



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113227135 A

(43) 申请公布日 2021.08.06

(21) 申请号 201980085635.7

(22) 申请日 2019.12.26

(30) 优先权数据

62/786,012 2018.12.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.06.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/068591 2019.12.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/139956 EN 2020.07.02

(71) 申请人 斯帕克斯治疗公司

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 朱贵东 叶靖东 秦京东 马吉春

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理  
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51) Int.Cl.

C07K 16/18 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书8页 说明书76页

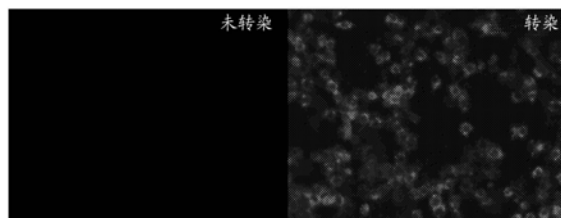
序列表282页 附图26页

(54) 发明名称

用于治疗癌症和其他疾病的对紧密连接蛋白18.2具有特异性的结合分子、其组合物和方法

(57) 摘要

描述了制备可用作治疗剂以治疗和/或预防与表达紧密连接蛋白18.2的细胞相关的疾病的分离的结合分子(如,抗体)或其抗原结合片段的组合物和方法,所述疾病包括肿瘤相关的疾病,如胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌和胆囊的癌。还描述了药物制剂,其包含用于治疗疾病的所述组合物,作为单一剂(如,裸抗体),或作为其他抗原结合抗癌剂如免疫检查点抑制剂(如,抗CTLA-4和抗PD-1/PD-L1单克隆抗体)的辅佐疗法,和/或通过组合疗法,其中抗紧密连接蛋白18.2抗体在化疗之前、之后或同时施用。



1. 分离的抗体或其抗体片段,所述抗体或抗体片段包含抗体轻链可变区(VL)和抗体重链可变区(VH),

其中所述轻链可变区(VL)包含氨基酸序列:

[FW1]X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>SX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>X<sub>11</sub>X<sub>12</sub>X<sub>13</sub>X<sub>14</sub>X<sub>15</sub>X<sub>16</sub>[FW2]X<sub>17</sub>X<sub>18</sub>X<sub>19</sub>X<sub>20</sub>X<sub>21</sub>X<sub>22</sub>X<sub>23</sub>[FW3]X<sub>24</sub>X<sub>25</sub>X<sub>26</sub>X<sub>27</sub>X<sub>28</sub>X<sub>29</sub>PX<sub>30</sub>T[FW4](SEQ ID NO:362),其中[FW1]、[FW2]、[FW3]和[FW4]表示VL框架区,并且其中

X<sub>1</sub>表示氨基酸残基异亮氨酸(I)、精氨酸(R)、丝氨酸(S)或赖氨酸(K),其中赖氨酸(K)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>2</sub>表示氨基酸残基苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或丝氨酸(S),其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>3</sub>表示氨基酸残基苏氨酸(T)、丝氨酸(S)或谷氨酰胺(Q),其中谷氨酰胺(Q)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>4</sub>表示氨基酸残基天冬氨酸(D)、丝氨酸(S)或苏氨酸(T),其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>5</sub>表示氨基酸残基异亮氨酸(I)、缬氨酸(V)或亮氨酸(L),其中亮氨酸(L)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>6</sub>表示键或包括缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或苯丙氨酸(F)的氨基酸残基,其中亮氨酸(L)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>7</sub>表示键或包括组氨酸(H)、天冬酰胺(N)的氨基酸残基,其中天冬酰胺(N)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>8</sub>表示键或包括丝氨酸(S)、色氨酸(W)或甘氨酸(G)的氨基酸残基,其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>9</sub>表示键或包括甘氨酸(G)的氨基酸残基,其中甘氨酸(G)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>10</sub>表示键或包括天冬酰胺(N)的氨基酸残基,其中天冬酰胺(N)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>11</sub>表示键或包括甘氨酸(G)、谷氨酰胺(Q)或亮氨酸(L)的氨基酸残基,其中谷氨酰胺(Q)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>12</sub>表示键或包括天冬氨酸(D)、天冬酰胺(N)、赖氨酸(K)或精氨酸(R)的氨基酸残基,其中赖氨酸(K)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>13</sub>表示氨基酸残基天冬氨酸(D)、天冬酰胺(N)、丝氨酸(S)或苏氨酸(T),其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>14</sub>表示氨基酸残基天冬氨酸(D)或酪氨酸(Y),其中酪氨酸(Y)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>15</sub>表示氨基酸残基甲硫氨酸(M)或亮氨酸(L),其中亮氨酸(L)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>16</sub>表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、酪氨酸(Y)、组氨酸(H)、谷氨酰胺(Q)、苏氨酸(T)或丙氨酸(A),其中苏氨酸(T)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>17</sub>表示氨基酸残基谷氨酸(E)、酪氨酸(Y)、天冬氨酸(D)、甘氨酸(G)、赖氨酸(K)或色氨酸

酸(W),其中色氨酸(W)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>18</sub>表示氨基酸残基甘氨酸(G)、苏氨酸(T)、缬氨酸(V)或丙氨酸(A),其中丙氨酸(A)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>19</sub>表示氨基酸残基天冬酰胺(N)或丝氨酸(S),其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>20</sub>表示氨基酸残基苏氨酸(T)或天冬酰胺(N),其中苏氨酸(T)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>21</sub>表示氨基酸残基亮氨酸(L)或精氨酸(R),其中亮氨酸(L)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>22</sub>表示氨基酸残基精氨酸(R)、丙氨酸(A)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)、谷氨酰胺(Q)、谷氨酸(E)或天冬氨酸(D),其中谷氨酸(E)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>23</sub>表示氨基酸残基脯氨酸(P)或丝氨酸(S),其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>24</sub>表示氨基酸残基亮氨酸(L)、谷氨酰胺(Q)、组氨酸(H)或苯丙氨酸(F),其中谷氨酰胺(Q)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>25</sub>表示氨基酸残基谷氨酰胺(Q)或天冬酰胺(N),其中天冬酰胺(N)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>26</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)、苯丙氨酸(F)、精氨酸(R)、色氨酸(W)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、天冬氨酸(D)、天冬酰胺(N)或缬氨酸(V),其中丙氨酸(A)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>27</sub>表示氨基酸残基天冬氨酸(D)、苏氨酸(T)、丝氨酸(S)或酪氨酸(Y),其中酪氨酸(Y)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>28</sub>表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、丝氨酸(S)、组氨酸(H)、精氨酸(R)、谷氨酸(E)、酪氨酸(Y)、色氨酸(W)、苯丙氨酸(F)、丙氨酸(A)、异亮氨酸(I),其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>29</sub>表示氨基酸残基亮氨酸(L)、丝氨酸(S)、酪氨酸(Y)、天冬酰胺(N)、缬氨酸(V)、苯丙氨酸(F),其中苯丙氨酸(F)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>30</sub>表示键或包括色氨酸(W)、酪氨酸(Y)、亮氨酸(L)或苯丙氨酸(F)的氨基酸残基,其中苯丙氨酸(F)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

以及其中所述重链可变区(VH)包含氨基酸序列:

[FW1]X<sub>31</sub>X<sub>32</sub>X<sub>33</sub>X<sub>34</sub>X<sub>35</sub>X<sub>36</sub>X<sub>37</sub>X<sub>38</sub>X<sub>39</sub>X<sub>40</sub>X<sub>41</sub>[FW2]X<sub>42</sub>X<sub>43</sub>X<sub>44</sub>X<sub>45</sub>X<sub>46</sub>X<sub>47</sub>X<sub>48</sub>X<sub>49</sub>X<sub>50</sub>X<sub>51</sub>X<sub>52</sub>X<sub>53</sub>X<sub>54</sub>X<sub>55</sub>X<sub>56</sub>X<sub>57</sub>[FW3]X<sub>58</sub>X<sub>59</sub>X<sub>60</sub>X<sub>61</sub>X<sub>62</sub>X<sub>63</sub>X<sub>64</sub>X<sub>65</sub>X<sub>66</sub>X<sub>67</sub>X<sub>68</sub>[FW4](SEQ ID NO:363),其中[FW1]、[FW2]、[FW3]和[FW4]表示VH框架区,并且其中

X<sub>31</sub>表示氨基酸残基天冬氨酸(D)、甘氨酸(G)、赖氨酸(K)或精氨酸(R),其中甘氨酸(G)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>32</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)或苯丙氨酸(F),其中酪氨酸(Y)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>33</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)、苏氨酸(T)或丙氨酸(A),其中苏氨酸(T)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>34</sub>表示氨基酸残基异亮氨酸(I)或苯丙氨酸(F),其中苯丙氨酸(F)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>35</sub>表示氨基酸残基苏氨酸(T)或丝氨酸(S),其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>36</sub>表示键或包括精氨酸(R)的氨基酸残基,其中键在一些实施方案中是优选的;

X<sub>37</sub>表示键或包括甘氨酸(G)、天冬氨酸(D)、丝氨酸(S)或天冬酰胺(N)的氨基酸残基,其中键在一些实施方案中是优选的;

X<sub>38</sub>表示键或包括苯丙氨酸(F)或酪氨酸(Y)的氨基酸残基,其中键在一些实施方案中是优选的;

X<sub>39</sub>表示键或包括天冬酰胺(N)、赖氨酸(K)、色氨酸(W)、亮氨酸(L)、甘氨酸(G)、丝氨酸(S)或丙氨酸(A)的氨基酸残基,其中键在一些实施方案中是优选的;

X<sub>40</sub>表示氨基酸残基色氨酸(W)、甲硫氨酸(M)或异亮氨酸(I),其中甲硫氨酸(M)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>41</sub>表示氨基酸组氨酸(H)、天冬氨酸(D)、谷氨酸(E)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或天冬酰胺(N),其中天冬酰胺(N)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>42</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、天冬氨酸(D)、谷氨酸(E)、甲硫氨酸(M)、苯丙氨酸(F)、丝氨酸(S)或色氨酸(W),其中色氨酸(W)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>43</sub>表示氨基酸残基组氨酸(H)、天冬酰胺(N)、亮氨酸(L)或丝氨酸(S),其中天冬酰胺(N)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>44</sub>表示键或包括脯氨酸(P)、天冬酰胺(N)、丝氨酸(S)、甲硫氨酸(M)或苏氨酸(T)的氨基酸残基,其中甲硫氨酸(M)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>45</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、天冬酰胺(N)、甘氨酸(G)或亮氨酸(L),其中酪氨酸(Y)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>46</sub>表示键或包括丝氨酸(S)、天冬酰胺(N)、丙氨酸(A)、甘氨酸(G)或苏氨酸(T)的氨基酸残基,其中苏氨酸(T)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>47</sub>表示氨基酸残基甘氨酸(G)、天冬氨酸(D)、酪氨酸(Y)或丝氨酸(S),其中甘氨酸(G)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>48</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)、甘氨酸(G)、脯氨酸(P)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或谷氨酸(E),其中谷氨酸(E)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>49</sub>表示氨基酸残基苏氨酸(T)、丝氨酸(S)、异亮氨酸(I)、脯氨酸(P)、精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q),其中脯氨酸(P)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>50</sub>表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、异亮氨酸(I)、组氨酸(H)、赖氨酸(K)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、苏氨酸(T),其中苏氨酸(T)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>51</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)或丝氨酸,其中酪氨酸(Y)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>52</sub>表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或脯氨酸(P),其中丙氨酸(A)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>53</sub>表示氨基酸残基脯氨酸(P)、谷氨酰胺(Q)、谷氨酸(E)或天冬氨酸(D),其中天冬氨酸(D)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>54</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)、赖氨酸(K)、苏氨酸(T)、天冬氨酸(D)或谷氨酸(E),其中天冬氨酸(D)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>55</sub>表示氨基酸残基亮氨酸(L)、苯丙氨酸(F)或缬氨酸(V),其中苯丙氨酸(F)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>56</sub>表示氨基酸残基赖氨酸(K)或苏氨酸(T),其中赖氨酸(K)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>57</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)、甘氨酸(G)或缬氨酸(V),其中甘氨酸(G)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>58</sub>表示氨基酸残基天冬氨酸(D)、丝氨酸(S)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、天冬酰胺(N)、组氨酸(H)、苯丙氨酸(F)、亮氨酸(L)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、丙氨酸(A)或甲硫氨酸(M),其中亮氨酸(L)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>59</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、丝氨酸(S)、天冬酰胺(N)、苯丙氨酸(F)、苏氨酸(T)、缬氨酸(V)或甲硫氨酸(M),其中酪氨酸(Y)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>60</sub>表示键或包括酪氨酸(Y)或苏氨酸(T)的氨基酸残基,其中键在一些实施方案中是优选的;

X<sub>61</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、天冬酰胺(N)、精氨酸(R)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、赖氨酸(K)、丙氨酸(A)或甲硫氨酸(M),其中天冬酰胺(N)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>62</sub>表示氨基酸残基甘氨酸(G)、酪氨酸(Y)或天冬氨酸(D),其中甘氨酸(G)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>63</sub>表示键或包括酪氨酸(Y)的氨基酸残基,其中键在一些实施方案中是优选的;

X<sub>64</sub>表示键或包括天冬酰胺(N)、精氨酸(R)、天冬氨酸(D)或缬氨酸(V)的氨基酸残基,其中天冬酰胺(N)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>65</sub>表示键或包括丝氨酸(S)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)、缬氨酸(V)或甘氨酸(G)的氨基酸残基,其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>66</sub>表示键或包括苯丙氨酸(F)、亮氨酸(L)、甲硫氨酸(M)或异亮氨酸(I)的氨基酸残基,其中亮氨酸(L)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>67</sub>表示键或包括丙氨酸(A)或天冬氨酸(D)的氨基酸残基,其中天冬氨酸(D)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>68</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)或天冬氨酸(D),其中酪氨酸(Y)在一些实施方案中是最保守和优选的残基。

2. 如权利要求1所述的分离的抗体或其抗体片段,其中所述抗体或抗体片段是:

- a) 免疫球蛋白(Ig)G<sub>1-4</sub>、IgM、IgA<sub>1-2</sub>、IgD或IgE分子;或
- b) 单链抗体、Fab片段、F(ab')<sub>2</sub>片段和单链可变片段(scFv),其中免疫球蛋白的重链(V<sub>H</sub>)和轻链(V<sub>L</sub>)的可变区与10至约25个氨基酸的短接头肽连接。

3. 如权利要求1至2中任一项所述的分离的抗体或其抗体片段,其中所述抗体或其抗体片段能够结合至CLDN18.2并介导杀伤表达CLDN18.2的细胞。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的分离的抗体或其抗体片段,其中所述抗体或抗体片

段结合至CLDN18.2,但不结合至CLDN18.1。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的分离的抗体或其抗体片段,其中杀伤细胞由所述分离的抗体或其抗体片段结合至由所述细胞表达的CLDN18.2来诱导。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的分离的抗体或其抗体片段,其中所述抗体或其抗体片段通过诱导补体依赖性细胞毒性(CDC)介导的裂解、抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)介导的裂解、细胞凋亡、同型粘附或吞噬作用中的至少一种来介导细胞杀伤。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的分离的抗体或其抗体片段,其中所述抗体或其抗体片段由包括以下步骤的方法产生:用具有选自SEQ ID NO:1、2和3的氨基酸序列的蛋白质或肽,或所述蛋白质或肽的免疫原性片段,或表达所述蛋白或肽或所述蛋白质或肽的免疫原性片段的核酸或宿主细胞来免疫动物。

8. 如权利要求1至7中任一项所述的分离的抗体或其抗体片段,其中所述抗体或其抗体片段由包括以下步骤的方法产生:用具有选自SEQ ID NO:1、2和3的氨基酸序列的蛋白质或肽对单链可变片段(scFv)或抗原结合片段(Fab)或F(ab')<sub>2</sub>片段的人重组变体进行噬菌体展示筛选。

9. 特异性结合至CLDN18.2的分离的抗体或其抗体片段,其包含VL和VH,所述VL和VH包含VL-CDR1、VL-CRD2、VL-CDR3、VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3氨基酸序列,所述VL-CDR1、VL-CRD2、VL-CDR3、VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3氨基酸序列分别地与以下相同,或者不同之处仅在于一个或多个CDR中的三个、两个或一个氨基酸取代:

SEQ ID NO:7、8、9、11、12和13;SEQ ID NO:15、16、17、19、20和21;SEQ ID NO:23、16、24、26、27和28;SEQ ID NO:30、16、31、33、34和35,SEQ ID NO:44、45、46、48、49和50,SEQ ID NO:52、45、53、55、56和50,SEQ ID NO:58、59、60、33、62和63,SEQ ID NO:65、66、67、69、70和71,SEQ ID NO:73、74、75、48、77和50,SEQ ID NO:79、80、81、83、84和85,SEQ ID NO:87、45、88、90、91和92,SEQ ID NO:94、45、95、97、98和99,SEQ ID NO:87、45、101、103、104和105,SEQ ID NO:107、45、108、90、91和92,SEQ ID NO:111、45、112、114、115和116,SEQ ID NO:118、119、120、122、123和124,SEQ ID NO:30、45、126、90、128和129,SEQ ID NO:30、132、133、33、34和135,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、158、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、161、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、164、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、167、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、170、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、173、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、173、156、34和177,SEQ ID NO:30、132、158、156、34和177,SEQ ID NO:30、132、173、156、34和182,SEQ ID NO:30、132、161、156、34和185,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和188,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和190,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和192,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和194,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和196,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和198,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和200,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和202,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和204,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和206,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和208,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和210,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和212,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和214,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和216,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和218,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和220,SEQ ID NO:30、132、156、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、156、156、34和177,SEQ ID NO:30、132、161、156、34和177,SEQ ID NO:30、132、156、

156、34和227,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和230,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和233,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和236,SEQ ID NO:238、239、133、156、241和135,SEQ ID NO:238、243、133、156、245和135,或SEQ ID NO:238、247、133、156、249和135。

10. 结合至CLDN18.2的分离的抗体或其抗体片段,其包含VL和VH,所述VL和VH包含分别地与以下相同的VL-CDR1、VL-CRD2、VL-CDR3、VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3氨基酸序列:

SEQ ID NO:7、8、9、11、12和13;SEQ ID NO:15、16、17、19、20和21;SEQ ID NO:23、16、24、26、27和28;SEQ ID NO:30、16、31、33、34和35,SEQ ID NO:44、45、46、48、49和50,SEQ ID NO:52、45、53、55、56和50,SEQ ID NO:58、59、60、33、62和63,SEQ ID NO:65、66、67、69、70和71,SEQ ID NO:73、74、75、48、77和50,SEQ ID NO:79、80、81、83、84和85,SEQ ID NO:87、45、88、90、91和92,SEQ ID NO:94、45、95、97、98和99,SEQ ID NO:87、45、101、103、104和105,SEQ ID NO:107、45、108、90、91和92,SEQ ID NO:111、45、112、114、115和116,SEQ ID NO:118、119、120、122、123和124,SEQ ID NO:30、45、126、90、128和129,SEQ ID NO:30、132、133、33、34和135,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、158、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、161、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、164、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、167、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、170、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、173、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、173、156、34和177,SEQ ID NO:30、132、158、156、34和177,SEQ ID NO:30、132、173、156、34和182,SEQ ID NO:30、132、161、156、34和185,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和188,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和190,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和192,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和194,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和196,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和198,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和200,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和202,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和204,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和206,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和208,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和210,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和212,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和214,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和216,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和218,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和220,SEQ ID NO:30、132、156、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、156、156、34和177,SEQ ID NO:30、132、161、156、34和177,SEQ ID NO:30、132、156、156、34和227,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和230,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和233,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和236,SEQ ID NO:238、239、133、156、241和135,SEQ ID NO:238、243、133、156、245和135,或SEQ ID NO:238、247、133、156、249和135。

11. 结合至CLDN 18.2的分离的抗体或其片段,其包含至少一个轻链可变区(VL)和至少一个重链可变区(VH),其中所述轻链可变区包含氨基酸序列SEQ ID NO:6、14、22、29、43、51、57、64、72、78、86、93、100、106、110、117、125、130、131、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、157、160、163、166、169、172、175、178、180、183、186、221、224、228、231、234、237、242或246,并且其中所述重链可变区包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:10、18、25、32、47、54、61、68、76、82、89、96、102、109、113、121、127、134、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、159、162、165、168、171、174、176、179、181、184、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、222、223、225、226、229、232、235、240、244或248。

12. 分离的抗体或其抗体片段,其包含基本上由SEQ ID NO:154组成的轻链可变结构域

(VL),和基本上由SEQ ID NO:155组成的重链可变结构域(VH);或包含基本上由SEQ ID NO:160组成的轻链可变结构域(VL),和基本上由SEQ ID NO:162组成的重链可变结构域(VH);或包含基本上由SEQ ID NO:231组成的轻链可变结构域(VL),和基本上由SEQ ID NO:232组成的重链可变结构域(VH);或包含基本上由SEQ ID NO:237组成的轻链可变结构域(VL),和基本上由SEQ ID NO:240组成的重链可变结构域(VH);或包含基本上由SEQ ID NO:242组成的轻链可变结构域(VL),和基本上由SEQ ID NO:244组成的重链可变结构域(VH)。

13.结合至CLDN 18.2的分离的抗体,其包含基本上由以下的氨基酸序列组成的轻链和重链:

SEQ ID NO:250和251、252和253、254和255、256和257、258和259、260和261、262和263、264和265、266和267、268和269、270和271、272和273、274和275、276和277、278和279、280和281、282和283、284和285、286和287、288和289、290和291、292和293、294和295、296和297、298和299、300和301、302和303、304和305、306和307、308和309、310和311、312和313、314和315、316和317、318和319、320和321、322和323、324和325、326和327、328和329、330和331、332和333、334和335、336和337、338和339、340和341、342和343、344和345、346和347、348和349、350和351、352和353、354和355、356和357、358和359、或360和361。

14.特异性结合至CLDN 18.2的分离的抗体,其包含基本上由SEQ ID NO:250组成的轻链,和基本上由SEQ ID NO:251组成的重链;或包含基本上由SEQ ID NO:258组成的轻链,和基本上由SEQ ID NO:259组成的重链;或包含基本上由SEQ ID NO:316组成的轻链,和基本上由SEQ ID NO:317组成的重链;或包含基本上由SEQ ID NO:338组成的轻链,和基本上由SEQ ID NO:339组成的重链;或包含基本上由SEQ ID NO:352组成的轻链,和基本上由SEQ ID NO:353组成的重链;或包含基本上由SEQ ID NO:354组成的轻链,和基本上由SEQ ID NO:355组成的重链;或包含基本上由SEQ ID NO:356组成的轻链,和基本上由SEQ ID NO:357组成的重链。

15.核酸,其包含编码权利要求9至14中任一项所述的分离的抗体或其抗体片段的序列。

16.杂交瘤,其能够产生权利要求9至14中任一项所述的抗体或其抗体片段。

17.宿主细胞,其包含权利要求15所述的核酸。

18.制备权利要求1至16中任一项所述的抗体或其抗体片段的方法,其包括(a)培养权利要求17所述的细胞;和(b)分离所述抗体或其抗体片段。

19.抑制表达CLDN18.2的细胞的生长和/或杀伤表达CLDN18.2的细胞的方法,其包括使所述细胞与有效量的权利要求1至14中任一项所述的抗体或其片段接触。

20.治疗或预防涉及表达CLDN18.2的细胞的疾病或病症的方法,其包括向受试者施用权利要求1至14中任一项所述的抗体或其片段。

21.如权利要求20所述的方法,其中肿瘤相关的疾病选自:胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌和胆囊的癌。

22.如权利要求21所述的方法,其中所述受试者正在经历、已经经历或将要经历抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4疗法。

23.如权利要求22所述的方法,其中所述抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4疗法包括施用抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体或上述抗体的抗原结合片段。



24. 如权利要求23所述的方法,其中所述抗PD-1抗体是派姆单抗 (KEYTRUDA®),兰布罗利珠单抗, MK-3475)、纳武单抗 (OPDIVA®), BMS-936558, MDX-1106, ONO-4538)、AMP-224或上述抗体的抗体片段。

25. 如权利要求23所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体是伊匹单抗、曲美木单抗(替尼米特单抗, CP-675,206)或上述抗体的抗体片段。

26. 药物制剂,其包含有效量的权利要求1至14中任一项所述的抗CLDN18.2抗体或其片段,以及抗PD-L1抗体或抗PD-L1抗体抗体片段。

## 用于治疗癌症和其他疾病的对紧密连接蛋白18.2具有特异性的结合分子、其组合物和方法

### 相关申请的交叉引用

[0001] 本专利文件依据35 U.S.C. §119(e) 要求于2018年12月28日提交的临时美国专利申请第62/786,012号的申请日权益,其在此通过引用并入本文。

### 经由EFS-WEB提交的序列表的引用

[0002] 本申请是经由EFS-Web以电子方式提交的,并且包括以.txt格式电子提交的序列表。该.txt文件含有题为“16565\_4\_Sequence\_Listing”的序列表,其创建于2019年12月26日,并且大小为529KB(542,545字节)。该.txt文件中包含的序列表是说明书的一部分,并在此以引用的方式整体并入本文。

### 背景技术

[0003] 胃癌是全球最常见的癌症之一;在发达国家,这分别是男性和女性癌症相关死亡的第四和第五大最常见原因(Rawla P., 等人, *Przegląd Gastroenterologiczny*, 2019;14:26)。2017年发生了估计122万例新的胃癌病例和885,000例死亡,这使其成为高度未满足医疗需求的恶性肿瘤(Etemadi A, 等人, *The Lancet Gastroenterology&Hepatology*, 2019年10月21日 (DOI:[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30328-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30328-0)))。胃癌是全球第三大癌症死亡原因。食道癌的发病率一直在增加,并且组织学类型和原发肿瘤位置已经发生了变化,其中以食道腺癌为主要形式。尽管事实上已批准了数种化学疗法,但转移性胃癌的五年总存活率约为5%。

[0004] 大多数患有局部晚期或转移性疾病的患者接受了基于铂和氟嘧啶衍生物骨架的经常与第三种化合物(如紫杉烷或蒽环类)联合的化学疗法。使用这些护理标准方案(SOC)可以预期中位无进展存活期为5到7个月,并且总中位存活期为9到11个月。最近,出现了数种更具有靶向的疗法。例如,曲妥珠单抗已被批准用于HER2-阳性胃食管癌。派姆单抗已被批准用于PD-L1-阳性和微卫星不稳定性高(MSI-H)或错配修复缺陷型(dMMR)胃食管癌。然而,只有一部分患者表达了这些靶标,并且大多数患者无法从这些狭窄靶向疗法中受益。

[0005] 紧密连接蛋白家族在哺乳动物中具有至少27个成员分子(Furuse M. 等人, *J Cell Biol.*, 1998,141,1539)。这些紧密连接分子对于脊椎动物上皮细胞片中的细胞旁屏障是必不可少的。紧密连接蛋白18分子是完整的跨膜蛋白,其含有四个跨膜疏水区和两个胞外环。紧密连接蛋白18以两种不同的剪接变体存在。同种型1(紧密连接蛋白18.1或CLDN 18.1)在正常肺细胞上选择性表达,和同种型2(紧密连接蛋白18.2或CLDN 18.2)被认为是癌症相关的剪接变体(Sanada Y. 等人, *J Pathol.*, 2006,208,633)。

[0006] 紧密连接蛋白18.2是一种CD20样分化蛋白,在非小细胞肺癌(NSCLC;25%)、胃癌(70%)、胰腺癌(50%)和食道癌(30%)中过表达。该蛋白的表达受种族背景的影响,在日本人患者中观察到的表达水平高于白种人患者。紧密连接蛋白18.2在卵巢、乳腺癌和头颈肿瘤中也异位表达(Sahin U. 等人 *Clin Cancer Res.* 2008,14,7624)。在淋巴结和胃癌的远处转移中可以检测到紧密连接蛋白18.2。它在正常组织中的表达严格限于胃粘膜的短暂分化

的上皮细胞。

[0007] 紧密连接蛋白18.2可能在肿瘤发生和维持肿瘤微环境中起着复杂的作用。已发现EGFR/ERK信号传导诱导胆管肿瘤相关的紧密连接蛋白18表达,其参与体内细胞增殖、侵袭和致癌性(Kumi, T., *Cancer Lett.*, 2017, 403, 66)。也有报道称紧密连接蛋白-18抑制了通过抑制PI3K/PDK1/AKT信号传导通路介导的肺上皮细胞的异常增殖和运动(Shun, S. 等人 *Bio Bioph Acta (BBA) - Mole Cell Res*, 2016, 1863, 1170)。在紧密连接蛋白18.2敲除小鼠中,旁细胞屏障受损,导致壁细胞分泌的H<sup>+</sup>离子通过胃上皮渗入胃腔,并随后降低胃pH值。敲除小鼠中的慢性胃炎产生高水平的炎性细胞和表达解痉多肽的化生(SPEM)细胞。炎性细胞的炎症特征在于各种炎症前标记物(诸如IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ )的高表达(Hayashi, D. *Gastroenterology*, 2012, 142, 292)。

[0008] 尽管紧密连接蛋白18.2在肿瘤发生和肿瘤微环境中的生物学功能尚不确定,但显然紧密连接蛋白18.2的表达在胃癌转化中得以保留并在包括食管癌、胰腺腺癌和胆管癌在内的多种赘生物中被异常激活(Micke, P. 等人, *Intl J Cancer*, 2014, 135, 2206)。紧密连接蛋白18.2的暴露的胞外环可用于单克隆抗体结合,并且与肿瘤细胞表面上的紧密连接蛋白18.2结合的适当抗体可通过抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)效应杀伤肿瘤细胞。抗紧密连接蛋白18.2化合物还可以诱导细胞凋亡并抑制细胞增殖。当与化学疗法联合时,它们可能会增强T细胞浸润并诱导促炎性细胞因子。

[0009] 因此,紧密连接蛋白18.2是用于预防和/或治疗数种原发性肿瘤的有价值的靶标,诸如胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌(诸如非小细胞肺癌)、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌和胆囊的癌及其转移,特别是胃癌转移,诸如克鲁肯伯格肿瘤(Krukenberg tumors)、腹膜转移和淋巴结转移。

[0010] IMAB362(克劳地昔单抗,Zolbetuximab)是一种IgG1亚型的嵌合单克隆抗体,其选择性靶向紧密连接蛋白18.2的第一胞外结构域,且对紧密连接蛋白18的紧密相关的剪接变体1具有最小的活性(美国专利第8,168,427号)。在表达紧密连接蛋白18.2的人类异种移植物中,在施用IMAB362后,在小鼠中观察到了存活益处和肿瘤消退。在剂量探寻I期试验中,单剂量高达1000mg/m<sup>2</sup>时未观察到剂量限制性毒性。在IIa期试验中,IMAB362产生10%的响应率和30%的疾病控制率,并且所有不良事件均为1-3级。在随后的IIb期临床试验中,与单独的EOX相比(中位数7.9vs 4.8个月;HR 0.47;p=0.0001),IMAB362与EOX(柔比星50mg/m<sup>2</sup>,奥沙利铂130mg/m<sup>2</sup> d1和卡培他滨625mg/m<sup>2</sup> bid,d1-21,每21天)联合显著改善了无进展存活期(PFS),达到了试验的主要终点。与单独的EOX相比,该方案还提高了总存活期(OS,中位数13.3vs8.4个月;HR 0.51,p<0.001)。对具有非常高的紧密连接蛋白18.2表达的患者进行亚组分析( $\geq 70\%$ 肿瘤细胞中 $\geq 2+$ 强度),结果更为明显(PFS,7.2vs 5.6个月;HR 0.36;p=0.0005;OS,16.7vs 9.0个月;HR 0.45,p<0.0005)。接受IMAB362的患者还显示出较高的客观响应率(ORR)为39%,相较之下在EOX组中为25%(Prabhsimranjot S. 等人, *J.Hem.Onc.*, 2017, 105)。

[0011] 通过慢病毒载体转导,将人源化的紧密连接蛋白18.2特异的hu8E5和hu8E5-2I单链可变片段(scFv)掺入嵌合抗原受体T(CAR T)细胞中。这些CAR T细胞含有CD28共刺激结构域,并有效抑制了在癌细胞系异种移植小鼠模型中的肿瘤生长。在用hu8E5-2I-28Z CAR T细胞治疗的紧密连接蛋白18.2阳性胃癌PDX模型中,观察到部分或完全的肿瘤消除,所述

hu8E5-2I-28Z CAR T细胞在体内良好地存在并有效地浸润到肿瘤组织中。在有效剂量下在小鼠中未观察到对包括胃组织在内的正常器官的明显有害作用(Hua, J.等人, Natl Cancer Inst., 2019, 111)。

[0012] 大多数癌症的发病机理涉及许多不同的遗传突变、表观遗传学改变以及分子信号传导途径的功能障碍。同样,癌症通过获得替代机制对几乎所有治疗产生抗性。因此,两种或多种治疗方法组合以特异性地靶向诱导癌症或维持细胞的途径是癌症疗法的基石。靶向疗法的现代组合与非选择性靶向主动增殖细胞的常规单一治疗技术不同,后者最终导致健康细胞和癌细胞的破坏。理想地,组合以比所使用的每种单独药物低的治疗剂量以协同或累加的方式起作用。例如,已经研究了靶向各种致癌途径的数种靶向疗法作为胃癌中的治疗剂,诸如以下物质的抑制剂:人类表皮生长因子受体2型(HER2)、血管内皮生长因子(VEGF)受体、表皮生长因子受体(EGFR)、胰岛素样生长因子受体、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)途径、c-MET、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、聚[二磷酸腺苷(ADP)]-核糖聚合酶(PARP)和免疫检查点。

[0013] 近年来,免疫疗法彻底改变了转移性癌症的治疗,并且已批准了数类免疫疗法,包括抗PD-1、抗PD-L1、抗CTLA4抗体、CAR-T治疗、溶瘤病毒和T细胞接合剂。这些批准提供了细胞毒性T细胞是免疫系统最有效的效应细胞的临床验证。

#### 发明概述

[0014] 因此,本发明的目的是提供特异性结合至膜蛋白紧密连接蛋白18.2并且可用作治疗和/或预防与表达紧密连接蛋白18.2的细胞相关的疾病的治疗剂的抗体或抗体片段,包括肿瘤相关的疾病,诸如胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌、卵巢、结肠癌、肝癌、头颈癌和胆囊的癌。

[0015] 本发明的一方面是将抗紧密连接蛋白18.2分子与各种致癌途径抑制剂组合。

本发明的另一方面是使用所述CLDN18.2-结合分子(如抗体)或其抗原结合片段,其中受试者正在、已经或将要经历包括抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4疗法在内的免疫疗法。

[0016] 因此,一个实施方案涉及结合至紧密连接蛋白18.2的分离的抗体或其抗体片段,其包含抗体轻链可变区(VL)和抗体重链可变区(VH),其中轻链可变区(VL)包含氨基酸序列:

[FW1]X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>SX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>X<sub>11</sub>X<sub>12</sub>X<sub>13</sub>X<sub>14</sub>X<sub>15</sub>X<sub>16</sub>[FW2]X<sub>17</sub>X<sub>18</sub>X<sub>19</sub>X<sub>20</sub>X<sub>21</sub>X<sub>22</sub>X<sub>23</sub>[FW3]X<sub>24</sub>X<sub>25</sub>X<sub>26</sub>X<sub>27</sub>X<sub>28</sub>X<sub>29</sub>PX<sub>30</sub>T[FW4](SEQ ID NO 362:),其中[FW1]、[FW2]、[FW3]和[FW4]表示VL框架区,并且其中

X<sub>1</sub>表示氨基酸残基异亮氨酸(I)、精氨酸(R)、丝氨酸(S)或赖氨酸(K),其中赖氨酸(K)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>2</sub>表示氨基酸残基苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或丝氨酸(S),其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>3</sub>表示氨基酸残基苏氨酸(T)、丝氨酸(S)或谷氨酰胺(Q),其中谷氨酰胺(Q)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>4</sub>表示氨基酸残基天冬氨酸(D)、丝氨酸(S)或苏氨酸(T),其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>5</sub>表示氨基酸残基异亮氨酸(I)、缬氨酸(V)或亮氨酸(L),其中亮氨酸(L)在一些实施

方案中是最保守和优选的残基；

$X_6$ 表示键或包括缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或苯丙氨酸(F)的氨基酸残基,其中亮氨酸(L)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_7$ 表示键或包括组氨酸(H)、天冬酰胺(N)的氨基酸残基,其中天冬酰胺(N)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_8$ 表示键或包括丝氨酸(S)、色氨酸(W)或甘氨酸(G)的氨基酸残基,其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_9$ 表示键或包括甘氨酸(G)的氨基酸残基,其中甘氨酸(G)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{10}$ 表示键或包括天冬酰胺(N)的氨基酸残基,其中天冬酰胺(N)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{11}$ 表示键或包括甘氨酸(G)、谷氨酰胺(Q)或亮氨酸(L)的氨基酸残基,其中谷氨酰胺(Q)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{12}$ 表示键或包括天冬氨酸(D)、天冬酰胺(N)、赖氨酸(K)或精氨酸(R)的氨基酸残基,其中赖氨酸(K)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{13}$ 表示氨基酸残基天冬氨酸(D)、天冬酰胺(N)、丝氨酸(S)或苏氨酸(T),其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{14}$ 表示氨基酸残基天冬氨酸(D)或酪氨酸(Y),其中酪氨酸(Y)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{15}$ 表示氨基酸残基甲硫氨酸(M)或亮氨酸(L),其中亮氨酸(L)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{16}$ 表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、酪氨酸(Y)、组氨酸(H)、谷氨酰胺(Q)、苏氨酸(T)或丙氨酸(A),其中苏氨酸(T)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{17}$ 表示氨基酸残基谷氨酸(E)、酪氨酸(Y)、天冬氨酸(D)、甘氨酸(G)、赖氨酸(K)或色氨酸(W),其中色氨酸(W)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{18}$ 表示氨基酸残基甘氨酸(G)、苏氨酸(T)、缬氨酸(V)或丙氨酸(A),其中丙氨酸(A)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{19}$ 表示氨基酸残基天冬酰胺(N)或丝氨酸(S),其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{20}$ 表示氨基酸残基苏氨酸(T)或天冬酰胺(N),其中苏氨酸(T)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{21}$ 表示氨基酸残基亮氨酸(L)或精氨酸(R),其中亮氨酸(L)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{22}$ 表示氨基酸残基精氨酸(R)、丙氨酸(A)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)、谷氨酰胺(Q)、谷氨酸(E)或天冬氨酸(D),其中谷氨酸(E)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{23}$ 表示氨基酸残基脯氨酸(P)或丝氨酸(S),其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{24}$ 表示氨基酸残基亮氨酸(L)、谷氨酰胺(Q)、组氨酸(H)或苯丙氨酸(F),其中谷氨酰胺(Q)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

X<sub>25</sub>表示氨基酸残基谷氨酰胺(Q)或天冬酰胺(N),其中天冬酰胺(N)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>26</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)、苯丙氨酸(F)、精氨酸(R)、色氨酸(W)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、天冬氨酸(D)、天冬酰胺(N)或缬氨酸(V),其中丙氨酸(A)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>27</sub>表示氨基酸残基天冬氨酸(D)、苏氨酸(T)、丝氨酸(S)或酪氨酸(Y),其中酪氨酸(Y)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>28</sub>表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、丝氨酸(S)、组氨酸(H)、精氨酸(R)、谷氨酸(E)、酪氨酸(Y)、色氨酸(W)、苯丙氨酸(F)、丙氨酸(A)、异亮氨酸(I),其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>29</sub>表示氨基酸残基亮氨酸(L)、丝氨酸(S)、酪氨酸(Y)、天冬酰胺(N)、缬氨酸(V)、苯丙氨酸(F),其中苯丙氨酸(F)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>30</sub>表示键或包括色氨酸(W)、酪氨酸(Y)、亮氨酸(L)或苯丙氨酸(F)的氨基酸残基,其中苯丙氨酸(F)在一些实施方案中是最保守和优选的残基,以及

其中重链可变区(VH)包含氨基酸序列:

[FW1]X<sub>31</sub>X<sub>32</sub>X<sub>33</sub>X<sub>34</sub>X<sub>35</sub>X<sub>36</sub>X<sub>37</sub>X<sub>38</sub>X<sub>39</sub>X<sub>40</sub>X<sub>41</sub>[FW2]X<sub>42</sub>IX<sub>43</sub>X<sub>44</sub>X<sub>45</sub>X<sub>46</sub>X<sub>47</sub>X<sub>48</sub>X<sub>49</sub>X<sub>50</sub>X<sub>51</sub>X<sub>52</sub>X<sub>53</sub>X<sub>54</sub>X<sub>55</sub>X<sub>56</sub>X<sub>57</sub>[FW3]X<sub>58</sub>X<sub>59</sub>X<sub>60</sub>X<sub>61</sub>X<sub>62</sub>X<sub>63</sub>X<sub>64</sub>X<sub>65</sub>X<sub>66</sub>X<sub>67</sub>X<sub>68</sub>[FW4](SEQ ID NO 363:),其中[FW1]、[FW2]、[FW3]和[FW4]表示VH框架区,并且其中

X<sub>31</sub>表示氨基酸残基天冬氨酸(D)、甘氨酸(G)、赖氨酸(K)或精氨酸(R),其中甘氨酸(G)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>32</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)或苯丙氨酸(F),其中酪氨酸(Y)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>33</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)、苏氨酸(T)或丙氨酸(A),其中苏氨酸(T)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>34</sub>表示氨基酸残基异亮氨酸(I)或苯丙氨酸(F),其中苯丙氨酸(F)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>35</sub>表示氨基酸残基苏氨酸(T)或丝氨酸(S),其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>36</sub>表示键或包括精氨酸(R)的氨基酸残基,其中键在一些实施方案中是优选的;

X<sub>37</sub>表示键或包括甘氨酸(G)、天冬氨酸(D)、丝氨酸(S)或天冬酰胺(N)的氨基酸残基,其中键在一些实施方案中是优选的;

X<sub>38</sub>表示键或包括苯丙氨酸(F)或酪氨酸(Y)的氨基酸残基,其中键在一些实施方案中是优选的;

X<sub>39</sub>表示键或包括天冬酰胺(N)、赖氨酸(K)、色氨酸(W)、亮氨酸(L)、甘氨酸(G)、丝氨酸(S)或丙氨酸(A)的氨基酸残基,其中键在一些实施方案中是优选的;

X<sub>40</sub>表示氨基酸残基色氨酸(W)、甲硫氨酸(M)或异亮氨酸(I),其中甲硫氨酸(M)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>41</sub>表示氨基酸组氨酸(H)、天冬氨酸(D)、谷氨酸(E)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或天冬酰胺(N),其中天冬酰胺(N)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>42</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、天冬氨酸(D)、谷氨酸(E)、甲硫氨酸(M)、苯丙氨酸(F)、丝氨酸(S)或色氨酸(W),其中色氨酸(W)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>43</sub>表示氨基酸残基组氨酸(H)、天冬酰胺(N)、亮氨酸(L)或丝氨酸(S),其中天冬酰胺(N)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>44</sub>表示键或包括脯氨酸(P)、天冬酰胺(N)、丝氨酸(S)、甲硫氨酸(M)或苏氨酸(T)的氨基酸残基,其中甲硫氨酸(M)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>45</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、天冬酰胺(N)、甘氨酸(G)或亮氨酸(L),其中酪氨酸(Y)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>46</sub>表示键或包括丝氨酸(S)、天冬酰胺(N)、丙氨酸(A)、甘氨酸(G)或苏氨酸(T)的氨基酸残基,其中苏氨酸(T)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>47</sub>表示氨基酸残基甘氨酸(G)、天冬氨酸(D)、酪氨酸(Y)或丝氨酸(S),其中甘氨酸(G)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>48</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)、甘氨酸(G)、脯氨酸(P)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或谷氨酸(E),其中谷氨酸(E)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>49</sub>表示氨基酸残基苏氨酸(T)、丝氨酸(S)、异亮氨酸(I)、脯氨酸(P)、精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q),其中脯氨酸(P)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>50</sub>表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、异亮氨酸(I)、组氨酸(H)、赖氨酸(K)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、苏氨酸(T),其中苏氨酸(T)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>51</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)或丝氨酸,其中酪氨酸(Y)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>52</sub>表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或脯氨酸(P),其中丙氨酸(A)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>53</sub>表示氨基酸残基脯氨酸(P)、谷氨酰胺(Q)、谷氨酸(E)或天冬氨酸(D),其中天冬氨酸(D)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>54</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)、赖氨酸(K)、苏氨酸(T)、天冬氨酸(D)或谷氨酸(E),其中天冬氨酸(D)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>55</sub>表示氨基酸残基亮氨酸(L)、苯丙氨酸(F)或缬氨酸(V),其中苯丙氨酸(F)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>56</sub>表示氨基酸残基赖氨酸(K)或苏氨酸(T),其中赖氨酸(K)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>57</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)、甘氨酸(G)或缬氨酸(V),其中甘氨酸(G)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>58</sub>表示氨基酸残基天冬氨酸(D)、丝氨酸(S)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、天冬酰胺(N)、组氨酸(H)、苯丙氨酸(F)、亮氨酸(L)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、丙氨酸(A)或甲硫氨酸(M),其中亮氨酸(L)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>59</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、丝氨酸(S)、天冬酰胺(N)、苯丙氨酸(F)、苏氨酸(T)、缬氨酸(V)或甲硫氨酸(M),其中酪氨酸(Y)在一些实施方案中是最保守和优选的残基;

X<sub>60</sub>表示键或包括酪氨酸(Y)或苏氨酸(T)的氨基酸残基,其中键在一些实施方案中

是优选的；

$X_{61}$ 表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、天冬酰胺(N)、精氨酸(R)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、赖氨酸(K)、丙氨酸(A)或甲硫氨酸(M)，其中天冬酰胺(N)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{62}$ 表示氨基酸残基甘氨酸(G)、酪氨酸(Y)或天冬氨酸(D)，其中甘氨酸(G)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{63}$ 表示键或包括酪氨酸(Y)的氨基酸残基，其中键在一些实施方案中是优选的；

$X_{64}$ 表示键或包括天冬酰胺(N)、精氨酸(R)、天冬氨酸(D)或缬氨酸(V)的氨基酸残基，其中天冬酰胺(N)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{65}$ 表示键或包括丝氨酸(S)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)、缬氨酸(V)或甘氨酸(G)的氨基酸残基，其中丝氨酸(S)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{66}$ 表示键或包括苯丙氨酸(F)、亮氨酸(L)、甲硫氨酸(M)或异亮氨酸(I)的氨基酸残基，其中亮氨酸(L)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{67}$ 表示键或包括丙氨酸(A)或天冬氨酸(D)的氨基酸残基，其中天冬氨酸(D)在一些实施方案中是最保守和优选的残基；

$X_{68}$ 表示氨基酸残基酪氨酸(Y)或天冬氨酸(D)，其中酪氨酸(Y)在一些实施方案中是最保守和优选的残基。

[0017] 另一个实施方案涉及抗体或抗体片段，其是a)免疫球蛋白(Ig)G<sub>1-4</sub>、IgM、IgA<sub>1-2</sub>、IgD或IgE分子；或b)单链抗体、Fab片段、F(ab')<sub>2</sub>片段和单链可变片段(scFv)，其中免疫球蛋白的重链(V<sub>H</sub>)和轻链(V<sub>L</sub>)的可变区与10至约25个氨基酸的短接头肽连接。

[0018] 另一个实施方案涉及能够结合至CLDN18.2并介导杀伤表达CLDN18.2的细胞的抗体或抗体片段。

[0019] 另一个实施方案涉及分离的抗体或其抗体片段，其中杀伤细胞由所述分离的抗体或其抗体片段结合至由细胞表达的CLDN18.2来诱导。

[0020] 另一个实施方案涉及分离的抗体或其抗体片段，其中所述抗体或其抗体片段通过诱导补体依赖性细胞毒性(CDC)介导的裂解、抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)介导的裂解、细胞凋亡、同型粘附或吞噬作用中的至少一种来介导细胞杀伤。

[0021] 又一个实施方案涉及特异性结合至CLDN18.2的分离的抗体或其抗体片段，其包含VL和VH，所述VL和VH包含VL-CDR1、VL-CRD2、VL-CDR3、VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3氨基酸序列，所述VL-CDR1、VL-CRD2、VL-CDR3、VH-CDR1、VH-CDR2和VH-CDR3氨基酸序列与以下一致，或者除了一个或多个CDR中的三个、两个或一个氨基酸取代之外与以下一致：分别地，SEQ ID NO:7、8、9、11、12和13；SEQ ID NO:15、16、17、19、20和21；SEQ ID NO:23、16、24、26、27和28；SEQ ID NO:30、16、31、33、34和35，SEQ ID NO:44、45、46、48、49和50，SEQ ID NO:52、45、53、55、56和50，SEQ ID NO:58、59、60、33、62和63，SEQ ID NO:65、66、67、69、70和71，SEQ ID NO:73、74、75、48、77和50，SEQ ID NO:79、80、81、83、84和85，SEQ ID NO:87、45、88、90、91和92，SEQ ID NO:94、45、95、97、98和99，SEQ ID NO:87、45、101、103、104和105，SEQ ID NO:107、45、108、90、91和92，SEQ ID NO:111、45、112、114、115和116，SEQ ID NO:118、119、120、122、123和124，SEQ ID NO:30、45、126、90、128和129，SEQ ID NO:30、132、133、33、34和135，SEQ ID NO:30、132、133、156、34和135，SEQ ID NO:30、132、158、156、34和135，SEQ ID NO:



30、132、161、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、164、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、167、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、170、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、173、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、173、156、34和177,SEQ ID NO:30、132、158、156、34和177,SEQ ID NO:30、132、173、156、34和182,SEQ ID NO:30、132、161、156、34和185,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和188,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和190,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和192,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和194,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和196,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和198,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和200,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和202,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和204,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和206,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和208,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和210,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和212,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和214,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和216,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和218,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和220,SEQ ID NO:30、132、156、156、34和135,SEQ ID NO:30、132、156、156、34和177,SEQ ID NO:30、132、161、156、34和177,SEQ ID NO:30、132、156、156、34和227,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和230,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和233,SEQ ID NO:30、132、133、156、34和236,SEQ ID NO:238、239、133、156、241和135,SEQ ID NO:238、243、133、156、245和135,或SEQ ID NO:238、247、133、156、249和135。

[0022] 另一个实施方案涉及结合至CLDN 18.2的分离的抗体或其片段,其包含至少一个轻链可变区(VL)和至少一个重链可变区(VH),其中轻链可变区包含氨基酸序列SEQ ID NO:6、14、22、29、43、51、57、64、72、78、86、93、100、106、110、117、125、130、131、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、157、160、163、166、169、172、175、178、180、183、186、221、224、228、231、234、237、242或246,并且其中重链可变区包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:10、18、25、32、47、54、61、68、76、82、89、96、102、109、113、121、127、134、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、159、162、165、168、171、174、176、179、181、184、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、222、223、225、226、229、232、235、240、244或248。

[0023] 另一个实施方案涉及结合至CLDN 18.2的分离的抗体,其包含基本上由以下的氨基酸序列组成的轻链和重链:SEQ ID NO:250和251、252和253、254和255、256和257、258和259、260和261、262和263、264和265、266和267、268和269、270和271、272和273、274和275、276和277、278和279、280和281、282和283、284和285、286和287、288和289、290和291、292和293、294和295、296和297、298和299、300和301、302和303、304和305、306和307、308和309、310和311、312和313、314和315、316和317、318和319、320和321、322和323、324和325、326和327、328和329、330和331、332和333、334和335、336和337、338和339、340和341、342和343、344和345、346和347、348和349、350和351、352和353、354和355、356和357、358和359、360和361。

[0024] 在一方面,描述了抗体或其抗体片段,其中抗体的轻链可变结构域(VL)具有氨基酸序列,所述氨基酸序列与选自以下的参考氨基酸序列具有至少约90%至约100%一致性:SEQ ID NO:6、14、22、29、43、51、57、64、72、78、86、93、100、106、110、117、125、130、131、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、157、160、163、166、169、172、175、178、180、183、186、221、224、228、231、234、237、242或246。

[0025] 在其他方面,描述了分离的结合分子(如,抗体)或其抗原结合片段,其中抗体的重链可变结构域(VH)具有氨基酸序列,所述氨基酸序列与选自以下的参考氨基酸序列具有至少约90%至约100%一致性:SEQ ID NO:10、18、25、32、47、54、61、68、76、82、89、96、102、109、113、121、127、134、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、159、162、165、168、171、174、176、179、181、184、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、222、223、225、226、229、232、235、240、244或248。

[0026] 在另一方面,描述了特异性结合至CLDN 18.2的分离的抗体或其抗原结合片段,其中抗体或抗原结合片段具有轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)具有与选自SEQ ID NO:6、14、22、29、43、51、57、64、72、78、86、93、100、106、110、117、125、130、131、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、157、160、163、166、169、172、175、178、180、183、186、221、224、228、231、234、237、242或246的参考氨基酸序列至少约90%至约100%一致的序列,和其中抗体或抗原结合片段具有重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)具有与选自SEQ ID NO:10、18、25、32、47、54、61、68、76、82、89、96、102、109、113、121、127、134、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、159、162、165、168、171、174、176、179、181、184、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、222、223、225、226、229、232、235、240、244或248的参考氨基酸序列至少约90%至约100%一致的序列。

[0027] 在另一方面,描述了抗体或其抗体片段,其具有基本上由SEQ ID NO:154组成的轻链可变结构域(VL),和基本上由SEQ ID NO:155组成的重链可变结构域(VH)。

[0028] 在另一方面,描述了抗体或其抗体片段,其具有基本上由SEQ ID NO:160组成的轻链可变结构域(VL),和基本上由SEQ ID NO:162组成的重链可变结构域(VH)。

