaa gggcaaggcc accttgactg tagataagtc ctccaccaca 60

gcctacatgg agctccacag cctgacatct gaggactctg cagtctattt ctgt 114

<210> 364
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G19 密码子优化；H，FR4

<400> 364
tggggccaag gcaccactct cacagtctcc tcag 34

<210> 365
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化；K，可变区

<400> 365
gaaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctacat ctccagggga aaaggtcacc 60

atgtcctgca gtgccagctc aagtgtaact tacatgcact ggtaccagca gaagtcaatc 120

[0168] acctcccccca aactctggat ttatgaaaca tccaaactgg cttctggagt ccccggtcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg aaactcttac tctctcacga tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgttgcca cttattactg ttttcagggg agtgggtacc cattcacgtt cggctcgggg 300

acaaagttgg aaataaaac 319

<210> 366
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化；K，CDR1

<400> 366
tcaagtgtaa cttac 15

<210> 367
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化；K，CDR2

<400> 367
gaaacatcc 9

<210> 368
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0169] <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化；K，CDR3

<400> 368
tttcagggga gtgggtaccc attcacg 27

<210> 369
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化；K，FR1

<400> 369
gaaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctacat ctccagggga aaaggtcacc 60

atgtcctgca gtgccagc 78

<210> 370
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化；K，FR2

<400> 370
atgcactggt accagcagaa gtcaatcacc tcccccaaac tctggattta t 51

<210> 371
<211> 108
<212> DNA
[0170] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化；K，FR3

<400> 371
aaactggctt ctggagtccc cggtcgcttc agtggcagtg ggtctggaaa ctcttactct 60

ctcacgatca gcagcatgga ggctgaagat gttgccactt attactgt 108

<210> 372
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化; K, FR4

<400> 372
ttcggctcgg ggacaaagtt ggaaataaaa c 31

<210> 373
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成聚核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化; H, 可变区

<400> 373
gaggtccagc tgctacagtc tggccctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagata 60

[0171] tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctactaca tacactgggt gaagcagacc 120

catgtaaaga gccttgagtg ggttggacgt atttttcctt acaatggtgc tgctagctac 180

aatcagaatt tcaagggcaa ggccaccttg actgtagata agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagatggtta 300

agggtctact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc ag 352

<210> 374
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化; H, CDR1

<400> 374

ggttactcat tcactggcta ctac 24

<210> 375
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化；H，CDR2

<400> 375
atttttcctt acaatggtgc tgct 24

<210> 376
<211> 30
<212> DNA
[0172] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化；H，CDR3

<400> 376
gcaagatggt taagggtcta ctttgactac 30

<210> 377
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化；H，FR1

<400> 377
gaggtccagc tgctacagtc tggccctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttct 75

<210> 378
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化；H，FR2

<400> 378
atacactggg tgaagcagac ccatgtaaag agccttgagt gggttggacg t 51

[0173]

<210> 379
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化；H，FR3

<400> 379
agctacaatc agaatttcaa gggcaaggcc accttgactg tagataagtc ctccagcaca 60

gcctacatgg agctccacag cctgacatct gaggactctg cagtctattt ctgt 114

<210> 380
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> CAN46G24 密码子优化；H，FR4

<400> 380
tggggccaag gcaccactct cacagtctcc tcag 34

<210> 381
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a；K，可变区

<400> 381
[0174] gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgct ccgcctcctc ctccgtgtcc tcctcctacc tgcactggta ccagcagaag 120

cccggcaagg cccccaagct gctgatctac cgcacctcca ccctggcctc cggcgtgccc 180

tcccgcttct ccggctccgg ctccggcacc gacttcacct tcaccatctc ctccctgcag 240

cccgaggaca tcgccaccta ctactgccag cagtggtccg gctaccccta caccttcggc 300

cagggcacca aggtggagat caagc 325

<210> 382
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a；K，CDR1

<400> 382
tcctccgtgt cctcctccta c 21

<210> 383
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a; K, CDR2

<400> 383
cgcacctcc 9

<210> 384
<211> 27
[0175] <212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a; K, CDR3

<400> 384
cagcagtggt ccggctaccc ctacacc 27

<210> 385
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> cdrCAN46G13a; K, FR1

<400> 385
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgct ccgcctcc 78

<210> 386
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a; K, FR2

<400> 386
ctgcactggt accagcagaa gcccggcaag gcccccaagc tgctgatcta c 51

[0176]

<210> 387
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a; K, FR3

<400> 387
accctggcct ccggcgtgcc ctcccgcttc tccggctccg gctccggcac cgacttcacc 60

ttcaccatct cctccctgca gcccgaggac atcgccacct actactgc 108

<210> 388
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a；K，FR4

<400> 388
ttcggccagg gcaccaaggt ggagatcaag c 31

<210> 389
<211> 358
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a；H，可变区

[0177]
<400> 389
caggtgcagc tgcaggagtc cggccccggc ctggtgaagc cctcccagac cctgtccctg 60

acctgcaccg tgtccggcgg ctccatctcc tccgactccg cctggaactg gatccgccag 120

ccccccggca agggcctgga gtggatcggc tacatctcct actccggctc cacctcctac 180

aacccctccc tgaagtcccg cgtgaccatg tccgtggaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaaggtga actccgtgac cgccgccgac accgccgtgt actactgcgc ccgccgctcc 300

cgcgtgtcct tctacttcga ctactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctccg 358

<210> 390
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a; H, CDR1

<400> 390
ggcggctcca tctcctccga ctccgcc 27

<210> 391
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a; H, CDR2

<400> 391
atctcctact ccggctccac c 21

[0178]
<210> 392
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a; H, CDR3

<400> 392
gcccgccgct cccgcgtgtc cttctacttc gactac 36

<210> 393
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a; H, FR1

<400> 393
caggtgcagc tgcaggagtc cggccccggc ctggtgaagc cctcccagac cctgtccctg 60

acctgcaccg tgtcc 75

<210> 394
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a; H, FR2

<400> 394
[0179] tggaactgga tccgccagcc ccccggcaag ggcctggagt ggatcggcta c 51

<210> 395
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a; H, FR3

<400> 395
tcctacaacc cctccctgaa gtcccgcgtg accatgtccg tggacacctc caagaaccag 60

ttctccctga aggtgaactc cgtgaccgcc gccgacaccg ccgtgtacta ctgc 114

<210> 396
<211> 34

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a; H, FR4

<400> 396
tggggccagg gcaccctggt gaccgtgtcc tccg 34

<210> 397
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

[0180]
<220>
<223> huCAN46G13a; K, 可变区

<400> 397
gagaacgtgc tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atgacctgct ccgcctcctc ctccgtgtcc tcctcctacc tgcactggta ccagcagaag 120

cccggcaagt cccccaagcc cctgatccac cgcacctcca ccctggcctc cggcgtgccc 180

tcccgcttct ccggctccgg ctccggcacc tcctactccc tgaccatctc ctccctgcag 240

cccgaggaca tcgccaccta ctactgccag cagtggtccg gctaccccta caccttcggc 300

ggcggcacca aggtggagat caagc 325

<210> 398
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a; K, CDR1

<400> 398
tcctccgtgt cctcctccta c 21

<210> 399
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a; K, CDR2

<400> 399
[0181] cgcacctcc 9

<210> 400
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a; K, CDR3

<400> 400
cagcagtggt ccggctaccc ctacacc 27

<210> 401
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a; K, FR1

<400> 401
gagaacgtgc tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atgacctgct ccgcctcc 78

<210> 402
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0182]
<220>
<223> huCAN46G13a; K, FR2

<400> 402
ctgcactggt accagcagaa gcccggcaag tcccccaagc ccctgatcca c 51

<210> 403
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a; K, FR3

<400> 403
accctggcct ccggcgtgcc ctcccgcttc tccggctccg gctccggcac ctcctactcc 60

ctgaccatct cctccctgca gcccgaggac atcgccacct actactgc 108

<210> 404
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a; K, FR4

<400> 404
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag c 31

<210> 405
<211> 358
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

[0183]

<220>
<223> huCAN46G13a; H, 可变区

<400> 405
caggtgcagc tgcaggagtc cggccccggc ctggtgaagc cctcccagac cctgtccctg 60

acctgcaccg tgaccggcta ctccatcacc tccgactccg cctggaactg gatccgccag 120

ttccccggca acaacctgga gtggatgggc tacatctcct actccggctc cacctcctac 180

aacccctccc tgaagtcccg catctccatc acccgcgaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaaggtga actccgtgac cgccgccgac accgccgtgt actactgcgc ccgccgctcc 300

cgcgtgtcct tctacttcga ctactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctccg 358

<210> 406
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a; H, CDR1

<400> 406
ggctactcca tcacctccga ctccgcc 27

<210> 407
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a; H, CDR2

[0184] <400> 407
atctcctact ccggctccac c 21

<210> 408
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a; H, CDR3

<400> 408
gcccgccgct cccgcgtgtc cttctacttc gactac 36

<210> 409
<211> 75
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a; H, FR1

<400> 409
caggtgcagc tgcaggagtc cggccccggc ctggtgaagc cctcccagac cctgtccctg 60

acctgcaccg tgacc 75

<210> 410
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0185]

<220>
<223> huCAN46G13a; H, FR2

<400> 410
tggaactgga tccgccagtt ccccggcaac aacctggagt ggatgggcta c 51

<210> 411
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a; H, FR3

<400> 411
tcctacaacc cctccctgaa gtcccgcatc tccatcaccc gcgacacctc caagaaccag 60

ttctccctga aggtgaactc cgtgaccgcc gccgacaccg ccgtgtacta ctgc 114

<210> 412
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a；H，FR4

<400> 412
tggggccagg gcaccctggt gaccgtgtcc tccg 34

<210> 413
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

[0186] <220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a；K，可变区

<400> 413
gagaacgtgc tgacccagtc cccctcctcc atgtccgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atgacctgct ccgcctcctc ctccgtgtcc tcctcctacc tgcactggta ccagcagaag 120

cccggcaagg cccccaagcc cctgatccac cgcacctcca ccctggcctc cggcgtgccc 180

tcccgcttct ccggctccgg ctccggcacc tcctactccc tgaccatctc ctccgtgcag 240

cccgaggaca tcgccaccta ctactgccag cagtggtccg gctaccccta caccttcggc 300

ggcggcacca aggtggagat caagc 325

<210> 414
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a; K, CDR1

<400> 414
tcctccgtgt cctcctccta c 21

<210> 415
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0187]
<220>
<223> rehuCAN46G13a; K, CDR2

<400> 415
cgcacctcc 9

<210> 416
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a; K, CDR3

<400> 416
cagcagtggt ccggctaccc ctacacc 27

<210> 417

<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a; K, FR1

<400> 417
gagaacgtgc tgacccagtc cccctcctcc atgtccgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atgacctgct ccgcctcc 78

<210> 418
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

[0188]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a; K, FR2

<400> 418
ctgcactggt accagcagaa gcccggcaag gcccccaagc ccctgatcca c 51

<210> 419
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a; K, FR3

<400> 419
accctggcct ccggcgtgcc ctcccgcttc tccggctccg gctccggcac ctcctactcc 60

ctgaccatct cctccgtgca gcccgaggac atcgccacct actactgc 108

<210> 420
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a; K, FR4

<400> 420
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag c 31

<210> 421
<211> 358
[0189] <212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, 可变区

<400> 421
caggtgcagc tgcaggagtc cggccccggc ctggtgaagc cctcccagac cctgtccctg 60

acctgcaccg tgaccggcta ctccatcacc tccgactccg cctggaactg gatccgccag 120

ccccccggca acggcctgga gtggatgggc tacatctcct actccggctc cacctcctac 180

aacccctccc tgaagtcccg catctccatc acccgcgaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctga actccgtgac cgccgccgac accgccacct actactgcgc ccgccgctcc 300

cgcgtgtcct tctacttcga ctactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctccg 358

<210> 422
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, CDR1

<400> 422
ggctactcca tcacctccga ctccgcc 27

<210> 423
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0190] <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, CDR2

<400> 423
atctcctact ccggctccac c 21

<210> 424
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, CDR3

<400> 424
gcccgccgct cccgcgtgtc cttctacttc gactac 36

<210> 425
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, FR1

<400> 425
caggtgcagc tgcaggagtc cggccccggc ctggtgaagc cctcccagac cctgtccctg 60

acctgcaccg tgacc 75

<210> 426
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

[0191]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, FR2

<400> 426
tggaactgga tccgccagcc ccccggcaac ggcctggagt ggatgggcta c 51

<210> 427
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, FR3

<400> 427
tcctacaacc cctccctgaa gtcccgcatc tccatcaccc gcgacacctc caagaaccag 60

ttctccctga agctgaactc cgtgaccgcc gccgacaccg ccacctacta ctgc 114

<210> 428
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a; H, FR4

<400> 428
tggggccagg gcaccctggt gaccgtgtcc tccg 34

[0192]
<210> 429
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19; K, 可变区

<400> 429
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgct ccgcctcctc ctccgtgacc tacatgcact ggtaccagca gaagcccggc 120

aaggccccca agctgctgat ctacgagacc tccaagctgg cctccggcgt gccctcccgc 180

ttctccggct ccggctccgg caccgactac accttcacca tctcctccct gcagcccgag 240

gacatcgcca cctactactg cttccagggc tccggctacc ccttcacctt cggccagggc 300

accaaggtgg agatcaagc 319

<210> 430
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19; K, CDR1

<400> 430
tcctccgtga cctac 15

<210> 431
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

[0193]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19; K, CDR2

<400> 431
gagacctcc 9

<210> 432
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19; K, CDR3

<400> 432

ttccagggct ccggctaccc cttcacc 27

<210> 433
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19; K, FR1

<400> 433
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgct ccgcctcc 78

[0194]

<210> 434
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19; K, FR2

<400> 434
atgcactggt accagcagaa gcccggcaag gcccccaagc tgctgatcta c 51

<210> 435
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>

<223> cdrCAN46G19; K, FR3

<400> 435
aagctggcct ccggcgtgcc ctcccgcttc tccggctccg gctccggcac cgactacacc 60

ttcaccatct cctccctgca gcccgaggac atcgccacct actactgc 108

<210> 436
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19; K, FR4

<400> 436
ttcggccagg gcaccaaggt ggagatcaag c 31

[0195]

<210> 437
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, 可变区

<400> 437
caggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgagtc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggcta caccttcacc ggctactaca tccactgggt gcgccaggcc 120

cccggccagg gcctggagtg gatgggccgc atcttcccct acaacggcgc cgcctcctac 180

aaccagaact tcaagggccg cgtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240

atggagctgt cctccctgcg ctccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgctggctg 300

cgcgtgtact tcgactactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cg 352

<210> 438
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, CDR1

<400> 438
ggctacacct tcaccggcta ctac 24

<210> 439
<211> 24
<212> DNA
[0196] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, CDR2

<400> 439
atcttcccct acaacggcgc cgcc 24

<210> 440
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, CDR3

<400> 440
gcccgctggc tgcgcgtgta cttcgactac 30

<210> 441
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, FR1

<400> 441
caggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgagtc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctcc 75

[0197] <210> 442
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, FR2

<400> 442
atccactggg tgcgccaggc ccccggccag ggcctggagt ggatgggccg c 51

<210> 443
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, FR3

<400> 443
tcctacaacc agaacttcaa gggccgcgtg accatcaccg ccgacaagtc cacctccacc 60

gcctacatgg agctgtcctc cctgcgctcc gaggacaccg ccgtgtacta ctgc 114

<210> 444
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19; H, FR4

<400> 444
[0198] tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tccg 34

<210> 445
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19; K, 可变区

<400> 445
gagaacgtgc tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgct ccgcctcctc ctccgtgacc tacatgcact ggtaccagca gaagcccggc 120

aaggccccca agctgtggat ctacgagacc tccaagctgg cctccggcgt gcccggccgc 180

ttctccggct ccggctccgg caactcctac accttcacca tctcctccct gcagcccgag 240

gacatcgcca cctactactg cttccagggc tccggctacc ccttcacctt cggccagggc 300

accaaggtgg agatcaag 318

<210> 446
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19; K, CDR1

<400> 446
tcctccgtga cctac 15

[0199]

<210> 447
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19; K, CDR2

<400> 447
gagacctcc 9

<210> 448
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19; K, CDR3

<400> 448
ttccagggct ccggctaccc cttcacc 27

<210> 449
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19; K, FR1

<400> 449
gagaacgtgc tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

[0200] atcacctgct ccgcctcc 78

<210> 450
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19; K, FR2

<400> 450
atgcactggt accagcagaa gcccggcaag gcccccaagc tgtggatcta c 51

<210> 451
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19; K, FR3

<400> 451
aagctggcct ccggcgtgcc cggccgcttc tccggctccg gctccggcaa ctcctacacc 60

ttcaccatct cctccctgca gcccgaggac atcgccacct actactgc 108

<210> 452
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19; K, FR4

[0201]

<400> 452
ttcggccagg gcaccaaggt ggagatcaag 30

<210> 453
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19; H, 可变区

<400> 453
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgagtc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggcta ctccttcacc ggctactaca tccactgggt gaagcaggcc 120

cccggccagg gcctggagtg ggtgggccgc atcttcccct acaacggcgc cgcctcctac 180

aaccagaact tcaagggcaa ggccaccctg accgtggaca agtcctccac caccgcctac 240

atggagctgt cctccctgcg ctccgaggac accgccgtgt acttctgcgc ccgctggctg 300

cgcgtgtact tcgactactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cg 352

<210> 454
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19; H, CDR1

<400> 454
ggctactcct tcaccggcta ctac 24

[0202]

<210> 455
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19; H, CDR2

<400> 455
atcttcccct acaacggcgc cgcc 24

<210> 456
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19; H, CDR3

<400> 456
gcccgctggc tgcgcgtgta cttcgactac 30

<210> 457
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19; H, FR1

<400> 457
[0203] gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgagtc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctcc 75

<210> 458
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19; H, FR2

<400> 458
atccactggg tgaagcaggc ccccggccag ggcctggagt gggtgggccg c 51

<210> 459
<211> 114
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19; H, FR3

<400> 459
tcctacaacc agaacttcaa gggcaaggcc accctgaccg tggacaagtc ctccaccacc 60

gcctacatgg agctgtcctc cctgcgctcc gaggacaccg ccgtgtactt ctgc 114

<210> 460
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0204]

<220>
<223> huCAN46G19; H, FR4

<400> 460
tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tccg 34

<210> 461
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19; K, 可变区

<400> 461
gagaacgtgc tgacccagtc cccctcctcc atgtccgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atgacctgct ccgcctcctc ctccgtgacc tacatgcact ggtaccagca gaagcccggc 120

aagtccccca agctgtggat ctacgagacc tccaagctgg cctccggcgt gccctcccgc 180

ttctccggct ccggctccgg caacgactac tccctgacca tctcctccat gcagcccgag 240

gacgtggcca cctactactg cttccagggc tccggctacc ccttcacctt cggccagggc 300

accaagctgg agatcaagc 319

<210> 462
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19；K，CDR1

<400> 462
[0205] tcctccgtga cctac 15

<210> 463
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19；K，CDR2

<400> 463
gagacctcc 9

<210> 464
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19；K，CDR3

<400> 464
ttccagggct ccggctaccc cttcacc 27

<210> 465
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19；K，FR1

[0206] <400> 465
gagaacgtgc tgacccagtc cccctcctcc atgtccgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atgacctgct ccgcctcc 78

<210> 466
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19；K，FR2

<400> 466
atgcactggt accagcagaa gcccggcaag tcccccaagc tgtggatcta c 51

<210> 467

<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19；K，FR3

<400> 467
aagctggcct ccggcgtgcc ctcccgcttc tccggctccg gctccggcaa cgactactcc 60

ctgaccatct cctccatgca gcccgaggac gtggccacct actactgc 108

<210> 468
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

[0207] <220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19；K，FR4

<400> 468
ttcggccagg gcaccaagct ggagatcaag c 31

<210> 469
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19；H，可变区

<400> 469
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtggtgaagc ccggcgagtc cgtgaagatc 60

tcctgcaagg cctccggcta ctccttcacc ggctactaca tccactgggt gaagcagacc 120

cccggccagt ccctggagtg ggtgggccgc atcttcccct acaacggcgc cgcctcctac 180

aaccagaact tcaagggcaa ggccaccctg accgtggaca agtccaccac caccgcctac 240

atggagctgt cctccctgcg ctccgaggac tccgccgtgt acttctgcgc ccgctggctg 300

cgcgtgtact tcgactactg gggccagggc accaccctga ccgtgtcctc cg 352

<210> 470
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19；H，CDR1

[0208]

<400> 470
ggctactcct tcaccggcta ctac 24

<210> 471
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19；H，CDR2

<400> 471
atcttcccct acaacggcgc cgcc 24

<210> 472
<211> 30

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19；H，CDR3

<400> 472
gcccgctggc tgcgcgtgta cttcgactac 30

<210> 473
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0209] <220>
<223> rehuCAN46G19；H，FR1

<400> 473
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtggtgaagc ccggcgagtc cgtgaagatc 60

tcctgcaagg cctcc 75

<210> 474
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19；H，FR2

<400> 474
atccactggg tgaagcagac ccccggccag tccctggagt gggtgggccg c 51

<210> 475
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19；H，FR3

<400> 475
tcctacaacc agaacttcaa gggcaaggcc accctgaccg tggacaagtc caccaccacc 60

gcctacatgg agctgtcctc cctgcgctcc gaggactccg ccgtgtactt ctgc 114

<210> 476
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

[0210]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19；H，FR4

<400> 476
tggggccagg gcaccaccct gaccgtgtcc tccg 34

<210> 477
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24；K，可变区

<400> 477
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgct ccgcctcctc ctccgtgacc tacatgcact ggtaccagca gaagcccggc 120

aaggcccccca agctgctgat ctacgagacc tccaagctgg cctccggcgt gccctcccgc 180

ttctccggct ccggctccgg caccgactac accttcacca tctcctccct gcagcccgag 240

gacatcgcca cctactactg cttccagggc tccggctacc ccttcacctt cggccagggc 300

accaaggtgg agatcaagc 319

<210> 478
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0211]

<220>
<223> cdrCAN46G24; K, CDR1

<400> 478
tcctccgtga cctac 15

<210> 479
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24; K, CDR2

<400> 479
gagacctcc 9

<210> 480
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24; K, CDR3

<400> 480
ttccagggct ccggctaccc cttcacc 27

<210> 481
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0212]

<220>
<223> cdrCAN46G24; K, FR1

<400> 481
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgct ccgcctcc 78

<210> 482
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24; K, FR2

<400> 482

atgcactggt accagcagaa gcccggcaag gcccccaagc tgctgatcta c 51

<210> 483
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24; K, FR3

<400> 483
aagctggcct ccggcgtgcc ctcccgcttc tccggctccg gctccggcac cgactacacc 60

ttcaccatct cctccctgca gcccgaggac atcgccacct actactgc 108

[0213]

<210> 484
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24; K, FR4

<400> 484
ttcggccagg gcaccaaggt ggagatcaag c 31

<210> 485
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>

<223> cdrCAN46G24; H, 可变区

<400> 485
caggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgagtc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggcta caccttcacc ggctactaca tccactgggt gcgccaggcc 120

cccggccagg gcctggagtg gatgggccgc atcttcccct acaacggcgc cgcctcctac 180

aaccagaact tcaagggccg cgtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240

atggagctgt cctccctgcg ctccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgctggctg 300

cgcgtgtact tcgactactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cg 352

<210> 486
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

[0214] <220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24; H, CDR1

<400> 486
ggctacacct tcaccggcta ctac 24

<210> 487
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24; H, CDR2

<400> 487
atcttcccct acaacggcgc cgcc 24

<210> 488
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24; H, CDR3

<400> 488
gcccgctggc tgcgcgtgta cttcgactac 30

<210> 489
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

[0215]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24; H, FR1

<400> 489
caggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgagtc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctcc 75

<210> 490
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24; H, FR2

<400> 490
atccactggg tgcgccaggc ccccggccag ggcctggagt ggatgggccg c 51

<210> 491
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24; H, FR3

<400> 491
tcctacaacc agaacttcaa gggccgcgtg accatcaccg ccgacaagtc cacctccacc 60

gcctacatgg agctgtcctc cctgcgctcc gaggacaccg ccgtgtacta ctgc 114

[0216] <210> 492
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24; H, FR4

<400> 492
tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tccg 34

<210> 493
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24; K, 可变区

<400> 493
gagatcgtgc tgacccagtc cccctcctcc ctgtccacct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atctcctgct ccgcctcctc ctccgtgacc tacatgcact ggtaccagca gaagcccggc 120

aaggccccca agctgtggat ctacgagacc tccaagctgg cctccggcgt gcccggccgc 180

ttctccggct ccggctccgg caactcctac accttcacca tctcctccct gcagcccgag 240

gacatcgcca cctactactg cttccagggc tccggctacc ccttcacctt cggccagggc 300

accaaggtgg agatcaagc 319

<210> 494
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

[0217]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24; K, CDR1

<400> 494
tcctccgtga cctac 15

<210> 495
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24; K, CDR2

<400> 495
gagacctcc 9

<210> 496
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24; K, CDR3

<400> 496
ttccagggct ccggctaccc cttcacc 27

<210> 497
<211> 78
[0218] <212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24; K, FR1

<400> 497
gagatcgtgc tgacccagtc cccctcctcc ctgtccacct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atctcctgct ccgcctcc 78

<210> 498
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24; K, FR2

<400> 498
atgcactggt accagcagaa gcccggcaag gcccccaagc tgtggatcta c 51

<210> 499
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24; K, FR3

<400> 499
aagctggcct ccggcgtgcc cggccgcttc tccggctccg gctccggcaa ctcctacacc 60

[0219] ttcaccatct cctccctgca gcccgaggac atcgccacct actactgc 108

<210> 500
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24; K, FR4

<400> 500
ttcggccagg gcaccaaggt ggagatcaag c 31

<210> 501
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24；H，可变区

<400> 501
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgagtc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggcta ctccttcacc ggctactaca tccactgggt gaagcaggcc 120

cccggccagg gcctggagtg ggtgggccgc atcttcccct acaacggcgc cgcctcctac 180

aaccagaact tcaagggcaa ggccaccctg accgtggaca agtcctcctc caccgcctac 240

atggagctgt cctccctgcg ctccgaggac accgccgtgt acttctgcgc ccgctggctg 300

cgcgtgtact tcgactactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cg 352

[0220]

<210> 502
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24；H，CDR1

<400> 502
ggctactcct tcaccggcta ctac 24

<210> 503
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> huCAN46G24; H, CDR2

<400> 503
atcttcccct acaacggcgc cgcc 24

<210> 504
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24; H, CDR3

<400> 504
gcccgctggc tgcgcgtgta cttcgactac 30

[0221]

<210> 505
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24; H, FR1

<400> 505
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgagtc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctcc 75

<210> 506
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24; H, FR2

<400> 506
atccactggg tgaagcaggc ccccggccag ggcctggagt gggtgggccg c 51

<210> 507
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24; H, FR3

<400> 507
[0222] tcctacaacc agaacttcaa gggcaaggcc accctgaccg tggacaagtc ctcctccacc 60

gcctacatgg agctgtcctc cctgcgctcc gaggacaccg ccgtgtactt ctgc 114

<210> 508
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24; H, FR4

<400> 508
tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tccg 34

<210> 509
<211> 319
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24; K, 可变区

<400> 509
gagatcgtgc tgacccagtc cccctcctcc atgtccacct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atgtcctgct ccgcctcctc ctccgtgacc tacatgcact ggtaccagca gaagcccggc 120

aagtccccca agctgtggat ctacgagacc tccaagctgg cctccggcgt gccctcccgc 180

ttctccggct ccggctccgg caacgactac tccctgacca tctcctccat gcagcccgag 240

gacgtggcca cctactactg cttccagggc tccggctacc ccttcacctt cggccagggc 300

accaagctgg agatcaagc 319

[0223]
<210> 510
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24; K, CDR1

<400> 510
tcctccgtga cctac 15

<210> 511
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24; K, CDR2

<400> 511
gagacctcc 9

<210> 512
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24; K, CDR3

<400> 512
ttccagggct ccggctaccc cttcacc 27

[0224]

<210> 513
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24; K, FR1

<400> 513
gagatcgtgc tgacccagtc cccctcctcc atgtccacct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

atgtcctgct ccgcctcc 78

<210> 514
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24；K，FR2

<400> 514
atgcactggt accagcagaa gcccggcaag tcccccaagc tgtggatcta c 51

<210> 515
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24；K，FR3

[0225] <400> 515
aagctggcct ccggcgtgcc ctcccgcttc tccggctccg gctccggcaa cgactactcc 60

ctgaccatct cctccatgca gcccgaggac gtggccacct actactgc 108

<210> 516
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24；K，FR4

<400> 516
ttcggccagg gcaccaagct ggagatcaag c 31

<210> 517

<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24；H，可变区

<400> 517
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtggtgaagc ccggcgagtc cgtgaagatc 60

tcctgcaagg cctccggcta ctccttcacc ggctactaca tccactgggt gaagcagacc 120

cccggccagt ccctggagtg ggtgggccgc atcttcccct acaacggcgc cgcctcctac 180

aaccagaact tcaagggcaa ggccaccctg accgtggaca agtccacctc caccgcctac 240

atggagctgt cctccctgcg ctccgaggac tccgccgtgt acttctgcgc ccgctggctg 300

[0226] cgcgtgtact tcgactactg gggccagggc accaccctga ccgtgtcctc cg 352

<210> 518
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24；H，CDR1

<400> 518
ggctactcct tcaccggcta ctac 24

<210> 519
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24; H, CDR2

<400> 519
atcttcccct acaacggcgc cgcc 24

<210> 520
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24; H, CDR3

[0227] <400> 520
gcccgctggc tgcgcgtgta cttcgactac 30

<210> 521
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24; H, FR1

<400> 521
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtggtgaagc ccggcgagtc cgtgaagatc 60

tcctgcaagg cctcc 75

<210> 522
<211> 51

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24；H，FR2

<400> 522
atccactggg tgaagcagac ccccggccag tccctggagt gggtgggccg c 51

<210> 523
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

[0228] <220>
<223> rehuCAN46G24；H，FR3

<400> 523
tcctacaacc agaacttcaa gggcaaggcc accctgaccg tggacaagtc cacctccacc 60

gcctacatgg agctgtcctc cctgcgctcc gaggactccg ccgtgtactt ctgc 114

<210> 524
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24；H，FR4

<400> 524
tggggccagg gcaccaccct gaccgtgtcc tccg 34

<210> 525
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；K，可变区

<400> 525
gacattcaga tgactcagtc tccctcctcc ctgtctgctt ccgtggggga ccgcgtcact 60

attacctgtt ccgcttcctc ctccgtcagc tcctcttacc tgcactggta tcagcagaag 120

ccaggaaaag cccccaagct gctgatctac cggacctcca cactggcttc tggcgtgccc 180

agtagattct ctggcagtgg gtcaggaaca gacttcactt ttaccatcag ttcactgcag 240

cctgaggata ttgccactta ctattgccag cagtggagcg gctacccata tacctttggc 300

[0229]

caggggacaa aagtggagat caaga 325

<210> 526
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；K，CDR1

<400> 526
tcctccgtca gctcctctta c 21

<210> 527
<211> 9
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；K，CDR2

<400> 527
cggacctcc 9

<210> 528
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0230]
<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；K，CDR3

