



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109071675 A

(43)申请公布日 2018.12.21

(21)申请号 201780024206.X

(74)专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理有限公司 11290

(22)申请日 2017.02.16

代理人 董世豪 杨国强

(30)优先权数据

62/297,744 2016.02.19 US

62/425,495 2016.11.22 US

(51)Int.Cl.

G07K 16/44(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.10.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/018185 2017.02.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/143073 EN 2017.08.24

(71)申请人 SIWA有限公司

地址 美国伊利诺伊州

(72)发明人 刘易斯·S·格鲁伯

权利要求书3页 说明书33页

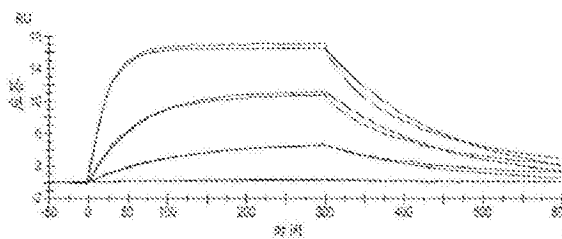
序列表55页 附图4页

(54)发明名称

使用高级糖化终产物(AGE)的抗体治疗癌症、杀死转移性癌细胞和预防癌症转移的方法和组合物

(57)摘要

一种治疗癌症、杀死转移性癌细胞、杀死潜在恶性肿瘤细胞和/或预防癌症转移的方法包括向受试者施用包含抗AGE抗体的组合物。一种诊断转移性癌症的方法包括检测免疫复合物,所述免疫复合物包含结合至表达AGE修饰的细胞的抗AGE抗体。



1. 一种治疗癌症、杀死转移性癌细胞、杀死潜在恶性肿瘤细胞和/或预防癌症转移的方法,所述方法包括向受试者施用包含抗AGE抗体的组合物。

2. 一种治疗癌症、杀死转移性癌细胞、杀死潜在恶性肿瘤细胞和/或预防癌症转移的方法,所述方法包括施用包含第一抗AGE抗体和第二抗AGE抗体的组合物;

其中所述第二抗AGE抗体与所述第一抗AGE抗体不同。

3. 一种治疗患有癌症的受试者、杀死转移性癌细胞、杀死潜在恶性肿瘤细胞和/或预防癌症转移的方法,所述方法包括:

第一次施用抗AGE抗体;随后

针对所述第一次施用在治疗所述癌症、杀死转移性癌细胞、杀死潜在恶性肿瘤细胞和/或预防癌症转移方面的有效性对所述受试者进行测试;随后

第二次施用所述抗AGE抗体。

4. 抗AGE抗体的用途,所述抗AGE抗体用于制造供治疗癌症、杀死转移性癌细胞、杀死潜在恶性肿瘤细胞和/或预防癌症转移用的药物。

5. 一种包含抗AGE抗体的组合物,所述组合物用于治疗癌症、杀死转移性癌细胞、杀死潜在恶性肿瘤细胞和/或预防癌症转移。

6. 一种用于治疗癌症、杀死转移性癌细胞、杀死潜在恶性肿瘤细胞和/或预防癌症转移的组合物,所述组合物包含:

(a) 第一抗AGE抗体,

(b) 第二抗AGE抗体,以及

(c) 药学上可接受的载体,

其中所述第一抗AGE抗体与所述第二抗AGE抗体不同。

7. 一种诊断转移性癌症的方法,所述方法包括检测免疫复合物,所述免疫复合物包含结合至表达AGE修饰的细胞的抗AGE抗体。

8. 一种免疫复合物,其包含结合至转移性癌细胞的抗AGE抗体,

其中所述转移性癌细胞表达AGE修饰。

9. 一种用于诊断转移性癌症的试剂盒,所述试剂盒包括

抗AGE抗体,

对照样品,以及

任选地,结合至所述抗AGE抗体的试剂。

10. 如前述权利要求中任一项所述的方法、用途或组合物,其中所述组合物还包含药学上可接受的载体。

11. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者是选自由以下组成的组:人、小鼠、大鼠、山羊、绵羊、牛、马、狗以及猫。

12. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

13. 如前述权利要求中任一项所述的方法、用途或组合物,其中所述抗AGE抗体对选自由以下组成的组的物种无免疫原性:人、猫、狗、马、骆驼、羊驼、牛、绵羊以及山羊。

14. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者患有转移性癌症。

15. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者未患有转移性癌症。

16. 如前述权利要求中任一项所述的方法、用途或组合物,其中所述抗AGE抗体结合AGE

抗原,所述AGE抗原包含表现出选自以下组成的组的AGE修饰的至少一种蛋白质或肽:FFI、吡咯素、AFGP、ALI、羧甲基赖氨酸、羧乙基赖氨酸和戊糖素。

17.如前述权利要求中任一项所述的方法、用途或组合物,其中所述抗AGE抗体结合羧甲基赖氨酸修饰的蛋白质。

18.如前述权利要求中任一项所述的方法、用途或组合物,其中所述抗AGE抗体结合羧乙基赖氨酸修饰的蛋白质。

19.如前述权利要求中任一项所述的方法或组合物,其中所述第一抗AGE抗体和所述第二抗AGE抗体结合AGE抗原,所述AGE抗原包含表现出选自以下组成的组的不同AGE修饰的至少一种蛋白质或肽:FFI、吡咯素、AFGP、ALI、羧甲基赖氨酸、羧乙基赖氨酸和戊糖素。

20.如前述权利要求中任一项所述的方法或组合物,其中所述组合物是呈单位剂型。

21.如前述权利要求中任一项所述的方法或组合物,其中所述组合物是呈多剂量形式。

22.如前述权利要求中任一项所述的方法或组合物,其中所述组合物是无菌的。

23.如前述权利要求中任一项所述的方法、用途或组合物,其中所述抗AGE抗体包含蛋白质或肽,所述蛋白质或肽包含与选自以下组成的组的氨基酸序列具有至少90%序列同一性、优选至少95%序列同一性、更优选至少98%序列同一性的至少一个氨基酸序列:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37以及SEQ ID NO:39。

24.如前述权利要求中任一项所述的方法、用途或组合物,其中所述抗体包含蛋白质或肽,所述蛋白质或肽包含与选自以下组成的组的氨基酸序列具有至少90%序列同一性、优选至少95%序列同一性、更优选至少98%序列同一性的至少一个氨基酸序列:SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27以及SEQ ID NO:28。

25.如前述权利要求中任一项所述的方法、用途或组合物,其中所述抗体包含重链,以及轻链,

其中所述重链包含与选自以下组成的组的氨基酸序列具有至少90%序列同一性、优选至少95%序列同一性、更优选至少98%序列同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:31以及SEQ ID NO:33,或

所述轻链包含与选自以下组成的组的氨基酸序列具有至少90%序列同一性、优选至少95%序列同一性、更优选至少98%序列同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37以及SEQ ID NO:39。

26.如前述权利要求中任一项所述的方法、用途或组合物,其中所述抗体包含重链,以及轻链,

其中所述重链包含与选自以下组成的组的氨基酸序列具有至少90%序列同一性、优选至少95%序列同一性、更优选至少98%序列同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:31以及SEQ ID NO:33,并且

所述轻链包含与选自以下组成的组的氨基酸序列具有至少90%序列同一性、优选至少95%序列同一性、更优选至少98%序列同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:

19、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37以及SEQ ID NO:39。

27. 如前述权利要求中任一项所述的方法、用途或组合物,其中所述抗体包含互补决定区,所述互补决定区包含与选自由以下组成的组的氨基酸序列具有至少90%序列同一性、优选至少95%序列同一性、更优选至少98%序列同一性的至少一个氨基酸序列:SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27以及SEQ ID NO:28,并且

所述抗体对选自由以下组成的组的物种基本上无免疫原性:小鼠、大鼠、山羊、绵羊、牛、马、狗以及猫。

28. 如前述权利要求中任一项所述的试剂盒,其还包括与所述抗AGE抗体结合的试剂。

29. 如前述权利要求中任一项所述的试剂盒,其中所述试剂包含第二抗体。

30. 如前述权利要求中任一项所述的试剂盒,其中所述抗AGE抗体、所述对照样品和所述试剂是无菌的。

31. 如前述权利要求中任一项所述的试剂盒,其还包括容器,其中所述抗AGE抗体、所述对照样品和所述试剂在所述容器中。

32. 如前述权利要求中任一项所述的试剂盒,其中所述抗AGE抗体和/或所述试剂是标记的。

33. 如前述权利要求中任一项所述的试剂盒,其中所述标记包括选自由荧光标记、放射性标记和金颗粒组成的组的至少一种标记。

34. 如前述权利要求中任一项所述的方法或免疫复合物,其中所述表达AGE修饰的细胞是转移性癌细胞。

35. 如前述权利要求中任一项所述的方法或免疫复合物,其中所述表达AGE修饰的细胞是循环细胞。

36. 如前述权利要求中任一项所述的方法或免疫复合物,其中所述表达AGE修饰的细胞从身体的一部分获得,所述部分选自由淋巴结、肺、肝、脑或骨组成的组。

37. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者怀孕。

38. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已被诊断患有癌症恶病质。

39. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者具有受损的免疫系统。

使用高级糖化终产物 (AGE) 的抗体治疗癌症、杀死转移性癌细胞和预防癌症转移的方法和组合物

背景技术

[0001] 衰老细胞是部分功能或无功能的细胞并且处于增殖停滞状态。衰老是细胞的独特状态,并且与生物标志物相关,如生物标志物p16^{Ink4a} (“p16”)的活化和β-半乳糖苷酶的表达。衰老始于细胞的损伤或应激(如生长因子的过度刺激)。损伤或应激不利地影响细胞中的线粒体DNA,使其产生自由基,所述自由基与细胞中的糖反应而形成甲基乙二醛(MG)。MG进而与蛋白质或脂质反应而产生高级糖化终产物(AGE)。在蛋白质组分赖氨酸的情况下,MG反应以形成羧甲基赖氨酸,其为AGE。AGE还通过血液中的糖与外部细胞蛋白的非酶促反应形成。

[0002] 对线粒体DNA的损伤或应激也引起DNA损伤反应,所述反应诱导细胞产生细胞周期阻断蛋白。这些阻断蛋白阻止细胞分裂。持续的损伤或应激引起mTOR产生,其进而活化蛋白质合成并使蛋白质分解失活。对细胞的进一步刺激导致程序性细胞死亡(细胞凋亡)。

[0003] p16是通过抑制S期而参与细胞周期调控的蛋白质。它可在老化期间或响应各种应激(如DNA损伤、氧化应激或暴露于药物)活化。p16通常被认为是肿瘤抑制蛋白,从而导致细胞响应于DNA损伤而衰老并且不可逆地阻止细胞进入过度增殖状态。然而,在这方面存在一些模糊性,因为一些肿瘤显示p16的过表达,而其他肿瘤显示下调的表达。有证据表明,在一些肿瘤中p16的过表达是由缺陷型视网膜母细胞瘤蛋白 (“Rb”)引起的。p16作用于Rb以抑制S期,并且Rb下调p16,从而产生负反馈。缺陷型Rb不能抑制S期并下调p16,从而导致过度增殖细胞中p16的过表达。Romagosa, C.等人, p16^{Ink4a} overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors, *Oncogene*, 第30卷, 2087-2097 (2011)。

[0004] 衰老细胞已知促进癌细胞的生长。衰老细胞与参与细胞间信号传导的许多因子(包括促炎因子)的分泌相关;这些因子的分泌被称为衰老相关分泌表型,或SASP。一项研究表明,衰老的间充质干细胞通过分泌IL-6促进乳腺癌细胞的增殖和迁移(Di, G-h.等人 IL-6 Secreted from Senescent Mesenchymal Stem Cells Promotes Proliferation and migration of Breast Cancer Cells, *PLoS One*, 第9卷, 11, e113572 (2014))。另一项研究表明,衰老的人成纤维细胞通过分泌基质金属蛋白酶而增加肿瘤的生长(Liu, D.等人 Senescent Human Fibroblasts Increase the Early Growth of Xenograft Tumors via Matrix Metalloproteinase Secretion, *Cancer Res*, 第67卷, 3117-3126 (2007))。

[0005] 衰老细胞分泌活性氧物质 (“ROS”)作为SASP的一部分。ROS据信在维持细胞衰老中起重要作用。ROS的分泌产生旁观者效应,其中衰老细胞诱导相邻细胞的衰老:ROS产生恰好是已知活化p16表达的细胞损伤,从而导致衰老(Nelson, G., A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescence, *Aging Cell*, 第11卷, 345-349 (2012))。p16/Rb通路导致ROS的诱导,其进而活化蛋白激酶Cδ,从而产生正反馈环,所述正反馈环进一步增强ROS,从而帮助维持不可逆的细胞周期停滞;甚至提出,通过在过度增殖细胞中诱导细胞周期停滞,将癌细胞暴露于ROS可有效治疗癌症(Rayess, H.等人, Cellular senescence and

tumor suppressor gene p16, *Int J Cancer*, 第130卷, 1715-1725 (2012))。

[0006] 高级糖化终产物 (AGE; 也称为AGE修饰的蛋白或糖化终产物) 来自糖与蛋白质侧链的非酶促反应 (Ando, K. 等人, *Membrane Proteins of Human Erythrocytes Are Modified by Advanced Glycation End Products during Aging in the Circulation*, *Biochem Biophys Res Commun.*, 第258卷, 123, 125 (1999))。此过程以还原糖与氨基之间的可逆反应以形成席夫碱开始, 其继续以形成共价键合的Amadori重排产物。一旦形成, Amadori产物经历进一步重排以产生AGE。由糖尿病 (DM) 引起的高血糖和氧化应激促进膜蛋白的这种翻译后修饰 (Lindsey JB, 等人, "Receptor For Advanced Glycation End-Products (RAGE) and soluble RAGE (sRAGE): Cardiovascular Implications," *Diabetes Vascular Disease Research*, 第6 (1) 卷, 7-14, (2009))。AGE一直与若干病理病状相关, 所述病理病状包括糖尿病并发症、炎症、视网膜病变、肾病、动脉粥样硬化、中风、内皮细胞功能障碍以及神经退行性病状 (Bierhaus A, "AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept," *Cardiovasc Res*, 第37 (3) 卷, 586-600 (1998))。

[0007] AGE修饰的蛋白也是衰老细胞的标志物。糖化终产物与衰老之间的这种关联是本领域中众所周知的。参见例如, Gruber, L. (WO 2009/143411, 2009年11月26日); Ando, K. 等人 (*Membrane Proteins of Human Erythrocytes Are Modified by Advanced Glycation End Products during Aging in the Circulation*, *Biochem Biophys Res Commun.*, 第258卷, 123, 125 (1999)); Ahmed, E.K. 等人 ("Protein Modification and Replicative Senescence of WI-38 Human Embryonic Fibroblasts" *Aging Cells*, 第9卷, 252, 260 (2010)); Vlassara, H. 等人 (*Advanced Glycosylation Endproducts on Erythrocyte Cell Surface Induce Receptor-Mediated Phagocytosis by Macrophages*, *J. Exp. Med.*, 第166卷, 539, 545 (1987)); 以及 Vlassara 等人 ("High-affinity-receptor-mediated Uptake and Degradation of Glucose-modified Proteins: A Potential Mechanism for the Removal of Senescent Macromolecules" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 第82卷, 5588, 5591 (1985))。此外, Ahmed, E.K. 等人表明糖化终产物是“对细胞和细胞外蛋白质的自发损伤的主要原因之一” (Ahmed, E.K. 等人, 参见上文, 第353页)。因此, 糖化终产物的累积与衰老相关。由于糖化终产物的形成与氧化有关, 所以糖化终产物的累积可以是衰老细胞中ROS的形成的结果 (Fu, M.-X., 等人, *The Advanced Glycation End Product, N^E-(Carboxymethyl) lysine, Is a Product of both Lipid Peroxidation and Glycooxidation Reactions*, *J. Biol. Chem.*, 第271卷, 9982-9986 (1996))。

发明内容

[0008] 在第一方面, 本发明是一种治疗癌症、杀死转移性癌细胞、杀死潜在恶性肿瘤细胞和/或预防癌症转移的方法, 所述方法包括向受试者施用包含抗AGE抗体的组合物。

[0009] 在第二方面, 本发明是一种治疗癌症、杀死转移性癌细胞、杀死潜在恶性肿瘤细胞和/或预防癌症转移的方法, 所述方法包括施用包含第一抗AGE抗体和第二抗AGE抗体的组合物。所述第二抗AGE抗体与所述第一抗AGE抗体不同。

[0010] 在第三方面, 本发明是一种治疗患有癌症的受试者、杀死转移性癌细胞、杀死潜在

恶性肿瘤细胞和/或预防癌症转移的方法,所述方法包括第一次施用抗AGE抗体;随后针对所述第一次施用在治疗所述癌症、杀死转移性癌细胞、杀死潜在恶性肿瘤细胞和/或预防癌症转移方面的有效性对所述受试者进行测试;随后第二次施用所述抗AGE抗体。

[0011] 在第四方面,本发明是抗AGE抗体的用途,所述抗AGE抗体用于制造供治疗癌症、杀死转移性癌细胞、杀死潜在恶性肿瘤细胞和/或预防癌症转移用的药物。

[0012] 在第五方面,本发明是一种包含抗AGE抗体的组合物,所述组合物用于治疗癌症、杀死转移性癌细胞、杀死潜在恶性肿瘤细胞和/或预防癌症转移。

[0013] 在第六方面,本发明是一种用于治疗癌症、杀死转移性癌细胞、杀死潜在恶性肿瘤细胞和/或预防癌症转移的组合物,所述组合物包含第一抗AGE抗体、第二抗AGE抗体和药学上可接受的载体。所述第一抗AGE抗体与所述第二抗AGE抗体不同。

[0014] 在第七方面,本发明是一种诊断转移性癌症的方法,所述方法包括检测免疫复合物,所述免疫复合物包含结合至表达AGE修饰的细胞的抗AGE抗体。

[0015] 在第八方面,本发明是一种免疫复合物,所述免疫复合物包含结合至转移性癌细胞的抗AGE抗体。所述转移性癌细胞表达AGE修饰。

[0016] 在第九方面,本发明是一种用于诊断转移性癌症的试剂盒,所述试剂盒包括抗AGE抗体、对照样品以及任选地,结合至所述抗AGE抗体的试剂。

[0017] 定义

[0018] 术语“肽”是指由2-50个氨基酸组成的分子。

[0019] 术语“蛋白质”是指由超过50个氨基酸组成的分子。

[0020] 术语“高级糖化终产物”、“AGE”、“AGE修饰的蛋白或肽”、“糖化终产物”以及“AGE抗原”是指作为糖与进一步重排并形成不可逆的交联的蛋白质侧链的的结果而形成的修饰的蛋白质或肽。此过程以还原糖与氨基之间的可逆反应以形成席夫碱开始,其继续以形成共价键合的Amadori重排产物。一旦形成,Amadori产物经历进一步重排以产生AGE。AGE修饰的蛋白和针对AGE修饰的蛋白的抗体在Bucala的U.S.5,702,704 (“Bucala”)和Al-Abed等人的U.S.6,380,165 (“Al-Abed”)中进行了描述。未经历形成AGE的必需的重排的糖化蛋白质或肽(如在糖化白蛋白上发现的N-脱氧果糖基赖氨酸)不是AGE。AGE可通过AGE修饰(也称为AGE表位或AGE部分),如2-(2-呋喃甲酰基)-4(5)-(2-呋喃基)-1H-咪唑(“FFI”);5-羟甲基-1-烷基吡咯-2-甲醛(“吡咯素(Pyrraline)”);1-烷基-2-甲酰基-3,4-二糖基吡咯(“AFGP”) (一种非荧光模型AGE);羧甲基赖氨酸;以及戊糖素的存在来鉴定。ALI(另一种AGE)在Al-Abed中进行了描述。

[0021] “与细胞上的AGE修饰的蛋白结合的抗体”、“抗AGE抗体”或“AGE抗体”是指与AGE修饰的蛋白或肽结合并包含抗体的恒定区的抗体或其他蛋白质,其中已被AGE修饰的蛋白或肽是通常发现的结合在细胞表面上的蛋白质或肽,所述细胞优选哺乳动物细胞,更优选人、猫、狗、马、骆驼科动物(例如骆驼或羊驼)、牛、绵羊或山羊细胞。“与细胞上的AGE修饰的蛋白结合的抗体”、“抗AGE抗体”或“AGE抗体”不包括以相同的特异性和选择性结合至AGE修饰的蛋白质或肽的抗体或其他蛋白质,以及相同的未经AGE修饰的蛋白质或肽(即,AGE修饰的存在不会增加结合)。AGE修饰的白蛋白不是细胞上的AGE修饰的蛋白,因为白蛋白不是通常发现的结合在细胞表面上的蛋白质。“与细胞上的AGE修饰的蛋白结合的抗体”、“抗AGE抗体”或“AGE抗体”仅包括导致细胞除去、破坏或死亡的那些抗体。还包括例如与毒素、药物或