[0029] 在另一方面,描述了抗体或其抗体片段,其具有基本上由SEQ ID NO:231组成的轻链可变结构域(VL),和基本上由SEQ ID NO:232组成的重链可变结构域(VH)。

[0030] 在另一方面,描述了抗体或其抗体片段,其具有基本上由SEQ ID NO:237组成的轻链可变结构域(VL),和基本上由SEQ ID NO:240组成的重链可变结构域(VH)。

[0031] 在另一方面,描述了抗体或其抗体片段,其具有基本上由SEQ ID NO:242组成的轻链可变结构域(VL),和基本上由SEQ ID NO:244组成的重链可变结构域(VH)。

[0032] 在另一方面,描述了含有本文所述的抗体或其抗体片段和载剂的组合物。在另一方面,描述了包含编码本文所述的抗体或其抗体片段的序列的核酸。

[0033] 在另一方面,描述了包含根据本发明的核酸的组合物。

[0034] 在另一方面,描述了含有本文所述的核酸的载体。

[0035] 在另一方面,描述了包含核酸序列、组合物或载体的宿主细胞。

[0036] 在另一方面,本文描述了CLDN 18.2抗原和/或表达CLDN 18.2的核酸和/或细胞或其肽片段的经纯化或富集的制剂。

[0037] 在另一方面,描述了制备本文所述的抗体或其抗体片段的方法,其包括培养含有本文所述的核酸序列、组合物或载体的细胞;和本文所述的抗体或其抗体片段。

[0038] 在一方面,所述抗体或其抗体片段是单克隆、嵌合或人源化抗体,并且可选自:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、分泌性IgA、IgD和IgE抗体。

[0039] 在其他方面,描述了特异性结合至CLDN18.2但不结合至CLDN18.1的分离的抗体或

其抗体片段。

[0040] 在一个实施方案中,描述了本文所述的分离的抗体或其抗体片段,其结合至CLDN18.2并可用于治疗 and/或预防与表达紧密连接蛋白18.2的细胞相关的疾病的治疗剂,包括肿瘤-相关的疾病,诸如胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌和胆囊的癌。在具体的实施方案中,抗CLDN18.2抗体是可用于治疗和/或预防胃癌的有用治疗剂。在某些另外的实施方案中,也提供了特征是抗CLDN18.2抗体和靶向癌症免疫周期的其他试剂(如抗PD-1或抗PD-L1抗体)的治疗组合及使用此类组合的方法可用于治疗所述肿瘤-相关的疾病。

[0041] 在一方面,通过抗体与表达CLDN18的细胞结合,或通过抗体与表达CLDN18.2的细胞结合,可以诱导上述抗体杀伤细胞。在另一方面,所述抗体与表达CLDN18.1的细胞的结合不诱导所述细胞的杀伤。表达CLDN18.2的细胞可以是癌细胞,并且可以特别地选自:致瘤的胃癌细胞、食道癌细胞、胰腺癌细胞、肺癌细胞、卵巢癌细胞、结肠癌细胞、肝癌细胞、头颈癌细胞和胆囊癌细胞。

[0042] 在另一方面,描述了抗体或其抗体片段,其具有结合至CLDN18.2并介导表达CLDN18.2的细胞的杀伤的能力。优选地,抗体结合至CLDN18.1和CLDN18.2,并且更优选地,结合至CLDN18.2但不结合至CLDN18.1。优选通过抗体与有所述细胞表达的CLDN18.2结合来诱导本文所述抗体杀伤细胞。表达CLDN18.2的细胞优选是癌细胞,并且在某些实施方案中选自致瘤的胃癌细胞、食道癌细胞、胰腺癌细胞、肺癌细胞、卵巢癌细胞、结肠癌细胞、肝癌细胞、头颈癌细胞和胆囊癌细胞。

[0043] 在某些实施方案中,所述的抗体通过诱导补体依赖性细胞毒性(CDC)介导的裂解、抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)介导的裂解、细胞凋亡、同型粘附和/或吞噬作用、优选通过诱导CDC介导的裂解和/或ADCC介导的裂解来介导细胞杀伤。

[0044] 在某些另外的实施方案中,在选自单核细胞、单核的细胞、NK细胞和PMN的效应细胞的存在下,ADCC介导的细胞裂解发生,并且吞噬作用是通过巨噬细胞进行的。

[0045] 根据本文所述的所有方面,CLDN18.2优选是人CLDN18.2,其优选具有SEQ ID No:2的氨基酸序列。

[0046] 在某些实施方案中,所述的抗体结合至存在于活细胞表面上的CLDN18.2的天然表位。在另外的实施方案中,所述的抗体对癌细胞、优选胃癌细胞有特异性。

[0047] 在一方面,所述的抗体可以通过包括以下步骤的方法获得:用具有选自SEQ ID No:1、2或3的氨基酸序列的蛋白质或肽或其免疫原性片段,或表达所述蛋白质或肽的核酸或宿主细胞或其免疫原性片段免疫动物。优选地,所述的抗体对上述蛋白质、肽或其免疫原性片段具有特异性。所述的抗体在本文中通过提及产生抗体的克隆来指定,如5C9。

[0048] 在另一方面,可以通过从大量抗体文库中进行噬菌体展示选择来获得所述的抗体。优选地,所述的抗体可以通过包括以下的方法获得:用具有选自SEQ ID No:2或3的氨基酸序列的蛋白质或肽对单链可变片段(scFv)或抗原结合片段(Fab)或F(ab')<sub>2</sub>片段的人重组变体进行噬菌体展示筛选。

[0049] 在另一方面,描述了抑制表达CLDN18.2的细胞的生长和/或杀伤表达CLDN18.2的细胞的方法,该方法包括使细胞与有效量的所述抗体接触。在某些实施方案中,CLDN18.2在细胞表面上表达。

[0050] 在另一方面,描述了治疗或预防涉及表达CLDN 18.2的细胞的疾病或病症的方法,该方法包括向受试者施用本文所述的抗体。优选地,疾病或病症是肿瘤相关的疾病,并且在具体的实施方案中,是选自:胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌和胆囊的癌。在某些实施方案中,CLDN 18.2在细胞表面上表达。

[0051] 在一个优选的实施方案中,本文所述的抗体具有与CLDN 18.2结合的能力,而它们不结合至CLDN 18.1变体,或者以与对CLDN 18.2的结合亲和力相比较低的亲和力与CLDN 18.1结合。

[0052] 术语“结合”是指一种分子或试剂与另一种分子之间特异性的特异性结合。术语“特异性结合”意指分子或试剂(诸如抗体)与靶标(诸如表位)的结合更强,与结合至另一靶标相比,对该表位是特异性的。如果试剂以比第二靶标的解离常数低的“解离常数”或“ $K_D$ ”结合至第一靶标,则与第二靶标相比,试剂与第一靶标的结合更强。优选地,试剂与之特异性结合的靶标的解离常数( $K_D$ )是试剂未与之特异性结合的靶标的解离常数( $K_D$ )的小于1/10、优选小于1/20、更优选小于1/50、甚至更优选小于1/100、1/200、1/500或1/1000。

[0053] 本文所述的抗体介导表达CLDN 18.2(优选在这些细胞的表面上表达)的细胞的杀伤。

[0054] 在一个实施方案中,本文所述的抗体诱导补体依赖性细胞毒性(CDC),如至少约20% CDC介导的裂解;可替代地,至少约20-40% CDC介导的裂解;可替代地,约40-50% CDC介导的裂解;和可替代地,大于50% CDC介导了表达CLDN 18.2的细胞的裂解。此类抗体的实例包括以下抗体:15G11、9A1、5C9、5H1、1D5、8C5、9F1、7A10、8C12、14D7、5H7、5G7、4G3、14B7、7H1、5H1、15B5或其嵌合或人源化形式,其包含基本上由以下的氨基酸序列组成的轻链和重链:SEQ ID NO:250和251、252和253、254和255、256和257、258和259、260和261、262和263、264和265、266和267、268和269、270和271、272和273、274和275、276和277、278和279、280和281、282和283、284和285、286和287、288和289、290和291、292和293、294和295、296和297、298和299、300和301、302和303、304和305、306和307、308和309、310和311、312和313、314和315、316和317、318和319、320和321、322和323、324和325、326和327、328和329、330和331、332和333、334和335、336和337、338和339、340和341、342和343、344和345、346和347、348和349、350和351、352和353、354和355、356和357、358和359、360和361。

[0055] 可替代地或除了诱导CDC之外,本文所述的抗体可在存在效应细胞(如单核细胞、单核的细胞、NK细胞和PMN)的情况下诱导表达CLDN 18.2的细胞的抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)。此类抗体的实例包括以下抗体:15G11、9A1、5C9、5H1、1D5、8C5、9F1、7A10、8C12、14D7、5H7、5G7、4G3、14B7、7H1、5H1、15B5或其嵌合或人源化形式,其包含基本上由以下的氨基酸序列组成的轻链和重链:SEQ ID NO:250和251、252和253、254和255、256和257、258和259、260和261、262和263、264和265、266和267、268和269、270和271、272和273、274和275、276和277、278和279、280和281、282和283、284和285、286和287、288和289、290和291、292和293、294和295、296和297、298和299、300和301、302和303、304和305、306和307、308和309、310和311、312和313、314和315、316和317、318和319、320和321、322和323、324和325、326和327、328和329、330和331、332和333、334和335、336和337、338和339、340和341、342和343、344和345、346和347、348和349、350和351、352和353、354和355、356和357、358和359、360和361。

[0056] 所述抗体可能具有诱导表达CLDN 18.2的细胞的细胞凋亡、诱导表达CLDN 18.2的细胞的同型粘附和/或在巨噬细胞存在下诱导表达CLDN 18.2的细胞的吞噬作用的能力。本文所述的抗体可以具有一种或多种上述功能特性。在某些实施方案中,优选地,所述抗体诱导表达CLDN 18.2的细胞的CDC介导的裂解和ADCC介导的裂解,并且更优选地诱导表达CLDN 18.2的细胞的ADCC介导的裂解,尽管它们不诱导所述细胞的CDC介导的裂解。本文所述的抗体的示例性靶细胞包括但不限于表达CLDN 18.2的癌细胞,诸如致瘤性胃癌细胞、胰腺癌细胞、食道癌细胞和肺癌细胞。在一个具体的优选实施方案中,本文所述的抗体介导的细胞杀伤是CLDN 18.2特异性的,即本文所述的抗体介导表达CLDN 18.2的细胞的杀伤(优选CDC和/或ADCC介导的细胞裂解),但不介导表达CLDN 18.1但不表达CLDN 18.2的细胞的杀伤。本文所述的抗体可用于介导肿瘤细胞的杀伤,以治疗或预防癌症,诸如胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌和胆囊的癌。

[0057] 在一方面,本文所述的抗体可源自不同物种,包括但不限于小鼠、大鼠、兔子、豚鼠和人类。

[0058] 在某些实施方案中,本文所述的抗体还包括嵌合分子,其中源自一个物种、优选人的抗体恒定区与源自另一物种的抗原结合位点组合。

[0059] 此外,在某些另外的实施方案中,本文所述的抗体包括人源化分子,其中源自非人类物种的抗体的抗原结合位点与人类起源的恒定区和框架区结合。

[0060] 本文所述的抗体优选以约0.1-1000nM或更小的解离平衡常数(KD)从CLDN 18.2解离。

[0061] 优选地,本文所述的抗体不与相关细胞表面抗原交叉反应,并因此不抑制其功能。

[0062] 在又一方面,描述了组合物,如药物和诊断组合物/试剂盒,其包含与本文所述的抗体的一种或组合一起配制的药学上可接受的载剂。在一个具体的实施方案中,组合物包括抗体的组合,所述抗体结合至不同的表位或具有不同的功能特征,诸如诱导CDC和/或ADCC并诱导细胞凋亡。在该实施方案中,抗体可以组合使用,如,作为包含两种或多种抗CLDN 18.2单克隆抗体的药物组合物。例如,可以将具有不同但互补活性的抗CLDN 18.2抗体组合成单一疗法,以达到所需的治疗效果。在一个实施方案中,组合物包含介导CDC的抗CLDN 18.2抗体组合有诱导细胞凋亡的另一种抗CLDN 18.2抗体。在另一个实施方案中,组合物包含在效应细胞存在下介导对靶细胞的高效杀伤的抗CLDN 18.2抗体组合抑制表达CLDN 18.2的细胞的生长的另一种抗CLDN 18.2抗体。

[0063] 另外,包括了同时或依序施用本文所述的两种或多种抗CLDN 18.2抗体,其中至少一种抗体是嵌合抗CLDN 18.2抗体,并且至少一种其他抗体是人抗CLDN 18.2抗体,所述抗体结合至CLDN 18.2的相同或不同表位。优选地,首先施用本文所述的嵌合CLDN 18.2抗体,然后施用本文所述的人抗CLDN 18.2抗体,其中在某些优选的实施方案中,人抗CLDN 18.2抗体在延长的时间段内施用,如作为维持疗法。

[0064] 因此,本文所述的抗体可用于通过对患有此类疾病的患者施用抗体而治疗和/或预防涉及表达CLDN 18.2的细胞的多种疾病。可以治疗(如改善)或预防的示例性疾病包括但不限于致瘤疾病。可以预防和/或治疗的致瘤疾病的实例包括胃癌、胰腺癌、食道癌、肺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、肝癌、头颈癌和胆囊的癌。

[0065] 某些另外的实施方案包括组合疗法,包括与另外的治疗方案组合的本文所述的抗

体。例如,在一个具体的实施方案中,对施用了本文所述的抗体的受试者另外用化学治疗剂、放射线或调节(如增强或抑制)Fc受体(如Fc $\gamma$ 受体)的表达或活性的试剂(诸如细胞因子)来治疗。在治疗期间施用的典型的细胞因子包括粒细胞集落刺激因子(GCSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子(TNF)。示例性的治疗剂尤其包括抗肿瘤剂,诸如多柔比星、顺铂、泰索帝、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、吉西他滨和环磷酰胺。

[0066] 在又一方面,描述了免疫策略,其用人CLDN 18.2或其肽片段,优选CLDN 18.2或其肽片段免疫非人动物,诸如小鼠以获得抗体。用于免疫的示例性肽是选自SEQ ID NO:1、2或3的那些。因此,在一些优选的实施方案中,本文所述的抗体是通过使用选自SEQ ID NO:2和3的肽通过免疫获得的那些。类似地,可以在转基因非人类动物诸如转基因小鼠中产生针对CLDN 18.2的抗体。转基因非人类动物可以是具有包含编码抗体的全部或一部分的重链转基因和轻链转基因的基因组的转基因小鼠。

[0067] 野生型以及转基因非人类动物可用CLDN 18.2抗原和/或表达CLDN 18.2的核酸和/或细胞或其肽片段的经纯化或富集的制剂免疫。优选地,非人类动物能够通过进行V-D-J重组和同种型转换而产生针对CLDN 18.2的人类单克隆抗体的多种同种型(如IgG、IgA和/或IgM)。同种型转换可以通过如经典或非经典同种型转换来发生。

[0068] 因此,在又一方面,描述了从如上所述的非人类动物分离的B细胞。分离的B细胞可通过与永生化细胞融合而永生化,以提供所述抗体的来源(如,杂交瘤)。这样做的方法是本领域技术人员已知的。此类杂交瘤(即产生本文所述抗体)也包括在本文中。

[0069] 如本文所举例说明的,所述的抗体可以直接从表达抗体的杂交瘤获得,或者可以在宿主细胞(如CHO细胞或淋巴细胞)中克隆并重组表达。宿主细胞的另外实例是微生物,诸如大肠埃希氏菌,和真菌,诸如酵母。可替代地,它们可以在转基因非人类动物或植物中重组产生。

[0070] 如上使用的术语“片段”或“氨基酸序列的片段”涉及抗体序列的一部分,即代表在N-和/或C-末端被缩短的抗体序列的序列,当其替代抗体中的所述抗体序列时保留了抗体与CLDN 18.2的结合,和优选地,如本文所述的抗体的功能,如CDC介导的裂解或ADCC介导的裂解。优选地,氨基酸序列的片段包含来自所述氨基酸序列的至少80%、优选至少90%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸残基或在所提供的示例性百分比之间任何百分比的氨基酸残基。本文所述的氨基酸序列的片段可以由编码所述氨基酸序列的核酸序列的相应片段编码。

[0071] 在某些实施方案中,本文所述的抗体包含轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH)的组合,其中轻链可变区包含SEQ ID NO:14、22、29、43、51、57、64、72、78、86、93、100、106、110、117、125、130、131、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、157、160、163、166、169、172、175、178、180、183、186、221、224、228、231、234、237、242或246中的一种的氨基酸序列,以及其中所述重链可变区包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:18、25、32、47、54、61、68、76、82、89、96、102、109、113、121、127、134、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、159、162、165、168、171、174、176、179、181、184、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、222、223、225、226、229、232、235、240、244或248。

[0072] 在一个优选的实施方案中,本文所述的抗体包含选自以下可能性(i)至(vi)的轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH)的组合:

(i) VL包含SEQ ID NO:154的氨基酸序列或其片段,和VH包含SEQ ID NO:155的氨基酸序列或其片段,

(ii) VL包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列或其片段,和VH包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列或其片段,

(iii) VL包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列或其片段,和VH包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列或其片段,

(iv) VL包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列或其片段,和VH包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列或其片段,

(v) VL包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列或其片段,和VH包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列或其片段。

(vi) VL包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列或其片段,和VH包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列或其片段,

[0073] 在另一个实施方案中,本文所述的抗体包含重新表面化的或人源化的形式,其中抗体或其片段的表面暴露的残基在轻链和重链中均被替换以更类似于已知的人抗体表面。与鼠或嵌合抗体相比,此类人源化抗体可具有增加的作为治疗剂或诊断剂的效用。本文根据轻链和重链可变区的各自氨基酸序列、轻链和重链可变区的基因的DNA序列、CDR的鉴定、其表面氨基酸的鉴定及以重组形式表达它们的方法的公开内容来表征抗体的人源化形式。

[0074] 在一个优选的方面,本文所述的抗体或抗体片段具有改善的性质。例如,本文制备并描述了对CLDN 18.2具有改善的亲力的抗体或抗体片段。

[0075] 本文所提及的“包含就其重链而言的特定链或特定区域或序列的抗体”优选涉及其中抗体的所有重链均包含特定链、区域或序列的情况。这相应地适用于抗体的轻链。

[0076] 其他实施方案涉及包含编码如本文所述的抗体或其部分(如抗体链)的基因或核酸序列的核酸。核酸可以包含在载体中,如质粒、粘粒、病毒、噬菌体或如在遗传工程化中常用的另一种载体。载体可以包含另外的基因,诸如标记基因,其允许在适合的宿主细胞中并且在适合的条件下选择载体。此外,载体可以包含表达控制元件,其允许编码区在适合的宿主中正确表达。此类控制元件是技术人员已知的,并且可以包括启动子、剪接盒和翻译起始密码子。

[0077] 在某些实施方案中,所述的核酸可以可操作地附接至表达控制序列,从而允许在真核或原核细胞中表达。确保在真核或原核细胞中表达的控制元件是本领域技术人员众所周知的。

[0078] 用于构建所述的核酸分子、用于构建包含以上核酸分子的载体、用于引入载体至适当选择的宿主细胞中、用于引起或实现表达的方法在本领域中是众所周知的。

[0079] 另外的实施方案涉及包含如本文公开的核酸或载体的宿主细胞。

[0080] 根据下面的详述和权利要求,本文描述的实施方案的其他特征和优点将是显而易见的。

#### 附图简述

[0081] 图1显示了用偶联至GFP的CLD18.2转染的HEK293细胞的荧光分析的照片,并证明

了在细胞膜上的融合蛋白表达。

[0082] 图2显示了用CLD18.2转染并与细胞膜上的单克隆抗体3B8反应的HEK293细胞的免疫荧光分析的照片。

[0083] 图3显示了如通过流式细胞术分析的单克隆抗体3B8与用GFP和人CLD18.2瞬时转染的HEK293细胞的结合。

[0084] 图4显示了描绘通过基于ELISA的测定进行的单克隆抗体3B8与用GFP和人CLD18.2瞬时转染的HEK293细胞的结合的条形图。

[0085] 图5显示了如通过流式细胞术分析的单克隆抗体3B8与用GFP和人CLD18.2瞬时转染的HEK293细胞的结合亲和力评估的图。使用了各种浓度的单克隆抗体(0.01、0.1、1、2、10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )，抗体3B8的结合EC50为1-2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

[0086] 图6描绘了抗CLDN 18.2-15G11对HEK293-T、HEK293-CLDN 18.2和HEK293-CLDN 18.1细胞的流式细胞术分析。数据显示了单克隆抗体15G11结合至CLDN 18.2，但不结合至CLDN 18.1。

[0087] 图7描绘了抗CLDN 18.2-9A1对HEK293-T、HEK293-CLDN 18.2和HEK293-CLDN 18.1细胞的流式细胞术分析。数据显示了单克隆抗体9A1结合至CLDN 18.2，但不结合至CLDN 18.1。

[0088] 图8描绘了抗CLDN 18.2-5C9对HEK293-T、HEK293-CLDN 18.2和HEK293-CLDN 18.1细胞的流式细胞术分析。数据显示了单克隆抗体5C9结合至CLDN 18.2，但不结合至CLDN 18.1。

[0089] 图9描绘了通过基于Elisa的分析进行的抗CLDN 18.2-15G11对紧密连接蛋白18.2的结合亲和力的图。

[0090] 图10描绘了通过基于Elisa的分析进行的抗CLDN 18.2-9A1对紧密连接蛋白18.2的结合亲和力的图。

[0091] 图11描绘了通过基于Elisa的分析进行的抗CLDN 18.2-5C9对紧密连接蛋白18.2的结合亲和力的图。

[0092] 图12描绘了通过基于Elisa的分析进行的小鼠单克隆抗CLDN 18.2抗体5C9、15G11、9A1、1D5、7A10和8C12的结合亲和力测量的图。

[0093] 图13描绘了通过基于Elisa的分析进行的小鼠单克隆抗CLDN 18.2抗体14D7、4G3、5H7、5H8、14B7、5H1-2、15B5、5G7的结合亲和力测量的图。

[0094] 图14描绘了通过基于Elisa的分析进行的人源化单克隆抗CLDN 18.2抗体h5C9o、h5C9a、h5C9n的结合亲和力测量的图。

[0095] 图15描绘了通过基于Elisa的分析进行的人源化单克隆抗CLDN 18.2抗体h5C9o、h5C9o Fc mu、h5C9ob、h5C9oae、h5C9oan、h5C9oao的结合亲和力测量的图。

[0096] 图16描绘了通过基于Elisa的分析进行的人源化单克隆抗CLDN 18.2抗体h5C9oa、h5C9ob、h5C9oc、h5C9od、h5C9oe、h5C9of、h5C9og、h5C9oh、h5C9oi、h5C9oj、h5C9o的结合亲和力测量的图。

[0097] 图17描绘了通过基于Elisa的分析进行的人源化单克隆抗CLDN 18.2抗体h5C9ok、h5C9ol、h5C9om、h5C9on、h5C9oo、h5C9op、h5C9oq、h5C9os的结合亲和力测量的图。

[0098] 图18描绘了通过基于Elisa的分析进行的人源化单克隆抗CLDN 18.2抗体h5C9or、



- h5C9ot、h5C9ou、h5C9ov、h5C9ow、h5C9ox、h5C9oy、h5C9oz、h5C9oaa的结合亲和力测量的图。
- [0099] 图19描绘了通过基于Elisa的分析进行的人源化单克隆抗CLDN 18.2h5C9ob、h5C9oab、h5C9oad、h5C9oaf、h5C9oaj、h5C9oak、h5C9oal、h5C9oam抗体的结合亲和力测量的图。
- [0100] 图20描绘了通过基于Elisa的分析进行的人源化单克隆抗CLDN 18.2抗体h5C9ob、h5C9oh、h5C9oi、h5C9oj、h5C9oae、h5C9oag、h5C9oah、h5C9oai的结合亲和力测量的图。
- [0101] 图21描绘了通过基于Elisa的分析进行的人源化单克隆抗CLDN 18.2抗体h5C9o Fc mu、h5C9ob、h5C9oap、h5C9oaq、h5C9oao、h5C9oae的结合亲和力测量的图。
- [0102] 图22描绘了通过基于Elisa的分析进行的人源化单克隆抗CLDN 18.2抗体h5C9o Fc mu、h5C9ob、h5C9oap、h5C9oaq、h5C9oao、h5C9oae、h5C9oar的结合亲和力测量的图。
- [0103] 图23描绘了通过SDS-PAGE电泳进行的小鼠单克隆抗CLDN 18.2抗体5C9、15G11、9A1、1D5、7A10和8C12的纯度分析的照片。
- [0104] 图24描绘了通过SDS-PAGE电泳进行的小鼠单克隆抗CLDN 18.2抗体14D7、4G3、5H7、5G7、5H8、14B7、5H1-1、15B5的纯度分析的照片。
- [0105] 图25描绘了小鼠单克隆抗CLDN 18.2抗体7H1对紧密连接蛋白18.2和紧密连接蛋白18.1的结合亲和力和选择性分析的图。
- [0106] 图26描绘了嵌合抗CLDN 18.2抗体ch5C9、ch15G11和ch9A1对紧密连接蛋白18.2和紧密连接蛋白18.1、人IgG(作为对照)的结合亲和力和选择性分析的图。
- [0107] 图27描绘了人源化抗CLDN 18.2抗体ch5C9o对紧密连接蛋白18.2和紧密连接蛋白18.1的结合亲和力和选择性分析的图。
- [0108] 图28描绘了通过基于细胞的Elisa分析进行的结合至HEK\_CLDN18.2细胞但不是HEK293T细胞上的紧密连接蛋白18.2表位的人源化抗紧密连接蛋白18.2抗体h5C9o。
- [0109] 图29描绘了通过基于细胞的Elisa分析进行的结合至HEK\_CLDN18.2细胞上的紧密连接蛋白18.2表位的人源化抗紧密连接蛋白18.2抗体h5C9o、h5C9o Fc mu、h5C9ob、h5C9oae、h5C9oan、h5C9oao。
- [0110] 图30描绘了通过基于细胞的Elisa分析进行的结合至HEK\_CLDN18.2细胞上的紧密连接蛋白18.2表位的人源化抗紧密连接蛋白18.2抗体h5C9o Fc mu、h5C9ob、h5C9oae、h5C9oag、h5C9oai、h5C9oan、h5C9oao。
- [0111] 图31是通过Alexa Fluor 488标记分析进行的人源化抗体h5C9o内化测定的照片。
- [0112] 图32描绘了比较嵌合的抗紧密连接蛋白18.2抗体ch5C9、ch15G11和ch9A1介导的补体依赖性细胞毒性(CDC)的图。
- [0113] 图33显示了描绘在表达紧密连接蛋白18.2的HEK293细胞上而非HEK293T细胞上的嵌合抗紧密连接蛋白18.2抗体ch5C9介导的CDC效应的图。
- [0114] 图34显示了示出了在表达紧密连接蛋白18.2的HEK293细胞上而非HEK293T细胞上的人源化的抗紧密连接蛋白18.2抗体h5C9o介导的CDC效应的图。
- [0115] 图35显示了在表达紧密连接蛋白18.2的HEK293细胞上的人源化抗紧密连接蛋白18.2抗体h5C9o Fc mu、h5C9ob、h5C9oap、h5C9oaq、h5C9oao、h5C9oae、h5C9oar介导的CDC效应。
- [0116] 图36描绘了显示在表达紧密连接蛋白18.2的HEK293细胞上的人源化抗紧密连接

蛋白18.2抗体h5C9o Fc mu、h5C9ob、h5C9oap、h5C9oaq、h5C9oao、h5C9oae介导的CDC效应的图。

[0117] 图37描绘了显示在瞬时表达CLDN18.2的HEK\_CLDN18.2细胞上的嵌合抗紧密连接蛋白18.2抗体ch5C9、ch15G11和ch9A1介导的ADCC效应的图。

[0118] 图38描绘了显示在稳定表达CLDN18.2的HEK\_CLDN18.2细胞上的嵌合抗紧密连接蛋白18.2抗体ch5C9、ch7H1介导的ADCC效应的图。

[0119] 图39描绘了显示在表达CLDN18.2的NUGC4细胞上的嵌合抗紧密连接蛋白18.2抗体ch7H1介导的ADCC效应的图。

[0120] 图40描绘了显示在表达CLDN18.2的KATO III细胞上的嵌合抗紧密连接蛋白18.2抗体ch5C9介导的ADCC效应的图。

[0121] 图41描绘了显示在表达CLDN18.2的KATO III细胞上的人源化抗紧密连接蛋白18.2抗体h5C9o介导的ADCC效应的图。

[0122] 图42描绘了显示在稳定表达CLDN18.2的HEK\_CLDN18.2细胞上的人源化抗紧密连接蛋白18.2抗体h5C9oab、h5C9oaf、h5C9oag、h5C9oaj、h5C9oak、h5C9oam介导的ADCC效应的图。

[0123] 图43描绘了显示在稳定表达CLDN18.2的HEK\_CLDN18.2细胞上的人源化抗紧密连接蛋白18.2抗体h5C9oab、h5C9oaf、h5C9oag、h5C9oaj、h5C9oan和h5C9oh介导的ADCC效应的图。

[0124] 图44描绘了显示在稳定表达CLDN18.2的HEK\_CLDN18.2细胞上的人源化抗紧密连接蛋白18.2抗体h5C9oao、h5C9oaq、h5C9oar、h5C9oai、h5C9oae介导的ADCC效应的图。

[0125] 图45描绘了显示在稳定表达CLDN18.2的HEK\_CLDN18.2细胞上的人源化抗紧密连接蛋白18.2抗体h5C9o Fc、h5C9oao、h5C9oae、h5C9ob、h5C9oap、h5C9oaq介导的ADCC效应的图。

[0126] 图46描绘了显示在CD1小鼠中的人源化抗紧密连接蛋白18.2抗体h5C9o的药物代谢动力学研究的结果的图。

[0127] 图47描绘了显示通过在裸小鼠中靶向h5C9o至肿瘤细胞异种移植物上的CLDN18.2-阳性肿瘤对肿瘤形成和生长的抑制的图。

[0128] 图48描绘了显示在体内具有肿瘤异种移植物的h5C9o治疗的小鼠的存活益处的图。

#### 发明详述

[0129] 本文描述了特异性结合至细胞表面上膜蛋白紧密连接蛋白18.2的新型和改良抗体的发现。抗体或其抗体片段与表达CLDN18.2的细胞的结合通过诱导补体依赖性细胞毒性(CDC)介导的裂解、抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)介导的裂解、细胞凋亡、同型粘附或吞噬作用中的至少一种来介导表达CLDN18.2的细胞的杀伤。本文所述的抗体或抗体片段具有比那些先前已知的抗紧密连接蛋白18.2抗体改善的特性(包括改善的与紧密连接蛋白18.2的结合亲和力或稳定性)或药代动力学特性。还提供了包含所述抗CLDN18.2抗体或其抗体片段的相关多核苷酸、载体、药物组合物。另外,提供了制备本文公开的抗CLDN18.2抗体和抗体片段的方法以及使用本文公开的抗CLDN18.2抗体和抗体片段的方法,例如用于诊断方法和治疗受试者中的癌症的方法(作为直接疗法、辅助疗法和/或组合疗法)中。此外,

还描述了特征为抗CLDN18.2抗体(如,5C9)和一种或多种靶向癌症免疫循环的另外方面的试剂(诸如抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA4抗体)的治疗组合;及使用此类组合减少肿瘤介导的免疫抑制的方法。

[0130] 在一些方面,分离的单克隆抗体包括IgA、IgG1-4、IgE、IgM和IgD抗体。在一个实施方案中,抗体是IgG1抗体,更特别是IgG1、 $\kappa$ 或IgG1、 $\lambda$ 同种型。在另一个实施方案中,抗体是IgG3抗体,更特别是IgG3、 $\kappa$ 或IgG3、 $\lambda$ 同种型。在又一个实施方案中,抗体是IgG4抗体,更特别是IgG4、 $\kappa$ 或IgG4、 $\lambda$ 同种型。在仍然另一个实施方案中,抗体是IgA1或IgA2抗体。在仍然另一个实施方案中,抗体是IgM抗体。

[0131] 在一个实施方案中,描述了分离的抗体或其抗体片段,其特异性结合至表达CLDN 18的细胞,和优选(i)结合至表达CLDN 18.2的细胞,和(ii)不结合至不表达CLDN 18.2但表达CLDN 18.1的细胞。所述的分离的抗体或其抗体片段优选地(i)介导表达CLDN 18.2的细胞的杀伤,和(ii)不介导不表达CLDN 18.2但表达CLDN 18.1的细胞的杀伤。

[0132] 在另一个实施方案中,描述了分离的抗体或其抗体片段,其(i)结合至表达CLDN 18的肿瘤细胞,(ii)不结合至表达CLDN 18的正常胃粘膜细胞,和/或(iii)不结合至表达CLDN 18的非癌肺组织细胞。还包括了分离的抗体或其抗体片段,其(i)介导了表达CLDN 18的肿瘤细胞的杀伤,(ii)不介导表达CLDN 18的正常胃粘膜细胞的杀伤,和/或(iii)不介导表达CLDN 18的非癌肺组织细胞的杀伤。

[0133] 所述的分离的抗体或其抗体片段与CLDN 18.2抗原的结合可以例如通过激活补体系统介导表达CLDN 18.2的细胞的杀伤。不受理论的束缚,考虑到表达CLDN 18.2的细胞的杀伤可以通过以下机制中的一种或多种发生:表达CLDN 18.2的细胞的补体依赖性细胞毒性(CDC);表达CLDN 18.2的细胞的细胞凋亡;表达CLDN 18.2的细胞的效应细胞吞噬作用;或表达CLDN 18.2的细胞的效应细胞抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)。

[0134] 在一些实施方案中,所述的分离的抗体或其抗体片段结合至CLDN 18.2上的表位,其不存在于CLDN 18.1上,如SEQ ID NO:1和2。在其他实施方案中,所述的分离的抗体或其抗体片段结合至位于CLDN 18.2-环1上的表位,如SEQ ID NO:1。在优选的实施方案中,分离的抗体或其抗体片段结合至在CLDN 18.2上的表位,其不存在于CLDN 18.1上。

[0135] 在一个实施方案中,本文所述的抗体包含重新表面化的或人源化的形式,其中抗体或其片段的表面暴露的残基在轻链和重链中均被替换以更类似于已知的人抗体表面。与鼠或单克隆抗体相比,此类人源化抗体可具有增加的作为治疗剂或诊断剂的效用。

[0136] 所述的抗体也包括完全人抗体。在一些示范性实施方案中,此类抗体可以在非人转基因动物中产生,例如能够通过经历V-D-J重组和同种型转换而产生针对CLDN 18.2的人单克隆抗体的多种同种型的转基因小鼠。此类转基因动物还可以是用于产生多克隆抗体的转基因兔,诸如公开于如美国公布第2003/0017534号中,其整体并入本文。

[0137] I. 普通术语(术语的定义)

[0138] 应当理解,本发明不限于特定的组合物或工艺步骤,因为它们可以变化。如本说明书和所附权利要求中所用,除非上下文中另外明确指定,否则单数形式“一种”、“一个”和“该”包括复数指示物。术语“一种”(或“一个”)以及术语“一个或多个”和“至少一个”可在本文中互换使用。

[0139] 此外,“和/或”当在本文中使用时应被视为两个指定的特征或组分中的每个具有

或不具有另一个的具体公开。因此,如在本文中的短语(诸如“A和/或B”)中使用的术语“和/或”意在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独的)和“B”(单独的)。类似地,如在短语诸如“A、B和/或C”中所用的术语“和/或”意在涵盖以下方面中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独的);B(单独的);和C(单独的)。

[0140] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开涉及的领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。例如,Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 第2版, 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 第3版, 1999, Academic Press; 和Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, 2000年修订, Oxford University Press, 向技术人员提供了本公开中使用的许多术语的通用词典。

[0141] 单位、前缀和符号以其国际单位制(SI)公认形式表示。数字范围包括定义范围的数字。除非另有说明,否则氨基酸序列以氨基至羧基的方向从左至右书写。本文提供的标题不是对各个方面的限制,其可以通过整体参考说明书来获得。相应地,通过参考整个说明书更完整地定义了下面直接定义的术语。

[0142] 应该理解的是,无论在本文中何处用语言“包括”来描述方面,也都提供了以“由...组成”和/或“基本上由...组成”描述的在其他方面类似的方面。

[0143] 氨基酸在本文中用它们通常已知的三个字母符号或IUPAC-IUB生化命名委员会推荐的一个字母符号来指代。同样,核苷酸以其普遍接受的单字母代码指代。

[0144] 如本文所用的术语“CLDN 18.2”或“CLDN18.2多肽”是指紧密连接分子紧密连接蛋白-18蛋白的同种型2。可在Uniprot数据库获得CLDN18.2的人和鼠形式的相应序列。在定义任何CLDN18.2抗体表位时,使用的氨基酸编号代表不含有信号序列残基的成熟CLDN18.2蛋白的氨基酸残基。示例性CLDN18.2多肽在SEQ ID No:2中提供。

[0145] 术语“CLDN18.2”包括人CLDN18.2的翻译后修饰的变体、同种型和物种同源物,其由细胞天然表达或在用CLDN18.2基因转染的细胞上表达。

[0146] 术语“CLDN18变体”应涵盖(i) CLDN18剪接变体, (ii) CLDN18-翻译后修饰的变体,特别包括具有不同N-糖基化状态的变体, (iii) CLDN18构象变体,特别包括CLDN18-构象-1、CLDN18-构象-2和CLDN18-构象-3, (iv) 位于细胞间紧密连接处的无CLDN18和CLDN18同型/异型相关的变体, (v) CLDN18癌症相关和CLDN18非癌症相关的变体。

[0147] 术语“抑制”、“阻断”、“遏制”及其语法变体在本文可互换使用,并且是指生物学活性的任何统计学显著降低,包括活性的完全阻断。例如,“抑制”可以指的是生物活性减少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%(包括其间的百分比)。因此,当使用术语“抑制”或“遏制”来描述如对CLDN18.2的酶促活性的作用时,该术语是指抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段相对于未处理(对照)细胞中的CLDN18.2-介导的活性,统计学上显著降低了CLDN18.2活性的能力。表达CLDN18.2的细胞可以是天然存在的细胞或细胞系(如癌细胞),或者可以通过将编码CLDN18.2的核酸引入宿主细胞而重组产生。在一些方面,抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段可统计学地显著降低生物液体中可溶形式的CLDN18.2的活性。在一方面,抗CLDN18.2结合分子,如抗体或其抗原结合片段抑制了CLDN18.2-介导的活性至少10%、至少15%、或至少20%、至少25%、或至少30%、至少35%、或至少40%、至少45%、或至少50%、至少55%、或至少60%、至少65%、或至少70%、至少

75%、或至少80%、至少85%、或至少90%、至少95%、或至少100%，如例如通过下文实施例中所述的方法和/或本领域已知的方法测定。

[0148] 如本文所用，术语“抑制CLDN18.2活性”是指抗CLDN18.2结合分子(如抗体或其抗原结合片段)在统计学上显著降低表达CLDN18.2的细胞或含CLDN18.2的样品中CLDN18.2-依赖性活性的能力。在一些方面，当细胞或样品与抗CLDN18.2结合分子(如，本文所述的抗体或其抗原结合片段)接触时，相对于在抗CLDN18.2结合分子(如，抗体或其抗原结合片段)的不存在下(对照条件)测量的CLDN18.2活性，CLDN18.2活性的抑制可以是降低至少10%、或至少15%、或至少20%、或至少25%、或至少30%、或至少35%、或至少40%、或至少45%、或至少50%、或至少55%、或至少60%、或至少65%、或至少70%、或至少75%、或至少80%、或至少85%、或至少90%、或至少95%、或至少100%。

[0149] 如本文可互换使用的，术语“抗体”或“免疫球蛋白”包括完整抗体和其任何抗原结合片段或单链。典型的抗体包含通过二硫键相互连接的至少两条重链(在本文中缩写为“HC”)和两条轻链(在本文中缩写为“LC”)。每条重链由重链可变区(或重链可变结构域，在本文中缩写为“V<sub>H</sub>”或“V<sub>H</sub>”)和重链恒定区组成。重链恒定区由三个结构域CH1、CH2和CH3组成。每条轻链由轻链可变区(或轻链可变结构域，在本文中缩写为“V<sub>L</sub>”或“V<sub>L</sub>”)和轻链恒定区组成。轻链恒定区由一个结构域CL组成。V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>区可以进一步细分为高变区，称为互补决定区(CDR)，其间散布着更为保守的区，称为框架区(FW)。每个V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>由三个CDR和四个FW组成，从氨基末端到羧基末端按以下顺序排列：FW1，CDR1，FW2，CDR2，FW3，CDR3，FW4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合，其包括免疫系统的各种细胞(如，效应细胞)和经典补体系统的第一组分(C1q)。本公开的示例性抗体包括抗CLDN18.2抗体(原始的和种系的)、亲和力优化的克隆、缺少ADCC的优化抗体和其他优化抗体(如，血清半衰期优化的抗体，包括例如YTE突变，参见Da11'Acqua等人，J.Biol.Chem.281:23514-24(2006)和美国专利第7,083,784号，其在此通过引用整体并入)。

[0150] 抗体可以是免疫球蛋白的五种主要类别中的任一种：基于它们的重链恒定结构域(分别被称为 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 和 $\mu$ )，IgA、IgD、IgE、IgG和IgM或其亚类(同种型)(如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)。不同种类的免疫球蛋白具有不同且众所周知的亚基结构和三维构型。

[0151] “阻断抗体”或“拮抗剂抗体”是抑制或降低其结合的抗原诸如CLDN18.2的生物学活性的抗体。在某一方面，阻断抗体或拮抗剂抗体基本上或完全抑制抗原的生物学活性。期望地，生物活性被降低或阻断至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或甚至100%。

[0152] 术语“CLDN18.2抗体”、“结合至CLDN18.2的抗体”或“抗CLDN18.2”是指能够以足够的亲和力结合CLDN18.2的抗体或其抗原结合片段，使得该分子可用作靶向CLDN18.2的治疗剂或诊断剂。例如如通过放射免疫测定(RIA)、BIACORE™(使用重组CLDN18.2作为分析物并使用抗体作为配体，反之亦然)或本领域已知的其他结合测定所测量，抗CLDN18.2抗体与不相关的非-CLDN18.2蛋白的结合程度是抗体与CLDN18.2结合的小于约10%。在某些方面，结合至CLDN18.2的抗体具有<1 $\mu$ M、<100nM、<10nM、<1nM、<0.1nM、<10pM、<1pM或<0.1pM的解离

常数 ( $K_D$ )。术语“抗CLDN18.2”也广泛地涵盖包含如掺入支架中的本文公开的抗体的CDR的分子。因此,短语“特异性结合至CLDN18.2的分离的结合分子或其抗原结合片段”不仅指抗体和其抗原结合片段,而且还指包含例如掺入本文公开的抗体的CDR的一个或多个支架的分子。参见,例如,美国专利公布No.20150098955,其通过引用整体并入本文。

[0153] “CTLA4多肽”意指具有T细胞抑制性活性的与GenBank Accession AAL07473.1具有至少85%氨基酸序列一致性的多肽或其片段。以下提供了AAL07473.1的序列:

CTLA4多肽序列:

MACLGFRHKAQLNLRTRTPCTLLFFLLFIPVFCKAMHVAQPAVVL

ASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMGN

ELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYL

GIGNGTQIYVIDPEPCPDSDFLLWILAAVSSGLFFYSFLLTAVSLSKMLKKRSPLTTGVYVKMPPTPEP

ECEKQFQPYFIPIN (SEQ ID No:40)

[0154] “CTLA4核酸分子”意指编码CTLA4多肽的多核苷酸。示例性CTLA4核酸分子序列以GenBank登录No.AAL07473提供。

[0155] “抗CTLA4抗体”意指选择性结合CTLA4多肽的抗体。示例性抗CTLA4抗体描述于例如美国专利第6,682,736号;第7,109,003号;第7,123,281号;第7,411,057号;第7,824,679号;第8,143,379号;第7,807,797号;和第8,491,895号(曲美木单抗是11.2.1,其中),其通过引用整体并入本文。曲美木单抗是示例性抗CTLA4抗体。

[0156] “PD-1多肽”意指与NCBI登录号NP\_005009具有至少约85%氨基酸一致性并具有PD-L1和/或PD-L2结合活性的多肽或其片段。以下提供了NP\_005009的序列。

PD-1多肽序列 (NCBI ACCESSION NO.NP\_005009):

MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFLDSPDR

PWNPTFSPALLVVTEGDNA TFTCSFSNTSESFVINWYRM

SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRTVL PNGRDFHMSV

VRARRNDSGTYLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE

VPTAHPSPP RPAGQFQTIV VGVVGGLLGSLVLLVWVLAV

ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW

REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG

PRSAGPLRPE DGHCSWPL (SEQ ID No:41)

[0157] “PD-1核酸分子”意指编码PD-1多肽的多核苷酸。示例性PD-1核酸分子序列以NCBI登录号NM\_005018提供。“抗PD-1抗体”意指选择性结合PD-1多肽的抗体或其抗原结合片段。示例性抗PD-1抗体包括例如派姆单抗 (KEYTRUDA<sup>®</sup>, 兰布罗利珠单抗, MK-3475)、纳武单抗 (OPDIVA<sup>®</sup>, BMS-936558, MDX-1106, ONO-4538) 或AMP-224。

[0158] “PD-L1多肽”意指与NCBI登录号NP\_001254635具有至少约85%、95%或100%氨基酸一致性并且具有PD-1和CD80结合活性的多肽或其片段。以下提供了NP\_001254635的序列。

PD-L1多肽序列 (NCBI ACCESSION NO.NP\_001254635):

MRIFAVFIFMTYWHLNAPYNKINGRILVVDPVTSEHELTCQLAEGYP

KAEVIWTSDDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCT

FRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFR

LRKG RMDVKKCGI QDTNSKKGSD THLEET (SEQ ID No:42)

[0159] “PD-L1核酸分子”意指编码PD-L1多肽的多核苷酸。示例性PD-L1核酸分子序列以NCBI登录号NM\_001267706提供。

[0160] “抗PD-L1抗体”意指选择性结合PD-L1多肽的抗体或其抗原结合片段。示例性抗PD-L1抗体描述于例如美国专利公布第US 2013/0034559号(美国专利第8,779,108号)和U.S.2014/0356353,其通过引用整体并入本文。

[0161] 术语“抗原结合片段”是指包含完整抗体的一部分的分子,并且尤其是指包含完整抗体的抗原决定可变区的分子。本领域已知抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段来执行。抗体片段的实例包括但不限于Fab、Fab’、F(ab’)2和Fv片段、线性抗体、单链抗体和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0162] 术语“单克隆抗体”是指参与高度特异性识别和结合单抗原决定簇或表位的同源性抗体群。这与通常包括针对不同抗原决定簇的不同抗体的多克隆抗体不同。

[0163] 术语“单克隆抗体”涵盖完整和全长单克隆抗体两者以及抗体片段(诸如,Fab、Fab’、F(ab’)2、Fv)、单链可变片段(scFv)、包含抗体部分的融合蛋白和任何其它包含抗原识别位点的经修饰的免疫球蛋白分子。此外,“单克隆抗体”是指以任何数目的方式制备的此类抗体,包括但不限于通过杂交瘤、噬菌体选择、重组表达和转基因动物(如,人抗体在转基因小鼠中的表达)。

[0164] 术语“人源化抗体”是指衍生自非人(如鼠)免疫球蛋白的抗体,该抗体已被工程化以含也有最少的非人(如鼠)序列。通常,人源化抗体是人免疫球蛋白,其中来自CDR的残基被具有所需的特异性、亲和力和能力的非人类物种(如小鼠、大鼠、兔或仓鼠)的CDR的残基替代,这些残基具有所需的特异性、亲和力和能力(Jones等人,1986,Nature,321:522525; Riechmann等人,1988,Nature,332:323-327;Verhoeyen等人,1988,Science,239:1534-1536)。在一些实施方案中,人免疫球蛋白的框架(FW)氨基酸残基被来自非人物种的具有所需特异性和/或亲和性和/或能力的抗体中的相应残基替换。

[0165] 人源化抗体可通过取代Fv框架区(FW)中和/或置换的非人残基中的另外的残基来进一步修饰,以精炼和优化抗体特异性、亲和性和/或能力。通常,人源化抗体将包含基本上所有的至少一个和通常两个或三个可变结构域,所述可变结构域含有所有或基本上所有的与非人免疫球蛋白对应的CDR区,而所有或基本上所有的FW区是人免疫球蛋白共有序列的FW区。人源化抗体还可以包含免疫球蛋白(通常为人免疫球蛋白)恒定区或结构域(Fc)的至少一部分。用于生成人源化抗体的方法的实例描述于美国专利第5,225,539号或第5,639,641号中,其整体并入本文。

[0166] 抗体的“可变区”是指单独的或组合的抗体轻链的可变区或抗体重链的可变区。重链和轻链的可变区各自自由通过三个CDR区连接的四个FW区组成。各链中的CDR通过FW区邻近保持在一起,并且与来自另一链的CDR一起帮助形成抗体的抗原结合位点。至少有两种用于确定CDR的技术:(1)基于跨物种序列变异性的方法(即,Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,1991,National Institutes of Health, Bethesda Md.);和(2)基于抗原-抗体复合物的晶体学研究的方法(Al-lazikani等人,(1997)J.Molec.Biol.,273:927-948)。另外,本领域有时使用这两种方法的组合来确定

CDR。

[0167] 当提及可变结构域中的残基时,通常使用Kabat编号系统(如,Kabat等人, Sequences of Immunological Interest,第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1991))。为了保持一致,本文中描述的所有抗体均根据Kabat系统进行编号,如最新出版物中所述(Mathieu Dondelinger等人Understanding the Significance and Implications of Antibody Numbering and Antigen-Binding Surface/Residue Definition,Frontiers in Immunology 9,2278(2018)),然而,因为CDR的Kabat定义有缺陷,所以我们选择AbM系统进行CDR定义。

[0168] 短语“如Kabat中的氨基酸位置编号”、“Kabat位置”、“Kabat编号方案”、“Kabat编号系统”及其语法变体是指用于抗体的编译的重链可变结构域、轻链可变结构域、重链或轻链的编号系统(Mathieu Dondelinger等人Understanding the Significance and Implications of Antibody Numbering and Antigen-Binding Surface/Residue Definition,Frontiers in Immunology 9,2278(2018))。使用该编号系统,实际的线性氨基酸序列可以含有较少或另外的氨基酸,其对应于本文所述的所述抗体的可变结构域的FW或CDR或者CH1、CH2或CH3的缩短或插入。例如,重链可变结构域可以在H2残基52之后包括单个氨基酸插入片段(根据Kabat的残基52a),和在重链FW残基82之后包括插入的残基(如根据Kabat的残基82a、82b和82c等)。

[0169] 如在整个说明书中使用,所描述的VH CDR序列对应于经典的Kabat编号位置,即Kabat VH-CDR1位于位置26-35B,VH-CDR2位于位置50-65,和VH-CDR3位于位置95-102。VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3也对应于经典的Kabat编号位置,即分别是位置24-34、50-56和89-97。

[0170] 如本文所用,Fc区包含含有除第一恒定区免疫球蛋白结构域之外的抗体的恒定区的多肽。因此,Fc是指IgA、IgD和IgG的最后两个恒定区免疫球蛋白结构域,以及IgE和IgM的最后三个恒定区免疫球蛋白结构域,以及这些结构域的N末端柔性铰链。对于IgA和IgM,Fc可包含J链。对于IgG,Fc包含免疫球蛋白结构域C $\gamma$ 2和C $\gamma$ 3(Cy2和Cy3)及C $\gamma$ 1(C71)和C $\gamma$ 2(Cy2)之间的铰链。

[0171] 尽管Fc区的边界可以变化,但人IgG重链Fc区通常定义为在羧基末端包含残基C226或P230,其中编号根据EU编号(Edelman,G.M.等人,The covalent structure of an entire gammaG immunoglobulin molecule.Proc.Natl.Acad.USA,63,78-85(1969))。Fc可指代单独的该区域,或在抗体、抗体片段或Fc融合蛋白的上下文中指代该区域。已经在许多不同的Fc位置观察到了多态性,包括但不限于如以EU索引编号的270、272、312、315、356和358位,并因此所呈现的序列与现有技术中的序列之间存在细微差异。

[0172] 术语“人抗体”意指由人产生的抗体或使用本领域已知的任何技术(如,在培养细胞中的重组表达或在转基因动物中的表达)制成的具有与由人产生的抗体相对应的氨基酸序列的抗体。因此,术语人抗体还涵盖具有与由人最初产生但在非人系统中表达(如,由化学合成产生;在微生物、哺乳动物或昆虫细胞中重组表达;或在动物受试者中表达)的抗体(或其工程化变体或衍生物)相对应的氨基酸序列的抗体。因此,从人受试者或人细胞(如表达重组抗体或其片段的杂交瘤或细胞系)获得并随后在动物如小鼠中表达的抗体被认为是人抗体。人抗体的该定义包括完整或全长抗体、其片段和/或包含至少一种人重链和/或轻