<400> 528
cagcagtgga gcggctaccc atatacc 27

<210> 529
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；K，FR1

<400> 529
gacattcaga tgactcagtc tccctcctcc ctgtctgctt ccgtggggga ccgcgtcact 60

attacctgtt ccgcttcc 78

<210> 530
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；K，FR2

<400> 530
ctgcactggt atcagcagaa gccaggaaaa gcccccaagc tgctgatcta c 51

<210> 531
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

[0231]

<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；K，FR3

<400> 531
acactggctt ctggcgtgcc cagtagattc tctggcagtg ggtcaggaac agacttcact 60

tttaccatca gttcactgca gcctgaggat attgccactt actattgc 108

<210> 532
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；K，FR4

<400> 532

tttggccagg ggacaaaagt ggagatcaag a 31

<210> 533
<211> 358
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；H，可变区

<400> 533
caggtgcagc tgcaggaatc tgggcctgga ctggtcaaac cctctcagac tctgtctctg 60

acttgtactg tgtccggggg gagcatcagc tccgatagcg cctggaactg gatcagacag 120

ccccctggga agggactgga gtggatcggg tacattagtt attcaggaag cacctcctac 180

[0232] aatccctccc tgaaatctag ggtcactatg tcagtggaca ccagcaagaa ccagttctcc 240

ctgaaagtca attctgtgac tgccgctgat accgccgtgt actattgcgc tcggagaagt 300

agggtgtcat tctactttga ctattggggc caggggaccc tggtcacagt gtctagtg 358

<210> 534
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；H，CDR1

<400> 534
ggggggagca tcagctccga tagcgcc 27

<210> 535

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；H，CDR2

<400> 535
attagttatt caggaagcac c 21

<210> 536
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0233]

<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；H，CDR3

<400> 536
gctcggagaa gtagggtgtc attctacttt gactat 36

<210> 537
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；H，FR1

<400> 537
caggtgcagc tgcaggaatc tgggcctgga ctggtcaaac cctctcagac tctgtctctg 60

acttgtactg tgtcc 75

<210> 538
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；H, FR2

<400> 538
tggaactgga tcagacagcc ccctgggaag ggactggagt ggatcgggta c 51

<210> 539
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

[0234]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；H, FR3

<400> 539
tcctacaatc cctccctgaa atctagggtc actatgtcag tggacaccag caagaaccag 60

ttctccctga aagtcaattc tgtgactgcc gctgataccg ccgtgtacta ttgc 114

<210> 540
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G13a 密码子优化；H, FR4

<400> 540
tggggccagg ggaccctggt cacagtgtct agtg 34

<210> 541
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；K，可变区

<400> 541
gaaaatgtgc tgactcagtc cccttccagc ctgtccgcaa gcgtcggcga cagggtgact 60

atgacctgca gcgcctctag ttcagtgtcc agctcttacc tgcactggta tcagcagaag 120

[0235] cccgggaaat ctcctaagcc actgatccat aggacatcta ctctggctag tggtgtgcct 180

tcacggttct ctggtagtgg ctcaggaaca tcctacagcc tgactatcag ttcactgcag 240

ccagaggaca ttgcaaccta ctattgccag cagtggtctg gataccccta tacctttggc 300

ggagggacaa aagtggagat caagc 325

<210> 542
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；K，CDR1

<400> 542
agttcagtgt ccagctctta c 21

<210> 543
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；K，CDR2

<400> 543
aggacatct 9

<210> 544
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0236] <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；K，CDR3

<400> 544
cagcagtggt ctggataccc ctatacc 27

<210> 545
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；K，FR1

<400> 545
gaaaatgtgc tgactcagtc cccttccagc ctgtccgcaa gcgtcggcga cagggtgact 60

atgacctgca gcgcctct 78

<210> 546
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；K，FR2

<400> 546
ctgcactggt atcagcagaa gcccgggaaa tctcctaagc cactgatcca t 51

<210> 547
<211> 108
<212> DNA
[0237] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；K，FR3

<400> 547
actctggcta gtggtgtgcc ttcacggttc tctggtagtg gctcaggaac atcctacagc 60

ctgactatca gttcactgca gccagaggac attgcaacct actattgc 108

<210> 548
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；K，FR4

<400> 548
tttggcggag ggacaaaagt ggagatcaag c 31

<210> 549
<211> 358
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；H，可变区

<400> 549
caggtccagc tgcaggaatc cgggcctggt ctggtgaagc catctcagac cctgagtctg 60

[0238] acttgtaccg tgacagggta cagcatcaca tctgacagtg cctggaactg gattagacag 120

ttccctggta acaatctgga gtggatgggc tacatttcat attccggaag cacctcttat 180

aatcccagtc tgaagtcaag aatctccatt acccgcgaca catcaaaaaa ccagttttcc 240

ctgaaggtca atagcgtgac agctgcagat actgctgtct actattgcgc aaggcggagc 300

cgcgtgtctt tctactttga ctattggggc cagggaactc tggtcaccgt gtcatccg 358

<210> 550
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；H，CDR1

<400> 550

gggtacagca tcacatctga cagtgcc 27

<210> 551
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；H，CDR2

<400> 551
atttcatatt ccggaagcac c 21

<210> 552
<211> 36
<212> DNA
[0239] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；H，CDR3

<400> 552
gcaaggcgga gccgcgtgtc tttctacttt gactat 36

<210> 553
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；H，FR1

<400> 553
caggtccagc tgcaggaatc cgggcctggt ctggtgaagc catctcagac cctgagtctg 60

acttgtaccg tgaca 75

<210> 554
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；H，FR2

<400> 554
tggaactgga ttagacagtt ccctggtaac aatctggagt ggatgggcta c 51

[0240]

<210> 555
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；H，FR3

<400> 555
tcttataatc ccagtctgaa gtcaagaatc tccattaccc gcgacacatc aaaaaaccag 60

ttttccctga aggtcaatag cgtgacagct gcagatactg ctgtctacta ttgc 114

<210> 556
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G13a 密码子优化；H，FR4

<400> 556
tggggccagg gaactctggt caccgtgtca tccg 34

<210> 557
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a 密码子优化；K，可变区

<400> 557
[0241] gagaacgtcc tgacacagtc cccttccagc atgtccgcaa gcgtcggcga cagggtgact 60

atgacctgct ccgcctctag ttcagtgtcc agctcttacc tgcactggta tcagcagaag 120

ccaggcaaag ctcccaagcc tctgatccat aggacatcta ctctggcaag tggagtgccc 180

tcacggttct ctggtagtgg ctcaggaaca tcctacagcc tgactatcag ttcagtgcag 240

cctgaggaca ttgctaccta ctattgccag cagtggagcg gctacccata tacctttggc 300

ggagggacaa aagtggagat caagc 325

<210> 558
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a 密码子优化；K，CDR1

<400> 558
agttcagtgt ccagctctta c 21

<210> 559
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a 密码子优化；K，CDR2

<400> 559
aggacatct 9

<210> 560
<211> 27
[0242] <212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a 密码子优化；K，CDR3

<400> 560
cagcagtgga gcggctaccc atatacc 27

<210> 561
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> rehuCAN46G13a 密码子优化; K, FR1

<400> 561
gagaacgtcc tgacacagtc cccttccagc atgtccgcaa gcgtcggcga cagggtgact 60

atgacctgct ccgcctct 78

<210> 562
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a 密码子优化; K, FR2

<400> 562
ctgcactggt atcagcagaa gccaggcaaa gctcccaagc ctctgatcca t 51

[0243]

<210> 563
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a 密码子优化; K, FR3

<400> 563
actctggcaa gtggagtgcc ctcacggttc tctggtagtg gctcaggaac atcctacagc 60

ctgactatca gttcagtgca gcctgaggac attgctacct actattgc 108

<210> 564
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a 密码子优化；K，FR4

<400> 564
tttggcggag ggacaaaagt ggagatcaag c 31

<210> 565
<211> 358
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a 密码子优化；H，可变区

[0244]
<400> 565
caggtccagc tgcaggaaag cgggcccggt ctggtgaagc cttctcagac cctgagtctg 60

acttgtaccg tgacaggata ctctatcaca tctgacagtg cctggaactg gattagacag 120

ccacccggca atggactgga gtggatgggg tacatttcat attccggtag cacatcttat 180

aatccaagtc tgaagtcaag aatctccatt actcgcgaca cctcaaaaaa ccagttctcc 240

ctgaagctga atagcgtgac tgctgcagat actgctacct actattgcgc aaggcggagc 300

cgcgtgtctt tctactttga ctattggggg cagggtacac tggtcactgt gtcatccg 358

<210> 566
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a 密码子优化; H, CDR1

<400> 566
ggatactcta tcacatctga cagtgcc 27

<210> 567
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a 密码子优化; H, CDR2

<400> 567
atttcatatt ccggtagcac a 21

[0245]
<210> 568
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a 密码子优化; H, CDR3

<400> 568
gcaaggcgga gccgcgtgtc tttctacttt gactat 36

<210> 569
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a 密码子优化; H, FR1

<400> 569
caggtccagc tgcaggaaag cgggcccggt ctggtgaagc cttctcagac cctgagtctg 60

acttgtaccg tgaca 75

<210> 570
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化; K, FR4

<400> 570
[0246] tttggacagg gcactaaagt ggagatcaag c 31

<210> 571
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化; H, 可变区

<400> 571
caggtgcagc tggtccagtc cggggccgag gtcaaaaagc ctggggagtc cgtcaaagtg 60

tcttgtaaag catctgggta tacatttacc gggtactata tccactgggt gagacaggca 120

cctggacagg gactggagtg gatggggagg attttcccat acaacggagc cgccagctat 180

aaccagaact tcaagggccg cgtgacaatc actgcagaca aaagtacctc aacagcctac 240

atggagctga gctccctgcg aagcgaagac acagccgtct actattgcgc tcggtggctg 300

agagtgtact tcgattattg gggccagggg accacagtca ccgtgtctag tg 352

<210> 572
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化；H，CDR1

<400> 572
gggtatacat ttaccgggta ctat 24

[0247]

<210> 573
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化；H，CDR2

<400> 573
attttcccat acaacggagc cgcc 24

<210> 574
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化；H，CDR3

<400> 574
gctcggtggc tgagagtgta cttcgattat 30

<210> 575
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化；H，FR1

<400> 575
caggtgcagc tggtccagtc cggggccgag gtcaaaaagc ctggggagtc cgtcaaagtg 60

[0248] tcttgtaaag catct 75

<210> 576
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化；H，FR2

<400> 576
atccactggg tgagacaggc acctggacag ggactggagt ggatggggag g 51

<210> 577
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化；H，FR3

<400> 577
agctataacc agaacttcaa gggccgcgtg acaatcactg cagacaaaag tacctcaaca 60

gcctacatgg agctgagctc cctgcgaagc gaagacacag ccgtctacta ttgc 114

<210> 578
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化；H，FR4

[0249]

<400> 578
tggggccagg ggaccacagt caccgtgtct agtg 34

<210> 579
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；K，可变区

<400> 579
gagaacgtcc tgacacagtc accttccagc ctgagcgcct ctgtcggtga cagagtgacc 60

atcacatgct ctgcttctag ttcagtgaca tacatgcact ggtatcagca gaagccaggc 120

aaagcaccca agctgtggat ctacgagact tctaagctgg caagtggtgt gccaggacgc 180

ttcagtggat caggatccgg gaactcttat acttttacca tctccagcct gcagccagaa 240

gatattgcta cctactattg cttccagggt tccggctacc ccttcacatt tggacagggg 300

actaaagtgg agatcaaga 319

<210> 580
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；K，CDR1

<400> 580
agttcagtga catac 15

[0250]

<210> 581
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；K，CDR2

<400> 581
gagacttct 9

<210> 582
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；K，CDR3

<400> 582
ttccagggtt ccggctaccc cttcaca 27

<210> 583
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；K，FR1

<400> 583
[0251] gagaacgtcc tgacacagtc accttccagc ctgagcgcct ctgtcggtga cagagtgacc 60

atcacatgct ctgcttct 78

<210> 584
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；K，FR2

<400> 584
atgcactggt atcagcagaa gccaggcaaa gcacccaagc tgtggatcta c 51

<210> 585
<211> 108
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；K，FR3

<400> 585
aagctggcaa gtggtgtgcc aggacgcttc agtggatcag gatccgggaa ctcttatact 60

tttaccatct ccagcctgca gccagaagat attgctacct actattgc 108

<210> 586
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0252]

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；K，FR4

<400> 586
tttggacagg ggactaaagt ggagatcaag a 31

<210> 587
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；H，可变区

<400> 587
gaagtccagc tggtgcagag cggagcagag gtgaagaaac ctggggaaag cgtcaaagtg 60

tcttgtaagg ctagcggata ctctttcacc gggtactata tccactgggt caagcaggca 120

cctggtcagg gactggagtg ggtgggtaga attttcccct acaatggcgc tgcaagctat 180

aaccagaatt ttaagggcaa agcaaccctg acagtggaca agagctctac cacagcctac 240

atggagctga gttcactgcg ctctgaagac accgctgtct atttctgcgc aaggtggctg 300

cgggtgtact ttgattattg gggacagggg actaccgtca ctgtgtccag cg 352

<210> 588
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；H，CDR1

<400> 588
[0253] ggatactctt tcaccgggta ctat 24

<210> 589
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；H，CDR2

<400> 589
attttcccct acaatggcgc tgca 24

<210> 590
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；H，CDR3

<400> 590
gcaaggtggc tgcgggtgta ctttgattat 30

<210> 591
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；H，FR1

[0254] <400> 591
gaagtccagc tggtgcagag cggagcagag gtgaagaaac ctggggaaag cgtcaaagtg 60

tcttgtaagg ctagc 75

<210> 592
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；H，FR2

<400> 592
atccactggg tcaagcaggc acctggtcag ggactggagt gggtgggtag a 51

<210> 593

<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；H，FR3

<400> 593
agctataacc agaattttaa gggcaaagca accctgacag tggacaagag ctctaccaca 60

gcctacatgg agctgagttc actgcgctct gaagacaccg ctgtctattt ctgc 114

<210> 594
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

[0255] <220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G19 密码子优化；H，FR4

<400> 594
tggggacagg ggactaccgt cactgtgtcc agcg 34

<210> 595
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；K，可变区

<400> 595
gagaacgtcc tgacacagag tccttccagc atgtcagcct ccgtcggaga cagagtgaca 60

atgacttgct ctgcttctag ttcagtgaca tacatgcact ggtatcagca gaagccaggg 120

aaatcccccca agctgtggat ctacgagact tctaagctgg caagtggtgt gccctcacgc 180

ttcagcggct ctggaagtgg gaacgactat agcctgacaa tttccagcat gcagccagaa 240

gatgtggcca cttactattg ctttcagggt tctggctacc ccttcacctt tggacagggg 300

acaaaactgg agatcaaga 319

<210> 596
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；K，CDR1

[0256]

<400> 596
agttcagtga catac 15

<210> 597
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；K，CDR2

<400> 597
gagacttct 9

<210> 598
<211> 27

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；K，CDR3

<400> 598
tttcagggtt ctggctaccc cttcacc 27

<210> 599
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0257] <220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；K，FR1

<400> 599
gagaacgtcc tgacacagag tccttccagc atgtcagcct ccgtcggaga cagagtgaca 60

atgacttgct ctgcttct 78

<210> 600
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；K，FR2

<400> 600
atgcactggt atcagcagaa gccagggaaa tcccccaagc tgtggatcta c 51

<210> 601
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；K，FR3

<400> 601
aagctggcaa gtggtgtgcc ctcacgcttc agcggctctg gaagtgggaa cgactatagc 60

ctgacaattt ccagcatgca gccagaagat gtggccactt actattgc 108

<210> 602
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

[0258]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；K，FR4

<400> 602
tttggacagg ggacaaaact ggagatcaag a 31

<210> 603
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；H，可变区

<400> 603
gaagtccagc tggtgcagtc cggagcagag gtggtcaaac ctggggaatc tgtgaaaatc 60

agttgtaagg cctcaggata ctccttcact gggtactata ttcactgggt caagcagacc 120

cctggtcaga gcctggagtg ggtgggcaga attttcccct acaatggagc tgcatcttat 180

aaccagaatt ttaagggcaa agcaactctg accgtggaca agagcaccac aactgcctac 240

atggagctga gctctctgcg cagcgaagac tctgctgtct atttctgcgc aaggtggctg 300

cgggtgtact ttgattattg gggtcagggc accacactga cagtcagttc ag 352

<210> 604
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0259]

<220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；H，CDR1

<400> 604
ggatactcct tcactgggta ctat 24

<210> 605
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；H，CDR2

<400> 605
attttcccct acaatggagc tgca 24

<210> 606
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；H，CDR3

<400> 606
gcaaggtggc tgcgggtgta ctttgattat 30

<210> 607
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0260]

<220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；H，FR1

<400> 607
gaagtccagc tggtgcagtc cggagcagag gtggtcaaac ctggggaatc tgtgaaaatc 60

agttgtaagg cctca 75

<210> 608
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；H，FR2

<400> 608

attcactggg tcaagcagac ccctggtcag agcctggagt gggtgggcag a 51

<210> 609
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；H, FR3

<400> 609
tcttataacc agaattttaa gggcaaagca actctgaccg tggacaagag caccacaact 60

gcctacatgg agctgagctc tctgcgcagc gaagactctg ctgtctattt ctgc 114

[0261]

<210> 610
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G19 密码子优化；H, FR4

<400> 610
tggggtcagg gcaccacact gacagtcagt tcag 34

<210> 611
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>

<223> cdrCAN46G24 密码子优化; K, 可变区

<400> 611
gatattcaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtcagctt ccgtcggcga tagagtcacc 60

attacctgtt ccgctagttc ctccgtcaca tacatgcact ggtatcagca gaagccaggg 120

aaagccccca agctgctgat ctacgagact agtaaactgg cttcaggagt gccaagcagg 180

ttctcaggca gcgggtccgg aactgactat acctttacaa tcagctccct gcagcctgaa 240

gatattgcca cctactattg cttccagggc agcgggtacc cattcacatt tggacagggc 300

actaaagtgg agatcaagc 319

<210> 612
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

[0262] <220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24 密码子优化; K, CDR1

<400> 612
tcctccgtca catac 15

<210> 613
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24 密码子优化; K, CDR2

<400> 613
gagactagt 9

<210> 614
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24 密码子优化；K，CDR3

<400> 614
ttccagggca gcgggtaccc attcaca 27

<210> 615
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

[0263]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24 密码子优化；K，FR1

<400> 615
gatattcaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtcagctt ccgtcggcga tagagtcacc 60

attacctgtt ccgctagt 78

<210> 616
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24 密码子优化；K，FR2

<400> 616
atgcactggt atcagcagaa gccagggaaa gcccccaagc tgctgatcta c 51

<210> 617
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24 密码子优化；K，FR3

<400> 617
aaactggctt caggagtgcc aagcaggttc tcaggcagcg ggtccggaac tgactatacc 60

tttacaatca gctccctgca gcctgaagat attgccacct actattgc 108

[0264] <210> 618
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24 密码子优化；K，FR4

<400> 618
tttggacagg gcactaaagt ggagatcaag c 31

<210> 619
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24 密码子优化；H，可变区

<400> 619
caggtgcagc tggtccagtc cggggccgag gtcaaaaagc ctggggagtc cgtcaaagtg 60

tcttgtaaag catctgggta tacatttacc gggtactata tccactgggt gagacaggca 120

cctggacagg gactggagtg gatggggagg attttcccat acaacggagc cgccagctat 180

aaccagaact tcaagggccg cgtgacaatc actgcagaca aaagtacctc aacagcctac 240

atggagctga gctccctgcg aagcgaagac acagccgtct actattgcgc tcggtggctg 300

agagtgtact tcgattattg gggccagggg accacagtca ccgtgtctag tg 352

<210> 620
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

[0265]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24 密码子优化；H，CDR1

<400> 620
gggtatacat ttaccgggta ctat 24

<210> 621
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24 密码子优化；H，CDR2

<400> 621
attttcccat acaacggagc cgcc 24

<210> 622
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24 密码子优化；H，CDR3

<400> 622
gctcggtggc tgagagtgta cttcgattat 30

<210> 623
<211> 75
[0266] <212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24 密码子优化；H，FR1

<400> 623
caggtgcagc tggtccagtc cggggccgag gtcaaaaagc ctggggagtc cgtcaaagtg 60

tcttgtaaag catct 75

<210> 624
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24 密码子优化；H，FR2

<400> 624
atccactggg tgagacaggc acctggacag ggactggagt ggatggggag g 51

<210> 625
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24 密码子优化；H，FR3

<400> 625
agctataacc agaacttcaa gggccgcgtg acaatcactg cagacaaaag tacctcaaca 60

[0267] gcctacatgg agctgagctc cctgcgaagc gaagacacag ccgtctacta ttgc 114

<210> 626
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G24 密码子优化；H，FR4

<400> 626
tggggccagg ggaccacagt caccgtgtct agtg 34

<210> 627
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24 密码子优化；K，可变区

<400> 627
gagatcgtcc tgactcagtc cccttccagc ctgtctacca gtgtcggtga cagagtgaca 60

atctcatgct ccgcttctag ttcagtgaca tacatgcact ggtatcagca gaagccaggc 120

aaagccccca agctgtggat ctacgagact tccaagctgg ctagcggtgt gccaggacgc 180

ttcagcggat ctggaagtgg gaactcttat accttcacca tctccagcct gcagccagaa 240

gatattgcta cctactattg cttccagggt tccggctacc ccttcacctt tggacagggg 300

acaaaagtgg agatcaaga 319

[0268]

<210> 628
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24 密码子优化；K，CDR1

<400> 628
agttcagtga catac 15

<210> 629
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> huCAN46G24 密码子优化; K, CDR2

<400> 629
gagacttcc 9

<210> 630
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24 密码子优化; K, CDR3

<400> 630
ttccagggtt ccggctaccc cttcacc 27

[0269]

<210> 631
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24 密码子优化; K, FR1

<400> 631
gagatcgtcc tgactcagtc cccttccagc ctgtctacca gtgtcggtga cagagtgaca 60

atctcatgct ccgcttct 78

<210> 632
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24 密码子优化；K, FR2

<400> 632
atgcactggt atcagcagaa gccaggcaaa gcccccaagc tgtggatcta c 51

<210> 633
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24 密码子优化；K, FR3

<400> 633
[0270] aagctggcta gcggtgtgcc aggacgcttc agcggatctg gaagtgggaa ctcttatacc 60

ttcaccatct ccagcctgca gccagaagat attgctacct actattgc 108

<210> 634
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24 密码子优化；K, FR4

<400> 634
tttggacagg ggacaaaagt ggagatcaag a 31

<210> 635
<211> 352
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24 密码子优化；H，可变区

<400> 635
gaagtccagc tggtgcagag cggagcagag gtgaagaaac ctggggaatc agtcaaagtg 60

tcctgtaagg catcaggata ctccttcacc gggtactata tccactgggt caagcaggca 120

cctggtcagg gactggagtg ggtgggtaga attttcccct acaatggcgc tgcaagctat 180

aaccagaatt ttaagggcaa agcaactctg accgtggaca agagctctag tacagcctac 240

atggagctgt catccctgcg ctctgaagac actgctgtct atttctgcgc aaggtggctg 300

cgggtgtact ttgattattg gggacagggg accacagtca cagtgagctc tg 352

[0271]
<210> 636
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24 密码子优化；H，CDR1

<400> 636
ggatactcct tcaccgggta ctat 24

<210> 637
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24 密码子优化；H，CDR2

<400> 637
attttcccct acaatggcgc tgca 24

<210> 638
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24 密码子优化；H，CDR3

<400> 638
gcaaggtggc tgcgggtgta ctttgattat 30

[0272]

<210> 639
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24 密码子优化；H，FR1

<400> 639
gaagtccagc tggtgcagag cggagcagag gtgaagaaac ctggggaatc agtcaaagtg 60

tcctgtaagg catca 75

<210> 640
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24 密码子优化；H，FR2

<400> 640
atccactggg tcaagcaggc acctggtcag ggactggagt gggtgggtag a 51

<210> 641
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24 密码子优化；H，FR3

[0273] <400> 641
agctataacc agaattttaa gggcaaagca actctgaccg tggacaagag ctctagtaca 60

gcctacatgg agctgtcatc cctgcgctct gaagacactg ctgtctattt ctgc 114

<210> 642
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G24 密码子优化；H，FR4

<400> 642
tggggacagg ggaccacagt cacagtgagc tctg 34

<210> 643

<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；K，可变区

<400> 643
gagatcgtgc tgactcagtc accctccagc atgtcaacct ccgtcggaga cagagtgaca 60

atgagctgct ctgcctctag ttcagtgacc tacatgcact ggtatcagca gaagccaggg 120

aaaagcccca agctgtggat ctacgagaca agcaagctgg cttctggtgt gcccagtcgc 180

ttcagtggct caggatccgg gaacgactat tccctgacca tttccagcat gcagccagaa 240

gatgtggcaa catactattg ctttcagggt agcggctacc ccttcacctt tggacagggg 300

[0274] acaaaactgg agatcaaga 319

<210> 644
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；K，CDR1

<400> 644
agttcagtga cctac 15

<210> 645
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；K，CDR2

<400> 645
gagacaagc 9

<210> 646
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；K，CDR3

[0275] <400> 646
tttcagggta gcggctaccc cttcacc 27

<210> 647
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；K，FR1

<400> 647
gagatcgtgc tgactcagtc accctccagc atgtcaacct ccgtcggaga cagagtgaca 60

atgagctgct ctgcctct 78

<210> 648
<211> 51

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；K，FR2

<400> 648
atgcactggt atcagcagaa gccagggaaa agccccaagc tgtggatcta c 51

<210> 649
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

[0276] <220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；K，FR3

<400> 649
aagctggctt ctggtgtgcc cagtcgcttc agtggctcag gatccgggaa cgactattcc 60

ctgaccattt ccagcatgca gccagaagat gtggcaacat actattgc 108

<210> 650
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；K，FR4

<400> 650
tttggacagg ggacaaaact ggagatcaag a 31

<210> 651
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；H，可变区

<400> 651
gaagtccagc tggtgcagtc cggagcagag gtggtcaaac ctggggaaag cgtgaaaatc 60

tcttgtaagg ctagtggata ctcattcaca gggtactata ttcactgggt caagcagact 120

ccaggccagt ctctggagtg ggtgggcaga attttcccct acaatggagc tgcatcctat 180

aaccagaatt ttaagggcaa agcaaccctg acagtggaca agagcacttc taccgcctac 240

atggagctga gctctctgcg ctccgaagac agcgctgtct atttctgcgc aaggtggctg 300

[0277]

cgggtgtact ttgattattg gggtcagggc accacactga cagtcagttc ag 352

<210> 652
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；H，CDR1

<400> 652
ggatactcat tcacagggta ctat 24

<210> 653
<211> 24
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；H，CDR2

<400> 653
attttcccct acaatggagc tgca 24

<210> 654
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0278]
<220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；H，CDR3

<400> 654
gcaaggtggc tgcgggtgta ctttgattat 30

<210> 655
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；H，FR1

<400> 655
gaagtccagc tggtgcagtc cggagcagag gtggtcaaac ctggggaaag cgtgaaaatc 60

tcttgtaagg ctagt 75

<210> 656
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；H, FR2

<400> 656
attcactggg tcaagcagac tccaggccag tctctggagt gggtgggcag a 51

<210> 657
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

[0279]

<220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；H, FR3

<400> 657
tcctataacc agaattttaa gggcaaagca accctgacag tggacaagag cacttctacc 60

gcctacatgg agctgagctc tctgcgctcc gaagacagcg ctgtctattt ctgc 114

<210> 658
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G24 密码子优化；H, FR4

<400> 658

tggggtcagg gcaccacact gacagtcagt tcag 34

<210> 659
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；K，可变区

<400> 659
gaaattgtcc tgacccagtc ccctgctacc ctgtccctgt cccccggaga aagagcaacc 60

ctgtcctgtt cagcttcctc atctgtgtct tacatgcact ggtatcagca gaagccaggg 120

caggcaccca ggctgctgat ctacgagact agtaaactgg cattcggaat tcccgcacgc 180

[0280] ttttcaggca gcgggtccgg aaccgacttc accctgacaa tcagctccct ggagcctgaa 240

gatttcgccg tgtactattg ctttcagggc agcgggtatc cattcacatt tggacagggc 300

actcggctgg agatcaaga 319

<210> 660
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；K，CDR1

<400> 660
tcatctgtgt cttac 15

<210> 661

<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；K，CDR2

<400> 661
gagactagt 9

<210> 662
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0281]