其他化学品或颗粒缀合的抗体。优选地,所述抗体是单克隆抗体,但多克隆抗体也是可允许的。

[0022] 术语“衰老细胞”是指处于增殖停滞状态并表达一种或多种衰老生物标志物如p16^{Ink4a}的活化或衰老相关β-半乳糖苷酶表达的细胞。

[0023] 术语“变体”是指与具体鉴定的序列不同的核苷酸、蛋白质或氨基酸序列,其中一个或多个核苷酸、蛋白质或氨基酸残基被缺失、取代或添加。变体可以是天然存在的等位基因变体或非天然存在的变体。所鉴定序列的变体可保留所鉴定序列的一些或全部功能特征。

[0024] 术语“序列同一性百分比(%)”被定义为在比对序列并且必要时引入空位以实现最大序列同一性百分比,并且不考虑任何保守性取代作为序列同一性的一部分之后,候选序列中与参照多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。用于测定氨基酸序列同一性百分比的目的的比对可使用可公开获得的计算机软件,诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR) 软件以各种方式来实现。优选地,使用序列比较计算机程序ALIGN-2来产生序列同一性%值。ALIGN-2序列比较计算机程序可从Genentech, Inc. (South San Francisco, CA) 公开获得,或者可从源代码编译,所述源代码已经在美国版权局的用户文档中备案并且在美国版权登记号TXU510087下登记。ALIGN-2程序应被编码以在UNIX操作系统(包括数字UNIXV4.0D)上使用。所有序列比较参数都由ALIGN-2程序设置且不改变。

[0025] 在ALIGN-2用于氨基酸序列比较的情形下,给定氨基酸序列A对于、与或相对于给定氨基酸序列B的序列同一性%(其可替代地措词为给定氨基酸序列A具有或包含对于、与或相对于给定氨基酸序列B的某一氨基酸序列同一性%)以如下计算:100×分数X/Y,其中X为通过序列比对程序ALIGN-2在所述程序的A和B的比对中评分为相同匹配的氨基酸残基的数目,并且其中Y为B中的氨基酸残基的总数。在氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度的情况下,A与B的氨基酸序列同一性%将不等于B与A的氨基酸序列同一性%。除非另外具体地说明,否则在本文中使用的所有氨基酸序列同一性%值是使用ALIGN-2计算机程序获得。

[0026] 术语“免疫复合物”是指与抗原结合的抗体的组合。免疫复合物也可被称为“抗体-抗原复合物”。

附图说明

[0027] 图1是抗体结合实验中应答相对于时间的图。

[0028] 图2示出用于诊断癌症转移的试剂盒。

[0029] 图3示出在研究抗AGE抗体对肿瘤生长、转移潜力和恶病质的影响的体内研究过程中归一化的肿瘤体积的图。

[0030] 图4示出在研究抗AGE抗体对肿瘤生长、转移潜力和恶病质的影响的体内研究过程中小鼠的归一化的体重的图。

具体实施方式

[0031] 秀丽隐杆线虫(*C. elegans*)的最近研究表明,活跃增殖的细胞不是侵袭性细胞,并且诸如转移性癌细胞的侵袭性细胞不增殖并且必须处于细胞周期停滞状态(Matus等人,

Invasive Cell Fate Requires G1 Cell-Cycle arrest and Histone Deacetylase-Mediated Changes in Gene Expression, *Developmental Cell*, 第35卷, 162-174 (2015))。其他研究人员已经发现, ROS的形成可诱导癌细胞转移 (Porporato, P. E., 等人 *A Mitochondrial Switch Promotes Tumor Metastasis*, *Cell Reports*, 第8卷, 754-766 (2014))。

[0032] 细胞期停滞和ROS的产生将衰老细胞的许多特征给予转移癌细胞, 所述特征将预期包括细胞表面上AGE修饰的蛋白质的存在。因此, AGE修饰的蛋白质提供可使用抗体靶向的抗原, 以寻找并破坏转移性癌细胞。施用抗AGE抗体将杀死转移性癌细胞, 从而治疗癌症。抗AGE抗体的施用将预防癌症患者中的转移并且可以预防性方式用于预防癌症的发展。

[0033] 潜在恶性肿瘤, 如脂溢性角化病、光化性角化病和原位癌具有衰老细胞的许多特征, 如p16的表达, 所述特征将预期包括在细胞表面上AGE修饰的蛋白质的存在。因此, AGE修饰的蛋白质提供可使用抗体靶向的抗原, 以寻找并破坏潜在恶性肿瘤细胞。施用抗AGE抗体将杀死潜在恶性肿瘤细胞, 从而预防癌症。施用抗AGE抗体将以预防性方式预防患者的癌症。

[0034] 与细胞上的AGE修饰的蛋白结合的抗体 (“抗AGE抗体”或“AGE抗体”) 是本领域中已知的。实例包括U.S. 5, 702, 704 (Bucala) 和U.S. 6, 380, 165 (Al-Abed等人) 中所描述的那些。实例包括结合至一种或多种具有AGE修饰的AGE修饰的蛋白的抗体, 所述AGE修饰如FFI、吡咯素、AFGP、ALI、羧甲基赖氨酸、羧乙基赖氨酸和戊糖素; 以及此类抗体的混合物。优选地, 所述抗体结合羧甲基赖氨酸修饰的蛋白质。优选地, 所述抗体对将使用其的动物无免疫原性, 如对人无免疫原性; 伴侣动物, 包括猫、狗和马; 以及商业上重要的动物, 如骆驼 (或羊驼)、牛 (牛科动物)、绵羊和山羊。更优选地, 所述抗体具有与动物的抗体相同的物种恒定区, 以降低针对所述抗体的免疫应答, 所述抗体如被人源化 (针对人)、猫源化 (针对猫)、犬源化 (针对狗)、马源化 (针对马)、骆驼源化 (针对骆驼或羊驼)、牛源化 (针对牛)、绵羊化 (针对绵羊) 或山羊化 (针对山羊)。最优选地, 所述抗体与将使用其的动物的抗体, 如人抗体、猫抗体、狗抗体、马抗体、骆驼抗体、牛抗体、绵羊抗体或山羊抗体相同 (除了可变区)。下文描述这些动物的抗体的恒定区和其他部分的细节。优选地, 所述抗体是单克隆抗体, 但多克隆抗体也是可允许的。

[0035] 特别优选的抗AGE抗体包括与表现出羧甲基赖氨酸或羧乙基赖氨酸AGE修饰的蛋白质或肽结合的那些抗体。羧甲基赖氨酸 (也称为N(ϵ)-(羧甲基) 赖氨酸、N(6)-羧甲基赖氨酸或2-氨基-6-(羧甲基氨基) 己酸) 和羧乙基赖氨酸 (也称为N- ϵ -(羧乙基) 赖氨酸) 由于氧化应激和化学糖化而在蛋白质或肽和脂质上发现。CML和CEL修饰的蛋白质或肽由在各种细胞上表达的受体RAGE识别。CML和CEL已得到充分研究, 并且CML和CEL相关产品是可商购的。例如, Cell Biolabs公司销售CML-BSA抗原、CML多克隆抗体、CML免疫印迹试剂盒和CML竞争性ELISA试剂盒 (www.cellbiolabs.com/cml-assays) 以及CEL-BSA抗原和CEL竞争性ELISA试剂盒 (www.cellbiolabs.com/cel-n-epsilon-carboxyethyl-lysine-assays-and-reagents)。特别优选的抗体包括可商购的小鼠抗糖化终产物抗体的可变区, 所述小鼠抗糖化终产物抗体针对与钥孔虫凝集素蛋白缀合的羧甲基赖氨酸产生, 所述羧甲基赖氨酸MAb (克隆318003) 可从R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN; 目录号MAB3247) 获得; 被修饰成具有人恒定区 (或将其施用于其中的动物的恒定区)。可商购的抗体, 如来自R&D Systems,

Inc.的对应于目录号MAB3247的羧甲基赖氨酸抗体可意图用于诊断目的,并且可含有不适合用于动物或人的材料。优选地,可商购的抗体在用于动物或人之前被纯化和/或分离以除去毒素或其他潜在有害物质。

[0036] 所述抗AGE抗体具有从抗体-抗原复合物的低解离速率或 k_d (也称为 $k_{反向}$ 或解离速率),优选至多 9×10^{-3} 、 8×10^{-3} 、 7×10^{-3} 或 6×10^{-3} (sec^{-1})。所述抗AGE抗体对细胞的AGE修饰的蛋白具有高亲和力,其可表示为至多 9×10^{-6} 、 8×10^{-6} 、 7×10^{-6} 、 6×10^{-6} 、 5×10^{-6} 、 4×10^{-6} 或 3×10^{-6} (M)的低解离常数 K_D 。优选地,所述抗AGE抗体的结合性质与图1中所示的可从R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN; 目录号MAB3247)获得的羧甲基赖氨酸MAB(克隆318003)相似、相同或优于其。

[0037] 所述抗AGE抗体可通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)破坏AGE修饰的细胞。ADCC是细胞介导的免疫防御机制,其中免疫系统的效应细胞主动溶解膜表面抗原已被特异性抗体结合的靶细胞。ADCC可由天然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞或嗜酸性粒细胞介导。效应细胞结合至结合的抗体的 Fc 部分。与施用抗AGE抗体一起或在其之后施用NK细胞,如NK92细胞(可从NantKwest, Culver City, CA获得的细胞系)可增强补体活性,且因此增强抗AGE抗体杀死转移性癌细胞的有效性。所述抗AGE抗体还可通过补体依赖性细胞毒性(CDC)破坏AGE修饰的细胞。在CDC中,免疫系统的补体级联通过抗体与靶抗原的结合触发。

[0038] 所述抗AGE抗体可与引起AGE修饰的细胞的破坏的药剂缀合。此类药剂可以是毒素、细胞毒性剂、磁性纳米颗粒以及磁性自旋-涡旋盘。

[0039] 与抗AGE抗体缀合的毒素,如成孔毒素(PFT)(Aroian R.等人,“Pore-Forming Toxins and Cellular Non-Immune Defenses (CNIDs),”*Current Opinion in Microbiology*,10:57-61(2007))可被注射到患者体内以选择性地靶向并除去AGE修饰的细胞。所述抗AGE抗体识别并结合至AGE修饰的细胞。然后,毒素在细胞表面引起孔形成,且随后通过渗透性溶解除去细胞。

[0040] 与抗AGE抗体缀合的磁性纳米颗粒可被注射到患者体内以靶向并除去AGE修饰的细胞。磁性纳米颗粒可通过施加磁场来加热以便选择性地除去AGE修饰的细胞。

[0041] 作为替代方案,仅在施加磁场时磁化以避免可堵塞血管的自聚集的磁性自旋-涡旋盘在施加磁场时开始自旋,从而引起靶细胞的膜破坏。与抗AGE抗体缀合的磁性自旋-涡旋盘特异性地靶向AGE修饰的细胞类型,而不除去其他细胞。

[0042] 抗体通常包含连接以形成“Y”形分子的两条多肽重链和两条多肽轻链。恒定区决定用于靶向抗原的机制。“Y”的末端中的氨基酸序列(可变区)在不同的抗体之间变化。这种变化给予抗体其对结合抗原的特异性。包括轻链和重链末端的可变区被进一步细分为高变区(HV-有时也称为互补决定区或CDR)和框架区(FR)。当重组制备抗体时,还有可能具有单一抗体,所述单一抗体具有结合至两种不同抗原的可变区(或互补决定区),其中“Y”的每个末端对所述抗原中的一种具有特异性;这些被称为双特异性抗体。

[0043] 根据本发明的人源化抗AGE抗体可具有SEQ ID NO:22中所示的氨基酸的人恒定区序列。人源化抗AGE抗体的重链互补决定区可具有SEQ ID NO:23(CDR1H)、SEQ ID NO:24(CDR2H)和SEQ ID NO:25(CDR3H)中所示的蛋白质序列中的一个或多个。人源化抗AGE抗体的轻链互补决定区可具有SEQ ID NO:26(CDR1L)、SEQ ID NO:27(CDR2L)和SEQ ID NO:28

(CDR3L)中所示的蛋白质序列中的一个或多个。

[0044] 人(智人)抗体免疫球蛋白G1的重链可具有或可包含SEQ ID NO:1的蛋白质序列。重链的可变结构域可具有或可包含SEQ ID NO:2的蛋白质序列。重链的可变结构域(SEQ ID NO:2)的互补决定区在SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:43中示出。人(智人)抗体免疫球蛋白G1的 κ 轻链可具有或可包含SEQ ID NO:3的蛋白质序列。 κ 轻链的可变结构域可具有或可包含SEQ ID NO:4的蛋白质序列。任选地,SEQ ID NO:4的位置128处的精氨酸(Arg或R)残基可被省略。轻链的可变结构域(SEQ ID NO:4)的互补决定区在SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46中示出。可变区可以是密码子优化的、合成的并克隆到含有人免疫球蛋白G1恒定区的表达载体中。此外,可变区可用于非人抗体的人源化。

[0045] 抗体重链可由SEQ ID NO:12的DNA序列(鼠抗AGE免疫球蛋白G2b重链)编码。由SEQ ID NO:12编码的鼠抗AGE免疫球蛋白G2b重链的蛋白质序列在SEQ ID NO:16中示出。鼠抗体的可变区在SEQ ID NO:20中示出,其对应于SEQ ID NO:16的位置25-142。抗体重链可以可替代地由SEQ ID NO:13的DNA序列(嵌合抗AGE人免疫球蛋白G1重链)编码。由SEQ ID NO:13编码的嵌合抗AGE人免疫球蛋白G1重链的蛋白质序列在SEQ ID NO:17中示出。嵌合抗AGE人免疫球蛋白包含位置25-142中SEQ ID NO:20的鼠可变区。抗体轻链可由SEQ ID NO:14的DNA序列(鼠抗AGE κ 轻链)编码。由SEQ ID NO:14编码的鼠抗AGE κ 轻链的蛋白质序列在SEQ ID NO:18中示出。鼠抗体的可变区在SEQ ID NO:21中示出,其对应于SEQ ID NO:18的位置21-132。抗体轻链可以可替代地由SEQ ID NO:15的DNA序列(嵌合抗AGE人 κ 轻链)编码。由SEQ ID NO:15编码的嵌合抗AGE人 κ 轻链的蛋白质序列在SEQ ID NO:19中示出。嵌合抗AGE人免疫球蛋白包含位置21-132中SEQ ID NO:21的鼠可变区。

[0046] 根据本发明的人源化抗AGE抗体可具有或可包含一个或多个个人源化重链或人源化轻链。人源化重链可由SEQ ID NO:30、32或34的DNA序列编码。由SEQ ID NO:30、32和34编码的人源化重链的蛋白质序列分别在SEQ ID NO:29、31和33中示出。人源化轻链可由SEQ ID NO:36、38或40的DNA序列编码。由SEQ ID NO:36、38和40编码的人源化轻链的蛋白质序列分别在SEQ ID NO:35、37和39中示出。优选地,人源化抗AGE抗体使人序列的量最大化,同时保留原始抗体特异性。可构建完整的人源化抗体,所述人源化抗体含有重链,所述重链具有选自SEQ ID NO:29、31和33的蛋白质序列;以及轻链,所述轻链具有选自SEQ ID NO:35、37和39的蛋白质序列。

[0047] 特别优选的抗AGE抗体可通过人源化鼠单克隆抗AGE抗体来获得。鼠单克隆抗AGE抗体具有SEQ ID NO:47中所示的重链蛋白质序列(可变结构域的蛋白质序列在SEQ ID NO:52中示出)和SEQ ID NO:57中所示的轻链蛋白质序列(可变结构域的蛋白质序列在SEQ ID NO:62中示出)。优选的人源化重链可具有SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50或SEQ ID NO:51中所示的蛋白质序列(人源化重链的可变结构域的蛋白质序列分别在SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56中示出)。优选的人源化轻链可具有SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60或SEQ ID NO:61中所示的蛋白质序列(人源化轻链的可变结构域的蛋白质序列分别在SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65和SEQ ID NO:66中示出)。优选地,人源化抗AGE单克隆抗体由重链和轻链组成,所述重链具有选自由SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:51组成的组的蛋白质序列,所述轻链具有选自由SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60和SEQ ID NO:61组成的组

的蛋白质序列。由这些蛋白质序列组成的人源化单克隆抗AGE抗体可具有更好的结合和/或改善的免疫系统的活化,从而产生更大的功效。

[0048] 来自非人物种的抗体的蛋白质序列可被修饰为包含具有SEQ ID NO:2中所示的序列的重链的可变结构域或具有SEQ ID NO:4中所示的序列的 κ 轻链。非人物种可以是伴侣动物,如家猫或家狗;或家畜,如牛、马或骆驼。优选地,非人物种不是小鼠。马(家马)抗体免疫球蛋白 γ 4的重链可具有或可包含SEQ ID NO:5 (EMBL/GenBank登录号AY445518)的蛋白质序列。马(家马)抗体免疫球蛋白 δ 的重链可具有或可包含SEQ ID NO:6 (EMBL/GenBank登录号AY631942)的蛋白质序列。狗(家犬)抗体免疫球蛋白A的重链可具有或可包含SEQ ID NO:7 (GenBank登录号L36871)的蛋白质序列。狗(家犬)抗体免疫球蛋白E的重链可具有或可包含SEQ ID NO:8 (GenBank登录号L36872)的蛋白质序列。猫(家猫)抗体免疫球蛋白G2的重链可具有或可包含SEQ ID NO:9 (DDBJ/EMBL/GenBank登录号KF811175)的蛋白质序列。

[0049] 骆驼科的动物,如骆驼(单峰驼和双峰驼)、美洲驼(大羊驼、羊驼(Lama pacos)和小羊驼)、羊驼(alpacas)(羊驼(Vicugna pacos))以及原驼(guanacos)(原驼(Lama guanicoe))具有未在其他哺乳动物中发现的独特抗体。除了由重链和轻链四聚体组成的常规免疫球蛋白G抗体外,骆驼科动物还具有不含轻链并以重链二聚体形式存在的重链免疫球蛋白G抗体。这些抗体被称为重链抗体、HCAb、单结构域抗体或sdAb,并且骆驼科动物重链抗体的可变结构域被称为VHH。骆驼科动物重链抗体缺乏重链CH1结构域并具有未在其他物种中发现的铰链区。阿拉伯骆驼(单峰驼)单结构域抗体的可变区可具有或可包含SEQ ID NO:10 (GenBank登录号AJ245148)的蛋白质序列。阿拉伯骆驼(双峰驼)四聚体免疫球蛋白的重链的可变区可具有或可包含SEQ ID NO:11 (GenBank登录号AJ245184)的蛋白质序列。

[0050] 除了骆驼科动物外,重链抗体也在软骨鱼类中发现,如鲨鱼、鳐鱼和魮鱼。这种类型的抗体被称为免疫球蛋白新抗原受体或IgNAR,并且IgNAR的可变结构域被称为VNAR。IgNAR作为两种相同的重链二聚体存在,所述重链二聚体各自由一个可变结构域和五个恒定结构域组成。像骆驼科动物一样,不存在轻链。

[0051] 另外的非人物种的蛋白质序列可在在线数据库中容易地找到,如国际免疫遗传学信息系统(www.imgt.org)、欧洲生物信息学研究所(www.ebi.ac.uk)、日本的DNA数据库(ddbj.nig.ac.jp/arsa)或国家生物技术信息中心(www.ncbi.nlm.nih.gov)。

[0052] 抗AGE抗体或其变体可包含与SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:20的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的重链可变区,包括其翻译后修饰。具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的可变区可相对于参考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失,但包含所述序列的抗AGE抗体保留与AGE结合的能力。取代、插入或缺失可发生在可变区域之外的区域。

[0053] 抗AGE抗体或其变体可包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:21的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的轻链可变区,包括其翻译后修饰。具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的可变区可相对于参考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失,但包含所述序列的抗AGE抗体保留与AGE结合的能力。取代、插入或缺失可发生在可变区域之外的区域。

[0054] 或者,所述抗体可具有针对与钥孔虫戚血蓝蛋白缀合的羧甲基赖氨酸(CML-KLH)产生的可商购的小鼠抗糖化终产物抗体的互补决定区,所述羧甲基赖氨酸MAb(克隆318003)可从R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN; 目录号MAB3247)获得。

[0055] 所述抗体可具有或可包含允许受试者的免疫系统破坏靶细胞的恒定区。

[0056] 也可以使用与AGE修饰的蛋白的多于一种类型AGE结合的抗体的混合物。

[0057] 也可使用双特异性抗体,其是针对两种不同表位的抗AGE抗体。此类抗体将具有来自一种抗AGE抗体的那些的可变区(或互补决定区)和来自不同抗体的可变区(或互补决定区)。

[0058] 可使用抗体片段来代替完整抗体。例如,免疫球蛋白G可通过用酶消化分解成更小的片段。木瓜蛋白酶消化裂解重链间二硫桥键的N末端侧以产生Fab片段。Fab片段包含轻链和重链的两个N末端结构域中的一个(也称为Fd片段)。胃蛋白酶消化裂解重链间二硫桥键的C末端侧以产生F(ab')₂片段。F(ab')₂片段包含轻链和通过二硫桥键连接的两个N末端结构域。胃蛋白酶消化也可形成Fv片段(可变片段)和Fc片段(可结晶片段)。Fv片段含有两个N末端可变结构域。Fc片段含有与细胞上的免疫球蛋白受体和补体级联的初始元件相互作用的结构域。胃蛋白酶还可裂解在重链的第三恒定结构域(C_H3)之前的免疫球蛋白G以产生大片段F(abc)和小片段pFc'。抗体片段可以可替代地重组产生。