链多肽的抗体,诸如例如包含鼠轻链和人重链多肽的抗体。

[0173] 术语“嵌合抗体”是指其中免疫球蛋白分子的氨基酸序列源自两个或多个物种的抗体。通常而言,轻链和重链两者的可变区对应于源自一个哺乳动物物种(如,小鼠、大鼠、兔等)的具有所需特异性和/或亲和性和/或能力的抗体的可变区,而恒定区与源自另一物种(通常是人)的抗体中的序列同源,从而避免在此物种中引发免疫响应。如本文所用的术语“表位”是指能够与本文公开的CLDN18.2抗体或CLDN18.2结合分子结合的抗原蛋白决定簇。表位通常由分子的化学活性表面组群组成,诸如氨基酸或糖侧链,并且通常具有特定的三维结构特征以及特定的电荷特征。识别表位的抗体或结合分子的部分称为“互补位”。蛋白质抗原的表位根据其结构与互补位的相互作用分为构象表位和线性表位两类。构象表位由抗原氨基酸序列的不连续部分组成。这些表位根据抗原的3-D表面特征和形状或三级结构与互补位相互作用。相反,线性表位根据其主要结构与互补位相互作用。线性表位是由来自抗原的连续氨基酸序列形成的。

[0174] 术语“抗体结合位点”是指抗原(如CLDN18.2)中包含互补抗体特异性结合的连续或不连续位点(即表位)的区域。因此,抗体结合位点可以包含抗原中表位之外并可以确定诸如结合亲和力和/或稳定性的特性或影响诸如抗原酶促活性或二聚化的特性的另外区域。因此,即使两种抗体结合至抗原内的相同表位,如果抗体分子与表位之外的氨基酸建立不同的分子间接触,则认为此类抗体结合至不同的抗体结合位点。

[0175] 术语“结合亲和力”通常是指分子(如,抗体)的单个结合位点与其结合伴侣(如,抗原)之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另有说明,否则如本文所用,“结合亲和力”是指固有结合亲和力,其反映了结合对的成员(如抗体和抗原)之间的1:1相互作用。分子X对其伴侣Y的亲和力通常可以用解离常数( $K_D$ )表示。亲和力可以通过本领域已知的常规方法来测量,包括本文所述的那些。低亲和力抗体通常缓慢结合抗原并易于解离,而高亲和力抗体通常更快地结合抗原并易于保持结合更久。测量结合亲和力的多种方法是本领域已知的,其任一种均可用于本公开的目的。

[0176] 除非另有说明,否则术语“效力”通常表示为以nM计的 $IC_{50}$ 值。 $IC_{50}$ 是抗原结合分子的中位抑制浓度。在功能测定中, $IC_{50}$ 是将生物学响应降低其最大值的50%的浓度。在配体结合研究中, $IC_{50}$ 是将受体结合降低最大特异性结合水平的50%的浓度。 $IC_{50}$ 可以通过本领域已知的任何数量的方式来计算。效力的改善可以通过如针对亲本抗体(例如,种系化之前的亲本抗体或亲和力优化之前的亲本抗体)进行测定来确定。

[0177] 术语“种系化”意指在抗体的特定位置处的氨基酸突变回种系中的那些。

[0178] 与亲本抗体相比,本公开的抗体或多肽的效力的改善倍数可至少为约2倍、至少约4倍、至少约6倍、至少约8倍、至少约10倍、至少约15倍、至少约20倍、至少约25倍、至少约30倍、至少约40倍、至少约50倍、至少约60倍、至少约70倍、至少约80倍、至少约90倍、至少约100倍、至少约110倍、至少约120倍、至少约130倍、至少约140倍、至少约150倍、至少约160倍、至少约170倍,或至少约180倍或更大。

[0179] 术语“抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”是指细胞毒性的一种形式,其中结合至某些细胞毒性细胞(如,自然杀伤(NK)细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞)上存在的Fc受体(FcR)的经分泌的免疫球蛋白使这些细胞毒性效应细胞能特异性结合至带有抗原的靶细胞并随后用细胞毒素杀伤靶细胞。定向于靶细胞表面的特异性高亲和力IgG抗体“武装”

了细胞毒性细胞,并且是此类杀伤绝对所需的。靶细胞的裂解是胞外的,需要直接的细胞-至-细胞接触,并且不涉及补体。可以想到,除抗体外,其他包含Fc区的蛋白,特别是具有特异性结合至携带抗原的靶细胞的能力的Fc融合蛋白,将能够实现细胞介导的细胞毒性。为简单起见,由Fc融合蛋白的活性引起的细胞介导的细胞毒性在本文中也称为ADCC活性。

[0180] “分离的”多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物分别是呈自然中不存在的形式多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物。分离的多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物包括已被纯化到不再呈其于天然中存在的形式的程度的那些。在一些方面,分离的抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物是基本上纯的。

[0181] 术语“受试者”是指任何动物(如哺乳动物),包括但不限于人、非人灵长类动物、啮齿类动物等,其是特定治疗的接受者。通常而言,对于人类受试者,术语“受试者”和“患者”在本文中可互换地使用。

[0182] 术语“药物组合物”是指呈允许活性成分(如,本文公开的抗CLDN18.2结合分子)的生物活性有效的形式并且不含有对向其施用组合物的受试者具有不可接受的毒性的另外组分的制剂。此类组合物可以是无菌的。

[0183] 如本文所公开的抗CLDN18.2结合分子的“有效量”是足以实现特别说明的目的的量。“有效量”可以相对于所述目的凭经验并以常规方式确定。

[0184] 术语“治疗有效量”是指本文公开的抗CLDN18.2结合分子或其他药物有效“治疗”受试者或哺乳动物中的疾病或病症的量。

[0185] 术语诸如“治疗”或“处理”或“待治疗”或“缓解”或“待缓解”是指(1)治愈、减慢、减轻诊断的病理性疾患或病症的症状、和/或使诊断的病理性疾患或病症的进展停止的治疗措施;以及(2)防止和/或减缓所靶向的病理性状况或障碍的发展的预防性或防备性措施。因此,需要治疗的那些包括已经患有病症的那些;有倾向患病症的那些;和要预防病症的那些。在某些方面,如果患者显示出如某种类型的癌症的全部、部分或暂时缓解,则根据本公开的方法成功地“治疗”了受试者的癌症。

[0186] 术语“癌症”、“肿瘤”、“癌性的”和“恶性”是指或描述哺乳动物中通常以未经调节的细胞生长为特征的生理状态。癌症的实例包括但不限于癌,包括腺癌、淋巴瘤、母细胞瘤、黑素瘤、肉瘤和白血病。此类癌症的更具体实例包括鳞状细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃肠道癌、霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma)、胰腺癌、成胶质细胞瘤、神经胶质瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝脏癌诸如肝癌和肝细胞瘤、膀胱癌、乳腺癌(包括激素介导的乳腺癌,参见,如Innes等人(2006)Br.J.Cancer 94:1057-1065)、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、骨髓瘤(诸如多发性骨髓瘤)、唾液腺癌、肾癌(诸如肾细胞癌和威尔姆斯肿瘤(Wilms'tumors))、基底细胞癌、黑素瘤、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、睾丸癌、食道癌、各种类型的头颈癌和粘液来源癌,诸如粘液性卵巢癌、胆管癌(肝)和肾乳头状癌。在一些方面,如本文所用的术语癌症具体是指表达CLDN18.2的癌症。在一些特定的方面,术语癌症是指表达低水平的CLDN18.2的癌症。在一些方面,如本文所用的术语癌症特别是指表达CLDN18.2的癌症(如,胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌和胆囊的癌)。

[0187] 如在本文可互换地使用的术语“多核苷酸”或“核酸”是指任何长度的核苷酸聚合物,并包括DNA和RNA。核苷酸可以是脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、修饰的核苷酸或碱基、

和/或其类似物、或可被DNA或RNA聚合酶掺入聚合物中的任何底物。多核苷酸可包括修饰的核苷酸,诸如甲基化的核苷酸和其类似物。先前的描述适用于本文所指的所有多核苷酸,包括RNA和DNA。

[0188] 术语“载体”意指能够在宿主细胞中递送和在一些方面表达一种或多种目标基因或序列的构建体。载体的实例包括但不限于病毒载体、裸DNA或RNA表达载体、质粒、粘粒或噬菌体载体、与阳离子缩合剂缔合的DNA或RNA表达载体、脂质体中包裹的DNA或RNA表达载体及某些真核细胞,诸如生产细胞。

[0189] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”可在本文中互换用于指任何长度的氨基酸聚合物。聚合物可以是直链或支链,其可以包含经修饰的氨基酸,并且其可以间杂非氨基酸。术语还涵盖已被天然修饰或通过介入修饰的氨基酸聚合物;例如,二硫键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或任何其它操作或修饰,诸如与标记组分缀合。该定义中还包括,例如,包含氨基酸的一种或多种类似物(包括例如,非天然氨基酸等)以及本领域已知的其它修饰的多肽。应理解的是,由于本公开的多肽是基于抗体的,因此在某些方面,该多肽可作为单链或缔合链存在。

[0190] “重组”多肽或蛋白质是指经由重组DNA技术产生的多肽或蛋白质。在工程化宿主细胞中表达的重组产生的多肽和蛋白质被认为是分离的,也被认为是已通过任何适合的技术分离、分级分离或部分或基本上纯化的天然或重组多肽。可以使用本领域已知的方法重组产生本文公开的多肽。可替代地,可以化学合成本文公开的蛋白质和肽。

[0191] 术语“氨基酸取代”是指将亲本序列中存在的氨基酸残基替换为另一个氨基酸残基。氨基酸可以例如经由化学肽合成或通过本领域已知的重组方法在亲本序列中取代。因此,提及“在位置X处的取代”或“在位置X处的取代”是指用可替代的氨基酸残基取代在位置X处存在的氨基酸。在一些方面,可以根据方案AXY描述取代模式,其中A是对应于X位置处天然存在的氨基酸的单字母代码,并且Y是取代的氨基酸残基。在其他方面,取代模式可根据方案XY进行描述,其中Y是与取代X位置处天然存在的氨基酸的氨基酸残基相对应的单字母代码。

[0192] “保守的氨基酸取代”是氨基酸残基被具有相似侧链的氨基酸残基替代。具有相似侧链的氨基酸残基家族在本领域已经确定,其包括碱性侧链(如,赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、酸性侧链(如,天冬氨酸、谷氨酸)、未荷电的极性侧链(如,甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、非极性侧链(如,丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)、 $\beta$ -分支侧链(如,苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)以及芳香族侧链(如,酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。因此,如果多肽中的氨基酸被来自相同侧链家族的另一个氨基酸取代,则该取代被认为是保守的。在另一方面,氨基酸串可以可替代地被结构上类似的顺序不同的串和/或侧链家族成员的组合物替代。

[0193] “非保守取代”包括那些,其中(i)具有正电侧链的残基(如,Arg、His或Lys)取代为电负性残基(如,Glu或Asp)或被电负性残基(如,Glu或Asp)取代,(ii)亲水性残基(如,Ser或Thr)取代为疏水残基(如,Ala、Leu、Ile、Phe或Val)或被疏水残基(如,Ala、Leu、Ile、Phe或Val)取代,(iii)半胱氨酸或脯氨酸取代为任何其他残基或被任何其他残基取代,或(iv)具有庞大的疏水性或芳香族侧链(如Val、His、Ile或Trp)的残基取代为具有较小侧链(如Ala,Ser)或无侧链(如Gly)的残基或被具有较小侧链(如Ala,Ser)或无侧链(如Gly)的残基

取代。

[0194] 本领域普通技术人员可以容易地确定其他取代。例如,对于氨基酸丙氨酸,可以从D-丙氨酸、甘氨酸、β-丙氨酸、L-半胱氨酸和D-半胱氨酸中的任一个取得取代。对于赖氨酸,替代物可以是D-赖氨酸、精氨酸、D-精氨酸、高精氨酸、甲硫氨酸、D-甲硫氨酸、鸟氨酸或D-鸟氨酸中的任一种。通常,可以预期诱导分离的多肽的性质发生变化的功能重要区域中的取代是那些取代,其中(i)极性残基(如丝氨酸或苏氨酸)取代为疏水残基(或被疏水残基取代),疏水残基如亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸或丙氨酸;(ii)半胱氨酸残基取代为任何其他残基(或被任何其他残基取代);(iii)具有正电侧链的残基(如赖氨酸、精氨酸或组氨酸),取代为具有负电侧链的残基(或被具有负电侧链的残基取代),具有负电侧链的残基如谷氨酸或天冬氨酸;或(iv)具有庞大侧链的残基(如苯丙氨酸)取代为不具有此类侧链的残基(或被不具有此类侧链的残基取代),不具有此类侧链的如甘氨酸。前述非保守取代之一可以改变蛋白质的功能特性的可能性也与该取代相对于蛋白质的功能重要区域的位置相关:因此一些非保守取代可对生物学性质具有极小的影响或没有影响。

[0195] 术语“氨基酸插入”是指在亲本序列中存在的两个氨基酸残基之间引入新的氨基酸残基。可以例如经由化学肽合成或通过本领域已知的重组方法将氨基酸插入亲本序列中。因此,如本文所用,短语“在位置X和Y之间插入”或“在Kabat位置X和Y之间插入”,其中X和Y对应于氨基酸位置(如,在239和240之间的半胱氨酸氨基酸插入),是指在X和Y位置之间插入氨基酸,并且也是指在编码位置X和Y处的氨基酸的密码子之间插入编码氨基酸的密码子的核酸序列。可以根据方案AXins描述插入模式,其中A是与要插入的氨基酸相对应的单字母代码,并且X是插入之前的位置。

[0196] 术语两条多肽或多核苷酸序列之间的“序列一致性百分比”是指考虑到为了两条序列的最佳比对而必须引入的添加或缺失(即空位),由所述序列在比较窗口中共有的相同匹配位置的数目。匹配位置是其中在靶序列和参考序列两者中都存在相同核苷酸或氨基酸的任何位置。由于空位不是核苷酸或氨基酸,因此不对靶序列中出现的空位进行计数。同样,由于对靶序列的核苷酸或氨基酸而不是参考序列的核苷酸或氨基酸进行了计数,因此不对参考序列中出现的空位进行计数。

[0197] 可如下计算序列一致性百分比:通过确定两条序列中出现相同氨基酸残基或核酸碱基的位置数以产生匹配位置数,将匹配位置数除以比较窗口中的位置总数,并将结果乘以100,以得出序列一致性百分比。两条序列之间的序列比较和序列一致性百分比确定可以使用容易获得的在线使用和下载软件来完成。适合的软件程序可从各种来源获得,并且用于蛋白质和核苷酸序列两者的比对。一种适合确定序列一致性百分比的程序是bl2seq,它是BLAST程序套件的一部分,该程序可从美国政府的国家生物技术信息中心(U.S.government's National Center for Biotechnology Information)BLAST网站([blast.ncbi.nlm.nih.gov](http://blast.ncbi.nlm.nih.gov))获得。Bl2seq使用BLASTN或BLASTP算法在两条序列之间进行比较。BLASTN用于比较核酸序列,而BLASTP用于比较氨基酸序列。其他适合的程序是如,Needle、Stretcher、Water或Matcher,其是EMBOSS生物信息学程序套件的一部分并且还可从欧洲生物信息学研究所(European Bioinformatics Institute,EBI)在[www.ebi.ac.uk/Tools/psa](http://www.ebi.ac.uk/Tools/psa)获得。

[0198] 与多核苷酸或多肽参考序列比对的单个多核苷酸或多肽靶序列内的不同区域可

各自具有它们自己的序列一致性百分比。注意,序列一致性百分比值四舍五入到最接近的十分之一。例如,将80.11、80.12、80.13和80.14四舍五入为80.1,而将80.15、80.16、80.17、80.18和80.19舍入四舍五入80.2。还应注意,长度值将始终为整数。

[0199] 在某些方面,第一氨基酸序列与第二氨基酸序列的一致性百分比“X”计算为 $100 \times (Y/Z)$ ,其中Y是在第一和第二序列的比对中记分为相同匹配的氨基酸残基数(如通过目视检查或特定的序列比对程序进行比对)并且Z是第二序列中残基的总数。如果第一序列的长度大于第二序列的长度,则第一序列与第二序列的一致性百分比将高于第二序列与第一序列的一致性百分比。

[0200] 本领域技术人员将理解,用于计算序列一致性百分比的序列比对的产生不限于仅由一级序列数据驱动的二元序列-序列比较。序列比对可以源自多序列比对。一种适合的生成多序列比对的程序是ClustalW2,可从[www.clustal.org](http://www.clustal.org)获得。另一种适合的程序是MUSCLE,可从[www.drive5.com/muscle/](http://www.drive5.com/muscle/)获得。ClustalW2和MUSCLE可替代地如从EBI获得。

[0201] 还应理解,可以通过将序列数据与来自异构来源的数据(诸如结构数据(如,晶体学蛋白质结构)、功能数据(如,突变位置)或系统发育数据)积分而生成序列比对。整合异源数据以生成多序列比对的适合程序是T-Coffee,其可从[www.tcoffee.org](http://www.tcoffee.org)获得,或者可替代地从如EBI获得。还应当理解,用于计算序列一致性百分比的最终比对可以自动或手动辅助。

[0202] 如本文关于轻链(VL)和重链(VH)可变区所使用的术语“共有序列”是指基于关于VL或VH链内的哪些氨基酸残基易于修饰而不损害抗原结合的信息而定义的复合或通用的VL或VH序列。因此,在VL或VH链的“共有序列”中,某些氨基酸位置被此位置处多个可能的氨基酸残基之一占据。例如,如果精氨酸(R)或丝氨酸(S)出现在特定位置处,则共有序列内的此特定位置可以是精氨酸或丝氨酸(R或S)。VH和VL链的共有序列可例如通过以下方法定义:通过体外亲和力成熟(如,使用简并编码引物将某个CDR中的每个氨基酸位置随机化),通过扫描抗体CDR内的氨基酸残基的诱变(如,丙氨酸扫描诱变)或本领域已知的任何其他方法,然后评价突变体与抗原的结合,以确定突变的氨基酸位置是否影响抗原结合。在一些方面,将突变引入CDR区中。在其他方面,将突变引入框架区中。在一些其他方面,将突变引入CDR和框架区中。

[0203] II. CLDN18.2-结合分子及其作用机制

[0204] (i). CLDN 18.2-结合分子的作用机制

[0205] 尽管以下提供了本文所述抗体或其抗体片段的治疗功效基础的潜在机制,但不应当以任何方式将其视为限制性的。

[0206] 本文所述的分离的抗体或其抗体片段优选通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)或补体依赖性细胞毒性(CDC)与免疫系统的组分相互作用。

[0207] ADCC描述了如本文所述的效应细胞,尤其是淋巴细胞的细胞杀伤能力,其优选需要靶细胞被分离的结合分子(如抗体)或其抗原结合片段标记。当分离的结合分子(如抗体)或其抗原结合片段结合至肿瘤细胞上的抗原并且Fc结构域与免疫效应细胞表面上的Fc受体(FcR)接合时,ADCC优选发生。已经鉴定出数个Fc受体家族,并且特定细胞群特征性地表达限定的Fc受体。ADCC可以被视为直接诱导可变程度的即时肿瘤破坏的机制,其导致抗原呈递和诱导肿瘤定向T细胞响应。优选地,ADCC的体内诱导将导致肿瘤定向的T细胞响应和

宿主来源的抗体响应。

[0208] CDC是可以通过抗体定向的另一种细胞杀伤方法。优选地,在该级联中,抗原-抗体复合物的形成导致在参与的抗体分子诸如IgG分子的CH2结构域上紧邻的多个C1q结合位点的解封闭(C1q是补体C1的三个子成分之一)。优选地,这些解封闭的C1q结合位点将先前的低亲和力和C1q-IgG相互作用转化为高亲和力之一,这触发了涉及一系列其他补体蛋白的级联事件并导致效应细胞趋化因子/活化因子C3a和C5a的蛋白水解释放。优选地,补体级联终止于膜攻击复合物的形成,该膜攻击复合物在细胞膜中形成孔,该孔促进水和溶质自由进入和离开细胞。

[0209] (ii).CLDN18.2-结合分子

[0210] 某些实施方案提供了特异性结合CLDN18.2、例如人CLDN18.2的CLDN18.2结合分子,如抗体和其抗原-结合片段。CLDN18.2的全长氨基酸(aa)和核苷酸(nt)序列是本领域已知的。在一些方面,抗CLDN18.2结合分子是人抗体。在某些方面,CLDN18.2结合分子是抗体或其抗原结合片段。

[0211] 在一些方面,CLDN18.2结合分子,如抗体或其抗原结合片段包括Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fd、单链Fv或scFv、二硫键连接的Fv、V-NAR结构域、IgNar、胞内抗体、IgG CH2、微型抗体、F(ab)<sub>3</sub>、四体抗体、三体抗体、双体抗体、单结构域抗体、DVD-Ig、Fcab、mAb<sup>2</sup>、(scFv)<sub>2</sub>或scFv-Fc。在一些方面,抗体是IgG类型的,例如IgG1类型的。

[0212] 在一些方面,抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段包含重链恒定区或其片段。在一些特定的方面,重链恒定区是IgG恒定区。IgG恒定区可包含选自κ恒定区和λ恒定区的轻链恒定区。

[0213] 在某些方面,小鼠抗体是CLDN18.2-15G11、CLDN18.2-5C9、CLDN18.2-9A1、CLDN18.2-5H1、CLDN18.2-1D5、CLDN18.2-8C5、CLDN18.2-9F1、CLDN18.2-7A10、CLDN18.2-8C12、CLDN18.2-14D7、CLDN18.2-5H7、CLDN18.2-5G7、CLDN18.2-4G3、CLDN18.2-14B7、CLDN18.2-7H1、CLDN18.2-5H1、CLDN18.2-15B5及其人源化形式诸如CLDN18.2-h5C9o、CLDN18.2-h5C9ob或CLDN18.2-h5C9oap。在其他方面,本文公开的抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段与小鼠抗体相比是经修饰的。与小鼠抗体相比,修饰可以包括在CDR区和/或在FW区中的突变。

[0214] 短语“CLDN18.2-15G11抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)的IgG。

[0215] 短语“CLDN18.2-5C9抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0216] 短语“CLDN18.2-9A1抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:22的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0217] 短语“CLDN18.2-5H1抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)的IgG。

[0218] 短语“CLDN18.2-1D5抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0219] 短语“CLDN18.2-8C5抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0220] 短语“CLDN18.2-9F1抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)的IgG。

[0221] 短语“CLDN18.2-7A10抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0222] 短语“CLDN18.2-8C12抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0223] 短语“CLDN18.2-14D7抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)的IgG。

[0224] 短语“CLDN18.2-5H7抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)的IgG。

[0225] 短语“CLDN18.2-5G7抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:100的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)的IgG。

[0226] 短语“CLDN18.2-4G3抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:106的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:109的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)的IgG。

[0227] 短语“CLDN18.2-14B7抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:110的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:113的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)的IgG。

[0228] 短语“CLDN18.2-7H1抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:117的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:121的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)的IgG。

[0229] 短语“CLDN18.2-h5C9o抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:154的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:155的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)的IgG。

[0230] 短语“CLDN18.2-h5C9ob抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)的IgG。

[0231] 短语“CLDN18.2-h5C9oap抗体”是指包含两个含SEQ ID NO:237的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:240的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)的IgG。

[0232] (iii).CLDN18.2-5C9-来源的抗CLDN18.2抗体

[0233] 在某些方面,抗CLDN18.2抗体包含对CLDN18.2-5C9抗体的轻链可变结构域(VL)的CDR1和/或CDR2和/或CDR3的修饰,其包括但不限于:轻链CDR1,其包含共有序列KSSQSLLNX<sub>1</sub>GNQKSYLT(SEQ ID NO:364),其中X<sub>1</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)或色氨酸(W);和/或,

[0234] 轻链CDR2,其包含共有序列WASTX<sub>2</sub>ES(SEQ ID NO:365),其中X<sub>2</sub>表示氨基酸残基亮氨酸(L)或精氨酸(R);和/或,

[0235] 轻链CDR3,其包含共有序列QNX<sub>3</sub>YX<sub>4</sub>FPFT(SEQ ID NO:366),其中X<sub>3</sub>表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、甘氨酸(G)、丝氨酸(S);X<sub>4</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)、丙氨酸(A)、苯丙氨酸(F)。

[0236] 在某些其他实施方案中,抗CLDN18.2抗体包含对CLDN18.2-5C9抗体的可变重链的CDR1和/或CDR2和/或CDR3的修饰,其包括但不限于:

[0237] 重链CDR1,其包含共有序列GYTFX<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>MN(SEQ ID NO:367),其中X<sub>5</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)或苏氨酸(T);X<sub>6</sub>表示氨基酸残基天冬酰胺(N)或键;X<sub>7</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)或键;X<sub>8</sub>表示氨基酸残基甘氨酸(G)或键;和/或,

[0238] 重链CDR2,其包含共有序列WINMYTGEX<sub>9</sub>X<sub>10</sub>YADDFKG (SEQ ID NO:368),其中X<sub>9</sub>表示氨基酸残基脯氨酸(P)、精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q);X<sub>10</sub>表示氨基酸残基苏氨酸(T)或天冬酰胺(N);和/或,

[0239] 重链CDR3,其包含共有序列X<sub>11</sub>X<sub>12</sub>X<sub>13</sub>GNX<sub>14</sub>X<sub>15</sub>DY (SEQ ID NO:369),其中X<sub>11</sub>表示氨基酸残基亮氨酸(L)、甲硫氨酸(M)、苏氨酸(T)、丝氨酸(S)或丙氨酸(A);X<sub>12</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)、缬氨酸(V)、天冬酰胺(N)或苯丙氨酸(F);X<sub>13</sub>表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、精氨酸(R)、脯氨酸(P)、苏氨酸(T)、甲硫氨酸(M)、赖氨酸(K)或组氨酸(H);X<sub>14</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)、甘氨酸(G)、苏氨酸(T);X<sub>15</sub>表示氨基酸残基亮氨酸(L)、苯丙氨酸(F)、甲硫氨酸(M)或异亮氨酸(I),

[0240] 在另一个实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段包含VL区,所述VL区包含共有氨基酸序列:

[FW1]KSSQSLLNX<sub>1</sub>GNQKSYLT[FW2]WASTX<sub>2</sub>ES[FW3]QNX<sub>3</sub>YX<sub>4</sub>FPFT[FW4] (SEQ ID NO:370),其中[FW1]、[FW2]、[FW3]和[FW4]表示VL框架区,并且其中:

X<sub>1</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)或色氨酸(W);

X<sub>2</sub>表示氨基酸残基亮氨酸(L)或精氨酸(R);

X<sub>3</sub>表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、甘氨酸(G)、丝氨酸(S);

X<sub>4</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)、丙氨酸(A)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)、精氨酸(R)、谷氨酸(E)和酪氨酸(Y);

[0241] 在另一个实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段包含VH区,所述VH区包含共有氨基酸序列:

[FW5]GYTFX<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>MN[FW6]WINMYTGEX<sub>9</sub>X<sub>10</sub>YADDFKG[FW7]X<sub>11</sub>X<sub>12</sub>X<sub>13</sub>GNX<sub>14</sub>X<sub>15</sub>DY[FW8] (SEQ ID NO:371),其中[FW5]、[FW6]、[FW7]和[FW8]表示VH框架区,和

其中:

X<sub>5</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)或苏氨酸(T);

X<sub>6</sub>表示氨基酸残基天冬酰胺(N)或键;

X<sub>7</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)或键;

X<sub>8</sub>表示氨基酸残基甘氨酸(G)或键;

X<sub>9</sub>表示氨基酸残基脯氨酸(P)、精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q);

X<sub>10</sub>表示氨基酸残基苏氨酸(T)或天冬酰胺(N);

X<sub>11</sub>表示氨基酸残基亮氨酸(L)、甲硫氨酸(M)、苏氨酸(T)、丝氨酸(S)或丙氨酸(A),

X<sub>12</sub>表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)、缬氨酸(V)、天冬酰胺(N)或苯丙氨酸(F),

X<sub>13</sub>表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、精氨酸(R)、脯氨酸(P)、苏氨酸(T)、甲硫氨酸(M)、赖氨酸(K)或组氨酸(H),

X<sub>14</sub>表示氨基酸残基丝氨酸(S)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)、甘氨酸(G)、苏氨酸(T),

X<sub>15</sub>表示氨基酸残基亮氨酸(L)、苯丙氨酸(F)、甲硫氨酸(M)或异亮氨酸(I),

[0242] 在另一个实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段包含抗体轻链可变区(VL)和抗体重链可变区(VH),其中VL区包含共有氨基酸序列:

[FW1]KSSQSLLNX<sub>1</sub>GNQKSYLT[FW2]WASTX<sub>2</sub>ES[FW3]QNX<sub>3</sub>YX<sub>4</sub>FPFT[FW4] (SEQ ID NO:



370), 其中 [FW1]、[FW2]、[FW3] 和 [FW4] 表示 VL 框架区, 并且其中:

$X_1$  表示氨基酸残基丝氨酸 (S) 或色氨酸 (W);

$X_2$  表示氨基酸残基亮氨酸 (L) 或精氨酸 (R);

$X_3$  表示氨基酸残基天冬酰胺 (N)、甘氨酸 (G)、丝氨酸 (S);

$X_4$  表示氨基酸残基丝氨酸 (S)、丙氨酸 (A)、苯丙氨酸 (F)、色氨酸 (W)、精氨酸 (R)、谷氨酸 (E) 和酪氨酸 (Y);

以及 VH 区包含共有氨基酸序列:

[FW5]GYTFX<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>MN[FW6]WINMYTGEX<sub>9</sub>X<sub>10</sub>YADDFKG[FW7]X<sub>11</sub>X<sub>12</sub>X<sub>13</sub>GNX<sub>14</sub>X<sub>15</sub>DY[FW8]

(SEQ ID NO: 371), 其中 [FW5]、[FW6]、[FW7] 和 [FW8] 表示 VH 框架区, 和

其中:

$X_5$  表示氨基酸残基丝氨酸 (S) 或苏氨酸 (T);

$X_6$  表示氨基酸残基天冬酰胺 (N) 或键;

$X_7$  表示氨基酸残基酪氨酸 (Y) 或键;

$X_8$  表示氨基酸残基甘氨酸 (G) 或键;

$X_9$  表示氨基酸残基脯氨酸 (P)、精氨酸 (R) 或谷氨酰胺 (Q);

$X_{10}$  表示氨基酸残基苏氨酸 (T) 或天冬酰胺 (N);

$X_{11}$  表示氨基酸残基亮氨酸 (L)、甲硫氨酸 (M)、苏氨酸 (T)、丝氨酸 (S) 或丙氨酸 (A),

$X_{12}$  表示氨基酸残基酪氨酸 (Y)、苏氨酸 (T)、甘氨酸 (G)、丙氨酸 (A)、丝氨酸 (S)、缬氨酸 (V)、天冬酰胺 (N) 或苯丙氨酸 (F),

$X_{13}$  表示氨基酸残基天冬酰胺 (N)、精氨酸 (R)、脯氨酸 (P)、苏氨酸 (T)、甲硫氨酸 (M)、赖氨酸 (K) 或组氨酸 (H),

$X_{14}$  表示氨基酸残基丝氨酸 (S)、丙氨酸 (A)、缬氨酸 (V)、甘氨酸 (G)、苏氨酸 (T),

$X_{15}$  表示氨基酸残基亮氨酸 (L)、苯丙氨酸 (F)、甲硫氨酸 (M) 或异亮氨酸 (I)。

[0243] (iv). 突变的抗 CLDN18.2 抗体

[0244] 在某些实施方案中, 本文公开的抗 CLDN18.2 抗体 (例如, CLDN18.2-15G11、CLDN18.2-5C9 或 CLDN18.2-9A1 CLDN18.2-5H1、CLDN18.2-1D5、CLDN18.2-8C5、CLDN18.2-9F1、CLDN18.2-7A10、CLDN18.2-8C12、CLDN18.2-14D7、CLDN18.2-5H7、CLDN18.2-5G7、CLDN18.2-4G3、CLDN18.2-14B7、CLDN18.2-7H1、CLDN18.2-5H1、CLDN18.2-15B5 及其人源化形式诸如 CLDN18.2-h5C9o、CLDN18.2-h5C9ob 或 CLDN18.2-h5C9oap 抗体) 或其抗原结合片段包含改善与人 FcRn 的结合、改善所述抗体的免疫原性并改善抗 CLDN18.2 抗体或其抗原结合片段的半衰期的突变。

[0245] 例如, 在一些实施方案中, 此类突变是根据 EU 编号方案引入 IgG1 的恒定结构域的在位置 252 中的甲硫氨酸 (M) 至酪氨酸 (Y) 突变、在位置 254 中的丝氨酸 (S) 至苏氨酸 (T) 突变, 以及在位置 256 中的苏氨酸 (T) 至谷氨酸 (E) 突变。参见, 如美国专利第 7,658,921 号, 其通过引用并入本文。已显示这种类型的突变 IgG, 称为“YTE 突变”, 与相同抗体的野生型相比, 展示出半衰期增加了大约四倍 (Dall'Acqua 等人, J. Biol. Chem., 281:23514-24 (2006))。在一些实施方案中, 包含 IgG 恒定结构域的抗 CLDN18.2 抗体或其抗原结合片段包含根据 EU 编号方案的位置 251-257、285-290、308-314、385-389 和 428-436 处的氨基酸残基的一种或多种氨基酸取代, 其中此类突变增加了抗 CLDN18.2 抗体或其抗原结合片段的血清

半寿期。

[0246] 在另外的实施方案中，YTE突变体还包含根据EU编号方案的IgG恒定结构域的位置434处用选自色氨酸(W)、甲硫氨酸(M)、酪氨酸(Y)和丝氨酸(S)的氨基酸进行的取代。

[0247] 在一个可替代的实施方案中，YTE突变体还包含在根据EU系统编号的IgG恒定结构域的位置434处用选自色氨酸(W)、甲硫氨酸(M)、酪氨酸(Y)和丝氨酸(S)的氨基酸进行的取代，和在根据EU方案编号的位置428处用选自苏氨酸(T)、亮氨酸(L)、苯丙氨酸(F)和丝氨酸(S)的氨基酸进行的取代。

[0248] 在又一个实施方案中，YTE突变体还包含用酪氨酸(Y)进行的在根据EU方案编号的IgG恒定结构域的位置434处的取代，和用亮氨酸(L)进行的在根据EU方案编号的IgG恒定结构域的位置257处的取代。在一些方面，YTE突变体还包含用丝氨酸(S)进行的在根据EU方案编号的IgG恒定结构域的位置434处的取代，和用亮氨酸(L)进行的在根据EU方案编号的IgG恒定结构域的位置428处的取代。

[0249] 仍在另一个实施方案中，本发明的YTE突变体包含用精氨酸(R)进行的在根据EU方案编号的CH1结构域的位置214处的赖氨酸(K)的取代(K214R)，和用谷氨酸(E)进行的在根据EU方案编号的Fc结构域的位置356处的天冬氨酸(D)的取代(D356E)，和用甲硫氨酸(M)进行的在根据EU方案编号的Fc结构域的位置358处的亮氨酸(L)的取代(L358M)。据信CH1结构域的K214R的突变以及Fc结构域上的D356E和L358M的突变改善了所述抗体或其片段的免疫原性。

[0250] 在一个实施方案中，本文公开的抗CLDN18.2抗体(例如，CLDN18.2-15G11、CLDN18.2-5C9或CLDN18.2-9A1 CLDN18.2-5H1、CLDN18.2-1D5、CLDN18.2-8C5、CLDN18.2-9F1、CLDN18.2-7A10、CLDN18.2-8C12、CLDN18.2-14D7、CLDN18.2-5H7、CLDN18.2-5G7、CLDN18.2-4G3、CLDN18.2-14B7、CLDN18.2-7H1、CLDN18.2-5H1、CLDN18.2-15B5及其人源化形式，诸如CLDN18.2-h5C9o、CLDN18.2-h5C9ob或CLDN18.2-h5C9oap抗体)或其抗原结合片段包含IgG1恒定结构域，IgG1恒定结构域包含根据EU编号方案的IgG1恒定结构域的位置252中的甲硫氨酸(M)至酪氨酸(Y)突变、位置254中的丝氨酸(S)至苏氨酸(T)突变和位置256中的苏氨酸(T)至谷氨酸(E)突变。

[0251] 在某些另外的实施方案中，本文公开的抗CLDN18.2抗体(例如，CLDN18.2-15G11、CLDN18.2-5C9或CLDN18.2-9A1 CLDN18.2-5H1、CLDN18.2-1D5、CLDN18.2-8C5、CLDN18.2-9F1、CLDN18.2-7A10、CLDN18.2-8C12、CLDN18.2-14D7、CLDN18.2-5H7、CLDN18.2-5G7、CLDN18.2-4G3、CLDN18.2-14B7、CLDN18.2-7H1、CLDN18.2-5H1、CLDN18.2-15B5及其人源化形式诸如CLDN18.2-h5C9o、CLDN18.2-h5C9ob或CLDN18.2-h5C9oap抗体)或其抗原结合片段包含选自以下的至少一种IgG恒定结构域氨基酸取代：

[0252] (a) 用酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)或苏氨酸(T)取代在位置252处的氨基酸；

[0253] (b) 用苏氨酸(T)取代在位置254处的氨基酸；

[0254] (c) 用丝氨酸(S)、精氨酸(R)、谷氨酰胺(Q)、谷氨酸(E)、天冬氨酸(D)或苏氨酸(T)取代在位置256处的氨基酸；

[0255] (d) 用亮氨酸(L)取代在位置257处的氨基酸；

[0256] (e) 用脯氨酸(P)取代在位置309处的氨基酸；

[0257] (f) 用丝氨酸(S)取代在位置311处的氨基酸;

[0258] (g) 用苏氨酸(T)、亮氨酸(L)、苯丙氨酸(F)或丝氨酸(S)取代在位置428处的氨基酸;

[0259] (h) 用精氨酸(R)、丝氨酸(S)、异亮氨酸(I)、脯氨酸(P)或谷氨酰胺(Q)取代在位置433处的氨基酸;

[0260] (i) 用色氨酸(W)、甲硫氨酸(M)、丝氨酸(S)、组氨酸(H)、苯丙氨酸(F)或酪氨酸取代在位置434处的氨基酸;和

[0261] (J) 所述取代中的两种或多种的组合,

[0262] 其中,根据EU编号方案对位置进行编号,并且其中与具有野生型IgG恒定结构域的IgG的血清半衰期相比,经修饰的IgG具有增加的血清半衰期。

[0263] 在一些实施方案中,本文公开的抗CLDN18.2抗体(例如,

CLDN18.2-15G11、CLDN18.2-5C9或CLDN18.2-9A1 CLDN18.2-5H1、CLDN18.2-1D5、CLDN18.2-8C5、CLDN18.2-9F1、CLDN18.2-7A10、CLDN18.2-8C12、CLDN18.2-14D7、CLDN18.2-5H7、CLDN18.2-5G7、CLDN18.2-4G3、CLDN18.2-14B7、CLDN18.2-7H1、CLDN18.2-5H1、CLDN18.2-15B5抗体)或其抗原结合片段的VH和/或VL氨基酸序列可以是至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%类似于以上所示的VH和VL序列,并且包含1、2、3、4或更多的保守取代。具有分别与SEQ ID NO:18、25、32、47、54、61、68、76、82、89、96、102、109、113、121、127、134、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、159、162、165、168、171、174、176、179、181、184、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、222、223、225、226、229、232、235、240、244或248的VH区和/或SEQ ID NO:14、22、29、43、51、57、64、72、78、86、93、100、106、110、117、125、130、131、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、157、160、163、166、169、172、175、178、180、183、186、221、224、228、231、234、237、242或246的VL区具有高(即,90%或更佳)序列相似性或序列一致性的VH和VL区的CLDN18.2抗体可通过编码所示抗体的核酸分子的诱变(如,定点或PCR-介导的诱变)、然后使用本文所述的功能测定测试经编码的改变的抗体的保留功能获得。

[0264] 在一些实施方案中,本文公开的抗CLDN18.2抗体的Fc结构域或包含本文公开的抗体的CLDN18.2结合片段的融合蛋白的Fc结构域可具有减少的与Fc受体的结合,以降低细胞毒性,如经由ADCC。可替代地,在一些方面,如经由ADCC,抗体或Fc融合蛋白cab的Fc结构域具有增加的与Fc受体的结合以增加细胞毒性。在一些方面,抗体或Fc融合蛋白的Fc结构域在一个或多个位置处包含非天然存在的ADCC还原氨基酸残基。

[0265] 能够降低抗体的ADCC活性的许多特异性突变是本领域已知的。例如,先前在美国专利第5,624,821号、第5,648,260号、第7,597,889号、第8,961,967号、第7,371,826号、第7,785,791号、第7,790,858号、美国专利公布第2014/0378663号、第2013/0071390号、第2011/0212087号、第2015/0118227号、第2006/0194290号、第2006/0194291号、第2008/0274105号、第2008/0274506号、第2013/0089541号和第2013/0108623号中描述了示例性突变,其通过引用整体并入本文。具有降低的ADCC效应子功能的抗体还包括具有根据EU编号系统的Fc区残基238、265、269、270、297、327和329中一个或多个的取代的那些(参见,如,美国专利第6,737,056号,其整体并入本文)。此类Fc突变体还包括具有在两个或多个氨基酸

位置265、269、270、297和327处的取代的Fc突变体,包括具有残基265和297至丙氨酸的取代的Fc突变体(参见,如美国专利第7,332,581号,其整体并入本文)。任选地,可以掺入降低ADCC和CDC两者的突变。

[0266] 在一方面,描述了抗CLDN18.2抗体,其中抗体是IgG1、IgG2或IgG3,并包含在如由EU编号方案进行编号的选自234、235和331的一个或多个位置处的至少一个修饰。在仍然另一个特定方面,Fc区是IgG1、IgG2或IgG3 Fc区,并且非天然存在的氨基酸选自:如由EU编号方案编号的234F、235E、235F、235Q(或235Y)、239A、332Q、331S、332Q。

[0267] 在另一个实施方案中,抗CLDN18.2抗体在本文中描述,其中抗体是IgG4,并且包含在如由EU编号方案编号的选自由228和235组成的一个或多个位置处的至少一种修饰。在仍然另一个特定方面,Fc区是IgG4 Fc区,并且非天然存在的氨基酸选自如由EU编号方案编号的228P、235E和235Y。在特定的方面,抗CLDN18.2抗体在本文中描述,其中抗体是IgG1、IgG2或IgG3并且包含在位置处的修饰(i) 234F、235E和331S;(ii) 234F、235F和331S;(iii) 234F、235Q和322Q。在另一个具体方面,本文描述了抗CLDN18.2抗体,其中抗体是IgG4并且包含修饰228P和235E。

[0268] III. 抗CLDN18.2抗体的功能性特征

[0269] 抗体对抗原的亲合力或亲合力可以使用本领域熟知的任何适合的方法通过实验确定,如流式细胞术、酶联免疫吸附测定(ELISA)或放射免疫测定(RIA)或动力学(如BIACORE™分析)。可以容易地采用直接结合测定以及竞争性结合测定形式。(参见,例如Berzofsky等人,“Antibody-Antigen Interactions,”In Fundamental Immunology,Paul, W.E.编辑,Raven Press:New York,N.Y.(1984);Kuby,Immunology,W.H.Freeman and Company:New York,N.Y.(1992);和本文所述的方法)。如果在不同条件下(如盐浓度、pH、温度)测量,则具体抗体-抗原相互作用的测量亲合力可以变化。因此,亲合力和其他抗原结合参数(如,KD或Kd, $K_{off}/K_{on}$ )的测量是用抗体和抗原的标准化溶液以及如本领域已知并且诸如本文所述的缓冲液的标准化缓冲液进行。

[0270] 在本领域中还已知,使用表面等离子共振分析(如,BIACORE™)测量的亲合力可以根据哪一种反应物结合至芯片而变化。在这方面,可以使用将靶向抗体(如克隆5C9抗体)固定在芯片上的格式(称为“IgG下”格式)或使用靶蛋白(如CLDN18.2)固定在芯片上(称为“CLDN18.2下”格式)测量亲合力。

[0271] 在一个实施方案中,抗CLDN18.2抗体(例如,克隆5C9抗体)或其抗体片段以小于 $10^{-6}$ M、或小于 $10^{-7}$ M、或小于 $10^{-8}$ M、或小于 $10^{-9}$ M、或小于 $10^{-10}$ M、或小于 $10^{-11}$ M、或小于 $10^{-12}$ M、或小于 $10^{-13}$ M的解离常数或 $k_d$ ( $k_{off}/k_{on}$ )特异性结合CLDN18.2和/或其抗原性片段。

[0272] 在另一个实施方案中,抗CLDN18.2抗体(例如,抗CLDN18.2-5C9或克隆5C9抗体)或其抗体片段以小于 $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ 或小于 $2 \times 10^{-3} s^{-1}$ 的 $K_{off}$ 结合至CLDN18.2和/或其抗原性片段。在其他方面,抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段以小于 $10^{-3} s^{-1}$ 、小于 $5 \times 10^{-3} s^{-1}$ 、小于 $10^{-4} s^{-1}$ 、小于 $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ 、小于 $10^{-5} s^{-1}$ 、小于 $5 \times 10^{-5} s^{-1}$ 、小于 $10^{-6} s^{-1}$ 、小于 $5 \times 10^{-6} s^{-1}$ 、小于 $5 \times 10^{-7} s^{-1}$ 、小于 $10^{-8} s^{-1}$ 、小于 $5 \times 10^{-8} s^{-1}$ 、小于 $10^{-9} s^{-1}$ 、小于 $5 \times 10^{-9} s^{-1}$ 或小于 $10^{-10} s^{-1}$ 的 $K_{off}$ 结合至CLDN18.2和其抗原性片段。在另一方面,抗CLDN18.2抗体(例如,抗CLDN18.2或克隆5C9抗体)或其抗原结合片段以至少 $10^5 M^{-1} s^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$ 、至少 $10^6 M^{-1} s^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^6 M^{-1} s^{-1}$ 、至少 $10^7 M^{-1} s^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^7 M^{-1} s^{-1}$ 、或至少 $10^8 M^{-1} s^{-1}$ 、或至少 $10^9 M^{-1} s^{-1}$ 的缔合率常数或 $k_{on}$ 率结合至CLDN18.2和/或其

抗原性片段。

[0273] 在一些实施方案中,如通过流式细胞术测量,抗CLDN18.2抗体(例如,抗CLDN18.2或克隆5C9抗体)或其抗原结合片段以至少约1nM、至少约10nM、至少约50nM、至少约80nM、至少约90nM、至少约100nM、至少约110nM、至少约120nM、至少约130nM、至少约140nM、至少约150nM、至少约160nM或至少约170nm的 $K_D$ 结合至NUGC-4细胞表面上的CLDN18.2。

[0274] 在某些另外的实施方案中,如通过流式细胞术测量,抗CLDN18.2抗体(例如,抗CLDN18.2或克隆5C9抗体)或其抗体片段以至少约1nM、至少约10nM、至少约50nM、至少约80nM、至少约90nM、至少约100nM、至少约110nM、至少约120nM、至少约130nM、至少约140nM、至少约150nM、至少约160nM、或至少约170nm的 $K_D$ 结合至过表达CLDN 18.2的细胞(诸如CLDN18.2-293T细胞(H4))的表面的CLDN18.2。

[0275] IV. 抗CLDN18.2抗体和抗原结合片段的制备

[0276] 单克隆抗CLDN18.2抗体(例如,CLDN18.2-15G11、CLDN18.2-5C9、CLDN18.2-9A、CLDN18.2-5H1、CLDN18.2-1D5、CLDN18.2-8C5、CLDN18.2-9F1、CLDN18.2-7A10、CLDN18.2-8C12、CLDN18.2-14D7、CLDN18.2-5H7、CLDN18.2-5G7、CLDN18.2-4G3、CLDN18.2-14B7、CLDN18.2-7H1、CLDN18.2-5H1、CLDN18.2-15B5抗体)和其抗原结合片段可使用杂交瘤方法制备,诸如由Kohler和Milstein(1975) Nature 256:495所述的那些。使用杂交瘤方法,如上述Kohler参考文献所述免疫小鼠、仓鼠或其他适当的宿主动物,以引发淋巴细胞产生特异性结合至免疫抗原的抗体。

[0277] 免疫后,分离淋巴细胞,并使用例如聚乙二醇将其与适当骨髓瘤细胞系融合,从而形成随后可以从未融合的淋巴细胞和骨髓瘤细胞中选出的杂交瘤细胞。然后可将杂交瘤在体外培养物中使用标准方法(Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, 1986)增殖或在体内作为腹水瘤在动物中增殖,所述杂交瘤如通过免疫沉淀、免疫印迹或通过体外结合测定(如,放射免疫测定法(RIA);酶联免疫吸附测定法(ELISA))所确定,产生特异性针对选定抗原的单克隆抗体。然后可以如上文针对多克隆抗体所述从培养基或腹水中纯化单克隆抗体。

[0278] 可替代地,抗CLDN18.2单克隆抗体(例如,CLDN18.2-15G11、CLDN18.2-5C9、CLDN18.2-9A、CLDN18.2-5H1、CLDN18.2-1D5、CLDN18.2-8C5、CLDN18.2-9F1、CLDN18.2-7A10、CLDN18.2-8C12、CLDN18.2-14D7、CLDN18.2-5H7、CLDN18.2-5G7、CLDN18.2-4G3、CLDN18.2-14B7、CLDN18.2-7H1、CLDN18.2-5H1、CLDN18.2-15B5抗体)和其抗原结合片段还可使用例如美国专利第4,816,567号中所述的重组DNA方法制备,其通过引用整体并入本文。使用能够特异性扩增编码单克隆抗体的重链和轻链的基因的寡核苷酸引物,通过诸如RT-PCR从成熟B细胞或杂交瘤细胞分离出编码所述单克隆抗体的多核苷酸,并使用常规程序确定其序列。然后将所分离的编码重链和轻链的多核苷酸克隆到适合的表达载体中,当将该表达载体转染到诸如大肠埃希氏菌、猿COS细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或骨髓瘤细胞的不以其他方式产生免疫球蛋白蛋白的宿主细胞中时,由宿主细胞产生单克隆抗体。

[0279] 编码抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段的一个或多种多核苷酸(例如抗CLDN18.2-5C9或5C9的克隆)可以使用重组DNA技术以多种不同方式进行进一步修饰,以生成替代抗体。在一些方面,可以将例如小鼠单克隆抗体的轻链和重链的恒定区取代为(1)例如人抗体的那些区域,以产生嵌合抗体或(2)非免疫球蛋白多肽,以产生融合抗体。在一些方面,

截短或去除恒定区以生成单克隆抗体的所需抗体片段。可以使用可变区的定点诱变或高密度诱变来优化单克隆抗体的特异性、亲和力等。

[0280] 在某些方面,抗CLDN18.2抗体(例如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)或其抗原结合片段是人抗体或其抗原结合片段。可以使用本领域已知的各种技术来直接制备人抗体。可以产生经体外免疫的永生化人B淋巴细胞或从生成针对靶抗原的抗体的经免疫个体中分离得到的永生化人B淋巴细胞(参见,例如Cole等人, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p.77 (1985); Boemer等人, 1991, *J. Immunol.*, 147(1):86-95; 和美国专利第5,750,373号,其整体并入本文)。

[0281] 此外,抗CLDN18.2人抗体(例如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)或其抗原结合片段可选自噬菌体文库,其中此噬菌体文库表达人抗体,如例如以下中所述:Vaughan等人, 1996, *Nat. Biotech.*, 14:309-314, Sheets等人, 1998, *Proc. Nat'l. Acad. Sci.*, 95:6157-6162, Hoogenboom和Winter, 1991, *J. Mol. Biol.*, 227:381, 和Marks等人, 1991, *J. Mol. Biol.*, 222:581)。用于抗体噬菌体文库的产生和使用的技术还描述在美国专利第5,969,108号、第6,172,197号、第5,885,793号、第6,521,404号;第6,544,731号;第6,555,313号;第6,582,915号;第6,593,081号;第6,300,064号;第6,653,068号;第6,706,484号;和第7,264,963号;以及Rothe等人, 2007, *J. Mol. Bio.*, doi:10.1016/j.jmb.2007.12.018中(其每个通过引用整体并入本文)。抗体噬菌体展示方法已成为用于生成单克隆抗体的杂交瘤技术的有力替代方案(A.S.Kang等人(1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88,4363; Sidhu, S.S.和Fellouse, F.A. (2006) *Nat. Chem. Biol.* 2,682; Winter, G. (1998) *FEBS Lett.* 430,92-94; Lerner, R.A. (2006) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 48,8106-8125)。现在有可能从具有由合成DNA编码的定制的多多样性元件的噬菌体文库和/或含有来自非免疫人类供体的天然抗体基因的文库中选择针对几乎任何抗原的高亲和力抗体(Fellouse, F.A.等人(2007) *J. Mol. Biol.* 373,924-940; Fellouse, F.A.等人(2005) *J. Mol. Biol.* 348,1153-1162; Liu, Y.等人(2011) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 413,611-615; Ye, J.D.等人(2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105,82-87; Gao, J., Sidhu, S.S.和Wells, J.A. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106,3071-3076; Lerner, R.A. (2006) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 48,8106-8125)。这种方法避免了对人或动物免疫的需要,从而大大减少了人工劳动和抗体生产成本。在受控条件下从噬菌体抗体文库中选择性富集高亲和力结合物,可增强输出抗体的可靠性,并允许以用户指定的严格度选择结合(Gao, J., Sidhu, S.S.和Wells, J.A. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106,3071-3076)。

[0282] 亲和力成熟策略和链改组策略(Marks等人, 1992, *Bio/Technology* 10:779-783, 其通过引用整体并入)在本领域中是已知的,并且可用于生成本文所述的高亲和力的人抗体或其抗原结合片段。

[0283] 在一些方面,抗CLDN18.2单克隆抗体(例如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)可以是人源化抗体。还可以使用用于工程化、人源化或重新表面化非人或人抗体的方法,并其是本领域众所周知的。人源化、重新表面化的或类似工程化的抗体可具有来自非人类如但不限于小鼠、大鼠、兔、非人类灵长类动物或其他哺乳动物的来源的一个或多个氨基酸残基。这些非人氨基酸残基被通常称为“导入”残基的残基替代,其通常取自已知人序列的“导入”可变、恒定或其他结构域。此类导入的序列可用于降低免疫原性或减少、增强或修饰结合、