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；K，CDR3

<400> 662
tttcagggca gcgggtatcc attcaca 27

<210> 663
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；K，FR1

<400> 663
gaaattgtcc tgacccagtc ccctgctacc ctgtccctgt cccccggaga aagagcaacc 60

ctgtcctgtt cagcttcc 78

<210> 664
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；K，FR2

<400> 664
atgcactggt atcagcagaa gccagggcag gcacccaggc tgctgatcta c 51

<210> 665
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

[0282]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；K，FR3

<400> 665
aaactggcat tcggaattcc cgcacgcttt tcaggcagcg ggtccggaac cgacttcacc 60

ctgacaatca gctccctgga gcctgaagat ttcgccgtgt actattgc 108

<210> 666
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；K，FR4

<400> 666
tttggacagg gcactcggct ggagatcaag a 31

<210> 667
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；H，可变区

<400> 667
caggtccagc tggtccagtc tggggctgag gtcaaaaaac ccggctcttc cgtcaaagtc 60

tcctgcaaag catctggcta tacatttacc gggtactata tgcactgggt gagacaggca 120

[0283] cctgggcagg gactggagtg gatcgggagg attttcccat acaacggagc cgccagctat 180

aaccagaact tcaaggacaa agccactatc accgctgatg aaagtacaaa tactgcctac 240

atggagctga gctccctgag gtctgaagac actgcagtct actattgcgc ccggtggctg 300

agagtgtact tcgattattg gggccagggg acactggtca ccgtgagcag tg 352

<210> 668
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；H，CDR1

<400> 668
ggctatacat ttaccgggta ctat 24

<210> 669
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；H，CDR2

<400> 669
attttcccat acaacggagc cgcc 24

<210> 670
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0284] <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；H，CDR3

<400> 670
gcccggtggc tgagagtgta cttcgattat 30

<210> 671
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；H，FR1

<400> 671
caggtccagc tggtccagtc tggggctgag gtcaaaaaac ccggctcttc cgtcaaagtc 60

tcctgcaaag catct 75

<210> 672
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；H，FR2

<400> 672
atgcactggg tgagacaggc acctgggcag ggactggagt ggatcgggag g 51

[0285]

<210> 673
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；H，FR3

<400> 673
agctataacc agaacttcaa ggacaaagcc actatcaccg ctgatgaaag tacaaatact 60

gcctacatgg agctgagctc cctgaggtct gaagacactg cagtctacta ttgc 114

<210> 674
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G4 密码子优化；H，FR4

<400> 674
tggggccagg ggacactggt caccgtgagc agtg 34

<210> 675
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G4 密码子优化；K，可变区

<400> 675
gagaaggtcc tgacacagtc acccgctacc ctgtccctga gccctggcga gagagccact 60

[0286] atgacctgct cagcttccag ctctgtgtcc tacatgcact ggtatcagca gaagccagga 120

acctctccca aactgtggat ctacgaaacc agtaagctgg ctttcggggt gccagcacgc 180

ttttctggca gtggatcagg gaactcctat agcctgacca ttagttcact ggaaccagaa 240

gacttcgctg tgtactattg ctttcagggt agcggctacc ccttcacctt tggacagggg 300

acaagactgg agatcaagc 319

<210> 676
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G4 密码子优化；K，CDR1

<400> 676

agctctgtgt cctac 15

<210> 677
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G4 密码子优化；K，CDR2

<400> 677
gaaaccagt 9

<210> 678
<211> 27
<212> DNA
[0287] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G4 密码子优化；K，CDR3

<400> 678
tttcagggta gcggctaccc cttcacc 27

<210> 679
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G4 密码子优化；K，FR1

<400> 679
gagaaggtcc tgacacagtc acccgctacc ctgtccctga gccctggcga gagagccact 60

atgacctgct cagcttcc 78

<210> 680
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G4 密码子优化；K，FR2

<400> 680
atgcactggt atcagcagaa gccaggaacc tctcccaaac tgtggatcta c 51

[0288]

<210> 681
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G4 密码子优化；K，FR3

<400> 681
aagctggctt tcggggtgcc agcacgcttt tctggcagtg gatcagggaa ctcctatagc 60

ctgaccatta gttcactgga accagaagac ttcgctgtgt actattgc 108

<210> 682
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G4 密码子优化；K，FR4

<400> 682
tttggacagg ggacaagact ggagatcaag c 31

<210> 683
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G4 密码子优化；H，可变区

<400> 683
[0289] gaagtgcagc tgctgcagtc cggagctgag gtcaagaaac ccgggtcatc cgtgaagatt 60

agctgtaaag catctgatta cagttttacc ggctactata tgcactgggt gaagcaggca 120

cctggtcagg gactggagtg gatcggtaga attttcccct acaatggcgc tgcatcctat 180

aaccagaatt ttaaggacaa agctaccctg acagtggata agagctctag taccgcatat 240

atggagctgc attcactgcg ctccgaagac acagccgtct actattgcac taggtggctg 300

cgggtgtact tcgattattg gggacagggg accctggtca cagtgtcatc cg 352

<210> 684
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G4 密码子优化；H，CDR1

<400> 684
gattacagtt ttaccggcta ctat 24

<210> 685
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G4 密码子优化；H，CDR2

<400> 685
attttcccct acaatggcgc tgca 24

<210> 686
<211> 30
[0290] <212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G4 密码子优化；H，CDR3

<400> 686
actaggtggc tgcgggtgta cttcgattat 30

<210> 687
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> huCAN46G4 密码子优化; H, FR1

<400> 687
gaagtgcagc tgctgcagtc cggagctgag gtcaagaaac ccgggtcatc cgtgaagatt 60

agctgtaaag catct 75

<210> 688
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G4 密码子优化; H, FR2

<400> 688
atgcactggg tgaagcaggc acctggtcag ggactggagt ggatcggtag a 51

[0291]

<210> 689
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成聚核苷酸

<220>
<223> huCAN46G4 密码子优化; H, FR3

<400> 689
tcctataacc agaattttaa ggacaaagct accctgacag tggataagag ctctagtacc 60

gcatatatgg agctgcattc actgcgctcc gaagacacag ccgtctacta ttgc 114

<210> 690
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> huCAN46G4 密码子优化；H，FR4

<400> 690
tggggacagg ggaccctggt cacagtgtca tccg 34

<210> 691
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化；K，可变区

[0292]
<400> 691
gaaaaggtcc tgactcagtc ccccgctact ctgtcagcat cccctggcga gagagtcacc 60

atgagctgct ctgcctccag ctctgtgtct tacatgcact ggtatcagca gaagcctggt 120

cagagtccca aactgtggat ctacgaaact tcaaagctgg cattcggcgt gccagcccgc 180

tttagtggct caggatccgg gaccgactat tccctgacaa ttagttcaat ggagccagaa 240

gatttcgcta catactattg ctttcagggt agcggctacc ccttcacttt tggacagggg 300

accagactgg agatcaagc 319

<210> 692
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化; K, CDR1

<400> 692
agctctgtgt cttac 15

<210> 693
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化; K, CDR2

<400> 693
gaaacttca 9

[0293]
<210> 694
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化; K, CDR3

<400> 694
tttcagggta gcggctaccc cttcact 27

<210> 695
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化; K, FR1

<400> 695
gaaaaggtcc tgactcagtc ccccgctact ctgtcagcat cccctggcga gagagtcacc 60

atgagctgct ctgcctcc 78

<210> 696
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化; K, FR2

<400> 696
[0294] atgcactggt atcagcagaa gcctggtcag agtcccaaac tgtggatcta c 51

<210> 697
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化; K, FR3

<400> 697
aagctggcat tcggcgtgcc agcccgcttt agtggctcag gatccgggac cgactattcc 60

ctgacaatta gttcaatgga gccagaagat ttcgctacat actattgc 108

<210> 698
<211> 31

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化；K，FR4

<400> 698
tttggacagg ggaccagact ggagatcaag c 31

<210> 699
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

[0295]
<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化；H，可变区

<400> 699
gaagtgcagc tgctgcagtc cggtgcagag gtggtcaagc caggatcatc cgtgaagatt 60

agctgtaaag ctagcggtta ctcttttacc ggctactata tgcactgggt gaagcaggca 120

cctggtcagg gcctggagtg gatcggaaga attttcccct acaacggggc tgcatcttat 180

aaccagaatt ttaaggacaa agccacactg actgctgata agtccaccaa tacagcatat 240

atggagctga gctctctgcg cagtgaagac tcagccgtct actattgcac caggtggctg 300

cgggtgtact tcgattattg gggacagggg accctggtca cagtgagttc ag 352

<210> 700
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化；H，CDR1

<400> 700
ggttactctt ttaccggcta ctat 24

<210> 701
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化；H，CDR2

<400> 701
[0296] attttcccct acaacggggc tgca 24

<210> 702
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化；H，CDR3

<400> 702
accaggtggc tgcgggtgta cttcgattat 30

<210> 703
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化；H，FR1

<400> 703
gaagtgcagc tgctgcagtc cggtgcagag gtggtcaagc caggatcatc cgtgaagatt 60

agctgtaaag ctagc 75

<210> 704
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

[0297]
<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化；H，FR2

<400> 704
atgcactggg tgaagcaggc acctggtcag ggcctggagt ggatcggaag a 51

<210> 705
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化；H，FR3

<400> 705
tcttataacc agaattttaa ggacaaagcc acactgactg ctgataagtc caccaataca 60

gcatatatgg agctgagctc tctgcgcagt gaagactcag ccgtctacta ttgc 114

<210> 706
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G4 密码子优化；H，FR4

<400> 706
tggggacagg ggaccctggt cacagtgagt tcag 34

<210> 707
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

[0298]

<220>
<223> Chimeric CAN46G13a；K，可变区

<400> 707
gagaatgtcc tgactcagtc ccctgctatt atggccgctt ccctggggca gaaagtgact 60

atgacctgtt ccgcttcctc ttccgtcagc tcctcttacc tgcactggta tcagcagaag 120

tctggcgcta gtccaaaacc cctgatccat cgaaccagca cactggcttc cggagtgcca 180

gcaagattct ctggcagtgg gtcaggaaca agctactccc tgactattag ttcagtcgag 240

gcagaagacg atgccaccta ctattgccag cagtggtctg ggtaccctta tacctttggc 300

gggggaacaa agctggagat caaa 324

<210> 708
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> K，可变区

<400> 708
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

[0299]

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

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

<210> 709
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> H, 可变区

<400> 709
gacgtgcagc tgcaggaatc tgggcctggg ctggtgaaac ctagtcagtc tctgtctctg 60

acctgtaccg tgaccggata ctcaatcacc tccgattctg cctggaactg gatcaggcag 120

ttccctggca acaatctgga gtggatggga tacattagtt attcaggcag cacatcctac 180

aatccatccc tgaagtctag gatcagtatt acccgcgaca caagtaaaaa ccagttcttt 240

ctgcagctga attcagtgac cacagaagat accgctacat actattgcgc acggagatca 300

cgggtgagct tctactttga ctattggggg cagggaacta ccctgactgt cagctcc 357

<210> 710
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

[0300]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> H, 可变区

<400> 710
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Ser Arg Val Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 711
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

[0301] <220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a 密码子优化；H，FR2

<400> 711
tggaactgga ttagacagcc acccggcaat ggactggagt ggatggggta c 51

<210> 712
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a 密码子优化；H，FR3

<400> 712

tcttataatc caagtctgaa gtcaagaatc tccattactc gcgacacctc aaaaaaccag 60

ttctccctga agctgaatag cgtgactgct gcagatactg ctacctacta ttgc 114

<210> 713
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> rehuCAN46G13a 密码子优化；H，FR4

<400> 713
tgggggcagg gtacactggt cactgtgtca tccg 34

[0302]
<210> 714
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化；K，可变区

<400> 714
gatattcaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtcagctt ccgtcggcga tagagtcacc 60

attacctgtt ccgctagttc ctccgtcaca tacatgcact ggtatcagca gaagccaggg 120

aaagcccccca agctgctgat ctacgagact agtaaactgg cttcaggagt gccaagcagg 180

ttctcaggca gcgggtccgg aactgactat acctttacaa tcagctccct gcagcctgaa 240

gatattgcca cctactattg cttccagggc agcgggtacc cattcacatt tggacagggc 300

actaaagtgg agatcaagc 319

<210> 715
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化；K，CDR1

<400> 715
tcctccgtca catac 15

<210> 716
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0303] <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化；K，CDR2

<400> 716
gagactagt 9

<210> 717
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化；K，CDR3

<400> 717
ttccagggca gcgggtaccc attcaca 27

<210> 718
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化；K，FR1

<400> 718
gatattcaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtcagctt ccgtcggcga tagagtcacc 60

attacctgtt ccgctagt 78

<210> 719
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

[0304]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化；K，FR2

<400> 719
atgcactggt atcagcagaa gccagggaaa gcccccaagc tgctgatcta c 51

<210> 720
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> cdrCAN46G19 密码子优化；K，FR3

<400> 720
aaactggctt caggagtgcc aagcaggttc tcaggcagcg ggtccggaac tgactatacc 60

tttacaatca gctccctgca gcctgaagat attgccacct actattgc 108

<210> 721
<211> 319
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; K, 可变区

<400> 721
gacatccagc tgacacaatc ttcatcctcc tattctgtat ctctaggaga cagggtcacc 60

attacttgca aggcaagtga ggacatatat aatcggttag cctggtatca gcagagacca 120

ggaaatgctc ctaggctctt aatatctggt gcaaccagtt tggaaactgg gattccttca 180

[0305] agattcagtg gcagtggatc tggaaaggag tacactctca gcattgccag tcttcagact 240

gaagattttg ttacttatta ctgtcaacaa tattggaata ttccgacgtt cggtggaggc 300

accaggctgg aaatcaaac 319

<210> 722
<211> 18
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; K, CDR1

<400> 722
gaggacatat ataatcgg 18

<210> 723
<211> 9
<212> DNA

<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; K, CDR2

<400> 723
ggtgcaacc 9

<210> 724
<211> 24
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; K, CDR3

<400> 724
caacaatatt ggaatattcc gacg 24

[0306]

<210> 725
<211> 78
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; K, FR1

<400> 725
gacatccagc tgacacaatc ttcatcctcc tattctgtat ctctaggaga cagggtcacc 60

attacttgca aggcaagt 78

<210> 726
<211> 51
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; K, FR2

<400> 726

ttagcctggt atcagcagag accaggaaat gctcctaggc tcttaatatc t 51

<210> 727
<211> 108
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; K, FR3

<400> 727
agtttggaaa ctgggattcc ttcaagattc agtggcagtg gatctggaaa ggagtacact 60

ctcagcattg ccagtcttca gactgaagat tttgttactt attactgt 108

<210> 728
<211> 31
<212> DNA
<213> 小家鼠

[0307]

<220>
<223> CAN33G1; K, FR4

<400> 728
ttcggtggag gcaccaggct ggaaatcaaa c 31

<210> 729
<211> 355
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, 可变区

<400> 729
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgac ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctactaca tgcactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggacgt gttaatcctt acaacggtga tactaattac 180

aaccagaatt tcaaggacaa ggccatatta actgtagaca agtcagccag tacagcctac 240

atggagttcc gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatcaaac 300

tgggaaaact actttgacta ctggggccaa ggctccactc tcacagtctc ctcag 355

<210> 730
<211> 24
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, CDR1

<400> 730
ggttactcat tcactggcta ctac 24

[0308]

<210> 731
<211> 24
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, CDR2

<400> 731
gttaatcctt acaacggtga tact 24

<210> 732
<211> 33
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, CDR3

<400> 732
acaagatcaa actgggaaaa ctactttgac tac 33

<210> 733

<211> 75
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, FR1

<400> 733
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgac ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttct 75

<210> 734
<211> 51
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, FR2

[0309] <400> 734
atgcactggg tgaagcagag ccatggaaag agccttgagt ggattggacg t 51

<210> 735
<211> 114
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, FR3

<400> 735
aattacaacc agaatttcaa ggacaaggcc atattaactg tagacaagtc agccagtaca 60

gcctacatgg agttccgcag cctgacatct gaggactctg cggtctatta ctgt 114

<210> 736
<211> 34
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<223> CAN33G1; H, FR4

<400> 736
tggggccaag gctccactct cacagtctcc tcag 34

<210> 737
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> cdrCAN46G4; K, 可变区

<400> 737
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0310]

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

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

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 738
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> cdrCAN46G4; K, CDR1

<400> 738
Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

[0311]

<210> 739
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> cdrCAN46G4; K, CDR2

<400> 739
Glu Thr Ser
1

<210> 740
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<223> cdrCAN46G4; K, CDR3

<400> 740
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 741
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> cdrCAN46G4; K, FR1

<400> 741
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0312]

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser
20 25

<210> 742
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> cdrCAN46G4; K, FR2

<400> 742
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 743
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> cdrCAN46G4; K, FR3

<400> 743
Lys Leu Ala Phe Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
20 25 30

[0313] Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 744
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> cdrCAN46G4; K, FR4

<400> 744
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 745

<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> cdrCAN46G4; H, 可变区

<400> 745
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

[0314]

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

Lys Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn 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 Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 746

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> cdrCAN46G4; H, CDR1

<400> 746
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 747
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0315]

<220>
<223> cdrCAN46G4; H, CDR2

<400> 747
Ile Phe Pro Tyr Asn Gly Ala Ala
1 5

<210> 748
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> cdrCAN46G4; H, CDR3

<400> 748
Ala Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 749
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> cdrCAN46G4; H, FR1

<400> 749
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

[0316]

<210> 750
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> cdrCAN46G4; H, FR2

<400> 750
Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10 15

Arg

<210> 751

<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> cdrCAN46G4; H, FR3

<400> 751
Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu
1 5 10 15

Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

[0317]

<210> 752
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> cdrCAN46G4; H, FR4

<400> 752
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 753
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> huCAN46G4；K，可变区

<400> 753
Glu Lys Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

[0318]

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

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

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

<210> 754
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<223> huCAN46G4; K, CDR1

<400> 754
Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 755
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G4; K, CDR2

<400> 755
Glu Thr Ser
1

[0319]

<210> 756
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G4; K, CDR3

<400> 756
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 757
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G4; K, FR1

<400> 757
Glu Lys Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
20 25

<210> 758
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0320] <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G4; K, FR2

<400> 758
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 759
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>

<223> huCAN46G4; K, FR3

<400> 759
Lys Leu Ala Phe Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
20 25 30

Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 760
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

[0321]

<220>
<223> huCAN46G4; K, FR4

<400> 760
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 761
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成多肽

<220>
<223> huCAN46G4; H, 可变区

<400> 761
Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

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

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

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

[0322]

Thr Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 762
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G4; H, CDR1

<400> 762
Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 763
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G4; H, CDR2

<400> 763
Ile Phe Pro Tyr Asn Gly Ala Ala
1 5

<210> 764
<211> 10
<212> PRT
[0323] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G4; H, CDR3

<400> 764
Thr Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 765
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<223> huCAN46G4; H, FR1

<400> 765
Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 766
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G4; H, FR2

[0324]

<400> 766
Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10 15

Arg

<210> 767
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> huCAN46G4; H, FR3

<400> 767
Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys

1 5 10 15

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu His Ser Leu Arg Ser Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 768
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> huCAN46G4; H, FR4

[0325]

<400> 768
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 769
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> rehuCAN46G4; K, 可变区

<400> 769
Glu Lys Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
65 70 75 80

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

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

[0326]

<210> 770
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G4; K, CDR1

<400> 770
Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 771
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G4; K, CDR2

<400> 771
Glu Thr Ser
1

<210> 772
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G4; K, CDR3

[0327]

<400> 772
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 773
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G4; K, FR1

<400> 773
Glu Lys Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser

20 25

<210> 774
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G4; K, FR2

<400> 774
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Trp Ile
1 5 10 15

Tyr

[0328]

<210> 775
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> rehuCAN46G4; K, FR3

<400> 775
Lys Leu Ala Phe Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu Asp Phe Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

35

<210> 776
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G4; K, FR4

<400> 776
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 777

[0329] <400> 777
000

<210> 778
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> rehuCAN46G4; H, 可变区

<400> 778
Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
[0330] 115

<210> 779
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G4; H, CDR1

<400> 779
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 780
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G4; H, CDR2

<400> 780
Ile Phe Pro Tyr Asn Gly Ala Ala
1 5

<210> 781
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0331] <220>
<223> rehuCAN46G4; H, CDR3

<400> 781
Thr Arg Trp Leu Arg Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 782
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G4; H, FR1

<400> 782
Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 783
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G4; H, FR2

<400> 783
Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10 15

[0332] Arg

<210> 784
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<223> rehuCAN46G4; H, FR3

<400> 784
Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys
1 5 10 15

Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
20 25 30

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 785
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

[0333]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<223> rehuCAN46G4; H, FR4

<400> 785
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

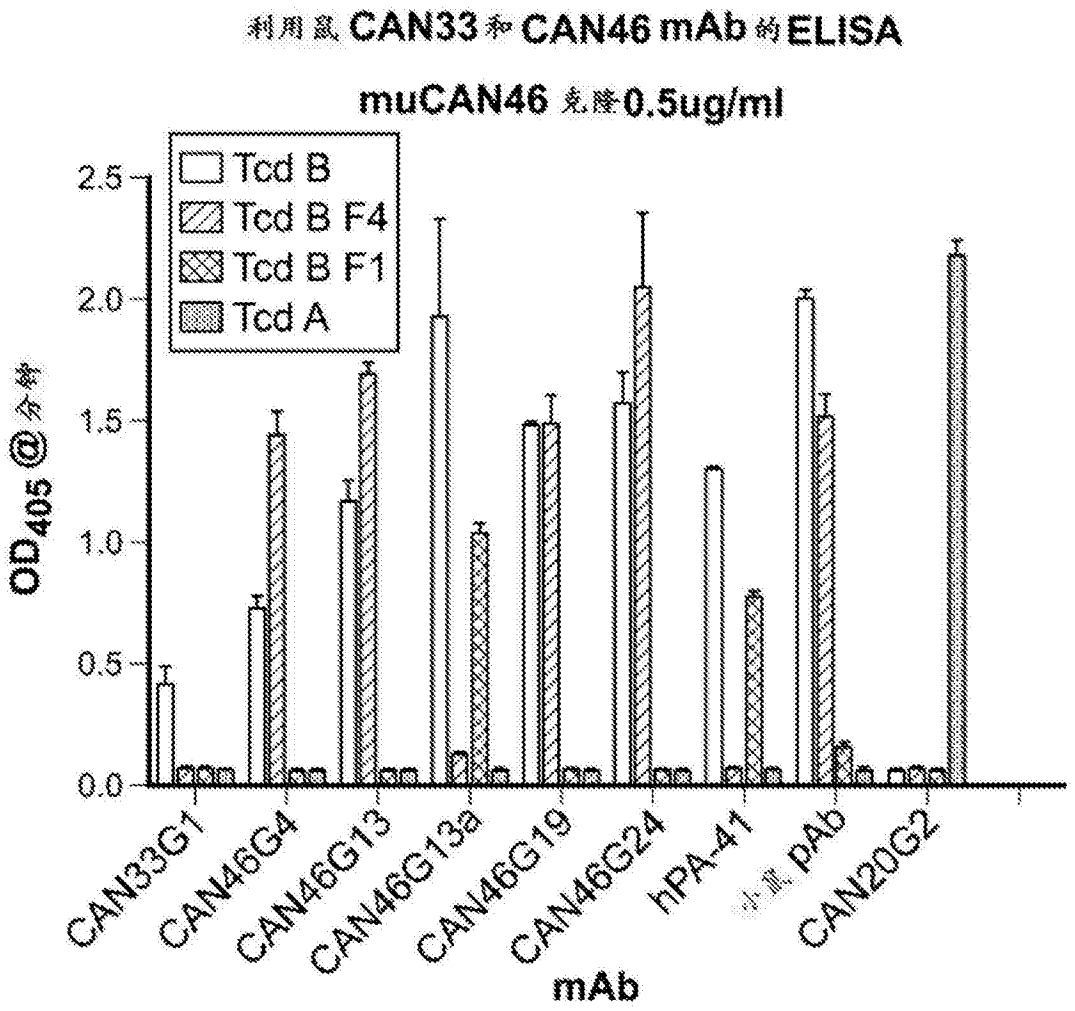

利用鼠 CAN33 和 CAN46 mAb 的 ELISA
muCAN46 克隆 0.5ug/ml
Tcd B
Tcd B F4
Tcd B F1
Tcd A
OD405 @ 各种
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
CAN33G1
CAN46G4
CAN46G13
CAN46G13a
CAN46G19
CAN46G24
hPA-41
小鼠 pAb
CAN20G2
mAb

图1

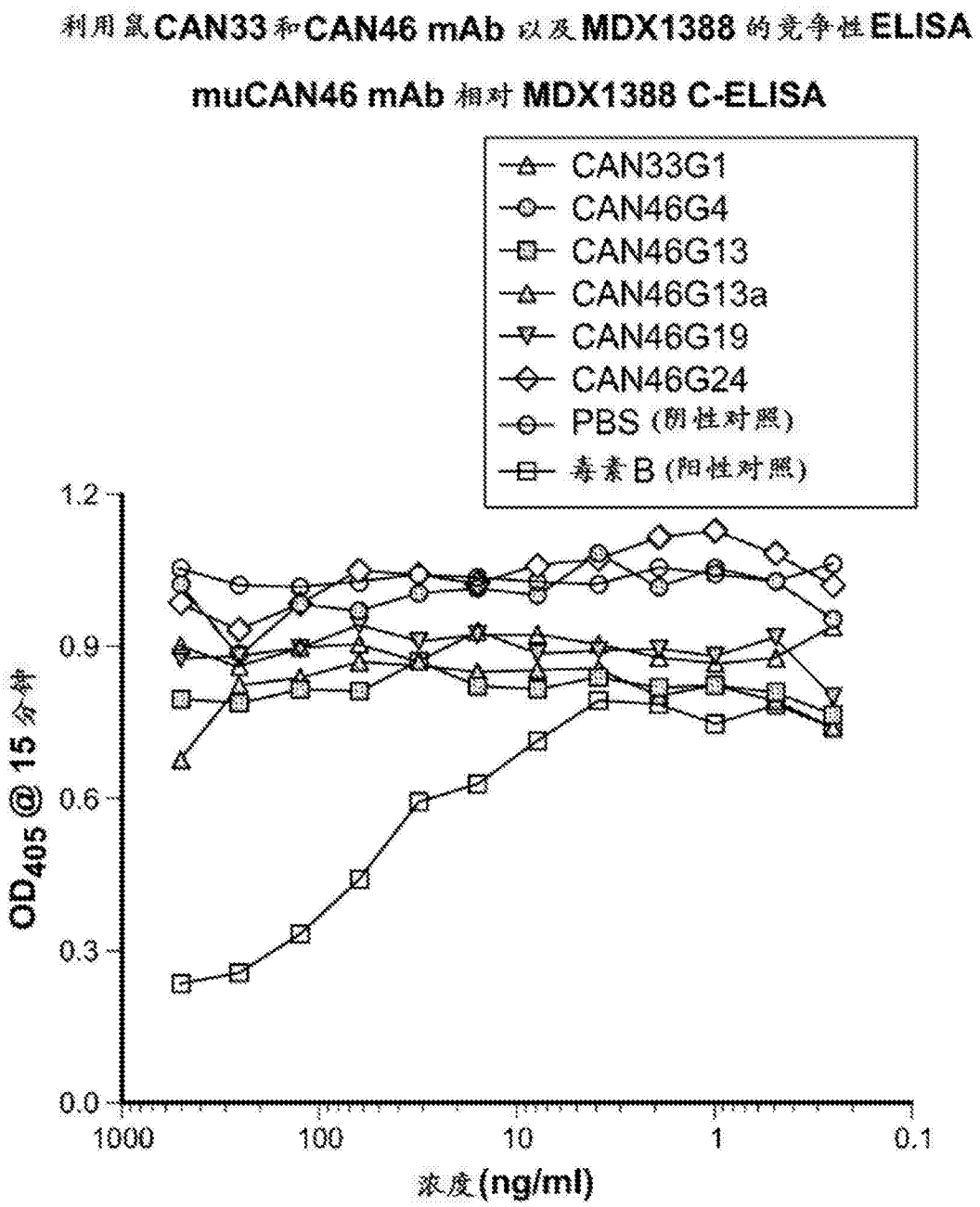

利用鼠CAN33和CAN46 mAb 以及MDX1388 的竞争性ELISA
muCAN46 mAb 相对 MDX1388 C-ELISA
CAN33G1
CAN46G4
CAN46G13
CAN46G13a
CAN46G19
CAN46G24
PBS (阴性对照)
毒素B (阳性对照)
1.2
0.9
0.6
0.3
0.0
OD405 @ 15 分钟
1000
100
10
1
0.1
浓度(ng/ml)