[0059] 如果需要额外的抗体,则可使用众所周知的方法来产生它们。例如,可通过一次或多次注射免疫原以及佐剂(如果需要的话)来在哺乳动物宿主中产生多克隆抗体(pAb)。通常,免疫原(和佐剂)通过皮下或腹膜内注射注射在哺乳动物中。所述免疫原可以是细胞的AGE修饰的蛋白,如AGE-抗凝血酶III、AGE-钙调蛋白、AGE-胰岛素、AGE-血浆铜蓝蛋白、AGE-胶原、AGE-组织蛋白酶B、AGE-白蛋白如AGE-牛血清白蛋白(AGE-BSA)、AGE-人血清白蛋白和卵白蛋白、AGE-晶状体蛋白、AGE-纤维酶原激活物、AGE-内皮质膜蛋白、AGE-醛还原酶、AGE-转铁蛋白、AGE-纤维蛋白、AGE-铜/锌SOD、AGE-apo B、AGE-纤连蛋白、AGE-胰核糖、AGE-apo A-I和II、AGE-血红蛋白、AGE-Na⁺/K⁺-ATP酶、AGE-纤溶酶原、AGE-髓磷脂、AGE-溶菌酶、AGE-免疫球蛋白、AGE-红细胞Glu转运蛋白、AGE-β-N-乙酰己糖激酶(AGE-β-N-acetyl hexominase)、AGE-apo E、AGE-红细胞膜蛋白、AGE-醛糖还原酶、AGE-铁蛋白、AGE-红细胞血影蛋白、AGE-醇脱氢酶、AGE-触珠蛋白、AGE-微管蛋白、AGE-甲状腺激素、AGE-纤维蛋白原、AGE-β₂-微球蛋白、AGE-山梨醇脱氢酶、AGE-α₁-抗胰蛋白酶、AGE-碳酸脱水酶、AGE-RNA酶、AGE-低密度脂蛋白、AGE-己糖激酶、AGE-apo C-I、AGE-RNA酶、AGE-血红蛋白如AGE-人血红蛋白、AGE-白蛋白如AGE-牛血清白蛋白(AGE-BSA)和AGE-人血清白蛋白、AGE-低密度脂蛋白(AGE-LDL)以及AGE-胶原蛋白IV。AGE修饰的细胞,如AGE修饰的红细胞(完整的、溶解的或部分消化的)也可用作AGE抗原。佐剂的实例包括弗氏完全佐剂、单磷酸脂质A、合成海藻糖二霉菌酸酯、氢氧化铝(明矾)、热休克蛋白HSP 70或HSP96、含单磷酸脂质A的角鲨烯乳剂、α₂-巨球蛋白和表面活性物质,包括油乳剂、普朗尼克多元醇(pleuronic polyols)、聚阴离子以及二硝基苯酚。为了改善免疫应答,可将免疫原缀合至宿主中具有免疫原性的多肽,如钥孔虫戚血蓝蛋白(KLH)、血清白蛋白、牛甲状腺球蛋白、霍乱毒素、不稳定肠毒素、二氧化硅颗粒或大豆胰蛋白酶抑制剂。优选地免疫原缀合物是AGE-KLH。或者,可在鸡中制备pAb,从而产生IgY分子。

[0060] 单克隆抗体(mAb)也可通过对宿主或来自宿主的淋巴细胞免疫、收获分泌(或可能

分泌)mAb的淋巴细胞、将那些淋巴细胞融合至永生化细胞(例如骨髓瘤细胞)并且选择那些分泌所需mAb的细胞来制备。可使用其他技术,如EBV-杂交瘤技术。通过将编码抗体的可变结构域的基因与人(或其他动物)免疫球蛋白的恒定结构域的基因拼接而产生嵌合抗体的技术产生在氨基酸水平下基本上为人(人源化)或基本上“源化”为另一种动物(如猫、狗、马、骆驼或羊驼、牛、绵羊或山羊)的“嵌合抗体”。如果需要,可通过常规程序如蛋白A-琼脂糖凝胶、羟基磷灰石色谱法、凝胶电泳、渗析、硫酸铵沉淀或亲和色谱法来从培养基或腹水中纯化mAb。另外,可通过对含有第三拷贝IgG人转基因座和沉默的内源小鼠Ig基因座的转基因小鼠免疫或使用人转基因小鼠来产生人单克隆抗体。人源化单克隆抗体及其片段的产生也可通过噬菌体展示技术产生。

[0061] “药学上可接受的载体”包括可与药物施用相容的任何及所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类载体或稀释剂的优选实例包括水、盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液。补充活性化合物也可并入组合物中。用于肠胃外施用的溶液和悬浮液可包括无菌稀释剂,如注射用水、盐水溶液、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗菌剂,如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;缓冲剂,如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;以及用于调节张度的试剂,如氯化钠或葡萄糖。可用酸或碱,如盐酸或氢氧化钠调节pH。胃肠外制剂可封闭在安瓿、一次性注射器或由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。

[0062] 适合注射的药物组合物包括用于临时制备无菌注射溶液或分散体的无菌水性溶液或分散体。各种赋形剂可包含在适于注射的抗体的药物组合物中。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、CREMOPHOREL® (BASF; Parsippany, NJ) 或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,所述组合物必须为无菌的且应为流体,以便使用注射器施用。此类组合物应在制造和储存期间稳定并且必须将其保藏以免受诸如细菌和真菌的微生物污染。例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸和硫柳汞的各种抗菌剂和抗真菌剂可含有微生物污染。诸如糖的等渗剂,诸如甘露醇、山梨糖醇的多元醇和氯化钠可包含于所述组合物中。可延迟吸收的组合物包括例如单硬脂酸铝和明胶的试剂。无菌可注射溶液可通过将抗体和任选的其他治疗性组分以需要的量与根据需要的一种成分或多种成分的组合并入适当的溶剂中、随后进行灭菌来制备。用于制备无菌注射溶液的无菌固体的制备方法包括真空干燥和冷冻干燥,以产生固体。

[0063] 对于通过吸入施用,抗体可作为来自喷雾器或含有合适推进剂(例如气体如二氧化碳)的加压容器的气溶胶喷雾剂递送。抗体也可经由吸入作为干粉递送,例如使用iSPERSE™吸入药物递送平台(PULMATRIX, Lexington, Mass.)。当通过吸入施用时,为鸡抗体(IgY)的抗AGE抗体的使用在各种动物(包括人)中可以是非免疫原性的。

[0064] 局部施加可对皮肤中存在的癌症和潜在恶性肿瘤(例如黑素瘤、脂溢性角化病和光化性角化病)有效。用于局部施用的组合物可呈乳膏或洗涤剂的形式。

[0065] 每种类型的抗体的适当剂量水平通常将是每kg患者体重约0.01至500mg。优选地,所述剂量水平将是约0.1至约250mg/kg;更优选约0.5至约100mg/kg。合适的剂量水平可以是约0.01至250mg/kg、约0.05至100mg/kg或约0.1至50mg/kg。在此范围内,剂量可以是0.05至0.5、0.5至5或5至50mg/kg。尽管每种类型的抗体可按每天1至4次的方案施用,如每天一次或两次,但抗体通常具有较长的体内半衰期。因此,每种类型的抗体可每天一次、每周一

次、每两周或三周一次、每月一次或每60至90天一次施用。

[0066] 可通过检查患者癌症向身体的不同部位、特别是在淋巴结中的扩散来对接受抗AGE抗体施用的受试者进行测试,以确定所述抗AGE抗体是否有效治疗癌症。可使用任何合适的诊断测试,如活组织检查、内窥镜检查、血液测试或诊断成像测试,如X射线或CT扫描。诊断测试还可包括用于检测的抗AGE抗体。可重复施用抗体和随后的测试,直到实现所需的治疗结果。类似地,可对受试者进行测试以通过肿瘤的尺寸减小或消失来确定潜在恶性肿瘤是否已经得到有效治疗。

[0067] 可创建单位剂型以促进施用和剂量均匀性。单位剂型是指适合作为用于待治疗受试者的单一剂量的物理离散单位,其含有治疗有效量的一种或多种类型的抗体以及所需的药物载体。优选地,单位剂型是在密封容器中并且是无菌的。

[0068] 可发展转移性癌症的任何哺乳动物可通过本文所述的方法进行治疗。人是用于治疗的优选哺乳动物。可治疗的其他哺乳动物包括小鼠、大鼠、山羊、绵羊、牛、马和伴侣动物,如狗或猫。需要治疗的受试者可通过癌症的诊断来鉴定。特别易于转移的癌症包括肺癌、黑色素瘤、结肠癌、肾细胞癌、前列腺癌、宫颈癌、膀胱癌、直肠癌、食道癌、肝癌、口腔和喉癌、多发性骨髓瘤、卵巢癌以及胃癌。治疗可以是经历转移性癌症的患者。治疗也可被施用于患有癌症的患者,但在任何鉴定的转移之前以便防止转移。类似地,可发展潜在恶性肿瘤的任何哺乳动物可通过本文所述的方法进行治疗。人是用于治疗的优选哺乳动物。可治疗的其他哺乳动物包括小鼠、大鼠、山羊、绵羊、牛、马和伴侣动物,如狗或猫。需要治疗的受试者可通过潜在恶性肿瘤的诊断来鉴定。

[0069] 特别优选的治疗组包括不能接受常规癌症治疗(如手术、放射疗法或化学疗法)的受试者。患有转移性癌症或处于癌症转移风险的患者由于其他诊断、身体状况或并发症而可能不能经历某些癌症治疗。例如,由于对胎儿造成伤害的风险,孕妇不能接受放射疗法。老年或虚弱的患者(如经历癌症恶病质的那些患者)由于不能在侵入性手术后存活的风险而可能不是手术的良好候选者。已经具有受损的免疫系统或慢性感染的患者可能无法接受化疗,因为许多化疗药物危害免疫系统。

[0070] 所述抗AGE抗体可用于细胞纯化过程,如免疫淘选和免疫吸附。纯化过程适用于从组织培养物、细胞培养物或血液中分离合乎需要或不想要的细胞。细胞纯化可用于移植,如骨髓移植;或输注(transfusion),如输血(blood transfusion)。细胞纯化在化疗期间的自体干细胞移植中特别有用,以除去转移性恶性细胞并浓缩有益的干细胞。使用抗AGE抗体的免疫淘选或免疫吸附可从组织培养物、细胞培养物或血液样品中分离转移性癌症。

[0071] 所述抗AGE抗体也可用于诊断癌转移。包含与表达AGE修饰的蛋白的转移性癌细胞结合的抗AGE抗体的免疫复合物(也称为抗体-抗原复合物)是可预测或指示转移性癌症的独特分析物。抗AGE抗体与转移性癌细胞的特异性结合可允许检测亚临床水平的癌症转移。诊断性抗AGE抗体可用于检测在新位置中存在转移风险的循环转移性癌细胞。或者,诊断性抗AGE抗体可用于针对转移性癌细胞的存在来测试从特定位置获得的细胞。活组织检查可涉及从身体的特定部位收集细胞,所述特定部位是转移性癌细胞累积的已知风险(如淋巴结、肺、肝、脑或骨骼);或从身体的由于其他症状如可疑肿块而怀疑转移的部位收集细胞。抗AGE抗体可用于任何使用抗体检测目标分析物的诊断方法。例如,免疫复合物可使用以下来检测:在将标记(如荧光标记或放射性标记)衔接至抗体之后使用合适的成像技术;使用

细胞学技术,如免疫荧光、流式细胞仪或荧光活化细胞分选 (FACS);使用生物化学技术,如免疫测定,特别是酶联免疫吸附阵列 (ELISA)、蛋白质印迹或免疫沉淀;或使用细胞纯化技术如免疫淘选。

[0072] 图2示出用于诊断癌症转移的试剂盒200。所述试剂盒可包括抗AGE抗体210、对照220和任选的用于检测抗AGE抗体的试剂230。所述抗AGE抗体、对照和任选的试剂可在任何合适的容器中提供,所述容器如瓶子、安瓿、封套、试管、小瓶、烧瓶或注射器。所述抗AGE抗体和/或试剂可任选地被标记,如用荧光标记、放射性标记或金颗粒标记。对照可以是来自其中制备第二抗体的动物的正常血清,含有已知量的AGE-修饰的蛋白质或肽的溶液,或表现出AGE修饰的固定或保存的细胞。用于检测抗AGE抗体的试剂的实例包括第二抗体,如在驴中制备并用罗丹明标记的抗人多克隆抗体。所述试剂盒可任选地容纳在容器240中。所述试剂盒可任选地包括印刷说明书250。优选地,所述试剂盒的内容物是无菌的并且准备好使用。

[0073] 所述试剂盒可任选地包括用于容纳试剂盒成分的容器。所述容器可由刚性的耐用材料(如塑料)形成,或者可以是柔性的,如袋或软边盒。

[0074] 所述试剂盒可任选地包括使用说明书。所述说明书可作为印刷说明书或电子格式提供,如在通用串行总线 (USB) 驱动器上、安全数字 (SD) 卡上或通过因特网托管并且可通过快速响应 (QR) 代码访问。

[0075] 试剂盒可任选地含有另外的诊断材料或设备,如缓冲液、固定剂、封闭溶液、蛋白酶抑制剂、用于分析的基底如显微镜载玻片和/或盖玻片、微量滴定板和细胞提取试剂,如洗涤剂 and 洗涤剂溶液。

[0076] 以下显示对应于SEQ ID NO:1的单字母氨基酸序列:

	10	20	30	40	50
	MNLLLILTFV AAVAQVQLL QPGAELVKPG ASVKLACKAS GYLFTTYWMH				
	60	70	80	90	
	WLKQRPGQGL EWIGEISPTN GRAYYNARFK SEATLTVDKS				
	100	110	120	130	
	SNTAYMQLSS LTSEASAVYY CARAYGNYEF AYWGQGTLVT				
	140	150	160	170	
	VSVASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV				
	180	190	200	210	220
	TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTPSSSLG TQTYICNVNH				
[0077]	230	240	250	260	
	KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP				
	270	280	290	300	
	PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV				
	310	320	330	340	
	HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS				
	350	360	370	380	390
	NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP				
	400	410	420	430	
	SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK				
	440	450	460		
	SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK				

[0078] 以上氨基酸序列的位置16-133对应于SEQ ID NO:2。以上氨基酸序列的位置46-50对应于SEQ ID NO:41。以上氨基酸序列的位置65-81对应于SEQ ID NO:42。以上氨基酸序列的位置114-122对应于SEQ ID NO:43。

[0079] 以下显示对应于SEQ ID NO:3的单字母氨基酸序列：

```

          10          20          30          40          50
MNLILLITFV AAVADVMT QTPLSLPVSL GDQASISCRS RQSLVNSNGN
          60          70          80          90         100
TFLQWYLQKP GQSPKLLIYK VSLRFSGVPD RFSGSGSGTD FTLKISRVEA
[0080]      110          120          130          140          150
EDLGLYFCSQ STHVPPTFGG GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA
          160          170          180          190
SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD
          200          210          220          230
STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEK

```

[0081] 以上氨基酸序列的位置16-128对应于SEQ ID NO:4。任选地,SEQ ID NO:4的位置128处的精氨酸(Arg或R)残基可被省略。以上氨基酸序列的位置39-54对应于SEQ ID NO:44。以上氨基酸序列的位置70-76对应于SEQ ID NO:45。以上氨基酸序列的位置109-117对应于SEQ ID NO:46。

[0082] 以下显示对应于SEQ ID NO:12的DNA序列:

[0083] ATGGACCCCAAGGGCAGCCTGAGCTGGAGAATCCTGCTGTTCCCTGAGCCTGGCCTTCGAGCTGAGCTACGGCCAGGTGCAGCTGCTGCAGCCAGGTGCCGAGCTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGCTGGCCTGCAAGGCTTCGGCTACCTGTTACACCACCTACTGGATGCACTGGCTGAAGCAGAGGCCAGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCGAGATCTCCCCACCAACGGCAGAGCCTACTACAACGCCGGTTCAGTCCGAGGCCACCCTGACCGTGGACAAGTCTCCAACACCGCTACATGCAGCTGTCCCTCCCTGACCTCTGAGGCCTCCGCCGTGACTACTGCGCCAGAGCTTACGGCAACTACGAGTTCGCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGTGGCTAAGACCACCCTCCCTCCGTGTACCTCTGGCTCCTGGCTGTGGCGACACCACCGGATCCTCTGTGACCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGGCTACTTCCCTGAGTCCGTGACCGTGACCTGGAACCTCCGGTCCCTGTCCCTCCGTGCACACCTTCCAGCCCTGCTGCAGTCCGGCCTGTACACCATGTCCCTCCAGCGTGACAGTGCCCTCCTCCACCTGGCCTTCCCAGACCGTGACATGCTCTGTGGCCCACCTGCCTCTTCCACCACCGTGGACAAGAAGCTGGAACCCTCCGGCCCCATCTCCACCATCAACCCTTGCCTCCCTGCAAGAATGCCACAAGTGCCCTGCCCCAACCTGGAAGGCGGCCCTCCGTGTTTCATCTTCCCACCCAACATCAAGGACGTGCTGATGATCTCCCTGACCCCAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCGAGGACGACCCTGACGTGCAGATCAGTTGGTTCGTGAACAACGTGGAAGTGACACCCGCCAGACCCAGACACACAGAGAGGACTACAACAGCACCATCAGAGTGGTGTCTACCCTGCCATCCAGCACCAGGACTGGATGTCCGGCAAAGAATTCAAGTGCAAAGTGAACAACAAGGACCTGCCAGCCCCATCGAGCGGACCATCTCCAAGATCAAGGGCCTCGTGCGGGCTCCCCAGGTGTACATTCTGCTCCACCAGCCGAGCAGCTGTCCGGAAGGATGTGTCTCTGACATGTCTGGTCTGTTCAACCCCGGCGACATCTCCGTGGAATGGACCTCCAACGGCCACACCGAGGAAAACTACAAGGACACCGCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCTACTTTCATCTACTCCAAGCTGAACATGAAGACCTCCAAGTGGGAAAAGACCGACTCCTTCTCTGCAACGTGCGGACGAGGGCCTGAAGAACTACTACCTGAAGAAAACCATCTCCCGTCCCCGGCTAG

[0084] 以下显示对应于SEQ ID NO:13的DNA序列:

[0085] ATGGACCCCAAGGGCAGCCTGAGCTGGAGAATCCTGCTGTTCCCTGAGCCTGGCCTTCGAGCTGAGCTACGGCCAGGTGCAGCTGCTGCAGCCAGGTGCCGAGCTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGCTGGCCTGCAAGGCTTC

CGGCTACCTGTTACCCACCTACTGGATGCACTGGCTGAAGCAGAGGCCAGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCGAGA
TCTCCCCACCAACGGCAGAGCCTACTACAACGCCGGTTCAAGTCCGAGGCCACCCTGACCGTGGACAAGTCCTCC
AACACCGCTACATGCAGCTGTCTCCCTGACCTCTGAGGCCTCCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGCTTACGGCAA
CTACGAGTTCGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTGTGGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTC
CTCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAG
CCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGG
CCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACC
ACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTCCCTGC
CCCCCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTCTCTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCG
CACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACG
GCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAGCAGTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCGTCCCAT
CGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGC
TGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
AACGGCCAGCCTGAGAACAATAACAAGACCACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAA
GCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACC
ACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCGGATAG

[0086] 以下显示对应于SEQ ID NO:14的DNA序列:

[0087] ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTCTGGGTGCCGGCTCCACCGGAGACGTCTGTG
ATGACCCAGACCCCTCTGTCCCTGCCTGTGTCTCTGGGCGACCAGGCCTCCATCTCCTGCCGGTCTAGACAGTCCCT
CGTGAACCTCCAACGGCAACACCTTCCCTGCAGTGGTATCTGCAGAAGCCCGCCAGTCCCCAAGCTGCTGATCTACA
AGGTGTCCCTGCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCAGCTTACCCTGAAGATC
TCCCGGTGGAAGCCGAGGACCTGGGCCTGTACTTCTGCAGCCAGTCCACCCACGTGCCCCCTACATTTGGCGGAGG
CACCAAGCTGGAAATCAAACGGGCAGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACAT
CTGGAGGTGCCTCAGTCTGTGCTTCTTGAACAACCTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGAAGATTGATGGC
AGTGAACGACAAAATGGCGTCTGAACAGTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCAC
CCTCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAACTTCAC
CCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTGA

[0088] 以下显示对应于SEQ ID NO:15的DNA序列:

[0089] ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTCTGGGTGCCGGCTCCACCGGAGACGTCTGTG
ATGACCCAGACCCCTCTGTCCCTGCCTGTGTCTCTGGGCGACCAGGCCTCCATCTCCTGCCGGTCTAGACAGTCCCT
CGTGAACCTCCAACGGCAACACCTTCCCTGCAGTGGTATCTGCAGAAGCCCGCCAGTCCCCAAGCTGCTGATCTACA
AGGTGTCCCTGCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCAGCTTACCCTGAAGATC
TCCCGGTGGAAGCCGAGGACCTGGGCCTGTACTTCTGCAGCCAGTCCACCCACGTGCCCCCTACATTTGGCGGAGG
CACCAAGCTGGAAATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCCAGCGTTCATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGT
CTGGCACCAGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAAC
GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCAC
CCTGACCCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGACAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCC
CCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA

[0090] 以下显示对应于SEQ ID NO:16的单字母氨基酸序列:

[0091]

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQVQLLQPGAELVKPGASVKLACKASGYLFTTYWMHWLKQRPGQGLEWIGEISP
 TNGRAYYNARFKSEATLTVDKSSNTAYMQLSSLTSEASAVYYCARAYGNYEFAYWGQGLTVTVSVAKTTPPSVYPLA
 PGCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPESVTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSSTWPSQTVTCSVAHPAS
 STTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKECHKCPAPNLEGGPSVFI FPPNIKDVLMISLTPKVTCVVVDVSEDDPDVQISW
 FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTIRVVSTLPIQHQDWMMSGKEFKCKVNNKDLPSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPP
 AEQLSRKDVSLTCLVVGFNPGDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLNMKTSKWEKTDSFSCNVRHEG
 LKNYYLKKTISRSPG*

[0092] 以上氨基酸序列的123位的丙氨酸残基可任选地被丝氨酸残基取代。以上氨基酸序列的124位的酪氨酸残基可任选地被苯丙氨酸残基置换。以上氨基酸序列的位置25-142对应于SEQ ID NO:20。SEQ ID NO:20可任选地包含在位置123和124处的取代。SEQ ID NO:20可任选地含有在末端缬氨酸残基之后的一个另外的赖氨酸残基。

[0093] 以下显示对应于SEQ ID NO:17的单字母氨基酸序列:

[0094]

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQVQLLQPGAELVKPGASVKLACKASGYLFTTYWMHWLKQRPGQGLEWIGEISP
 TNGRAYYNARFKSEATLTVDKSSNTAYMQLSSLTSEASAVYYCARAYGNYEFAYWGQGLTVTVSVASTKGPSVFPLA
 PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAPVLLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
 SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPG*

[0095] 以下显示对应于SEQ ID NO:18的单字母氨基酸序列:

[0096]

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDVVMVTQTPLSLPVSLGDQASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWYLQKPGQSPKLLIYKVS
 LRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGLYFCSQSTHVPPTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGG
 ASVVCFLNFPYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKSTSTPIV
 KSFNRNEC*

[0097] 以上氨基酸序列的位置21-132对应于SEQ ID NO:21。

[0098] 以下显示对应于SEQ ID NO:19的单字母氨基酸序列:

[0099]

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDVVMVTQTPLSLPVSLGDQASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWYLQKPGQSPKLLIYKVS
 LRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGLYFCSQSTHVPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
 ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
 KSFNRGEC*

[0100] 以下显示对应于SEQ ID NO:22的单字母氨基酸序列:

	10	20	30	40	50
	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV				
	60	70	80	90	100
	HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR				
	110	120	130	140	150
	KCCVECPCPP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVDVSHEDP				
[0101]	160	170	180	190	
	EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ				
	200	210	220	230	240
	DWLNGKEYKC KVS NKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN				
	250	260	270	280	290
	QVSLTCLVKG FYPSDISVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT				
	300	310	320		
	VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK				

[0102] 对应于SEQ ID NO:23的单字母氨基酸序列是SYTMGVS。

[0103] 对应于SEQ ID NO:24的单字母氨基酸序列是TISSGGGSTYYPDSVKG。

[0104] 对应于SEQ ID NO:25的单字母氨基酸序列是QGGWLPPFAX,其中X可以是任何天然存在的氨基酸。

[0105] 对应于SEQ ID NO:26的单字母氨基酸序列是RASKSVSTSSRGYSYMH。

[0106] 对应于SEQ ID NO:27的单字母氨基酸序列是LVS NLES。

[0107] 对应于SEQ ID NO:28的单字母氨基酸序列是QHIRELTRS。

[0108] 对应于SEQ ID NO:29的单字母氨基酸序列是MDPKGSLSWRILLFSLAFELSYGQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSKASGYLFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGEISPTNGRAYYNQKFQGRVTMTVDKSTNTVYME LSSLRSEDTAVYYCARAYGNFYFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG。

[0109] 对应于SEQ ID NO:30的DNA序列是ATGGACCCCAAGGGCAGCCTGAGCTGGAGAATCCTGCTGT TCCTGAGCCTGGCCTTCGAGCTGAGCTACGGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGG CGCCTCCGTGAGGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGCTACCTGTTACACCACTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC CTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCTCCCCTACCAACGGCAGAGCCTACTACAACAGAAATCCAGGGC AGAGTGACCATGACCGTGGACAAGTCCACCAACACCGTGTACATGGAAGTGTCCCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGCGCTAGAGCCTACGGCAACTACGATTGCGCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCC TCTGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCC TGGGCTGCCTGGGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTG CACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCT

GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAG
AGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCC
TCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAG
GACCCCGAGGTGAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAGCA
GTACAACCTCACCTACCGCGTGGTGGAGCGTGTGACCGTGTGACCCAGGACTGGCTGAACGGCAGGAGTACAAGT
GCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAGCC
TCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCT
TCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACCCCTCCCGT
GCTGGACAGCGACGACGAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGT
TCAGCTGCAGCGTGTATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCGGATAGTAA。

[0110] 对应于SEQ ID NO:31的单字母氨基酸序列是MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQVQLVQS
GAEVKKPGASVKVSKASGYLFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGEISPTNGRAYYNAKFQGRVMTVDKSTNTAYMEL
SSLRSEDTAVYYCARAYGNFYAWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPPELLG
GPSVFLFPPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTTPVLDSGFSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG。

[0111] 对应于SEQ ID NO:32的DNA序列是ATGGACCCCAAGGGCAGCCTGAGCTGGAGAATCCTGCTG
TTCCTGAGCCTGGCCTTCGAGCTGAGCTACGGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTG
GCGCCTCCGTGAGGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGCTACCTGTTACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCTCCCCTACCAACGGCAGAGCCTACTACAACCAAAATTCCAGGG
CAGAGTGACCATGACCGTGGACAAGTCCACCAACACCGCTTACATGGAAGTGTCCCTCCCTGCGGAGCGAGGACACC
GCCGTGTACTACTGCGCTAGAGCCTACGGCAACTACGATTCGCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGT
CTCTGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCC
CTGGGCTGCCTGGGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTCTGACCAGCGGAGT
GCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCC
TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAA
GAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCC
CTCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGA
GGACCCCGAGGTGAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAGC
AGTACAACCTCACCTACCGGTGGTGGAGCGTGTGACCGTGTGACCCAGGACTGGCTGAACGGCAGGAGTACAAG
TGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAGC
CTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGC
TTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACCCCTCCCG
TGCTGGACAGCGACGACGAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTG
TTCAGCTGCAGCGTGTATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCGGATAGT
AA。

[0112] 对应于SEQ ID NO:33的单字母氨基酸序列是MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQVQLVQS
GAEVKKPGASVKVSKASGYLFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGEISPTNGRAYYNAKFQGRVMTVDKSINTAYMEL

SRLRSDDTAVYYCARAYGNFYAWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPG。

[0113] 对应于SEQ ID NO:34的DNA序列是ATGGACCCCAAGGGCAGCCTGAGCTGGAGAATCCTGCTG
TTCCTGAGCCTGGCCTTCGAGCTGAGCTACGGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTG
GCGCCTCCGTGAGGTGTCTGCAAGGCTTCCGGCTACCTGTTACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCTCCCCTACCAACGGCAGAGCCTACTACAACCAAAATTCCAGGG
CAGAGTGACCATGACCGTGGACAAGTCCATCAACACCGCTTACATGGAAGTGTCCAGACTGCGGAGCGATGACACC
GCCGTGTACTACTGCGTAGAGCCTACGGCAACTACGATTGCGCTACTGGGGCCAGGGCACCTCGTGACAGTGTCT
CTCTGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCC
CTGGGCTGCCTGGGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTCTGACCAGCGGAGT
GCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCC
TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAA
GAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTCCCTGTTCC
CTCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGA
GGACCCCGAGGTGAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAGC
AGTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGGAGCGTGTGACCGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAGGAGTACAAG
TGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCGTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAGC
CTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGC
TTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGACCACCCTCCCG
TGCTGGACAGCGACGCAGCTTCTTCCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTG
TTCAGCTGCAGCGTGTGACAGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCGGATAGT
AA。

[0114] 对应于SEQ ID NO:35的单字母氨基酸序列是METDTLLLWVLLLWVPGSTGDVVMTQSPLS
LPVTLGQPASISCRSSQSLVNSNGNTFLQWYQQRPGQSPRLLIYKVSLRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE
DVGYYYSQSTHVPPTFGGGTVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC。

[0115] 对应于SEQ ID NO:36的DNA序列是ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTC
TGGGTGCCCGGCTCCACCGGAGACGTCGTGATGACCCAGTCCCCTCTGTCCCTGCCTGTGACCCTGGGACAGCCTG
CCTCCATCTCCTCAGATCCTCCCAGTCCCTCGTGAACCTCCAACGGCAACACCTTCTGCAGTGGTATCAGCAGCGG
CCTGGCCAGAGCCCCAGACTGCTGATCTACAAGGTGTCCCTGCGGTTCTCCGGCGTGCCGACGATTTTCCGGCTC
TGGCTCTGGCACCGACTTACCCTGAAGATCTCCCGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCTCCCAG
AGCACCCACGTGCCCCCTACATTTGGCGGAGGCACCAAGTGGAAATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGT
CATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTCTACCCC
CGCGAGGCCAAGGGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA
CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGACAAGGTGTACG
CCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA。

[0116] 对应于SEQ ID NO:37的单字母氨基酸序列是METDTLLLWVLLLWVPGSTGDVVMQTSPLS
LPVTLGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWYQQRPGQSPRLLIYKVSLRFSVGPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE
DVGYYVYCSQSTHVPPTFGGGTVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC。

[0117] 对应于SEQ ID NO:38的DNA序列是ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTCT
GGGTGCCCCGCTCCACCGGAGACGTCGTGATGACCCAGTCCCCTCTGTCCCTGCCTGTGACCCTGGGACAGCCTGC
CTCCATCTCCTCAGATCCAGGCAGTCCCTCGTGAACCTCCAACGGCAACACCTTCTGCAGTGGTATCAGCAGCGGC
CTGGCCAGAGCCCCAGACTGCTGATCTACAAGGTGTCCCTGCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACGATTTCCGGCTCT
GGCTCTGGCACCAGACTTACCCTGAAGATCTCCCGGGTGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCTCCCAGA
GCACCCACGTGCCCCCTACATTTGGCGGAGGCACCAAGTGGAAATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTT
ATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCC
GCGAGGCCAAGGGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGAC
TCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGACAAGGTGTACGC
CTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA。

[0118] 对应于SEQ ID NO:39的单字母氨基酸序列是METDTLLLWVLLLWVPGSTGDVVMQTSPLS
SPVTLGQPASISCRSSQSLVNSNGNTFLQWYHQRPGQPPRLLIYKVSLRFSVGPDRFSGSGAGKDFTLKISRVEAE
DVGYYVYCSQSTHVPPTFGQGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC。

[0119] 对应于SEQ ID NO:40的DNA序列是ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTC
TGGGTGCCCCGCTCCACCGGAGACGTCGTGATGACCCAGTCCCCTCTGTCCAGTCTGTGACCCTGGGACAGCCTG
CCTCCATCTCCTCAGATCCTCCCAGTCCCTCGTGAACCTCCAACGGCAACACCTTCTGCAGTGGTATCACCAGCGG
CCTGGCCAGCCTCCCAGACTGCTGATCTACAAGGTGTCCCTGCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACGATTTCCGGCTC
TGGCGCTGGCAAGGACTTACCCTGAAGATCTCCCGGGTGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCTCCCAG
AGCACCCACGTGCCCCCTACATTTGGCCAGGGCACCAACTGGAAATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTT
CATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCC
CGCGAGGCCAAGGGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA
CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGACAAGGTGTACG
CCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA。

[0120] 对应于SEQ ID NO:47的单字母氨基酸序列是MGWTLVFLFLLSVTAGVHSVQVQLLQPGAEL
VKPGASVKLACKASGYLFTTYWMHWLQKRPQGLEWIGEISPTNGRAYYNARFKSEATLTVDKSSNTAYMQLSSLT
SEASAVYYCARSFGNYEFAYWQGTLVTVSVASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSV
FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK。

[0121] 对应于SEQ ID NO:48的单字母氨基酸序列是MGWTLVFLFLLSVTAGVHSEVQLLESGAEA
KKPGASVKLSCKASGYLFTTYWMHWVHQAPGQRLEWMEISPTNGRAYYNARFKSRVTITVDKSASTAYMELSSLR
SEDTAVYYCARSFGNYEFAYWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSV

FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK。

[0122] 对应于SEQ ID NO:49的单字母氨基酸序列是MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLVQSGAEV
KKPGASVKVSKASGYLFTTYWMHWVRQAPGQRLEWIGEISPTNGRAYYNARFKSRVTITRDTASAYMELSSLR
SEDTAVYYCARSFGNYEFAYWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSV
FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK。

[0123] 对应于SEQ ID NO:50的单字母氨基酸序列是MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLVQSGAEV
KKPGSSVKVSKASGYLFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGEISPTNGRAYYNARFKSRVTITADKSTSTAYMELSSLR
SEDTAVYYCARSFGNYEFAYWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSV
FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK。

[0124] 对应于SEQ ID NO:51的单字母氨基酸序列是MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLVQSGAEV
KKPGASVKVSCASGYLFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGEISPTNGRAYYNARFKSRVTITRDTASINTAYMELSSLR
SDDTAVYYCARSFGNYEFAYWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSV
FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK。

[0125] 对应于SEQ ID NO:52的单字母氨基酸序列是QVQLLQPGAELVKPGASVKLACKASGYLFT
TYWMHWLKRPGQGLEWIGEISPTNGRAYYNARFKSEATLTVDKSSNTAYMQLSSLTSEASAVYYCARSFGNYEFA
YWGQGLVTVSV。

[0126] 对应于SEQ ID NO:53的单字母氨基酸序列是EVQLLESGAEAKKPGASVKLSCKASGYLFT
TYWMHWVHQAPGQRLEWMGEISPTNGRAYYNARFKSRVTITVDKASAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFGNYEFA
YWGQGLVTVSS。

[0127] 对应于SEQ ID NO:54的单字母氨基酸序列是QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYLFT
TYWMHWVRQAPGQRLEWIGEISPTNGRAYYNARFKSRVTITRDTASAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFGNYEFA
YWGQGLVTVSS。

[0128] 对应于SEQ ID NO:55的单字母氨基酸序列是QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYLFT
TYWMHWVRQAPGQGLEWMGEISPTNGRAYYNARFKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFGNYEFA
YWGQGLVTVSS。

[0129] 对应于SEQ ID NO:56的单字母氨基酸序列是QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYLFT
TYWMHWVRQAPGQGLEWMGEISPTNGRAYYNARFKSRVTITRDTASINTAYMELSSLRSDDTAVYYCARSFGNYEFA
YWGQGLVTVSS。

[0130] 对应于SEQ ID NO:57的单字母氨基酸序列是MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWYLQKPGQSPKLLIYKVSRLRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDLGLYFCSQSTHVPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC。

[0131] 对应于SEQ ID NO:58的单字母氨基酸序列是MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWLQQRPGQPPRLLIYKVSRLRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLTI SRVEAEDVGIYFCSQSTHVPPTFGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC。

[0132] 对应于SEQ ID NO:59的单字母氨基酸序列是MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWYLQKPGQSPQLLIYKVSRLRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTKISRVEPELVGVVYCSQSTHVPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC。

[0133] 对应于SEQ ID NO:60的单字母氨基酸序列是MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDVVMQTSPPLSLPVTLGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWFQQRPGQSPRLLIYKVSRLRFSGVPDRFSGSGSDTDFTLRI SRVEAEDVGLYYCSQSTHVPPTFGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC。

[0134] 对应于SEQ ID NO:61的单字母氨基酸序列是MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWLLQKPGQPPQLLIYKVSRLRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGLYYCSQSTHVPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC。

[0135] 对应于SEQ ID NO:62的单字母氨基酸序列是DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWYLQKPGQSPKLLIYKVSRLRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDLGLYFCSQSTHVPPTFGGGTKLEIK。

[0136] 对应于SEQ ID NO:63的单字母氨基酸序列是DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWLQQRPGQPPRLLIYKVSRLRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLTI SRVEAEDVGIYFCSQSTHVPPTFGGQTKVEIK。

[0137] 对应于SEQ ID NO:64的单字母氨基酸序列是DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWYLQKPGQSPQLLIYKVSRLRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTKISRVEPEDVGVVYCSQSTHVPPTFGGGTKVEVK。

[0138] 对应于SEQ ID NO:65的单字母氨基酸序列是DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWFQQRPGQSPRLLIYKVSRLRFSGVPDRFSGSGSDTDFTLRI SRVEAEDVGLYYCSQSTHVPPTFGGQTKLEIK。

[0139] 对应于SEQ ID NO:66的单字母氨基酸序列是DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWLLQKPGQPPQLLIYKVSRLRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGLYYCSQSTHVPPTFGGGTKVEIK。

[0140] 实施例

[0141] 实施例1:抗糖化终产物抗体的施用的体内研究。此实施例表明抗AGE抗体可靶向在细胞表面上具有AGE修饰的蛋白质的细胞。虽然本研究中考虑的细胞是衰老细胞,但它们可被认为是转移性癌细胞的模型。

[0142] 为了检查抗糖化终产物抗体的作用,将所述抗体每日两次通过静脉内注射施用于老年CD1 (ICR) 小鼠(查尔斯河实验室),每周一次持续三周(第1天、第8天和第15天),然后是10周无处理期。测试抗体是针对与钥孔虫凝集素蛋白缀合的羧甲基赖氨酸产生的可商购的小鼠抗糖化终产物抗体,所述羧甲基赖氨酸MAB(克隆318003)可从R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN; 目录号MAB3247) 获得。生理盐水的对照参考用于对照动物中。

[0143] 被称为“幼龄”的小鼠是8周龄,而被称为“老龄”的小鼠是88周(± 2 天)龄。从施用抗体未观察到不良事件。表1中示出研究中使用的不同动物组。

[0144] 表1:研究中使用的不同动物组

组编号	测试材料	小鼠	剂量水平 ($\mu\text{g}/\text{gm}/\text{BID}/\text{周}$)	动物的数量	
				主要研究	无处理
				雌性	雌性
1	盐水	幼龄	0	20	-
2	盐水	老龄	0	20	20
3	抗体	老龄	2.5	20	20
4	无	老龄	0	20	Pre
5	抗体	老龄	5.0	20	20

[0147] --不适用, Pre = 在处理开始之前安乐死以收集脂肪组织的动物的子集。

[0148] 通过实时-qPCR在所述组的脂肪组织中定量P16^{Ink4a} mRNA(衰老细胞的标志物)。结果在表2中示出。在所述表中, $\Delta \Delta \text{Ct}$ = 对照组(2) ΔCt 平均值 - 实验组(1或3或5) ΔCt 平均值; 倍数表达 = $2^{-\Delta \Delta \text{Ct}}$ 。

[0149] 表2:在脂肪组织中定量的P16^{Ink4a} mRNA

计算(未针对组4 调节: 5.59)	组2对比组1		组2对比组3		组2对比组5	
	组2	组1	组2	组3	组2	组5
平均 ΔCt	5.79	7.14	5.79	6.09	5.79	7.39
$\Delta \Delta \text{Ct}$	-1.35		-0.30		-1.60	
倍数表达	2.55		1.23		3.03	

[0151] 以上表指示,与未处理的幼龄小鼠(对照组1)相比,未处理的老龄小鼠(对照组2)表达多2.55倍的p16^{Ink4a} mRNA,如所预期。当将在恢复第85天结束时安乐死的第2组未处理的老龄小鼠与在第22天治疗结束时安乐死的第1组未处理的幼龄小鼠比较时,观察到了这种情况。当将来自第2组未处理的老龄小鼠的结果与来自第85天安乐死的第3组处理的老龄小鼠进行比较时,观察到p16^{Ink4a} mRNA在第2组中比在第3组中高1.23倍。因此,当用2.5 $\mu\text{g}/\text{克}/\text{BID}/\text{周}$ 的抗体处理老龄小鼠时,p16^{Ink4a} mRNA表达的水平较低。

[0152] 当将来自第2组(对照)未处理的老龄小鼠的结果与来自第22天安乐死的第5组(5 $\mu\text{g}/\text{克}$)处理的老龄小鼠进行比较时,观察到p16^{Ink4a} mRNA在第2组(对照)中比在第5组(5 $\mu\text{g}/\text{克}$)中高3.03倍。此比较表明,当以5.0 $\mu\text{g}/\text{克}/\text{BID}/\text{周}$ 处理第5组动物时,它们具有较低的p16^{Ink4a} mRNA表达水平,从而提供与幼龄未处理的小鼠(即第1组)相当的p16^{Ink4a} mRNA表达

水平。与在恢复第85天结束时被安乐死的第3组 (2.5 μ g/克) 小鼠不同, 第5组小鼠在处理第22天结束时被安乐死。

[0153] 这些结果表明所述抗体施用导致衰老细胞的杀死。

[0154] 还测量了腓肠肌的质量, 以确定抗体施用对肌肉减少症的作用。结果提供在表3中。结果表明, 与对照相比, 施用所述抗体增加肌肉质量, 但仅在5.0 μ g/gm/BID/周的较高剂量下。