亲和力、结合速率、解离速率、亲合力、特异性、半衰期或如本领域已知的任何其他适合的特征。通常,CDR残基直接且最基本上参与影响CLDN18.2结合。因此,部分或全部非人类或人类CDR序列得以维持,而可变区和恒定区的非人类序列可以被人类或其他氨基酸替代。

[0284] 抗体还可以任选地被人源化、重新表面化、工程化或人抗体工程化以保留对CLDN18.2抗原的高亲和力和其他有利的生物学特性。为实现该目标,可以使用亲本、经工程化和人性化的序列的三维模型,通过对亲本序列以及各种概念性人源化和工程化产品进行分析的过程,任选地制备人源化(或人)或工程化的抗CLDN18.2抗体和重新表面化的抗体。三维免疫球蛋白模型是普遍可用的,并且是本领域技术人员所熟悉的。可以使用说明和展示所选候选免疫球蛋白序列的可能的三维构象结构的计算机程序。检查这些展示允许分析残基在候选免疫球蛋白序列功能中的可能作用,即分析影响候选免疫球蛋白结合其抗原诸如CLDN18.2的能力的残基。以这种方式,可以从共有序列和导入序列中选择框架(FW)残基并进行组合,从而获得所需的抗体特征,诸如增加的对一种或多种靶抗原的亲和力。

[0285] 抗CLDN18.2抗体(例如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)或其抗原结合片段的人源化、重新表面化或工程化可以使用任何已知方法来进行,诸如但不限于以下中所述的那些方法:Jones等人,Nature 321:522(1986);Riechmann等人,Nature 332:323(1988);Verhoeyen等人,Science 239:1534(1988),Sims等人,J.Immunol.151:2296(1993);Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901(1987),Carter等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.89:4285(1992);Presta等人,J.Immunol;其每个通过引用整体并入本文,包括其中引用的参考文献。

[0286] 在某些实施方案中,抗CLDN18.2人源化抗体和其抗原结合片段还可以在含有人免疫球蛋白基因座的转基因小鼠中制备,所述小鼠在没有内源性免疫球蛋白产生的情况下经免疫后产生人抗体的全套库。该方法之前描述于美国专利第5,545,807号;第5,545,806号;第5,569,825号;第5,625,126号;第5,633,425号;和第5,661,016号中,其整体并入本文。

[0287] 在某些实施方案中,提供了抗CLDN18.2抗体片段(例如,来自抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆的片段)。已知多种用于产生抗体片段的技术。传统上,这些片段是经由完整抗体的蛋白水解消化而衍生的(例如Morimoto等人,1993,Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117;Brennan等人,1985,Science,229:81)。在某些方面,重组产生了抗CLDN18.2抗体片段。Fab、Fv和scFv抗体片段都可在大肠埃希氏菌或其他宿主细胞中表达并从其分泌,从而允许产生大量的这些片段。此类抗CLDN18.2抗体片段也可以从以上讨论的抗体噬菌体文库中分离。抗CLDN18.2抗体片段也可以是如美国专利第5,641,870号中所述的线性抗体,其整体并入本文。用于产生抗体片段的其他技术,如化学合成,对熟练技术人员将是显而易见的。

[0288] 根据本公开,技术可适于产生对CLDN18.2特异的单链抗体(参见,如美国专利第4,946,778号,其整体并入本文)。另外,可以采用适于构建Fab表达文库的方法(参见,如Huse等人,Science 246:1275-1281(1989)),以允许快速且有效地鉴定对CLDN18.2具有所需特异性的单克隆Fab片段或其衍生物、片段、类似物或同源物。抗体片段可以通过本领域技术产生,包括但不限于:(a)通过胃蛋白酶消化抗体分子产生的F(ab')<sub>2</sub>片段;(b)通过还原F(ab')<sub>2</sub>片段的二硫键产生的Fab片段,(c)通过用木瓜蛋白酶和还原剂处理抗体分子产生的Fab片段,和(d)Fv片段。

[0289] 本文公开的抗CLDN18.2抗体(例如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)或其抗原结合片段可被修饰以增加其血清半衰期。这可以通过例如以下来实现:通过抗体或抗体片段中适当区域的突变而将补救受体结合表位掺入到抗体或抗体片段中,或者通过将表位掺入到肽标签中,然后将肽标签融合到抗体或抗体片段的任一端或中间(如通过DNA或肽合成),或者通过YTE突变。其他增加抗体或其抗原结合片段的血清半衰期的方法,如缀合至异源分子诸如PEG,在本领域中是已知的。

[0290] 为了本公开的目的,应当理解,经修饰的抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段可以包含任何类型的可变区,其提供抗体或多肽与CLDN18.2的缔合。在这方面,可变区可以包括或源自任何类型的哺乳动物,所述哺乳动物可以被诱导而加强体液响应和生成抗所需的肿瘤相关抗原的免疫球蛋白。这样,经修饰的抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段的可变区可以例如来源于人、鼠、非人灵长动物(如食蟹猴、猕猴等)或狼类(lupine)。在一些实施方案中,经修饰的抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段的可变区和恒定区两者均是人的。在其他实施方案中,相容性抗体(一般来自于非人来源)的可变区可以经工程化或特异性修改以改善该分子的结合特性或降低该分子的免疫原性。在这方面,可以通过包含输入的氨基酸序列而使可变区人源化或以其他方式改变。

[0291] 在某些方面,本文所述的抗CLDN18.2抗体(例如抗CLDN18.2-5C9或5C9的克隆)或其抗原结合片段的重链和轻链两者中的可变结构域都可以通过一个或多个CDR的至少部分替换并且必要时通过部分框架区域替换和序列改变来改变。尽管CDR可以源自与从中获得框架区的抗体的类别或者甚至是亚类相同的抗体,但是设想到,CDR将来源于不同类别的抗体,并且在某些方面来源不同物种的抗体。不必需用来自供体可变区的完整CDR来替换所有的CDR以将一个可变结构域的抗原结合能力转移到另一个可变结构域。而是,只是需用转移对维持抗原结合位点活性所必需的那些残基。鉴于美国专利第5,585,089号、第5,693,761号和第5,693,762号(其整体并入本文)中所示的解释,通过进行常规实验或通过试验和误差测试来获得免疫原性降低的功能性抗体,这将完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0292] 尽管有可变区的改变,本领域技术人员将理解经修饰的抗CLDN18.2抗体(例如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)或其抗原结合片段将包括抗体(如,全长抗体或其免疫反应片段),其中一个或多个恒定区结构域的至少一部分已被缺失或以其他方式改变,以提供当与包含天然或未改变的恒定区的具有大致相同免疫原性的抗体进行比较时所需的生化特性,诸如增加的肿瘤定位或降低的血清半衰期。在一些实施方案中,经修饰的抗体的恒定区将包括人恒定区。对与本文公开的该抗CLDN18.2分子相容的恒定区所进行的修饰包括在一个或多个结构域中一个或多个氨基酸的添加、缺失或取代。即,本文所公开的经修饰的抗体可以包含对三个重链恒定域(CH1、CH2或CH3)的一个或多个和/或对轻链恒定域(CL)进行的改变或修饰。在一些方面,考虑了其中一个或多个结构域被部分或全部缺失的经修饰的恒定区。在一些实施方案中,经修饰的抗体将包含结构域缺失的构建体或变体,其中整个CH2结构域已被去除(ACH2构建体)。在一些方面,所省掉的恒定区域将被能够提供通常由缺失恒定区赋予的某些分子柔性的短氨基酸间隔子(如10个残基)替换。

[0293] 除了它们的构型之外,本领域已知恒定区介导数种效应子功能。例如,补体的C1组分与抗体的结合激活了补体系统。补体的激活对细胞病原体的调理和裂解是重要的。补体的激活还刺激炎症响应,并且还可参与自身免疫超敏性。此外,抗体经由Fc区结合至细胞,



而抗体Fc区上的Fc受体位点与细胞上的Fc受体 (FcR) 结合。有大量的对不同类别抗体,包括IgG( $\gamma$ 受体)、IgE( $\eta$ 受体)、IgA( $\alpha$ 受体)和IgM( $\mu$ 受体)具有特异性的Fc受体。抗体与细胞表面上的Fc受体的结合会触发许多重要且多样的生物学响应,包括抗体包被颗粒的吞噬和破坏、免疫复合物的清除、杀伤细胞对抗体包被的靶细胞的裂解(称为抗体依赖性细胞介导的细胞毒性或ADCC)、炎性介质的释放、胎盘转移和免疫球蛋白产生的控制。

[0294] 在某些实施方案中,抗CLDN18.2抗体(例如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)或其抗原结合片段提供了改变的效应子功能,其进而影响所施用的抗体或其抗原结合片段的生物学特性。例如,恒定区结构域的缺失或失活(通过点突变或其他方式)可以减少循环经修饰的抗体的Fc受体结合,从而增加肿瘤定位。在其他情况下,与本公开一致的恒定区修饰可能是适度的补体结合并因此降低了血清半衰期。恒定区的其他修饰可用于消除二硫键或寡糖部分,其由于增加的抗原特异性或抗体柔性而允许增强的定位。类似地,可以使用完全在技术人员的能力范围内的众所周知的生物化学或分子工程化技术容易地对根据本公开的恒定区进行修饰。

[0295] 在某些实施方案中,本文公开的CLDN18.2-结合分子是抗体(例如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)或其抗原结合片段,不具有一种或多种效应子功能。例如,在一些方面,抗体或其抗原结合片段没有抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)活性和/或没有补体依赖性细胞毒性(CDC)活性。在某些方面,抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段不结合至Fc受体和/或补体因子。在某些方面,抗体或其抗原结合片段不具有效应子功能。

[0296] 应当注意,在某些实施方案中,抗CLDN18.2修饰的抗体或其抗原结合片段可以被工程化以将CH3结构域直接融合到相应的经修饰的抗体或其片段的铰链区。在其他构建体中,可能需要在铰链区和经修饰的CH2和/或CH3结构域之间提供肽间隔子。例如,可以表达相容的构建体,其中CH2结构域已经缺失,并且余下的CH3结构域(修饰或未修饰的)通过5-20个氨基酸间隔子而被连接到铰链区。可添加此类间隔子,例如,以确保恒定结构域的调节元件保持游离且可及的或铰链区保持可弯曲性。然而,应当注意的是,在某些情况中,可能证实氨基酸间隔子具有免疫原性并诱发抗构建体的不需要的免疫响应。因此,在某些方面,加到构建体的任何间隔子应当相对无免疫原性或甚至一起省略,从而维持经修饰的抗体的所需生物化学性质。

[0297] 除了缺失整个恒定区结构域外,应理解,本公开的抗CLDN18.2抗体和其抗原结合片段可以通过部分缺失或取代数个或甚至单个氨基酸来提供。例如,CH2结构域的所选区域中的单氨基酸突变可能足以显著降低Fc结合并从而增加肿瘤定位。类似地,可能希望简单地缺失一个或多个恒定区结构域的控制待调节的效应子功能的此部分。恒定区的此类部分缺失可以改善抗体或其抗原结合片段的所选特性(如血清半衰期)同时保留与主题恒定区结构域关联的其他所需功能完整。此外,如上文暗示的,可以通过增强所得构建体的特性的一个或多个氨基酸的突变或取代来修饰所公开的抗CLDN18.2抗体和其抗原结合片段的恒定区。在这方面,有可能可以破坏由保守的结合位点提供的活性(如Fc结合),同时基本维持经修饰的抗体或其抗原结合片段的构型和免疫原性特性。某些实施方案可包括向恒定区添加一个或多个氨基酸,以增强所需特性诸如减少或增加效应子功能,或者提供更多的细胞毒素或碳水化合物衔接。在此类方面,可能需要插入或复制源自所选恒定区结构域的特定序列。

[0298] 本文还描述了与本文所示的嵌合、人源化和人抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段基本上同源的变体和等效物。这些可以含有例如保守性取代突变,即一个或多个氨基酸被相似的氨基酸取代。例如,保守取代是指用在相同的通用类别内的另一种氨基酸取代氨基酸,例如,一种酸性氨基酸被另一种酸性氨基酸取代,一种碱性氨基酸被另一种碱性氨基酸或一种中性氨基酸被另一种中性氨基酸取代。保守的氨基酸取代的意图是本领域众所周知的。

[0299] V. 编码CLDN18.2-结合分子的多核苷酸

[0300] 在某些方面,本文涵盖了包含编码特异性结合CLDN18.2或其抗原结合片段的多肽的核酸序列的多核苷酸。例如,提供了包含编码抗CLDN18.2抗体(如抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)或编码此类抗体的抗原结合片段的核酸序列的多核苷酸。所述的多核苷酸可以呈RNA形式或呈DNA形式。DNA包括cDNA、基因组DNA和合成DNA;并且可以是双链或单链,并且如果是单链,其可以是编码链或非编码链(反义链)。

[0301] 在某些实施方案中,多核苷酸是分离的。在某些方面,多核苷酸是基本上纯的。在某些方面,多核苷酸包含成熟多肽的编码序列,该编码序列在同一阅读框中融合至有助于例如在宿主细胞中表达和分泌多肽的多核苷酸(如用作控制多肽从细胞中转运的分泌序列的前导序列)。具有前导序列的多肽是一种前体蛋白,并且可使前导序列被宿主细胞切割以形成成熟形式的多肽。多核苷酸还可以编码CLDN18.2-结合前体蛋白,其是成熟蛋白加上额外的5'氨基酸残基。

[0302] 在某些实施方案中,多核苷酸包含在相同的阅读框中融合至允许例如纯化经编码的多肽的标记序列的成熟CLDN18.2-结合多肽(如,抗CLDN18.2抗体(如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)或其抗原结合片段)的编码序列。例如,在细菌宿主的情况中,标记序列可以由pQE-9载体提供的六组氨酸标签以提供与该标记融合的成熟多肽的纯化,或者当使用哺乳动物宿主(如COS-7细胞)时,标记序列可以是源自于流感血凝素蛋白的血凝素(HA)标签。

[0303] 在某些另外的实施方案中,描述了编码例如本文公开的CLDN18.2-结合分子(如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)的CLDN18.2-结合片段、类似物和衍生物的所述多核苷酸的变体。

[0304] 多核苷酸变体可以含有在编码区、非编码区或二者中的变化。在一些方面,多核苷酸变体含有产生沉默取代、添加或缺失但不改变所编码多肽的性质或活性的变化。在一些方面,多核苷酸变体由因遗传密码子的简并性导致的沉默取代产生。可以出于多种原因产生多核苷酸变体,例如,以优化特定宿主的密码子表达(将人mRNA中的密码子改变为细菌宿主例如大肠埃希氏菌优选的那些)。还提供了包含本文所述的多核苷酸的载体和细胞。

[0305] 在一些方面,编码CLDN18.2-结合分子如抗CLDN18.2抗体(如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)或其抗原结合片段的DNA序列可以通过化学合成使用寡核苷酸合成仪构建。可以基于所需多肽的氨基酸序列和选择在产生目标重组多肽的宿主细胞中偏好的那些密码子来设计此类寡核苷酸。可以将标准方法应用于合成编码目标分离的多肽的分离的多核苷酸序列。例如,完整的氨基酸序列可用于构建反向翻译的基因。另外,可以合成含有编码特定分离的多肽的核苷酸序列的DNA寡聚物。例如,可以合成数种编码所需多肽的一部分的小寡核苷酸并然后连接。各寡核苷酸通常含有5'或3'悬垂以用于互补组装。

[0306] 一旦进行组装(通过合成、定点诱变或另一方法)后,则将编码特定的目标分离的多肽的多核苷酸序列插入表达载体中并可操作地连接至适合在所需宿主中表达蛋白的表达控制序列。可以通过核苷酸测序、限制作图和适合在宿主中表达生物活性多肽来确认合适的组装。如本领域众所周知的,为了在宿主中获得转染基因的高表达水平,必须将该基因可操作地连接至在所选表达宿主中具有功能的转录和翻译表达控制序列。

[0307] 在某些方面,重组表达载体用于扩增和表达编码抗CLDN18.2抗体(如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)或其抗原结合片段的DNA。重组表达载体是可复制的DNA构建体,其具有可操作地连接至源自哺乳动物、微生物、病毒或昆虫基因的适合转录或翻译调控元件的编码抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段的多肽链的合成的或cDNA-来源的DNA片段。

[0308] 转录单元通常包括以下物质的组装体:(1)在基因表达中具有调节作用的一种或多种遗传元件,例如,转录启动子或增强子,(2)转录为mRNA并且翻译成蛋白的结构或编码序列,和(3)适当的转录和翻译起始和终止序列,如以下详述。此类调节元件可以包括控制转录的操作子序列。在宿主中复制的能力通常由复制原点赋予,并且可以另外掺入便于识别转化体的选择基因。当DNA区域相互功能上相关时,则它们可操作地连接。例如,如果信号肽(分泌前导序列)的DNA表达为参与多肽分泌的前体,则信号肽(分泌前导序列)的DNA可操作地连接至多肽的DNA;如果启动子控制编码序列的转录,则启动子可操作地连接至编码序列;或如果核糖体结合位点经定位而允许翻译,则核糖体结合位点可操作地连接至编码序列。旨在在酵母表达系统中使用的结构元件包括能够使宿主细胞将翻译蛋白分泌到胞外的前导序列。可替代地,当重组蛋白表达为不具有前导序列或转运序列时,其可以包括N-末端甲硫氨酸残基。任选地,可以随后从表达的重组蛋白中切割下该残基以提供最终产物。

[0309] 表达控制序列和表达载体的选择将取决于宿主的选择。可以使用各种表达宿主/载体组合。对于真核宿主有用的表达载体包括,例如,包含来自SV40、牛乳头状瘤病毒、腺病毒和巨细胞病毒的表达控制序列的载体。对于细菌宿主有用的表达载体包括已知的细菌质粒,诸如包括pCR 1、pBR322、pMB9和其衍生物在内的来自大肠埃希氏菌的质粒,诸如M13和丝状单链DNA噬菌体的更广宿主范围质粒。

[0310] 适用于表达CLDN18.2-结合分子如抗CLDN18.2抗体(如抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)的宿主细胞包括在适当的启动子控制下的原核生物、酵母、昆虫或高等真核细胞。原核生物包括革兰氏阴性生物体或革兰氏阳性生物体,例如大肠埃希氏菌或杆菌。高级真核细胞包括如下所述的哺乳动物来源的已建立细胞系。还可以使用无细胞翻译系统。与细菌、真菌、酵母和哺乳动物细胞宿主一起使用的适当的克隆和表达载体由以下描述:Pouwels等人(*Cloning Vectors:A Laboratory Manual*, Elsevier, N.Y., 1985),其相关公开内容在此通过引用并入本文。关于蛋白质生产方法(包括抗体生产)的其他信息可以见于如美国专利公布第2008/0187954号、美国专利第6,413,746号、第6,660,501号和第7,932,087号,其每个在此通过引用整体并入本文。

[0311] 还可以有利地使用各种哺乳动物或昆虫细胞培养系统来表达重组CLDN18.2-结合分子,如抗CLDN18.2抗体(如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)或其抗原结合片段。可以在哺乳动物细胞中进行重组蛋白的表达,因为所述蛋白通常正确地折叠、合适地修饰和具有完全功能。

[0312] 适合的哺乳动物宿主细胞系的实例包括HEK-293和HEK-293T,由Gluzman (Cell

23:175,1981) 描述的COS-7猴肾细胞系,和其他细胞系,包括例如L细胞、C127、3T3、中国仓鼠卵巢(CHO)、NSO、HeLa和BHK细胞系。哺乳动物表达载体可以包含与待表达基因连接的诸如复制原点、适合的启动子和增强子等非转录元件和其它5'或3'侧翼非转录序列,以及诸如必需的核糖体结合位点、聚腺苷酸化位点、剪接供体和受体位点以及转录终止序列等5'或3'非翻译序列。昆虫细胞中产生异源蛋白质的杆状病毒系统由Luckow和Summers, *BioTechnology* 6:47 (1988) 综述。

[0313] 由转化的宿主产生的CLDN18.2-结合分子,如抗CLDN18.2抗体(如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)或其抗原结合片段可根据任何适合的方法纯化。此类标准方法包括色谱(如离子交换色谱、亲和色谱和尺寸排阻柱色谱)、离心、差别溶解度或通过用于蛋白纯化的任何其它标准技术。诸如六聚组氨酸、麦芽糖结合域、流感病毒外壳序列和谷胱甘肽-S-转移酶的亲和标签可以附接至蛋白,从而允许通过适当的亲和柱容易地进行纯化。还可使用诸如蛋白水解、核磁共振和x射线晶体学对分离的蛋白进行物理表征。

[0314] 例如,可以首先使用可商购获得的蛋白浓缩过滤器,例如AMICON®或Millipore PELLICON®超滤装置浓缩来自将重组蛋白分泌到培养基中的系统的上清液。浓缩步骤后,可将浓缩物施加到适合的纯化基质。可替代地,可以使用阴离子交换树脂,例如具有悬垂二乙氨基乙基(DEAE)基团的基质或基底。基质可以是丙烯酰胺、琼脂糖、葡聚糖、纤维素或蛋白纯化中常用的其他种类。可替代地,可以使用阳离子交换步骤。适合的阳离子交换器包括各种含有磺丙基或羧甲基基团的不溶性基质。最后,可以使用采用疏水性RP-HPLC介质(如具有悬垂甲基或其他脂族基团的硅胶)的一个或多个反相高效液相色谱(RP-HPLC)步骤来进一步纯化CLDN18.2-结合分子(如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)。还可以以各种组合使用上述纯化步骤中的一些或全部,从而提供均一性的重组蛋白。

[0315] 重组CLDN18.2-结合蛋白,如在细菌培养物中产生的抗CLDN18.2抗体(如,抗CLDN 18.2-5C9或5C9的克隆)或其抗原结合片段可以例如通过从细胞沉淀中初步提取、然后一次或多次浓缩、盐析、水性离子交换或尺寸排阻色谱步骤来分离。对于最后的纯化步骤可以使用高效液相色谱(HPLC)。可以通过任何常规方法破坏重组蛋白表达中所用的微生物细胞,包括冻融循环、超声处理、机械破坏或使用细胞裂解剂。

[0316] 本领域已知用于纯化抗体和其他蛋白的方法还包括,例如,美国专利公布第2008/0312425号、第2008/0177048号和第2009/0187005号中所述的那些,其每个在此通过引用整体并入本文。

[0317] 在某些方面,CLDN18.2-结合分子是多肽,其并非抗体。用于鉴定和产生以高亲和性结合至蛋白靶标的非抗体多肽的多种方法是本领域已知的。参见,如,Skerra, *Curr.Opin.Biotechnol.*, 18:295304 (2007), Hosse等人, *Protein Science*, 15:14-27 (2006), Gill等人, *Curr.Opin.Biotechnol.*, 17:653-658 (2006), Nygren, *FEBS J.*, 275:2668-76 (2008), 和Skerra, *FEBS J.*, 275:2677-83 (2008), 其每个通过引用整体并入本文。在某些方面,噬菌体展示技术可用于鉴定/产生CLDN18.2-结合多肽。

[0318] VI. 使用治疗性抗CLDN18.2抗体的治疗方法

[0319] 另外,提供了针对使用抗CLDN18.2结合分子(如抗体,包括其抗原结合片段、变体和衍生物(例如,抗CLDN18.2-5C9或5C9的克隆))治疗患有与CLDN18.2表达或表达CLDN18.2的细胞相关的疾病(如癌症)的患者的方法。在一些特定的方面,此类癌症是胃癌、食道癌、

胰腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌和胆囊的癌。也考虑了其他癌症类型。

[0320] “CLDN18.2-表达细胞”意指表达CLDN18.2的细胞。CLDN18.2可以经由糖基磷脂酰肌醇锚定进行膜结合,并且也可以作为可溶性蛋白存在。用于检测细胞和其他适合样品中的CLDN18.2表达的方法是本领域众所周知的,并包括但不限于免疫组织化学、流式细胞术、蛋白质印迹、ELISA等。

[0321] 尽管以下讨论涉及使用本公开的CLDN18.2-结合分子(例如抗CLDN18.2-5C9或5C9抗体的克隆)对各种疾病和病症进行的诊断方法和治疗,但是本文所述的方法也适用于任何其他抗CLDN18.2抗体,以及这些抗CLDN18.2抗体的抗原结合片段和变体,它们保留了本文所公开的抗CLDN18.2抗体的所需特性,如能够特异性结合CLDN18.2。在一些方面,CLDN18.2-结合分子是不介导人类ADCC的人类或人源化抗体,或者是经过工程化而不能介导ADCC的抗CLDN18.2抗体。

[0322] 在一些实施方案中,CLDN18.2-结合分子是例如抗CLDN18.2-5C9或其抗原结合片段,或抗CLDN18.2-9A1或其抗原结合片段。在其他实施方案中,CLDN18.2-结合分子是克隆突变型抗体。在一些方面,CLDN18.2-结合分子是克隆单克隆抗体。在一些方面,CLDN18.2-结合分子是经工程化以延长血清半衰期的克隆单克隆抗体。在其他方面,CLDN18.2结合分子是克隆YTE突变型抗体。

[0323] 在一个实施方案中,治疗包括向受试者或患者施加或施用抗CLDN18.2结合分子(例如本公开的抗CLDN18.2-5C9抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物),或向来自受试者或患者的分离的组织或细胞系施加或施用抗CLDN18.2结合分子,其中受试者或患者患有疾病、疾病症状或易患疾病。在另一个实施方案中,治疗还旨在包括向受试者或患者施加或施用包含抗CLDN18.2结合分子(如本文所述的抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物)的药物组合物,或向来自受试者或患者的分离的组织或细胞系施加或施用包含抗CLDN18.2结合分子的药物组合物,所述患者或患者患有疾病、疾病症状或易患疾病。

[0324] 本公开的抗CLDN18.2结合分子,例如抗CLDN18.2-5C9抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物可用于治疗各种癌症。在一方面,描述了抗CLDN18.2结合分子,例如抗CLDN18.2-5C9抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物,其用作医药,尤其是用于治疗或预防癌症,包括胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌和胆囊的癌。

[0325] 根据所述的方法,使用至少一种抗CLDN18.2结合分子,例如本文中其它地方定义的抗CLDN18.2-5C9或其抗原结合片段、变体或衍生物,以促进关于癌症的阳性治疗响应。关于癌症治疗的术语“阳性治疗响应”是指与这些抗CLDN18.2结合分子(如抗体或抗原结合片段、其变体或衍生物)的活性相关的疾病的改善,和/或与疾病有关的症状的改善。因此,例如,疾病的改善可以表征为完全响应。“完全响应”意指不存在临床上可检测的疾病,且任何先前的测试结果均应正常化。可替代地,疾病的改善可以归类为部分响应。“阳性治疗响应”涵盖减少或抑制癌症的发展和/或持续时间,减少或改善癌症的严重程度,和/或改善因施用本文公开的抗CLDN18.2结合分子而导致的其一种或多种症状。

[0326] 在特定方面,此类术语是指施用本文公开的抗CLDN18.2结合分子后的一个、两个或三个或更多个导致:(1)癌细胞群的稳定、减少或消除;(2)癌症生长稳定或减少;(3)癌症形成受损;(4)根除、去除或控制原发性、区域性和/或转移性癌症;(5)死亡率降低;(6)无病、无复发、无进展和/或总存活率、持续时间或发生率增加;(7)响应率、响应持续时间或响

应或缓解的患者数目增加；(8) 住院率减少，(9) 住院时间长度减少，(10) 癌症的大小得以维持并且不增加或增加小于10%、优选小于5%、优选小于4%、优选小于2%，和(12) 缓解患者数量增加。

[0327] 临床响应可以使用筛选技术诸如磁共振成像 (MRI) 扫描、x-放射摄影成像、计算机断层摄影术 (CT) 扫描、流式细胞术或荧光激活细胞分选仪 (FACS) 分析、组织学、宏观病理学和血液化学进行评估，包括但不限于通过ELISA、RIA、色谱法等可检测的变化。除这些阳性治疗响应外，经历抗CLDN18.2结合分子(如抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物)疗法的受试者还可体验到改善与疾病相关的症状的有益效应。

[0328] 在某些实施方案中，抗CLDN18.2结合分子，例如本文公开的抗CLDN18.2-5C9或其抗原结合片段、变体或衍生物可以与任何已知的癌症疗法联合使用，包括已知有用的或已经使用或当前正在使用的治疗癌症(例如胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌和胆囊的癌)的任何药剂或药剂组合。药物组合制剂或给药方案的第二药剂或药剂组合在某些实施方案中具有与本文所述的抗体或多肽互补的活性，使得它们彼此之间没有不利效应。

[0329] 抗癌剂包括用于治疗恶性肿瘤诸如癌性生长的药物。药物疗法可以单独使用，或与其他治疗(诸如手术或放射疗法)组合使用。根据所涉及器官的性质，数种类型的药物可用于癌症治疗。在特定的方面，本文公开的CLDN18.2-结合分子，例如抗CLDN18.2-5C9或其抗原结合片段，可与靶向例如PD-1(程序性死亡1蛋白)、其两个配体PD-L1(程序性死亡配体1)和/或PD-L2或CTLA-4(细胞毒性T淋巴细胞抗原4蛋白)的抗体或抗体片段组合施用。参见，如Stagg等人PNAS 107:15471552(2010)；Jin等人Cancer Res.70(6):(2010)；Allard等人Clin.Cancer Res.19:5626(2013)，其通过引用整体并入本文。在一些方面，抗CTLA-4抗体是伊匹单抗或其抗原结合片段。在其他方面，抗CTLA-4抗体是曲美木单抗(替尼米特单抗、CP-675,206)或其抗原结合片段。在一些方面，抗PD-1抗体是派姆单抗(KEYTRUDA®，之前为兰布罗利珠单抗，也称为MK-3475)或其抗原结合片段。在一些方面，抗PD-1抗体是纳武单抗(BMS-936558、MDX-1106、ONO-4538、OPDIVA0)或其抗原结合片段。在一些方面，抗PD-L1抗体是BMS-936559或其抗原结合片段。在其他方面，抗PD-L1抗体是MPDL3280A。在其他方面，抗PD-1抗体是AMP-224(抗PD-1Fc融合蛋白)或其抗原结合片段。

[0330] 在一些实施方案中，本文公开的CLDN18.2-结合分子(例如，抗CLDN18.2-5C9)可与抗PD-1或抗PD-1抗体组合施用。在各个实施方案中，抗CLDN18.2抗体以约1mg/kg、约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约6mg/kg、约7mg/kg、约8mg/kg、约9mg/kg、约10mg/kg、约11mg/kg、约12mg/kg、约13mg/kg、约14mg/kg、约15mg/kg、约16mg/kg、约17mg/kg、约18mg/kg、约19mg/kg或约20mg/kg的浓度施用。还考虑了其他浓度。

[0331] 在一些实施方案中，本文公开的CLDN18.2-结合分子(例如，抗CLDN18.2-5C9)可与抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体组合施用，其中抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体以约1mg/kg、约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约6mg/kg、约7mg/kg、约8mg/kg、约9mg/kg、约10mg/kg、约11mg/kg、约12mg/kg、约13mg/kg、约14mg/kg、约15mg/kg、约16mg/kg、约17mg/kg、约18mg/kg、约19mg/kg或约20mg/kg的浓度施用。还考虑了其他浓度。

[0332] 在一些其他的实施方案中，抗CLDN18.2抗体和抗PD-1抗体、抗PD-L1或抗CTLA4可以约1:1、1:2、1:3或1:4的比率施用。还考虑了其他比率。例如，在一些实施方案中，抗

CLDN18.2抗体和抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体以约1:2的比率施用。在一个示例性的实施方案中,抗CLDN18.2抗体(例如,抗CLDN18.2-5C9)的浓度为约10mg/kg,并且抗PD-1抗体的浓度为约20mg/kg。

[0333] 在一个可替代的实施方案中,本文公开的CLDN18.2-结合分子(例如,抗CLDN18.2-5C9)可与抗PD-1抗体组合施用。

[0334] 在一些方面,与未治疗的受试者或用单一疗法治的受试者(如无抗CLDN18.2抗体的抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体)相比,包含与抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体组合的本文公开的CLDN18.2结合分子(例如抗CLDN18.2-5C9)的组合治疗可使存活率增加至少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约100%。

[0335] 在一些实施方案中,与未治疗的受试者或用单一疗法(如,无抗CLDN18.2抗体的抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体)治疗的受试者相比,施用包括本文公开的CLDN18.2-结合分子(例如,抗CLDN18.2-5C9)与抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体组合的组合治疗,可将生存率提高至少约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍或约10倍。

[0336] 当组合疗法包括施用抗CLDN18.2结合分子与施用另一种治疗剂(如,抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体)的组合时,本文公开的方法涵盖使用分开的制剂或单一药物制剂的共施用,和以任一顺序连续施用。在一些方面,本文所述的抗CLDN18.2抗体(例如抗CLDN18.2-5C9)与其他药物组合施用,其中抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物与一致或多种治疗剂可以任一顺序依序或同时(即,同时或在同一时间范围内)施用。

[0337] 组合疗法可提供“协同作用”并证明是“协同的”,即,当一起使用活性成分时所获得的效应大于由单独使用化合物获得的效应的总和。当活性成分经以下处理时,可以获得协同效应:(1)以组合的单位剂量制剂共同配制并同时施用或递送;(2)通过交替或并行作为单独的制剂递送;或者(3)通过其他一些方案。当以交替疗法递送时,当化合物如通过在分开的注射器中的不同注射依序施用或递送时,可以获得协同效应。通常,在交替疗法期间,将有效剂量的每种活性成分依序,即依次施用,而在组合疗法中,将有效剂量的两种或多种活性成分一起施用。

[0338] 在其他方面,本文公开的CLDN18.2-结合分子(例如抗CLDN18.2-5C9)可与酪氨酸激酶抑制剂组合施用。在一些其他特定的方面,本文公开的CLDN18.2-结合分子可以与同EGFR和/或HER2/neu相关的酪氨酸激酶活性的抑制剂(如拉帕替尼)组合施用。在一些方面,本文公开的CLDN18.2-结合分子可以与抗有丝分裂剂组合使用。在一些特定的方面,本文公开的CLDN18.2结合分子可以与稳定有丝分裂纺锤体微管组件的试剂(如紫杉醇或多西他赛)组合施用。

[0339] 另一个实施方案涉及抗CLDN18.2结合分子如抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物(例如抗CLDN18.2-5C9)用于诊断性监测组织中蛋白质水平作为临床测试程序的一部分如以确定给定治疗方案的功效的用途。例如,可以通过将抗体与可检测物质偶联来促进检测。

[0340] 可检测物质的实例包括各种酶、辅基、荧光材料、发光材料、生物发光材料和放射性材料。适合的酶的实例包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、13-半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶;适合的辅基复合物的实例包括链霉素和素/生物素和亲合素/生物素;适合的荧光材料的实例包括伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、若丹明、二氯三嗪胺荧光素、丹磺酰氯或藻红



蛋白;发光材料的实例包括鲁米诺;生物发光材料的实例包括萤光素酶、萤光素和水母素;和适合的放射性材料的实例包括 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ 或 $^3\text{H}$ 。

[0341] VII. 抗CLDN18.2抗体治疗性组合和共同疗法

[0342] 某些另外的实施方案涉及针对使用包括抗CLDN18.2结合分子(如,抗体,包括抗原结合片段、变体和其衍生物(例如抗CLDN18.2-5C9抗体))的治疗组合以治疗患有癌症(包括胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌和胆囊的癌)的患者的方法。尽管以下讨论是指特征为本文所述的CLDN18.2-结合分子(例如抗CLDN18.2-5C9抗体)的治疗组合,但本文所述的方法也适用于任何其他抗CLDN18.2抗体,并且这些抗CLDN18.2抗体的抗原结合片段、变体和衍生物(如融合蛋白或缀合物)保留了本文公开的抗CLDN18.2抗体的所需特性。在一些方面,CLDN18.2-结合分子是不介导人类ADCC的人类或人源化抗体,或者是经过工程化而不能介导ADCC的抗CLDN18.2抗体。

[0343] 使用本文所述的组合疗法(诸如与抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体组合的抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段)治疗实体瘤患者可导致累加或协同效应。如本文所用,术语“协同”是指疗法的组合(如抗CLDN18.2抗体例如抗CLDN18.2-5C9抗体与抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体的组合),其比单一疗法的累加效应更有效。

[0344] 疗法组合(如,抗CLDN18.2抗体与抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体的组合)的协同作用允许使用较低剂量的一种或多种治疗剂和/或和/或较少向实体瘤患者频繁施用所述治疗剂。利用较低剂量的治疗剂和/或较少频率施用所述疗法的能力降低了与向受试者施用所述疗法有关的毒性,而没有降低所述疗法在治疗实体瘤中的功效。另外,协同效应可以导致治疗剂在实体瘤的管理、治疗或改善中的功效提高。治疗剂组合的协同效应可以避免或减少与使用任何一种单一疗法相关的不良或不希望的副作用。

[0345] 在共同疗法中,抗CLDN18.2抗体(例如抗CLDN18.2-5C9抗体)或其抗原结合片段与抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体或其抗原结合片段的组合可任选地包含在同一药物组合物中,或可包含在单独的药物组合物中。在后一种情况下,包含抗CLDN18.2抗体(例如抗CLDN18.2-5C9抗体)或其抗原结合片段的药物组合物适合于在包含抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体或其抗原结合片段的药物组合物施用之前、同时或之后施用。在某些情况下,抗CLDN18.2抗体(例如抗CLDN18.2-5C9抗体)或其抗原结合片段和抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体在重叠时间在单独的组合物中施用。

[0346] 抗CLDN18.2抗体(例如抗CLDN18.2-5C9抗体)或其抗原结合片段和抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗体或其抗原结合片段可以仅一次或不频繁地施用,同时仍为患者带来益处。在另外的实施方案中,可以向患者施用额外的后续剂量。可以根据患者的年龄、体重、临床评估、肿瘤负荷和/或其他因素(包括主治医师的判断)以不同的时间间隔内施用后续剂量。例如,可以在已经将初始剂量施用给患者后的一周、两周、三周等、1个月、2个月、3个月、6个月等、1年、2年、3年等施用后续剂量。

[0347] 本文提供的方法可以减少或延缓肿瘤生长。在一些方面,减少或延缓可能是统计学上显著的。肿瘤生长的减少可以通过与基线时患者肿瘤的生长进行比较,针对预期的肿瘤生长、针对基于大量患者群体的预期肿瘤生长或针对对照群体的肿瘤生长来测量。在其他实施方案中,所述的方法导致存活率增加。

[0348] VIII. 药物组合物及施用方法



[0349] 将抗CLDN18.2结合分子,如抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物(例如抗CLDN18.2-5C9抗体)制备和施用给需要其的受试者是众所周知的或由本领域技术人员容易地确定。抗CLDN18.2结合分子(如抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物)的施用途径可以是例如经口、肠胃外、通过吸入或局部。如本文所用的术语肠胃外包括如静脉内、动脉内、腹膜内、肌内、皮下、经直肠或经阴道的施用。然而,在其他与本文教义相容的方法中,本公开的抗CLDN18.2结合分子,如抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物,可直接递送到有害细胞群体的位点,从而增加患病组织对治疗剂的暴露。

[0350] 如本文所讨论,抗CLDN18.2结合分子,如本公开的抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物(例如抗CLDN18.2-5C9抗体)可以以药学上有效量施用,用于体内治疗表达CLDN18.2的细胞介导的疾病,诸如某些类型的癌症。

[0351] 制备和施用包含抗CLDN18.2结合分子(如抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物)(例如抗CLDN18.2-5C9抗体)与抗PD-1、抗PDL1和/或抗CTLA4抗或其抗原结合片段组合的治疗组合的方法给需要其的受试者是本领域技术人员众所周知的或容易确定的。其组合的施用途径可以是例如经口、肠胃外、通过吸入或局部。如本文所用的术语肠胃外包括如静脉内、动脉内、腹膜内、肌内、皮下、经直肠或经阴道施用。然而,在其他与本文教义相容的方法中,本文所述的组合可直接递送到有害细胞群体的位点,从而增加患病组织对治疗剂的暴露。如本文所讨论,抗CLDN18.2抗体(例如,抗CLDN18.2-5C9抗体)与抗PD-1、抗PD-L1和/或抗CTLA4抗体的组合可以以药学有效量施用,用于体内治疗表达CLDN18.2的细胞介导的疾病,诸如某些类型的癌症(如,胃癌)。

[0352] 在某些实施方案中,本文所述的药物组合物还可包含药学上可接受的载剂,包括如水、离子交换剂、蛋白质、缓冲物质和盐。防腐剂和其他添加剂也可以存在于一些替代实施方案中。载体可以是溶剂或分散介质。适用于本文公开的治疗方法的制剂先前在Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.)第16版(1980)中有所描述。

[0353] 根据本文所述的任何实施方案,无菌可注射溶液可以通过掺入所需量的活性化合物(如抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物,例如抗CLDN18.2-5C9抗体,自身或与其他活性剂的组合)的所述治疗性组合于适当的溶剂中,然后过滤灭菌来制备。此外,可将制剂包装并以试剂盒的形式销售。此类制品可具有标签或包装插入物,其表明用于治疗患有或易患疾病或病症的受试者的相关组合物。

[0354] 肠胃外制剂可以是单次团注剂量、输注或负荷团注剂量,然后是维持剂量。这些组合物可以以特定的固定或可变间隔施用,如每天一次,或在“根据需要”的基础上施用。

[0355] 组合物可以作为单剂量、多剂量或在输注的确定时间段内施用。还可以调整剂量方案以提供最佳的期望响应(如,治疗或预防响应)。

[0356] 用于治疗表达CLDN18.2的细胞介导的疾病(诸如某些类型的癌症,包括胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌和胆囊的癌)的本文所述的组合物的治疗有效剂量根据许多不同因素而改变,包括施用方式、靶位点、患者的生理状态、患者是人还是动物、所施用的其他药物以及治疗是否是预防性的还是治疗性的。通常,患者是人而不是非人哺乳动物(包括也可被治疗的转基因哺乳动物)。可使用本领域技术人员已知的常规方法滴定治疗剂量以优化安全性和功效。

[0357] 至少一种抗CLDN18.2结合分子,如待施用的本发明的抗体或其结合片段、变体或衍生物(例如抗CLDN18.2-5C9抗体)或治疗组合的量由本领域的普通技术人员容易地确定而无需基于本公开进行过度实验。影响至少一种抗CLDN18.2结合分子(如本发明的抗体、其抗原结合片段、变体或衍生物或治疗组合)的施用模式和各自量的因素包括但不限于,经受治疗的个体的疾病的严重程度、疾病史以及年龄、身高、体重、健康状况和身体状况。类似地,待施用的本文所述的抗CLDN18.2结合分子(如抗体或其片段、变体或衍生物或治疗组合)的量将取决于施用模式以及受试者是否将经历该药剂的单个剂量或多个剂量。

[0358] 另外的实施方案涉及抗CLDN18.2结合分子(如本文所述的抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物(例如抗CLDN18.2-5C9抗体)或治疗性组合)在制备用于治疗一种类型的癌症(包括如胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌、结肠癌、头颈癌和胆囊的癌)的药物中的用途。也考虑了其他癌症类型。

[0359] 又另外的实施方案涉及抗CLDN18.2结合分子(如抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物(例如抗CLDN18.2-5C9抗体))在制备用于治疗受试者、用于治疗一种类型的癌症的药物中的用途。在某些方面,药物用于已经用至少一种其他疗法预处理的受试者中。

[0360] 术语“预治疗的”或“预治疗”意指受试者在接受包含抗CLDN18.2结合分子(如抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物(例如抗CLDN18.2-5C9抗体))的药物之前已经接受了一种或多种其他疗法(如,受试者已经用至少一种其他抗癌疗法治疗)。受试者不必是对一种或多种先前疗法的预处理的响应者。因此,接受包含抗CLDN18.2结合分子(如抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物)的药物的受试者可能已经响应于,或者可能没有响应于一种先前疗法的预治疗,或一种或多种先前疗法(其中预治疗包括多种疗法)。

[0361] 又另外的实施方案涉及抗CLDN18.2结合分子(如抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物(例如抗CLDN18.2-5C9抗体))和至少一种其他疗法的共施用。抗CLDN18.2抗体和至少一种其他疗法可以在单一组合中一起共施用,或者可以在分开的组合中同时或以重叠时间一起共施用。在一些方面,抗CLDN18.2抗体可与例如靶向PD-1(程序性死亡1蛋白)的抗体共施用。另一个实施方案涉及抗CLDN18.2结合分子(如抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物(例如,抗CLDN18.2-5C9抗体))在制备用于治疗受试者的癌症的药物中的用途,其中抗CLDN18.2结合分子在用至少一种其他疗法治疗受试者之前施用。

[0362] IX. 诊断

[0363] 又一个实施方案涉及在表达CLDN18.2的细胞介导的疾病诸如某些类型的癌症的诊断中有用的诊断方法,其涉及测量来自个体的组织或其他细胞或体液中CLDN18.2蛋白的表达水平,并将测量的表达水平与正常组织或体液中的标准CLDN18.2表达水平进行比较,从而与标准值相比表达水平升高指示病症。

[0364] 本文公开的抗CLDN18.2抗体及其抗原结合片段、变体和衍生物(例如抗CLDN18.2-5C9抗或抗CLDN18.2-1D5抗体)可以用于使用本领域技术人员已知的经典免疫组织学方法测定生物样品中的CLDN18.2蛋白水平(参见,如Jalkanen,等人,J.Cell.Biol.101:976-985(1985);Jalkanen等人,J.Cell Biol.105:3087-3096(1987))。可用于检测CLDN18.2蛋白表达的其他基于抗体的方法包括免疫测定,诸如酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫沉淀或蛋白质印迹。适合的测定法在本文其他地方有更详细的描述。

[0365] 短语“测定CLDN18.2多肽的表达水平”意指直接(如,通过确定或估计绝对蛋白质

水平)或相对(如,通过与第二种生物学样品中疾病相关的多肽水平进行比较)定性或定量地测量或估计第一生物样品中CLDN18.2多肽的水平。可以测量或估计第一生物学样品中的CLDN18.2多肽表达水平,并将其与标准CLDN18.2多肽水平进行比较,该标准值取自从未患有病症的个体获得的第二生物学样品中或通过平均来自未患有病症的个体群体的水平确定。如本领域中将意识到的,一旦“标准”CLDN18.2多肽水平是已知的,就可以将其重复用作比较的标准。

[0366] 术语“生物样品”意指从个体、细胞系、组织培养物或其他可能表达CLDN18.2的细胞来源获得的任何生物样品。用于从哺乳动物获得活检组织和体液的方法在本领域是公知的。

[0367] X. 包含CLDN18.2-结合分子的试剂盒

[0368] 另外的实施方案涉及试剂盒,其包含本文所述的CLDN18.2-结合分子中的至少一种,如抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段、本文所公开的分子的变体或衍生物(例如抗CLDN18.2-5C9抗体或抗CLDN18.2-1D5抗体),可用于执行本文所述的方法。在某些实施方案中,试剂盒在一个或多个容器中包含至少一种经纯化的抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段。在一些其他实施方案中,试剂盒含有进行检测测定所必需和/或足够的所有组分,包括所有对照、进行测定的指导以及用于分析和呈现结果的任何必要软件。本领域技术人员将容易认识到,所公开的CLDN18.2-结合分子,如如本文所述的抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段(例如,抗CLDN18.2-5C9抗体或抗CLDN18.2-5C9抗体)可以容易地并入本领域众所周知的已建立的试剂盒格式之一。

[0369] XI. 免疫测定

[0370] 可通过本领域已知的任何方法测定本文所述的抗CLDN18.2结合分子,如抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段、本文公开的分子的变体或衍生物(例如抗CLDN18.2-5C9抗体)的免疫特异性结合。可以使用的示例性免疫测定包括但不限于使用技术的竞争性和非竞争性测定系统,诸如蛋白质印迹,放射免疫测定,ELISA(酶联免疫吸附测定)，“三明治”免疫测定,免疫沉淀测定,沉淀蛋白反应,凝胶扩散,沉淀蛋白反应,免疫扩散测定,凝集测定,补体固定测定,免疫放射测定,荧光免疫测定,蛋白A免疫测定,仅举数例。此类测定是本领域常规和众所周知的(参见,如Ausubel等人,编辑,(1994)Current Protocols in Molecular Biology(John Wiley&Sons,Inc.,NY)第1卷,其通过引用整体并入本文)。

[0371] 在某些实施方案中,CLDN18.2-结合分子,如抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段,和它们的变体或衍生物(例如抗CLDN18.2-5C9抗体),可在组织学上使用,如在免疫荧光、免疫电子显微术或非免疫测定中,用于原位检测CLDN18.2或其保守变体或肽片段。原位检测可通过从患者取出组织学标本并向其上施加标记的CLDN18.2-结合分子(如抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物)(优选通过将标记的CLDN18.2-结合分子覆盖到生物样品上来施加)来完成。通过使用此类程序,不仅可以确定CLDN18.2或保守变体或肽片段的存在,还可以确定其在被检查组织中的分布。使用本公开,本领域普通技术人员将容易地认识到,可以修改各种各样的组织学方法(诸如染色程序)中的任一种以便实现这种原位检测。

[0372] 可以根据众所周知的方法确定给定批次的CLDN18.2-结合分子(如,抗CLDN18.2抗体(例如抗CLDN18.2-5C9抗体)或其抗原结合片段、变体或衍生物)的结合活性。本领域技术

人员将能够通过采用常规实验来确定每次测定的操作和最佳测定条件。

[0373] 适用于确定分离的CLDN18.2-结合分子如抗CLDN18.2抗体(例如抗CLDN18.2-5C9抗体)或其抗原结合片段、变体或改变的/突变的衍生物的方法和试剂是本领域已知的和/或可商购获得的。设计用于这种动力学分析的设备 and 软件是可商购获得的(如,BIAcore,BIAevaluation软件,GE Healthcare;KinExa Software,Sapidyne Instruments)。

[0374] 除非另有说明,否则将使用本领域技术内的细胞生物学、细胞培养、分子生物学、转基因生物学、微生物学、重组DNA和免疫学的常规技术。此类技术在文献中充分阐释。参见,例如,Sambrook等人,编辑(1989)Molecular Cloning A Laboratory Manual(第2版;Cold Spring Harbor Laboratory Press);Sambrook等人,编辑(1992)Molecular Cloning:A Laboratory Manual,(Cold Springs Harbor Laboratory,NY);D.N.Glover编辑,(1985)DNA Cloning,第I和II卷;Gait,编辑(1984)Oligonucleotide Synthesis;Mullis等人美国专利No.4,683,195;Hames和Higgins,编辑(1984)Nucleic Acid Hybridization;Hames和Higgins,编辑(1984)Transcription And Translation;Freshney(1987)Culture Of Animal Cells(Alan R.Liss,Inc.);Immobilized Cells And Enzymes(IRL Press)(1986);Perbal(1984)A Practical Guide To Molecular Cloning;the treatise,Methods In Enzymology(Academic Press,Inc.,N.Y.);Miller and Calos编辑(1987)Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells,(Cold Spring Harbor Laboratory);Wu等人,编辑,Methods In Enzymology,第154和155卷;Mayer和Walker,编辑(1987)Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology(Academic Press,London);Weir和Blackwell,编辑,(1986)Handbook Of Experimental Immunology,第I-IV卷;Manipulating the Mouse Embryo,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.,(1986);和Ausubel等人(1989)Current Protocols in Molecular Biology(John Wiley and Sons,Baltimore,Md.)。

[0375] 抗体工程化的一般原则示于Borrebaeck,编辑(1995)Antibody Engineering(第2版;Oxford Univ.Press)中。蛋白质工程化的一般原则示于Rickwood等人,编辑(1995)Protein Engineering,A Practical Approach(IRL Press at Oxford Univ.Press,Oxford,Eng.)中。抗体和抗体-半抗原的一般原则示于:Nisonoff(1984)Molecular Immunology(第2版;Sinauer Associates,Sunderland,Mass.);和Steward(1984)Antibodies,Their Structure and Function(Chapman和Hall,New York,N.Y.)中。此外,本领域已知的且未具体描述的免疫学标准方法通常遵循Current Protocols in Immunology,John Wiley&Sons,New York;Stites等人,编辑(1994)Basic and Clinical Immunology(第8版;Appleton&Lange,Norwalk,Conn.)以及Mishell和Shiigi(编辑)(1980)Selected Methods in Cellular Immunology(W.H.Freeman and Co.,NY)。

[0376] 阐明免疫学一般原理的标准参考著作包括Current Protocols in Immunology,John Wiley&Sons,New York;Klein(1982)J.,Immunology:The Science of Self-Nonself Discrimination(John Wiley&Sons,NY);Kennett等人,编辑(1980)Monoclonal Antibodies,Hybridoma:A New Dimension in Biological Analyses(Plenum Press,NY);Campbell(1984)"Monoclonal Antibody Technology" in Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology,Burden等人编辑,(Elsevier,Amsterdam);

Goldsby等人,编辑(2000)Kuby Immunology(第4版;H.Freeman&Co.);Roitt等人(2001) Immunology(第6版;London: Mosby);Abbas等人(2005) Cellular and Molecular Immunology(第5版;Elsevier Health Sciences Division);Kontermann和Dubel(2001) Antibody Engineering(Springer Verlag);Sambrook和Russell(2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual(Cold Spring Harbor Press);Lewin(2003) Genes VIII(Prentice Hall 2003);Harlow和Lane(1988) Antibodies: A Laboratory Manual(Cold Spring Harbor Press);Dieffenbach和Dveksler(2003) PCR Primer(Cold Spring Harbor Press)。