图2

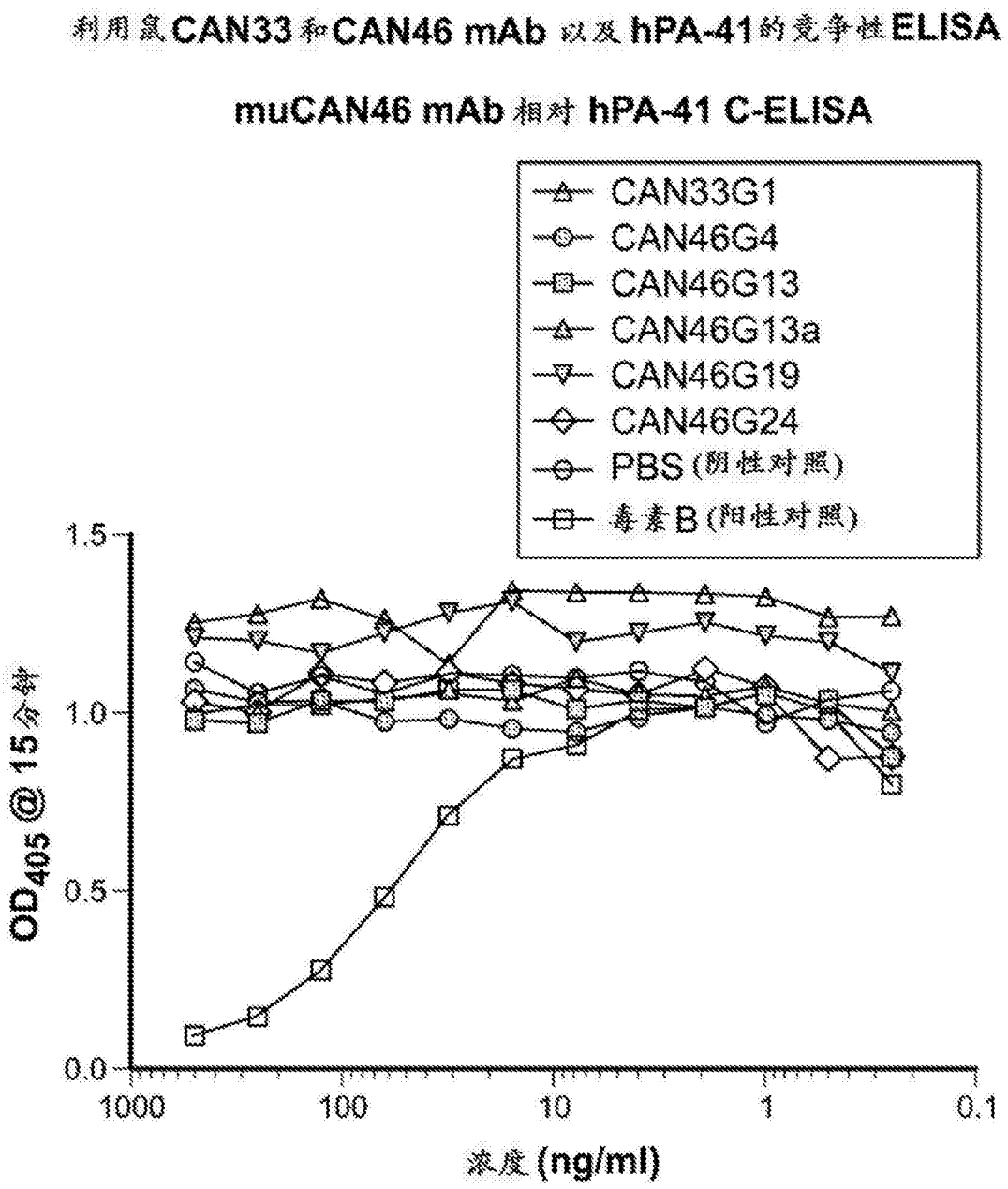

利用鼠CAN33和CAN46 mAb 以及hPA-41的竞争性ELISA
muCAN46 mAb 相对 hPA-41 C-ELISA
CAN33G1
CAN46G4
CAN46G13
CAN46G13a
CAN46G19
CAN46G24
PBS (阴性对照)
毒素B (阳性对照)
1.5
1.0
0.5
0.0
OD405 @ 15分钟
1000
100
10
1
0.1
浓度 (ng/ml)

图3

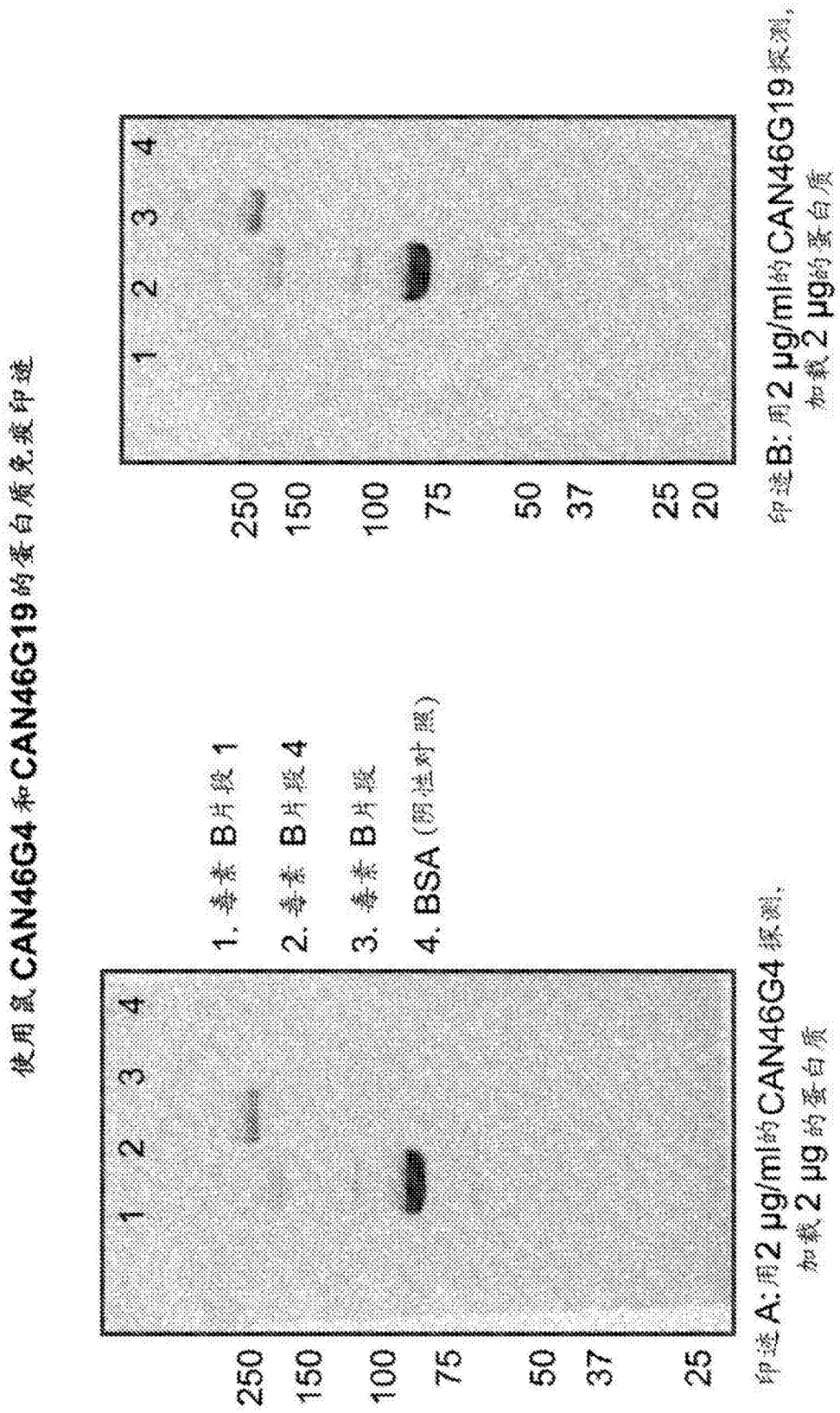

使用鼠CAN46G4和CAN46G19的蛋白质免疫印迹
1. 毒素B片段1
2. 毒素B片段4
3. 毒素B片段
4. BSA（阴性对照）
1 2 3 4
250
150
100
75
50
37
25
20
印迹A：用2 μg/ml的CAN46G4探测，加载2 μg的蛋白质
印迹B：用2 μg/ml的CAN46G19探测，加载2 μg的蛋白质

图4

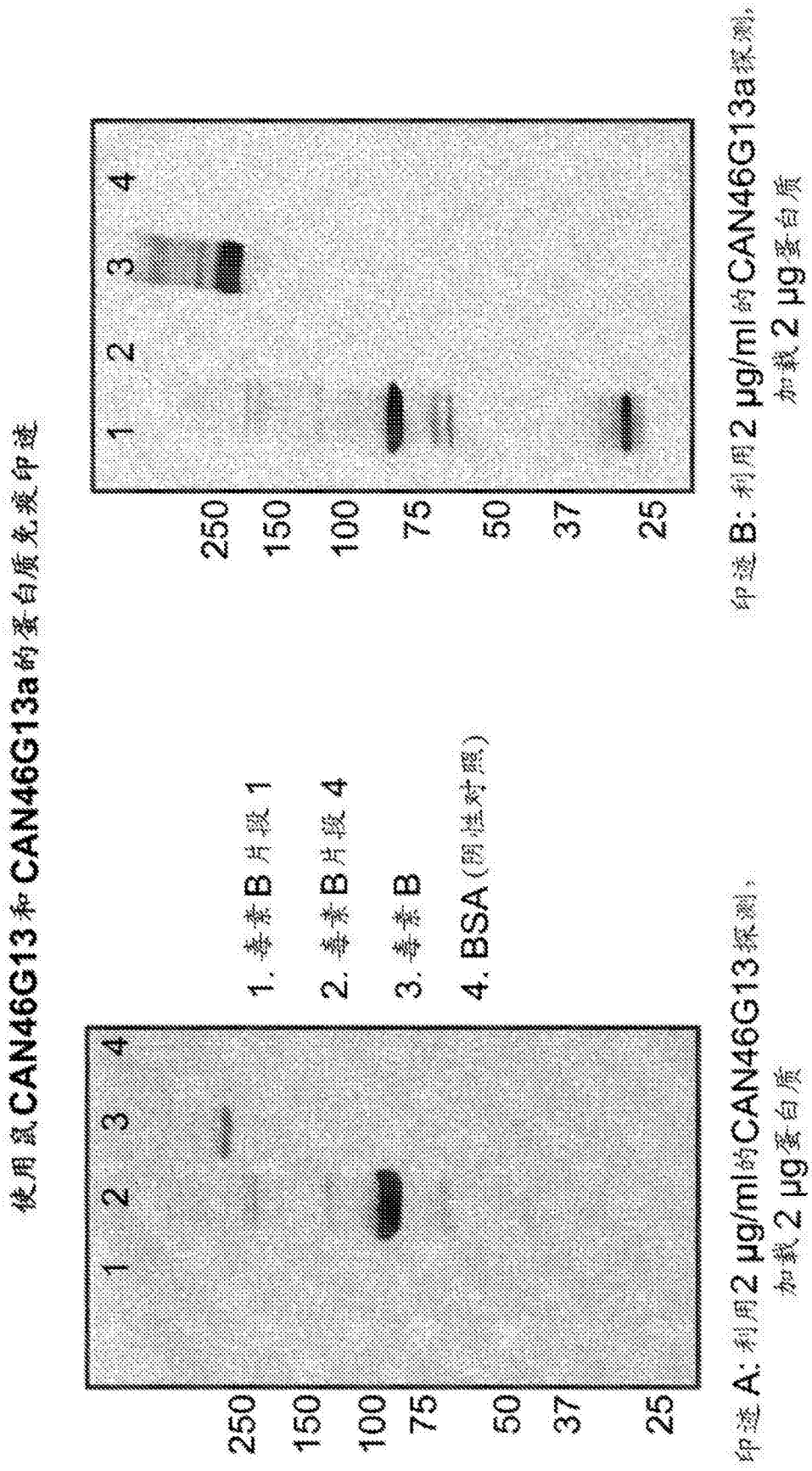

使用鼠CAN46G13和CAN46G13a的蛋白质免疫印迹
1
2
3
4
250
150
100
75
50
37
25
1. 毒素B片段1
2. 毒素B片段4
3. 毒素B
4. BSA(阴性对照)
印迹A: 利用2 μg/ml的CAN46G13探测，加载2 μg蛋白质
印迹B: 利用2 μg/ml的CAN46G13a探测，加载2 μg蛋白质

图5

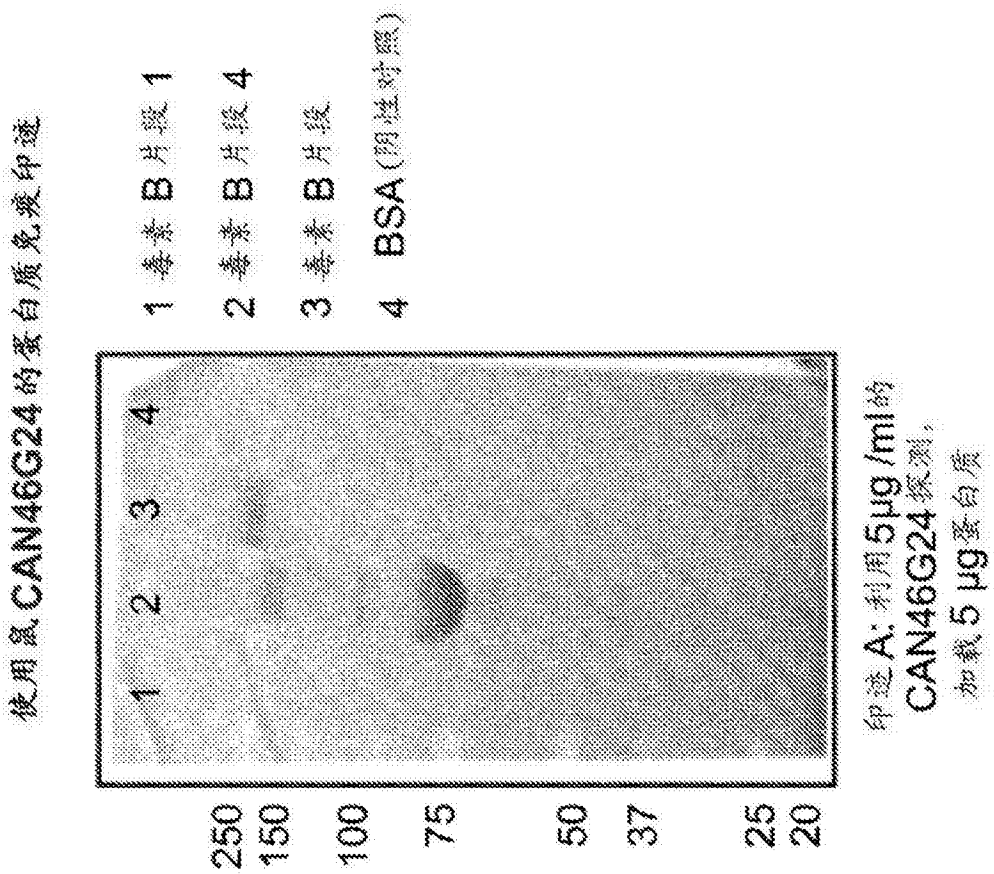

使用鼠CAN46G24的蛋白质免疫印迹
1
2
3
4
250
150
100
75
50
37
25
20
1 毒素B片段1
2 毒素B片段4
3 毒素B片段
4 BSA(阴性对照)
印迹A:利用5μg/ml的
CAN46G24探测,
加载5μg蛋白质

图6

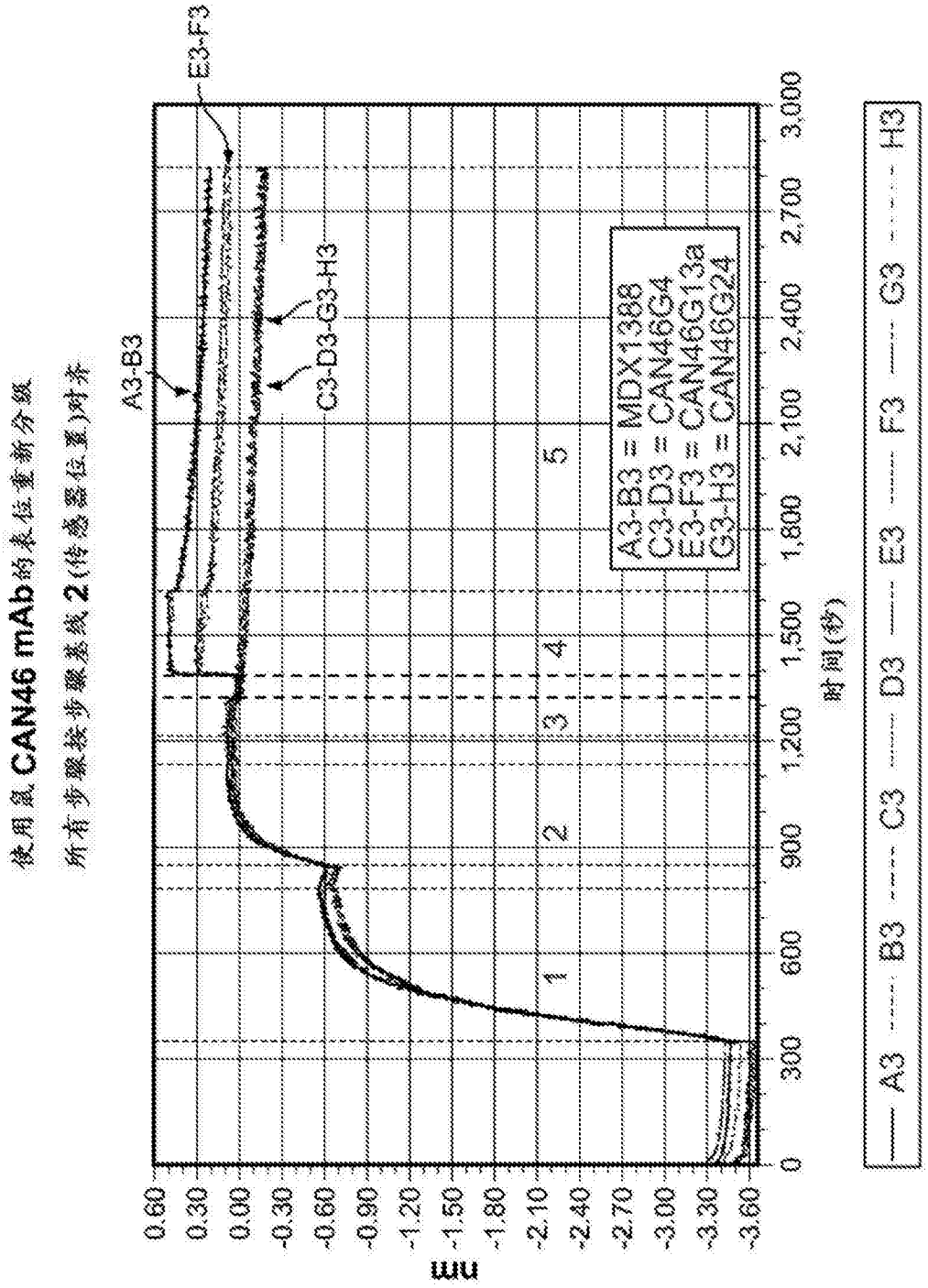

使用鼠 CAN46 mAb的表位重新分级
所有步骤按步骤基线 2(传感器位置)对齐
A3-B3
E3-F3
C3-D3-G3-H3
A3-B3 = MDX1388
C3-D3 = CAN46G4
E3-F3 = CAN46G13a
G3-H3 = CAN46G24
1
2
3
4
5
nm
时间(秒)
0.60
0.30
0.00
-0.30
-0.60
-0.90
-1.20
-1.50
-1.80
-2.10
-2.40
-2.70
-3.00
-3.30
-3.60
0
300
600
900
1,200
1,500
1,800
2,100
2,400
2,700
3,000
A3
B3
C3
D3
E3
F3
G3
H3

图7

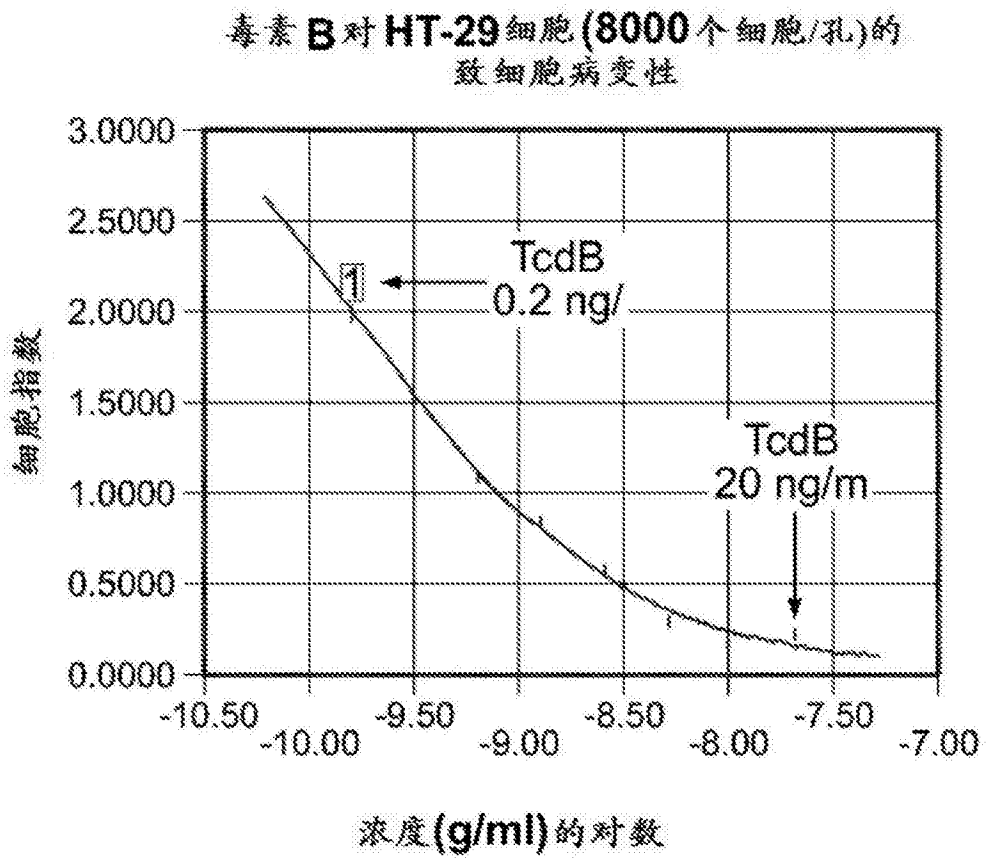

毒素B对HT-29细胞(8000个细胞/孔)的
致细胞病变性
3.0000
2.5000
2.0000
1.5000
1.0000
0.5000
0.0000
细胞指数
TcdB
0.2 ng/
TcdB
20 ng/m
-10.50
-10.00
-9.50
-9.00
-8.50
-8.00
-7.50
-7.00
浓度(g/ml)的对数

图8

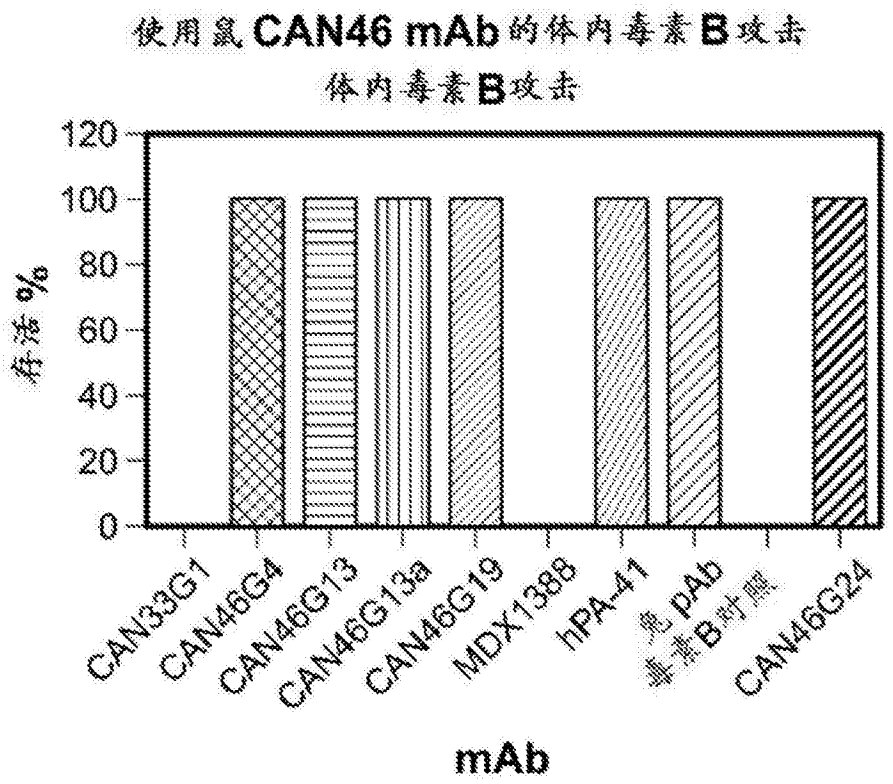

使用鼠CAN46 mAb的体内毒素B攻击
体内毒素B攻击
存活%
120
100
80
60
40
20
0
CAN33G1
CAN46G4
CAN46G13
CAN46G13a
CAN46G19
MDX1388
hPA-41
兔pAb
毒素B对照
CAN46G24
mAb

图9

用于从RNA扩增V-基因的示例性引物组
(根据Rohatgi, 2008改进的)

引物ID	序列	引物ID	序列
RT-VH1-1	agRtYcagctgcaRcagtct	RT-VK1	tgatgacccaRactccact
RT-VH1-2	aggtccaactgcagcagcc	RT-VK2	gcttgtgctctggatccc
RT-VH2	tctgcctggtgacWttccca	RT-VK3	ctgctgctctgggttcc
RT-VH3	gtgcagcttcaggagtcag	RT-VK4	cagcttcctgctaatcagtg
RT-VH4	gaggtgaagcttctcgagtc	RT-VK5	ctcagatccttggacttHtg
RT-VH5	gaagtgaagctggtggagtc	RT-VK6	tggagtcacagacYcagg
RT-VH6	atgKacttgggactgaRctgt	RT-VK7	tggagtttcagacccagg
RT-VH7	cagtgtgaggtgaagctggt	RT-VK8	ctgctMtgggtatctggt
RT-VH8	ccaggttactctgaaagagtc	RT-VK9	cWtcttgttgctctggtttc
RT-VH9	tgtggaccttgctattcctga	RT-VK10	gatgtcctctgctcagttc
RT-VH10	tgttggggctgaagtgggttt	RT-VK11	cctgctgagttccttggg
RT-VH11	atggagtgggaactgagctta	RT-VK12	ctgctgctgtggcttaca
RT-VH12	agcttcaggagtcaggacc	RT-VK13	ccttctcaacttctgctct
RT-VH13	caggtgcagcttgtagagac	RT-VK14	agggcccYtgctcagttt
RT-VH14	atgcagctgggtcatcttctt	RT-VK15	atgaggggtccttgctgag
RT-VH15	gactggatttggatcacKctc	RT-VK16	gaggttccaggttcaggt
RT-VH16	tggagtttggacttagttggg	RT-VK17	ccatgaccatgYtctcact
RTCγ	cagggatccaKagttc	RT-VK18	atggaaactccagcttcattt
		RT-VH19	atgagaccgtctattcagtt
		RTCK	tcaagaagcacacgac

图10

V-基因测序结果

XCAN4G4 重链
氨基酸：
EVQLLQSGPELVKPGASVKISCKASDYSFTGYYMHWVKQSHVKSLEWIGRIFPYNGAASYNQNFKDKATLTVDKSSSTAYMELHSLTSEDSAVYY
CTRWLRVYFDYWGQGTTLTVSS

结果概述：	有效验的IGH的重排序列(无终止密码子和框内联接)		
V-基因和等位基因	Musmus IGHV1-31*01 F, ex Musmus IGHV1-34*02 F	得分=1219	同一性=91,67% (264/288 nt)
J-基因和等位基因	Musmus IGHJ2*01 F	得分=231	同一性=97,92% (47/48 nt)
D-基因和等位基因，通过IMGT/联接分析	Musmus IGHD2-2*01 F	D-区域为阅读框 2	
FR-IMGT长度，CDR-IMGT长度和氨基酸联接	[25.17.38.11]	[8.8.10]	CTRWLRVYFDYW

XCAN4G4 κ
氨基酸：
EKVLTQSPAIMSASPGEEVTMTCSASSSVSYMHWYQQKSSTSPKLWTYETSKLAFGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSMEAEDVATYYCFQGSGYPFT
FGSGTKLEVK

结果概述：	有效验的IGK的重排序列(无终止密码子和框内联接)		
V-基因和等位基因	Musmus IGKV4-53*01 F	得分=1321	同一性=97,83% (270/276 nt)
J-基因和等位基因	Musmus IGKJ4*01 F	得分=156	同一性=96,97% (32/33 nt)
FR-IMGT长度，CDR-IMGT长度和氨基酸联接	[26.17.36.10]	[5.3.9]	CFQGSGYPFTF

XCAN4G1a 重链
氨基酸：
DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDSAWNWIRQFPGNKLEWMGYISYSGSTSYNPSLKSRISTRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCAR
RSRVSFYFDYWGQGTTLTVSS

结果概述：	有效验的IGH的重排序列(无终止密码子和框内联接)		
V-基因和等位基因	Musmus IGHV3-2*02 F	得分=1393	同一性=98,95% (282/285 nt)
J-基因和等位基因	Musmus IGHJ2*01 F	得分=231	同一性=97,92% (47/48 nt)
D-基因和等位基因，通过IMGT/联接分析	Musmus IGHD1-3*01 F	D-区域为阅读框 3	
FR-IMGT长度，CDR-IMGT长度和氨基酸联接	[24.17.38.11]	[9.7.12]	CARRSRVSFYFDYW

图11

>CAN4G19κ

氨基酸：

ENVLTQSPAIMAASLGQKVTMTCSASSSVSSSYLHWYQQKSGASPKPLIHRTSTLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDDATYYCQQWSGYP YTFGGGTKLEIK

结果概述：	有效验的IGK的重排序列(无终止密码子和框内联接)		
V-基因和等位基因	Musmus IGKV4-58*01 F	得分=1387	同一性=99.29% (280/282 nt)
J-基因和等位基因	Musmus IGKJ2*01 F	得分=165	同一性=100.00% (33/33 nt)
FR-IMGT长度，CDR-IMGT长度和氨基酸联接	[26.17.36.10]	[7.3.9]	CQQWSGYPYTF