[0155] 表3: 抗体施用对腓肠肌质量的影响

组	概要 信息	腓肠肌 的绝对重量	相对于腓肠肌的体重 的重量
1	平均值	0.3291	1.1037
	SD	0.0412	0.1473
	N	20	20
2	平均值	0.3304	0.7671
	SD	0.0371	0.1246
	N	20	20
3	平均值	0.3410	0.7706
	SD	0.0439	0.0971
	N	19	19
5	平均值	0.4074	0.9480
	SD	0.0508	0.2049
	N	9	9

[0157] 这些结果证明, 施用与细胞的AGE结合的抗体导致表达p16^{Ink4a} (衰老的生物标志物) 的细胞减少。数据表明, 减少衰老细胞直接导致老年小鼠的肌肉质量增加。这些结果表明肌肉质量的损失 (肌肉减少症的典型病征) 可通过施用与细胞的AGE结合的抗体来治疗。结果表明, 施用所述抗体将通过除去衰老细胞而有效治疗癌症转移。

[0158] 实施例2: 测试抗体的亲和力和动力学

[0159] 使用Na,Na-双(羧甲基)-L-赖氨酸三氟乙酸盐 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 作为细胞的AGE修饰的蛋白的模型底物对实施例1中使用的测试抗体的亲和力和动力学进行分析。使用系列S传感器芯片CM5 (GE Healthcare, Pittsburgh, PA) 在BIAcore™ T200 (GE Healthcare, Pittsburgh, PA) 上进行无标记的相互作用分析, 其中Fc1设定为空白, 并且Fc2用测试抗体 (分子量为150,000Da) 固定。运行缓冲液是25℃温度下的HBS-EP缓冲液 (10mM HEPES, 150mM NaCl, 3mM EDTA和0.05% P-20, pH 7.4)。软件是BIAcore™ T200评估软件, 版本2.0。在分析中使用双参考 (Fc2-1和仅缓冲液注射), 并将数据拟合至Langmuir 1:1结合模型。

[0160] 表4:亲和力和动力学分析的实验设置

	缔合和解离	
	流动路径	Fc1 和 Fc2
[0161]	流速($\mu\text{l}/\text{min.}$)	30
	缔合时间(s)	300
	解离时间(s)	300
	样品浓度(μM)	20 - 5 - 1.25 (x2) - 0.3125 - 0.078 - 0

[0162] 应答相对于时间的图在图1中示出。从所述分析确定以下值: k_a (1/Ms) = 1.857 x 10^3 ; k_d (1/s) = 6.781 x 10^{-3} ; K_D (M) = 3.651 x 10^{-6} ; R_{max} (RU) = 19.52; 并且 $\text{Chi}^2 = 0.114$ 。由于拟合的 Chi^2 值小于 R_{max} 的 10%, 所以所述拟合是可靠的。

[0163] 实施例3:鼠抗AGE IgG2b抗体和嵌合抗AGE IgG1抗体的构建和产生

[0164] 制备了鼠和嵌合人抗AGE抗体。鼠抗AGE抗体IgG2b重链的DNA序列在SEQ ID NO:12中示出。嵌合人抗AGE抗体IgG1重链的DNA序列在SEQ ID NO:13中示出。鼠抗AGE抗体 κ 轻链的DNA序列在SEQ ID NO:14中示出。嵌合人抗AGE抗体 κ 轻链的DNA序列在SEQ ID NO:15中示出。合成了所述基因序列并将其克隆到高表达哺乳动物载体中。对所述序列进行了密码子优化。在进行转染之前,对完成的构建体进行序列确认。

[0165] 在转染前一天将HEK293细胞接种在摇瓶中,并使用无血清的化学成分确定的培养基生长。将DNA表达构建体瞬时转染到0.03升悬浮HEK293细胞中。在20小时后,对细胞取样以获得存活力和活细胞计数,并测量滴度 (Octet QKe, ForteBio)。在整个瞬时转染产生运行中取得另外的读数。在第5天收获培养物,并测量各自的另外样品的细胞密度、存活力和滴度。

[0166] 收获鼠和嵌合抗AGE抗体的条件培养基,并通过离心和过滤从瞬时转染产生运行中澄清。将上清液在蛋白A柱上运行并用低pH缓冲液洗脱。在等分前进行使用0.2 μm 膜过滤器的过滤。在纯化和过滤后,根据OD280和消光系数计算蛋白质浓度。表5中示出产量和等分部分的总结:

[0167] 表5:产量和等分部分

	蛋白质	浓度 (mg/mL)	体积(mL)	小瓶的数量	总产量 (mg)
[0168]	鼠 抗 -AGE	0.08	1.00	3	0.24
	嵌合抗 -AGE	0.23	1.00	3	0.69

[0169] 使用LabChip®GXII, (PerkinElmer) 通过毛细管电泳十二烷基硫酸钠(CE-SDS)分析来评估抗体纯度。

[0170] 实施例4:鼠(亲本)和嵌合抗AGE抗体的结合

[0171] 通过直接结合ELISA对实施例3中描述的鼠(亲本)和嵌合抗AGE抗体的结合进行了研究。使用抗羧甲基赖氨酸(CML)抗体(R&D Systems, MAB3247)作为对照。将CML与KLH缀合(CML-KLH),并将CML和CML-KLH两者过夜包被到ELISA板上。使用HRP-山羊抗小鼠Fc来检测

对照和鼠(亲本)抗AGE抗体。使用HRP-山羊抗人Fc来检测嵌合抗AGE抗体。

[0172] 在pH 6.5的1x磷酸盐缓冲液中将抗原稀释至1μg/mL。将96孔微量滴定ELISA板用100μL/孔的稀释抗原涂覆,并使其在4℃下静置过夜。用1x PBS、2.5%BSA封闭板,并在室温下在第二天早上放置1-2小时。用1x PBS、1%BSA以50μg/mL的起始浓度连续稀释来制备抗体样品。将第二抗体以1:5,000稀释。将100μL抗体稀释液施加至每个孔。将板在微板振荡器上在室温下孵育0.5-1小时。将所述板用1x PBS洗涤3次。将100μL/孔稀释的HRP缀合的山羊抗人Fc第二抗体施加至孔中。将板在微板振荡器上孵育1小时。然后将板用1x PBS洗涤3次。向每个孔中加入100μL HRP底物TMB以使板显影。在3-5分钟过后,通过加入100μL的1N HCl终止反应。仅用CML包被进行第二直接结合ELISA。使用酶标仪读取OD450处的吸光度。

[0173] CML和CML-KLH ELISA的OD450吸光度原始数据在以下板图中示出。使用孔板中的96个孔中的48个。板图中的空白孔表示未使用的孔。

[0174] CML和CML-KLH ELISA的板图:

浓度 (ug/ml)	1	2	3	4	5	6	7
50	0.452	0.092	0.42		1.199	0.142	1.852
16.67	0.312	0.067	0.185		0.31	0.13	0.383
5.56	0.185	0.063	0.123		0.19	0.115	0.425
1.85	0.092	0.063	0.088		0.146	0.099	0.414
0.62	0.083	0.072	0.066		0.108	0.085	0.248
0.21	0.075	0.066	0.09		0.096	0.096	0.12
0.07	0.086	0.086	0.082		0.098	0.096	0.098
0	0.09	0.085	0.12		0.111	0.083	0.582
	R&D 阳性对照	亲本抗 AGE	嵌合抗 AGE		R&D 阳性对照	亲本抗 AGE	嵌合抗 AGE
	CML-KLH 包被			CML 包被			

[0176] 以下板图中示出仅CML ELISA的OD450吸光度原始数据。使用孔板中的96个孔中的24个。板图中的空白孔表示未使用的孔。

[0177] 仅CML ELISA的板图:

浓度 (ug/ml)	1	2	3	4	5	6	7
50	1.913	0.165	0.992				
16.66667	1.113	0.226	0.541				
5.555556	0.549	0.166	0.356				
1.851852	0.199	0.078	0.248				
0.617284	0.128	0.103	0.159				
0.205761	0.116	0.056	0.097				
0.068587	0.073	0.055	0.071				
0	0.053	0.057	0.06				
	R&D 阳性对照	亲本抗 AGE	嵌合抗 AGE				

[0179] 对照和嵌合抗AGE抗体显示与CML和CML-KLH两者的结合。鼠(亲本)抗AGE抗体显示与CML或CML-KLH的非常弱的结合至无结合。来自重复ELISA的数据证实了对照和嵌合抗AGE与CML的结合。所有缓冲液对照均显示负信号。

[0180] 实施例5:人源化抗体

[0181] 通过产生将亲本(小鼠)抗体序列的选择部分与人框架序列融合的多个杂交序列来设计人源化抗体。基于整个框架中的总体序列同一性、匹配界面位置、类似分类的CDR规范位置以及必须除去的N-糖基化位点的存在来鉴定受体框架。基于两种不同的重链和轻链人受体框架设计了三条人源化轻链和三条人源化重链。重链的氨基酸序列在SEQ ID NO:29、31和33中示出,它们分别由SEQ ID NO:30、32和34中所示的DNA序列编码。轻链的氨基酸序列在SEQ ID NO:35、37和39中示出,它们分别由SEQ ID NO:36、38和40中所示的DNA序列编码。通过眼睛和计算机建模对人源化序列进行系统地分析,以分离最有可能保留抗原结合的序列。目标是使最终人源化抗体中人序列的量最大化,同时保留原始抗体特异性。轻和重人源化链可组合以产生九种变体完全人源化抗体。

[0182] 对三条重链和三条轻链进行了分析以确定它们的人性。根据Gao, S.H., 等人, “Monoclonal antibody humanness score and its applications”, BMC Biotechnology, 13:55 (2013年7月5日) 中所描述的方法来计算抗体人性得分。人性得分表示人样抗体可变区序列的样子。对于重链,79或更高的得分表示看起来人样;对于轻链,86或更高的得分表示看起来人样。以下表6中示出三条重链、三条轻链、亲本(小鼠)重链和亲本(小鼠)轻链的人性:

[0183] 表6:抗体人性

[0184]

抗体	人性(框架+CDR)
亲本(小鼠)重链	63.60
重链1(SEQ ID NO:29)	82.20
重链2(SEQ ID NO:31)	80.76
重链3(SEQ ID NO:33)	81.10
亲本(小鼠)轻链	77.87
轻链1(SEQ ID NO:35)	86.74
轻链2(SEQ ID NO:37)	86.04
轻链3(SEQ IN NO:39)	83.57

[0185] 通过首先合成可变区序列构建了全长抗体基因。对所述序列进行优化以用于在哺乳动物细胞中表达。然后将这些可变区序列克隆到已含有人Fc结构域的表达载体中;对于重链,使用IgG1。

[0186] 通过在不存在血清的情况下使用化学成分确定的培养基将重链和轻链的质粒转染到悬浮HEK293细胞中来进行人源化抗体的小批量生产。使用MabSelect SuRe蛋白A培养基(GE Healthcare)纯化条件培养基中的完整抗体。

[0187] 从具有SEQ ID NO:29、31和33中所示的氨基酸序列的三条重链和具有SEQ ID NO:35、37和39中所示的氨基酸序列的三条轻链的每种组合产生了九种人源化抗体。还制备了比较嵌合亲本抗体。以下表7中示出所述抗体和它们各自的滴度:

[0188] 表7:抗体滴度

[0189]

抗体	滴度(mg/L)
----	----------

嵌合亲本	23.00
SEQ ID NO:29+SEQ ID NO:35	24.67
SEQ ID NO:29+SEQ ID NO:37	41.67
SEQ ID NO:29+SEQ ID NO:39	29.67
SEQ ID NO:31+SEQ ID NO:35	26.00
SEQ ID NO:31+SEQ ID NO:37	27.33
SEQ ID NO:31+SEQ ID NO:39	35.33
SEQ ID NO:33+SEQ ID NO:35	44.00
SEQ ID NO:33+SEQ ID NO:37	30.33
SEQ ID NO:33+SEQ ID NO:39	37.33

[0190] 例如,可通过剂量依赖性结合ELISA或基于细胞的结合测定来评估所述人源化抗体的结合。

[0191] 实施例6(预示性):杀死转移性癌细胞和治疗转移性癌症

[0192] 将人卵巢癌细胞的聚集体(Creative BioArray, Shirley, NY)腹膜内接种于两组(A和B) T细胞和B细胞缺陷型prkdcscid (SCID) 小鼠,特别是可从Jackson Laboratories (Farmington, CT) 获得的NSG小鼠中。A组是静脉内注射生理盐水的对照组,并且B组静脉注射每只小鼠每克5 μ g的所描述的抗AGE单克隆抗体中的任一种。

[0193] 在接种癌细胞后80天,将来自A组和B组的小鼠进行肉眼检查和组织学检查。抗体处理的B组小鼠具有比A组对照小鼠显著更少的转移灶。

[0194] 实施例6:羧甲基赖氨酸单克隆抗体的施用的体内研究

[0195] 研究了羧甲基赖氨酸抗体对肿瘤生长、转移潜力和恶病质的影响。使用鼠乳腺癌肿瘤模型在小鼠中进行体内研究。在研究的第1天,雌性BALB/c小鼠(BALB/cAnNCr1, Charles River)是11周龄。

[0196] 将4T1鼠乳腺肿瘤细胞(ATCC CRL-2539)在含有10%胎牛血清、2mM谷氨酰胺、25 μ g/mL庆大霉素、100单位/mL青霉素G Na和100 μ g/mL硫酸链霉素的RPMI 1640培养基中培养。将肿瘤细胞维持在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂和95%空气气氛的湿润孵育箱中的组织培养烧瓶中。

[0197] 然后将培养的乳腺癌细胞植入小鼠体内。在对数期生长期间收获4T1细胞,并在植入当天以1 x 10⁶个细胞/mL的浓度重新悬浮于磷酸盐缓冲盐水(PBS)中。通过将1 x 10⁵ 4T1细胞(0.1mL悬浮液)皮下植入每只试验动物的右侧腹中来启动肿瘤。在肿瘤的体积接近80-120mm³的目标范围时监测肿瘤。使用下式来确定肿瘤体积:肿瘤体积=(肿瘤宽度)²(肿瘤长度)/2。使用假设1mm³的肿瘤体积具有1mg的重量来近似肿瘤重量。在植入后13天(指定为研究的第1天),将小鼠分成四组(n=15只/组),其中个体肿瘤体积在108至126mm³的范围内,并且组平均肿瘤体积为112mm³。四个处理组在以下表8中示出:

[0198] 表8:处理组

[0199]

组描述	试剂	剂量(μ g/g)
1对照	磷酸盐缓冲盐水(PBS)	N/A
2低剂量	羧甲基赖氨酸单克隆抗体	5
3高剂量	羧甲基赖氨酸单克隆抗体	10

4仅观察	无	N/A
------	---	-----

[0200] 使用抗羧甲基赖氨酸单克隆抗体作为治疗剂。从R&D Systems (Minneapolis, MN) 获得250mg羧甲基赖氨酸单克隆抗体。在媒介物 (PBS) 中以1和0.5mg/mL制备羧甲基赖氨酸单克隆抗体的给药溶液, 以便以10mL/kg的给药体积分别提供10和5 μ g/g的活性剂量。将给药溶液在4 $^{\circ}$ C下避光储存。

[0201] 除了研究的在向小鼠施用一个剂量的第1天外, 所有处理均每天两次静脉内 (i.v.) 施用持续21天。在研究的第19天, 对于由于尾静脉退化而不能静脉内给药的那些动物, 将静脉内给药改为腹膜内 (i.p.) 给药。给药体积是每20克体重0.200mL (10mL/kg), 并按比例调整至每只个体动物的体重。

[0202] 所述研究持续23天。使用卡尺每周两次测量肿瘤。在第1至第5天每天称量体重, 然后每周两次直到完成所述研究为止。还观察小鼠的任何副作用。可接受的毒性被定义为在研究期间组平均体重损失小于20%和不超过10%的处理相关死亡。使用来自研究的最后一天 (第23天) 的数据确定治疗功效。

[0203] 通过比较组1-3的中值肿瘤体积 (MTV) 来确定抗羧甲基赖氨酸抗体抑制肿瘤生长的能力。如上所述来测量肿瘤体积。肿瘤生长抑制百分比 (%TGI) 被定义为对照组 (组1) 的 MTV与药物处理组的MTV之间的差异, 表示为对照组的MTV的百分比。可根据以下公式计算% TGI: $\%TGI = (1 - MTV_{处理} / MTV_{对照}) \times 100$ 。图3示出在研究抗AGE抗体对肿瘤生长、转移潜力和恶病质的影响的体内研究过程中归一化的肿瘤体积的图。

[0204] 通过比较组1-3的肺癌病灶来确定抗羧甲基赖氨酸抗体抑制癌症转移的能力。抑制百分比 (抑制%) 被定义为对照组的转移灶的平均计数与药物处理组的转移灶的平均计数之间的差异, 表示为对照组的转移灶的平均计数的百分比。可根据以下公式来计算抑制%: $抑制\% = (1 - 病灶_{处理}的平均计数 / 病灶_{对照}的平均计数) \times 100$ 。

[0205] 通过比较组1-3的肺和腓肠肌的重量来确定抗羧甲基赖氨酸抗体抑制恶病质的能力。组织重量也归一化至100g体重。图4示出在研究抗AGE抗体对肿瘤生长、转移潜力和恶病质的影响的体内研究过程中小鼠的归一化体重的图。

[0206] 还通过在研究期间观察到的消退响应的发生率和程度来评估治疗功效。治疗可引起动物中肿瘤的部分消退 (PR) 或完全消退 (CR)。在PR响应中, 在研究过程期间连续三次测量的肿瘤体积是其第1天体积的50%或更小, 并且对于这三次测量中的一次或多次来说, 肿瘤体积等于或大于13.5mm³。在CR响应中, 在研究过程期间连续三次测量的肿瘤体积小于13.5mm³。

[0207] 对于Windows 6.07使用Prism (GraphPad) 进行统计分析。使用曼-惠特尼U检验完成两个组的第23天平均肿瘤体积 (MTV) 之间的差异的统计分析。通过ANOVA-Dunnnett评估转移灶的比较。通过ANOVA比较归一化的组织重量。在显著性水平P=0.05下进行双尾统计分析。结果被分类为统计学上有意义的或无统计学意义的。

[0208] 研究的结果在以下表9中示出:

[0209] 表9: 结果

组	MTV (mm ³)	%TGI	肺 病灶	抑制%	PR	CR	腓肠肌重量/ 归一化的 (mg)	肺重量/ 归一化的 (mg)
[0210] 1	1800	N/A	70.4	N/A	0	0	353.4/19.68	2799.4/292.98
2	1568	13%	60.3	14%	0	0	330.4/21.62	2388.9/179.75
3	1688	6%	49.0	30%	0	0	398.6/24.91	2191.6/214.90

[0211] 所有处理方案都是可接受耐受的,没有与处理相关的死亡。唯一的动物死亡是由于转移所致的非处理相关死亡。对于5 μ g/g(组2)和10 μ g/g处理组(组3),%TGI趋于显著性(P>0.05,曼-惠特尼)。对于5 μ g/g处理组,抑制%趋于显著性(P>0.05,ANOVA-Dunnett)。对于10 μ g/g处理组,抑制%具有统计学显著性(P<0.01,ANOVA-Dunnett)。基于处理组与对照组之间肺和腓肠肌的器官重量的比较,羧甲基赖氨酸抗体治疗恶病质的能力趋于显著性(P>0.05,ANOVA)。结果表明,施用抗羧甲基赖氨酸单克隆抗体能够减少癌症转移。

[0212] 实施例7:转移性癌症的诊断(预示性)

[0213] 患有乳腺癌的患者表现出淋巴结肿大。肿瘤科医生怀疑乳腺癌已经转移到她的淋巴结。肿瘤科医生获得血液样品以及来自她的肿大淋巴结中的一个的活组织检查。使用含有荧光标记的抗AGE抗体和对照的试剂盒测试来自血液样品和活组织检查的细胞中AGE修饰的癌细胞的存在。诊断测试表明患者血液中存在循环AGE修饰的癌细胞以及淋巴结中存在转移性乳腺癌细胞。用于细胞表面核仁蛋白(众所周知的癌症标志物)的细胞的第二次染色(如Miller等人的美国专利号7,541,150中所描述)证实了癌细胞的存在。

[0214] 参考文献

[0215] 1.International Application Pub.No.WO 2009/143411 to Gruber (26 Nov.2009) .

[0216] 2.U.S.Patent No.5,702,704 to Bucala(issued December 30,1997) .

[0217] 3.U.S.Patent No.6,380,165 to Al-Abed et al. (issued April 30,2002) .

[0218] 4.U.S.Patent No.6,387,373 to Wright et al. (issued May 14,2002) .

[0219] 5.U.S.Patent No.4,217,344 to Vanlerberghe et al. (issued August 12, 1980) .

[0220] 6.U.S.Patent No.4,917,951 to Wallach(issued April 17,1990) .

[0221] 7.U.S.Patent No.4,911,928 to Wallach(issued March 27,1990) .

[0222] 8.U.S.Patent Application Publication Pub.No.US 2010/226932 to Smith et al. (September 9,2010) .