[0377] 上面引用的所有参考文献以及本文引用的所有参考文献均通过引用全文并入本文。

[0378] 以下实施例通过说明的方式而非限制的方式提供。

[0379] 以下非限制性实施例详细描述了本文所述的某些抗体的制备和使用抗体的方法。对于本领域技术人员将显而易见的是,在不脱离本公开的范围的情况下,可以对材料和方法两者进行许多修改。

## 实施例

[0380] 紧密连接蛋白是一个蛋白质家族,最早在1998年进行描述,形成紧密细胞连接的重要组分。紧密连接蛋白建立了细胞旁屏障,该屏障控制细胞之间分子的流动。不同的紧密连接蛋白在不同的组织上表达,它们改变的功能与各个组织的癌症形成有关。已显示紧密连接蛋白-1表达在结肠癌中具有预后价值,紧密连接蛋白-18在胃癌中具有预后价值且紧密连接蛋白-10在肝细胞癌中具有预后价值。作为表面蛋白的紧密连接蛋白代表了各种治疗策略的有用靶标。Ugur Sahin等人将紧密连接(tight junction)分子紧密连接蛋白-18(CLDN 18.2)的同种型2鉴定为高度选择性的细胞谱系标记。他们观察到其在正常组织中的表达严格限于胃粘膜分化的上皮细胞,但在胃干细胞区却不存在。紧密连接蛋白18.2保留在恶性转化上,并在大部分原发性胃癌及其转移中表达。在胰腺肿瘤、食道肿瘤、卵巢肿瘤和肺肿瘤中也经常发现紧密连接蛋白18.2的异位激活。研究表明,CLDN18.2在正常组织中具有高度受限的表达模式,并且在多种人类癌症中具有频繁的异位激活。

[0381] 紧密连接蛋白18(CLDN 18)分子(Genbank登录号:剪接变体1(CLDN 18.1):NP\_057453,NM\_016369和剪接变体2(CLDN 18.2):NM\_001002026,NP\_001002026)的分子量大约为27.9/27.72kD。在某些癌症和邻近的正常组织中,蛋白质的分子量有所不同。通过用去糖基化化合物肽N-糖苷酶处理组织裂解物,可以将健康组织中观察到的更高分子量的蛋白质转移到于癌症中观察到的相同分子量的分子中。这表明,与正常组织对应物相比,CLDN 18在癌症中的N-糖基化程度较低。这种结构差异可能会导致表位改变。CLDN 18.1在正常的肺和胃上皮细胞上选择性表达,而CLDN 18.2仅在胃细胞上表达(Niimi,Mol.Cell.Biol.21:7380-90,2001)。最重要的是,CLDN 18.2限于胃上皮细胞的分化短寿命细胞,但没有来自胃干细胞区域。紧密连接蛋白18.2参与肿瘤的发生和发展,并位于细胞外膜中。它具有暴露的胞外环,并且可用于单克隆抗体结合。这些生物学特征表明,它是靶向疗法的理想分子并导致了CLDN18.2-结合分子(如抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段及它们的变体或衍生物(例如抗CLDN18.2-5C9抗体))的进一步发展。

[0382] 本文所述的抗体可以是分离的单克隆抗体,其特异性结合至存在于CLDN 18上的表位。本发明涵盖的分离的单克隆抗体包括IgA、IgG1-4、IgE、IgM和IgD抗体。

[0383] 本文所述的分离的结合分子(如抗体)或其抗原结合片段可以通过多种技术产生,包括Kohler和Milstein的常规杂交瘤技术(Nature 256:495 (1975))。尽管杂交瘤程序在本发明中是优选的,但是原则上,可以使用其他产生单克隆抗体的技术,如,B淋巴细胞的病毒或致癌转化或使用抗体基因文库的噬菌体展示技术。

[0384] 用于制备分泌单克隆抗体的杂交瘤的优选动物系统是鼠系统。在小鼠中产生杂交瘤是一种非常完善的方法。用于分离经免疫的脾细胞进行融合的免疫方案和技术是本领域已知的。融合伴侣(如鼠骨髓瘤细胞)和融合程序也是已知的。

[0385] 在又一个优选的实施方案中,可以使用携带部分人免疫系统而不是小鼠系统的转基因或转染色体小鼠来生成针对CLDN 18.2的人单克隆抗体。这些转基因和转染色体小鼠分别包括称为HuMAb小鼠和KM小鼠的小鼠,并在本文中统称为“转基因小鼠”。如在W02004 035607中针对CD20的详细描述,可以在此类转基因小鼠中产生人抗体。

[0386] 用于生成单克隆抗体的又一种策略是直接从产生定义策略的抗体的淋巴细胞中分离编码抗体的基因,如参见J S Babcock等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA 93 (15) ,7843 (1996)。有关重组抗体工程化的细节,还参见Welschof和Kraus,Recombinant antibodies for cancer therapy ISBN-0-89603-918-8和Benny K.C.Lo Antibody Engineering ISBN 1-58829-092-1。

[0387] 一般方法

[0388] 免疫

[0389] 为了生成抗CLDN 18.2的抗体,用蛋白质或表达CLDN18.2的细胞作为抗原,或用携带编码全长CLDN18.2的cDNA的质粒免疫雌性Balb/C小鼠。将抗原制备为与载体蛋白偶联的肽,或制备为在原核或真核表达系统中表达的蛋白。例如,将SEQ ID No:1的肽合成并化学偶联至钥孔戚血蓝素(KLH)蛋白。合成具有SEQ ID No:36、SEQ ID No:37、SEQ ID No:38和SEQ ID No:39的肽,并将其偶联至牛血清白蛋白(BSA)。CLDN 18.2的胞外环1(ECL1)(SEQ ID No:1)也在大肠埃希氏菌中表达为与硫氧还蛋白(Trx)的融合蛋白。从HEK293T细胞表达并纯化全长CLDN18.2(SEQ ID No:2)。表达全长CLDN 18.2的3T3细胞系或HEK293T细胞系也用作抗原。

[0390] 为了进行DNA免疫,将编码全长CLDN18.2(SEQ ID No:2)的质粒与佐剂一起静脉内注射给小鼠。给出三次注射,其由3周的间隔分开。在最后的DNA注射时或在注射过程中,还向小鼠静脉内注射了三到五百万个表达全长CLDN 18.2的293T细胞或3T3细胞。该加强后三到四天,对小鼠实施安乐死,并收集其脾脏进行融合。免疫方案在下表1中列出。

[0391] 表1.用于产生针对CLDN 18.2的抗体的免疫方案

方案	初次免疫	加强	血清监测	脾切除术
1	SEQ ID NO:36 或 SEQ ID NO:37, 或 SEQ ID NO:38, 或 SEQ ID NO:39 与 BSA 100 $\mu\text{g}$ 偶联	无	无	第 9 天
2	SEQ ID NO:1, 与 KLH 50 $\mu\text{g}$ 偶联, 与弗氏完全佐剂一起	相同抗原, 在第 21 天、第 42 天, 与弗氏完全佐剂一起	第 31 天, 第 52 天	
3	SEQ ID NO:2 切除的 3T3 细胞, 3-5x 10 <sup>6</sup> 与小鼠 IL1 一起	相同抗原, 在第 7 天、第 14 天	无	
4	SEQ ID NO:2 切除的 293T 细胞, 3-5x 10 <sup>6</sup>	SEQ ID NO:2 切除的 293 细胞, 3-5x 10 <sup>6</sup>	无	
5	SEQ ID NO:2 cDNA 于载体中, 2 $\mu\text{g}$	SEQ ID NO:2 cDNA 于载体中, 50 $\mu\text{g}$ 在第 21 天, SEQ ID NO:2 cDNA 于载体中, 50 $\mu\text{g}$ , 加上 SEQ ID NO:2 切除的 3T3 细胞, 3-5x 10 <sup>6</sup> 在第 42 天	第 31 天, 第 52 天	无
6	SEQ ID NO:2 cDNA 于载体中, 2 $\mu\text{g}$ 含 PEI	SEQ ID NO:2 cDNA 于载体中, 50 $\mu\text{g}$ 含 PEI, 在第 21 天, SEQ ID NO:2 cDNA 于载体中, 50 $\mu\text{g}$ 含 PEI, 加上 SEQ ID NO:2 切除的 293T 细胞, 3-5x 10 <sup>6</sup> 在第 42 天	第 31 天	第 45 天

[0392] 杂交瘤产生

[0393] 为了产生单克隆杂交瘤, 将小鼠骨髓瘤细胞 Sp2/0 生长至对数生长期, 并在聚乙二醇/二甲基亚砜 (PEG/DMSO; 45%/5%) 溶液 Hybri-max, Sigma, P7181, D2650) 的存在下与经免疫的脾细胞以 1:2 或 1:3 的比率融合。在次黄嘌呤-氨基蝶呤-胸苷 (HAT) (Sigma, H0262) 培养基中选择杂交瘤细胞 7 天。加入含有 HT 的培养基, 并将杂交瘤细胞再孵育 7-10 天。融合 2-3 周后, 最初筛选杂合体的抗体产生, 再过 2 周后再次筛选。将杂交瘤进一步克隆三次, 并从 0.5 个细胞/孔的涂铺密度中挑选。

[0394] 选择正克隆

[0395] 使用表达全长 CLDN 18.2 的 HEK293T 细胞通过 ELISA 测定法筛选分泌针对 CLDN 18.2 的抗体的克隆。天然 HEK293T 细胞用作对照。选择分泌结合 HEK293T-CLDN 18.2 但不结合 HEK293T 的抗体的克隆。然后, 使用 HEK293-CLDN 18.2 细胞和 HEK293-CLDN 18.1 细胞对选择的克隆进行第二次筛选。选择分泌与 HEK293T-CLDN 18.2 结合但不与 HEK293T-CLDN 18.1 结合的抗体的克隆进行亚克隆, 直到所有亚单个克隆均对 HEK293T-CLDN 18.2 特异性地呈阳性。

[0396] 制备小鼠抗体

[0397] 为了产生用于表征的单克隆抗体, 将选定的单克隆杂交瘤细胞注射到 Balb/C 小鼠的腹腔中, 以在腹水中产生单克隆抗体。使用蛋白 A/G 亲和色谱纯化抗体。

[0398] 产生抗CLDN 18.2的重组抗体用于体外和体内表征

[0399] 使用PCR技术,从噬菌体展示筛选的噬菌粒中扩增出编码重链和轻链的可变结构域的cDNA,以进行抗体人源化和成熟。将编码信号肽的额外序列,例如前导序列MGWSCIILFLVATATGVHS (SEQ ID NO:372)通过PCR添加至这些核苷酸的5'端。为了构建表达完整IgG的质粒,可以将上述片段在阅读框中与编码重链或轻链的人IgG1恒定结构域的cDNA片段连接,并插入哺乳动物表达载体如pCDNA3.4中以构建pCDNA3.4-HC和pCDNA3.4-LC。

[0400] 为了瞬时表达抗体,可以使用1 $\mu$ g的pCDNA3.4-HC和pCDNA3.4-LC混合物的质粒转染Expi293F细胞。可以用蛋白A-树脂使用亲和色谱法从培养基中纯化表达的IgG。经洗脱的IgG可以通过凝胶电泳和高效液相色谱法检查以确保纯度。可以将缓冲溶液更换为PBS,并且浓度可以通过OD280使用1.4消光系数确定。单克隆抗体可以等分并储存在-80 $^{\circ}$ C。

[0401] 抗体噬菌体展示选择

[0402] 根据从已发布的方案中修改的程序对进行文库分选(Miller等人*PLoS one*, 7: e43746 (2012); Fellouse F.A.等人*J. Mol. Biol.* 373, 924 (2007); Sherman等人*J. Mol. Biol.* 426, 2145 (2014))。在第一轮的典型程序中,将0.1-0.5nmol生物素化的CLDN 18.2固定在链霉亲和素包被的磁珠上,用生物素封闭,并在1mL结合缓冲液(补充有0.05% Tween 20, 0.5% BSA的PBS缓冲液)中与噬菌体文库一起孵育15分钟。然后将珠粒用磁铁从溶液中分离出,用结合缓冲液洗涤两次,并直接用于转导XL1-blue细胞以扩增噬菌体。在随后的数轮中,首先将经纯化的噬菌体与链霉亲和素珠粒在结合缓冲液中孵育30分钟,以去除珠粒结合物,然后使用上清液与50nM生物素化的CLDN 18.2在补充有0.5 $\mu$ M CLDN 18.1的100 $\mu$ L结合缓冲液中孵育15分钟。然后将链霉亲和素磁珠添加到溶液中15分钟,以使得捕获与结合的噬菌体一起的RNA靶复合物。然后将珠粒用100mM DTT或0.1M Gly-HCl (pH 2.1)缓冲液洗脱,然后用1M Tris-Cl缓冲液(pH 8)中和。

[0403] 噬菌体ELISA筛选

[0404] 3-5轮选择后,通过噬菌体ELISA分析单个克隆。从新鲜的LB/Amp板中挑选出48个或更多个单个菌落,接种到96孔深孔板内的400 $\mu$ L含100 $\mu$ g/mL氨苄青霉素和10<sup>10</sup>PFU/mL M13K07辅助噬菌体的2YT培养基中,并使其在37 $^{\circ}$ C振荡生长过夜。然后将深孔板以3500rpm离心15分钟以沉淀细胞。将上清液稀释3倍以制备在结合缓冲液中的噬菌体溶液。将96-孔Maxisorp板用100 $\mu$ L于100mM碳酸氢钠包被缓冲液(pH 9.6)中的2 $\mu$ g/mL中性亲和素在4 $^{\circ}$ C包被过夜。将包被溶液去除并用200 $\mu$ L/孔的于PBS中的1% (w/v) BSA封闭Maxisorp板1小时。去除封闭溶液后,用含0.05% (v/v) Tween 20的PBS洗涤Maxisorp板,并在室温下与100 $\mu$ L/孔的25nM CLDN 18.2一起在结合缓冲液中孵育30分钟。对于每个含有CLDN 18.2靶标的孔,平行制备具有CLDN 18.1的对照孔。然后用结合缓冲液洗涤Maxisorp板,在室温下与100 $\mu$ L/孔的噬菌体溶液孵育30分钟。用结合缓冲液洗涤后,将Maxisorp平板与100 $\mu$ L/孔的抗M13/辣根过氧化物酶缀合物(在结合缓冲液中稀释5000x)一起在室温下孵育30分钟。在用结合缓冲液进行另一个洗涤步骤后,将Maxisorp板与100 $\mu$ L/孔的Ultra TMB-ELISA底物一起孵育5-10分钟,用100 $\mu$ L/孔的1M磷酸猝灭,并在微孔板读取仪中在450nm下以分光光度法读数。

[0405] 流式细胞术分析

[0406] 流式细胞术用于确定单克隆抗体与表达CLDN 18.2的活细胞的结合。将天然表达



或转染后表达CLDN 18.2的细胞系和缺乏CLDN 18.2表达的阴性对照(在标准生长条件下生长)与各种浓度的单克隆抗体在含有3%BSA的PBS中混合,并在黑暗中于4℃孵育60分钟。3次洗涤后,在与初级抗体染色相同的条件下,DyLight 650-标记的二级抗IgG抗体结合至CLDN 18.2-结合的单克隆抗体。通过利用光和侧向散射特性对单个活细胞进行门控,用FACS仪器(BD, Accuri™ C6 Plus)通过流式细胞术分析样品。为了在一次测量中将CLDN 18.2-特异性单克隆抗体与非特异性结合剂区分开,采用了共转染的方法。如上所述,将用编码CLDN18.2的质粒和荧光标记瞬时转染的细胞染色。使用BD Accuri C6 Plus通过流式细胞术评估结合,在与抗体染色的细胞不同的荧光通道中检测到转染的细胞。针对在垂直轴上的抗体结合,在水平轴上绘制荧光标记表达。由于大多数转染细胞均表达两种转基因,因此CLDN 18-特异性单克隆抗体优先与表达荧光标记的细胞结合。

[0407] 除了流式细胞术测定法之外或代替流式细胞术测定法,可以使用利用荧光显微术的替代测定法。可以完全如上所述将细胞染色,并通过荧光显微术检查。如果细胞与特别贴壁细胞的相邻细胞的接触因如细胞脱离而失去,则紧密连接蛋白趋于被内在化。CLDN 18的细胞表面表达可以通过以下方式优化:a) 调节培养条件,如,使用轻度脱离(如,2mM EDTA/PBS或accutase)以标准化方式以更高的密度培养,在室温下处理,并添加内吞作用抑制剂(如叠氮化钠)或CLDN 18转录或翻译激活剂,以及b) 选择和克隆在细胞表面高水平维持CLDN 18的细胞,如通过根据转染细胞选择抗生素、通过免疫磁性或FACS细胞分选和通过有限稀释克隆。

[0408] 通过流式细胞术进行的与人CLDN 18.2对比CLDN 18.1转染细胞的抗体结合的比较

[0409] 通过流式细胞术分析经鉴定的单克隆抗体对CLDN 18.2同种型的结合特异性。将瞬时表达人CLDN 18.2的HEK293细胞(来自Origene的HEK293-CLDN 18.2)和瞬时表达人CLDN 18.1的HEK293细胞(来自Origene的HEK293-CLDN 18.1)与单克隆抗体在4℃孵育60分钟,然后与DyLight 650-缀合的抗小鼠IgG二级抗体一起孵育。使用BD Accuri™ C6 Plus通过流式细胞术评估结合。

[0410] 酶联免疫吸附测定(ELISA)

[0411] 将重组蛋白紧密连接蛋白18.2在碳酸盐缓冲液中稀释至终浓度10μg/mL,并在4℃涂覆至Elisa板过夜。然后去除涂覆溶液,并通过用200μL TBST填充孔,将板洗涤3次。如果需要,可以使用额外的封闭步骤(30分钟,5%BSA-PBS)。将稀释的单克隆抗CLDN 18.2抗体添加到每个孔中,并在室温下孵育2小时。阴性对照应为在TBST中稀释的物种-和同种型-匹配的非特异性免疫球蛋白。通过用200μL TBST填充孔,将板洗涤3次,添加酶-缀合的二级抗体,并在室温下孵育2小时。然后将板洗涤3次,并将TMB底物溶液添加到每个孔。将板孵育15-30分钟,加入等体积的终止溶液(2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,可选),并在370或450nm下读取光密度。

[0412] 免疫荧光显微术

[0413] 在标准生长条件下,将自发或转染后表达CLDN 18.2的细胞系和缺少CLDN 18表达的阴性对照在腔室载玻片中补充了10%胎牛血清(FCS)、2mM L-谷氨酰胺、100IU/mL青霉素和100pg/mL链霉素的DMEM培养基内生长。然后将细胞用甲醇或4%多聚甲醛固定或不进行处理。接下来,使细胞与针对CLDN 18的单克隆抗体在25℃反应2小时。洗涤后,使细胞在相同条件下与Alexa Fluor 488抗小鼠IgG抗体标记的抗小鼠IgG二级抗体(Thermo

scientific) 反应。然后通过荧光显微术检查细胞。当细胞用4%多聚甲醛固定并用Triton X-100透化时,观察到细胞中的总CLDN 18水平。在活细胞和未透化的4%多聚甲醛固定的细胞中,检查了CLDN 18的表面定位。

[0414] 免疫沉淀(IP)/蛋白质印迹

[0415] 分离的单克隆抗体对CLDN18.2同种型的结合特异性可以通过免疫沉淀(IP)/蛋白质印迹进行分析。

[0416] 收获稳定表达人CLDN18.2和人CLDN18.1的HEK293T细胞,并通过裂解程序提取总蛋白。简言之,将细胞培养皿置于冰上,并用冰冷的PBS洗涤细胞。排干PBS,然后加入冰冷的裂解缓冲液,用冷塑料细胞刮板将粘附的细胞从培养皿上刮下,然后将细胞悬浮液轻轻转移到预冷的微量离心管中。在4℃在微量离心机中离心,吸出上清液,并置于保存在冰上的新鲜管中,将总蛋白用于抗体免疫沉淀。在冰上的微量离心管中将10-50μg细胞裂解物加上杂交瘤上清液与检测到的抗体混合,在4℃轻轻旋转下将样品与抗体孵育1-12小时。将蛋白G-偶联的琼脂糖珠粒加入样品,然后将裂解物珠粒混合物在4℃在旋转搅拌下孵育4小时。离心该管,从珠粒去除上清液并丢弃。目标蛋白特异性结合至包被珠粒的抗体。通过在50μL的不含DTT的2x SDS上样缓冲液中于50℃加热10分钟,洗涤珠粒并洗脱50μL珠粒。将洗脱的样品煮沸5分钟,并通过蛋白质印迹分析样品。简言之,对来自IP的样品进行十二烷基硫酸钠(SDS)聚丙烯酰胺凝胶电泳。电泳后,将分离的蛋白质转移到硝酸纤维素膜上,封闭并用可商购的CLDN18抗体进行探测。使用抗CLDN18抗体的二级抗体检测特异性结合,并用ECL底物显影。

[0417] 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)

[0418] 通过Ficoll Hypaque密度离心,然后裂解污染的红细胞来纯化效应细胞外周血单核细胞(PBMC),包括来自健康供体的淋巴细胞(T细胞、B细胞、NK细胞)和单核细胞。将洗涤的效应细胞悬浮在补充有10%热灭活的胎牛血清或可替代地补充有5%热灭活的人血清的RPMI中,并以各个效应细胞与靶细胞的比率与表达CLDN 18.2的靶细胞混合。通过MultiTox-Glo多重细胞毒性测定法(Promega)检测ADCC。

[0419] 或者,可以用荧光增强配体(BATDA)标记靶细胞。通过荧光计测量从死细胞释放的镅与增强配体的高荧光螯合物。

[0420] 另一种可替代测定可以利用ADCC报告子生物测定法(Promega)。然后以各种浓度添加经纯化的抗CLDN 18.2IgG。不相关的人IgG用作阴性对照。根据所使用的效应细胞类型,在37℃进行4至20小时的测定。通过测量培养上清液中死细胞蛋白酶释放或EuTDA螯合物的存在来测定样品的细胞裂解。对于ADCC报告子生物测定法(Promega),发光信号由驱动荧光素酶表达的NFAT(激活T细胞的核因子)响应元件产生。抗CLDN 18.2单克隆抗体也可以多种组合进行测试,以确定多种单克隆抗体是否能增强细胞裂解。

[0421] 补体依赖性细胞毒性(CDC)

[0422] 使用各种已知的技术测试单克隆抗CLDN 18.2抗体介导CDC的能力。为了确定mAb的CDC活性,可以使用不同的方法。

[0423] 可以例如通过CytoTox-Glo细胞毒性测定法(Promega)来测量稳定的“辉光型”发光信号,或者可以使用溴化乙锭测定法来评估提高的膜通透性。可以通过胰蛋白酶化收集转染的HEK293细胞(表达人CLDN18.2)、NUGC-4和KATO III细胞,并洗涤,将 $1-5 \times 10^5$ /ml与各

种浓度的mAb在室温或37℃孵育60分钟。然后可以将人血清或血浆(具有补体)添加至25% (v/v)的终浓度,并将细胞在37℃孵育3-4小时。可以添加Cyto-Glo细胞毒性测定试剂,并可以测量发光信号。

[0424] 在可替代的测定法中,可在测定前24小时以 $3 \times 10^4$ /孔的密度将细胞接种在组织培养平底微量滴定板中。第二天,去除生长培养基,并将细胞与抗体一起一式三份孵育。可以将对照细胞与生长培养基或含有0.2%皂苷的生长培养基一起孵育,以分别测定本底裂解和最大裂解。在室温孵育60分钟后,可以去除上清液,并可将其25% (v/v)于DMEM(预热至37℃)中的人血浆或血清添加到细胞,并在37℃再孵育3-4小时。然后,可用含有2.5pg/ml溴化乙锭的PBS替换上清液,并使用Bio-Tek读板仪在600nm下测量在520nm激发后的荧光发射。特定裂解的百分比可以如下计算:特定裂解% = (荧光样品荧光本底) / (荧光最大裂解 - 荧光本底) x 100。

[0425] 由单克隆抗体抑制细胞增殖

[0426] 为了测试启动细胞凋亡的能力,将单克隆抗CLDN 18.2抗体与例如CLDN 18.2阳性肿瘤细胞(如NUGC-4、KATO-III或CLDN 18.2转染的HEK293细胞)在37℃孵育约20-96小时。可以使用CellTiter-Glo发光细胞存活力试剂盒(Promega)检测单克隆抗体对细胞增殖的一般抑制。该测定基于对存在的ATP的定量,ATP是代谢活性细胞的指示剂。用CellTiter-Glo测定法测量的发光与培养细胞数之间存在直接关系。

[0427] 简言之,可以将测试单克隆抗CLDN 18.2抗体添加到实验孔,并根据培养方案进行孵育。孵育后,可将板及其内容物在室温下平衡约30分钟,然后可加入等于每个孔中存在的细胞培养基体积的CellTiter-Glo试剂体积。该板可以在室温下孵育10分钟以稳定发光信号,并且可以记录发光。

[0428] 在可替代的测定法中,可以收集处理中的细胞,在膜联蛋白-V结合缓冲液(BD biosciences)中洗涤,并与在黑暗中同与FITC或APC缀合的膜联蛋白V(BD biosciences)一起孵育15分钟。可以将来自每个样品的所有细胞添加到FACS管中的PI溶液(PBS中为10pg/ml)中,并立即通过流式细胞术进行评估(如上)。

[0429] 实施例1:抗CLDN 18.2-3B8

[0430] 实施例1中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例1中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0431] 实施例1的结合特征

[0432] i) 生成表达CLDN 18.2的细胞和结合特征至实施例1。

[0433] 为了生成表达CLDN 18.2的细胞,用编码单独的CLDN 18.2和融合蛋白CLDN 18.2-GFP报道蛋白的核酸转染HEK293细胞。将HEK293细胞转染并在室载玻片上生长48小时。图1显示了在细胞膜上表达CLDN 18.2和GFP的经转染的HEK293细胞,以及未转染的细胞。将仅编码CLDN 18.2的HEK293细胞用4%多聚甲醛固定,并在25℃用抗CLDN 18.2的单克隆抗体3B8染色60分钟。洗涤后,将细胞用Alexa Fluor 488标记的抗小鼠IgG二级抗体(Thermo scientific)染色,并通过荧光显微术进行评估。图2显示了在细胞膜上与CLDN 18.2转染的HEK293细胞结合的单克隆抗体3B8。将这些异源CLDN 18.2表达细胞用于以下测定以测试抗体结合的特异性。

[0434] ii) 结合至CLDN 18.2的单克隆抗体3B8通过流式细胞术分析:

[0435] 在测定前48小时,将HEK293细胞与编码人CLDN 18.2和发荧光的报告蛋白GFP的表达载体共转染48小时,或者可替代地使用稳定表达人CLDN 18.2的HEK293细胞(HEK293-CLD18.2)。使用2mM EDTA/PBS脱离细胞后,用完全生长培养基洗涤细胞,并以约 $1-5 \times 10^5$ 个细胞/孔涂铺在U型底部微量滴定板中。将细胞在4°C与单克隆抗体3B8一起孵育1分钟,然后用冰冷的PBS进行三个洗涤步骤,最后与Dylight 650-缀合的二级抗IgG抗体一起孵育。使用BD, Accuri™ C6 Plus通过流式细胞术评估结合。针对在垂直轴上的抗体结合,在水平轴上绘制荧光标记表达。检测到小鼠抗体3B8与表达荧光标记的HEK293细胞的表面特异性结合(图3,Q5-UR中的细胞)。

[0436] iii) 通过ELISA测定分析与CLDN18.2结合的单克隆抗体3B8:

[0437] 将重组蛋白紧密连接蛋白18.2(或紧密连接蛋白18.1)于碳酸盐缓冲液中稀释至最终浓度为4.5 $\mu$ g/mL。将Elisa板在4°C涂覆过夜。然后去除涂覆溶液,并通过用200 $\mu$ l TBST填充孔将板洗涤3次。可以施加额外的封闭步骤(30分钟,5%BSA-PBS)。将稀释的单克隆抗体3B8添加到每个孔,并在室温孵育2小时。将非特异性阴性对照小鼠IgG在TBST中稀释。通过用200 $\mu$ l TBST填充孔,将板洗涤3次,加入HRP-缀合的二级抗体,并在室温孵育2小时。将板再次洗涤三遍,并将TMB底物溶液添加到每个孔,孵育15-30分钟,加入等体积的终止溶液(2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,可选),并在370或450nm处读取光密度(图4)。

[0438] iv) 通过流式细胞术进行单克隆抗体3B8结合亲和力评估:

[0439] 将各种浓度(0.01、0.1、1、2、10 $\mu$ g/mL)的单克隆抗体3B8与表达人CLDN 18.2和GFP的转染细胞混合,操作与一般描述相同。针对在垂直轴上的抗体结合,在水平轴上绘制荧光标记表达。抗体3B8的结合特征示于图5中。

[0440] 实施例2:抗CLDN 18.2-15G11

[0441] 实施例2中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例2中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0442] 实施例2中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图6和图9中。

[0443] 实施例3:抗CLDN 18.2-9A1

[0444] 实施例3中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例3中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:22的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0445] 实施例3中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图7和图10中。

[0446] 实施例4:抗CLDN 18.2-5C9

[0447] 实施例4中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例4中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0448] 实施例4中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图8、图11和图12中。

- [0449] 实施例5:抗CLDN 18.2-5H1
- [0450] 实施例5中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例5中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0451] 实施例5中所述的抗体的结合特征的研究如实施例中进行,其Kd为0.32nM。
- [0452] 实施例6:抗CLDN 18.2-1D5
- [0453] 实施例6中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例6中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0454] 实施例6中所述的抗体的结合特征的研究如实施例中进行。结果示于图12中。
- [0455] 实施例7:抗CLDN 18.2-8C5
- [0456] 实施例7中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例7中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0457] 实施例7中所述的抗体的结合特征的研究如实施例中进行。抗CLDN 18.2-8C5抗体结合至CLDN18.1和18.2两者(结果未显示)。
- [0458] 实施例8:抗CLDN 18.2-9F1
- [0459] 实施例8中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例8中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0460] 实施例8中所述的抗体的结合特征的研究如实施例中进行。抗CLDN 18.2-9F1抗体结合至CLDN18.1和18.2两者(结果未显示)。
- [0461] 实施例9:抗CLDN 18.2-7A10
- [0462] 实施例9中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例9中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0463] 实施例9中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图12中。
- [0464] 实施例10:抗CLDN 18.2-8C12
- [0465] 实施例10中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例10中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0466] 实施例10中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图12中。
- [0467] 实施例11:抗CLDN 18.2-14D7
- [0468] 实施例11中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例11中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0469] 实施例11中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图13中。
- [0470] 实施例12:抗CLDN 18.2-5H7
- [0471] 实施例12中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例12中所述的抗体包含

两个含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0472] 实施例12中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图13中。

[0473] 实施例13:抗CLDN 18.2-5G7

[0474] 实施例13中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例13中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:100的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0475] 实施例13中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图13中。

[0476] 实施例14:抗CLDN 18.2-4G3

[0477] 实施例14中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例14中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:106的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:109的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0478] 实施例14中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图13中。

[0479] 实施例15:抗CLDN 18.2-14B7

[0480] 实施例15中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例15中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:110的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:113的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0481] 实施例15中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图13中。

[0482] 实施例16:抗CLDN 18.2-7H1

[0483] 实施例16中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例16中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:117的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:121的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0484] 实施例16中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行,示出了Kd为0.267nM。

[0485] 实施例17:抗CLDN 18.2-5H12

[0486] 实施例17中所述的抗体是根据上述通用方法产生的。实施例17中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:125的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:127的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0487] 实施例17中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图13中。

[0488] 实施例18:抗CLDN 18.2-5C9a

[0489] 用于抗CLDN 18.2抗体人源化的一般方法

[0490] 实施例18A:框架。

[0491] 基于畅销抗体治疗药物赫赛汀(曲妥珠单抗)和修美乐(阿达木单抗)的成功,选择了重链亚组III(humIII)和轻链κ亚组I(humκI)的人类共有序列框架(Carter P, Presta等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89,4285-4289(1992);Presta LG,等人J.Immunol 151,2623-2632(1993);Kabat,E.A.,等人Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(1991)用于抗CLDN 18.2抗体的人源化。

[0492] 为了生成用于将来的CDR交换的模板pSY1,将humIII和humκI基因插入被设计为在

M13噬菌体的表面上展示人Fab的噬菌粒中。使用两个开放阅读框分别在phoA启动子的控制下编码两条Fab链。第一个开放阅读框编码为轻链,并且第二个开放阅读框编码与M13次要外壳蛋白P3的C末端结构域融合的重链。两条肽链均通过N末端stII信号序列定向分泌。

[0493] 实施例18B:单链DNA(ssDNA)模板。

[0494] 然后将pSY1在微脉冲电穿孔仪(Bio-Rad)上电穿孔到CJ236细胞(尿嘧啶脱糖苷酶缺陷)中。使用单个菌落向1mL 2YT起始培养物中接种100 $\mu$ g/mL氨苄青霉素和10 $\mu$ g/mL氯霉素,并将所得培养物在37 $^{\circ}$ C振荡6小时。加入M13K07辅助噬菌体( $\sim 10^{10}$  pfu),并在37 $^{\circ}$ C振荡10分钟后,将300 $\mu$ L混合物转移到含有100 $\mu$ g/mL氨苄青霉素和0.25mg/mL尿苷的30 $\mu$ L 2YT。在37 $^{\circ}$ C生长18小时后,纯化噬菌体,并用E.Z.N.A.<sup>®</sup>M13 DNA微型试剂盒(Omega Biotek Inc)分离出含尿嘧啶的ssDNA。

[0495] 实施例18C:CDR交换以生成人源化的h5C9a。

[0496] Kunkel诱变(Kunkel T.A.Proc Natl Acad Sci USA 82,488-92(1985);Sidhu S.S等人Methods Enzymol 328,333-63(2000))用于构建人源化抗CLDN 18.2抗体h5C9a的CDR交换形式。设计了以下引物以将5C9抗体的CDR交换为pSY1:

AGGGTCACCATCACCTGCAAAAGCAGTCAGAGTCTGCTCAACAGTGGCAACCAGAAAAGCTATCTGAC  
CTGGTATCAACAGAAACCA(用于CDR-L1)(SEQ ID NO:373),

GCTCCGAAGCTTCTGATTTATTGGGCATCTACCCTCGAAAGCGGAGTCCCTTCTCGCTTC(用于CDR-L2)(SEQ ID NO:374),

GCAACTTATTACTGTCAGAACGCGTATTCTTTTCCGTTTACGTTCGGACAGGGTACC(用于CDR-L3)(SEQ ID NO:375),

TCCTGTGCAGCTTCTGGCTACACCTTTACCAACTATGGTATGAACTGGGTGCGTCAGGCCCG(用于CDR-H1)(SEQ ID NO:376),

GGCCTGGAATGGGTTGCATGGATTAACATGTATACCGGCGAACCGACCTATGCCGATGACTTCAAGGG  
CCGTTTCACTATAAGCCGT(用于CDR-H2)(SEQ ID NO:377),

GTCTATTATTGTGCTCGCCTGTATAACGGCAACTCTCTGGACTACTGGGGTCAAGGA(用于CDR-H3)(SEQ ID NO:378)。

[0497] 加下划线的是CDR区。

[0498] 使用T4多核苷酸激酶(NEB)在37 $^{\circ}$ C分别将6个引物磷酸化1小时。将磷酸化的引物在90 $^{\circ}$ C退火1分钟至含尿嘧啶的ssDNA模板,在50 $^{\circ}$ C退火3分钟,然后置于冰上。用T7 DNA聚合酶延伸寡核苷酸,并在37 $^{\circ}$ C与T4 DNA连接酶连接1.5小时,以形成共价闭合的环状DNA。将DNA用Qiagen QIAquick DNA纯化试剂盒脱盐并亲和力纯化,并通过热激转化将其转化入XL-1blue细胞(含有尿嘧啶糖苷酶的菌株)中。使用Qiagen miniprep试剂盒纯化小规模DNA,并送去测序以确认序列。然后将质粒h5C9a用于制备含尿嘧啶的ssDNA以用于人源化文库构建。

[0499] 实施例18D:人源化文库构建

[0500] 基于公开的工作(Baca M,等人J.Biol.Chem.272,10678-10684(1997))并参考某些市售的治疗性抗体如曲妥珠单抗,设计文库,以在以下位点处包括小鼠和常见的人类氨基酸组成:VL:M4(MTG)、F71(TWC)、F83(YTC);VH:A24(RYC)、V37(RTC)、F67(NYC)、I69(WTC)、R71(CKC)、D73(RMC)、K75(RMG)、N76(ARC)、L78(SYG)、A93(DYG)、R94(ARG)。括号中显示了每

个位点所用的简并密码子。M=A或C,W=A或T,R=A或G,Y=C或T,N=A、C、G或T,K=G或T,S=G或C,和D=A、G或T。设计了以下引物,以经由Kunkel诱变将这些简并密码子引入所需位点:

GCCTATGCATCCGATATCCAGMTGACCCAGTCCCCGAGCTCC (hLibL1) (SEQ ID NO:379),

GGTAGCGTTCCGGGACGGATTWCACTCTGACCATCAGCAGTCTGCAGCCGGAAGACYTCGCAACTTATTACTGTCAG (hLibL2) (SEQ ID NO:380),

CTCCGTTTGTCTGTGCARYCTCTGGCTACACCTTTACCAACTATGGTATGAACTGGRTCCGTCAGGCCCCGGGTAAG (hLibH1) (SEQ ID NO:381),

GATGACTTCAAGGGCCGTNYCACTWTWCAGCCKCGACRMCTCCRMGARCACASYGTACCTACAAATGAA CAGC (hLibH2) (SEQ ID NO:382),

GACACTGCCGTCTATTATTGTDYGARGCTGTATAACGGCAACTCT (hLibH3) (SEQ ID NO:383)。

[0501] 下划线的是简并密码子。

[0502] 如所述进行引物的磷酸化和Kunkel诱变(Sidhu S.S等人Methods Enzymol 328, 333-63 (2000))。将获得的共价闭合的环状DNA电穿孔到具有电感受态的SS320细胞中,以制备如所述的h5C9人源化Fab文库(Sidhu等人2000)。滴定的表观多样性为 $1.9 \times 10^9$ ,大于设计的理论多样性 $3.2 \times 10^6$ 。

[0503] 实施例18E:人源化h5C9克隆的选择。

[0504] 与之前所述类似进行选择(Ye J.D.,等人Proc Natl Acad Sci USA 105,82-87 (2008))。使用生物素化的全长CLDN 18.2作为抗原。在第一轮中,将0.5nmol生物素化的CLDN 18.2固定在磁珠(Promega)上,并与 $10^{12-13}$ cfu的噬菌体在1ml的补充有0.4%BSA和0.2mg/mL链霉亲和素的PD(1x PBS,含0.1%DDM)中一起孵育15分钟。然后去除溶液,并将珠粒用PD洗涤两次,并扩增以用于随后轮次的选择。在随后的数轮中,首先将经纯化的噬菌体汇集物与链霉亲和素珠粒一起孵育15分钟,并将上清液用于随后在KingFisher磁粒处理器(Thermo Fisher)上进行的选择。将噬菌体( $10^{10-11}$ cfu)与浓度降低的生物素化CLDN 18.2(20-0.1nM)和浓度升高的CLDN 18.1(400-800nM)一起孵育15分钟。然后将链霉亲和素磁珠添加到溶液中15分钟,以捕获生物素化的CLDN 18.2以及结合的噬菌体。将珠粒用PD洗涤五次,并在100mM DTT中洗脱15分钟。在每轮选择后,如所述扩增回收的噬菌体(Sidhu S.S等人Methods Enzymol 328,333-63 (2000))。在五轮选择之后,进行噬菌体ELISA以鉴定阳性克隆并测序。

[0505] 生成了实施例18中所述的抗体,并且其包含两个含SEQ ID NO:131的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:134的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0506] 实施例18中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图14中。

[0507] 实施例19:抗CLDN 18.2-5C9b

[0508] 实施例19中所述的抗体是根据如实施例18中所述的上述通用方法产生的。实施例19中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:136的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:137的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0509] 实施例20:抗CLDN 18.2-5C9c

[0510] 实施例20中所述的抗体是根据如实施例18中所述的上述通用方法产生的。实施例20中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:138的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含



SEQ ID NO:139的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0511] 实施例21:抗CLDN 18.2-5C9f

[0512] 实施例21中所述的抗体是根据如实施例18中所述的上述通用方法产生的。实施例21中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:140的氨基酸序列的轻链可变结构域 (VL) 和两个含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0513] 实施例22:抗CLDN 18.2-5C9g

[0514] 实施例22中所述的抗体是根据如实施例18中所述的上述通用方法产生的。实施例22中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的轻链可变结构域 (VL) 和两个含SEQ ID NO:143的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0515] 实施例23:抗CLDN 18.2-5C9i

[0516] 实施例23中所述的抗体是根据如实施例18中所述的上述通用方法产生的。实施例23中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:144的氨基酸序列的轻链可变结构域 (VL) 和两个含SEQ ID NO:145的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0517] 实施例24:抗CLDN 18.2-5C9j

[0518] 实施例24中所述的抗体是根据如实施例18中所述的上述通用方法产生的。实施例24中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:146的氨基酸序列的轻链可变结构域 (VL) 和两个含SEQ ID NO:147的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0519] 实施例25:抗CLDN 18.2-5C9l

[0520] 实施例25中所述的抗体是根据如实施例18中所述的上述通用方法产生的。实施例25中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:148的氨基酸序列的轻链可变结构域 (VL) 和两个含SEQ ID NO:149的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0521] 实施例26:抗CLDN 18.2-5C9m

[0522] 实施例26中所述的抗体是根据如实施例18中所述的上述通用方法产生的。实施例26中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:150的氨基酸序列的轻链可变结构域 (VL) 和两个含SEQ ID NO:151的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0523] 实施例27:抗CLDN 18.2-5C9n

[0524] 实施例27中所述的抗体是根据如实施例18中所述的上述通用方法产生的。实施例27中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:152的氨基酸序列的轻链可变结构域 (VL) 和两个含SEQ ID NO:153的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0525] 实施例27中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图14中。

[0526] 实施例28:抗CLDN 18.2-5C9o

[0527] 实施例28中所述的抗体是根据如实施例18中所述的上述通用方法产生的。实施例28中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:154的氨基酸序列的轻链可变结构域 (VL) 和两个含SEQ ID NO:155的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0528] 实施例28中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图14、图15和图16中。

[0529] 实施例29:抗CLDN 18.2-5C9oa

[0530] 用于抗CLDN 18.2抗体亲和力成熟的一般方法

[0531] 实施例29A:构建h5C9oAMH9\_12文库。

[0532] 第一库集中于CDR-H3。在9个CDR残基中,根据Kabat编号系统的位置101和102通常被认为起着重要的结构性作用,因此在这里没有被随机化。正好在101上游的位置(当前CDR中的100a)被给予多种常见的四种氨基酸:FILM。使用定制密码子XYZ将位置95-100随机化, X=G (0.45)、A (0.23)、T (0.11)、C (0.21), Y=G (0.31)、A (0.34)、T (0.17)、C (0.18), Z=G (0.24)、C (0.76)。该密码子类似于模拟CDR H3中95-100a\_z位置处的天然AA组成的密码子(Lee C.V., 等人J.Mol.Biol.340,1073-1093 (2004)), 其在半胱氨酸和终止密码子中的代表性降低。允许CDR-H3的长度在9至12个残基之间变化,每个另外的残基均由XYZ密码子编码。文库的理论大小为 $1.5 \times 10^{14}$ 。鉴于文库中存在较大尺寸的,因此被稀释的结合克隆,用TAAGGCCAAGACGGCCTATAA (SEQ ID NO:384) 替换CDR-H3序列的位置95-100a,并使用该新构建体制备用于文库构建的模板。这允许从亲和力成熟文库中有效去除亲本h5C9o。在Kunkel诱变中使用了以下引物来构建这个文库:

GTCTATTATTGTGCTCGCXYZYXZYXZYXZYXZYXZYXZWTGACTACTGGGGTCAAGGA (SEQ ID NO: 385),

GTCTATTATTGTGCTCGCXYZYXZYXZYXZYXZYXZYXZYXZWTGACTACTGGGGTCAAGGA (SEQ ID NO:386),

GTCTATTATTGTGCTCGCXYZYXZYXZYXZYXZYXZYXZYXZYXZWTGACTACTGGGGTCAAGGA (SEQ ID NO:387),

GTCTATTATTGTGCTCGCXYZYXZYXZYXZYXZYXZYXZYXZYXZWTGACTACTGGGGTCAAGGA (SEQ ID NO:388)。如上所述进行文库构建,并且表观多样性为 $1.5 \times 10^{10}$ 。

[0533] 抗原结合需要来自所有CDR区域中的接触残基的直接结合和来自框架残基的结构支持的协同行为。因此,如果可能的话,能够同时筛选多个CDR上的残基是有益的。除了可能提高抗原结合亲和力和特异性之外,能够同时对多个CDR序列空间采样可能会更有机会获得具有更紧凑和稳定结构的抗体。我们以最小的努力制作大型合成抗体文库的能力使我们能够筛选同一文库中的多个CDR序列。为此,我们构建了两个文库。

[0534] 实施例29B: 构建h5C9oAM\_CDRW\_L3\_H3文库。

[0535] 在该文库中,我们旨在同时筛选CDR L3和H3。单个氨基酸CDR步移(Yang W.P., 等人J.Mol.Biol.254,392-403 (1995)) 用于随机化CDR-H3中的位置95-100和CDR-L3中的位置91-94(根据Kabat编号系统)。在给定的CDR处,每个位置单独使用简并密码子NNS进行随机化,以编码所有20个氨基酸。在Kunkel诱变中使用了以下引物来构建这个文库:

引物序列	SEQ ID NO:
GTCTATTATTGTGCTCGCNNSTATAACGGCAACTCTCTG (HC)	389
CTATTATTGTGCTCGCCTGNNSAACGGCAACTCTCTGGAC (HC)	390
CTATTATTGTGCTCGCCTGTATNNSGGCAACTCTCTGGACTAC (HC)	391
CTATTATTGTGCTCGCCTGTATAACNNSAACCTCTCTGGACTACTGG (HC)	392
GCTCGCCTGTATAACGGCANNSTCTCTGGACTACTGGGGT (HC)	393
CGCCTGTATAACGGCAACNNSCTGGACTACTGGGGTCAA (HC)	394
GCAACTTATTACTGTCAGAACNNSATTCTTTCCGTTTACG (LC)	395
CTTATTACTGTCAGAACGCGNNSCTTTTCCGTTTACGTTC (LC)	396
CTTATTACTGTCAGAACGCGTATNNSTTTCCGTTTACGTTCGGA (LC)	397
CTGTCAGAACGCGTATTCTNNSCCGTTTACGTTCGGACAG (LC)	398

[0536] 如上所述进行文库构建,并且表观多样性为 $1.0 \times 10^9$ ,大于设计的多样性 $2.5 \times 10^4$ 。

[0537] 实施例29C:构建h5C9AM\_CDRW\_L1\_L2\_H2文库。

[0538] 在该文库中,我们同时筛选了CDR L1、L2和H2。类似于之前的文库,采用了单个氨基酸CDR步移策略(Yang W.P., 等人J.Mol.Biol.254,392-403(1995))。随机化位置包括CDR-L1中的27-33,CDR-L2中的位置50、53和55,以及CDR-H2中的50、52-54、56-58。在给定的CDR处,每个位置也单独使用简并密码子NNS进行随机化,以编码所有20个氨基酸。在Kunkel诱变中使用了以下引物来构建这个文库:

引物序列	SEQ ID NO:
CACCTGCAAAAGCAGTCAGNNSCTGCTCAACAGTGGCAAC (L1)	399
CTGCAAAAGCAGTCAGAGTNNNSCTCAACAGTGGCAACCAG (L1)	400
CAAAAGCAGTCAGAGTCTGNNSAACAGTGGCAACCAGAAA (L1)	401
CAAAAGCAGTCAGAGTCTGCTCNNSAGTGGCAACCAGAAAAGC (L1)	402
CAGTCAGAGTCTGCTCAACNNSGGCAACCAGAAAAGCTAT (L1)	403
CAGAGTCTGCTCAACAGTNNNSAACAGAAAAGCTATCTG (L1)	404
GAGTCTGCTCAACAGTGGCNNSCAGAAAAGCTATCTGACC (L1)	405
GTCTGCTCAACAGTGGCAACNNSAAAAGCTATCTGACCTGG (L1)	406
CTCAACAGTGGCAACCAGNNSAGCTATCTGACCTGGTAT (L1)	407
CAACAGTGGCAACCAGAAAANNSTATCTGACCTGGTATCAA (L1)	408
CAGTGGCAACCAGAAAAGCNNSCTGACCTGGTATCAACAG (L1)	409
GGCAACCAGAAAAGCTATNNSACCTGGTATCAACAGAAA (L1)	410
CCGAAGCTTCTGATTTATNNSGCATCTACCCTCGAAAGC (L2)	411
CTGATTTATTGGGCATCTNNSCTCGAAAGCGGAGTCCCT (L2)	412
GATTTATTGGGCATCTACCCTCNNSAGCGGAGTCCCTTCTCGC (L2)	413
GGCCTGGAATGGGTTGCANNSATTAACATGTATACCGGC (H2)	414
GAATGGGTTGCATGGATTNNSATGTATACCGGCGAACCG (H2)	415
GAATGGGTTGCATGGATTAACNNSTATAACCGGCGAACCGACC (H2)	416
GTTGCATGGATTAACATGNNSACCGGCGAACCGACCTAT (H2)	417
GCATGGATTAACATGTATNNSGGCGAACCGACCTATGCC (H2)	418
GATTAACATGTATACCGGCNNSCCGACCTATGCCGATGAC (H2)	419
GATTAACATGTATACCGGCGAANNSACCTATGCCGATGACTTC (H2)	420
CATGTATACCGGCGAACCGNNSTATGCCGATGACTTCAAG (H2)	421

[0539] 如上所述进行文库构建,并且表观多样性为 $1.1 \times 10^{10}$ ,大于设计的多样性 $9.4 \times 10^6$ 。

[0540] 实施例29D:选择亲和力成熟抗体。

[0541] 当针对CLDN 18.2进行选择时,分别使用了以上三个亲和力成熟文库。基本程序与上面描述的程序类似,但有以下修改。选择中使用的生物素化抗原浓度范围为1nM至10pM。以10pM的生物素化抗原浓度,在珠粒上捕获抗原/抗体复合物后,将珠粒用PD洗涤,并将>1000倍的非生物素化抗原与珠粒一起在室温下孵育0.5-1小时。然后如上所述洗涤和洗脱。这种解离速率允许选择具有较慢解离速率的抗体,可能对其体内活性有益。

[0542] 实施例29中所述的抗体是根据上述一般方法生成的。实施例29中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:159的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0543] 实施例29中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图16中。

[0544] 实施例30:抗CLDN 18.2-5C9ob

[0545] 实施例30中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例30中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含

SEQ ID NO:162的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0546] 实施例30中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图16中。

[0547] 实施例31:抗CLDN 18.2-5C9oc

[0548] 实施例31中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例31中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的轻链可变结构域 (VL) 和两个含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0549] 实施例31中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图16中。

[0550] 实施例32:抗CLDN 18.2-5C9od

[0551] 实施例32中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例32中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的轻链可变结构域 (VL) 和两个含SEQ ID NO:168的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0552] 实施例32中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图16中。

[0553] 实施例33:抗CLDN 18.2-5C9oe

[0554] 实施例33中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例33中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:169的氨基酸序列的轻链可变结构域 (VL) 和两个含SEQ ID NO:171的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0555] 实施例33中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图16中。

[0556] 实施例34:抗CLDN 18.2-5C9of

[0557] 实施例34中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例34中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的轻链可变结构域 (VL) 和两个含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0558] 实施例34中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图16中。

[0559] 实施例35:抗CLDN 18.2-5C9og

[0560] 实施例35中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例35中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的轻链可变结构域 (VL) 和两个含SEQ ID NO:176的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0561] 实施例35中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图16中。

[0562] 实施例36:抗CLDN 18.2-5C9oh

[0563] 实施例36中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例36中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:178的氨基酸序列的轻链可变结构域 (VL) 和两个含SEQ ID NO:179的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0564] 实施例36中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图16中。

[0565] 实施例37:抗CLDN 18.2-5C9oi

[0566] 实施例37中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例37中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:180的氨基酸序列的轻链可变结构域 (VL) 和两个含SEQ ID NO:181的氨基酸序列的重链可变结构域 (VH)。

[0567] 实施例37中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图16中。

[0568] 实施例38:抗CLDN 18.2-5C9oj

[0569] 实施例38中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例

38中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:183的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:184的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0570] 实施例38中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图16中。

[0571] 实施例39:抗CLDN 18.2-5C9ok

[0572] 实施例39中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例39中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0573] 实施例39中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图17中。

[0574] 实施例40:抗CLDN 18.2-5C9o1

[0575] 实施例40中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例40中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:189的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0576] 实施例40中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图17中。

[0577] 实施例41:抗CLDN 18.2-5C9om

[0578] 实施例41中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例41中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:191的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0579] 实施例41中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图17中。

[0580] 实施例42:抗CLDN 18.2-5C9on

[0581] 实施例42中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例42中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:193的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0582] 实施例42中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图17中。

[0583] 实施例43:抗CLDN 18.2-5C9oo

[0584] 实施例43中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例43中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:195的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0585] 实施例43中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图17中。

[0586] 实施例44:抗CLDN 18.2-5C9op

[0587] 实施例44中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例44中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:197的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0588] 实施例44中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图17中。

[0589] 实施例45:抗CLDN 18.2-5C9oq

[0590] 实施例45中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例45中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:199的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0591] 实施例45中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图17中。