>CAN4G19重链

氨基酸：

EVQLLQSGPELVKPGTSVKISCKASGYSFTGYYIHWVKQTHVKSLEWIGRIFPYNGAASYNQNFKGKATLTVDKSSTTAYMELHSLTSEDSAVYF CARWLRVYFDYWGQGTTLTVSS

结果概述：	有效验的IGH的重排序列(无终止密码子和框内联接)		
V-基因和等位基因	Musmus IGHV1-31*01 F或Musmus IGHV1-34*02 F	得分=1210	同一性=91.32% (263/288 nt)
J-基因和等位基因	Musmus IGHJ2*01 F	得分=231	同一性=97.92% (47/48 nt)
D-基因和等位基因，通过IMGT/联接分析	Musmus IGHD2-2*01 F	D-区域为阅读框2	
FR-IMGT长度，CDR-IMGT长度和氨基酸联接	[25.17.38.11]	[8.6.10]	CARWLRVYFDYW

>CAN4G19κ

氨基酸：

ENVLTQSPTIMSASPGEEVTMTCSASSSVTYMHWYQQKSITSPKLWIYETSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSMEAEDVATYYCFQGSGYPFTF GSGTKLEIK

结果概述：	有效验的IGK的重排序列(无终止密码子和框内联接)		
V-基因和等位基因	Musmus IGKV4-53*01 F	得分=1330	同一性=98.19% (271/276 nt)
J-基因和等位基因	Musmus IGKJ4*01 F	得分=165	同一性=100.00% (33/33 nt)
FR-IMGT长度，CDR-IMGT长度和氨基酸联接	[26.17.36.10]	[5.3.9]	CFQGSGYPFTF

图11(续)

>CAN4(D)4重链
氨基酸：
EVQLLQSGPELVKPGTSVKISCKASGYSFTGYYIHWVKQTHVKSLEWVGRIFPYNGAASYNQNFKGKATLTVDKSSSTAYMELHSLTSEDSAVYF
CARWLRVYFDYWGQGTTLTVSS

结果概述：	有效验的IGH的重排序列(无终止密码子和框内联接)		
V-基因和等位基因	Musmus IGHV1-34*02 F	得分=1228	同一性=92.01% (265/288 nt)
J-基因和等位基因	Musmus IGHJ2*01 F	得分=231	同一性=97.92% (47/48 nt)
D-基因和等位基因，通过IMGT/联接分析	Musmus IGHD2-2*01 F	D-区域为阅读框 2	
FR-IMGT长度，CDR-IMGT长度和氨基酸联接	[25.17.38.11]	[8.8.10]	CARWLRVYFDYW

>CAN4(D)4κ
氨基酸：
EIVLTQSPAIMSTSPGEKVTMSCSASSVTYMHWYQQKSITSPKLWIYETSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSMEAEDVATYYCFQGSGYPFTF
GSGTKLEIK

结果概述：	有效验的IGH的重排序列(无终止密码子和框内联接)		
V-基因和等位基因	Musmus IGKV4-63*01 F	得分=1312	同一性=97.46% (269/276 nt)
J-基因和等位基因	Musmus IGKJ4*01 F	得分=165	同一性=100.00% (33/33 nt)
FR-IMGT长度，CDR-IMGT长度和氨基酸联接	[26.17.36.10]	[5.3.9]	CFQGSGYPFTF

>CAN4(D)1重链
氨基酸：
EVQLLQSGPELVKPGTSVKISCKASGYSFTGYYIHWVKQTHVKSLEWVGRIFPYNGAASYNQNFKGKATLTVDKSSSTAYMELHSLTSEDSAVYF
CARWLRVYFDYWGQGTTLTVSS

结果概述：	有效验的IGH的重排序列(无终止密码子和框内联接)		
V-基因和等位基因	Musmus IGHV1-34*02 F	得分=1228	同一性=92.01% (265/288 nt)
J-基因和等位基因	Musmus IGHJ2*01 F	得分=231	同一性=97.92% (47/48 nt)
D-基因和等位基因，通过IMGT/联接分析	Musmus IGHD2-2*01 F	D-区域为阅读框 2	
FR-IMGT长度，CDR-IMGT长度和氨基酸联接	[25.17.38.11]	[8.8.10]	CARWLRVYFDYW

图11(续)

>CAN46G11 κ
氨基酸：
EIVLTQSPAIMSTSPGEKVTMSCSASSSVTYMHWYQQKSITSPKLWIYETSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSMEAEDVATYYCFQGSGYPFTF GSGTKLEIK

结果概述：	有效验的IGK的重排序列(无终止密码子和框内联接)		
V基因和等位基因	Musmus IGKV4-63*01 F	得分=1312	同一性 =97.46% (269/276 nt)
J基因和等位基因	Musmus IGKJ4*01 F	得分=165	同一性 =100.00% (33/33 nt)
FR-IMGT长度，CDR-IMGT长度和氨基酸联接	[26.17.36.10]	[5.3.9]	CFQGSGYPFTF

CAN33G1重链
氨基酸：
EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYSFTGYYMHWVKQSHGKSLEWIGRVNPYNGDTNYNQNFKDKAILTVDKSASTAYMELRSLTSEDSAVY YCTRSNWENYFDYWGQGSTLTVSS

结果概述：	有效验的IGH的重排序列(无终止密码子和框内联接)		
V基因和等位基因	Musmus IGHV1-31*01 F	得分=1210	同一性 =91.32% (263/288 nt)
J基因和等位基因	Musmus IGHJ2*01 F	得分=231	同一性 =97.92% (47/48 nt)
D基因和等位基因，通过IMGT/联接分析	Musmus IGHD4-1*01 F	D区域为阅读框 3	
FR-IMGT长度，CDR-IMGT长度和氨基酸联接	[25.17.36.11]	[8.8.11]	CTRSNWENYFDYW

CAN33G1 κ
氨基酸：
DIQLTQSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQRPGNAPRLLISGATSLETGIPSRFSGSGSGKEYTLSIASLQTEDFVTYYCQQYWNPTFG GGTRLEIK

结果概述：	有效验的IGK的重排序列(无终止密码子和框内联接)		
V基因和等位基因	Musmus IGKV13-84*01 F	得分=1291	同一性 =96.06% (268/279 nt)
J基因和等位基因	Musmus IGKJ1*01 F	得分=166	同一性 =97.14% (34/35 nt)
FR-IMGT长度，CDR-IMGT长度和氨基酸联接	[26.17.36.10]	[6.3.9]	CQQYWNPTF

图11(续)

人源化CDR移植cdrCAN46G的设计

cdrCAN46G4
κ
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWYQQKPGQAPRLLIYETSKLAFGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCFQGSGYPFTFGQGTRLEIK

重链
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWIGRIFPYNGA
ASYNQNFKDKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWLRVYFDYWGQGTLVT
VSS

cdrCAN46G13a
κ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSSSYLHWYQQKPGKAPKLLIYRTSTLASGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQWSGYPYTFGQGTKVEIK

重链
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSDSAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTSY
NPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARRSRVSFYFDYWGQGTLVTVS
S

cdrCAN46G19
κ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYETSKLASGVPSR
FSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCFQGSGYPFTFGQGTKVEIK

重链
AQVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQGLEWMGRIFPYNG
AASYNQNFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWLRVYFDYWGQGTTV
TVSS

cdrCAN46G24
κ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYETSKLASGVPSR
FSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCFQGSGYPFTFGQGTKVEIK

重链
QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQGLEWMGRIFPYNGA
ASYNQNFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWLRVYFDYWGQGTTVT
VSS

图12

人源化huCAN46G的设计

huCAN46G4
κ
EKVLTQSPATLSLSPGERATMTCSASSSVSYMHWYQQKPGTSPKLWIYETSKLAFGVPA
RFSGSGSGNSYSLTISSLEPEDFAVYYCFQGSGYPFTFGQGTRLEIK

重链
EVQLLQSGAEVKKPGSSVKISCKASDYSFTGYYMHWVKQAPGQGLEWIGRIFPYNGAA
SYNQNFKDKATLTVDKSSSTAYMELHSLRSEDTAVYYCTRWLRVYFDYWGQGTLVTV
SS

huCAN46G13a
κ
ENVLTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSSSYLHWYQQKPGKSPKPLIHRTSTLASGVP
SRFSGSGSGTSYSLTISSLQPEDIATYYCQQWSGYPYTFGGGTKVEIK

重链
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVTGYSITSDSAWNWIRQFPGNNLEWMGYISYSGSTS
YNPSLKSRISITRDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARRSRVSFYFDYWGQGTLVTVS
S

huCAN46G19
κ
ENVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLWIYETSKLASGVPG
RFSGSGSGNSYTFTISSLQPEDIATYYCFQGSGYPFTFGQGTKVEIK

重链
EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYSFTGYYIHWVKQAPGQGLEWVGRIFPYNGA
ASYNQNFKGKATLTVDKSSTTAYMELSSLRSEDTAVYFCARWLRVYFDYWGQGTTVT
VSS

huCAN46G24
κ
EIVLTQSPSSLSTSVGDRVTISCSASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLWIYETSKLASGVPGR
FSGSGSGNSYTFTISSLQPEDIATYYCFQGSGYPFTFGQGTKVEIK

重链
EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYSFTGYYIHWVKQAPGQGLEWVGRIFPYNGA
ASYNQNFKGKATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARWLRVYFDYWGQGTTVT
VSS

图13

人源化表面重塑的 rehuCAN46G 的设计

rehuCAN46G4

κ

EKVLTQSPATLSASPGERVTMSCSASSSVSYMHWYQQKPGQSPKLWIYETSKLAFGVPA
RFSGSGSGTDYSLTISSMEPEDFATYYCFQGSGYPFTFGQGTRLEIK

重链

EVQLLQSGAEVVKPGSSVKISCKASGYSFTGYYMHWVKQAPGQGLEWIGRIFPYNGAA
SYNQNFKDKATLTADKSTNTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRWLRVYFDYWGQGTLVTV
SS

rehuCAN46G13a

κ

ENVLTQSPSSMSASVGDRVTMTCSASSSVSSSYLHWYQQKPGKAPKPLIHRTSTLASGV
PSRFSGSGSGTSYSLTISSVQPEDIATYYCQQWSGYPYTFGGGTKVEIKR

重链

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVTGYSITSDSAWNWIRQPPGNGLEWMGYISYSGSTS
YNPSLKSRISITRDTSKNQFSLKLNSVTAADTATYYCARRSRVSFYFDYWGQGTLVTVSS

rehuCAN46G19

κ

ENVLTQSPSSMSASVGDRVTMTCSASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLWIYETSKLASGVP
SRFSGSGSGNDYSLTISSMQPEDVATYYCFQGSGYPFTFGQGTKLEIK

重链

EVQLVQSGAEVVKPGESVKISCKASGYSFTGYYIHWVKQTPGQSLEWVGRIFPYNGAAS
YNQNFKGKATLTVDKSTTTAYMELSSLRSEDSAVYFCARWLRVYFDYWGQGTTLTVSS

rehuCAN46G24

κ

EIVLTQSPSSMSTSVGDRVTMSCSASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLWIYETSKLASGVPS
RFSGSGSGNDYSLTISSMQPEDVATYYCFQGSGYPFTFGQGTKLEIK

重链

EVQLVQSGAEVVKPGESVKISCKASGYSFTGYYIHWVKQTPGQSLEWVGRIFPYNGAAS
YNQNFKGKATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDSAVYFCARWLRVYFDYWGQGTTLTVSS

图14

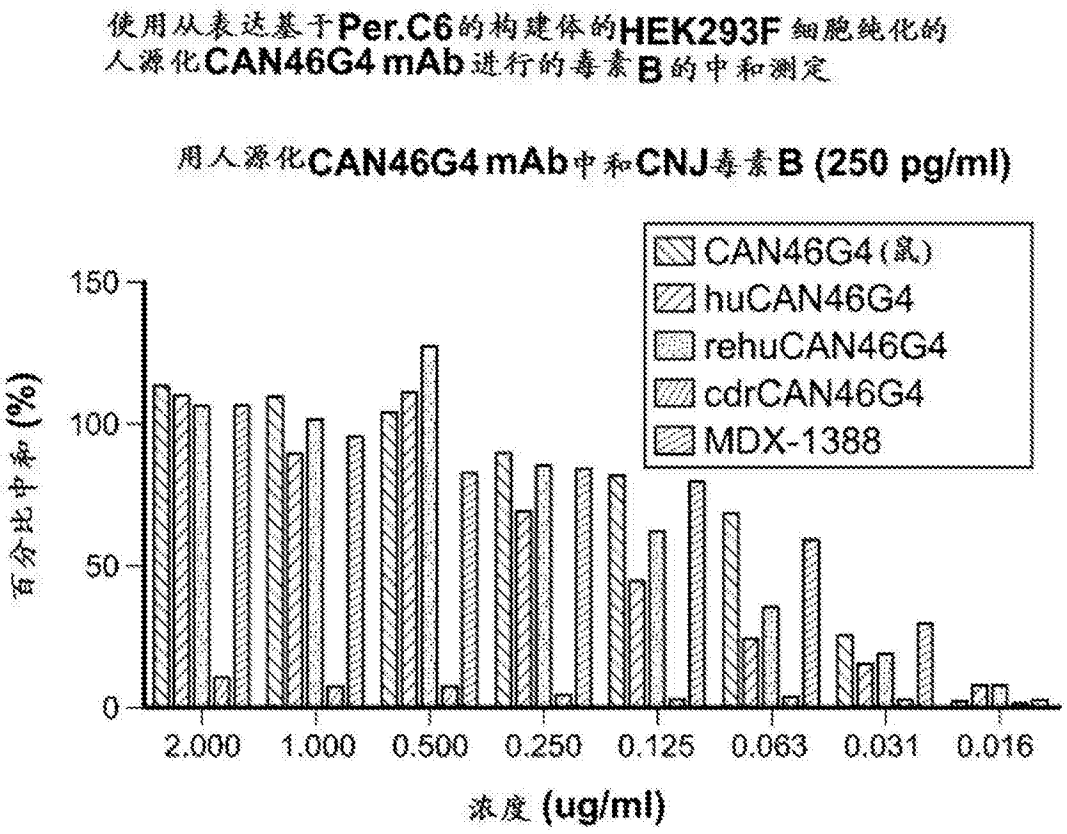

使用从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化的
人源化CAN46G4 mAb进行的毒素B的中和测定
用人源化CAN46G4 mAb中和CNJ毒素B (250 pg/ml)
CAN46G4(鼠)
huCAN46G4
rehuCAN46G4
cdrCAN46G4
MDX-1388
百分比中和 (%)
150
100
50
0
2.000
1.000
0.500
0.250
0.125
0.063
0.031
0.016
浓度 (ug/ml)

图15A

使用从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化的人源化CAN46G19 mAb进行的毒素B的中和测定

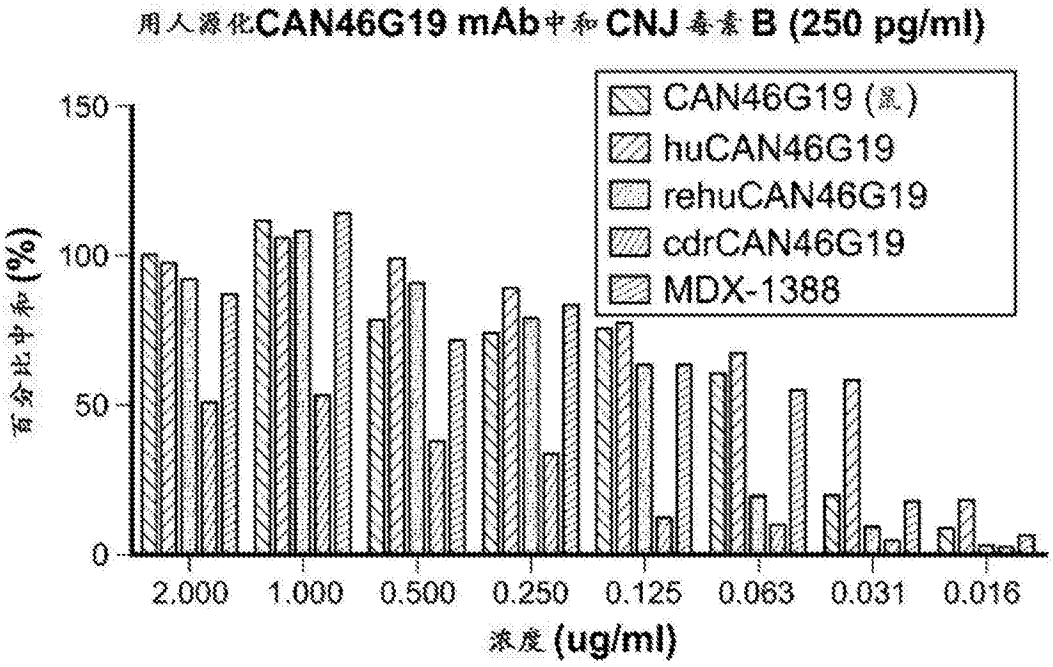


图15B

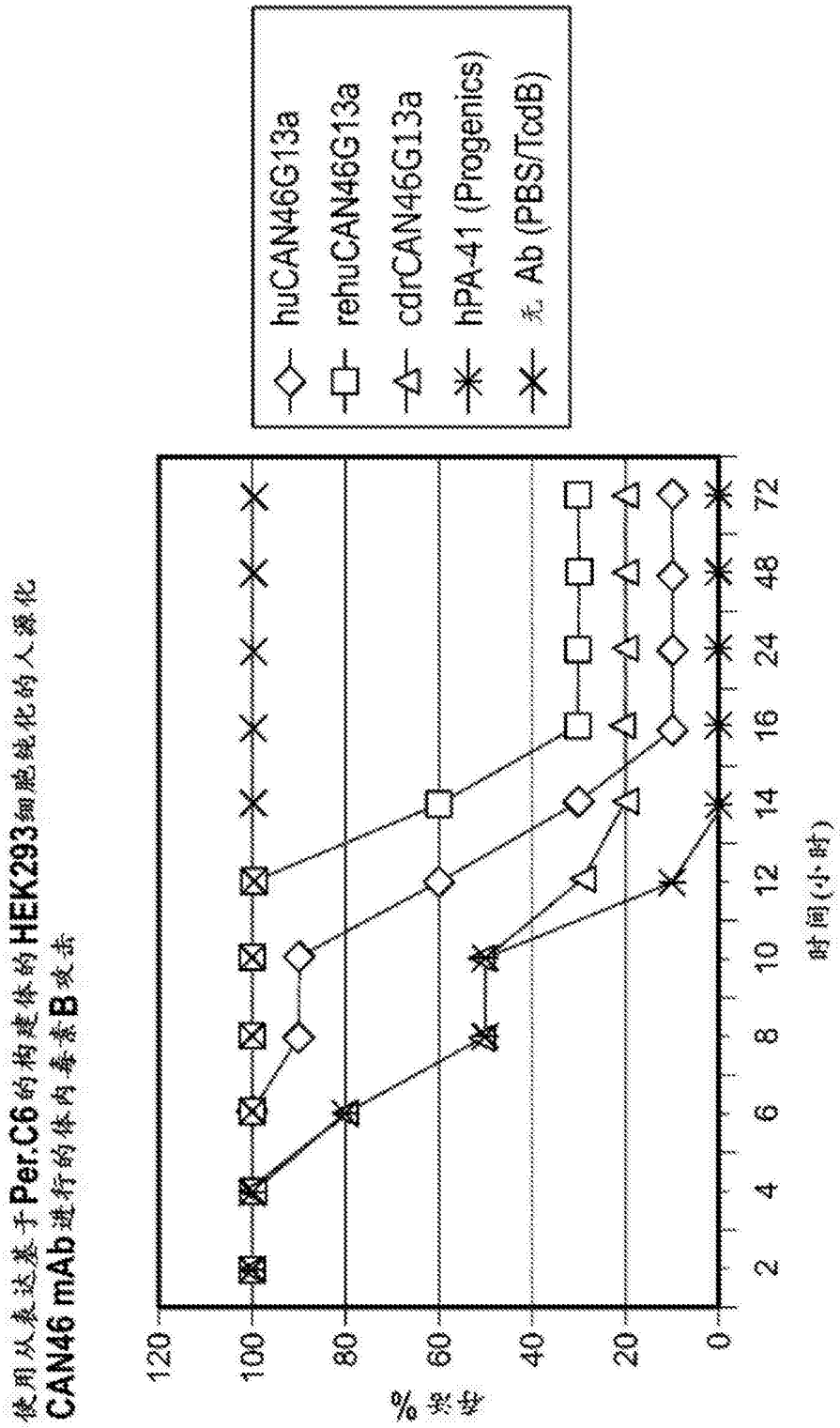

使用从表达基于Per.C6的构建体的HEK293细胞纯化的人源化
CAN46 mAb进行的体内毒素B攻击
huCAN46G13a
rehuCAN46G13a
cdrCAN46G13a
hPA-41 (Progenics)
无 Ab (PBS/TcdB)
存活 %
120
100
80
60
40
20
0
2
4
6
8
10
12
14
16
24
48
72
时间(小时)

图16

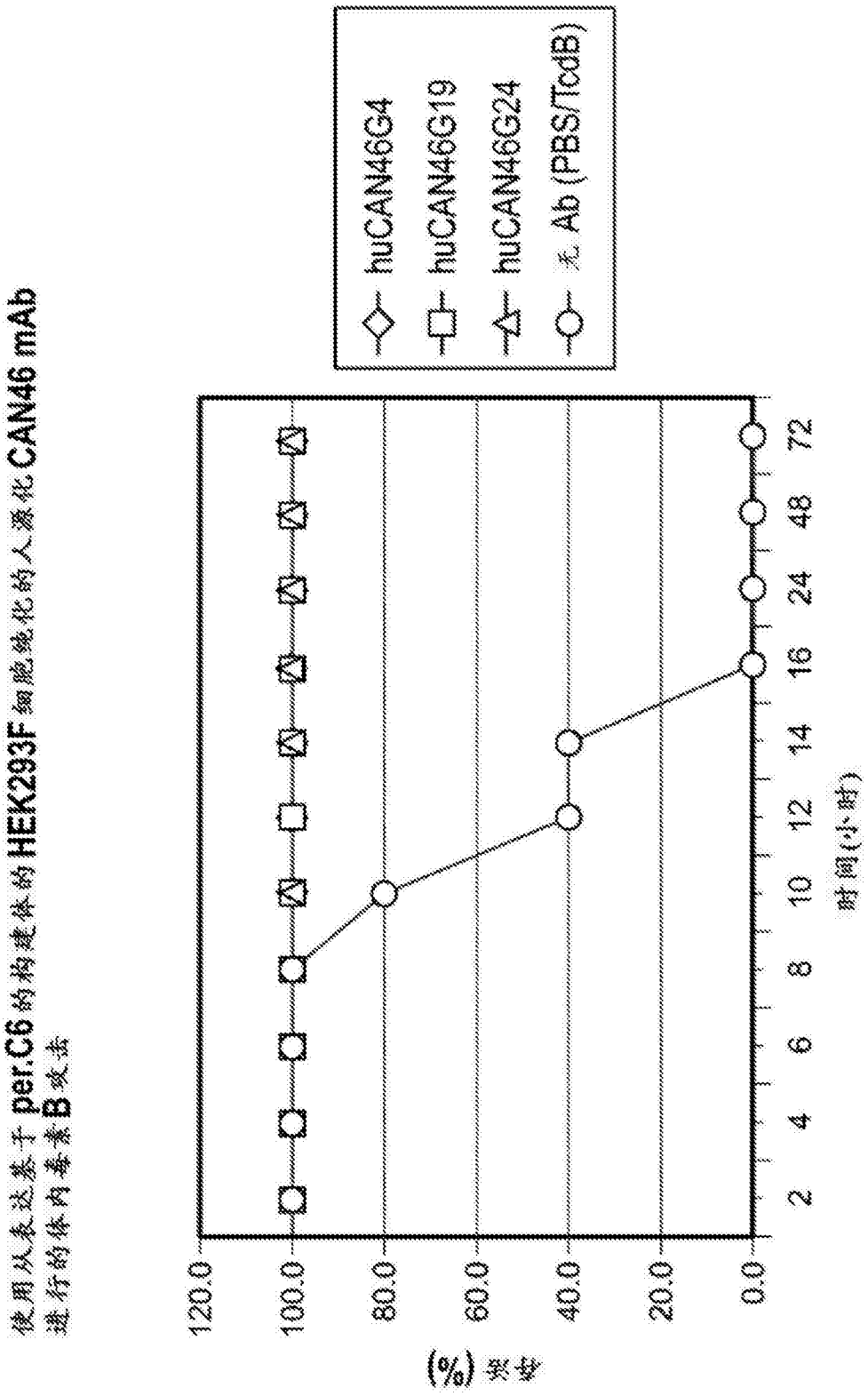

使用从表达基于 per.C6 的构建体的 HEK293F 细胞纯化的人源化 CAN46 mAb
进行的体内毒素B攻击
huCAN46G4
huCAN46G19
huCAN46G24
无 Ab (PBS/TcdB)
存活 (%)
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
2
4
6
8
10
12
14
16
24
48
72
时间(小时)

图17

使用从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化的人源化CAN46 mAb进行的总的人IgG ELISA

组	测试抗体	毒素注射前12小时的mAb的血清浓度(μg/mL)	研究结束时(第4天)mAb的血清浓度(ug/mL)	在研究期间从12至96小时(Δ84小时)的可检测循环mAb的线性下降速率(ug/ml/小时)
A	huCAN46G19 (250ug)	61.83	31.98	0.36
B	huCAN46G24 (250ug)	40.83	31.22	0.11
C	huCAN46G19 (75ug)	22.31	16.11	0.07
D	huCAN46G24 (75ug)	17.98	12.69	0.06
F	rehuCAN46G19 (250ug)	14.57	12.64	0.02
G	rehuCAN46G24 (250ug)	44.15	27.12	0.20

图18

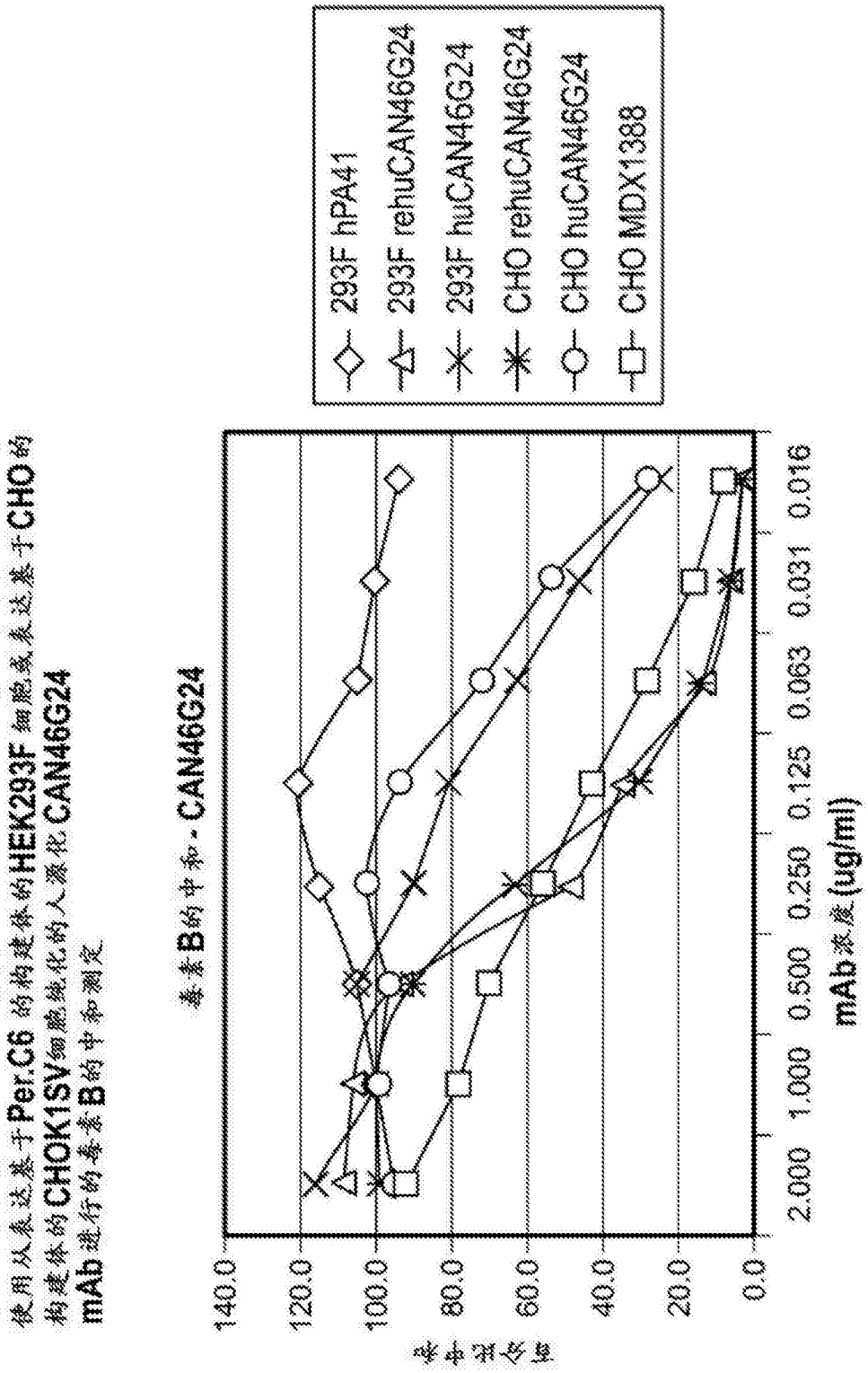

使用从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞或表达基于CHO的构建体的CHOK1SV细胞纯化的人源化CAN46G24 mAb进行的毒素B的中和测定
毒素B的中和 - CAN46G24
293F hPA41
293F rehuCAN46G24
293F huCAN46G24
CHO rehuCAN46G24
CHO huCAN46G24
CHO MDX1388
百分比中和
140.0
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
2.000
1.000
0.500
0.250
0.125
0.063
0.031
0.016
mAb浓度(ug/ml)