[0223] 9.Ando K,et al.,“Membrane Proteins of Human Erythrocytes Are Modified by Advanced Glycation End Products During Aging in the Circulation,” Biochemical and Biophysical Research Communications,Vol.258,123-27 (1999) .

[0224] 10.Lindsey JB,et al.,“Receptor For Advanced Glycation End-Products (RAGE) and soluble RAGE (sRAGE) :Cardiovascular Implications,”Diabetes Vascular Disease Research,Vol.6 (1) ,7-14, (2009) .

[0225] 11.Bierhaus A,“AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus.I.The AGE concept,”Cardiovasc Res, Vol.37 (3) ,586-600 (1998) .

- [0226] 12.Meuter A.,et al.“Markers of cellular senescence are elevated in murine blastocysts cultured in vitro:molecular consequences of culture in atmospheric oxygen”J Assist Reprod Genet.2014 Aug 10.[Epub ahead of print].
- [0227] 13.Baker,D.J.et al.,“Clearance of p16lnk4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders”,Nature,vol.479,pp.232-236,(2011).
- [0228] 14.Jana Hadrabová,et al.“Chicken immunoglobulins for prophylaxis: Effect of inhaled antibodies on inflammatory parameters in rat airways” Journal of Applied Biomedicine(in press;Available online 5 May 2014).
- [0229] 15.Vlassara,H.et al.,“High-affinity-receptor-mediated Uptake and Degradation of Glucose-modified Proteins:A Potential Mechanism for the Removal of Senescent Macromolecules”,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,Vol.82,5588,5591 (1985).
- [0230] 16.Roll,P.et al.,“Anti-CD20 Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis”,Arthritis&Rheumatism,Vol.58,No.6,1566-1575(2008).
- [0231] 17.Kajstura,J.et al.,“Myocyte Turnover in the Aging Human Heart”, Circ.Res.,Vol.107(11),1374-86,(2010).
- [0232] 18.de Groot,K.et al.,“Vascular Endothelial Damage and Repair in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis”,Arthritis and Rheumatism,Vol.56(11),3847,3847(2007).
- [0233] 19.Manesso,E.et al.,“Dynamics of β -Cell Turnover:Evidence for β -Cell Turnover and Regeneration from Sources of β -Cells other than β -cell Replication in the HIP Rat”,Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.,Vol.297,E323,E324(2009).
- [0234] 20.Kirstein,M.et al.,“Receptor-specific Induction of Insulin-like Growth Factor I in Human Monocytes by Advanced Glycosylation End Product-modified Proteins”,J.Clin.Invest.,Vol.90,439,439-440(1992).
- [0235] 21.Murphy,J.F.,“Trends in cancer immunotherapy”,Clinical Medical Insights:Oncology,Vol.14(4),67-80(2010).
- [0236] 22.Virella,G.et al.,“Autoimmune Response to Advanced Glycosylation End-Products of Human LDL”,Journal of Lipid Research,Vol.44,487-493(2003).
- [0237] 23.Ameli,S.et al.,“Effect of Immunization With Homologous LDL and Oxidized LDL on Early Atherosclerosis in Hypercholesterolemic Rabbits”, Arteriosclerosis,Thrombosis,and Vascular Biology,Vol.16,1074(1996).
- [0238] 24.“Sarcopenia”,available online at en.wikipedia.org/wiki/Sarcopenia (November 14,2014).
- [0239] 25.“What is sarcopenia?”,available online at www.iofbonehealth.org/what-sarcopenia (2014).
- [0240] 26.Blahd,W.,“Sarcopenia with aging”,available online at www.webmd.com/healthy-aging/sarcopenia-with-aging (August 3,2014).
- [0241] 27.“Keyhole limpet hemocyanin”,available online at en.wikipedia.org/

wiki/Keyhole_limpet_hemocyanin(April 18,2014) .

[0242] 28. “CML-BSA Product Data Sheet”, available online at www.cellbiolabs.com/sites/default/files/STA-314-cmi-bsa.pdf (2010) .

[0243] 29. “CML (N-epsilon- (Carboxymethyl) Lysine) Assays and Reagents”, available online at www.cellbiolabs.com/cml-assays (Accessed on December 15, 2014) .

[0244] 30. Cruz-Jentoft, A. J. et al., “Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis”, *Age and Ageing*, Vol. 39, pp. 412-423 (April 13, 2010) .

[0245] 31. Rolland, Y. et al., “Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives”, *J. Nutr. Health Aging*, Vol. 12 (7), pp. 433-450 (2008) .

[0246] 32. Mera, K. et al., “An autoantibody against N^ε- (carboxyethyl) lysine (CEL): Possible involvement in the removal of CEL-modified proteins by macrophages”, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 407, pp. 420-425 (March 12, 2011) .

[0247] 33. Reddy, S. et al., “N^ε- (carboxymethyl) lysine is a dominant advanced glycation end product (AGE) antigen in tissue proteins”, *Biochemistry*, Vol. 34, pp. 10872-10878 (August 1, 1995) .

[0248] 34. Naylor, R. M. et al., “Senescent cells: a novel therapeutic target for aging and age-related diseases”, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 93 (1), pp. 105-116 (December 5, 2012) .

[0249] 35. Katcher, H. L., “Studies that shed new light on aging”, *Biochemistry (Moscow)*, Vol. 78 (9), pp. 1061-1070 (2013) .

[0250] 36. Ahmed, E. K. et al., “Protein Modification and Replicative Senescence of WI-38 Human Embryonic Fibroblasts”, *Aging Cells*, Vol. 9, 252, 260 (2010) .

[0251] 37. Vlassara, H. et al., “Advanced Glycosylation Endproducts on Erythrocyte Cell Surface Induce Receptor-Mediated Phagocytosis by Macrophages”, *J. Exp. Med.*, Vol. 166, 539, 545 (1987) .

[0252] 38. Fielding, R. A., et al., “Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences”, *Journal of the American Medical Directors Association*, Vol. 12 (4), pp. 249-256 (May 2011) .

[0253] 39. Maass, D. R. et al., “Alpaca (*Lama pacos*) as a convenient source of recombinant camelid heavy chain antibodies (VHHs)”, *Journal of Immunological Methods*, Vol. 324, No. 1-2, pp. 13-25 (July 31, 2007) .

[0254] 40. Strietzel, C. J. et al., “In vitro functional characterization of feline IgGs”, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, Vol. 158, pp. 214-223 (2014) .

[0255] 41. Patel, M. et al., “Sequence of the dog immunoglobulin alpha and

epsilon constant region genes”, *Immunogenetics*, Vol.41, pp.282-286 (1995).

[0256] 42.Wagner,B.et al.,“The complete map of the Ig heavy chain constant gene region reveals evidence for seven IgG isotypes and for IgD in the horse”, *The Journal of Immunology*, Vol.173, pp.3230-3242 (2004).

[0257] 43.Hamers-Casterman,C.et al.,“Naturally occurring antibodies devoid of light chains”, *Nature*, Vol.363, pp.446-448 (June 3,1993).

[0258] 44.De Genst,E.et al.,“Antibody repertoire development in camelids”, *Developmental&Comparative Immunology*, Vol.30, pp.187-198 (available online July 11,2005).

[0259] 45.Griffin,L.M.et al.,“Analysis of heavy and light chain sequences of conventional camelid antibodies from *Camelus dromedarius* and *Camelus bactrianus* species”, *Journal of Immunological Methods*, Vol.405, pp.35-46 (available online January 18,2014).

[0260] 46.Nguyen,V.K.et al.,“Camel heavy-chain antibodies:diverse germline V_HH and specific mechanisms enlarge the antigen-binding repertoire”, *The European Molecular Biology Organization Journal*, Vol.19, No,5, pp.921-930 (2000).

[0261] 47.Muyldermans,S.et al.,“Sequence and structure of V_H domain from naturally occurring camel heavy chain immunoglobulins lacking light chains”, *Protein Engineering*, Vol.7, No.9, pp.1129-1135 (1994).

序列表

<110> SIWA有限公司 (SIWA CORPORATION)

<120> 使用高级糖化终产物 (AGE) 的抗体治疗癌症、杀死转移性癌细胞和预防癌症转移的方法和组合物

<130> SIW01-013-W0

<160> 66

<210> 1

<211> 463

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 修饰的智人免疫球蛋白G1重链

<400> 1

```

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

```

195	200	205
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn		
210	215	220
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His		
225	230	235
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
245	250	255
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
260	265	270
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
275	280	285
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
290	295	300
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
305	310	315
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
325	330	335
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
340	345	350
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
355	360	365
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
370	375	380
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
385	390	395
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
405	410	415
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
420	425	430
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
435	440	445
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	460
<210> 2		
<211> 118		
<212> PRT		
<213> 小家鼠		
<400> 2		
Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala		

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

<210> 3

<211> 234

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 修饰的智人免疫球蛋白G1 κ轻链

<400> 3

Met Asn Leu Leu Leu Ile Leu Thr Phe Val Ala Ala Ala Val Ala Asp
 1 5 10 15
 Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp
 20 25 30
 Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser Leu Val Asn Ser Asn
 35 40 45
 Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
 50 55 60
 Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
 85 90 95
 Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr
 100 105 110
 His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

130	135	140																	
Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr				
145	150	155	160																
Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser				
	165	170	175																
Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr				
	180	185	190																
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys				
	195	200	205																
His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro				
210	215	220																	
Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
225	230																		
<210>	4																		
<211>	113																		
<212>	PRT																		
<213>	小家鼠																		
<400>	4																		
Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Ser	Leu	Gly				
1	5	10	15																
Asp	Gln	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Arg	Gln	Ser	Leu	Val	Asn	Ser				
	20	25	30																
Asn	Gly	Asn	Thr	Phe	Leu	Gln	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser				
	35	40	45																
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Leu	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro				
50	55	60																	
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile				
65	70	75	80																
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Leu	Tyr	Phe	Cys	Ser	Gln	Ser				
	85	90	95																
Thr	His	Val	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys				
	100	105	110																
Arg																			
<210>	5																		
<211>	327																		
<212>	PRT																		
<213>	家马																		
<400>	5																		
Ala	Ser	Thr	Thr	Ala	Pro	Lys	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Ser	His	Ser	Ala				

1	5	10	15
Ala Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu Gly Cys Leu Val Ser Ser Tyr			
	20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
	35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
	50	55	60
Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ala Ser Ser Leu Lys Ser Gln Thr			
65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys			
	85	90	95
Lys Ile Val Ile Lys Glu Cys Asn Gly Gly Cys Pro Ala Glu Cys Leu			
	100	105	110
Gln Val Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val			
	115	120	125
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Thr Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
	130	135	140
Gly His Asp Phe Pro Asp Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
145	150	155	160
Glu Thr His Thr Ala Thr Thr Glu Pro Lys Gln Glu Gln Phe Asn Ser			
	165	170	175
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gln His Lys Asp Trp Leu			
	180	185	190
Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
	195	200	205
Pro Val Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Thr Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
	210	215	220
Gln Val Tyr Val Leu Ala Pro His Arg Asp Glu Leu Ser Lys Asn Lys			
225	230	235	240
Val Ser Val Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Tyr Pro Thr Asp Ile Asp			
	245	250	255
Ile Glu Trp Lys Ser Asn Gly Gln Pro Glu Pro Glu Thr Lys Tyr Ser			
	260	265	270
Thr Thr Pro Ala Gln Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser			
	275	280	285
Lys Leu Thr Val Glu Thr Asn Arg Trp Gln Gln Gly Thr Thr Phe Thr			
	290	295	300
Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Glu Lys Ser			
305	310	315	320

Val Ser Lys Ser Pro Gly Lys
325

<210> 6
<211> 415
<212> PRT
<213> 家马
<400> 6

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

His Ala Ala Ser Ala Pro Arg Ser Leu Thr Val His Ala Leu Thr Thr
 260 265 270
 Pro Gly Leu Asn Ala Ser Pro Gly Ala Thr Ser Trp Leu Gln Cys Lys
 275 280 285
 Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Trp Leu Glu Gly
 290 295 300
 Gln Arg Glu Val Asp Pro Ser Trp Phe Ala Thr Ala Arg Pro Thr Ala
 305 310 315 320
 Gln Pro Gly Asn Thr Thr Phe Gln Thr Trp Ser Ile Leu Leu Val Pro
 325 330 335
 Thr Ile Pro Gly Pro Pro Thr Ala Thr Tyr Thr Cys Val Val Gly His
 340 345 350
 Glu Ala Ser Arg Gln Leu Leu Asn Thr Ser Trp Ser Leu Asp Thr Gly
 355 360 365
 Gly Leu Ala Met Thr Pro Glu Ser Lys Asp Glu Asn Ser Asp Asp Tyr
 370 375 380
 Ala Asp Leu Asp Asp Ala Gly Ser Leu Trp Leu Thr Phe Met Ala Leu
 385 390 395 400
 Phe Leu Ile Thr Leu Leu Tyr Ser Gly Phe Val Thr Phe Ile Lys
 405 410 415
 <210> 7
 <211> 334
 <212> PRT
 <213> 家犬
 <400> 7
 Ser Lys Thr Ser Pro Ser Val Phe Pro Leu Ser Leu Cys His Gln Glu
 1 5 10 15
 Ser Glu Gly Tyr Val Val Ile Gly Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe Pro
 20 25 30
 Pro Glu Pro Val Asn Val Thr Trp Asn Ala Gly Lys Asp Ser Thr Ser
 35 40 45
 Val Lys Asn Phe Pro Pro Met Lys Ala Ala Thr Gly Ser Leu Tyr Thr
 50 55 60
 Met Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Ala Gln Cys Pro Asp Asp Ser
 65 70 75 80
 Ser Val Lys Cys Gln Val Gln His Ala Ser Ser Pro Ser Lys Ala Val
 85 90 95
 Ser Val Pro Cys Lys Asp Asn Ser His Pro Cys His Pro Cys Pro Ser
 100 105 110

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

<210> 8

<211> 426

<212> PRT

<213> 家犬

<400> 8

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

Asn Val Thr Thr Phe Pro Thr Thr Phe His Glu Thr Tyr Gly Leu His
 50 55 60
 Ser Ile Val Ser Gln Val Thr Ala Ser Gly Lys Trp Ala Lys Gln Arg
 65 70 75 80
 Phe Thr Cys Ser Val Ala His Ala Glu Ser Thr Ala Ile Asn Lys Thr
 85 90 95
 Phe Ser Ala Cys Ala Leu Asn Phe Ile Pro Pro Thr Val Lys Leu Phe
 100 105 110
 His Ser Ser Cys Asn Pro Val Gly Asp Thr His Thr Thr Ile Gln Leu
 115 120 125
 Leu Cys Leu Ile Ser Gly Tyr Val Pro Gly Asp Met Glu Val Ile Trp
 130 135 140
 Leu Val Asp Gly Gln Lys Ala Thr Asn Ile Phe Pro Tyr Thr Ala Pro
 145 150 155 160
 Gly Thr Lys Glu Gly Asn Val Thr Ser Thr His Ser Glu Leu Asn Ile
 165 170 175
 Thr Gln Gly Glu Trp Val Ser Gln Lys Thr Tyr Thr Cys Gln Val Thr
 180 185 190
 Tyr Gln Gly Phe Thr Phe Lys Asp Glu Ala Arg Lys Cys Ser Glu Ser
 195 200 205
 Asp Pro Arg Gly Val Thr Ser Tyr Leu Ser Pro Pro Ser Pro Leu Asp
 210 215 220
 Leu Tyr Val His Lys Ala Pro Lys Ile Thr Cys Leu Val Val Asp Leu
 225 230 235 240
 Ala Thr Met Glu Gly Met Asn Leu Thr Trp Tyr Arg Glu Ser Lys Glu
 245 250 255
 Pro Val Asn Pro Gly Pro Leu Asn Lys Lys Asp His Phe Asn Gly Thr
 260 265 270
 Ile Thr Val Thr Ser Thr Leu Pro Val Asn Thr Asn Asp Trp Ile Glu
 275 280 285
 Gly Glu Thr Tyr Tyr Cys Arg Val Thr His Pro His Leu Pro Lys Asp
 290 295 300
 Ile Val Arg Ser Ile Ala Lys Ala Pro Gly Lys Arg Ala Pro Pro Asp
 305 310 315 320
 Val Tyr Leu Phe Leu Pro Pro Glu Glu Glu Gln Gly Thr Lys Asp Arg
 325 330 335
 Val Thr Leu Thr Cys Leu Ile Gln Asn Phe Phe Pro Ala Asp Ile Ser
 340 345 350
 Val Gln Trp Leu Arg Asn Asp Ser Pro Ile Gln Thr Asp Gln Tyr Thr

355	360	365
Thr Thr Gly Pro His Lys Val Ser Gly Ser Arg Pro Ala Phe Phe Ile		
370	375	380
Phe Ser Arg Leu Glu Val Ser Arg Val Asp Trp Glu Gln Lys Asn Lys		
385	390	395
Phe Thr Cys Gln Val Val His Glu Ala Leu Ser Gly Ser Arg Ile Leu		
	405	410
		415
Gln Lys Trp Val Ser Lys Thr Pro Gly Lys		
	420	425
<210> 9		
<211> 335		
<212> PRT		
<213> 家猫		
<400> 9		
Ala Ser Thr Thr Ala Ser Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly		
1	5	10
Thr Thr Ser Gly Ala Thr Val Ala Leu Ala Cys Leu Val Leu Gly Tyr		
	20	25
		30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
	35	40
		45
Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln Ala Ser Gly Leu Tyr Ser		
	50	55
		60
Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser Arg Trp Leu Ser Asp Thr		
65	70	75
		80
Phe Thr Cys Asn Val Ala His Arg Pro Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys		
	85	90
		95
Thr Val Pro Lys Thr Ala Ser Thr Ile Glu Ser Lys Thr Gly Glu Gly		
	100	105
		110
Pro Lys Cys Pro Val Pro Glu Ile Pro Gly Ala Pro Ser Val Phe Ile		
	115	120
		125
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Ser Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
130	135	140
Val Thr Cys Leu Val Val Asp Leu Gly Pro Asp Asp Ser Asn Val Gln		
145	150	155
		160
Ile Thr Trp Phe Val Asp Asn Thr Glu Met His Thr Ala Lys Thr Arg		
	165	170
		175
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
	180	185
		190
Pro Ile Leu His Gln Asp Trp Leu Lys Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys		

195	200	205
Val Asn Ser Lys Ser Leu Pro Ser Ala Met Glu Arg Thr Ile Ser Lys		
210	215	220
Ala Lys Gly Gln Pro His Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Thr		
225	230	235
Gln Glu Glu Leu Ser Glu Asn Lys Val Ser Val Thr Cys Leu Ile Lys		
245	250	255
Gly Phe His Pro Pro Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ile Thr Gly Gln		
260	265	270
Pro Glu Pro Glu Asn Asn Tyr Gln Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Ser		
275	280	285
Asp Gly Thr Tyr Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Ser Val Asp Arg Ser His		
290	295	300
Trp Gln Arg Gly Asn Thr Tyr Thr Cys Ser Val Ser His Glu Ala Leu		
305	310	315
His Ser His His Thr Gln Lys Ser Leu Thr Gln Ser Pro Gly Lys		
325	330	335

<210> 10

<211> 96

<212> PRT

<213> 单峰驼

<400> 10

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

<210> 11

<211> 96

<212> PRT

<213> 单峰驼

<400> 11

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

<210> 12

<211> 1434

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 鼠抗-AGE IgG2b重链

<400> 12

atggacccca agggcagcct gagctggaga atcctgctgt tctgagcct ggccttcgag 60
 ctgagctacg gccaggtgca gctgctgcag ccaggtgccg agctcgtgaa acctggcgcc 120
 tctgtgaagc tggcctgcaa ggcttccggc tacctgttca ccactactg gatgcactgg 180
 ctgaagcaga ggccaggcca gggcctggaa tggatcggeg agatctcccc caccaacggc 240
 agagcctact acaacgcccc gttcaagtcc gaggccacc tgaccgtgga caagtcctcc 300
 aacaccgcct acatgcagct gtcctccctg acctctgagg cctccgcect gtactactgc 360
 gccagagctt acggcaacta cgagttcgcc tactggggcc agggcaccct cgtgacagtg 420
 tctgtggcta agaccacccc tcctccctg tacctctgg ctctggctg tggcgacacc 480
 accggatcct ctgtgaccct gggtgctc gtgaaggget acttccctga gtccgtgacc 540
 gtgacctgga actccggctc cctgtcctc tccgtgeaca ctttccagc cctgctgcag 600
 tccggcctgt acaccatgct ctccagegtg acagtgeect cctccacctg gccttcccag 660
 accgtgacat gctctgtgge ccacctgce tetteacca ccgtggacaa gaagctggaa 720
 ccctccggcc ccatctccac catcaacct tgcctcct gcaaagaatg ccacaagtgc 780
 cctgccccca acctggaagg cggeccttc gtgttcatet tcccaccaa catcaaggac 840
 gtgctgatga tctccctgac ccccaaagtg acctgcgtgg tgggtggact gtccgaggac 900
 gaccctgacg tgcagatcag ttggttcgtg aacaacgtgg aagtgcacac cgeccagacc 960
 cagacacaca gagaggacta caacagcacc atcagagtgg tgtctacct gcccatccag 1020
 caccaggact ggatgtccgg caaagaattc aagtgcaaag tgaacaaca ggacctgccc 1080
 agccccatcg agcggaccat ctccaagatc aagggcctcg tgcgggctcc ccaggtgtac 1140
 attctgcctc caccagccga gcagctgtcc cggaaggatg tgtctctgac atgtctggtc 1200

gtgggcttca accccggcga catctccgtg gaatggacct ccaacggcca caccgaggaa 1260
 aactacaagg acaccgcccc tgtgtctggac tccgacggct cctacttcat ctactccaag 1320
 ctgaacatga agacctcaa gtgggaaaag accgactcct tctcctgcaa cgtgcgccac 1380
 gagggcctga agaactacta cctgaagaaa accatctccc ggtcccccg ctag 1434