[0592] 实施例46:抗CLDN 18.2-5C9or

[0593] 实施例46中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例46中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:201的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0594] 实施例46中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图18中。

[0595] 实施例47:抗CLDN 18.2-5C9os

[0596] 实施例47中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例47中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:203的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0597] 实施例47中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图17中。

[0598] 实施例48:抗CLDN 18.2-5C9ot

[0599] 实施例48中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例48中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:205的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0600] 实施例48中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图18中。

[0601] 实施例49:抗CLDN 18.2-5C9ou

[0602] 实施例49中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例49中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:207的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0603] 实施例49中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图18中。

[0604] 实施例50:抗CLDN 18.2-5C9ov

[0605] 实施例50中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例50中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:209的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0606] 实施例50中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图18中。

[0607] 实施例51:抗CLDN 18.2-5C9ow

[0608] 实施例51中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例51中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:211的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0609] 实施例51中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图18中。

[0610] 实施例52:抗CLDN 18.2-5C9ox

[0611] 实施例52中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例52中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:213的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0612] 实施例52中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图18中。

[0613] 实施例53:抗CLDN 18.2-5C9oy

[0614] 实施例53中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例53中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:215的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。

[0615] 实施例53中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图18中。

- [0616] 实施例54:抗CLDN 18.2-5C9oz
- [0617] 实施例54中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例54中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:217的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0618] 实施例54中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图18中。
- [0619] 实施例55:抗CLDN 18.2-5C9oaa
- [0620] 实施例55中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例55中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:186的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:219的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0621] 实施例55中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图18中。
- [0622] 实施例56:抗CLDN 18.2-5C9oab
- [0623] 实施例56中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例56中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:221的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:222的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0624] 实施例56中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图19中。
- [0625] 实施例57:抗CLDN 18.2-5C9oad
- [0626] 实施例57中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例57中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:221的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:223的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0627] 实施例57中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图19中。
- [0628] 实施例58:抗CLDN 18.2-5C9oae
- [0629] 实施例58中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例58中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:224的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:225的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0630] 实施例58中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图20中。
- [0631] 实施例59:抗CLDN 18.2-5C9oaf
- [0632] 实施例59中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例59中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:221的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:226的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0633] 实施例59中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图19中。
- [0634] 实施例60:抗CLDN 18.2-5C9oag
- [0635] 实施例60中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例60中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:228的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:229的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0636] 实施例60中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图20中。
- [0637] 实施例61:抗CLDN 18.2-5C9oah
- [0638] 实施例61中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例61中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:231的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:232的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。



- [0639] 实施例61中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图20中。
- [0640] 实施例62:抗CLDN 18.2-5C9oai
- [0641] 实施例62中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例62中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:234的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:235的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0642] 实施例62中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图20中。
- [0643] 实施例63:抗CLDN 18.2-5C9oap
- [0644] 实施例63中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例63中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:237的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:240的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0645] 实施例63中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图21和图22中。
- [0646] 实施例64:抗CLDN 18.2-5C9oap
- [0647] 实施例64中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例64中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:242的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:244的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0648] 实施例64中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图21和图22中。
- [0649] 实施例65:抗CLDN 18.2-5C9oar
- [0650] 实施例65中所述的抗体是根据如实施例29中所述的上述通用方法产生的。实施例65中所述的抗体包含两个含SEQ ID NO:246的氨基酸序列的轻链可变结构域(VL)和两个含SEQ ID NO:248的氨基酸序列的重链可变结构域(VH)。
- [0651] 实施例65中所述的抗体的结合特征的研究如实施例1中进行。结果示于图22中。
- [0652] 实施例66:单克隆抗体的纯度
- [0653] 小鼠单克隆抗体的纯度通过SDS-PAGE电泳如下评价。将所有含有用于SDS-PAGE样品的微量离心管放入加热块(设定为95℃)或沸水中。将样品加热5分钟。从MW标准品开始,将5μg抗体样品上样到凝胶泳道中。盖上腔室,并连接阳极和阴极。将电泳电源供应上的电压设置为100V的恒定电压。使凝胶电泳45-90分钟。染料前沿从凝胶底部移出后,立即关闭电源。断开电极并从其板上除去凝胶。随后进行了InstantBlue染色(参见,图23和图24)。
- [0654] 实施例67:小鼠、嵌合和人源化抗体的选择性测定
- [0655] 将重组蛋白紧密连接蛋白18.2和紧密连接蛋白18.1于碳酸盐缓冲液中稀释至最终浓度为4.5μg/mL。将Elisa板在4℃涂覆过夜。去除涂覆溶液,并通过用200μL TBST填充孔,将板洗涤3次,可以施加额外的封闭步骤(30分钟,5%BSA-PBS)。将稀释的小鼠单克隆抗体7H1,嵌合抗体ch5C9、ch15G11、ch9A1和人源化抗体h5C9o添加到每个孔,并在室温孵育2小时。将非特异性阴性对照小鼠IgG在TBST中稀释。通过用200μL TBST填充孔,将板洗涤3次,加入HRP-缀合的二级抗体,并在室温孵育2小时。将板再次洗涤3次,并将TMB底物溶液加入到每个孔,将板孵育15-30分钟,加入等体积的终止溶液(2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,可选)。在370或450nm处读取光密度。该分析由GraphPad Prism 8.0.1执行。所有测试的抗体均表现出对紧密连接蛋白18.2的高选择性,但对紧密连接蛋白18.1没有高选择性(图25、图26和图27)。

[0656] 实施例68:结合至稳定表达紧密连接蛋白18.2的HEK293细胞的人源化抗体

[0657] 研究人源化抗紧密连接蛋白18.2抗体对细胞上的紧密连接蛋白18.2表位的结合。将 $1 \times 10^5$ /孔HEK293T、HEK293\_CLDN18.2细胞接种于96孔板中过夜。在室温将细胞用10%福尔马林固定15分钟,然后进行2小时封闭步骤。洗涤后,将一系列抗体稀释液添加至板孔,将板在室温孵育2小时。3次洗涤后,加入山羊抗人IgG并再孵育1小时,然后通过加入TMB溶液证明结合。结果显示所有测试的抗体-h5C9o、h5C9o Fc突变、h5C9ob、h5C9oae、h5C9oag、h5C9oai、h5C9oan和h5C9oao结合至HEK293\_CLDN18.2细胞,但不结合至HEK293T细胞(图28、图29和图30)。

[0658] 实施例69:人源化抗体内化测定

[0659] 为了研究人源化抗紧密连接蛋白18.2抗体h5C9o与自然表达紧密连接蛋白18.2的胃肿瘤细胞NUGC4的结合,使用绿色荧光Alexa Fluor®488探针(Invitrogen)按照制造商的方案标记h5C9o抗体。将标记的h5C9o添加到96孔板中的NUGC4培养物,并随孵育时间拍照。h5C9o内化到NUGC4细胞中使用荧光显微术Alexa Fluor®488染料进行监测,激发和发射最大值为494/519nm(图31)。

[0660] 实施例70:ch5C9、ch15G11和ch9A1于瞬时表达CLDN 18.2的HEK293T细胞中的补体依赖性细胞毒性(CDC)测定

[0661] 将 $2.5 \times 10^4$ 个/孔24小时瞬时表达紧密连接蛋白18.2的HEK293T细胞接种在组织培养平底微量滴定板中。第二天,去除生长培养基,并将细胞与1:5系列稀释的嵌合抗体ch5C9、ch15G11和ch9A1在37°C、5%CO<sub>2</sub>、90%湿度孵育2小时。然后添加具有补体的人血清或血浆至终浓度为25%(v/v),并将细胞在37°C孵育3.5小时。将Cyto-Glo细胞毒性测定试剂添加到每个孔。将板混合并在室温孵育15分钟。使用Bio-Tek读板仪synergy 4测量发光信号。EC50是通过Prism Graphpad 8.0.1,非线性回归激动剂vs响应变量斜率(四个参数)计算得出的。结果示于图32中。

[0662] 实施例71:稳定表达CLDN 18.2的HEK293T细胞中ch5C9和h5C9o的补体依赖性细胞毒性(CDC)测定

[0663] 将 $5 \times 10^4$ 个/孔稳定表达紧密连接蛋白18.2的HEK293T细胞和对照HEK293T细胞接种于组织培养平底微量滴定板中。第二天,去除生长培养基,并将细胞与1:3系列稀释的嵌合和人源化抗体ch5C9和h5C9o在37°C、5%CO<sub>2</sub>、90%湿度下孵育2小时。然后添加具有补体的人血清或血浆至终浓度为25%(v/v),并将细胞在37°C孵育3小时。将Cyto-Glo细胞毒性测定试剂添加到每个孔,混合并在室温孵育15分钟。使用Bio-Tek读板仪synergy 4测量发光信号。EC50是通过Prism Graphpad 8.0.1,非线性回归激动剂vs响应变量斜率(四个参数)计算得出的。结果示于图33和图34中。

[0664] 实施例72:稳定表达CLDN 18.2的HEK293T细胞中h5C9o、h5C9ob、h5C9oap、h5C9oag、h5C9oae和h5C9oar的补体依赖性细胞毒性(CDC)测定

[0665] 将 $2 \times 10^4$ 个/孔稳定表达紧密连接蛋白18.2的HEK293T细胞接种于组织培养平底微量滴定板中。第二天,去除生长培养基,并将细胞与1:3系列稀释的人源化抗体h5C9o、h5C9ob、h5C9oap、h5C9oag、h5C9oae和h5C9oar在37°C、5%CO<sub>2</sub>、90%湿度孵育2小时。然后添加具有补体的人血清或血浆至终浓度为25%(v/v),并将细胞在37°C孵育3小时。将Cyto-Glo细胞毒性测定试剂添加到每个孔,混合并在室温孵育15分钟。使用Bio-Tek读板仪

synergy 4测量发光信号。EC50是通过Prism Graphpad 8.0.1,非线性回归激动剂vs响应变量斜率(四个参数)计算得出的。结果示于图35和图36中。

[0666] 实施例73:嵌合抗体ch5C9、ch15G11和ch9A1的抗体依赖性细胞的细胞毒性 (ADCC)

[0667] 通过使用ADCC报告子生物测定法 (Promega) 对三种嵌合抗体ch5C9、ch15G11和ch9A1进行ADCC测定。将 $2.5 \times 10^4$ 个/孔瞬时表达CLDN18.2的细胞接种于96孔培养板中过夜。第二天移除培养基,并用含有系列稀释的嵌合抗CLDN 18.2抗体-ch5C9、ch15G11和ch9A1的50 $\mu$ L 4%FBS RPMI培养基替换。将经工程化的Jurkat细胞25 $\mu$ L以E:T=6:1的比率添加到每个孔,并将细胞混合物在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>、90%湿度孵育6小时。Bio-tek synergy 4记录了由驱动荧光素酶表达的NFAF(激活T细胞的神经因子)响应元件产生的发光信号。EC50是通过Prism Graphpad 8.0.1,非线性回归激动剂vs响应变量斜率(4参数)计算得出的。结果示于图37中。

[0668] 实施例74:嵌合抗体ch5C9和ch7H1的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC)

[0669] 通过利用ADCC报告子生物测定法 (Promega) 进行ADCC测定。将 $2.2 \times 10^4$ 个/孔稳定表达CLDN18.2的细胞HEK293\_CLDN18.2接种于96孔培养板中过夜。第二天移除培养基,并用含有1:5系列稀释的嵌合抗CLDN 18.2抗体-ch5C9和ch7H1的50 $\mu$ L 4%FBS RPMI培养基替换。将经工程化的Jurkat细胞25 $\mu$ L以E:T=6:1的比率添加到每个孔,并将细胞混合物在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>、90%湿度孵育6小时。Bio-tek synergy 4记录了由驱动荧光素酶表达的NFAF(激活T细胞的神经因子)响应元件产生的发光信号。EC50是通过Prism Graphpad 8.0.1,非线性回归激动剂vs响应变量斜率(4参数)计算得出的。结果示于图38中。

[0670] 实施例75:NUGC4中嵌合抗体ch7H1的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC)

[0671] 通过利用ADCC报告子生物测定法 (Promega) 进行ADCC测定。将 $2.2 \times 10^4$ 个/孔胃癌肿瘤细胞NUGC4接种于96孔培养板中过夜。在第二天移出培养基,并用含有1:5系列稀释的嵌合抗CLDN 18.2抗体ch7H1的50 $\mu$ L 4%FBS RPMI培养基替换。将经工程化的Jurkat细胞25 $\mu$ L以E:T=6:1的比率添加到每个孔,并将细胞混合物在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>、90%湿度孵育6小时。Bio-tek synergy 4记录了由驱动荧光素酶表达的NFAF(激活T细胞的神经因子)响应元件产生的发光信号。EC50是通过Prism Graphpad 8.0.1,非线性回归激动剂vs响应变量斜率(4参数)计算得出的。结果示于图39中。

[0672] 实施例76:嵌合和人源化抗体ch5C9和h5C9o在胃肿瘤细胞KATO III中的ADCC效应

[0673] 通过利用ADCC报告子生物测定法 (Promega) 进行ADCC测定。将 $2.2 \times 10^4$ 个/孔表达CLDN 18.2的胃肿瘤细胞KATO III接种于96孔培养板中过夜。第二天移除培养基,并用含有1:5系列稀释的嵌合抗CLDN 18.2抗体-ch5C9和ch7H1的50 $\mu$ L 4%FBS RPMI培养基替换。将经工程化的Jurkat细胞25 $\mu$ L以E:T=6:1的比率添加到每个孔,并将细胞混合物在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>、90%湿度孵育6小时。Bio-tek synergy 4记录了由驱动荧光素酶表达的NFAF(激活T细胞的神经因子)响应元件产生的发光信号。EC50是通过Prism Graphpad 8.0.1,非线性回归激动剂vs响应变量斜率(4参数)计算得出的。结果示于图40和图41中。

[0674] 实施例77:h5C9oab、h5C9oaf、h5C9oag、h5C9oaj、h5C9oak、h5C9oam、h5C9oan和h5C9oh于HEK293\_CLDN18.2细胞中的ADCC效应

[0675] 通过利用ADCC报告子生物测定法 (Promega) 进行ADCC测定。将 $1 \times 10^4$ 个/孔稳定表达CLDN18.2的细胞HEK293\_CLDN18.2接种于96孔培养板中过夜。第二天移除培养基,并用具

有1:3系列稀释的抗CLDN 18.2抗体h5C9oab、h5C9oaf、h5C9oag、h5C9oaj、h5C9oak、h5C9oam、h5C9oan和h5C9oh的50 $\mu$ L 4%FBS RPMI培养基替换。将经工程化的Jurkat细胞25 $\mu$ L以E:T=10:1的比率添加到每个孔,并将细胞混合物在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>、90%湿度孵育6小时。Bio-tek synergy 4记录了由驱动荧光素酶表达的NFAF(激活T细胞的神经因子)响应元件产生的发光信号。EC50是通过Prism Graphpad 8.0.1,非线性回归激动剂vs响应变量斜率(4参数)计算得出的。结果示于图42和图43中。

[0676] 实施例78:h5C9oao、h5C9oag、h5C9oar、h5C9oai、h5C9oae于HEK293\_CLDN18.2细胞中的ADCC

[0677] 通过利用ADCC报告子生物测定法(Promega)进行ADCC测定。将1X10<sup>4</sup>个/孔稳定表达CLDN18.2的细胞HEK293\_CLDN18.2接种于96孔培养板中过夜。第二天移除培养基,并用具有1:3系列稀释的抗CLDN 18.2抗体h5C9oao、h5C9oag、h5C9oar、h5C9oai、h5C9oae的50 $\mu$ L 4%FBS RPMI培养基替换。将经工程化的Jurkat细胞25 $\mu$ L以E:T=10:1的比率添加到每个孔,并将细胞混合物在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>、90%湿度孵育6小时。Bio-tek synergy 4记录了由驱动荧光素酶表达的NFAF(激活T细胞的神经因子)响应元件产生的发光信号。EC50是通过Prism Graphpad 8.0.1,非线性回归激动剂vs响应变量斜率(4参数)计算得出的。结果示于图44中。

[0678] 实施例79:h5C9o Fc、h5C9oao、h5C9oag、h5C9ob、h5C9oap和h5C9oae于HEK293\_CLDN18.2细胞中的ADCC

[0679] 通过利用ADCC报告子生物测定法(Promega)进行ADCC测定。将1X10<sup>4</sup>个/孔稳定表达CLDN18.2的细胞HEK293\_CLDN18.2接种于96孔培养板中过夜。第二天移除培养基,并用具有1:3系列稀释的抗CLDN 18.2抗体h5C9o Fc、h5C9oao、h5C9oag、h5C9ob、h5C9oap、h5C9oae的50 $\mu$ L 4%FBS RPMI培养基替换。将经工程化的Jurkat细胞25 $\mu$ L以E:T=10:1的比率添加到每个孔,并将细胞混合物在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>、90%湿度孵育6小时。Bio-tek synergy 4记录了由驱动荧光素酶表达的NFAF(激活T细胞的神经因子)响应元件产生的发光信号。EC50是通过Prism Graphpad 8.0.1,非线性回归激动剂vs响应变量斜率(4参数)计算得出的。结果示于图45中。

[0680] 实施例80:于CD1小鼠中的人源化抗紧密连接蛋白18.2抗体h5C9o的药代动力学研究

[0681] 将所有小鼠维持在无特定病原体的条件下,并按照Sparx Therapeutics, Inc的机构动物护理和使用委员会制定的动物实验准则进行所有动物程序。CD1小鼠在PK研究中经由尾静脉接受单个IV剂的1mg/kg和5mg/kg h5C9o。在以下时间点经由心脏穿刺从每个给药组中的每只动物收集末端血样品(n=2/组):15分钟,2小时,8小时,第1、2、3、7、14和21天,并处理血清以通过Elisa分析进行PK分析。结果示于图46中。

[0682] 实施例81:h5C9o在裸小鼠内的CLDN18.2阳性肿瘤细胞异种移植植物中的体内功效

[0683] 将所有小鼠维持在无特定病原体的条件下,并按照Sparx Therapeutics, Inc的机构动物护理和使用委员会制定的动物实验准则进行所有动物程序。裸小鼠皮下接种1x10<sup>6</sup>个(1:1Matrigel)HEK293\_CLDN18.2细胞。肿瘤接种后5天开始每组8-10只小鼠的处理。通过静脉内施加途径,每周两次用200 $\mu$ g h5C9o、佐洛昔单抗和PBS处理小鼠,持续6周。尽管用PBS治疗的组中的所有小鼠均在55天内死亡,但是用h5C9o处理的动物不仅对肿瘤形成和生

长具有显著的抑制作用(图47),而且还具有比佐洛昔单抗更好的存活益处(图48)。

[0684] 在整个说明书中,已经给出了关于本发明的优选和替代实施方案的各种指示。然而,前述详述应被认为是说明性的而不是限制性的,并且本发明不限于所提供的实施方案中的任一个。应当理解,所附权利要求书,包括所有等同物,旨在限定本发明的精神和范围。

## 序列表

<110> 朱贵东 (ZHU, Guidong)

叶靖东 (YE, Jingdong)

秦京东 (QIN, Jingdong)

马吉春 (MA, Jichun)

<120> 用于治疗癌症和其他疾病的对紧密连接蛋白18.2具有特异性的结合分子、其组合物和方法

<130> 16565-5

<150> US 62/786,012

<151> 2018-12-28

<160> 421

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 紧密连接蛋白18.2的胞外环1 (CLDN18.2-ECL1)

<400> 1

Asp Gln Trp Ser Thr Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Pro Val Thr Ala Val

1                    5                    10                    15

Phe Asn Tyr Gln Gly Leu Trp Arg Ser Cys Val Arg Glu Ser Ser Gly

                  20                    25                    30

Phe Thr Glu Cys Arg Gly Tyr Phe Thr Leu

                  35                    40

<210> 2

<211> 261

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 紧密连接蛋白18.2的全长蛋白 (CLDN18.2)

<400> 2

Met Ala Val Thr Ala Cys Gln Gly Leu Gly Phe Val Val Ser Leu Ile

1                    5                    10                    15

Gly Ile Ala Gly Ile Ile Ala Ala Thr Cys Met Asp Gln Trp Ser Thr

                  20                    25                    30

Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Pro Val Thr Ala Val Phe Asn Tyr Gln Gly

                  35                    40                    45

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

<210> 3

<211> 200

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 紧密连接蛋白18.2的C-末端缺失结构域 (del-CLDN18.2)

<400> 3

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

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

<210> 4

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 紧密连接蛋白18.1的胞外环1 (CLDN18.1-ECL1)

<400> 4

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

<210> 5

<211> 261

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 紧密连接蛋白18.1的全长蛋白 (CLDN18.1)

&lt;400&gt; 5

```

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

```

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体3B8轻链可变区 (VL)

<400> 6

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

<210> 7

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体3B8 VL-CDR1

<400> 7

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体3B8 VL-CDR2

<400> 8

Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser
1				5		

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体3B8 VL-CDR3

<400> 9

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 10

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体3B8重链可变区 (VH)

<400> 10

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ser Phe Gly Tyr Asp Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体3B8 VH-CDR1

<400> 11

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 12  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体3B8 VH-CDR2  
 <400> 12  
 Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr  
 1                   5  
 <210> 13  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体3B8 VH-CDR3  
 <400> 13  
 Phe Gly Tyr Asp Val Ala Met Asp Tyr  
 1                   5  
 <210> 14  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体15G11轻链可变区 (VL)  
 <400> 14  
 Asp Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Lys Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly  
                   20                   25                   30  
 Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
                   35                   40                   45  
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
                   50                   55                   60  
 Pro Ala Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65                   70                   75                   80  
 Ile Asn Thr Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                   85                   90                   95  
 Asp Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
                   100                   105                   110

Lys

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体15G11 VL-CDR1

<400> 15

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1

5

10

15

Ala

<210> 16

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体15G11 VL-CDR2

<400> 16

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1

5

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体15G11 VL-CDR3

<400> 17

Gln Asn Asp Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr

1

5

<210> 18

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体15G11重链可变区 (VH)

<400> 18

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser

1

5

10

15

Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Phe Gly

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

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体15G11 VH-CDR1

<400> 19

Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Ser	Phe	Gly	Met	His
1			5						10

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体15G11 VH-CDR2

<400> 20

Phe	Ile	Ser	Ser	Gly	Ser	Ser	Pro	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Thr	Val	Lys
1				5						10				15	

Gly

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体15G11 VH-CDR3

<400> 21

Asn Tyr Tyr Gly Asn Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 22

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体9A1轻链可变区 (VL)

<400> 22

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly

20 25 30

Gly Asn Leu Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Thr Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Val Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Gly Tyr Phe Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体9A1 VL-CDR1

<400> 23

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly Gly Asn Leu Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体9A1 VL-CDR3

<400> 24

Gln Asn Gly Tyr Phe Tyr Pro Tyr Thr

1                   5

<210> 25

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体9A1重链可变区 (VH)

<400> 25

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser

1                   5                   10                   15

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu

20                   25                   30

Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

35                   40                   45

Met Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

50                   55                   60

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

65                   70                   75                   80

Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85                   90                   95

Arg Gly Gly Phe Gly Asn Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100                   105                   110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 26

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体9A1 VH-CDR1

<400> 26

Arg Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu

1                   5                   10

<210> 27

<211> 17

<212> PRT



<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体9A1 VH-CDR2

<400> 27

Met Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1

5

10

15

Val

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体9A1 VH-CDR3

<400> 28

Gly Gly Phe Gly Asn Ser Phe Ala Tyr

1

5

<210> 29

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5C9轻链可变区 (VL)

<400> 29

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

1

5

10

15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20

25

30

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

35

40

45

Pro Pro Lys Leu Leu Leu Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50

55

60

Pro Ala Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr

65

70

75

80

Ile Ser Ser Val Gln Thr Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85

90

95

Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100

105

110

Asn

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5C9 VL-CDR1

<400> 30

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu

1

5

10

15

Thr

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5C9 VL-CDR3

<400> 31

Gln Asn Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr

1

5

<210> 32

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5C9重链可变区 (VH)

<400> 32

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

1

5

10

15

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly

20

25

30

Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly

35

40

45

Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu

65

70

75

80

Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ser

85

90

95

Arg Leu Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100

105

110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5C9 VH-CDR1

<400> 33

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn

1                   5                   10

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5C9 VH-CDR2

<400> 34

Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1                   5                   10                   15

Gly

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5C9 VH-CDR3

<400> 35

Leu Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr

1                   5

<210> 36

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体

<400> 36

Asp Gln Trp Ser Thr Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Pro Val

1                   5                   10

<210> 37

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体

<400> 37

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

1                    5                    10

<210> 38

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体

<400> 38

Tyr Gln Gly Leu Trp Arg Ser Cys Val Arg Glu Ser Ser Gly

1                    5                    10

<210> 39

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体

<400> 39

Glu Ser Ser Gly Phe Thr Glu Cys Arg Gly Tyr Phe Thr Leu

1                    5                    10

<210> 40

<211> 223

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> CTLA4多肽序列

<400> 40

Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala

1                    5                    10                    15

Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro

20                    25                    30

Val Phe Cys Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala

35	40	45	
Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly			
50	55	60	
Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln			
65	70	75	80
Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr			
85	90	95	
Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val			
100	105	110	
Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile			
115	120	125	
Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly			
130	135	140	
Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser			
145	150	155	160
Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe			
165	170	175	
Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys			
180	185	190	
Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu			
195	200	205	
Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn			
210	215	220	
<210> 41			
<211> 288			
<212> PRT			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			
<223> PD-1多肽序列			
<400> 41			
Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln			
1	5	10	15
Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp			
20	25	30	
Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp			
35	40	45	
Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val			
50	55	60	
Ile Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala			

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

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 177

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; PD-L1多肽序列

&lt;400&gt; 42

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

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

Thr

<210> 43

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5H1轻链可变区 (VL)

<400> 43

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

Lys

&lt;210&gt; 44

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体5H1 VL-CDR1

&lt;400&gt; 44

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Leu Lys Asn Tyr Leu

1

5

10

15

Thr

&lt;210&gt; 45

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体5H1 VL-CDR2

&lt;400&gt; 45

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1

5

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体5H1 VL-CDR3

&lt;400&gt; 46

Gln Asn Ala Tyr Phe Tyr Pro Tyr Thr

1

5

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体5H1 VH

&lt;400&gt; 47

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser

1

5

10

15

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



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

<210> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5H1 VH-CDR1

<400> 48

Gly	Tyr	Ala	Phe	Thr	Asn	Tyr	Leu	Ile	Glu
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1			5						10
---	--	--	---	--	--	--	--	--	----

<210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5H1 VH-CDR2

<400> 49

Met	Ile	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Lys
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1				5					10					15
---	--	--	--	---	--	--	--	--	----	--	--	--	--	----

Gly

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5H1 VH-CDR3

<400> 50

Gly Gly Phe Gly Asn Ser Phe Ala Tyr

1 5

<210> 51

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体1D5 VL

<400> 51

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly

20 25 30

Gly Asn Leu Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Thr Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ala Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Gly Tyr Phe Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 52

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体1D5 VL-CDR1

<400> 52

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly Gly Asn Leu Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 53

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体1D5 VL-CDR3

<400> 53

Gln Asn Gly Tyr Phe Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 54

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体1D5 VH

<400> 54

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser

1 5 10 15

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu

20 25 30

Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

35 40 45

Met Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Gly Phe Gly Asn Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体1D5 VH-CDR1

<400> 55

Arg Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu

1 5 10

<210> 56

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体1D5 VH-CDR2

<400> 56

Met Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1                    5                    10                    15

Val

<210> 57

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体8C5 VL

<400> 57

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

1                    5                    10                    15

Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp

20                    25                    30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35                    40                    45

Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser

50                    55                    60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Met Leu Ser

65                    70                    75                    80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Trp

85                    90                    95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100                    105

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体8C5 VL-CDR1

<400> 58

Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp Met Asn

1                    5                    10

<210> 59

<211> 6

<212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体8C5 VL-CDR2  
 <400> 59  
 Glu Gly Asn Thr Leu Arg  
 1                   5  
 <210> 60  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体8C5 VL-CDR3  
 <400> 60  
 Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Trp Thr  
 1                   5  
 <210> 61  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体8C5重链可变区 (VH)  
 <400> 61  
 Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr  
 1                   5                   10                   15  
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly  
                   20                   25                   30  
 Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly  
                   35                   40                   45  
 Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe Lys  
                   50                   55                   60  
 Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu  
 65                   70                   75                   80  
 Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala  
                   85                   90                   95  
 Arg Arg Met Thr Ala Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val  
                   100                   105                   110  
 Ser Ser  
 <210> 62

<211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体8C5 VH-DR2  
 <400> 62  
 Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe Lys  
 1                   5                   10                   15  
 Gly  
 <210> 63  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体8C5 VH-DR3  
 <400> 63  
 Arg Met Thr Ala Gly Tyr  
 1                   5  
 <210> 64  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体9F1轻链可变区 (VL)  
 <400> 64  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met  
                   20                   25                   30  
 Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Asp Ala Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr  
                   35                   40                   45  
 Tyr Thr Ser Asn Leu Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
                   50                   55                   60  
 Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Gly Glu  
 65                   70                   75                   80  
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Thr Ser Ser Pro Tyr Thr  
                   85                   90                   95  
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                   100                   105

<210> 65  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体9F1 VL-CDR1  
 <400> 65  
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met Tyr  
 1                   5                   10  
 <210> 66  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体9F1 VL-CDR2  
 <400> 66  
 Tyr Thr Ser Asn Leu Ala Pro  
 1                   5  
 <210> 67  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体9F1 VL-CDR3  
 <400> 67  
 Gln Gln Phe Thr Ser Ser Pro Tyr Thr  
 1                   5  
 <210> 68  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体9F1重链可变区 (VH)  
 <400> 68  
 Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala Ser  
 1                   5                   10                   15  
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp  
                   20                   25                   30  
 Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile Gly

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

115

&lt;210&gt; 69

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体9F1 VH-CDR1

&lt;400&gt; 69

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Ile Glu

1 5 10

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体9F1 VH-CDR2

&lt;400&gt; 70

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体9F1 VH-CDR3

&lt;400&gt; 71

Gly Ala Tyr Tyr Arg Ser Phe Asp Tyr

1 5



<210> 72

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体7A10轻链可变区 (VL)

<400> 72

```

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

```

Lys

<210> 73

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体7A10 VL-CDR1

<400> 73

```

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Leu Lys Asn Tyr Leu
1           5           10           15

```

Thr

<210> 74

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体7A10 VL-CDR2

<400> 74

Trp Ala Ser Thr Arg Asp Ser

1 5

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体7A10 VL-CDR3

<400> 75

Gln Asn Asp Tyr Phe Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 76

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体7A10重链可变区 (VH)

<400> 76

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

35 40 45

Met Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

50 55 60

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

65 70 75 80

Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Gly Phe Gly Asn Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 77

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体7A10 VH-CDR2

<400> 77

Met Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys  
 1                   5                   10                   15  
 Gly

<210> 78

<211> 105

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体8C12轻链可变区 (VL)

<400> 78

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

<210> 79

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体8C12 VL-CDR1

<400> 79

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr  
 1                   5                   10

<210> 80

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体8C12 VL-CDR2

<400> 80

Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1                    5

<210> 81

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体8C12 VL-CDR3

<400> 81

His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Thr

1                    5

<210> 82

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体8C12重链可变区 (VH)

<400> 82

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1                    5                    10                    15

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20                    25                    30

Gly Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35                    40                    45

Ala Phe Ile Ser Asn Leu Ala Tyr Ser Ile Tyr Ser Thr Asp Thr Val

50                    55                    60

Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65                    70                    75                    80

Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85                    90                    95

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100                    105                    110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 83

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体8C12 VH-CDR1

<400> 83

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met Ala

1                    5                    10

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体8C12 VH-CDR2

<400> 84

Phe Ile Ser Asn Leu Ala Tyr Ser Ile Tyr Ser Thr Asp Thr Val Thr

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体8C12 VH-CDR3

<400> 85

Gly Ser Tyr Tyr Gly Asn Ser Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 86

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体14D7轻链可变区 (VL)

<400> 86

Met Thr Gln Asp Glu Leu Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val

1                    5                    10                    15

Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln

20                    25                    30

Arg Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys

35                    40                    45

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

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体14D7 VL-CDR1

<400> 87

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Arg Asn Tyr Leu  
 1 5 10 15

Thr

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体14D7 VL-CDR3

<400> 88

Gln Asn Asn Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr  
 1 5

<210> 89

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体14D7重链可变区 (VH)

<400> 89

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

Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly  
 20 25 30

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

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

115

&lt;210&gt; 90

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体14D7 VH-CDR1

&lt;400&gt; 90

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Phe	Gly	Met	His
1				5					10

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体14D7 VH-CDR2

&lt;400&gt; 91

Tyr	Ile	Asn	Ser	Gly	Ser	Ser	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Thr	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

&lt;210&gt; 92

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体14D7 VH-CDR3

&lt;400&gt; 92

Gly	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Ala	Met	Asp	Tyr
1				5					10

<210> 93  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体5H7轻链可变区 (VL)  
 <400> 93  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Asp Glu Leu Ser Leu Thr Val Thr Ala Arg  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Phe Asn Ser  
                   20                   25                   30  
 Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
                   35                   40                   45  
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
                   50                   55                   60  
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65                   70                   75                   80  
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                   85                   90                   95  
 Asp Tyr Ile Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
                   100                   105                   110

Lys

<210> 94  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体5H7 VL-CDR1  
 <400> 94  
 Lys Ser Ser Gln Thr Leu Phe Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu  
 1                   5                   10                   15

Thr

<210> 95  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体5H7 VL-CDR3  
 <400> 95



Gln Asn Asp Tyr Ile Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 96

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5H7重链可变区 (VH)

<400> 96

Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Phe Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Asp Tyr Ser Ile Thr Arg Gly

20 25 30

Tyr Asn Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Asn Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Phe Cys

115

<210> 97

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5H7 VH-CDR1

<400> 97

Asp Tyr Ser Ile Thr Arg Gly Tyr Asn Trp His

1 5 10

<210> 98

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5H7 VH-CDR2

<400> 98

Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
1                   5                   10                   15

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5H7 VH-CDR3

<400> 99

Asp Tyr Tyr Gly Asn Ser Phe Ala Tyr  
1                   5

<210> 100

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5G7轻链可变区 (VL)

<400> 100

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

Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln  
                  20                   25                   30

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

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

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

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

Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                  100                   105                   110

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5G7 VL-CDR3

<400> 101

Gln Asn Ala Tyr Tyr Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 102

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5G7重链可变区 (VH)

<400> 102

Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Lys Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Leu Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Met Ile Asn Pro Gly Ser Asp Gly Ser His Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Val Gly Tyr Gly Asn Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5G7 VH-CDR1

<400> 103

Lys Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu

1 5 10

<210> 104

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5G7 VH-CDR2

<400> 104

Met Ile Asn Pro Gly Ser Asp Gly Ser His Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5G7 VH-CDR3

<400> 105

Val Gly Tyr Gly Asn Ser Phe Ala Tyr

1                    5

<210> 106

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体4G3轻链可变区 (VL)

<400> 106

Asp Ile Val Met Thr Gln Asp Glu Leu Ser Leu Thr Val Thr Val Gly

1                    5                    10                    15

Asp Lys Val Thr Met Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20                    25                    30

Gly Asn Gln Arg Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65                    70                    75                    80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85                    90                    95

Val Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100                    105                    110

Lys

<210> 107

<211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体4G3 VL-CDR1  
 <400> 107  
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Arg Asn Tyr Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Thr  
 <210> 108  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体4G3 VL-CDR3  
 <400> 108  
 Gln Asn Val Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr  
 1                   5  
 <210> 109  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体4G3重链可变区 (VH)  
 <400> 109  
 Lys Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
                   20                   25                   30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   35                   40                   45  
 Gly Tyr Ile Asn Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val  
                   50                   55                   60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Arg Asn Thr Leu Phe  
 65                   70                   75                   80  
 Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                   85                   90                   95  
 Ala Ser Gly Ala Tyr Tyr Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
                   100                   105                   110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 110

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体14B7轻链可变区 (VL)

<400> 110

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

1                    5                    10                    15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20                    25                    30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65                    70                    75                    80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85                    90                    95

Asn Tyr Ile Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100                    105                    110

Lys

<210> 111

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体14B7 VL-CDR1

<400> 111

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1                    5                    10                    15

Thr

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体14B7 VL-CDR3

<400> 112

Gln Asn Asn Tyr Ile Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 113

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体14B7重链可变区 (VH)

<400> 113

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Lys Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Gly Asn Ser Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体14B7 VH-CDR1

<400> 114

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Lys Met Asp

1 5 10

<210> 115

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体14B7 VH-CDR2

<400> 115

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

1                   5                   10                   15

Gly

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体14B7 VH-CDR3

<400> 116

Ser Tyr Tyr Gly Asn Ser Leu Ala Tyr

1                   5

<210> 117

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体7H1轻链可变区 (VL)

<400> 117

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

1                   5                   10                   15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20                   25                   30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35                   40                   45

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50                   55                   60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65                   70                   75                   80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85                   90                   95

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100                   105

<210> 118

<211> 10



<212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体7H1 VL-CDR1  
 <400> 118  
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His  
 1                   5                   10  
 <210> 119  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体7H1 VL-CDR2  
 <400> 119  
 Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
 1                   5  
 <210> 120  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体7H1 VL-CDR3  
 <400> 120  
 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr  
 1                   5  
 <210> 121  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体7H1重链可变区 (VH)  
 <400> 121  
 Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
                   20                   25                   30  
 Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val  
                   35                   40                   45  
 Ala Tyr Ile Ser Asn Leu Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val

50	55	60																		
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Val	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Arg	Asn	Ser	Leu	Tyr					
65					70					75				80						
Leu	Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Lys	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys					
				85					90					95						
Thr	Arg	His	Asn	Tyr	Gly	Tyr	Asp	Gly	Phe	Ala	Asp	Trp	Gly	Gln	Gly					
			100					105					110							
Thr	Leu	Ala	Thr	Val	Ser	Ala														
	115																			
<210>	122																			
<211>	10																			
<212>	PRT																			
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)																			
<220>																				
<223>	抗体7H1 VH-CDR1																			
<400>	122																			
Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ser	Met	Ser											
1				5				10												
<210>	123																			
<211>	17																			
<212>	PRT																			
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)																			
<220>																				
<223>	抗体7H1 VH-CDR2																			
<400>	123																			
Tyr	Ile	Ser	Asn	Leu	Gly	Gly	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Thr	Val	Lys					
1			5					10					15							
Gly																				
<210>	124																			
<211>	10																			
<212>	PRT																			
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)																			
<220>																				
<223>	抗体7H1 VH-CDR3																			
<400>	124																			
His	Asn	Tyr	Gly	Tyr	Asp	Gly	Phe	Ala	Asp											
1			5					10												
<210>	125																			
<211>	113																			

<212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体5H1轻链可变区 (VL)  
 <400> 125  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Asp Glu Leu Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Lys Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
                   20                   25                   30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
                   35                   40                   45  
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
                   50                   55                   60  
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65                   70                   75                   80  
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                   85                   90                   95  
 Ala Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Gln  
                   100                   105                   110

Lys

<210> 126  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 抗体5H1 VL-CDR3  
 <400> 126

Gln Asn Ala Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr  
 1                   5

<210> 127  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 抗体5H1重链可变区 (VH)  
 <400> 127

Lys Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Ser Arg Glu Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

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

<210> 128

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5H1 VH-CDR2

<400> 128

Tyr	Ile	Ser	Ser	Gly	Ser	Ser	Thr	Ile	Phe	Tyr	Ala	Asp	Thr	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 129

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体5H1 VH-CDR3

<400> 129

Gly	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Ala	Met	Asp	Tyr
1				5					10

<210> 130

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体15B5轻链可变区 (VL)

<400> 130

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

Lys

<210> 131

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9a轻链可变区 (VL)

<400> 131

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

Lys

<210> 132

<211> 7

<212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9a VL-CDR2  
 <400> 132  
 Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser  
 1                   5  
 <210> 133  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9a VL-CDR3  
 <400> 133  
 Gln Asn Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr  
 1                   5  
 <210> 134  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9a重链可变区 (VH)  
 <400> 134  
 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 Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
                   20                   25                   30  
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   35                   40                   45  
 Ala Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
                   50                   55                   60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65                   70                   75                   80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                   90                   95  
 Ala Arg Leu Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
                   100                   105                   110  
 Leu Val Thr Val Ser Ser  
                   115

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9a VH-CDR3

<400> 135

Leu Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr

1 5

<210> 136

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9b轻链可变区 (VL)

<400> 136

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 137

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9b重链可变区 (VH)

<400> 137

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

<210> 138

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9c轻链可变区 (VL)

<400> 138

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

Lys

<210> 139

<211> 118



<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9c重链可变区 (VH)

<400> 139

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

<210> 140

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9f轻链可变区 (VL)

<400> 140

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

	85		90		95
Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile					
	100		105		110
Lys					
<210> 141					
<211> 118					
<212> PRT					
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)					
<220>					
<223> 抗体h5C9f重链可变区 (VH)					
<400> 141					
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 Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr					
	20		25		30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
	35		40		45
Ala Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe					
	50		55		60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Leu Asp Asp Ser Lys Asn Thr Val Tyr					
65	70		75		80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
	85		90		95
Ala Arg Leu Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr					
	100		105		110
Leu Val Thr Val Ser Ser					
	115				
<210> 142					
<211> 113					
<212> PRT					
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)					
<220>					
<223> 抗体h5C9g轻链可变区 (VL)					
<400> 142					
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
1	5		10		15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser					
	20		25		30
Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys					

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

Lys

&lt;210&gt; 143

&lt;211&gt; 118

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体h5C9g重链可变区 (VH)

&lt;400&gt; 143

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

&lt;210&gt; 144

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体h5C9i轻链可变区 (VL)

<400> 144

```

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

```

Lys

<210> 145

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9i重链可变区 (VH)

<400> 145

```

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

```

<210> 146  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9j轻链可变区 (VL)  
 <400> 146  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
                   20                   25                   30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
                   35                   40                   45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
                   50                   55                   60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65                   70                   75                   80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                   85                   90                   95  
 Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
                   100                   105                   110

Lys

<210> 147  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9j重链可变区 (VH)  
 <400> 147  
 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 Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
                   20                   25                   30  
 Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   35                   40                   45  
 Ala Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
                   50                   55                   60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65                   70                   75                   80

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

Ala Arg Leu Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 148

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C91轻链可变区 (VL)

<400> 148

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30

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

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

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

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

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

Lys

<210> 149

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C91重链可变区 (VH)

<400> 149

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 Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
 20 25 30

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

<210> 150

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9m轻链可变区 (VL)

<400> 150

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

Lys

<210> 151

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9m重链可变区 (VH)

<400> 151

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

<210> 152

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9n轻链可变区 (VL)

<400> 152

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



Lys

&lt;210&gt; 153

&lt;211&gt; 118

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体h5C9n重链可变区 (VH)

&lt;400&gt; 153

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 154

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体h5C9o轻链可变区 (VL)

&lt;400&gt; 154

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65                                    70                                    75                                    80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
    85                                    90                                    95  
 Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
    100                                    105                                    110

Lys

<210> 155

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9 $\alpha$ 重链可变区 (VH)

<400> 155

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

Val Ser Ser

115

<210> 156

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9 $\alpha$  VH-CDR1

<400> 156

Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn

1

5

<210> 157  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oa轻链可变区 (VL)  
 <400> 157  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
                   20                   25                   30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
                   35                   40                   45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
                   50                   55                   60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65                   70                   75                   80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                   85                   90                   95  
 Ala Tyr Ala Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
                   100                   105                   110

Lys

<210> 158  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oa VL-CDR3  
 <400> 158  
 Gln Asn Ala Tyr Ala Phe Pro Phe Thr  
 1                   5  
 <210> 159  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oa重链可变区 (VH)  
 <400> 159  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
                          20                    25                    30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
                          35                    40                    45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
                          50                    55                    60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65                    70                    75                    80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu  
                          85                    90                    95  
 Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
                          100                    105                    110  
 Val Ser Ser  
                          115

<210> 160

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9ob轻链可变区 (VL)

<400> 160

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

Lys

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9ob VL-CDR3

<400> 161

Gln Asn Ala Tyr Phe Phe Pro Phe Thr

1 5

<210> 162

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9ob重链可变区 (VH)

<400> 162

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn

20 25 30

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile

35 40 45

Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg

50 55 60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met

65 70 75 80

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu

85 90 95

Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 163

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oc轻链可变区 (VL)

<400> 163

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

1 5 10 15

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

Lys

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oc VL-CDR3

<400> 164

Gln Asn Gly Tyr Ser Phe Pro Phe Thr  
 1 5

<210> 165

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oc重链可变区 (VH)

<400> 165

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

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

Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
                                   100                                  105                                  110

Val Ser Ser  
                                   115

<210> 166

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9od轻链可变区 (VL)

<400> 166

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
                                   20                                  25                                  30

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

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

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

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

Ala Tyr Trp Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
                                   100                                  105                                  110

Lys

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9od VL-CDR3

<400> 167

Gln Asn Ala Tyr Trp Phe Pro Phe Thr  
 1                                  5

<210> 168

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9od重链可变区 (VH)

<400> 168

```

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

```

<210> 169

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oe轻链可变区 (VL)

<400> 169

```

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

```



	85	90	95
Ala Tyr Arg Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile			
	100	105	110
Lys			
<210> 170			
<211> 9			
<212> PRT			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 抗体h5C9oeVL-CDR3			
<400> 170			
Gln Asn Ala Tyr Arg Phe Pro Phe Thr			
1 5			
<210> 171			
<211> 115			
<212> PRT			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 抗体h5C9oe重链可变区 (VH)			
<400> 171			
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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn			
20 25 30			
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile			
35 40 45			
Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg			
50 55 60			
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met			
65 70 75 80			
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu			
85 90 95			
Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
100 105 110			
Val Ser Ser			
115			
<210> 172			
<211> 113			
<212> PRT			

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9of轻链可变区 (VL)

<400> 172

```

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

```

Lys

<210> 173

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9of VL-CDR3

<400> 173

```

Gln Asn Ser Tyr Ser Phe Pro Phe Thr
1           5

```

<210> 174

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9of重链可变区 (VH)

<400> 174

```

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn
           20           25           30

```

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

<210> 175

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9og轻链可变区 (VL)

<400> 175

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

Lys

<210> 176

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9og重链可变区 (VH)

<400> 176

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

<210> 177

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9og VH-CDR3

<400> 177

Leu Tyr Arg Gly Asn Ser Leu Asp Tyr  
 1                    5

<210> 178

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oh轻链可变区 (VL)

<400> 178

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

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

Lys

&lt;210&gt; 179

&lt;211&gt; 115

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体h5C9oh重链可变区 (VH)

&lt;400&gt; 179

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

Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 180

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体h5C9oi轻链可变区 (VL)

<400> 180

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

Lys

<210> 181

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oi重链可变区 (VH)

<400> 181

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

Val Ser Ser

115

<210> 182

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oi VH-CDR3

<400> 182

Met Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr

1 5

<210> 183

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oj轻链可变区 (VL)

<400> 183

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Ala Tyr Phe Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 184

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oj重链可变区 (VH)

<400> 184

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

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oj VH-CDR3

<400> 185

Leu Tyr Asn Gly Asn Ala Leu Asp Tyr

1                    5

<210> 186

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9ok VL

<400> 186

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val

50                    55                    60



Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
     85                                      90                                      95  
 Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
     100                                      105                                      110

Lys

<210> 187

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9ok重链可变区 (VH)

<400> 187

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

Val Ser Ser

115

<210> 188

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9ok VH-CDR3

<400> 188

Leu Thr Arg Gly Asn Ser Leu Asp Tyr  
 1                                      5

<210> 189  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9o1重链可变区 (VH)  
 <400> 189  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
                   20                   25                   30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
                   35                   40                   45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
                   50                   55                   60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65                   70                   75                   80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu  
                   85                   90                   95  
 Gly Pro Gly Asn Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
                   100                   105                   110  
 Val Ser Ser  
                   115

<210> 190  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9o1 VH-CDR3  
 <400> 190  
 Leu Gly Pro Gly Asn Val Phe Asp Tyr  
 1                   5  
 <210> 191  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9om重链可变区 (VH)  
 <400> 191

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

<210> 192

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9om VH-CDR3

<400> 192

Leu Ala Arg Gly Asn Gly Phe Asp Tyr  
 1                   5

<210> 193

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9on重链可变区 (VH)

<400> 193

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
                   20                   25                   30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
                   35                   40                   45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg

50	55	60																	
Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met				
65					70					75				80					
Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Thr				
				85					90					95					
Ala	Pro	Gly	Asn	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr				
			100					105					110						
Val	Ser	Ser																	
			115																
<210>	194																		
<211>	9																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)																		
<220>																			
<223>	抗体h5C9on VH-CDR3																		
<400>	194																		
Thr	Ala	Pro	Gly	Asn	Gly	Phe	Asp	Tyr											
1				5															
<210>	195																		
<211>	115																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)																		
<220>																			
<223>	抗体h5C9oo重链可变区 (VH)																		
<400>	195																		
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	Val	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Met	Asn				
			20						25					30					
Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Trp	Ile				
			35				40						45						
Asn	Met	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys	Gly	Arg				
		50				55					60								
Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met				
65					70					75				80					
Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Leu				
			85						90					95					
Val	Arg	Gly	Asn	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr				
			100					105					110						

Val Ser Ser  
115

<210> 196

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9<sub>oo</sub> VH-CDR3

<400> 196

Leu Val Arg Gly Asn Gly Phe Asp Tyr  
1 5

<210> 197

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9<sub>op</sub>重链可变区 (VH)

<400> 197

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
20 25 30

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

Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
50 55 60

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

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

Ser Arg Gly Asn Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser  
115

<210> 198

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9op VH-CDR3

<400> 198

Thr Ser Arg Gly Asn Gly Met Asp Tyr

1                   5

<210> 199

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oq重链可变区 (VH)

<400> 199

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn

20                   25                   30

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile

35                   40                   45

Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg

50                   55                   60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met

65                   70                   75                   80

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu

85                   90                   95

Tyr Arg Gly Asn Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100                   105                   110

Val Ser Ser

115

<210> 200

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oq VH-CDR3

<400> 200

Leu Tyr Arg Gly Asn Val Met Asp Tyr

1                   5

<210> 201

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9or重链可变区 (VH)

<400> 201

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn

20                                 25                                 30

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile

35                                 40                                 45

Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg

50                                 55                                 60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met

65                                 70                                 75                                 80

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu

85                                 90                                 95

Asn Arg Gly Asn Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100                                 105                                 110

Val Ser Ser

115

<210> 202

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9or VH-CDR3

<400> 202

Leu Asn Arg Gly Asn Ser Met Asp Tyr

1                                 5

<210> 203

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9os重链可变区 (VH)

<400> 203

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn

	20		25		30														
Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Trp	Ile				
	35						40					45							
Asn	Met	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys	Gly	Arg				
	50						55					60							
Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met				
65					70					75					80				
Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Thr				
				85						90				95					
Gly	Thr	Gly	Asn	Thr	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr				
			100					105					110						
Val	Ser	Ser																	
	115																		
<210>	204																		
<211>	9																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)																		
<220>																			
<223>	抗体h5C9os VH-CDR3																		
<400>	204																		
Thr	Gly	Thr	Gly	Asn	Thr	Met	Asp	Tyr											
1				5															
<210>	205																		
<211>	115																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)																		
<220>																			
<223>	抗体h5C9ot重链可变区 (VH)																		
<400>	205																		
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	Val	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Met	Asn				
			20						25					30					
Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Trp	Ile				
	35						40						45						
Asn	Met	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys	Gly	Arg				
	50						55					60							
Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met				
65					70						75				80				



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

Ser Met Gly Asn Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110

Val Ser Ser  
 115

<210> 206

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9ot VH-CDR3

<400> 206

Ser Ser Met Gly Asn Gly Phe Asp Tyr  
 1 5

<210> 207

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9ou重链可变区 (VH)

<400> 207

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
 20 25 30

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

Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
 50 55 60

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

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

Ser Lys Gly Asn Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110

Val Ser Ser  
 115

<210> 208

<211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9ou VH-CDR3  
 <400> 208  
 Leu Ser Lys Gly Asn Gly Met Asp Tyr  
 1                      5  
 <210> 209  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9ov重链可变区 (VH)  
 <400> 209  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
                     20                      25                      30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
                     35                      40                      45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
                     50                      55                      60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65                      70                      75                      80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu  
                     85                      90                      95  
 Val Lys Gly Asn Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
                     100                      105                      110  
 Val Ser Ser  
                     115  
 <210> 210  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9ov VH-CDR3  
 <400> 210  
 Leu Val Lys Gly Asn Gly Phe Asp Tyr

1                    5  
 <210> 211  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9ow重链可变区 (VH)  
 <400> 211  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
                   20                    25                    30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
                   35                    40                    45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
                   50                    55                    60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65                    70                    75                    80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu  
                   85                    90                    95  
 Thr Lys Gly Asn Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
                   100                    105                    110  
 Val Ser Ser  
                   115  
 <210> 212  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9ow VH-CDR3  
 <400> 212  
 Leu Thr Lys Gly Asn Gly Met Asp Tyr  
 1                    5  
 <210> 213  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9ox重链可变区 (VH)

<400> 213

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

<210> 214

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9ox VH-CDR3

<400> 214

Ala Ser Arg Gly Asn Gly Met Asp Tyr  
 1                   5

<210> 215

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oy重链可变区 (VH)

<400> 215

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
                   20                   25                   30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
                   35                   40                   45

Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
 50 55 60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser  
 85 90 95  
 Ser Lys Gly Asn Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser  
 115

<210> 216

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oy VH-CDR3

<400> 216

Ser Ser Lys Gly Asn Gly Leu Asp Tyr  
 1 5

<210> 217

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oz重链可变区 (VH)