图19

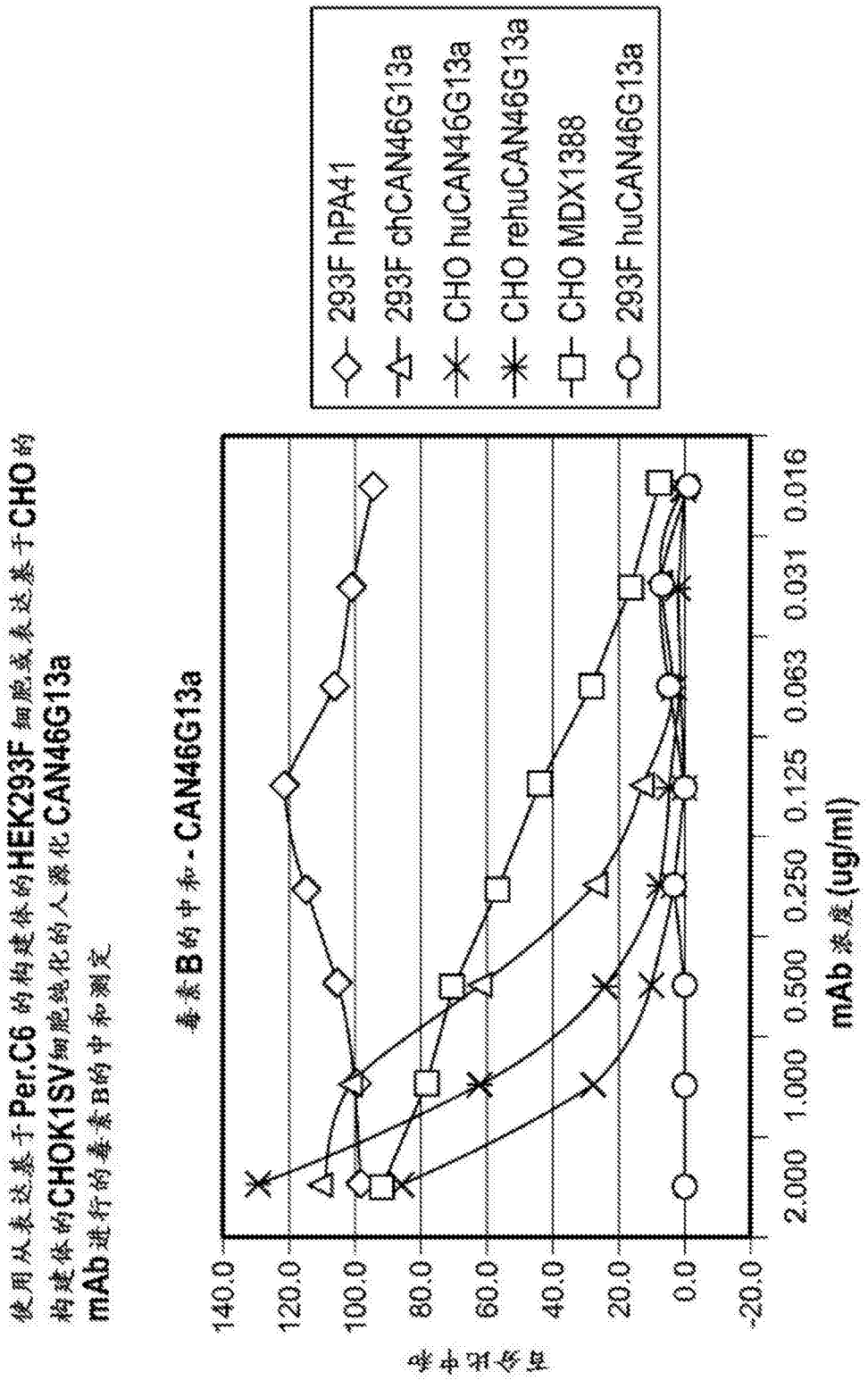

使用从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞表达基于CHO的构建体的CHOK1SV细胞纯化的人源化CAN46G13a mAb进行的毒素B的中和测定
毒素B的中和 - CAN46G13a
293F hPA41
293F chCAN46G13a
CHO huCAN46G13a
CHO rehuCAN46G13a
CHO MDX1388
293F huCAN46G13a
百分比中和
140.0
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
-20.0
2.000
1.000
0.500
0.250
0.125
0.063
0.031
0.016
mAb 浓度(ug/ml)

图20

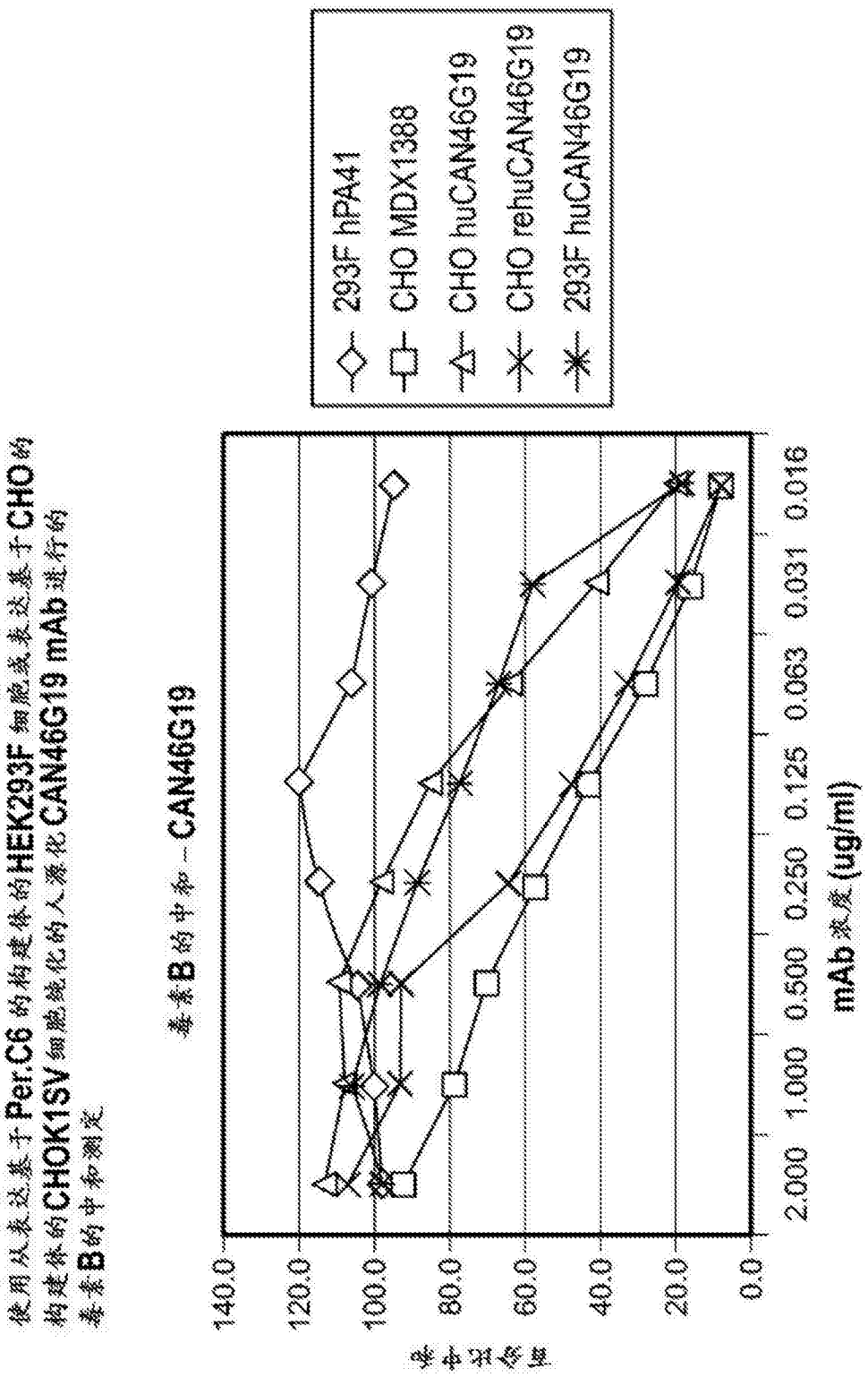

使用从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞表达基于CHO的构建体的CHOK1SV细胞纯化的人源化CAN46G19 mAb进行的毒素B的中和测定
毒素B的中和—CAN46G19
293F hPA41
CHO MDX1388
CHO huCAN46G19
CHO rehuCAN46G19
293F huCAN46G19
百分比中和
140.0
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
2.000
1.000
0.500
0.250
0.125
0.063
0.031
0.016
mAb浓度(ug/ml)

图21

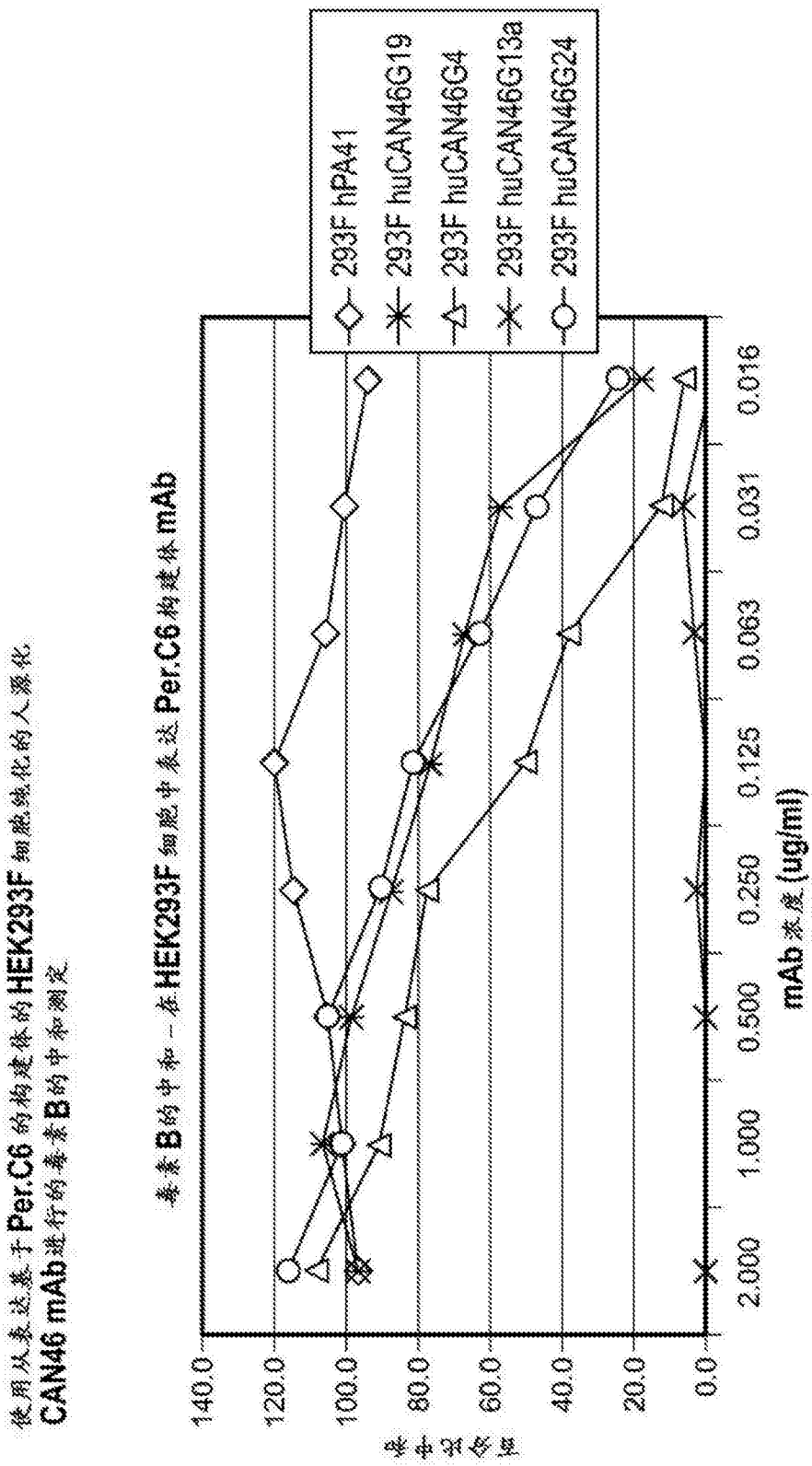

使用从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化的人源化
CAN46 mAb进行的毒素B的中和测定
毒素B的中和 – 在HEK293F细胞中表达Per.C6构建体mAb
293F hPA41
293F huCAN46G19
293F huCAN46G4
293F huCAN46G13a
293F huCAN46G24
百分比中和
140.0
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
2.000
1.000
0.500
0.250
0.125
0.063
0.031
0.016
mAb浓度 (ug/ml)

图22

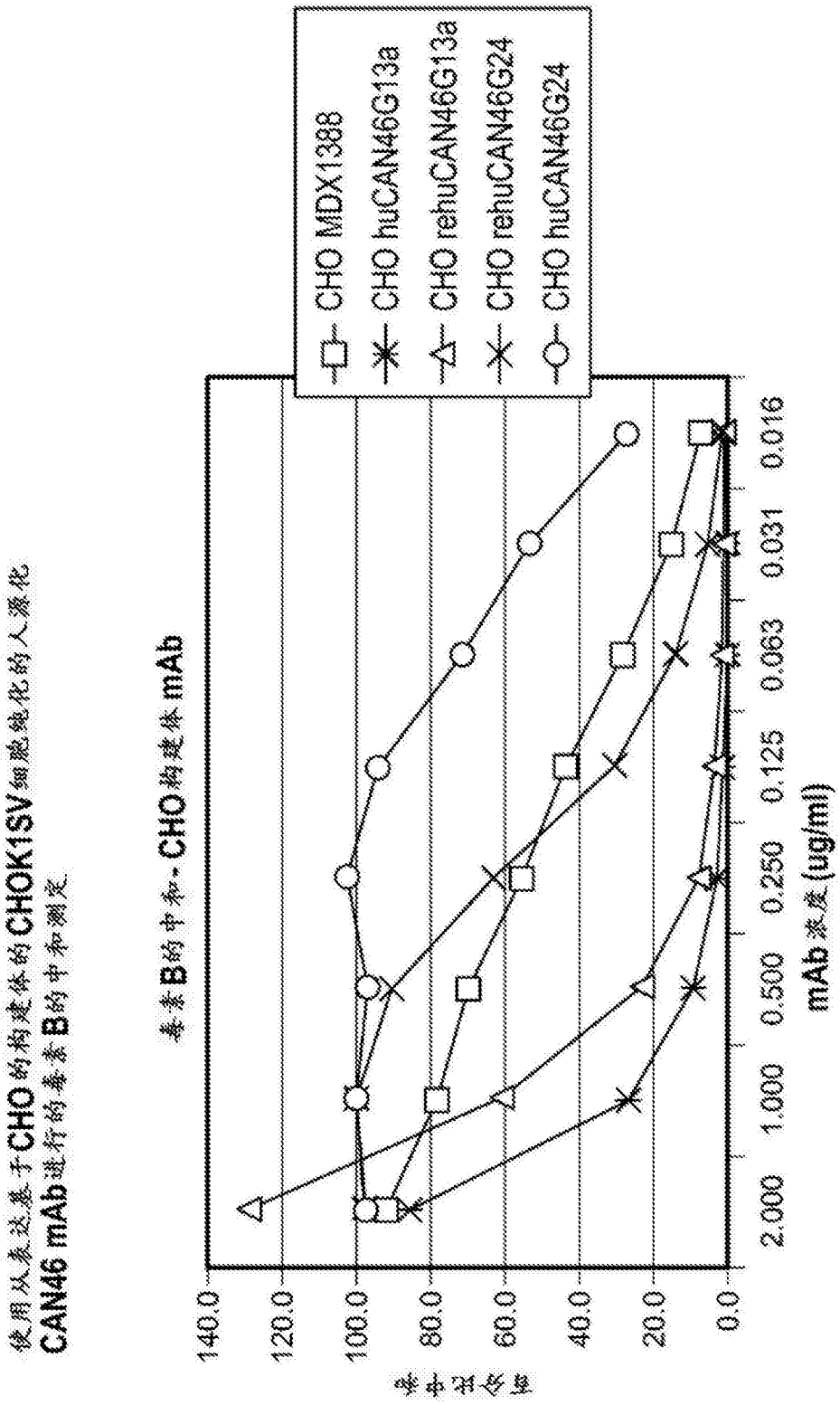

使用从表达基于CHO的构建体的CHOK1SV细胞纯化的人源化
CAN46 mAb进行的毒素B的中和测定
毒素B的中和 - CHO构建体 mAb
CHO MDX1388
CHO huCAN46G13a
CHO rehuCAN46G13a
CHO rehuCAN46G24
CHO huCAN46G24
百分比中和
140.0
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
2.000
1.000
0.500
0.250
0.125
0.063
0.031
0.016
mAb 浓度 (ug/ml)

图23

使用从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化的人源化CAN46 mAb进行的毒素B亲和力分析

mAb	传感器	KD (nM)	Kdis (1/s)	Kon (1/Ms)	模型
嵌CAN46G4	SA	1.41E-9	1.01E-4	7.18E4	2:1
huCAN46G4	SA	1.57E-9	9.28E-4	5.90E5	2:1
	AHC	3.56E-10	7.54E-4	2.12E6	2:1
rehuCAN46G4	SA	3.99E-10	2.35E-4	5.90E5	1:1
嵌CAN46G13	SA	1.17E-9	1.49E-4	1.28E5	2:1
嵌CAN46G13a	SA	5.26E-9	3.57E-3	6.78E5	2:1
	SA	8.57E-9	6.93E-3	8.08E5	2:1
	SA	8.11E-8	5.98E-3	7.37E4	2:1
rehuCAN46G13a	SA	6.8E-9	2.40E-3	3.53E5	2:1
huCAN46G13a	SA	4.23E-10	2.34E-4	5.52E5	1:1
嵌CAN46G19	SA	1.27E-9	1.45E-4	1.14E5	2:1
huCAN46G19	AHC	1.78E-10	2.07E-4	1.16E6	2:1
rehuCAN46G19	SA	1.54E-10	2.1E-4	1.36E6	1:1

图24

使用从表达基于CHO的构建体的CHOK1SV细胞纯化的人源化CAN46 mAb进行的毒素B的中和测定

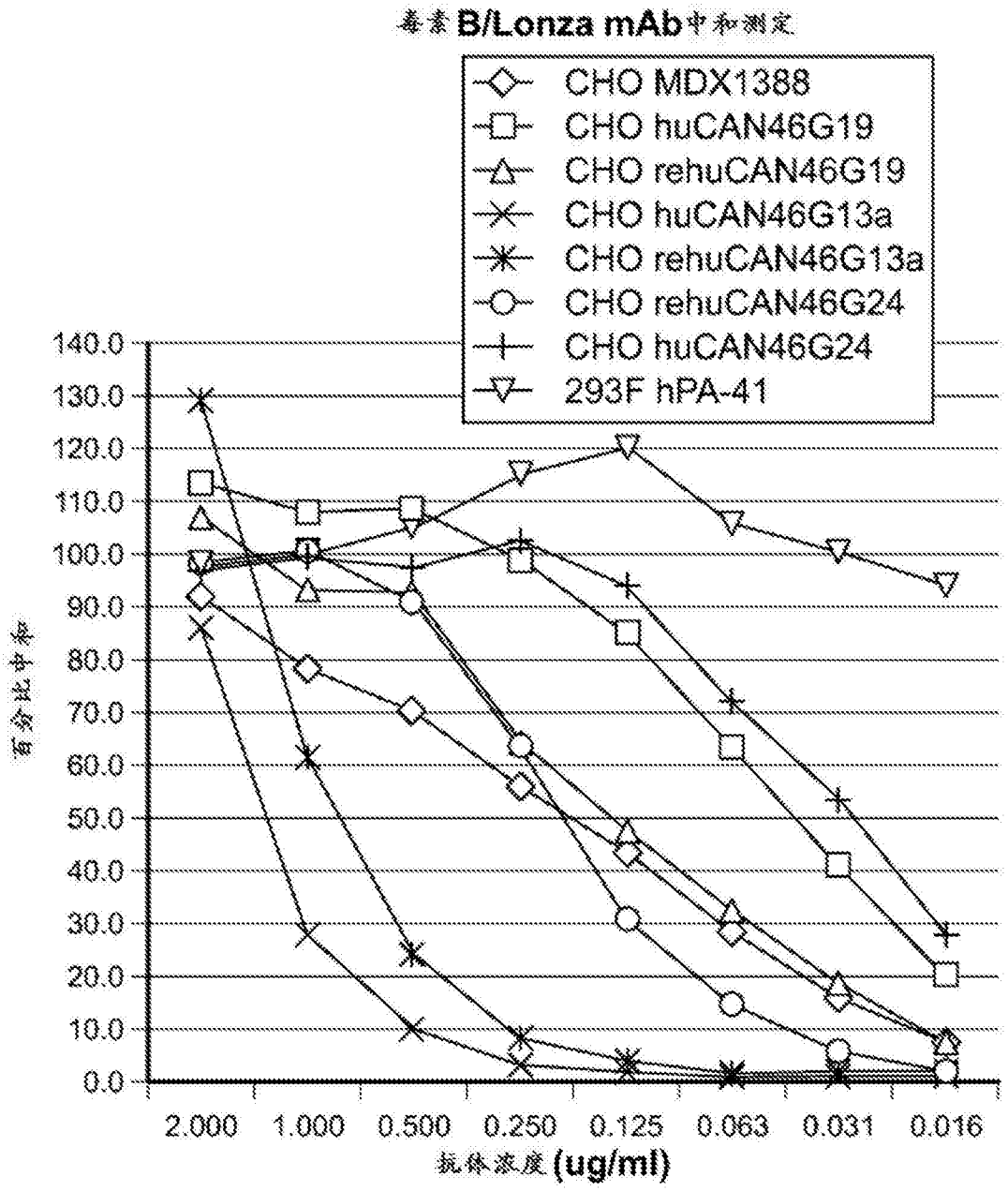


图25

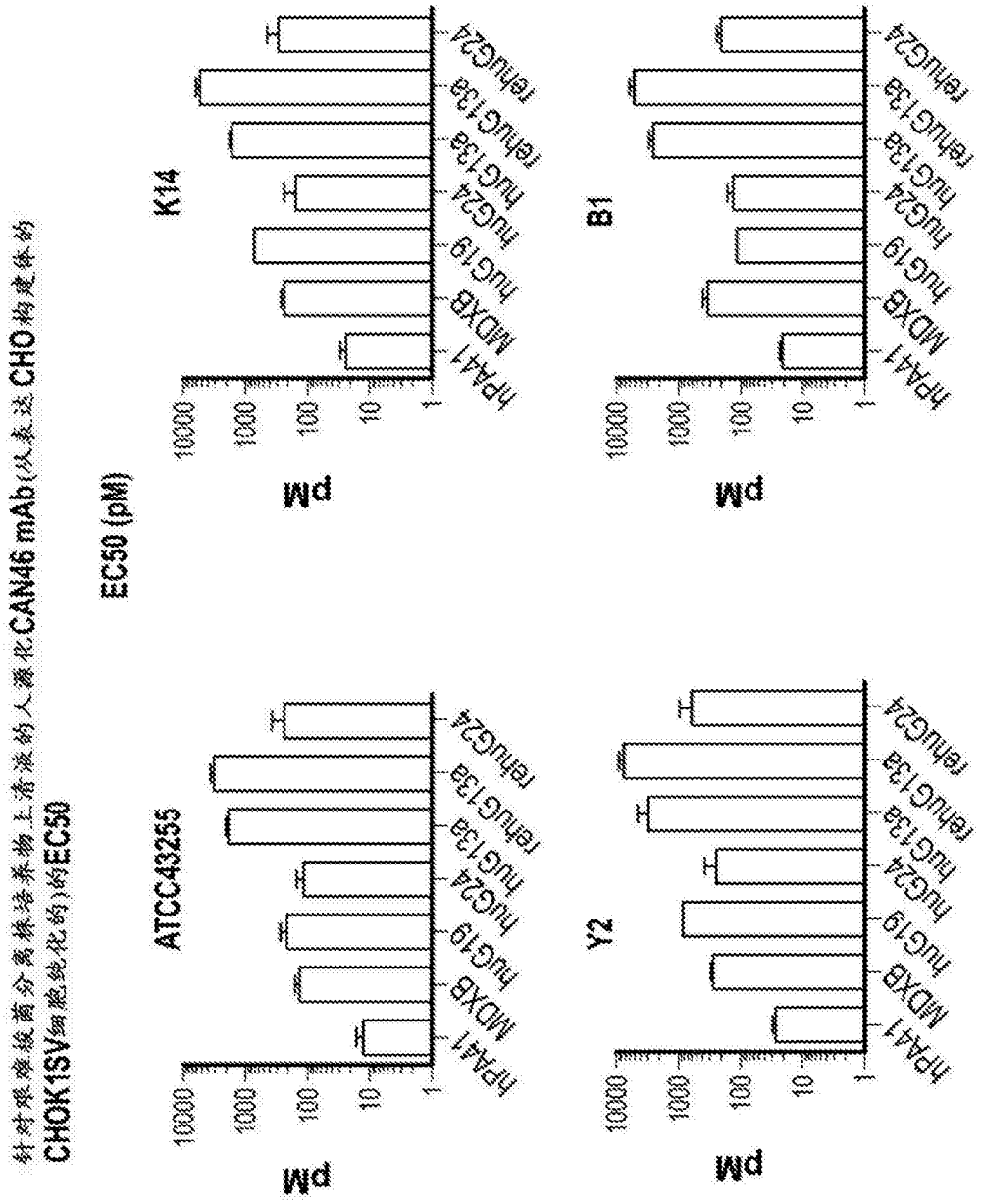

针对限殖菌分离株培养物上清液的人源化CAN46 mAb(从表达CHO构建体的CHOK1SV细胞纯化的)的EC50
EC50 (pM)
ATCC43255
K14
Y2
B1
pM
10000
1000
100
10
1
hPA41
MDXB
huG19
huG24
huG139
rehuG139
rehuG24

图26

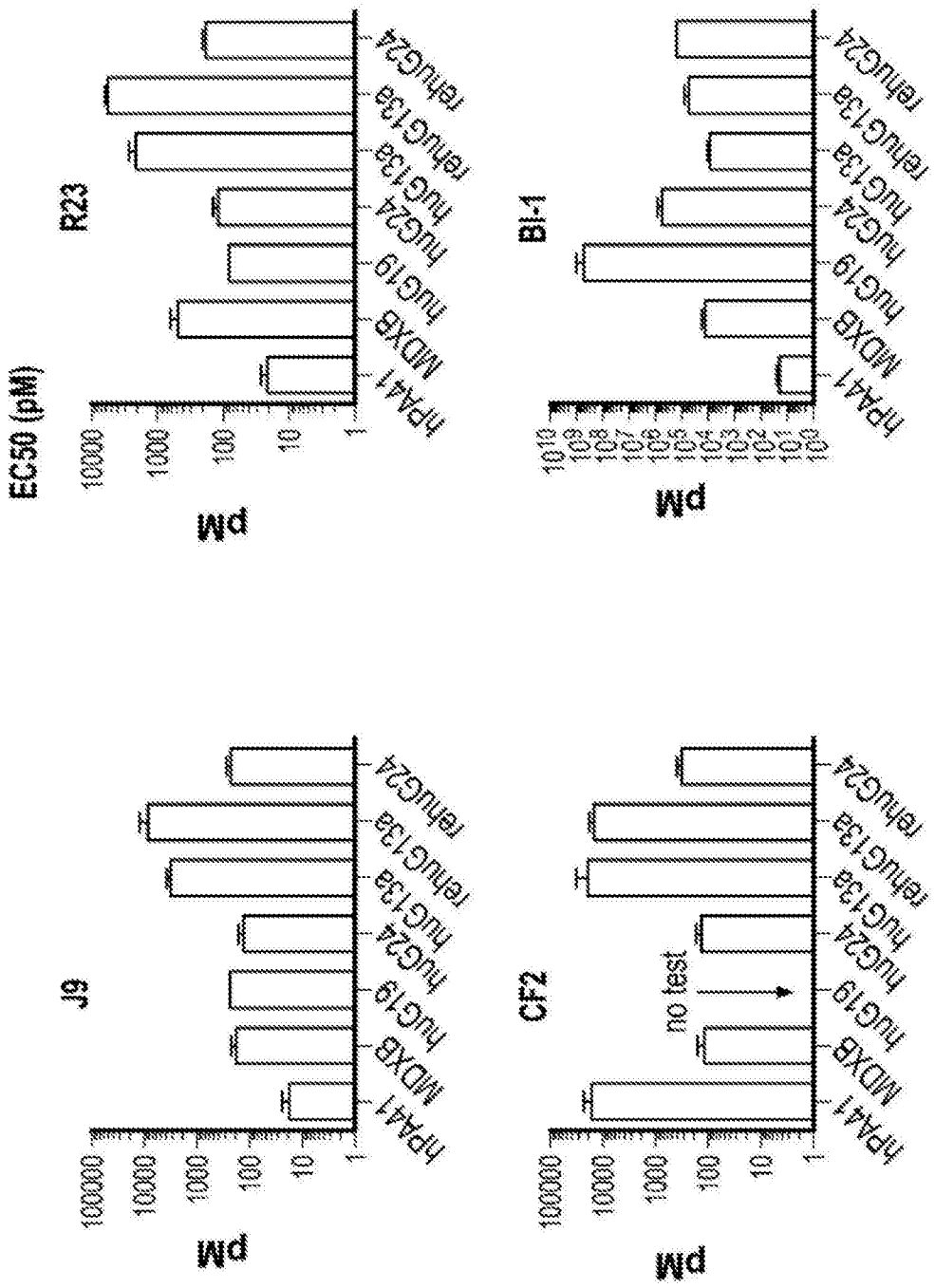
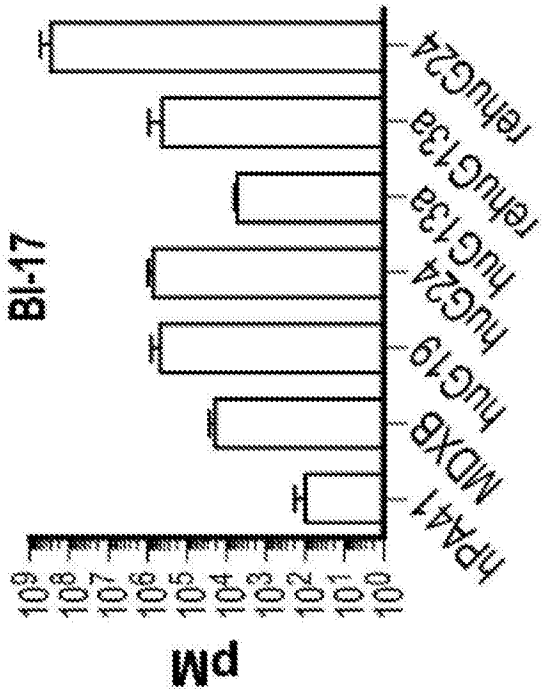