<210> 13

<211> 1416

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 嵌合抗-AGE人IgG1抗体重链

<400> 13

atggacccca agggcagcct gagetggaga atcctgctgt tectgacct ggccttcgag 60
 ctgagctacg gccaggtgca gctgctgcag ccaggtgccg agctcgtgaa acctggcgcc 120
 tctgtgaagc tggcctgcaa ggettccggc tacctgttca ccacctactg gatgcactgg 180
 ctgaagcaga ggccaggcca gggcctggaa tggatcgggc agatctccc caccaacggc 240
 agagcctact acaacgcccg gttcaagtcc gaggccacc tgacctgga caagtctcc 300
 aacaccgect acatgcaget gtccctcctg acctctgagg cctccgccgt gtactactgc 360
 gccagagctt acggcaacta cgagtccgcc tactggggcc agggcaccct cgtgacagtg 420
 tctgtggcta gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg ccccagcag caagagcacc 480
 agcggcgga cccgccctt gggtgcctg gtgaaggact acttcccga gcccgtgacc 540
 gtgtcctgga acagcggcgc tctgaccagc ggagtgcaca cttccctgc cgtgctgcag 600
 agcagcggcc tgtactccct gagcagcgtg gtgacctgc ccagcagcag cctgggcacc 660
 cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cctccaaca ccaaggtgga caagaaggtg 720
 gagcctaaga gctgcgacaa gaccacacc tgccctcctt gccccgccc cgagctgctg 780
 ggcggaccca gcgtgttctt gttccctccc aagcccaagg acacctgat gatcagccgc 840
 acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac gtgagccacg aggaccccga ggtgaagtcc 900
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcctcg ggaggagcag 960
 tacaactcca cctaccgcgt ggtgagcgtg ctgacctgc tgcaccagga ctggctgaac 1020
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgagcaac aaggccctgc ccgctcccat cgagaagacc 1080
 atcagcaagg ccaagggcca gccccgggag cctcaggtgt acacctgcc ccccagccgc 1140
 gacgagctga ccaagaacca ggtgagcctg acctgectgg tgaagggett ctaccctcc 1200
 gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcctgaga acaactaaa gaccaccct 1260
 cccgtgctgg acagcgacgg cagettette ctgtacagca agctgacctg ggacaagtcc 1320
 cgggtggcagc agggcaacgt gttcagetgc agcgtgatgc acgagccct gcacaaccac 1380
 tacaccaga agagcctgag cctgagcccc ggatag 1416

<210> 14

<211> 720

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 鼠抗-AGE κ轻链

<400> 14

```

atggagaccg acaccctgct gctctgggtg ctgctgctct gggtgcccgg ctccaccgga 60
gacgtcgtga tgaccagac cctctgtcc ctgcctgtgt ctctgggcga ccaggcctcc 120
atctcctgcc ggtctagaca gtccctcgtg aactccaacg gcaacacctt cctgcagtgg 180
tatctgcaga agcccggcca gtccccaag ctgctgatct acaaggtgtc cctgcggttc 240
tccggcgtgc ccgacagatt ttccggtctt ggctctggca ccgacttac cctgaagatc 300
tcccgggtgg aagccgagga cctgggctg tacttctgca gccagtccac ccacgtgccc 360
cctacatttg gcggaggcac caagctggaa atcaaaggg cagatgctgc accaactgta 420
tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 480
ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga 540
caaaatggcg tcctgaacag ttggaactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600
agcagcacc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660
gccactcaca agacatcaac ttaccattt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttga 720

```

<210> 15

<211> 720

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 嵌合抗-AGE人κ轻链

<400> 15

```

atggagaccg acaccctgct gctctgggtg ctgctgctct gggtgcccgg ctccaccgga 60
gacgtcgtga tgaccagac cctctgtcc ctgcctgtgt ctctgggcga ccaggcctcc 120
atctcctgcc ggtctagaca gtccctcgtg aactccaacg gcaacacctt cctgcagtgg 180
tatctgcaga agcccggcca gtccccaag ctgctgatct acaaggtgtc cctgcggttc 240
tccggcgtgc ccgacagatt ttccggtctt ggctctggca ccgacttac cctgaagatc 300
tcccgggtgg aagccgagga cctgggctg tacttctgca gccagtccac ccacgtgccc 360
cctacatttg gcggaggcac caagctggaa atcaagcgga ccgtggccgc cccagcgtg 420
ttcatcttcc ctcccagcga cgagcagctg aagtctggca ccgccagcgt ggtgtgcctg 480
ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggaaa cgccctgcag 540
agcggcaaca gccaggagag cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctacagcctg 600
agcagcacc tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgctgcgag 660
gtgaccacc agggactgtc tagccccgtg accaagagct tcaaccgggg cgagtgctaa 720

```

<210> 16

<211> 477

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 鼠抗-AGE IgG2b重链

<400> 16

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

290	295	300
Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr		
305	310	315
Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg Val Val Ser Thr		
	325	330
Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys		
	340	345
Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser		
	355	360
Lys Ile Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Ile Leu Pro Pro		
370	375	380
Pro Ala Glu Gln Leu Ser Arg Lys Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
385	390	395
Val Gly Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser Val Glu Trp Thr Ser Asn Gly		
	405	410
His Thr Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr Ala Pro Val Leu Asp Ser Asp		
	420	425
Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Met Lys Thr Ser Lys Trp		
435	440	445
Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val Arg His Glu Gly Leu Lys		
450	455	460
Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg Ser Pro Gly		
465	470	475
<210> 17		
<211> 471		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 嵌合抗-AGE人IgG1重链		
<400> 17		
Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser		
1	5	10
Leu Ala Phe Glu Leu Ser Tyr Gly Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly		
	20	25
Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ala Cys Lys Ala		
	35	40
Ser Gly Tyr Leu Phe Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Leu Lys Gln Arg		
50	55	60
Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly		

65	70	75	80
Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Arg Phe Lys Ser Glu Ala Thr Leu Thr Val			
	85	90	95
Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser			
	100	105	110
Glu Ala Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Glu			
	115	120	125
Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Val Ala Ser			
	130	135	140
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr			
	145	150	155
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro			
	165	170	175
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val			
	180	185	190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser			
	195	200	205
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile			
	210	215	220
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val			
	225	230	235
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala			
	245	250	255
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro			
	260	265	270
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val			
	275	280	285
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val			
	290	295	300
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
	305	310	315
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln			
	325	330	335
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala			
	340	345	350
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro			
	355	360	365
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr			
	370	375	380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser 385	390	395	400
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr 405	410	415	
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr 420	425	430	
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe 435	440	445	
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys 450	455	460	
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly 465	470		
<210> 18			
<211> 239			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 鼠抗-AGE κ轻链			
<400> 18			
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro 1	5	10	15
Gly Ser Thr Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro 20	25	30	
Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser 35	40	45	
Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys 50	55	60	
Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe 65	70	75	80
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe 85	90	95	
Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Phe 100	105	110	
Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys 115	120	125	
Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro 130	135	140	
Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe 145	150	155	160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
 165 170 175
 Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp
 180 185 190
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys
 195 200 205
 Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys
 210 215 220
 Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235
 <210> 19
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 嵌合抗-AGE人κ轻链
 <400> 19
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro
 20 25 30
 Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser
 35 40 45
 Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys
 50 55 60
 Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
 65 70 75 80
 Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 85 90 95
 Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Phe
 100 105 110
 Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 115 120 125
 Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 130 135 140
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 145 150 155 160
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 165 170 175

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 180 185 190
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 195 200 205
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 210 215 220
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235
 <210> 20
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 鼠抗-AGE IgG2b重链(可变区)
 <400> 20
 Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ala Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Arg Phe
 50 55 60
 Lys Ser Glu Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Ala Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Val
 115
 <210> 21
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 鼠抗-AGE κ轻链(可变区)
 <400> 21
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1	5	10	15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser Leu Val Asn Ser			
	20	25	30
Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
	35	40	45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser Gly Val Pro			
	50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Phe Cys Ser Gln Ser			
	85	90	95
Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
	100	105	110
<210> 22			
<211> 326			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人恒定区			
<400> 22			
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg			
1	5	10	15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
	20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
	35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
	50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr			
65	70	75	80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
	85	90	95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
	100	105	110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
	115	120	125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
	130	135	140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			

145	150	155	160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn			
	165	170	175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp			
	180	185	190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro			
	195	200	205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
	210	215	220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn			
225	230	235	240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
	245	250	255
Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr			
	260	265	270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys			
	275	280	285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys			
	290	295	300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu			
305	310	315	320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	325		

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR1H (重链)

<400> 23

Ser Tyr Thr Met Gly Val Ser

1 5

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR2H (重链)

<400> 24

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR3H (重链)

<220>

<221> misc_特征

<222> (10) .. (10)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 25

Gln Gly Gly Trp Leu Pro Pro Phe Ala Xaa

1 5 10

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR1L (轻链)

<400> 26

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Ser Arg Gly Tyr Ser Tyr Met

1 5 10 15

His

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR2L (轻链)

<400> 27

Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR3L (轻链)

<400> 28

Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser

1 5

<210> 29

<211> 468

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化重链

<400> 29

Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser

1 5 10 15

Leu Ala Phe Glu Leu Ser Tyr Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly

20 25 30

Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala

35 40 45

Ser Gly Tyr Leu Phe Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala

50 55 60

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly

65 70 75 80

Arg Ala Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val

85 90 95

Asp Lys Ser Thr Asn Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser

100 105 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Phe

115 120 125

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

210	215	220
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		
225	230	235
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Pro Glu		
	245	250
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
	260	265
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
	275	280
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
290	295	300
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
305	310	315
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
	325	330
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
	340	345
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
	355	360
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Lys Asn Gln		
370	375	380
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
385	390	395
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
	405	410
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
	420	425
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
	435	440
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
450	455	460

Leu Ser Pro Gly

465

<210> 30

<211> 1408

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化重链

<400> 30

atggacccca agggcagcct gagctggaga atcctgctgt tcctgagcct ggccttcgag 60
 ctgagctacg gccaggtgca gctggtgca tctggcgccg aagtgaagaa acctggcgcc 120
 tccgtgaggt gtctgcaag gcttccggct acctgttcac cacctactgg atgcactggg 180
 tgcgacaggc ccctggacag ggcctggaat ggatgggca gatctcccct accaacggca 240
 gagcctacta caacagaaat tccagggcag agtgaccatg accgtggaca agtccaccaa 300
 caccgtgtac atggaactgt cctccctgcg gagegaggac accgcccgtgt actactgcgc 360
 tagagcctac ggcaactacg attcgcctac tggggccagg gcaccctcgt gacagtgtcc 420
 tctgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cctctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 480
 ggcggaaccg ccgccctggg ctgcctggga aggactactt ccccagccc gtgaccgtgt 540
 cctggaacag cggcgtctg accagcggag tgcacacett cctgcccgtg ctgcagagca 600
 gcggcctgta ctccctgagc agcgtggtga ccgtgccage agcagcctgg gcaccagac 660
 ctacatctgc aacgtgaacc acaagccctc caacaccaag gtggacaaga aggtggagcc 720
 taagagetgc gacaagacc acacctgccc tcctgcccc gccccagct gctgggcccga 780
 ccagcgtgt tcctgttccc tcccagccc aaggacacc tgatgatcag ccgaccccc 840
 gaggtgacct gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaggacc ccgaggtgag ttcaactggt 900
 acgtggacgg cgtggaggtg cacaaccca agaccaagcc tcgggaggag cagtacaact 960
 ccacctaccg cgtggtgagc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcagga 1020
 gtacaagtgc aagtgagca acaaggccct gcccgtccc atcgagaaga ccatcagcaa 1080
 ggccaagggc cagccccggg agcctcaggt gtacacctg cccccagcc gcgacgagct 1140
 gacaagaacc aggtgagcct gacctgctg gtgaagggt tetaccctc cgacatgcc 1200
 gtggagtggg agagcaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc tcccgtgctg 1260
 gacagcgacg cagcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc cgggtggcagc 1320
 agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacaccaga 1380
 agagcctgag cctgagccc gatagtaa 1408

<210> 31

<211> 468

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化重链

<400> 31

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

50	55	60
Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly		
65	70	75
Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val		80
	85	90
Asp Lys Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser		95
	100	105
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Phe		110
	115	120
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		125
	130	135
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		140
	145	150
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		155
	165	170
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		160
	180	185
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		175
	195	200
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		205
	210	215
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		220
	225	230
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Pro Glu		235
	245	250
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		240
	260	265
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		255
	275	280
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		285
	290	295
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		300
	305	310
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		315
	325	330
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		320
	340	345
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		335
	355	360
		365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460

Leu Ser Pro Gly
 465

<210> 32

<211> 1408

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化重链

<400> 32

atggacccca agggcagcct gagctggaga atcctgctgt tectgagcct ggccttcgag 60
 ctgagctacg gccaggtgca gctggtgcag tctggcgccg aagtgaagaa acctggcgcc 120
 tccgtgaggt gtcttcaag gcttccggct acctgttac cacctactgg atgcaactgg 180
 tgcgacaggc ccctggacag ggcctggaat ggatgggcca gatctccct accaacggca 240
 gaggcctacta caacaaaat tccagggcag agtgaccatg accgtggaca agtccaccaa 300
 caccgcttac atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgcccgtgt actactgcgc 360
 tagagcctac ggcaactacg attgcctac tggggccagg gcaccctcgt gacagtgtcc 420
 tctgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cctctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 480
 ggcggaaccg ccgccctggg ctgctggga aggactactt ccccagccc gtagcctgt 540
 cctggaacag cggcgctctg accagcggag tgcacaactt cctgcccgtg ctgcagagca 600
 gcggcctgta ctccctgagc agcgtggtga ccgtgccagc agcagcctgg gcaccagac 660
 ctacatctgc aacgtgaacc acaagcctc caacaccaag gtggacaaga aggtggagcc 720
 taagagctgc gacaagacce acactgccc tccctgccc gccccagct gctgggcgga 780
 cccagcgtgt tctgttccc tcccagccc aaggacacc tgatgatcag ccgcacccc 840
 gaggtgacct gcgtggtggt ggacgtgagc cagcaggacc ccgaggtgag ttcaactggt 900
 acgtggacgg cgtggaggtg cacaacgcca agaccaagcc tcgggaggag cagtacaact 960
 ccacctaccg cgtggtgagc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcagga 1020
 gtacaagtgc aaggtgagca acaaggccct gcccgtccc atcgagaaga ccatcagcaa 1080

ggccaagggc cagccccggg agcctcaggt gtacaccctg cccccagcc gcgacgagct 1140
gacaagaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaagggt tctaccctc cgacatcgcc 1200
gtggagtggg agagcaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc tcccgtgctg 1260
gacagcgacg cagcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc cgggtggcagc 1320
agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggcct gcacaaccac tacaccaga 1380
agagcctgag cctgagcccg gatagtaa 1408

<210> 33

<211> 468

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化重链

<400> 33

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

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 210 215 220
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 225 230 235 240
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Pro Glu
 245 250 255
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 260 265 270
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 305 310 315 320
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 325 330 335
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 340 345 350
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460
 Leu Ser Pro Gly
 465
 <210> 34
 <211> 1408
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>

<223> 人源化重链

<400> 34

atggacccca agggcagcct gagctggaga atcctgctgt tectgagcct ggccttcgag 60
 ctgagctacg gccaggtgca gctggtgcag tctggcgccg aagtgaagaa acctggcgcc 120
 tccgtgaggt gtcttcaag gcttccggct acctgttcac cacctactgg atgcaactgg 180
 tgcgacaggg ccctggacag ggcctggaat ggatgggcca gatctcccct accaacggca 240
 gagcctacta caacaaaaat tccagggcag agtgaccatg acctgggaca agtccatcaa 300
 caccgcttac atggaactgt ccagactgag gagegatgac accgccgtgt actactgagc 360
 tagagcctac ggcaactacg attcgcctac tggggccagg gcaccctcgt gacagtgtcc 420
 tctgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cctctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 480
 ggcggaaccg ccgccctggg ctgcttggga aggactactt ccccagagccc gtgaccgtgt 540
 cctggaacag cggcgctctg accagcggag tgcacacett cctgcccgtg ctgcagagca 600
 gcggcctgta ctccctgagc agcgtgggtga ccgtgccagc agcagcctgg gcaccagac 660
 ctacatctgc aacgtgaacc acaagccctc caacaccaag gtggacaaga aggtggagcc 720
 taagagctgc gacaagacc acacctgccc tccctgcccc gccccagct gctgggaggca 780
 ccagcgtgt tctgttccc tcccagccc aaggacacc tgatgatcag ccgaccccc 840
 gaggtgacct gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaggacc ccgaggtgag ttcaactggt 900
 acgtggacgg cgtggagggt cacaacgcca agaccaagcc tcgggaggag cagtacaact 960
 ccacctaccg cgtggtgagc gtgctgaccg tgctgacca ggactggctg aacggcagga 1020
 gtacaagtgc aaggtgagca acaaggccct gcccgtccc atcgagaaga ccatcagcaa 1080
 ggccaagggc cagccccggg agcctcaggt gtacacctg cccccagcc gcgacgagct 1140
 gacaagaacc aggtgagcct gacctgctg gtgaagggt tetaccctc cgacatgccc 1200
 gtggagtggg agagcaacgg ccagcctgag acaactaca agaccacccc tcccgtgctg 1260
 gacagcgacg cagcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc cgggtggcagc 1320
 agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacaccaga 1380
 agagcctgag cctgagcccc gatagtaa 1408

<210> 35

<211> 238

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化轻链

<400> 35

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
 20 25 30
 Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
 35 40 45

Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Arg
 50 55 60
 Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
 65 70 75 80
 Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 85 90 95
 Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
 100 105 110
 Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Val
 115 120 125
 Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 130 135 140
 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
 145 150 155 160
 Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
 165 170 175
 Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
 180 185 190
 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 195 200 205
 Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 210 215 220
 Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 36

<211> 715

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化轻链

<400> 36

atggagaccg acaccctget gctctgggtg ctgetgetet gggtgcccgg ctccaccgga 60
 gacgtcgtga tgaccagtc cctctgttc ctgectgtga cctgggaca gectgectec 120
 atctcctcag atcctcccag tcctctgtga actccaacgg caacaccttc ctgcagtggg 180
 atcagcagcg gcctggccag agccccagac tgetgateta caaggtgttc ctgcggttct 240
 ccggcgtgcc cgacgatttt ccggetetgg ctctggceacc gacttcecc tgaagatctc 300
 ccgggtggaa gccgaggacg tgggcgtgta ctactgetcc cagagcacc acgtgcccc 360
 tacatttggc ggaggacca agtggaaatc aagcggaccg tggccgcccc cagcgtgttc 420
 atcttcctc ccagcgacga gcagctgaag tctggcaccg ccagcgtggt gtgectgctg 480

aacaacttct acccccgcga ggccaagggc agtgggaaggt ggacaacgcc ctgcagagcg 540
 gcaacagcca ggagagcgtg accgagcagg actccaagga cagcacctac agcctgagca 600
 gcaccctgac cctgagcaag gccgactacg agaagacaag gtgtacgcct gcgaggtgac 660
 ccaccagggga ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 715

<210> 37

<211> 238

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化轻链

<400> 37

Met	Glu	Thr	Asp	Thr	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Pro
1			5					10					15		
Gly	Ser	Thr	Gly	Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro
			20					25					30		
Val	Thr	Leu	Gly	Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Arg	Gln	Ser
			35					40					45		
Leu	Val	Asn	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Phe	Leu	Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg
			50					55					60		
Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Leu	Arg	Phe
65					70					75					80
Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe
					85					90					95
Thr	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr
					100					105					110
Cys	Ser	Gln	Ser	Thr	His	Val	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Val
					115					120					125
Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro
								130							135
Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu
145															150
Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn
															165
Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser
															170
Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala
															180
Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly
															190
															200
															205
															210
															215
															220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 38
 <211> 715
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人源化轻链
 <400> 38

atggagaccg acaccctgct gctctgggtg ctgctgctct gggtgcccgg ctccaccgga 60
 gacgtcgtga tgaccagtc cctctgttcc ctgctgtga cctgggaca gctgcctcc 120
 atctcctcag atccaggcag tcctcgtga actccaacgg caacacctt ctgcagtggc 180
 atcagcagcg gcctggccag agccccagac tgetgateta caaggtgtcc ctgcggttct 240
 ccggcgtgcc cgacgatttt ccggetctgg ctctggcacc gacttccacc tgaagatctc 300
 ccgggtggaa gccgaggacg tgggcgtgta ctactgtctc cagagcacc acgtgcccc 360
 tacatttggc ggaggcacca agtggaaatc aagcggaccg tggccgcccc cagcgtgttc 420
 atcttccctc ccagcgacga gcagctgaag tctggcaccg ccagcgtggt gtgctgctg 480
 aacaacttct acccccgcga ggccaagggc agtggaaagt ggacaacgcc ctgcagagcg 540
 gcaacagcca ggagagcgtg accgagcagg actccaagga cagcacctac agcctgagca 600
 gcaccctgac cctgagcaag gccgactacg agaagacaag gtgtacgcct gcgaggtgac 660
 ccaccagga ctgtctagcc ccgtgaccaa gacgttcaac cggggcgagt gctaa 715