<400> 217

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

	100	105	110
Val Ser Ser			
	115		
<210>	218		
<211>	9		
<212>	PRT		
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>			
<223>	抗体h5C9oz VH-CDR3		
<400>	218		
Leu Ser Arg Gly Asn Ser Leu Asp Tyr			
1	5		
<210>	219		
<211>	115		
<212>	PRT		
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>			
<223>	抗体h5C9oaa重链可变区 (VH)		
<400>	219		
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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn			
	20	25	30
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile			
	35	40	45
Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg			
	50	55	60
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met			
65	70	75	80
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu			
	85	90	95
Val Arg Gly Asn Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
	100	105	110
Val Ser Ser			
	115		
<210>	220		
<211>	9		
<212>	PRT		
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		

<220>

<223> 抗体h5C9oaa VH-CDR3

<400> 220

Leu Val Arg Gly Asn Gly Met Asp Tyr

1                   5

<210> 221

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oab轻链可变区 (VL)

<400> 221

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

1                   5                   10                   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20                   25                   30

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

35                   40                   45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val

50                   55                   60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr

65                   70                   75                   80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85                   90                   95

Ala Tyr Tyr Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100                   105                   110

Lys

<210> 222

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oab重链可变区 (VH)

<400> 222

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn

20                   25                   30

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile

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

Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 223

&lt;211&gt; 115

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列(Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体h5C9oad重链可变区 (VH)

&lt;400&gt; 223

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

Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 224

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列(Artificial Sequence)

&lt;220&gt;



<223> 抗体h5C9oae轻链可变区 (VL)

<400> 224

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

Lys

<210> 225

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oae重链可变区 (VH)

<400> 225

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

Val Ser Ser

115

<210> 226

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oaf重链可变区 (VH)

<400> 226

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

115

<210> 227

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oaf VH-CDR3

<400> 227

Leu Phe Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr  
1   5  
<210> 228

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oag轻链可变区 (VL)

&lt;400&gt; 228

```

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

```

Lys

&lt;210&gt; 229

&lt;211&gt; 115

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体h5C9oag重链可变区 (VH)

&lt;400&gt; 229

```

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

```

<210> 230

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oag VH-CDR3

<400> 230

Leu Ala Arg Gly Asn Ser Ile Asp Tyr

1 5

<210> 231

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oah轻链可变区 (VL)

<400> 231

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 232

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oah重链可变区 (VH)

<400> 232

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

<210> 233

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oah VH-CDR3

<400> 233

Ser Ser Arg Gly Asn Gly Phe Asp Tyr

1                    5

<210> 234

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oai轻链可变区 (VL)

<400> 234

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val

50                    55                    60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65                           70                           75                           80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                          85                           90                           95  
 Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
                          100                           105                           110

Lys

<210> 235

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oai重链可变区 (VH)

<400> 235

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

Val Ser Ser  
 115

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oai VH-CDR3

<400> 236

Leu Ala Arg Gly Asn Ser Met Asp Tyr  
 1                           5

<210> 237  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oap轻链可变区 (VL)  
 <400> 237  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Trp  
                   20                   25                   30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
                   35                   40                   45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val  
                   50                   55                   60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65                   70                   75                   80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                   85                   90                   95  
 Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
                   100                   105                   110

Lys

<210> 238  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oap VL-CDR1  
 <400> 238  
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Trp Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu  
 1                   5                   10                   15

Thr

<210> 239  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oap VL-CDR2  
 <400> 239

Trp Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 240

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oap重链可变区 (VH)

<400> 240

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn

20 25 30

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile

35 40 45

Asn Met Tyr Thr Gly Glu Arg Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg

50 55 60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met

65 70 75 80

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu

85 90 95

Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 241

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oap VH-CDR2

<400> 241

Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 242

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)



<220>

<223> 抗体h5C9oaq轻链可变区 (VL)

<400> 242

```

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

```

Lys

<210> 243

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oaq VL-CDR2

<400> 243

```

Trp Ala Ser Thr Leu Phe Ser
1           5

```

<210> 244

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oaq重链可变区 (VH)

<400> 244

```

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn
           20           25           30
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile

```

35 40 45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Gln Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
 50 55 60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu  
 85 90 95  
 Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser  
 115  
 <210> 245  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oaq VH-CDR2  
 <400> 245  
 Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 <210> 246  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oar轻链可变区 (VL)  
 <400> 246  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Trp  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Trp Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

	85	90	95
Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile			
	100	105	110
Lys			
<210> 247			
<211> 7			
<212> PRT			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 抗体h5C9oar VL-CDR2			
<400> 247			
Trp Ala Ser Thr Leu Trp Ser			
1	5		
<210> 248			
<211> 115			
<212> PRT			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 抗体h5C9oar重链可变区 (VH)			
<400> 248			
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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn			
	20	25	30
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile			
	35	40	45
Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Asn Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg			
	50	55	60
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met			
65	70	75	80
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu			
	85	90	95
Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
	100	105	110
Val Ser Ser			
	115		
<210> 249			
<211> 17			
<212> PRT			

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oar VH-CDR2

<400> 249

Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys  
1                   5                   10                   15

Gly

<210> 250

<211> 220

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9o轻链

<400> 250

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
                  20                   25                   30

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

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

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
                  115                   120                   125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
                  130                   135                   140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
145                   150                   155                   160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
                  165                   170                   175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
                  180                   185                   190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

	195		200		205											
Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
	210						215				220					
<210> 251																
<211> 445																
<212> PRT																
<213> 人工序列(Artificial Sequence)																
<220>																
<223> 抗体h5C9o重链																
<400> 251																
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	Val	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Met	Asn	
			20						25					30		
Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Trp	Ile	
			35					40						45		
Asn	Met	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys	Gly	Arg	
						55						60				
Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	
65					70					75				80		
Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Leu	
													85		95	
Tyr	Asn	Gly	Asn	Ser	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
													100		110	
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	
													115		125	
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	
														130	140	
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	
145					150						155			160		
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	
														165	175	
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	
														180	185	190
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	
														195	200	205
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	
														210	215	220
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	

225		230		235		240									
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
			245						250					255	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys
			260						265					270	
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
			275						280					285	
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
			290						295					300	
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
305									310					315	
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys
									325					330	
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
									340					345	
Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys
									355					360	
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln
									370					375	
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly
385									390					395	
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
									405					410	
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
									420					425	
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys			
									435					440	
														445	

&lt;210&gt; 252

&lt;211&gt; 220

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体h5C9a轻链

&lt;400&gt; 252

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

35	40	45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp	Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val	
50	55	60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
65	70	75
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn		
85	90	95
Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile		
100	105	110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp		
115	120	125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn		
130	135	140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu		
145	150	155
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp		
165	170	175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr		
180	185	190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser		
195	200	205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	220
<210> 253		
<211> 448		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体h5C9a重链		
<400> 253		
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 Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
20	25	30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		

65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser	Leu Arg Ala Glu Asp Thr	Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85	90	95
Ala Arg Leu Tyr Asn Gly Asn Ser	Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
	100	105	110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro			
	115	120	125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly			
	130	135	140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn			
	145	150	155
145	150	155	160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln			
	165	170	175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser			
	180	185	190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser			
	195	200	205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr			
	210	215	220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser			
	225	230	235
225	230	235	240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
	245	250	255
245	250	255	260
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro			
	260	265	270
260	265	270	275
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
	275	280	285
275	280	285	290
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val			
	290	295	300
290	295	300	305
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
	305	310	315
305	310	315	320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr			
	325	330	335
325	330	335	340
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
	340	345	350
340	345	350	355
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
	355	360	365
355	360	365	370
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
	370	375	380
370	375	380	



Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 385 390 395 400  
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 405 410 415  
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 420 425 430  
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 254  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9n轻链  
 <400> 254  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220  
 <210> 255  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9n重链  
 <400> 255  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Leu Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 115 120 125  
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly  
 130 135 140  
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 165 170 175  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 180 185 190  
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser  
 195 200 205  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr  
 210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser			
225	230	235	240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
	245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro			
	260	265	270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
	275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val			
	290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
305	310	315	320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr			
	325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
	340	345	350
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
	355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
	370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
385	390	395	400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser			
	405	410	415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
	420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	435	440	445
<210> 256			
<211> 220			
<212> PRT			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 抗体h5C9 $\alpha$ 轻链			
<400> 256			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser			
	20	25	30

Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Ala Tyr Ala Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220  
 <210> 257  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oa重链  
 <400> 257  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
 20 25 30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
 35 40 45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
 50 55 60

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

370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
	405	410
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
	420	425
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	435	440
		445
<210> 258		
<211> 220		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体h5C9ob轻链		
<400> 258		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		
	20	25
Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys		
	35	40
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val		
	50	55
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr		
65	70	75
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn		
	85	90
Ala Tyr Phe Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile		
	100	105
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp		
	115	120
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn		
	130	135
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu		
145	150	155
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp		
	165	170
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr		

	180		185		190										
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser
	195		200		205										
Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys				
	210		215		220										
<210>	259														
<211>	445														
<212>	PRT														
<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
<220>															
<223>	抗体h5C9ob重链														
<400>	259														
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	Val	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Met	Asn
			20						25					30	
Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Trp	Ile
			35						40					45	
Asn	Met	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys	Gly	Arg
			50						55					60	
Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met
65					70						75				80
Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Leu
					85						90				95
Tyr	Asn	Gly	Asn	Ser	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
					100						105				110
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro
			115											120	125
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val
			130											135	140
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala
145					150						155				160
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly
					165						170				175
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly
			180											185	190
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys
			195											200	205
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys

210	215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		
225	230	235
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		240
	245	250
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		255
	260	265
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		270
	275	280
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		285
290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
305	310	315
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
	325	330
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		335
	340	345
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		350
	355	360
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		365
	370	375
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		380
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		400
	405	410
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		415
	420	425
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		430
	435	440
	440	445
<210> 260		
<211> 220		
<212> PRT		
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体h5C9oc轻链		
<400> 260		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		



	20		25		30												
Gly	Asn	Gln	Lys	Ser	Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys		
	35						40				45						
Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Val		
	50						55				60						
Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr		
65					70					75				80			
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn		
			85					90					95				
Gly	Tyr	Ser	Phe	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile		
			100					105					110				
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp		
	115							120					125				
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn		
	130						135				140						
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu		
145					150					155				160			
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp		
			165						170					175			
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr		
			180					185						190			
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser		
	195							200					205				
Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
	210						215				220						
<210>	261																
<211>	445																
<212>	PRT																
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)																
<220>																	
<223>	抗体h5C9oc重链																
<400>	261																
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	Val	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Met	Asn		
			20						25					30			
Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Trp	Ile		
	35						40					45					
Asn	Met	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys	Gly	Arg		

50	55	60															
Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met		
65					70					75				80			
Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Leu		
				85					90				95				
Tyr	Asn	Gly	Asn	Ser	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr		
				100					105				110				
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro		
				115					120				125				
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val		
				130					135				140				
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala		
				145					150				155		160		
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly		
				165					170				175				
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly		
				180					185				190				
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys		
				195					200				205				
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys		
				210					215				220				
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu		
				225					230				235		240		
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu		
				245					250				255				
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys		
				260					265				270				
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys		
				275					280				285				
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu		
				290					295				300				
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys		
				305					310				315		320		
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys		
				325					330				335				
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser		
				340					345				350				
Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys		
				355					360				365				

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 262  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9od轻链  
 <400> 262  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Ala Tyr Trp Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220  
 <210> 263  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9od重链  
 <400> 263  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
 20 25 30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
 35 40 45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
 50 55 60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu  
 85 90 95  
 Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115 120 125  
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130 135 140  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145 150 155 160  
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165 170 175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245 250 255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 264  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oe轻链  
 <400> 264  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

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

<210> 265

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oe重链

<400> 265

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
 20 25 30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
 35 40 45

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

355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
405	410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445
<210> 266		
<211> 220		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体h5C9of轻链		
<400> 266		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		
20	25	30
Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys		
35	40	45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val		
50	55	60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr		
65	70	75
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn		
85	90	95
Ser Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile		
100	105	110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp		
115	120	125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn		
130	135	140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu		
145	150	155
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp		



	165		170		175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr					
	180		185		190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser					
	195		200		205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys					
	210		215		220
<210> 267					
<211> 445					
<212> PRT					
<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
<220>					
<223> 抗体h5C9of重链					
<400> 267					
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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn					
	20		25		30
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile					
	35		40		45
Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg					
	50		55		60
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met					
65	70		75		80
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu					
	85		90		95
Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr					
	100		105		110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro					
	115		120		125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val					
	130		135		140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala					
145	150		155		160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly					
	165		170		175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly					
	180		185		190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys					

195	200	205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys		
210	215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		
225	230	235
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
245	250	255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		
260	265	270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
305	310	315
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
340	345	350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
405	410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445
<210> 268		
<211> 220		
<212> PRT		
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体h5C9og轻链		
<400> 268		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		

1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
                          20                    25                    30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
                          35                    40                    45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
                          50                    55                    60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65                    70                    75                    80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                          85                    90                    95  
 Ser Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
                          100                    105                    110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
                          115                    120                    125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
                          130                    135                    140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145                    150                    155                    160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
                          165                    170                    175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
                          180                    185                    190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
                          195                    200                    205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                          210                    215                    220  
 <210> 269  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9og重链  
 <400> 269  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
                          20                    25                    30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile

35	40	45
Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg		
50	55	60
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met		
65	70	75
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu		
85	90	95
Tyr Arg Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr		
100	105	110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro		
115	120	125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val		
130	135	140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala		
145	150	155
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly		
165	170	175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly		
180	185	190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys		
195	200	205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys		
210	215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		
225	230	235
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
245	250	255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		
260	265	270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
305	310	315
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
340	345	350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 270  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oh轻链  
 <400> 270  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Ala Tyr Glu Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220  
 <210> 271  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oh重链  
 <400> 271  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
 20 25 30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
 35 40 45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
 50 55 60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu  
 85 90 95  
 Tyr Arg Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115 120 125  
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130 135 140  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145 150 155 160  
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165 170 175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205  
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245 250 255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 272

<211> 220

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oi轻链

<400> 272

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly															
1	5	10	15												
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser															
20	25	30													
Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys															
35	40	45													
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val															
50	55	60													
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr															
65	70	75	80												
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn															
85	90	95													
Ser Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile															
100	105	110													
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp															
115	120	125													
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn															
130	135	140													
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu															
145	150	155	160												
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp															
165	170	175													
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr															
180	185	190													
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser															
195	200	205													
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys															
210	215	220													
<210> 273															
<211> 445															
<212> PRT															
<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
<220>															
<223> 抗体h5C9oi重链															
<400> 273															
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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn															
20	25	30													



Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
 35 40 45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
 50 55 60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Met  
 85 90 95  
 Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115 120 125  
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130 135 140  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145 150 155 160  
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165 170 175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205  
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245 250 255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

340	345	350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
405	410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445
<210> 274		
<211> 220		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体h5C9oj轻链		
<400> 274		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		
20	25	30
Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys		
35	40	45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val		
50	55	60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr		
65	70	75
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn		
85	90	95
Ala Tyr Phe Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile		
100	105	110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp		
115	120	125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn		
130	135	140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu		

145	150	155	160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp			
	165	170	175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr			
	180	185	190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser			
	195	200	205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
	210	215	220
<210> 275			
<211> 445			
<212> PRT			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 抗体h5C9oj重链			
<400> 275			
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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn			
	20	25	30
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile			
	35	40	45
Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg			
	50	55	60
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met			
65	70	75	80
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu			
	85	90	95
Tyr Asn Gly Asn Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
	100	105	110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro			
	115	120	125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val			
	130	135	140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala			
145	150	155	160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly			
	165	170	175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly			



<400> 276

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

<210> 277

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9ok重链

<400> 277

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn

	20		25		30														
Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Trp	Ile				
	35						40					45							
Asn	Met	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys	Gly	Arg				
	50						55					60							
Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met				
65					70					75					80				
Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Leu				
				85					90					95					
Thr	Arg	Gly	Asn	Ser	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr				
				100					105					110					
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro				
			115					120						125					
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val				
						135							140						
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala				
145					150						155				160				
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly				
					165					170					175				
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly				
						180								185					
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys				
						195								200					
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys				
						210								215					
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu				
225						230								235					
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu				
						245								250					
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys				
														260					
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys				
														265					
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu				
						275								280					
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu				
						285								290					
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys				
305						310								315					
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys				
														325					
															330				
																335			

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440 445

<210> 278  
<211> 220  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 抗体h5C9o1轻链  
<400> 278

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
20 25 30

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

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

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
130 135 140





Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205  
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245 250 255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 280  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>

<223> 抗体h5C9om轻链

<400> 280

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
20                   25                   30

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

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

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
115                   120                   125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
130                   135                   140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
145                   150                   155                   160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
165                   170                   175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
180                   185                   190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
195                   200                   205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210                   215                   220

<210> 281

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9om重链

<400> 281

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

	325		330		335										
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
	340		345		350										
Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys
	355		360		365										
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln
	370		375		380										
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly
385			390		395		400								
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
	405		410		415										
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
	420		425		430										
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys			
	435		440		445										
<210>	282														
<211>	220														
<212>	PRT														
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)														
<220>															
<223>	抗体h5C9on轻链														
<400>	282														
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1			5						10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser
	20								25					30	
Gly	Asn	Gln	Lys	Ser	Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
	35							40						45	
Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Val
	50							55						60	
Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr
65					70						75				80
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
			85								90				95
Ala	Tyr	Ser	Phe	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
	100										105				110
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
	115										120				125
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn

130	135	140																	
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu																			
145	150	155	160																
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp																			
	165	170	175																
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr																			
	180	185	190																
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser																			
	195	200	205																
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys																			
210	215	220																	
<210> 283																			
<211> 445																			
<212> PRT																			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)																			
<220>																			
<223> 抗体h5C9on重链																			
<400> 283																			
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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn																			
	20	25	30																
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile																			
	35	40	45																
Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg																			
	50	55	60																
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met																			
65	70	75	80																
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr																			
	85	90	95																
Ala Pro Gly Asn Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr																			
	100	105	110																
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro																			
	115	120	125																
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val																			
	130	135	140																
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala																			
145	150	155	160																
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly																			

	165		170		175
Leu Tyr Ser	Leu Ser Ser Val Val Thr	Val Pro Ser Ser	Leu Gly		
	180		185		190
Thr Gln Thr	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys				
	195		200		205
Val Asp Lys Lys	Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys				
	210		215		220
Pro Pro Cys Pro	Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu				
225	230		235		240
Phe Pro Pro Lys	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu				
	245		250		255
Val Thr Cys	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys				
	260		265		270
Phe Asn Trp Tyr	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys				
	275		280		285
Pro Arg Glu Glu	Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu				
	290		295		300
Thr Val Leu His	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys				
305	310		315		320
Val Ser Asn Lys	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys				
	325		330		335
Ala Lys Gly Gln	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser				
	340		345		350
Arg Asp Glu Leu	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys				
	355		360		365
Gly Phe Tyr Pro	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln				
	370		375		380
Pro Glu Asn Asn	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly				
385	390		395		400
Ser Phe Phe Leu	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln				
	405		410		415
Gln Gly Asn Val	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn				
	420		425		430
His Tyr Thr Gln	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys				
	435		440		445

<210> 284

<211> 220

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oo轻链

<400> 284

```

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

```

<210> 285

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oo重链

<400> 285

```

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



Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 286  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9op轻链  
 <400> 286  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220  
 <210> 287  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9op重链  
 <400> 287  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
 20 25 30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
 35 40 45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
 50 55 60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr  
 85 90 95  
 Ser Arg Gly Asn Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115 120 125  
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130 135 140  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165 170 175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205  
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245 250 255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 288

<211> 220

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oq轻链

<400> 288

```

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

```

<210> 289

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oq重链

<400> 289

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

305	310	315	320
Val Ser Asn Lys	Ala Leu Pro Ala Pro	Ile Glu Lys Thr	Ile Ser Lys
	325	330	335
Ala Lys Gly Gln	Pro Arg Glu Pro Gln	Val Tyr Thr Leu	Pro Pro Ser
	340	345	350
Arg Asp Glu Leu	Thr Lys Asn Gln Val	Ser Leu Thr Cys	Leu Val Lys
	355	360	365
Gly Phe Tyr Pro	Ser Asp Ile Ala Val	Glu Trp Glu Ser	Asn Gly Gln
	370	375	380
Pro Glu Asn Asn	Tyr Lys Thr Thr Pro	Pro Val Leu Asp	Ser Asp Gly
385	390	395	400
Ser Phe Phe Leu	Tyr Ser Lys Leu Thr	Val Asp Lys Ser	Arg Trp Gln
	405	410	415
Gln Gly Asn Val	Phe Ser Cys Ser Val	Met His Glu Ala	Leu His Asn
	420	425	430
His Tyr Thr Gln	Lys Ser Leu Ser Leu	Ser Pro Gly Lys	
	435	440	445
<210>	290		
<211>	220		
<212>	PRT		
<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
<220>			
<223>	抗体h5C9or轻链		
<400>	290		
Asp Ile Gln Met	Thr Gln Ser Pro Ser	Ser Leu Ser Ala	Ser Val Gly
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr	Ile Thr Cys Lys Ser	Ser Gln Ser Leu	Leu Asn Ser
	20	25	30
Gly Asn Gln Lys	Ser Tyr Leu Thr Trp	Tyr Gln Gln Lys	Pro Gly Lys
	35	40	45
Ala Pro Lys Leu	Leu Ile Tyr Trp Ala	Ser Thr Leu Glu	Ser Gly Val
	50	55	60
Pro Ser Arg Phe	Ser Gly Ser Gly Ser	Gly Thr Asp Tyr	Thr Leu Thr
65	70	75	80
Ile Ser Ser Leu	Gln Pro Glu Asp Phe	Ala Thr Tyr Tyr	Cys Gln Asn
	85	90	95
Ala Tyr Ser Phe	Pro Phe Thr Phe Gly	Gln Gly Thr Lys	Val Glu Ile
	100	105	110
Lys Arg Thr Val	Ala Ala Pro Ser Val	Phe Ile Phe Pro	Pro Ser Asp

115	120	125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr	Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn	
130	135	140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu		
145	150	155
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp		
165	170	175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr		
180	185	190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser		
195	200	205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	220
<210> 291		
<211> 445		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体h5C9or重链		
<400> 291		
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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn		
20	25	30
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile		
35	40	45
Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg		
50	55	60
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met		
65	70	75
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu		
85	90	95
Asn Arg Gly Asn Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr		
100	105	110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro		
115	120	125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val		
130	135	140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala		

145	150	155	160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly			
	165	170	175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly			
	180	185	190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys			
	195	200	205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys			
	210	215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
225	230	235	240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
	245	250	255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
	260	265	270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
	275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
	290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
305	310	315	320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
	325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
	340	345	350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
	355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
	370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
385	390	395	400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
	405	410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
	420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	435	440	445
<210> 292			
<211> 220			



<212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9os轻链  
 <400> 292  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
                   20                   25                   30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
                   35                   40                   45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
                   50                   55                   60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65                   70                   75                   80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                   85                   90                   95  
 Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
                   100                   105                   110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
                   115                   120                   125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
                   130                   135                   140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145                   150                   155                   160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
                   165                   170                   175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
                   180                   185                   190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
                   195                   200                   205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                   210                   215                   220  
 <210> 293  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9os重链

&lt;400&gt; 293

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

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 294  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9ot轻链  
 <400> 294  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220  
 <210> 295  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9ot重链  
 <400> 295  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
 20 25 30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
 35 40 45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
 50 55 60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser  
 85 90 95  
 Ser Met Gly Asn Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115 120 125  
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145 150 155 160  
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165 170 175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205  
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245 250 255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 296

<211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9ou轻链  
 <400> 296  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
                   20                   25                   30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
                   35                   40                   45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
                   50                   55                   60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65                   70                   75                   80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                   85                   90                   95  
 Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
                   100                   105                   110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
                   115                   120                   125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
                   130                   135                   140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145                   150                   155                   160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
                   165                   170                   175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
                   180                   185                   190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
                   195                   200                   205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                   210                   215                   220  
 <210> 297  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>

<223> 抗体h5C9ou重链

<400> 297

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

290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
305	310	315
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
	325	330
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
	340	345
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
	355	360
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
	370	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
	405	410
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
	420	425
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	435	440
		445
<210> 298		
<211> 220		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体h5C9ov轻链		
<400> 298		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		
	20	25
Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys		
	35	40
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val		
	50	55
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr		
65	70	75
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn		
	85	90
Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile		



	100		105		110														
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp				
	115							120				125							
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn				
	130							135				140							
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu				
145					150						155				160				
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp				
			165									170			175				
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr				
			180												190				
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser				
	195							200							205				
Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys								
	210							215							220				
<210>	299																		
<211>	445																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)																		
<220>																			
<223>	抗体h5C9ov重链																		
<400>	299																		
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	Val	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Met	Asn				
			20						25					30					
Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Trp	Ile				
			35						40					45					
Asn	Met	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys	Gly	Arg				
	50								55					60					
Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met				
65					70						75				80				
Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Leu				
					85									90					
Val	Lys	Gly	Asn	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr				
														100					
															105				
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro				
														115					
															120				
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val				

130	135	140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala		
145	150	155
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly		
	165	170
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly		
	180	185
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys		
	195	200
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys		
210	215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		
225	230	235
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
	245	250
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		
	260	265
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
	275	280
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
305	310	315
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
	325	330
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
	340	345
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
	355	360
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
	370	375
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
	405	410
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
	420	425
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	435	440
		445

<210> 300  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9ow轻链  
 <400> 300  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
                   20                   25                   30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
                   35                   40                   45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
                   50                   55                   60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65                   70                   75                   80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                   85                   90                   95  
 Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
                   100                   105                   110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
                   115                   120                   125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
                   130                   135                   140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145                   150                   155                   160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
                   165                   170                   175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
                   180                   185                   190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
                   195                   200                   205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                   210                   215                   220  
 <210> 301  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9ow重链

<400> 301