EC50 (pM)
R23
pM
10000
1000
100
10
1
hPA4-1
MDXB
huG19
huG24
huG13a
rehuG13a
rehuG24
BI-1
pM
10^10
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
J9
pM
100000
10000
1000
100
10
1
CF2
no test
pM
100000
10000
1000
100
10
1

图26(续)


BI-17
pM
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
hPA41
MDXB
huG19
huG24
huG13a
rehuG13a
rehuG24

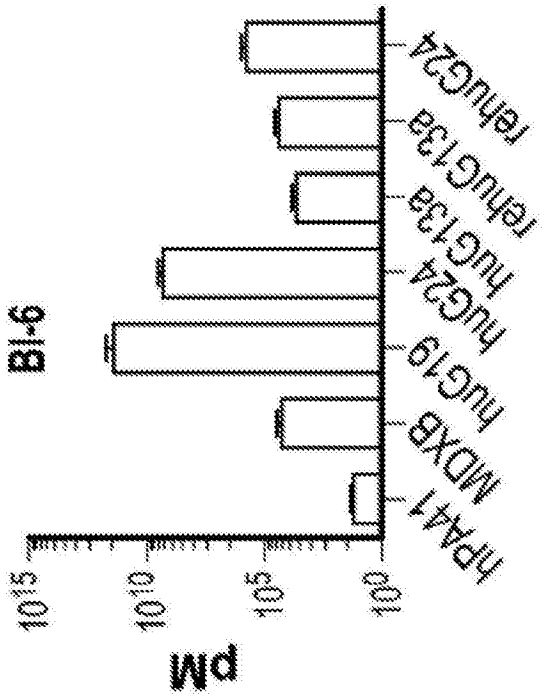

BI-6
pM
10^15
10^10
10^5
10^0
hPA41
MDXB
huG19
huG24
huG13a
rehuG13a
rehuG24

图26(续)

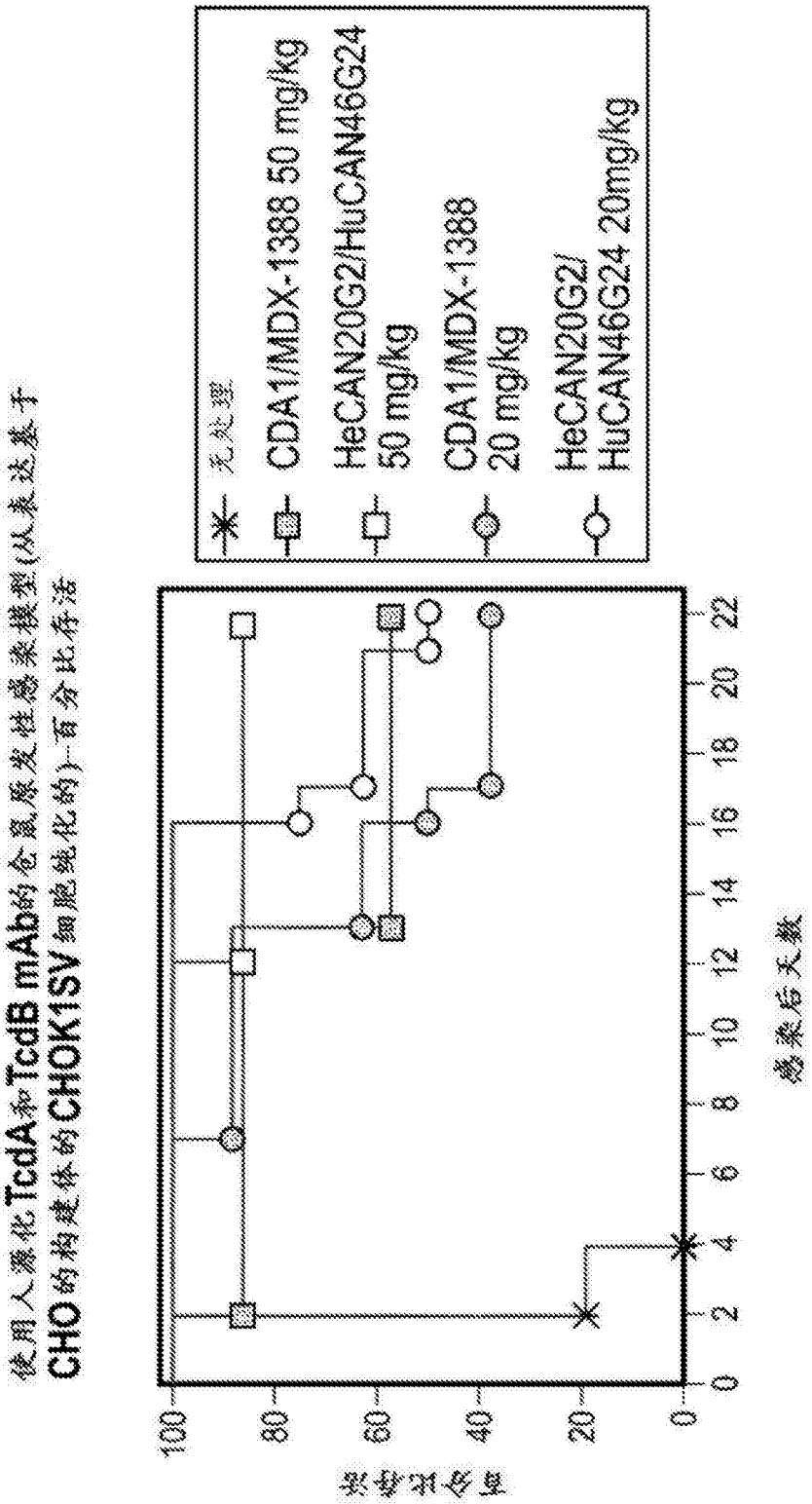

使用人源化TcdA和TcdB mAb的仓鼠原发性感染模型(从表达基于CHO的构建体的CHOK1SV细胞纯化的)-百分比存活
无处理
CDA1/MDX-1388 50 mg/kg
HeCAN20G2/HuCAN46G24 50 mg/kg
CDA1/MDX-1388 20 mg/kg
HeCAN20G2/ HuCAN46G24 20mg/kg
百分比存活
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
感染后天数

图27

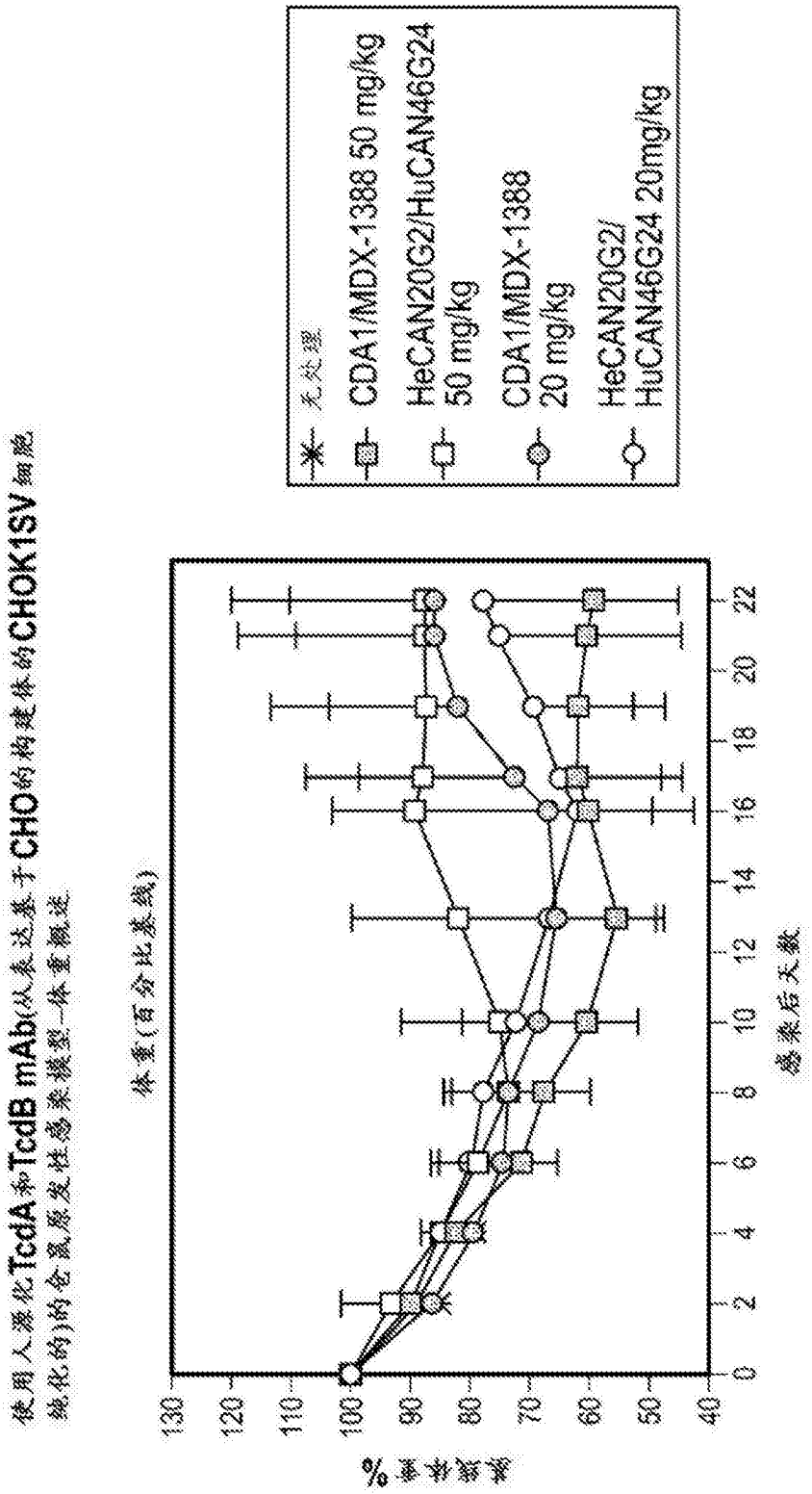

使用人源化TcdA和TcdB mAb(从表达基于CHO的构建体的CHOK1SV细胞纯化的)的仓鼠原发性感染模型—体重概述
体重(百分比基线)
未处理
CDA1/MDX-1388 50 mg/kg
HeCAN20G2/HuCAN46G24 50 mg/kg
CDA1/MDX-1388 20 mg/kg
HeCAN20G2/ HuCAN46G24 20mg/kg
体重%
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
感染后天数

图28A

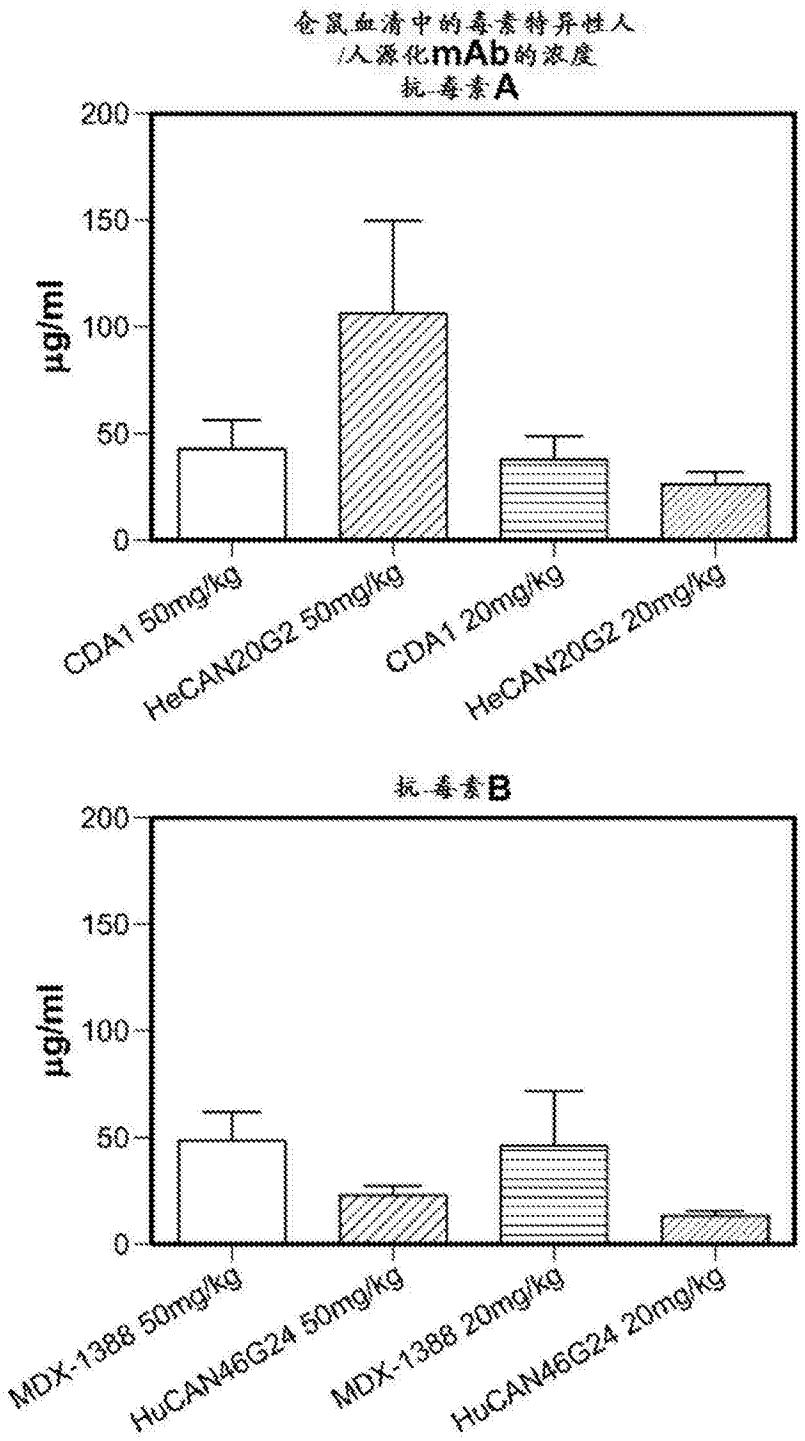

仓鼠血清中的毒素特异性人
/人源化mAb的浓度
抗-毒素A
200
150
100
50
0
μg/ml
CDA1 50mg/kg
HeCAN20G2 50mg/kg
CDA1 20mg/kg
HeCAN20G2 20mg/kg
抗-毒素B
200
150
100
50
0
μg/ml
MDX-1388 50mg/kg
HuCAN46G24 50mg/kg
MDX-1388 20mg/kg
HuCAN46G24 20mg/kg

图28B

使用从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化的人源化CAN46 mAb进行的交叉反应性研究

艰难梭菌浓缩物	Cangene毒素B mAb对艰难梭菌毒素B的交叉反应性						
	huCAN46G24	rehuCAN46G24	huCAN46G13a	rehuCAN46G13a	hPA41	MDX-1388	pAb
BI-1	L	L	H	L	H	M	M
BI-6	L	L	H	L	H	M	M
BI-17	M	L	H	M	H	M	H
B1	L	L	M	L	L	L	M
R23	L	L	L	L	L	L	M
K14	L	L	M	L	L	L	M
J9	L	L	L	L	L	L	H
CF-2	L	L	L	L	L	L	M
Y2	L	L	M	L	L	L	M
ATCC 43255	H	H	H	H	H	H	H

图29

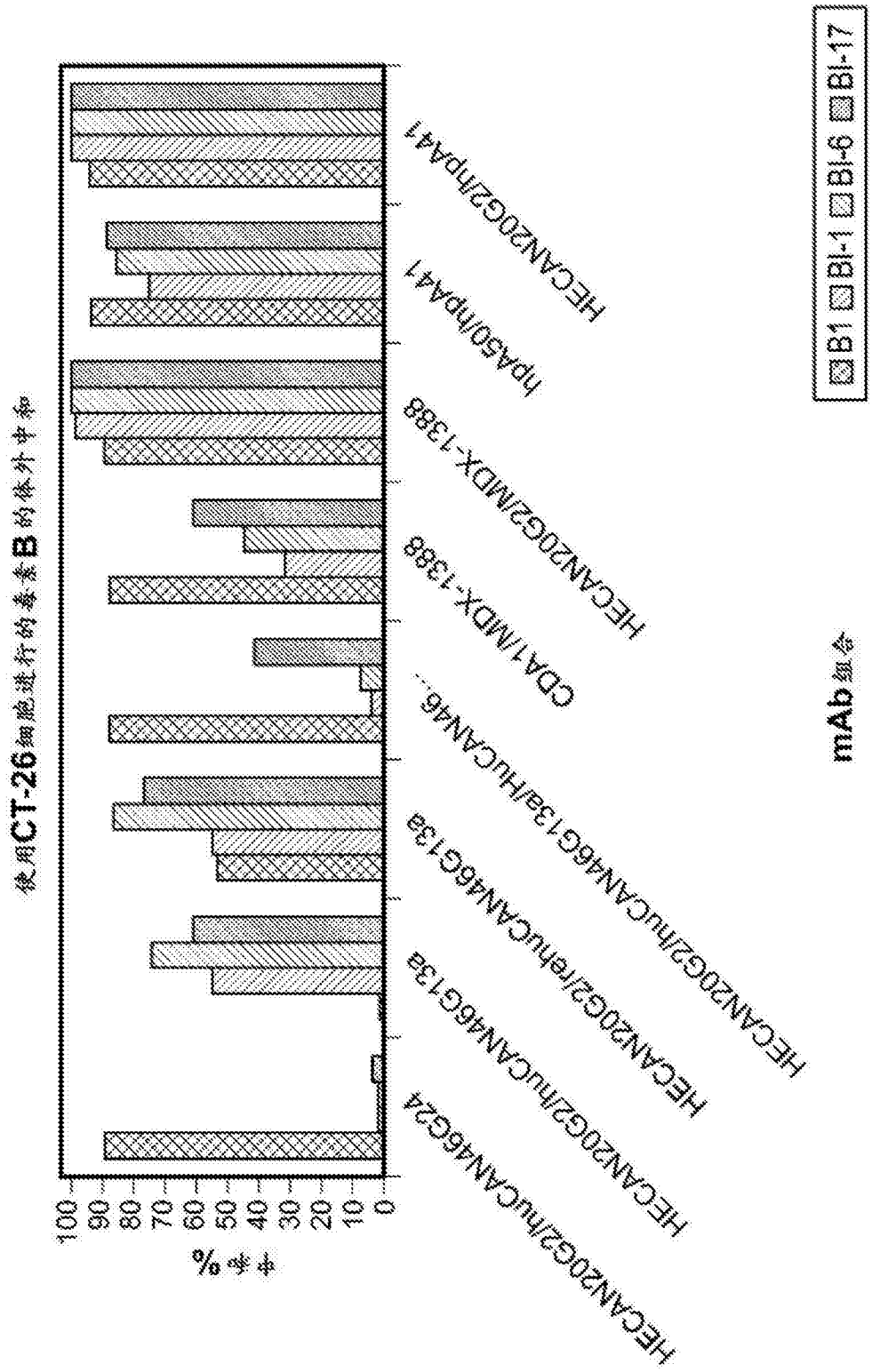
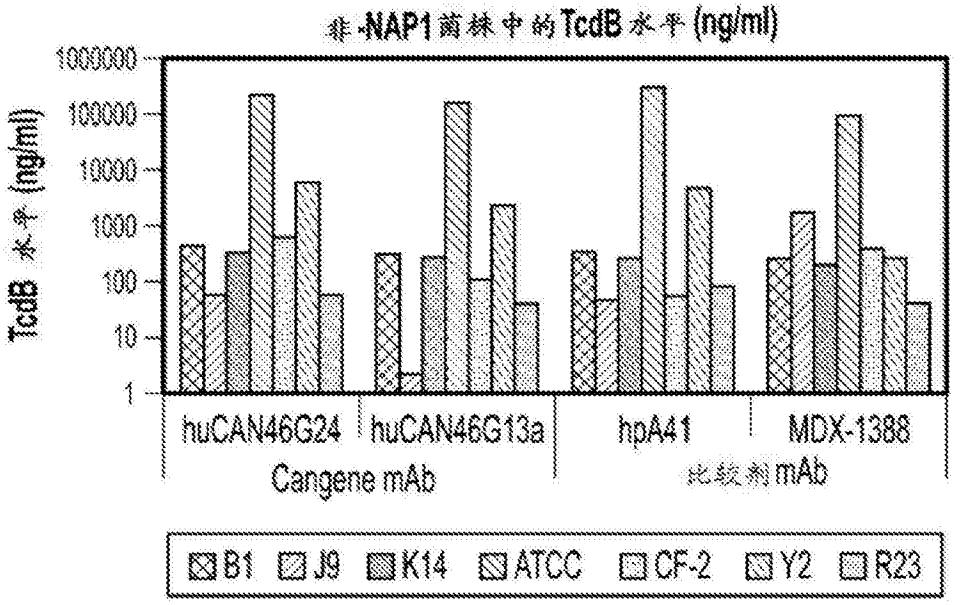

使用CT-26细胞进行的毒素B的体外中和
中和%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
HECAN20G2/huCAN46G24
HECAN20G2/huCAN46G13a
HECAN20G2/ratuCAN46G13a
HECAN20G2/huCAN46G13a/huCAN46...
CDA1/MDX-1388
HECAN20G2/MDX-1388
hPA50/hPA41
HECAN20G2/hPA41
B1
BI-1
BI-6
BI-17
mAb组合

图30

使用从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化的人源化TcdB mAb检测非-NAP1和NAP1菌株中的TcdB水平



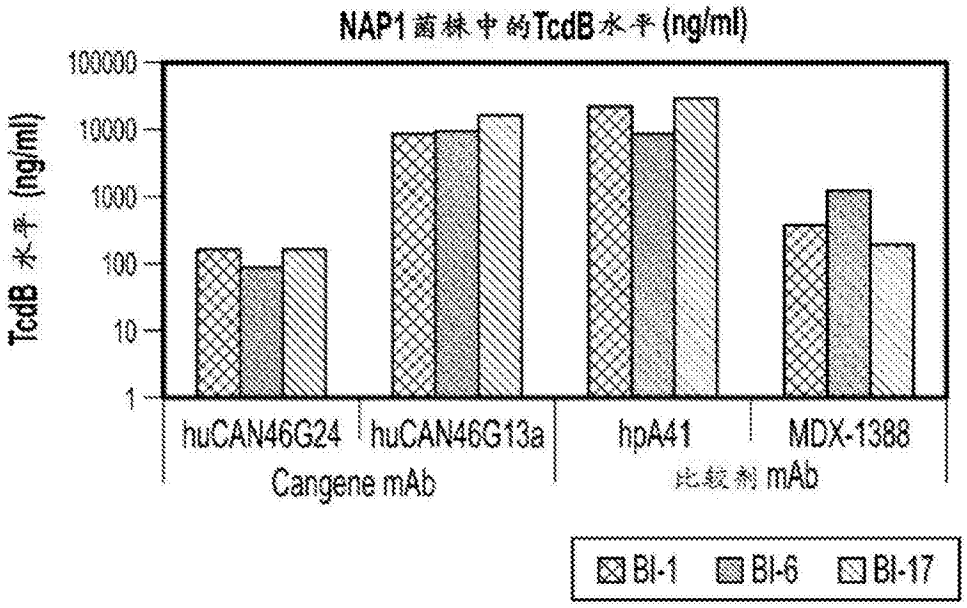


图31

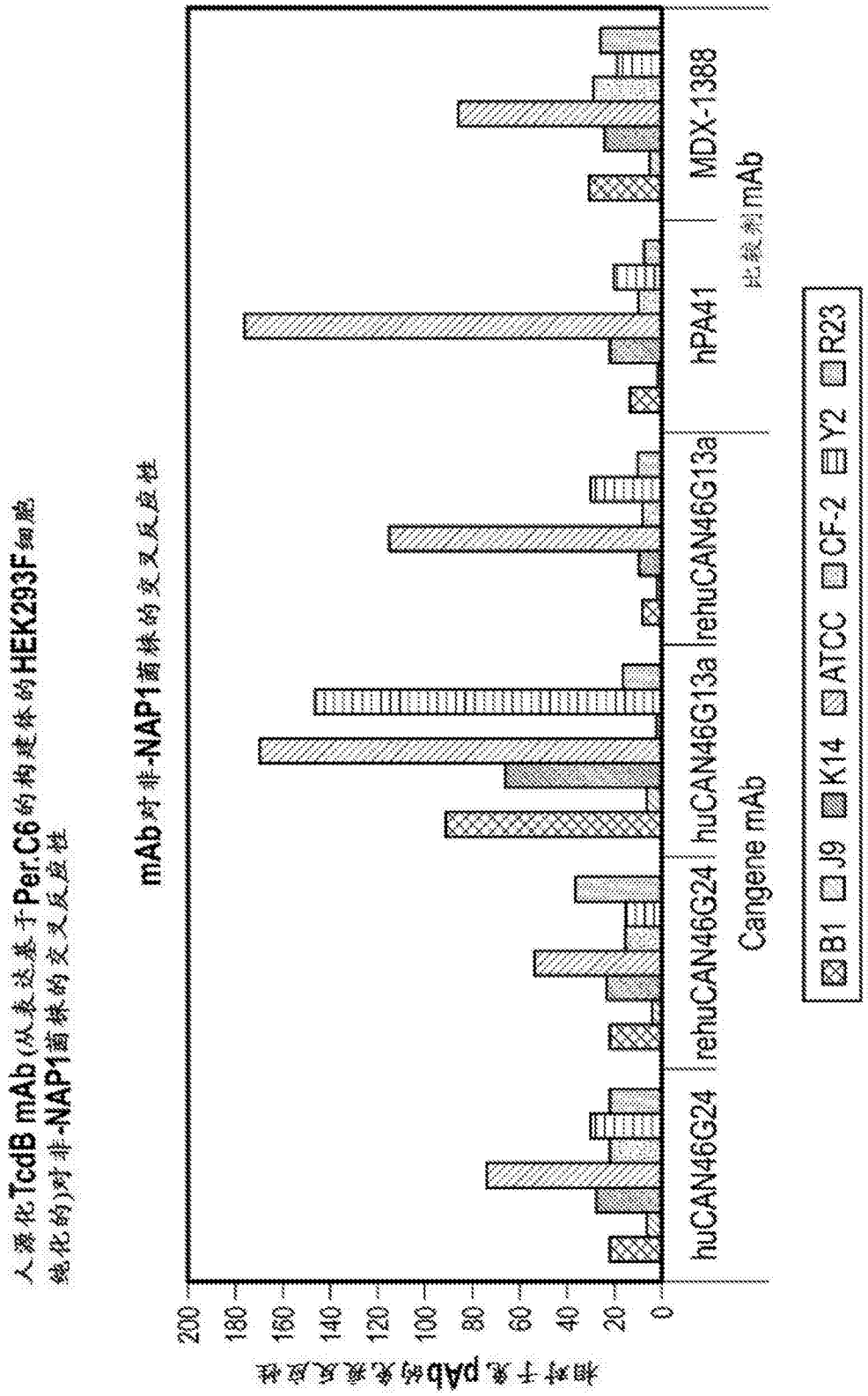

人源化TcdB mAb(从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化的)对非-NAP1菌株的交叉反应性
mAb对非-NAP1菌株的交叉反应性
相对于来自pAb的来自反应性
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
huCAN46G24
rehuCAN46G24
huCAN46G13a
rehuCAN46G13a
hPA41
MDX-1388
Cangene mAb
比较例mAb
B1
J9
K14
ATCC
CF-2
Y2
R23