<210> 39
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人源化轻链
 <400> 39

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

85	90	95
Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr		
100	105	110
Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Leu		
115	120	125
Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro		
130	135	140
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu		
145	150	155
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn		
165	170	175
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser		
180	185	190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala		
195	200	205
Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly		
210	215	220
Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
225	230	235

<210> 40

<211> 715

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化轻链

<400> 40

atggagaccg acaccctgct gctctgggtg ctgctgctct gggtgcccgg ctccaccgga 60
gacgtcgtga tgaccagtc cctctgtcc agtctgtga cctgggaca gcctgectcc 120
atctcctcag atcctcccag tcctctgtga actccaacgg caacaccttc ctgcagtggg 180
atcaccagcg gcctggccag cctcccagac tgctgateta caaggtgtcc ctgcggttct 240
ccggcgtgcc cgacgatttt ccggetctgg cgctggcaag gactteacce tgaagatctc 300
ccgggtggaa gccgaggacg tgggcgtgta ctactgctec cagagcacce acgtgceccc 360
tacatttggc cagggcacca actggaaate aageggaccg tggecgcccc cagcgtgttc 420
atcttccctc ccagcgacga gcagetgaag tetggcaccg ccagcgtggg gtgectgctg 480
aacaacttct acccccgcga ggccaagggc agtggaaggt ggacaacgcc ctgcagagcg 540
gcaacagcca ggagagcgtg accgagcagg actccaagga cagcacctac agcctgagca 600
gcaccctgac cctgagcaag gccgactacg agaagacaag gtgtacgect gcgaggtgac 660
ccaccagggg ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 715

<210> 41

<211> 5
 <212> PRT
 <213> 小家鼠
 <400> 41
 Thr Tyr Trp Met His
 1 5
 <210> 42
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 小家鼠
 <400> 42
 Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Arg Phe Lys
 1 5 10 15
 Ser
 <210> 43
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 小家鼠
 <400> 43
 Ala Tyr Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr
 1 5
 <210> 44
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 小家鼠
 <400> 44
 Arg Ser Arg Gln Ser Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln
 1 5 10 15
 <210> 45
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 小家鼠
 <400> 45
 Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser
 1 5
 <210> 46
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 46

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr

1 5

<210> 47

<211> 467

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 47

Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ala Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Phe

35 40 45

Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn

65 70 75 80

Ala Arg Phe Lys Ser Glu Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Ala Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly

115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Val Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

	245		250		255										
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
	260		265		270										
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
	275		280		285										
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
	290		295		300										
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
305			310		315		320								
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
	325		330		335										
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
	340		345		350										
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
	355		360		365										
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
	370		375		380										
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
385			390		395		400								
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
	405		410		415										
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
	420		425		430										
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
	435		440		445										
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
	450		455		460										
Pro	Gly	Lys													
465															
<210>	48														
<211>	467														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	人源化重链														
<400>	48														
Met	Gly	Trp	Thr	Leu	Val	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Val	Thr	Ala	Gly
1			5						10					15	
Val	His	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Ala	Lys	Lys

20	25	30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Phe		
35	40	45
Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val His Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu		
50	55	60
Glu Trp Met Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn		
65	70	75
Ala Arg Phe Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser		
85	90	95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val		
100	105	110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly		
115	120	125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
130	135	140
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala		
145	150	155
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
165	170	175
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
180	185	190
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
195	200	205
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
210	215	220
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
225	230	235
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
245	250	255
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
260	265	270
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
275	280	285
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
290	295	300
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
305	310	315
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
325	330	335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460
 Pro Gly Lys
 465
 <210> 49
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人源化重链
 <400> 49
 Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Phe
 35 40 45
 Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn
 65 70 75 80
 Ala Arg Phe Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly	115	120	125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser	130	135	140
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala	145	150	155
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val	165	170	175
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala	180	185	190
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val	195	200	205
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His	210	215	220
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys	225	230	235
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly	245	250	255
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met	260	265	270
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His	275	280	285
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val	290	295	300
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr	305	310	315
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly	325	330	335
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile	340	345	350
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val	355	360	365
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser	370	375	380
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu	385	390	395
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro	405	410	415
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			

	420		425		430										
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
	435		440		445										
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
	450		455		460										
Pro	Gly	Lys													
465															
<210>	50														
<211>	467														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	人源化重链														
<400>	50														
Met	Gly	Trp	Thr	Leu	Val	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Val	Thr	Ala	Gly
1			5						10					15	
Val	His	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
			20					25					30		
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Leu	Phe
	35						40					45			
Thr	Thr	Tyr	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
	50					55					60				
Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Ser	Pro	Thr	Asn	Gly	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Asn
65				70						75				80	
Ala	Arg	Phe	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser
			85						90					95	
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
			100						105					110	
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Phe	Gly	Asn	Tyr	Glu	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly
		115					120						125		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
		130					135						140		
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
145					150					155					160
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
			165							170				175	
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
		180							185					190	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val

195	200	205
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
210	215	220
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
225	230	235
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
245	250	255
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
260	265	270
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
275	280	285
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
290	295	300
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
305	310	315
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
325	330	335
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
340	345	350
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
355	360	365
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
370	375	380
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
385	390	395
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
405	410	415
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
420	425	430
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
435	440	445
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
450	455	460
Pro Gly Lys		
465		
<210> 51		
<211> 467		
<212> PRT		
<213> 人工序列		

<220>

<223> 人源化重链

<400> 51

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

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460
 Pro Gly Lys
 465
 <210> 52
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 小家鼠
 <400> 52
 Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ala Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Arg Phe
 50 55 60
 Lys Ser Glu Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Phe Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Val
 115

<210> 53

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化重链可变区

<400> 53

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

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

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala 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 Ser Phe Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 54

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化重链可变区

<400> 54

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Phe Thr Thr Tyr

	20		25		30														
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Ile				
	35						40					45							
Gly	Glu	Ile	Ser	Pro	Thr	Asn	Gly	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Asn	Ala	Arg	Phe				
	50						55					60							
Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ala	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	Ser	Phe	Gly	Asn	Tyr	Glu	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr				
			100					105					110						
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser														
			115																

<210> 55

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化重链可变区

<400> 55

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	Leu	Phe	Thr	Thr	Tyr				
			20					25					30						
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met				
	35						40					45							
Gly	Glu	Ile	Ser	Pro	Thr	Asn	Gly	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Asn	Ala	Arg	Phe				
	50						55					60							
Lys	Ser	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	Ser	Phe	Gly	Asn	Tyr	Glu	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr				
			100					105					110						
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser														
			115																

<210> 56

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化重链可变区

<400> 56

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

<210> 57

<211> 239

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 57

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

Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 115 120 125
 Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 130 135 140
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 145 150 155 160
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 165 170 175
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 180 185 190
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 195 200 205
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 210 215 220
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235
 <210> 58
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人源化轻链
 <400> 58
 Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro
 20 25 30
 Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser
 35 40 45
 Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Leu Gln Gln Arg
 50 55 60
 Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
 65 70 75 80
 Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe
 85 90 95
 Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Phe
 100 105 110
 Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 115 120 125

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 130 135 140
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 145 150 155 160
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 165 170 175
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 180 185 190
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 195 200 205
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 210 215 220
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235
 <210> 59
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人源化轻链
 <400> 59
 Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
 20 25 30
 Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser
 35 40 45
 Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys
 50 55 60
 Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
 65 70 75 80
 Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 85 90 95
 Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
 100 105 110
 Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 115 120 125
 Val Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 130 135 140

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 165 170 175
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 180 185 190
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 195 200 205
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 210 215 220
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235
 <210> 61
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人源化轻链
 <400> 61
 Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
 20 25 30
 Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser
 35 40 45
 Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Leu Leu Gln Lys
 50 55 60
 Pro Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
 65 70 75 80
 Ser Gly Val Pro Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 85 90 95
 Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr
 100 105 110
 Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 115 120 125
 Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 130 135 140
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 145 150 155 160
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 165 170 175

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 180 185 190
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 195 200 205
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 210 215 220
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 62

<211> 112

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 62

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

<210> 63

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化轻链可变区

<400> 63

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser Leu Val Asn Ser
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro

35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Ser Gln Ser			
	85	90	95
Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 64

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化轻链可变区

<400> 64

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

<210> 65

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化轻链可变区

<400> 65

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

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

<210> 66

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化轻链可变区

<400> 66

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

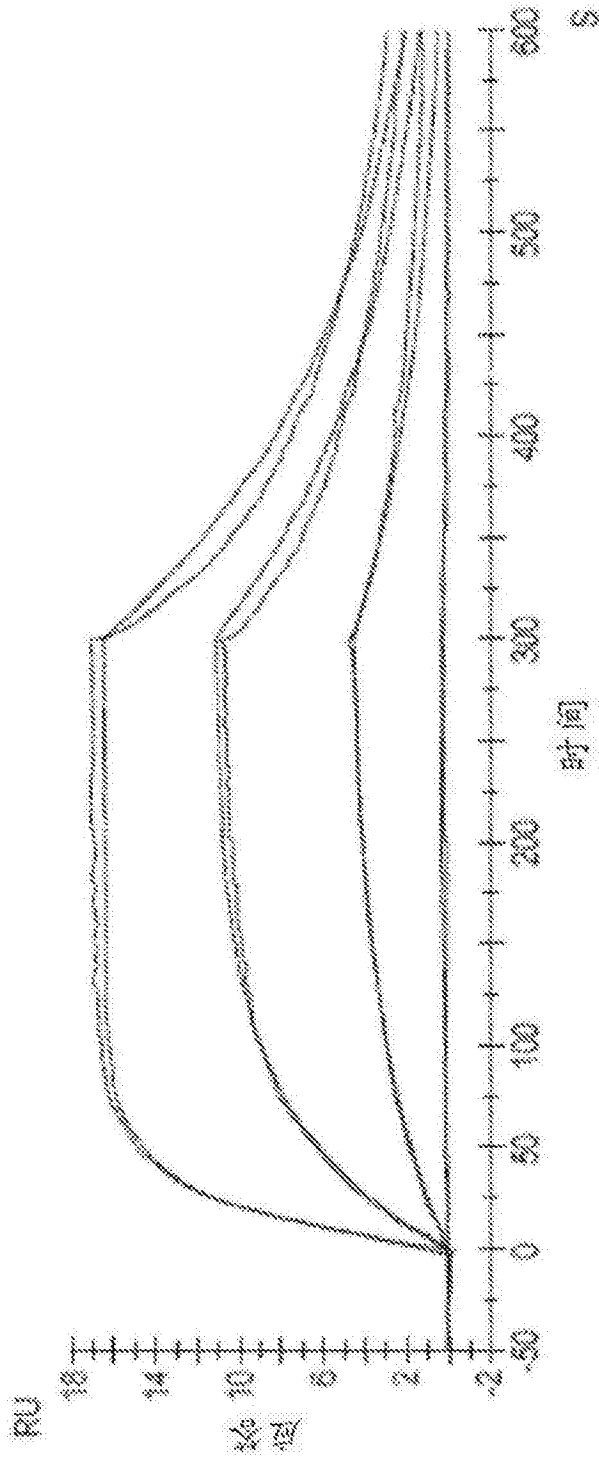


图1

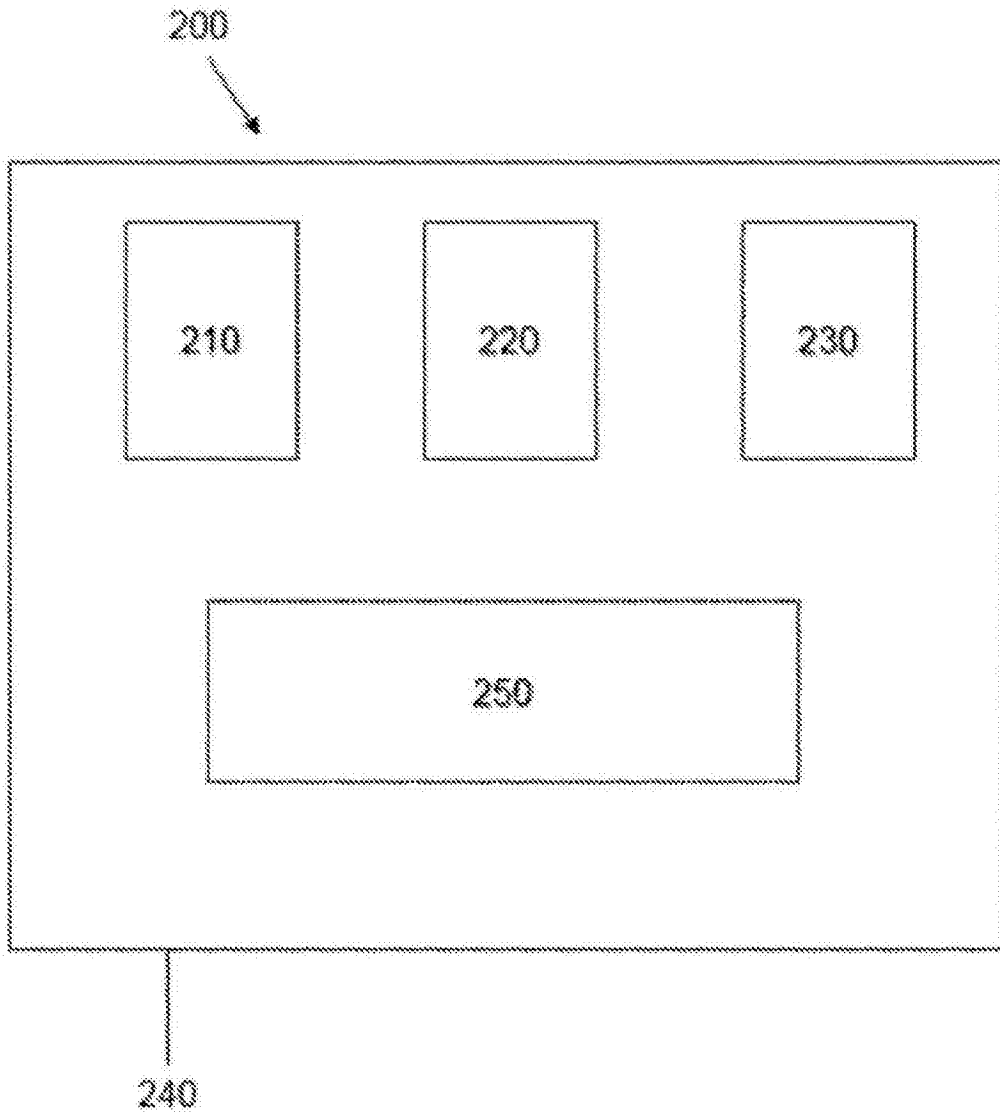


图2

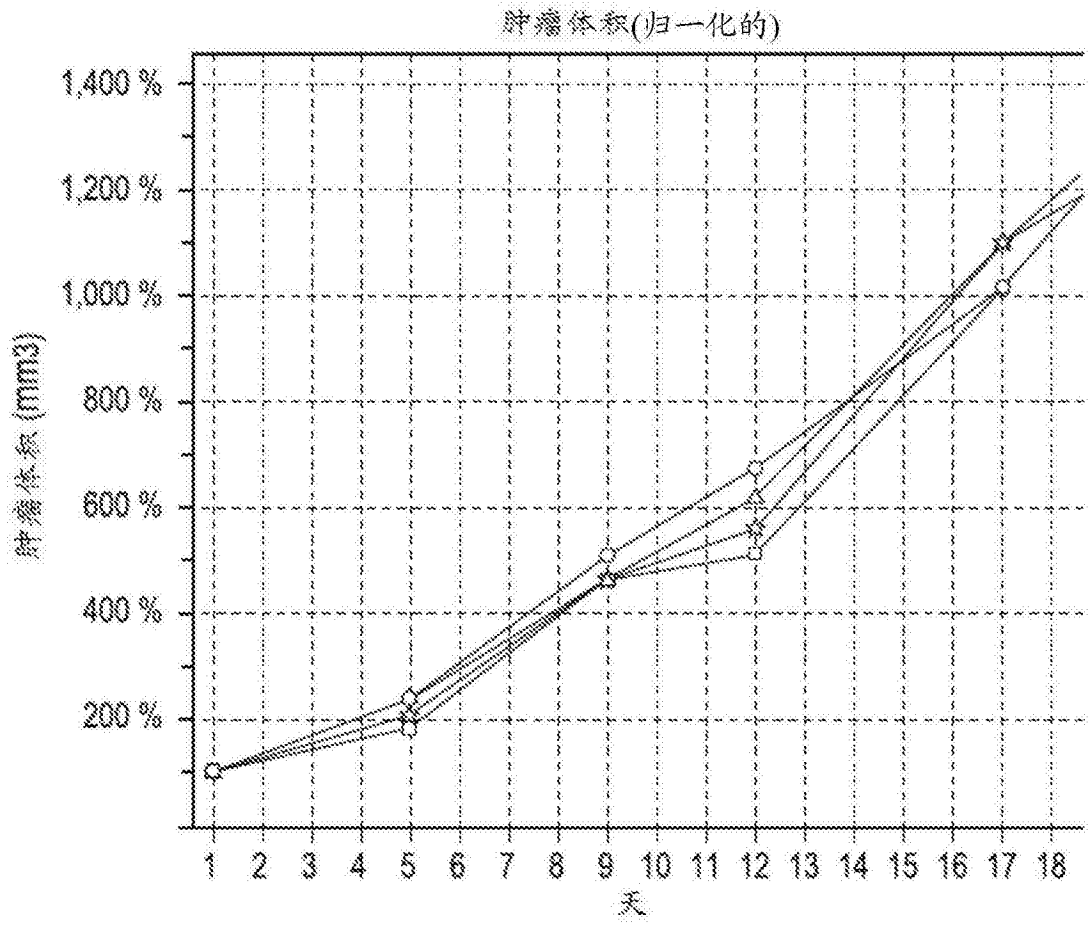


图3

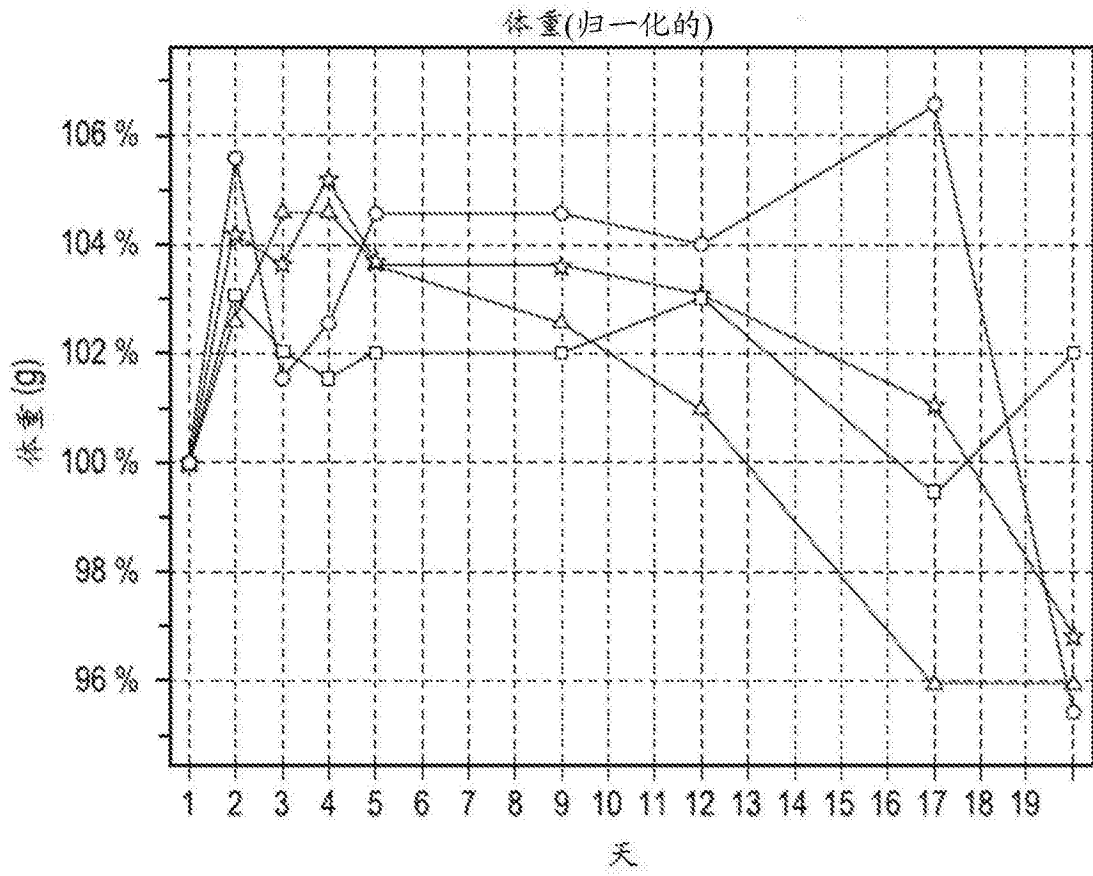


图4