图32

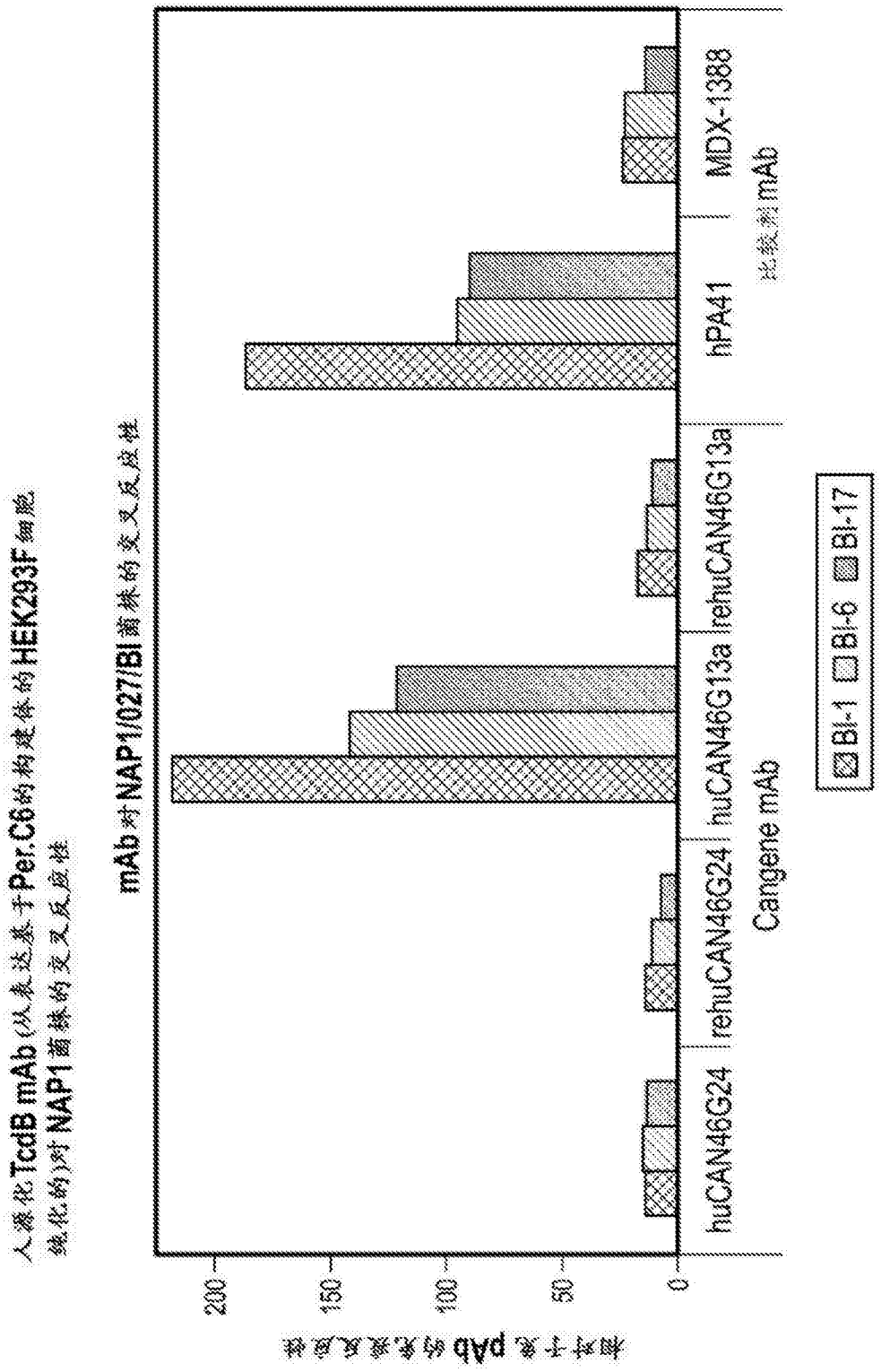

人源化TcdB mAb(从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化的)对NAP1菌株的交叉反应性
mAb对NAP1/027/BI菌株的交叉反应性
相对于来自pAb的结合水平
200
150
100
50
0
huCAN46G24
rehuCAN46G24
huCAN46G13a
rehuCAN46G13a
hPA41
MDX-1388
Cangene mAb
比较测mAb
BI-1
BI-6
BI-17

图33

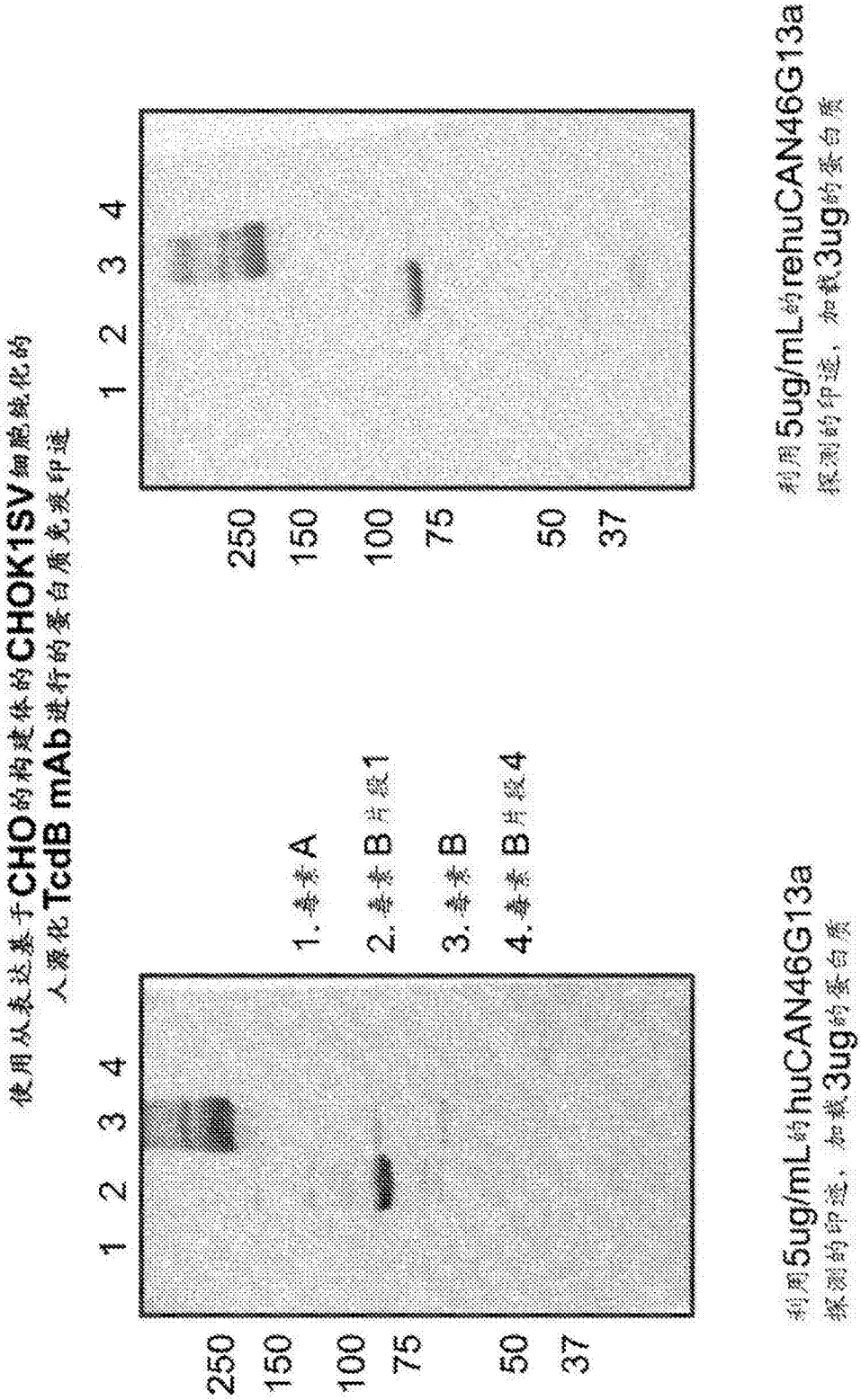

使用从表达基于CHO的构建体的CHOK1SV细胞纯化的
人源化TcdB mAb进行的蛋白质免疫印迹
1 2 3 4
250
150
100
75
50
37
1. 毒素A
2. 毒素B片段1
3. 毒素B
4. 毒素B片段4
利用5ug/mL的huCAN46G13a
探测的印迹，加载3ug的蛋白质
1 2 3 4
250
150
100
75
50
37
利用5ug/mL的rehuCAN46G13a
探测的印迹，加载3ug的蛋白质

图34

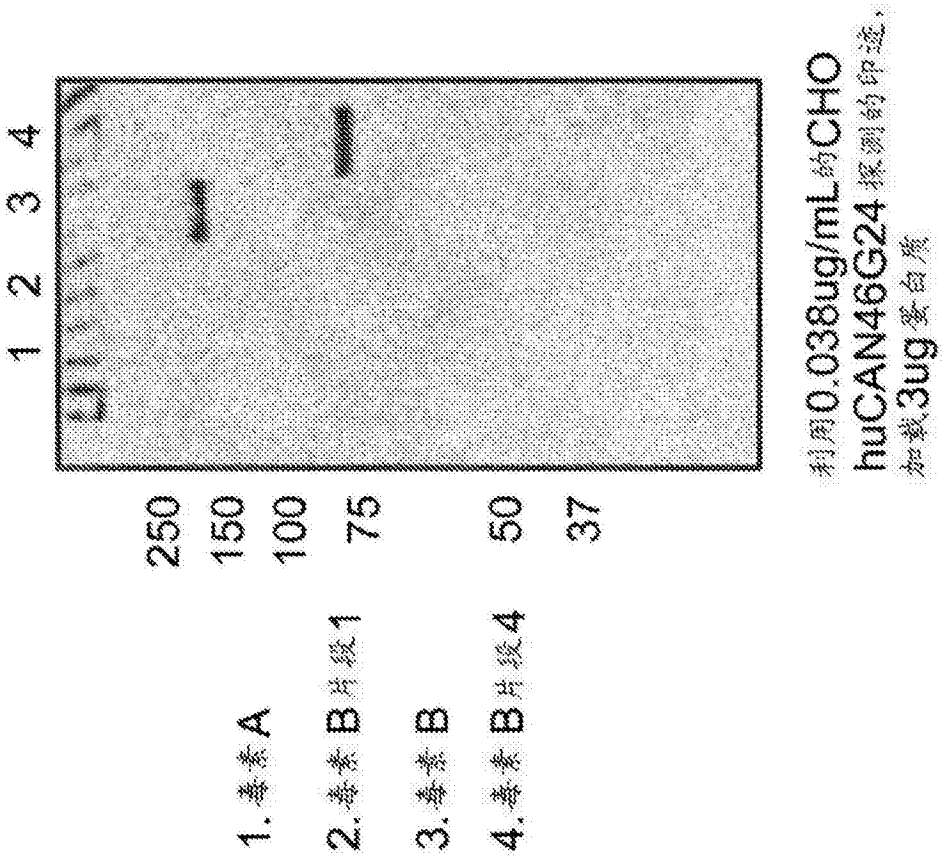
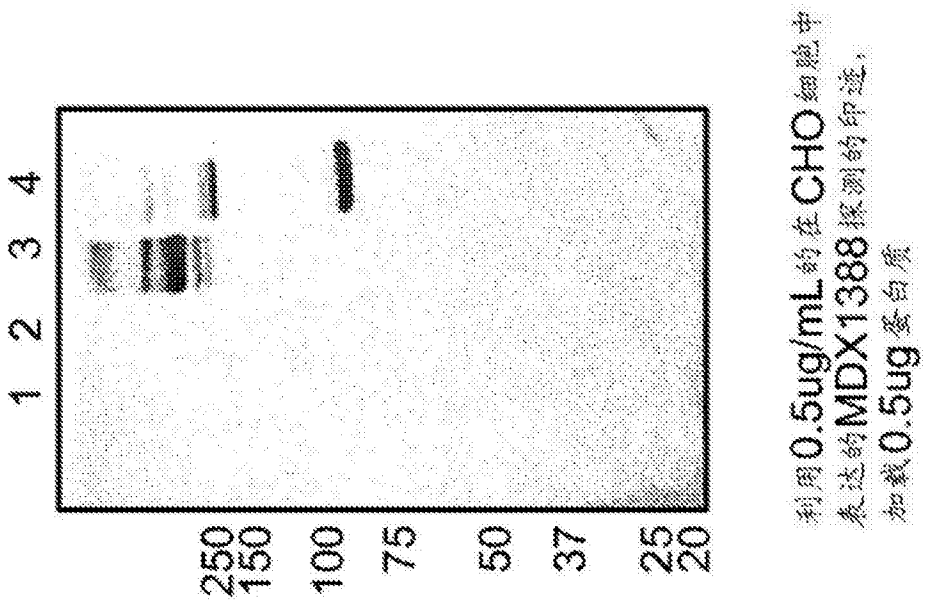

1 2 3 4
250
150
100
75
50
37
1. 毒素A
2. 毒素B片段1
3. 毒素B
4. 毒素B片段4
利用0.038ug/mL的CHO
huCAN46G24探测的印迹，
加载3ug蛋白质

图34(续)


1 2 3 4
250
150
100
75
50
37
25
20
利用0.5ug/mL的在CHO细胞中表达的MDX1388探测的印迹，加载0.5ug蛋白质

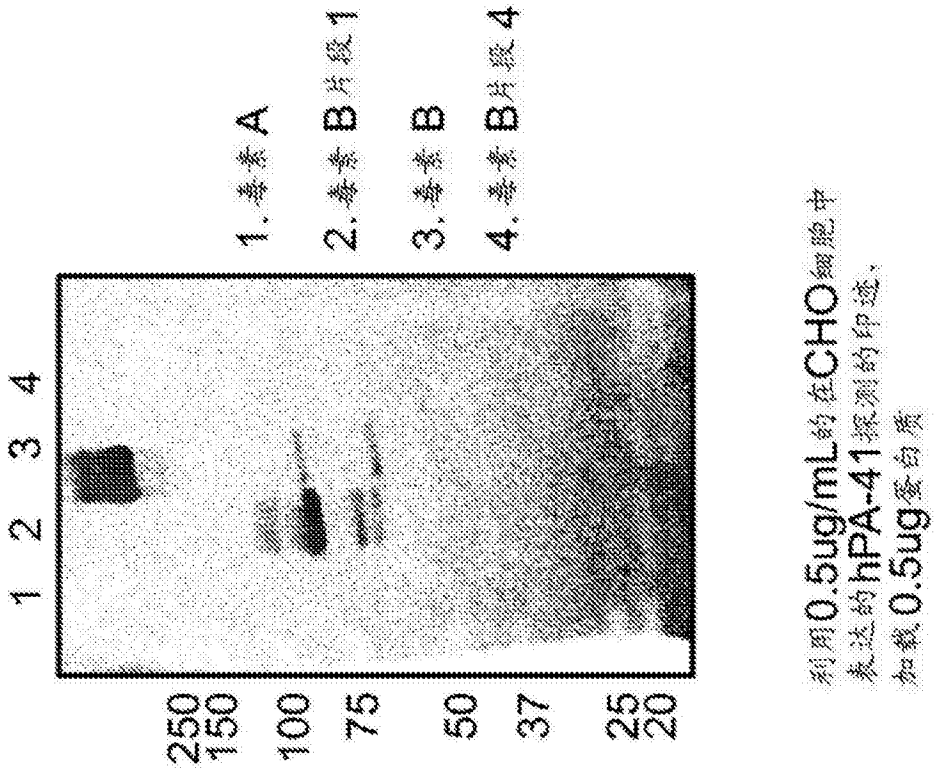

1 2 3 4
250
150
100
75
50
37
25
20
1. 毒素A
2. 毒素B片段1
3. 毒素B
4. 毒素B片段4
利用0.5ug/mL的在CHO细胞中表达的hPA-41探测的印迹，加载0.5ug蛋白质

图34(续)

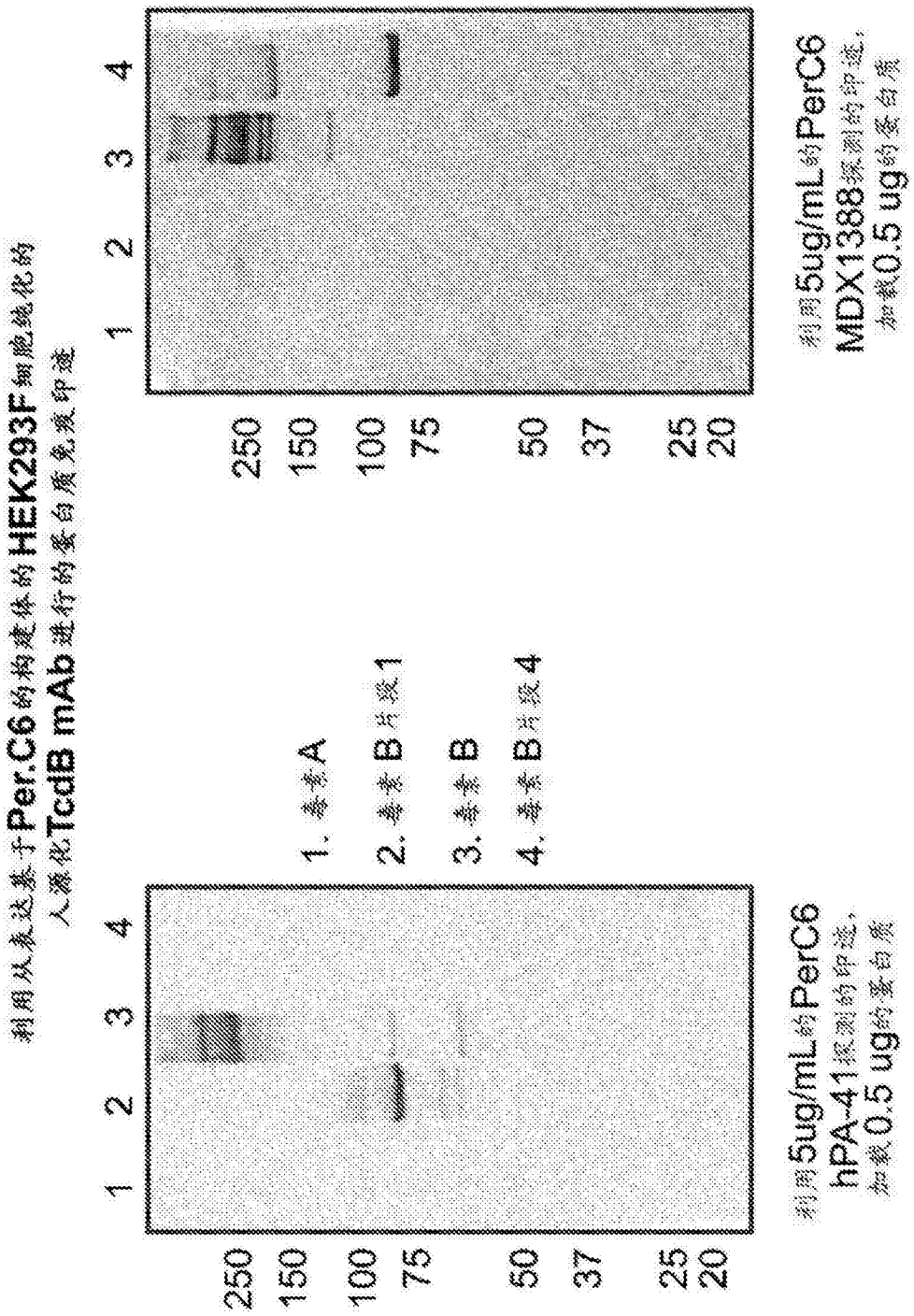
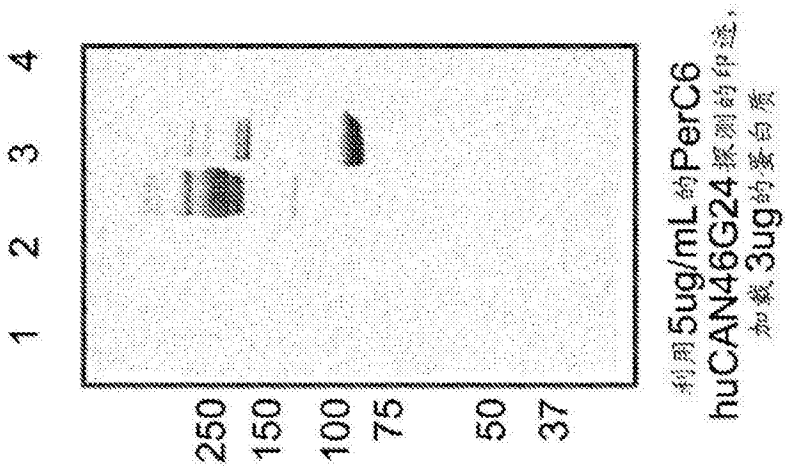

利用从表达基于Per.C6的构建体的HEK293F细胞纯化的
人源化TcdB mAb进行的蛋白质免疫印迹
1 2 3 4
250
150
100
75
50
37
25
20
1. 毒素A
2. 毒素B片段1
3. 毒素B
4. 毒素B片段4
利用5ug/mL的PerC6
hPA-41探测的印迹，
加载0.5 ug的蛋白质
利用5ug/mL的PerC6
MDX1388探测的印迹，
加载0.5 ug的蛋白质

图35


1 2 3 4
250
150
100
75
50
37
利用5ug/mL的PerC6
huCAN46G24探测的印迹，
加载3ug的蛋白质

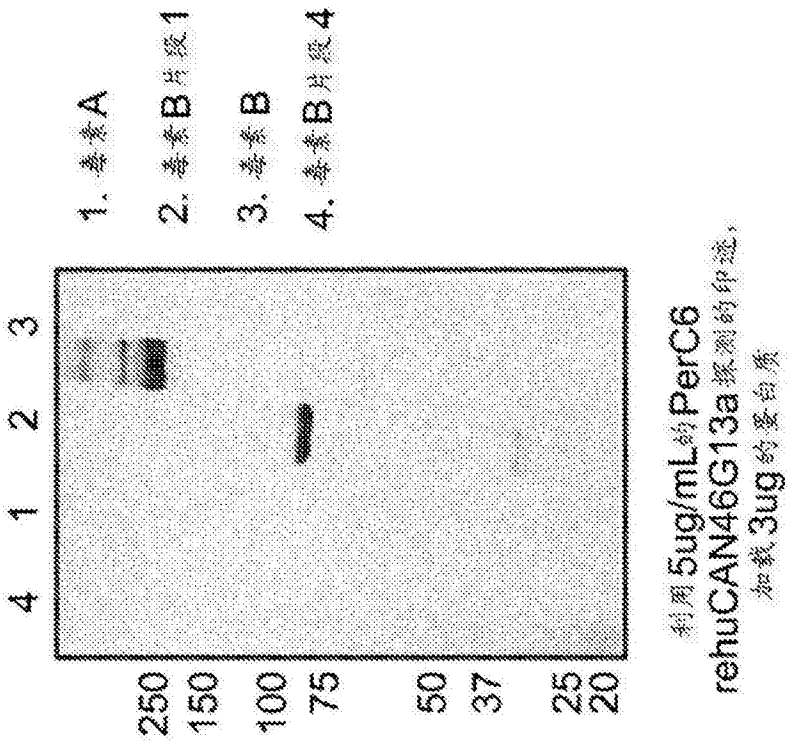

4 1 2 3
250
150
100
75
50
37
25
20
1. 毒素A
2. 毒素B片段1
3. 毒素B
4. 毒素B片段4
利用5ug/mL的PerC6
rehuCAN46G13a探测的印迹，
加载3ug的蛋白质

图35(续)

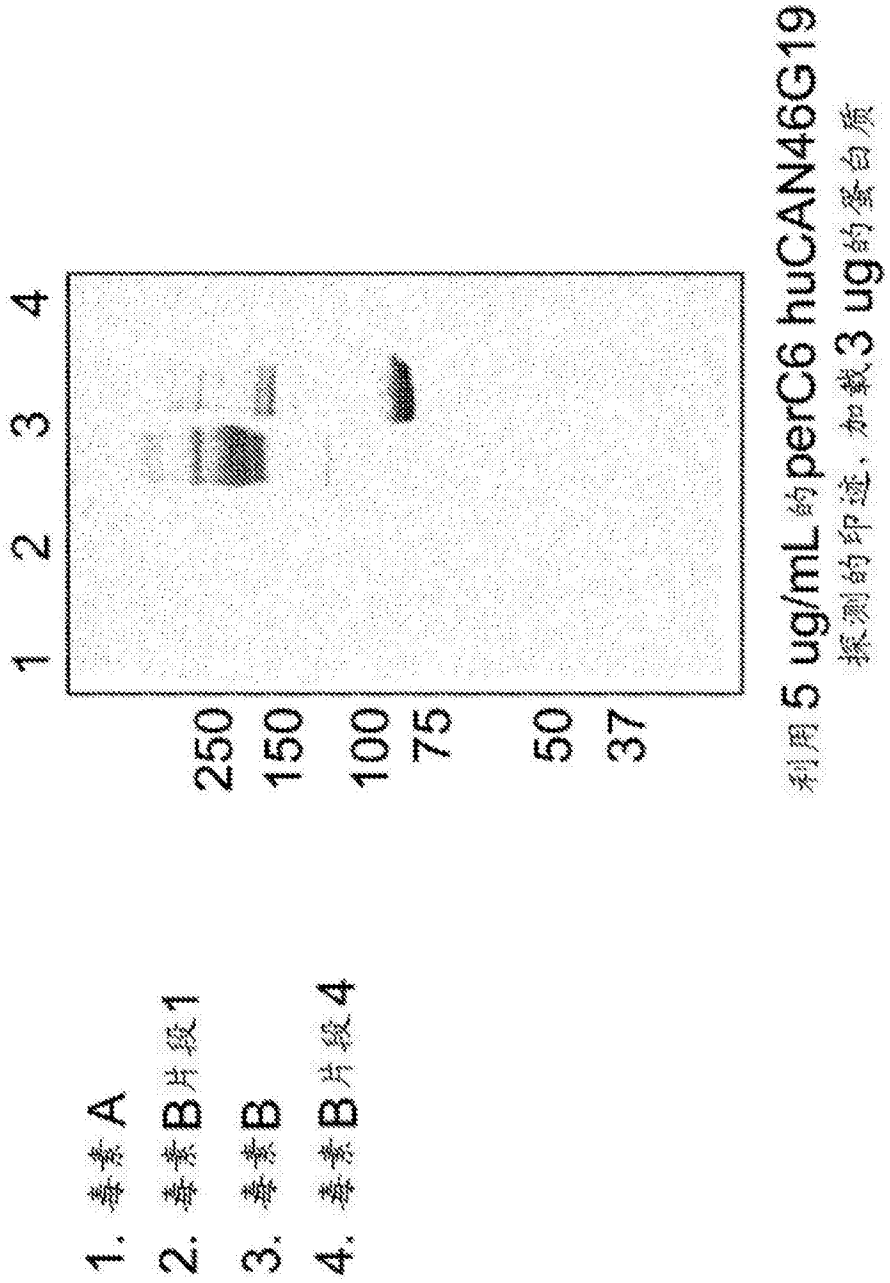

1. 样 A
2. 样 B 片段 1
3. 样 B
4. 样 B 片段 4
1
2
3
4
250
150
100
75
50
37
利用 5 ug/mL 的 perC6 huCAN46G19
探测的印迹，加载 3 ug 的蛋白质

图35 (续)

从表达基于CHO的构建体的CHOK1SV细胞纯化的人源化CAN46 mAb的亲和力分析

mAb	KD1 (nM)	KD2 (nM)	kdis1 (nM)	kdis2 (1/s)	R^2	X^2
huCAN46G24	1.2E-11	3.28E-10	2.2E-5	8.1E-5	0.996	1.47
rehuCAN46G24	7.1E-10	4.7E-11	2.1E-3	1.2E-5	0.960	0.14
huCAN46G13a	1.2E-9	<1E-12	3.4E-3	<1E-7	0.988	2.08
rehuCAN46G13a	3.5E-10	1.2E-9	2.0E-4	4E-3	0.997	1.55

图36

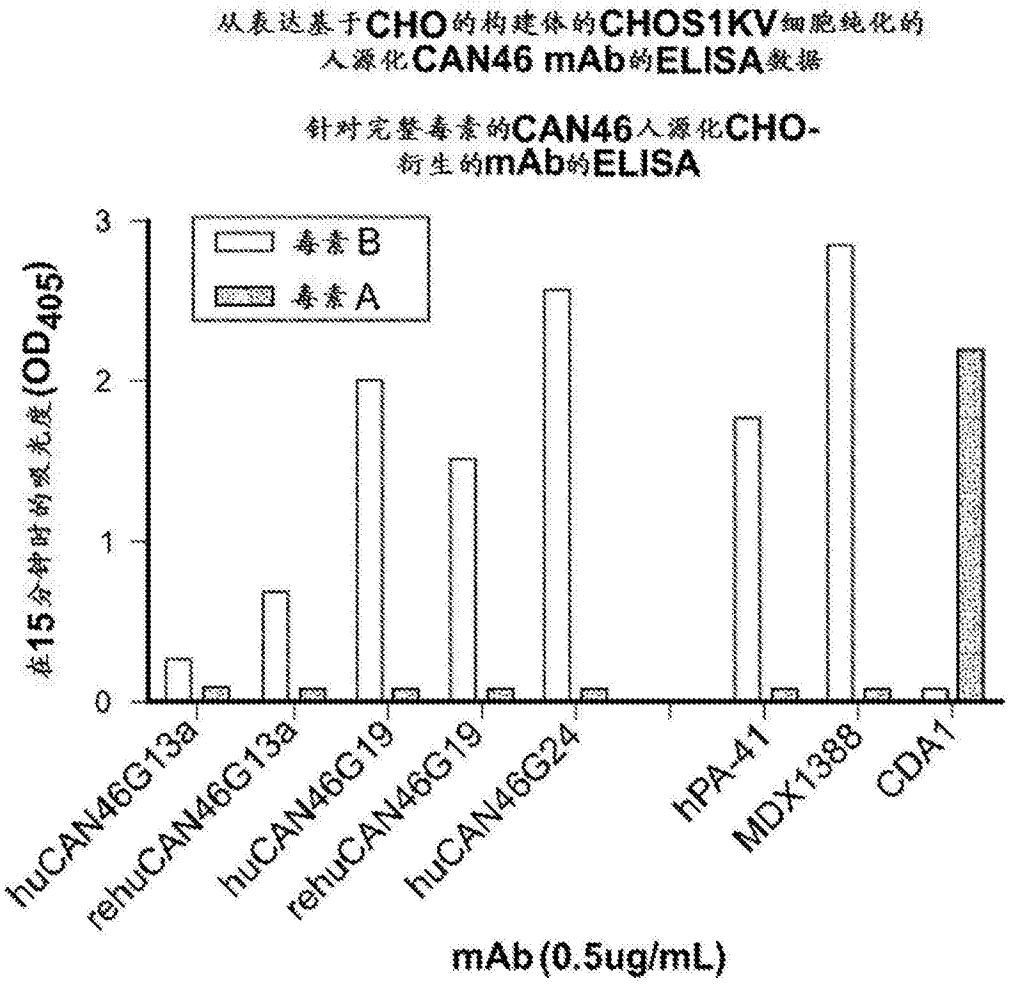


图37