```

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

```

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 302  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9ox轻链  
 <400> 302  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95

Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220  
 <210> 303  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9ox重链  
 <400> 303  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
 20 25 30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
 35 40 45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
 50 55 60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala  
 85 90 95  
 Ser Arg Gly Asn Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130 135 140  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145 150 155 160  
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165 170 175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205  
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245 250 255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435	440	445
<210> 304		
<211> 220		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体h5C9oy轻链		
<400> 304		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		
	20	30
Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys		
	35	45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val		
	50	60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr		
65	70	75
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn		
	85	90
Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile		
	100	110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp		
	115	125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn		
	130	140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu		
145	150	155
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp		
	165	175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr		
	180	190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser		
	195	205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
	210	220
<210> 305		
<211> 445		
<212> PRT		



<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oy重链

<400> 305

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

275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
305	310	315
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
340	345	350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
405	410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445
<210> 306		
<211> 220		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体h5C9oz轻链		
<400> 306		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		
20	25	30
Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys		
35	40	45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val		
50	55	60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr		
65	70	75
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn		

85 90 95  
Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
100 105 110  
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
115 120 125  
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
130 135 140  
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
145 150 155 160  
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
165 170 175  
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
180 185 190  
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
195 200 205  
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215 220  
<210> 307  
<211> 445  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 抗体h5C9oz重链  
<400> 307  
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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
20 25 30  
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
35 40 45  
Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
50 55 60  
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
65 70 75 80  
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu  
85 90 95  
Ser Arg Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
100 105 110  
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

115	120	125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val		
130	135	140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala		
145	150	155
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly		
165	170	175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly		
180	185	190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys		
195	200	205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys		
210	215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		
225	230	235
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
245	250	255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		
260	265	270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
305	310	315
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
340	345	350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
405	410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
420	425	430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
           435                          440                          445  
 <210> 308  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oaa轻链  
 <400> 308  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                  5                          10                          15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
                   20                          25                          30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
                   35                          40                          45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
                   50                          55                          60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65                          70                          75                          80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                           85                          90                          95  
 Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
                   100                          105                          110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
                   115                          120                          125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
                   130                          135                          140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145                          150                          155                          160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
                           165                          170                          175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
                   180                          185                          190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
                   195                          200                          205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                   210                          215                          220  
 <210> 309  
 <211> 445

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列(Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体h5C9oaa重链

&lt;400&gt; 309

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

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 310  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9 $\alpha$ 轻链  
 <400> 310  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65 70 75 80

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

<210> 311

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 具有Fc突变的抗体h5C9o重链

<400> 311

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



Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115 120 125  
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130 135 140  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145 150 155 160  
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165 170 175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205  
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245 250 255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

	420		425		430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
	435		440		445
<210> 312					
<211> 220					
<212> PRT					
<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
<220>					
<223> 抗体h5C9oab轻链					
<400> 312					
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
1	5		10		15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser					
	20		25		30
Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys					
	35		40		45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val					
	50		55		60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr					
65	70		75		80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn					
	85		90		95
Ala Tyr Tyr Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile					
	100		105		110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp					
	115		120		125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn					
	130		135		140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu					
145	150		155		160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp					
	165		170		175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr					
	180		185		190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser					
	195		200		205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys					
	210		215		220
<210> 313					



260	265	270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly	Val Glu Val His Asn Ala	Lys Thr Lys
275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
305	310	315
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
340	345	350
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
405	410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445
<210> 314		
<211> 220		
<212> PRT		
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体h5C9oad轻链		
<400> 314		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		
20	25	30
Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys		
35	40	45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val		
50	55	60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr		

65		70		75		80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn						
		85		90		95
Ala Tyr Tyr Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile						
		100		105		110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp						
		115		120		125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn						
		130		135		140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu						
145		150		155		160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp						
		165		170		175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr						
		180		185		190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser						
		195		200		205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys						
		210		215		220
<210>		315				
<211>		445				
<212>		PRT				
<213>		人工序列 (Artificial Sequence)				
<220>						
<223>		抗体h5C9oad重链				
<400>		315				
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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn						
		20		25		30
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile						
		35		40		45
Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg						
		50		55		60
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met						
65		70		75		80
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu						
		85		90		95
Tyr Arg Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr						

	100		105		110														
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro				
	115						120					125							
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val				
	130						135					140							
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala				
145					150					155				160					
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly				
				165					170					175					
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly				
			180					185					190						
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys				
	195						200						205						
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys				
	210						215					220							
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu				
225					230						235			240					
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu				
			245						250					255					
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys				
			260					265					270						
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys				
	275						280						285						
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu				
	290						295						300						
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys				
305					310						315			320					
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys				
			325								330			335					
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser				
			340						345					350					
Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys				
	355							360						365					
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln				
	370						375						380						
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly				
385					390						395			400					
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln				
			405						410					415					

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
                   420                                  425                                  430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   435                                  440                                  445  
 <210> 316  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oae轻链  
 <400> 316  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                  5                                  10                                  15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
                   20                                  25                                  30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
                   35                                  40                                  45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
                   50                                  55                                  60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65                                  70                                  75                                  80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                                   85                                  90                                  95  
 Ala Tyr Phe Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
                   100                                  105                                  110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
                   115                                  120                                  125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
                   130                                  135                                  140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145                                  150                                  155                                  160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
                                   165                                  170                                  175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
                   180                                  185                                  190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
                   195                                  200                                  205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                   210                                  215                                  220

<210> 317  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oae重链  
 <400> 317  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
                   20                   25                   30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
                   35                   40                   45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
                   50                   55                   60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65                   70                   75                   80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu  
                   85                   90                   95  
 Tyr Arg Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
                   100                   105                   110  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
                   115                   120                   125  
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
                   130                   135                   140  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145                   150                   155                   160  
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
                   165                   170                   175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
                   180                   185                   190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
                   195                   200                   205  
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
                   210                   215                   220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225                   230                   235                   240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
                   245                   250                   255



Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 318  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oaf轻链  
 <400> 318  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
 50 55 60



Phe Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115 120 125  
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130 135 140  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145 150 155 160  
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165 170 175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205  
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245 250 255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

	405		410		415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn					
	420		425		430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
	435		440		445
<210> 320					
<211> 220					
<212> PRT					
<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
<220>					
<223> 抗体h5C9oag轻链					
<400> 320					
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
1	5		10		15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser					
	20		25		30
Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys					
	35		40		45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val					
	50		55		60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr					
65	70		75		80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn					
	85		90		95
Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile					
	100		105		110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp					
	115		120		125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn					
	130		135		140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu					
145	150		155		160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp					
	165		170		175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr					
	180		185		190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser					
	195		200		205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys					

210	215	220
<210> 321		
<211> 445		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 具有Fc突变的抗体h5C9oag重链		
<400> 321		
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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn		
	20	25
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile		
	35	40
Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg		
	50	55
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met		
65	70	75
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu		
	85	90
Ala Arg Gly Asn Ser Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr		
	100	105
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro		
	115	120
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val		
	130	135
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala		
145	150	155
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly		
	165	170
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly		
	180	185
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys		
	195	200
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys		
	210	215
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		
225	230	235
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		

	245		250		255
Val Thr Cys	Val Val Val Asp	Val Ser His Glu Asp	Pro Glu Val Lys		
	260		265		270
Phe Asn Trp	Tyr Val Asp Gly	Val Glu Val His Asn Ala	Lys Thr Lys		
	275		280		285
Pro Arg Glu	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg	Val Val Ser Val Leu			
	290		295		300
Thr Val Leu	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys				
305		310		315	320
Val Ser Asn	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys				
	325		330		335
Ala Lys Gly	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser				
	340		345		350
Arg Glu Glu	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys				
	355		360		365
Gly Phe Tyr	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln				
	370		375		380
Pro Glu Asn	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly				
385		390		395	400
Ser Phe Phe	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln				
	405		410		415
Gln Gly Asn	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn				
	420		425		430
His Tyr Thr	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys				
	435		440		445
<210>	322				
<211>	220				
<212>	PRT				
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)				
<220>					
<223>	抗体h5C9oah轻链				
<400>	322				
Asp Ile Gln	Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly				
1	5		10		15
Asp Arg Val	Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser				
	20		25		30
Gly Asn Gln	Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys				
	35		40		45
Ala Pro Lys	Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val				

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

<210> 323  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oah重链  
 <400> 323

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

	85	90	95
Ser Arg Gly Asn Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
	100	105	110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro			
	115	120	125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val			
	130	135	140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala			
145	150	155	160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly			
	165	170	175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly			
	180	185	190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys			
	195	200	205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys			
	210	215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
225	230	235	240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
	245	250	255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
	260	265	270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
	275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
	290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
305	310	315	320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
	325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
	340	345	350
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
	355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
	370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
385	390	395	400



Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 324  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oai轻链  
 <400> 324  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220  
 <210> 325  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 具有Fc突变的抗体h5C9oai重链  
 <400> 325  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
 20 25 30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
 35 40 45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
 50 55 60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Asn Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115 120 125  
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130 135 140  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145 150 155 160  
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165 170 175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205  
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240

Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
			245						250					255	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys
			260					265					270		
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
			275				280					285			
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
		290				295					300				
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
305					310					315					320
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys
				325					330						335
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
			340					345						350	
Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys
			355				360					365			
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln
			370				375				380				
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly
385					390					395					400
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
				405						410					415
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
			420						425					430	
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys			
			435					440				445			
<210>	326														
<211>	220														
<212>	PRT														
<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
<220>															
<223>	抗体h5C9oaj轻链														
<400>	326														
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5						10				15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser
			20							25				30	
Gly	Asn	Gln	Lys	Ser	Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
			35					40						45	

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

<210> 327

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oaj重链

<400> 327

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

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

385	390	395	400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
	405	410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
	420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	435	440	445
<210> 328			
<211> 220			
<212> PRT			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 抗体h5C9oak轻链			
<400> 328			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser			
	20	25	30
Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys			
	35	40	45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val			
	50	55	60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr			
65	70	75	80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn			
	85	90	95
Ala Tyr Tyr Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile			
	100	105	110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp			
	115	120	125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn			
	130	135	140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu			
145	150	155	160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp			
	165	170	175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr			
	180	185	190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser			

195	200	205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	220
<210> 329		
<211> 445		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体h5C9oak重链		
<400> 329		
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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn		
	20	25
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile		
	35	40
Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg		
	50	55
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met		
65	70	75
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser		
	85	90
Ser Arg Gly Asn Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr		
	100	105
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro		
	115	120
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val		
	130	135
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala		
145	150	155
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly		
	165	170
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly		
	180	185
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys		
	195	200
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys		
	210	215
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		

225	230	235	240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
	245	250	255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
	260	265	270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
	275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
	290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
305	310	315	320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
	325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
	340	345	350
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
	355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
	370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
385	390	395	400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
	405	410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
	420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	435	440	445

<210> 330

<211> 220

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体h5C9oa1轻链

<400> 330

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



35	40	45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp	Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val	
50	55	60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr		
65	70	75
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn		
85	90	95
Ala Tyr Tyr Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile		
100	105	110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp		
115	120	125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn		
130	135	140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu		
145	150	155
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp		
165	170	175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr		
180	185	190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser		
195	200	205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	220
<210> 331		
<211> 445		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 具有Fc突变的抗体h5C9oal重链		
<400> 331		
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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn		
20	25	30
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile		
35	40	45
Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg		
50	55	60
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met		

65	70	75	80
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu			
	85	90	95
Ala Arg Gly Asn Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
	100	105	110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro			
	115	120	125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val			
	130	135	140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala			
145	150	155	160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly			
	165	170	175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly			
	180	185	190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys			
	195	200	205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys			
	210	215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
225	230	235	240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
	245	250	255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
	260	265	270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
	275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
	290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
305	310	315	320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
	325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
	340	345	350
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
	355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
	370	375	380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 332  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oam轻链  
 <400> 332  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Ala Tyr Phe Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220  
 <210> 333  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 具有Fc突变的抗体h5C9oam重链  
 <400> 333  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
 20 25 30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
 35 40 45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
 50 55 60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Asn Ser Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115 120 125  
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130 135 140  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145 150 155 160  
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165 170 175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205  
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu																
225				230						235						240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu																
				245						250						255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys																
				260						265						270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys																
				275						280						285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu																
				290						295						300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys																
				305						310						315
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys																
				325						330						335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser																
				340						345						350
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys																
				355						360						365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln																
				370						375						380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly																
				385						390						395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln																
				405						410						415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn																
				420						425						430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys																
				435						440						445
<210> 334																
<211> 220																
<212> PRT																
<213> 人工序列(Artificial Sequence)																
<220>																
<223> 抗体h5C9oan轻链																
<400> 334																
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly																
1				5						10						15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser																
				20						25						30

Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Ala Tyr Phe Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220

<210> 335

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 具有Fc突变的抗体h5C9oan重链

<400> 335

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

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met																	
65					70					75							80
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser																	
					85					90							95
Ser Arg Gly Asn Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr																	
					100					105							110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro																	
					115					120							125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val																	
					130					135							140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala																	
					145					150							160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly																	
					165					170							175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly																	
					180					185							190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys																	
					195					200							205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys																	
					210					215							220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu																	
					225					230							240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu																	
					245					250							255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys																	
					260					265							270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys																	
					275					280							285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu																	
					290					295							300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys																	
					305					310							320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys																	
					325					330							335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser																	
					340					345							350
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys																	
					355					360							365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln																	

370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
	405	410
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
	420	425
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	435	440
		445
<210> 336		
<211> 220		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体h5C9oao轻链		
<400> 336		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		
	20	25
Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys		
	35	40
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val		
	50	55
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr		
65	70	75
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn		
	85	90
Ala Tyr Phe Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile		
	100	105
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp		
	115	120
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn		
	130	135
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu		
145	150	155
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp		
	165	170
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr		





210	215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		
225	230	235
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		240
	245	250
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		255
	260	265
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		270
	275	280
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		285
290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
305	310	315
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
	325	330
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		335
	340	345
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		350
	355	360
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		365
	370	375
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		380
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		400
	405	410
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		415
	420	425
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		430
	435	440
	440	445
<210> 338		
<211> 220		
<212> PRT		
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体h5C9oap轻链		
<400> 338		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Trp		

	20		25		30												
Gly	Asn	Gln	Lys	Ser	Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys		
	35						40				45						
Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val		
	50					55					60						
Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr		
65					70					75				80			
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn		
			85					90					95				
Ala	Tyr	Ser	Phe	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile		
			100					105					110				
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp		
	115						120						125				
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn		
	130					135					140						
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu		
145				150						155				160			
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp		
			165						170					175			
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr		
			180					185						190			
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser		
	195						200						205				
Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
	210						215				220						
<210>	339																
<211>	445																
<212>	PRT																
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)																
<220>																	
<223>	具有Fc突变的抗体h5C9oap重链																
<400>	339																
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	Val	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Met	Asn		
			20						25					30			
Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Trp	Ile		
	35						40						45				
Asn	Met	Tyr	Thr	Gly	Glu	Arg	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys	Gly	Arg		



Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 340  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oag轻链  
 <400> 340  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Trp  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Phe Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220  
 <210> 341  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oaq重链  
 <400> 341  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
 20 25 30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
 35 40 45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Gln Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
 50 55 60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu  
 85 90 95  
 Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115 120 125  
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130 135 140  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145 150 155 160  
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165 170 175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245 250 255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 342  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体h5C9oar轻链  
 <400> 342  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Trp  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Trp Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220  
 <210> 343  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 具有Fc突变的抗体h5C9oar重链  
 <400> 343  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
 20 25 30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
 35 40 45



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

355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
405	410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445
<210> 344		
<211> 220		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体嵌合5C9轻链		
<400> 344		
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly		
1	5	10
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		
20	25	30
Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
35	40	45
Pro Pro Lys Leu Leu Leu Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val		
50	55	60
Pro Ala Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr		
65	70	75
Ile Ser Ser Val Gln Thr Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn		
85	90	95
Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile		
100	105	110
Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp		
115	120	125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn		
130	135	140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu		
145	150	155
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp		

	165		170		175
Ser Thr Tyr	Ser Leu Ser Ser Thr	Leu Thr Leu	Ser Lys Ala	Asp Tyr	
	180		185		190
Glu Lys His	Lys Val Tyr Ala Cys	Glu Val Thr His	Gln Gly Leu	Ser	
	195		200		205
Ser Pro Val	Thr Lys Ser Phe Asn Arg	Gly Glu Cys			
	210		215		220
<210>	345				
<211>	448				
<212>	PRT				
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)				
<220>					
<223>	抗体嵌合5C9重链				
<400>	345				
Glu Val Lys	Leu Gln Glu Ser Gly	Pro Glu Leu Lys	Lys Pro Gly	Glu	
1	5	10	15		
Thr Val Lys	Ile Ser Cys Lys Ala	Ser Gly Tyr Thr	Phe Thr Asn	Tyr	
	20	25	30		
Gly Met Asn	Trp Val Lys Gln Ala	Pro Gly Lys Gly	Leu Lys Trp	Met	
	35	40	45		
Gly Trp Ile	Asn Met Tyr Thr Gly	Glu Pro Thr Tyr	Ala Asp Asp	Phe	
	50	55	60		
Lys Gly Arg	Phe Ala Phe Ser Leu	Glu Thr Ser Ala	Ser Thr Ala	Tyr	
65	70	75	80		
Leu Gln Ile	Asn Asn Leu Lys Asn	Glu Asp Thr Ala	Thr Tyr Phe	Cys	
	85	90	95		
Ser Arg Leu	Tyr Asn Gly Asn Ser	Leu Asp Tyr Trp	Gly Gln Gly	Thr	
	100	105	110		
Ser Leu Thr	Val Ser Ser Ala Ser	Thr Lys Gly Pro	Ser Val Phe	Pro	
	115	120	125		
Leu Ala Pro	Ser Ser Lys Ser Thr	Ser Gly Gly Thr	Ala Ala Leu	Gly	
	130	135	140		
Cys Leu Val	Lys Asp Tyr Phe Pro	Glu Pro Val Thr	Val Ser Trp	Asn	
145	150	155	160		
Ser Gly Ala	Leu Thr Ser Gly Val	His Thr Phe Pro	Ala Val Leu	Gln	
	165	170	175		
Ser Ser Gly	Leu Tyr Ser Leu Ser	Ser Val Val Thr	Val Pro Ser	Ser	
	180	185	190		
Ser Leu Gly	Thr Gln Thr Tyr Ile	Cys Asn Val Asn	His Lys Pro	Ser	

195	200	205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr		
210	215	220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser		
225	230	235
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
	245	250
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
	260	265
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
305	310	315
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
	325	330
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
	340	345
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
	355	360
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
385	390	395
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
	405	410
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
	420	425
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	435	440
		445
<210> 346		
<211> 220		
<212> PRT		
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 抗体嵌合9A1轻链		
<400> 346		
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly		

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

&lt;210&gt; 347

&lt;211&gt; 448

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体嵌合9A1重链

&lt;400&gt; 347

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

	35		40		45														
Gly	Met	Ile	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Thr	His	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe				
	50					55					60								
Lys	Val	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr				
65					70					75				80					
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys				
			85						90				95						
Ala	Arg	Gly	Gly	Phe	Gly	Asn	Ser	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr				
			100					105					110						
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro				
	115							120					125						
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly				
	130					135						140							
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn				
145					150					155				160					
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln				
				165					170				175						
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser				
			180					185				190							
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser				
	195						200				205								
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr				
	210					215					220								
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser				
225					230					235				240					
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg				
				245					250				255						
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro				
			260					265				270							
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala				
	275						280					285							
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val				
	290					295					300								
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr				
305					310					315				320					
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr				
			325						330				335						
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu				
			340					345					350						

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 355 360 365  
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 370 375 380  
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 385 390 395 400  
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 405 410 415  
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 420 425 430  
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 348  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体嵌合15G11轻链  
 <400> 348  
 Asp Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Lys Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45  
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ala Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Asn Thr Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Asp Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
 100 105 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220  
 <210> 349  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 抗体嵌合15G11重链  
 <400> 349  
 Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Phe  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Phe Ile Ser Ser Gly Ser Ser Pro Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asn Tyr Tyr Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser  
 100 105 110  
 Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 115 120 125  
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly  
 130 135 140  
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 165 170 175  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 180 185 190



Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser			
195	200	205	
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr			
210	215	220	
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser			
225	230	235	240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
	245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro			
	260	265	270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
	275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val			
	290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
305	310	315	320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr			
	325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
	340	345	350
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
	355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
	370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
385	390	395	400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser			
	405	410	415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
	420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	435	440	445
<210>	350		
<211>	213		
<212>	PRT		
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>			
<223>	抗体嵌合7H1轻链		
<400>	350		

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

Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 351

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 抗体嵌合7H1重链

<400> 351

Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
                   20                    25                    30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Tyr Ile Ser Asn Leu Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Thr Ser Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Thr Arg His Asn Tyr Gly Tyr Asp Gly Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Ala Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125  
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145 150 155 160  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 165 170 175  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 180 185 190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
 195 200 205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
 210 215 220  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
435	440	445
Lys		
<210> 352		
<211> 220		
<212> PRT		
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 具有CH1突变的抗体h5C9o轻链		
<400> 352		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		
20	25	30
Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys		
35	40	45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val		
50	55	60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr		
65	70	75
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn		
85	90	95
Ala Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile		
100	105	110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp		
115	120	125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn		
130	135	140



Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205  
 Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245 250 255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 354  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>



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



	325		330		335										
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
	340		345		350										
Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys
	355		360		365										
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln
	370		375		380										
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly
385					390										400
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
			405						410						415
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
			420						425						430
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys			
			435						440						445
<210>	356														
<211>	220														
<212>	PRT														
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)														
<220>															
<223>	具有CH1突变的抗体h5C9oap轻链														
<400>	356														
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1			5						10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Trp
			20						25					30	
Gly	Asn	Gln	Lys	Ser	Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
			35						40					45	
Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val
			50						55					60	
Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr
65					70						75				80
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
					85						90				95
Ala	Tyr	Ser	Phe	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
			100						105						110
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
			115						120						125
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn





<220>

<223> 具有CH1突变的抗体h5C9oaq轻链

<400> 358

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

<210> 359

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 具有CH1和Fc突变的抗体h5C9oaq重链

<400> 359

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



Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220  
 <210> 361  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 具有CH1和Fc突变的抗体h5C9oar重链  
 <400> 361  
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Met Asn  
 20 25 30  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile  
 35 40 45  
 Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Asn Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg  
 50 55 60  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu  
 85 90 95  
 Tyr Asn Gly Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115 120 125  
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130 135 140  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165 170 175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205  
 Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245 250 255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 362  
 <211> 33  
 <212> PRT



- <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 轻链可变区 (VL) 的通式  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1) .. (1)  
<223> [FW1]; VL框架区  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1) .. (1)  
<223> X1表示氨基酸残基异亮氨酸(I)、精氨酸(R)、丝氨酸(S)或亮氨酸(K)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (2) .. (2)  
<223> X2表示氨基酸残基苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或丝氨酸(S)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (4) .. (4)  
<223> X3表示氨基酸残基苏氨酸(T)、丝氨酸(S)或谷氨酰胺(Q)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (5) .. (5)  
<223> X4表示氨基酸残基天冬氨酸(D)、丝氨酸(S)或苏氨酸(T)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (6) .. (6)  
<223> X5表示氨基酸残基异亮氨酸(I)、缬氨酸(V)或亮氨酸  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (7) .. (7)  
<223> X6表示键或包括缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或苯丙氨酸(F)的氨基酸残基  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (8) .. (8)  
<223> X7表示键或包括组氨酸(H)、天冬酰胺(N)的氨基酸残基  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (9) .. (9)  
<223> X8表示键或包括丝氨酸(S)、色氨酸(W)或甘氨酸(G)的氨基酸残基

- <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (10) .. (10)  
<223> X9表示键或包括甘氨酸(G)的氨基酸残基
- <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (11) .. (11)  
<223> X10表示键或包括天冬酰胺(N)的氨基酸残基
- <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (12)  
<223> X11表示键或包括甘氨酸(G)、谷氨酰胺(Q)或亮氨酸(L)的氨基酸残基
- <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (13) .. (13)  
<223> X12表示键或包括天冬氨酸(D)、天冬酰胺(N)、赖氨酸(K)或精氨酸(R)的氨基酸残基
- <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (14) .. (14)  
<223> X13表示氨基酸残基 天冬氨酸(D)、天冬酰胺(N)、丝氨酸(S)或苏氨酸(T)
- <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (15) .. (15)  
<223> X14表示氨基酸残基天冬氨酸(D)或酪氨酸(Y)
- <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (16)  
<223> X15表示氨基酸残基甲硫氨酸(M)或亮氨酸(L)
- <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (17) .. (17)  
<223> X16表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、酪氨酸(Y)、组氨酸(H)、谷氨酰胺(Q)、苏氨酸(T)或丙氨酸(A)
- <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (17) .. (18)  
<223> [FW2]; VL框架区

- <220>  
<221> misc\_feature  
<222> (18) .. (18)  
<223> X17表示氨基酸残基谷氨酸(E)、酪氨酸(Y)、天冬氨酸(D)、甘氨酸(G)、赖氨酸(K)或色氨酸(W)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (19) .. (19)  
<223> X18表示氨基酸残基甘氨酸(G)、苏氨酸(T)、缬氨酸(V)或丙氨酸(A)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20) .. (20)  
<223> X19表示氨基酸残基天冬酰胺(N)或丝氨酸(S)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21) .. (21)  
<223> X20表示氨基酸残基苏氨酸(T)或天冬酰胺(N)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22) .. (22)  
<223> X21表示氨基酸残基亮氨酸(L)或精氨酸(R)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (23) .. (23)  
<223> X22表示氨基酸残基精氨酸(R)、丙氨酸(A)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)、谷氨酰胺(Q)、谷氨酸(E)或天冬氨酸(D)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (24) .. (24)  
<223> X23表示氨基酸残基脯氨酸(P)或丝氨酸(S)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (25) .. (25)  
<223> X24表示氨基酸残基亮氨酸(L)、谷氨酰胺(Q)、组氨酸(H)或苯丙氨酸(F)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (26) .. (26)  
<223> X25表示氨基酸残基谷氨酰胺(Q)或天冬酰胺(N)



- <223> 重链可变区 (VH) 的通式  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1) .. (1)  
<223> [FW1], 其表示VH框架区  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1) .. (1)  
<223> X31表示氨基酸残基天冬氨酸 (D)、甘氨酸 (G)、赖氨酸 (K) 或精氨酸 (R)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (2) .. (2)  
<223> X32表示氨基酸残基酪氨酸 (Y) 或苯丙氨酸 (F)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (3) .. (3)  
<223> X33表示氨基酸残基丝氨酸 (S)、苏氨酸 (T) 或丙氨酸 (A)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (4) .. (4)  
<223> X34表示氨基酸残基异亮氨酸 (I) 或苯丙氨酸 (F)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (5) .. (5)  
<223> X35表示氨基酸残基苏氨酸 (T) 或丝氨酸 (S)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (6) .. (6)  
<223> X36表示键或包括精氨酸 (R) 的氨基酸残基  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (7) .. (7)  
<223> X37表示键或包括甘氨酸 (G)、天冬氨酸 (D)、丝氨酸 (S) 或天冬酰胺 (N) 的氨基酸  
残基  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (8) .. (8)  
<223> X38表示键或包括苯丙氨酸 (F) 或酪氨酸 (Y) 的氨基酸残基  
<220>

- <221> misc\_feature  
<222> (9) .. (9)  
<223> X39表示键或包括天冬酰胺(N)、赖氨酸(K)、色氨酸(W)、亮氨酸(L)、甘氨酸(G)、丝氨酸(S)或丙氨酸(A)的氨基酸残基  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (10) .. (10)  
<223> X40表示氨基酸残基色氨酸(W)、甲硫氨酸(M)或异亮氨酸(I)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (11) .. (12)  
<223> [FW2],其表示VH框架区  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (11) .. (11)  
<223> X41表示氨基酸残基组氨酸(H)、天冬氨酸(D)、谷氨酸(E)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或天冬酰胺(N)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (12)  
<223> X42表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、天冬氨酸(D)、谷氨酸(E)、甲硫氨酸(M)、苯丙氨酸(F)、丝氨酸(S)或色氨酸(W)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (14) .. (14)  
<223> X43表示氨基酸残基组氨酸(H)、天冬酰胺(N)、亮氨酸(L)或丝氨酸(S)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (15) .. (15)  
<223> X44表示键或包括脯氨酸(P)、天冬酰胺(N)、丝氨酸(S)、甲硫氨酸(M)或苏氨酸(T)的氨基酸残基  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (16)  
<223> X45表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、天冬酰胺(N)、甘氨酸(G)或亮氨酸(L)  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (17) .. (17)  
<223> X46表示键或包括丝氨酸(S)、天冬酰胺(N)、丙氨酸(A)、甘氨酸(G)或苏氨酸(T)

的氨基酸残基

<220>

<221> misc\_feature

<222> (18) .. (18)

<223> X47表示氨基酸残基甘氨酸(G)、天冬氨酸(D)、酪氨酸(Y)或丝氨酸(S)

<220>

<221> misc\_feature

<222> (19) .. (19)

<223> X48表示氨基酸残基丝氨酸(S)、甘氨酸(G)、脯氨酸(P)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)

或谷氨酸(E)

<220>

<221> misc\_feature

<222> (20) .. (20)

<223> X49表示氨基酸残基苏氨酸(T)、丝氨酸(S)、异亮氨酸(I)、脯氨酸(P)、精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q)

<220>

<221> misc\_feature

<222> (21) .. (21)

<223> X50表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、异亮氨酸(I)、组氨酸(H)、赖氨酸(K)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、苏氨酸(T)

<220>

<221> misc\_feature

<222> (22) .. (22)

<223> X51表示氨基酸残基酪氨酸(Y)或丝氨酸

<220>

<221> misc\_feature

<222> (23) .. (23)

<223> X52表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或脯氨酸(P)

<220>

<221> misc\_feature

<222> (24) .. (24)

<223> X53表示氨基酸残基脯氨酸(P)、谷氨酰胺(Q)、谷氨酸(E)或天冬氨酸(D)

<220>

<221> misc\_feature

<222> (25) .. (25)

<223> X54表示氨基酸残基丝氨酸(S)、赖氨酸(K)、苏氨酸(T)、天冬氨酸(D)或谷氨酸(E)

<220>

<221> misc\_feature

- <222> (26) .. (26)
- <223> X55表示氨基酸残基亮氨酸(L)、苯丙氨酸(F)或缬氨酸(V)
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (27) .. (27)
- <223> X56表示氨基酸残基赖氨酸(K)或苏氨酸(T)
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (28) .. (29)
- <223> [FW3],其表示VH框架区
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (28) .. (28)
- <223> X57表示氨基酸残基丝氨酸(S)、甘氨酸(G)或缬氨酸(V)
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (29) .. (29)
- <223> X58表示氨基酸残基天冬氨酸(D)、丝氨酸(S)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、天冬酰胺(N)、组氨酸(H)、苯丙氨酸(F)、亮氨酸(L)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、丙氨酸(A)或甲硫氨酸(M)
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (30) .. (30)
- <223> X59表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、丝氨酸(S)、天冬酰胺(N)、苯丙氨酸(F)、苏氨酸(T)、缬氨酸(V)或甲硫氨酸(M)
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (31) .. (31)
- <223> X60表示键或包括酪氨酸(Y)或苏氨酸(T)的氨基酸残基
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (32) .. (32)
- <223> X61表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、天冬酰胺(N)、精氨酸(R)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、赖氨酸(K)、丙氨酸(A)或甲硫氨酸(M)
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (33) .. (33)
- <223> X62表示氨基酸残基甘氨酸(G)、酪氨酸(Y)或天冬氨酸(D)
- <220>





<212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 轻链CDR1的通式  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸  
 <400> 364  
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Xaa Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Thr  
 <210> 365  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 轻链CDR2的通式  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> X2表示氨基酸残基亮氨酸(L)或精氨酸(R)  
 <400> 365  
 Trp Ala Ser Thr Xaa Glu Ser  
 1                    5  
 <210> 366  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 轻链CDR3的通式  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> X3表示氨基酸残基天冬酰胺(?)、甘氨酸(G)、丝氨酸(S)  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> X4表示氨基酸残基丝氨酸(S)、丙氨酸(A)、苯丙氨酸(F)

<400> 366

Gln Asn Xaa Tyr Xaa Phe Pro Phe Thr

1                    5

<210> 367

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 重链CDR1的通式

<220>

<221> misc\_feature

<222> (5) .. (5)

<223> X5表示氨基酸残基丝氨酸(S)或苏氨酸(T)

<220>

<221> misc\_feature

<222> (6) .. (6)

<223> X6表示氨基酸残基天冬酰胺(N)或键

<220>

<221> misc\_feature

<222> (7) .. (7)

<223> X7表示氨基酸残基酪氨酸(Y)或键

<220>

<221> misc\_feature

<222> (8) .. (8)

<223> X8表示氨基酸残基甘氨酸(G)或键

<400> 367

Gly Tyr Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Met Asn

1                    5                    10

<210> 368

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 重链CDR2的通式

<220>

<221> misc\_feature

<222> (9) .. (9)

<223> X9表示氨基酸残基脯氨酸(P)、精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q)

<220>

<221> misc\_feature  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> X10表示氨基酸残基苏氨酸(T)或天冬酰胺(N)  
 <400> 368  
 Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Xaa Xaa Tyr Ala Asp Asp Phe Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Gly  
 <210> 369  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 重链CDR3的通式  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> X11表示氨基酸残基亮氨酸(L)、甲硫氨酸(M)、苏氨酸(T)、丝氨酸(S)或丙氨酸  
 (A)  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> X12表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)、  
 缬氨酸(V)、天冬酰胺(N)或苯丙氨酸(F)  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> X13表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、精氨酸(R)、脯氨酸(P)、苏氨酸(T)、甲硫氨  
 酸(M)、赖氨酸(K)或组氨酸(H)  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> X14表示氨基酸残基丝氨酸(S)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)、甘氨酸(G)、苏氨酸(T)  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> X15表示氨基酸残基亮氨酸(L)、苯丙氨酸(F)、甲硫氨酸(M)或异亮氨酸(I)  
 <400> 369  
 Xaa Xaa Xaa Gly Asn Xaa Xaa Asp Tyr  
 1                    5

- <210> 370
- <211> 33
- <212> PRT
- <213> 人工序列 (Artificial Sequence)
- <220>
- <223> 轻链可变区 (VL) 的通式
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> [FW1], 其表示VL框架区
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (9) .. (9)
- <223> X1表示氨基酸残基丝氨酸(S) 或色氨酸(W)
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (17) .. (18)
- <223> [FW2], 其表示VL框架区
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (22) .. (22)
- <223> X2表示氨基酸残基亮氨酸(L) 或精氨酸(R)
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (24) .. (25)
- <223> [FW3], 其表示VL框架区
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (27) .. (27)
- <223> X3表示氨基酸残基天冬酰胺(?)、甘氨酸(G)、丝氨酸(S)
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (29) .. (29)
- <223> X4表示氨基酸残基丝氨酸(S)、丙氨酸(A)、苯丙氨酸(F)
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (33) .. (33)
- <223> [FW4], 其表示VL框架区
- <400> 370

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Xaa Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Thr Trp Ala Ser Thr Xaa Glu Ser Gln Asn Xaa Tyr Xaa Phe Pro Phe  
                   20                    25                    30

Thr

<210> 371

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 重链可变区 (VH) 的通式

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1) .. (1)

<223> [FW5], 其表示VH框架区

<220>

<221> misc\_feature

<222> (5) .. (5)

<223> X5表示氨基酸残基丝氨酸(S)或苏氨酸(T)

<220>

<221> misc\_feature

<222> (6) .. (6)

<223> X6表示氨基酸残基天冬酰胺(N)或键

<220>

<221> misc\_feature

<222> (7) .. (7)

<223> X7表示氨基酸残基酪氨酸(Y)或键

<220>

<221> misc\_feature

<222> (8) .. (8)

<223> X8表示氨基酸残基甘氨酸(G)或键

<220>

<221> misc\_feature

<222> (10) .. (11)

<223> [FW6], 其表示VH框架区

<220>

<221> misc\_feature

<222> (19) .. (19)

<223> X9表示氨基酸残基脯氨酸(P)、精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q)

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> X10表示氨基酸残基苏氨酸(T)或天冬酰胺(N)  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (27) .. (28)  
 <223> [FW7],其表示VH框架区  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (28) .. (28)  
 <223> X11表示氨基酸残基亮氨酸(L)、甲硫氨酸(M)、苏氨酸(T)、丝氨酸(S)或丙氨酸  
 (A)  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (29) .. (29)  
 <223> X12表示氨基酸残基酪氨酸(Y)、苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)、  
 缬氨酸(V)、天冬酰胺(N)或苯丙氨酸(F)  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (30) .. (30)  
 <223> X13表示氨基酸残基天冬酰胺(N)、精氨酸(R)、脯氨酸(P)、苏氨酸(T)、甲硫氨酸  
 (M)、赖氨酸(K)或组氨酸(H)  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (33) .. (33)  
 <223> X14表示氨基酸残基丝氨酸(S)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)、甘氨酸(G)、苏氨酸(T)  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (34) .. (34)  
 <223> X15表示氨基酸残基亮氨酸(L)、苯丙氨酸(F)、甲硫氨酸(M)或异亮氨酸(I)  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (36) .. (36)  
 <223> [FW8],其表示VH框架区  
 <400> 371  
 Gly Tyr Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Met Asn Trp Ile Asn Met Tyr Thr  
 1                    5                    10                    15  
 Gly Glu Xaa Xaa Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Xaa Xaa Xaa Gly Asn

20 25 30

Xaa Xaa Asp Tyr  
35

<210> 372  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 信号肽的示例性前导序列  
<400> 372

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly  
1 5 10 15  
Val His Ser  
<210> 373  
<211> 87  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 经设计以将5C9抗体的CDR-L1交换为pSY1的引物  
<400> 373  
agggtcacca tcacctgcaa aagcagtcag agtctgctca acagtggcaa ccagaaaagc 60  
tatctgacct ggtatcaaca gaaacca 87  
<210> 374  
<211> 60  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 经设计以将5C9抗体的CDR-L2交换为pSY1的引物  
<400> 374  
gctccgaagc ttctgattta ttgggcatct accctcgaaa gcggagtccc ttctcgcttc 60  
<210> 375  
<211> 57  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 经设计以将5C9抗体的CDR-L3交换为pSY1的引物  
<400> 375  
gcaacttatt actgtcagaa cgcgtattct ttccgttta cgttcggaca ggtacc 57  
<210> 376



- <211> 63  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 经设计以将5C9抗体的CDR-H1交换为pSY1的引物  
<400> 376  
tcctgtgcag cttctggcta cacctttacc aactatggta tgaactgggt gcgtcaggcc 60  
ccg 63  
<210> 377  
<211> 87  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 经设计以将5C9抗体的CDR-H2交换为pSY1的引物  
<400> 377  
ggcctggaat gggttgcatg gattaacatg tataccggcg aaccgaccta tgccgatgac 60  
ttcaagggcc gtttcactat aagccgt 87  
<210> 378  
<211> 57  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 经设计以将5C9抗体的CDR-H3交换为pSY1的引物  
<400> 378  
gtctattatt gtgctcgctt gtataacggc aactctctgg actactgggg tcaagga 57  
<210> 379  
<211> 42  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于经由Kunkel诱变引入简并密码子的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22) .. (22)  
<223> n表示M = A或C  
<400> 379  
gcctatgcat ccgatatcca gntgaccag tccccgagct cc 42  
<210> 380  
<211> 78

<212> DNA  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 用于经由Kunkel诱变引入简并密码子的引物  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (23) .. (23)  
 <223> n表示W = A或T  
 <400> 380  
 ggtagcgggt cccggacgga ttncactctg accatcagca gtctgcagcc ggaagacytc 60  
 gcaacttatt actgtcag 78  
 <210> 381  
 <211> 78  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 用于经由Kunkel诱变引入简并密码子的引物  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> n表示R = A或G  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> n表示Y = C或T  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (58) .. (58)  
 <223> n表示R = A或G  
 <400> 381  
 ctccgtttgt cctgtgcann ctctggctac acctttacca actatgggtat gaactggntc 60  
 cgtcaggccc cgggtaag 78  
 <210> 382  
 <211> 72  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 用于经由Kunkel诱变引入简并密码子的引物  
 <220>

- <221> misc\_feature  
<222> (19) .. (19)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>
- <221> misc\_feature  
<222> (20) .. (20)  
<223> n表示Y = C或T  
<220>
- <221> misc\_feature  
<222> (25) .. (25)  
<223> n表示W = A或T  
<220>
- <221> misc\_feature  
<222> (37) .. (37)  
<223> n表示R = A或G  
<220>
- <221> misc\_feature  
<222> (38) .. (38)  
<223> n表示M = A或C  
<220>
- <221> misc\_feature  
<222> (43) .. (43)  
<223> n表示R = A或G  
<220>
- <221> misc\_feature  
<222> (44) .. (44)  
<223> n表示M = A或C  
<220>
- <221> misc\_feature  
<222> (47) .. (47)  
<223> n表示R = A或G  
<220>
- <221> misc\_feature  
<222> (52) .. (52)  
<223> n表示S = G或C  
<220>
- <221> misc\_feature  
<222> (53) .. (53)  
<223> n表示Y = C或T

- <400> 382  
gatgacttca agggccgtnn cactntcage ckcgacnnet ccnngancac anngtaccta 60  
caaatgaaca gc 72
- <210> 383
- <211> 45
- <212> DNA
- <213> 人工序列 (Artificial Sequence)
- <220>
- <223> 用于经由Kunkel诱变引入简并密码子的引物
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (22) .. (22)
- <223> n表示D = A,G或T
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (23) .. (23)
- <223> n表示Y = C或T
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (26) .. (26)
- <223> n表示R = A或G
- <400> 383  
gacactgccg tctattattg tnngangctg tataacggca actct 45
- <210> 384
- <211> 21
- <212> DNA
- <213> 人工序列 (Artificial Sequence)
- <220>
- <223> CDR-H3序列
- <400> 384  
taaggccaag acggcctata a 21
- <210> 385
- <211> 39
- <212> DNA
- <213> 人工序列 (Artificial Sequence)
- <220>
- <223> 用于Kunkel诱变的引物
- <220>
- <221> misc\_feature

- <222> (18) .. (19)
- <223> 6个定制密码子,XYZ,其中X = G (0.45)、A (0.23)、T (0.11)、C (0.21)、Y = G (0.31)、A (0.34)、T (0.17)、C (0.18)、Z = G (0.24)、C (0.76)
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (19) .. (19)
- <223> n表示W = A或T
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (21) .. (21)
- <223> n表示K = G或T
- <400> 385
- gtctattatt gtgctcgcnt ngactactgg ggtcaagga 39
- <210> 386
- <211> 39
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> 用于Kunkel诱变的引物
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (18) .. (19)
- <223> 7个定制密码子,XYZ,X = G (0.45)、A (0.23)、T (0.11)、C (0.21)、Y = G (0.31)、A (0.34)、T (0.17)、C (0.18)、Z = G (0.24)、C (0.76)
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (19) .. (19)
- <223> n表示W = A或T
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (21) .. (21)
- <223> n表示K = G或T
- <400> 386
- gtctattatt gtgctcgcnt ngactactgg ggtcaagga 39
- <210> 387
- <211> 39
- <212> DNA

- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> 用于Kunkel诱变的引物
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (18) .. (19)
- <223> 8个定制密码子,XYZ,其中X = G (0.45)、A (0.23)、T (0.11)、C (0.21)、Y = G (0.31)、A (0.34)、T (0.17)、C (0.18)、Z = G (0.24)、C (0.76)
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (19) .. (19)
- <223> n表示W = A或T
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (21) .. (21)
- <223> n表示K = G或T
- <400> 387
- gtctattatt gtgctcgcnt ngactactgg ggtcaagga 39
- <210> 388
- <211> 39
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> 用于Kunkel诱变的引物
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (18) .. (19)
- <223> 9个定制密码子,XYZ,其中X = G (0.45)、A (0.23)、T (0.11)、C (0.21)、Y = G (0.31)、A (0.34)、T (0.17)、C (0.18)、Z = G (0.24)、C (0.76)
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (19) .. (19)
- <223> n表示W = A或T
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (21) .. (21)
- <223> n表示K = G或T

<400> 388  
gtctattatt gtgctcgcnt ngactactgg gtcaagga 39  
<210> 389  
<211> 39  
<212> DNA  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (19) .. (19)  
<223> n表示N = A,C,G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20) .. (20)  
<223> n表示N = A,C,G或T  
<400> 389  
gtctattatt gtgctcgcn staaacggc aactctctg 39  
<210> 390  
<211> 40  
<212> DNA  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20) .. (20)  
<223> n表示N = A,C,G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21) .. (21)  
<223> n表示N = A,C,G或T  
<400> 390  
ctattattgt gctcgctgn nsaacggcaa ctctctggac 40  
<210> 391  
<211> 43  
<212> DNA  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
<220>

- <223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (23) .. (23)  
<223> n表示N = A,C,G或 T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (24) .. (24)  
<223> n表示N = A,C,G或T  
<400> 391  
ctattattgt gctcgcctgt atnnsaggca ctctctggac tac 43  
<210> 392  
<211> 46  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (26) .. (26)  
<223> n表示N = A,C,G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (27) .. (27)  
<223> n表示N = A,C,G或T  
<400> 392  
ctattattgt gctcgcctgt ataacnsaa ctctctggac tactgg 46  
<210> 393  
<211> 39  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (19) .. (19)  
<223> n表示N = A,C,G或T  
<220>  
<221> misc\_feature



<222> (20) .. (20)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21) .. (21)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 393  
gctcgcctgt ataacggcnn ntctctggac tactggggt 39  
<210> 394  
<211> 39  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> A用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (19) .. (19)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20) .. (20)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21) .. (21)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 394  
cgcctgtata acggcaacnn nctggactac tggggtcaa 39  
<210> 395  
<211> 42  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22) .. (22)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>

<221> misc\_feature  
<222> (23) .. (23)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (24) .. (24)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 395  
gcaacttatt actgtcagaa cnnntattct tttccgttta cg 42  
<210> 396  
<211> 41  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21) .. (21)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22) .. (22)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (23) .. (23)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 396  
cttattactg tcagaacgcg nnntcttttc cgtttacgtt c 41  
<210> 397  
<211> 44  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (24) .. (24)  
<223> n表示N = A、C、G或T

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (25) .. (25)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (26) .. (26)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 397  
cttattactg tcagaacgcg tatnnntttc cgtttacggt cgga 44  
<210> 398  
<211> 40  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20) .. (20)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21) .. (21)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22) .. (22)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 398  
ctgtcagaac gcgtattctn nncggtttac gttcggacag 40  
<210> 399  
<211> 40  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (19) .. (19)

<223> n表示N = A、C、G或T  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> n表示N = A、C、G或T  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> n表示S = G或C  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (22) .. (22)  
 <223> n是a、c、g或t  
 <400> 399  
 cacctgcaaa agcagtcagn nnctgctcaa cagtggcaac 40  
 <210> 400  
 <211> 40  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 用于Kunkel诱变的引物  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> n表示N = A、C、G或T  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> n表示N = A、C、G或T  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> n表示S = G或C  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (22) .. (22)  
 <223> n是a、c、g或t  
 <400> 400  
 ctgcaaaagc agtcagagtn nnctcaacag tggcaaccag 40

<210> 401  
 <211> 40  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 用于Kunkel诱变的引物  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> n表示N = A、C、G或T  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> n表示N = A、C、G或T  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> n表示S = G或C  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (22) .. (22)  
 <223> n是a、c、g或t  
 <400> 401  
 caaaagcagt cagagtctgn nnaacagtgg caaccagaaa 40  
 <210> 402  
 <211> 43  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 用于Kunkel诱变的引物  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (23) .. (23)  
 <223> n表示N = A、C、G或T  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (24) .. (24)  
 <223> n表示N = A、C、G或T  
 <220>

<221> misc\_feature  
<222> (25) .. (25)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 402  
caaaagcagt cagagtctgc tcnnnagtgg caaccagaaa agc 43  
<210> 403  
<211> 40  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20) .. (20)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21) .. (21)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22) .. (22)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 403  
cagtcagagt ctgctcaacn nnggcaacca gaaaagctat 40  
<210> 404  
<211> 39  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (19) .. (19)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20) .. (20)  
<223> n表示N = A、C、G或T

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21) .. (21)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 404  
cagagtctgc tcaacagtnn naaccagaaa agctatctg 39  
<210> 405  
<211> 40  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20) .. (20)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21) .. (21)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22) .. (22)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 405  
gagtctgctc aacagtggcn nncagaaaag ctatctgacc 40  
<210> 406  
<211> 41  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21) .. (21)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22) .. (22)

<223> n表示N = A、C、G或T  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (23) .. (23)  
 <223> n表示S = G或C  
 <400> 406  
 gtctgctcaa cagtggcaac nnaaaaagct atctgacctg g 41  
 <210> 407  
 <211> 39  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 用于Kunkel诱变的引物  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> n表示N = A、C、G或T  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> n表示N = A、C、G或T  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> n表示S = G或C  
 <400> 407  
 ctcaacagtg gcaaccagnn nagctatctg acctggtat 39  
 <210> 408  
 <211> 40  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 用于Kunkel诱变的引物  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> n表示N = A、C、G或T  
 <220>  
 <221> misc\_feature



<222> (21) .. (21)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22) .. (22)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 408  
caacagtggc aaccagaaan nntatctgac ctggtatcaa 40  
<210> 409  
<211> 40  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20) .. (20)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21) .. (21)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22) .. (22)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 409  
cagtggcaac cagaaaagcn nctgacctg gtatcaacag 40  
<210> 410  
<211> 39  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (19) .. (19)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>

<221> misc\_feature  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> n表示N = A、C、G或T  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> n表示S = G或C  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> n是a、c、g或t  
 <400> 410  
 ggcaaccaga aaagctatnn nacctggtat caacagaaa 39  
 <210> 411  
 <211> 39  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 用于Kunkel诱变的引物  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> n表示N = A、C、G或T  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> n表示N = A、C、G或T  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> n表示S = G或C  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> n是a、c、g或t  
 <400> 411  
 ccgaagcttc tgatttatnn ngcatctacc ctcgaaagc 39  
 <210> 412  
 <211> 39

<212> DNA  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (19) .. (19)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20) .. (20)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21) .. (21)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 412  
ccgaagcttc tgatttatnn ngcatctacc ctcgaaagc 39  
<210> 413  
<211> 43  
<212> DNA  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (23) .. (23)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (24) .. (24)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (25) .. (25)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 413  
gatttattgg gcatctaccc tcnnagcgg agtccttct cgc 43  
<210> 414

<211> 39  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (19) .. (21)  
<223> 是a,c,g或t  
<400> 414  
ggcctggaat gggttgcann nattaacatg tataccggc 39  
<210> 415  
<211> 39  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (19) .. (19)  
<223> n表示N = A,C,G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20) .. (20)  
<223> n表示N = A,C,G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21) .. (21)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 415  
gaatgggttg catggattm natgtatacc ggccaaccg 39  
<210> 416  
<211> 42  
<212> DNA  
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature

<222> (22) .. (22)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (23) .. (23)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (24) .. (24)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 416  
gaatgggttg catggattaa cnnntataacc ggcgaaccga cc 42  
<210> 417  
<211> 39  
<212> DNA  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (19) .. (19)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20) .. (20)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21) .. (21)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 417  
gttgcattgga ttaacatgmn naccggcgaa cgcacctat 39  
<210> 418  
<211> 39  
<212> DNA  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>

<221> misc\_feature  
<222> (19) .. (21)  
<223> 是a、c、g或t  
<400> 418  
gcatggatta acatgtatnn nggcgaaccg acctatgcc 39  
<210> 419  
<211> 40  
<212> DNA  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20) .. (22)  
<223> 是a、c、g或t  
<400> 419  
gattaacatg tataccggcn nccgaccta tgccgatgac 40  
<210> 420  
<211> 43  
<212> DNA  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 用于Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (23) .. (23)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (24) .. (24)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (25) .. (25)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 420  
gattaacatg tataccggcg aannnaccta tgccgatgac ttc 43  
<210> 421  
<211> 40

<212> DNA  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
<220>  
<223> Kunkel诱变的引物  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20) .. (20)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21) .. (21)  
<223> n表示N = A、C、G或T  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22) .. (22)  
<223> n表示S = G或C  
<400> 421  
catgtatacc ggccaaccgn nntatgccga tgacttcaag 40

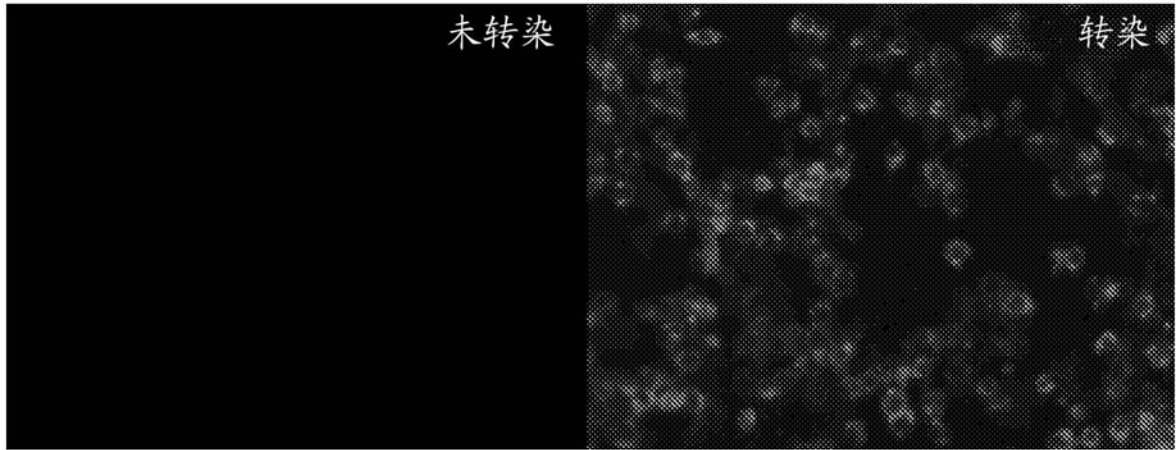


图1

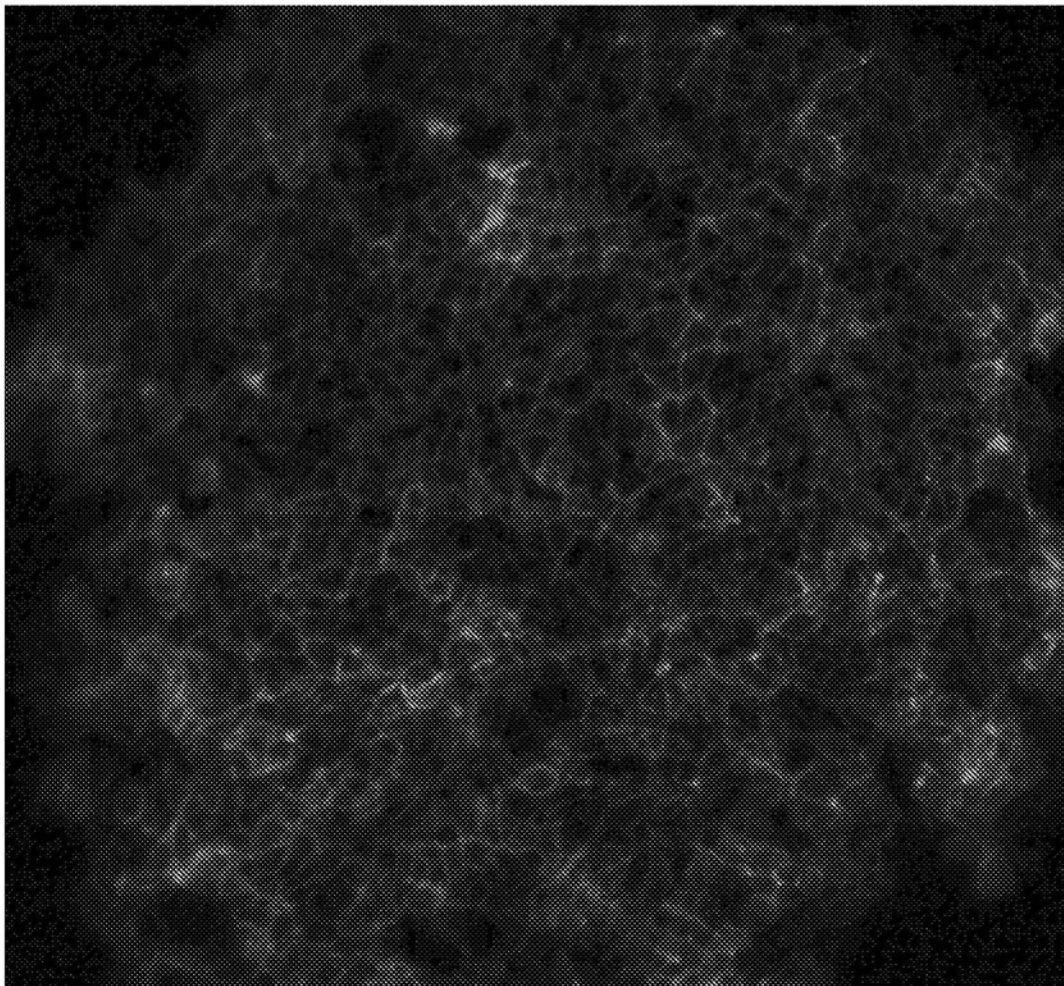


图2



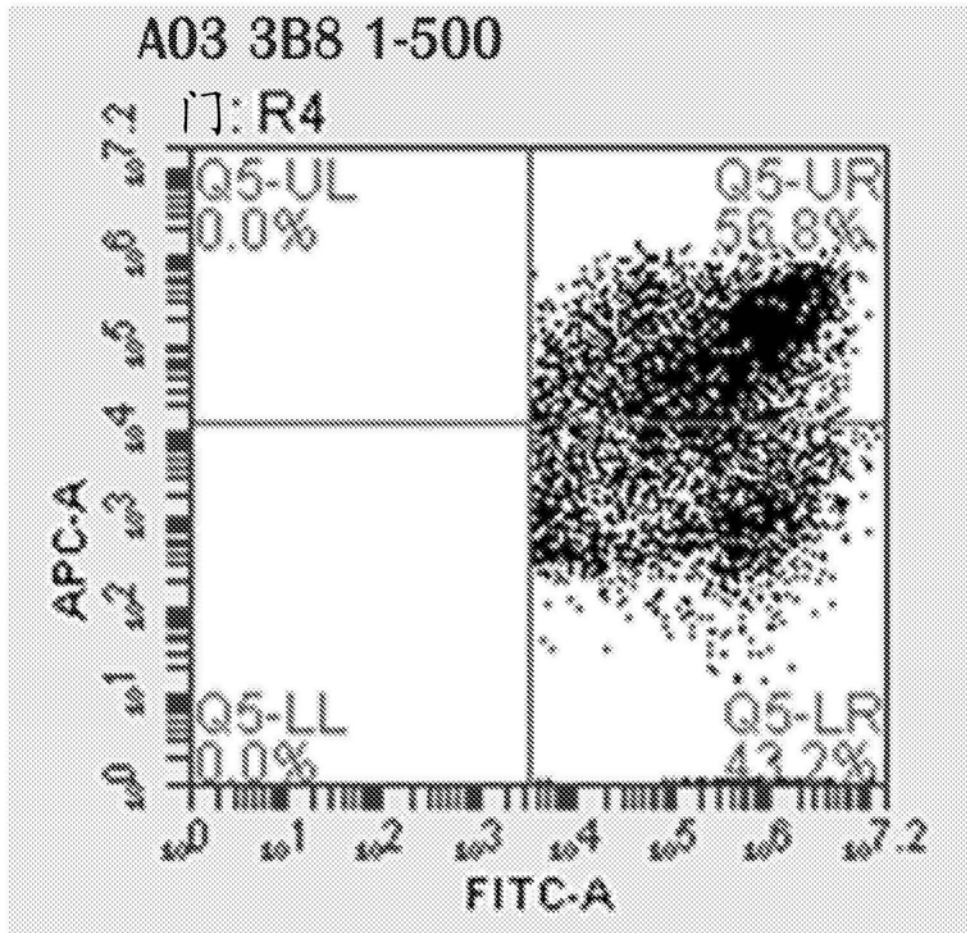


图3

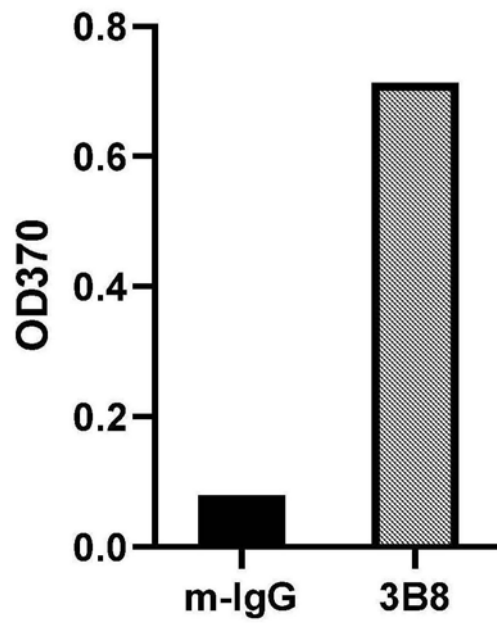
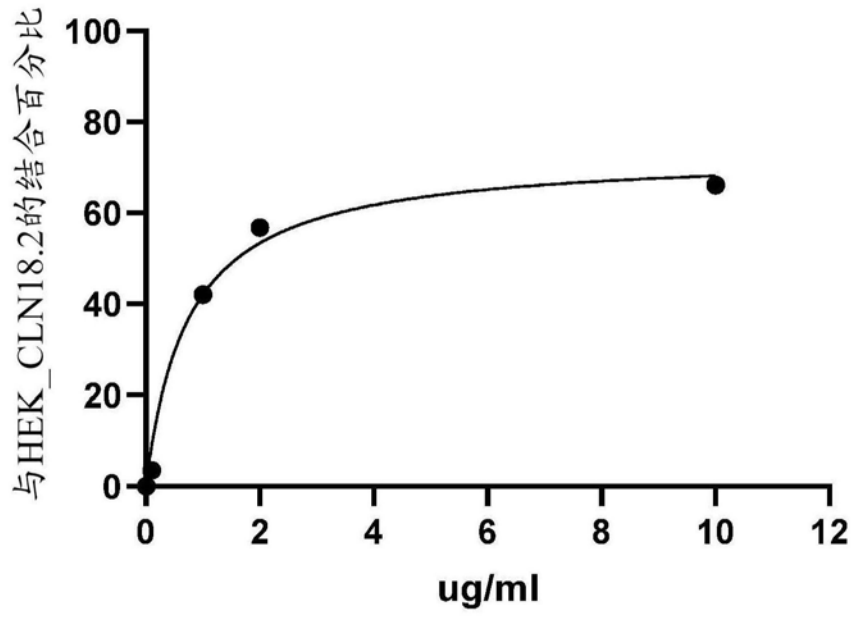
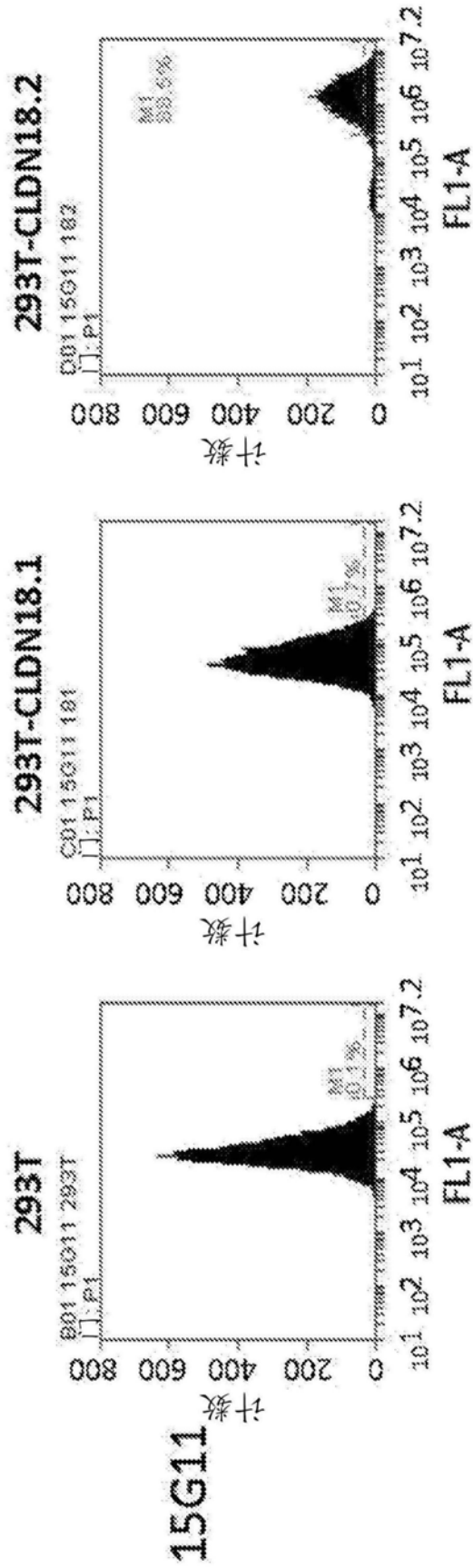


图4



ug/ml	0.01	0.1	1	2	10
结合百分比	0	3.5	42	56.8	66.1

图5



15G11

图6

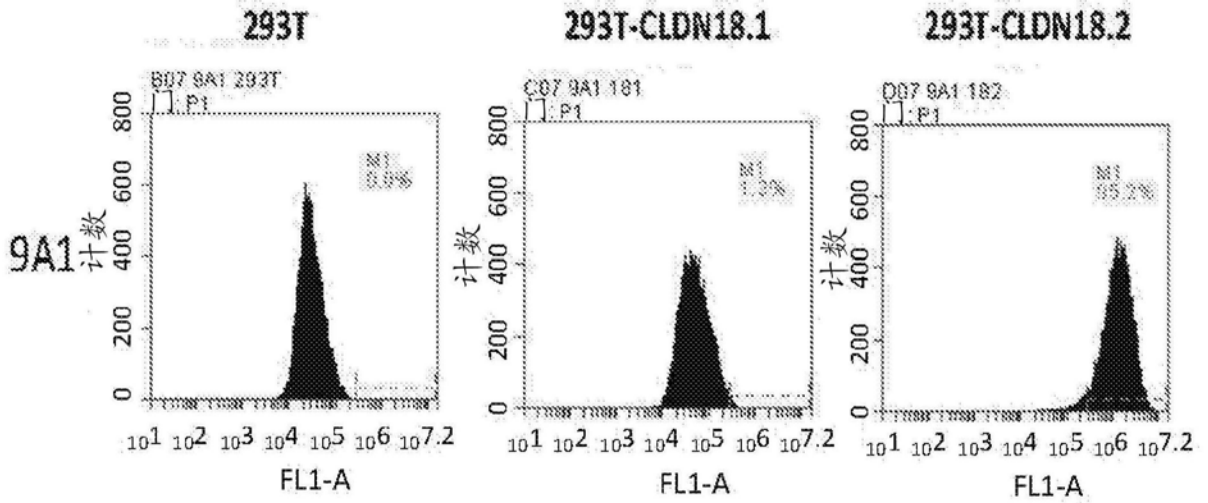


图7

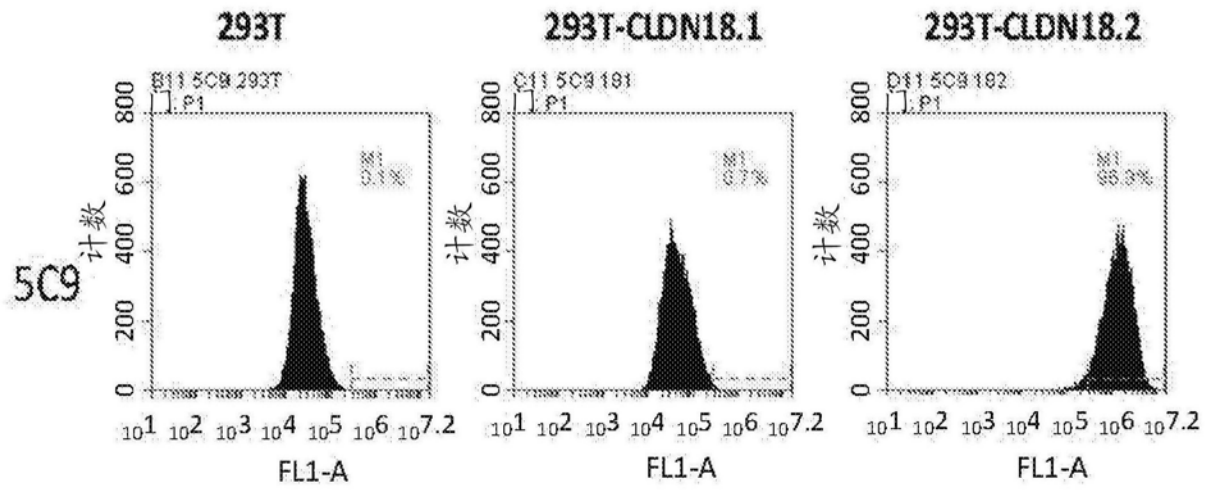


图8

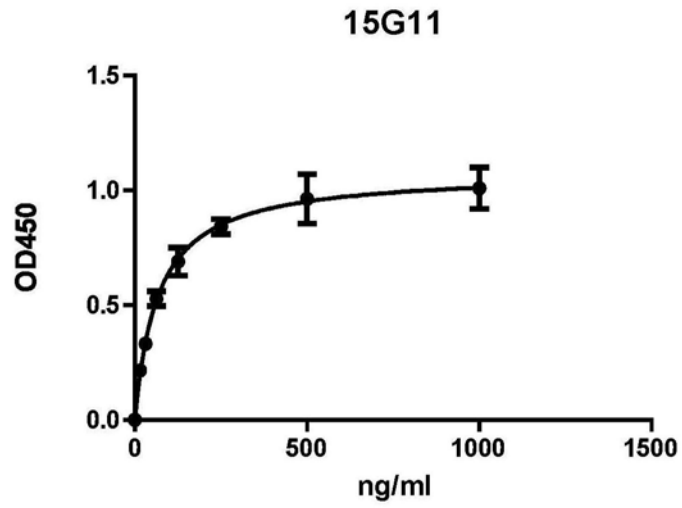


图9

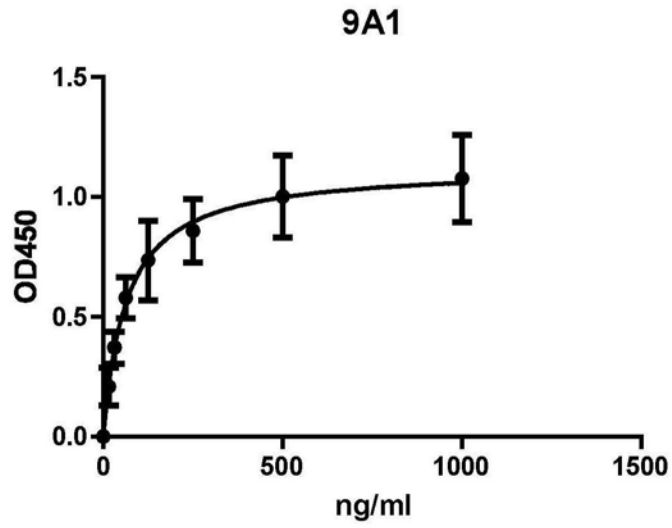


图10

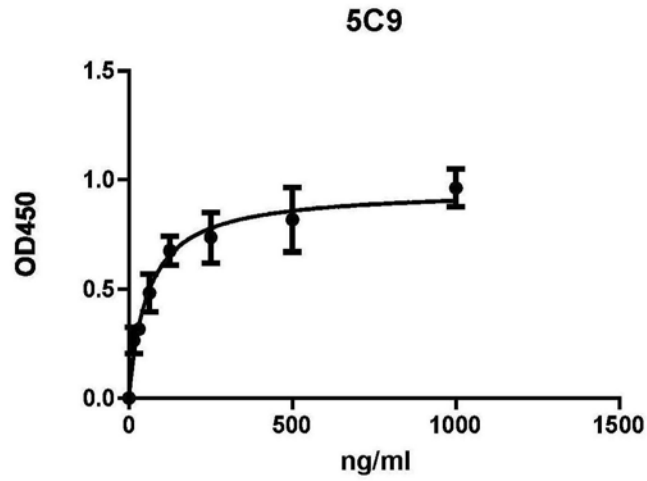
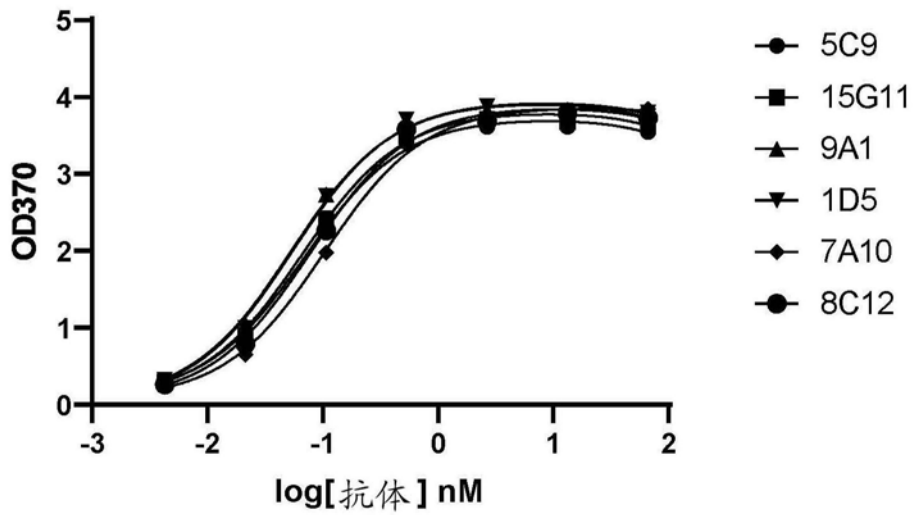
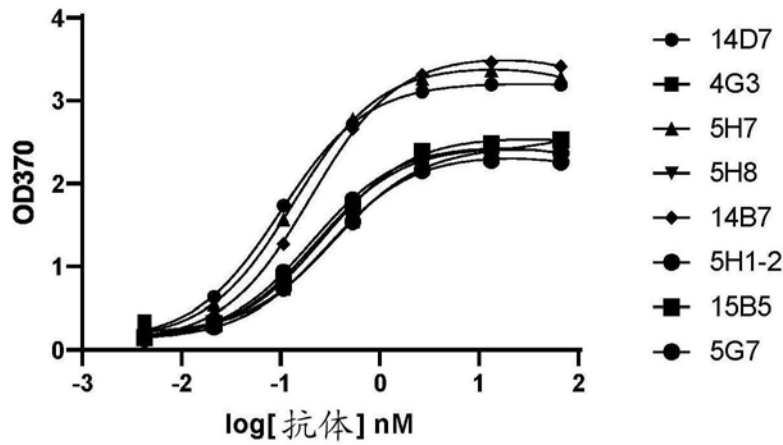


图11



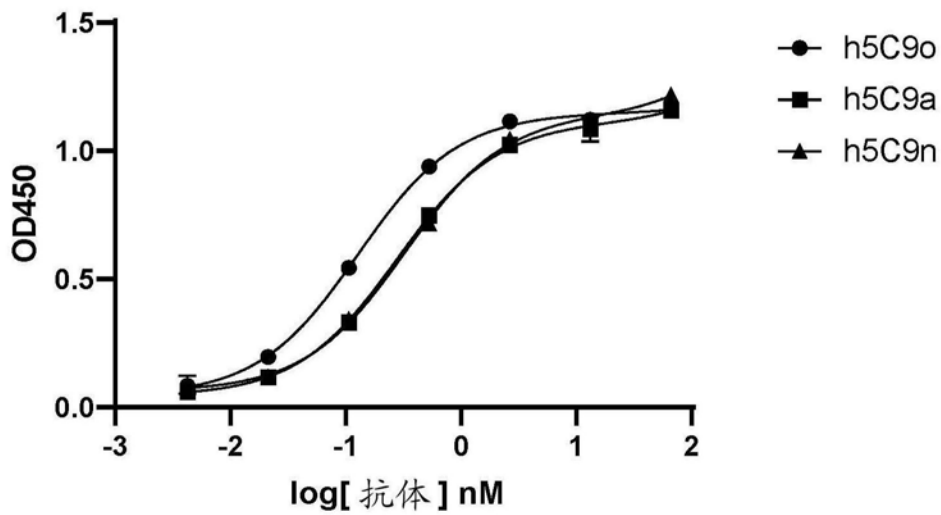
	5C9	15G11	9A1	1D5	7A10	8C12
Kd	0.06987	0.06617	0.05361	0.05503	0.1035	0.07824

图12



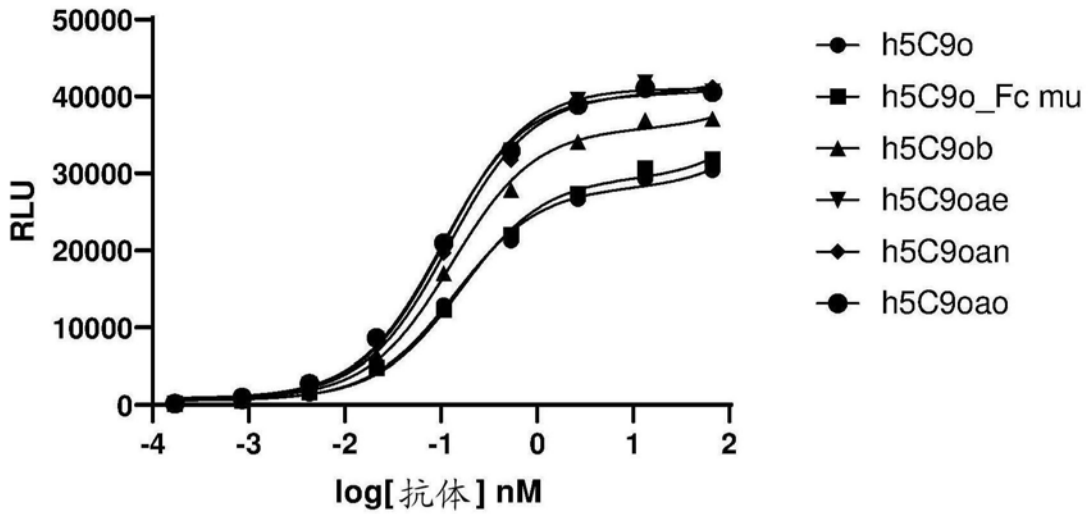
	14D7	4G3	5H7	5H8	14B7	5H1-2	15B5	5G7
Kd	0.1000	0.3427	0.1364	0.2281	0.2004	0.2036	0.2759	0.2929

图13



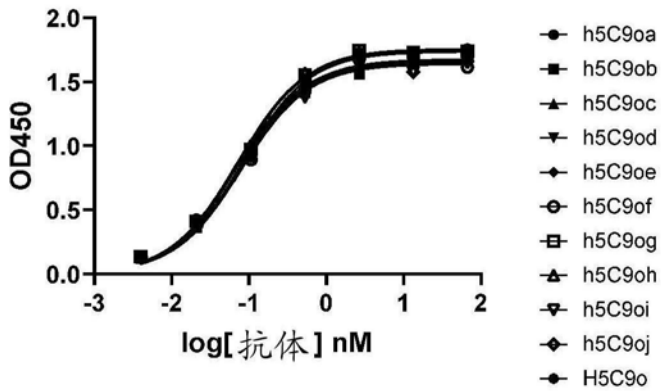
	h5C9o	h5C9a	h5C9n
Kd	0.1280	0.2783	0.3232

图14



	h5C9o	h5C9o_Fc mu	h5C9ob	h5C9oae	h5C9oan	h5C9oao
Kd	0.1396	0.1622	0.1295	0.1091	0.1198	0.1023

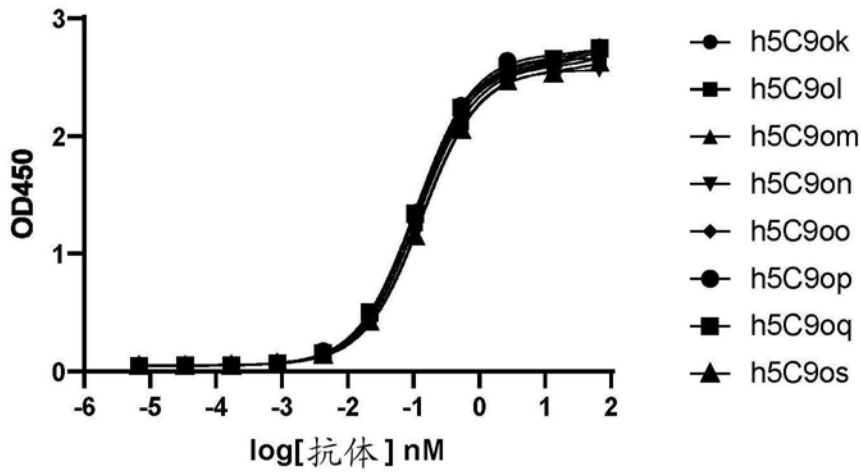
图15



	h5C9oa	h5C9ob	h5C9oc	h5C9od	h5C9oe	h5C9of	h5C9og	h5C9oh	h5C9oi	h5C9oj	H5C9o
Kd	0.08194	0.08063	0.07872	0.07992	0.07730	0.08267	0.07717	0.07123	0.07553	0.06928	0.07342

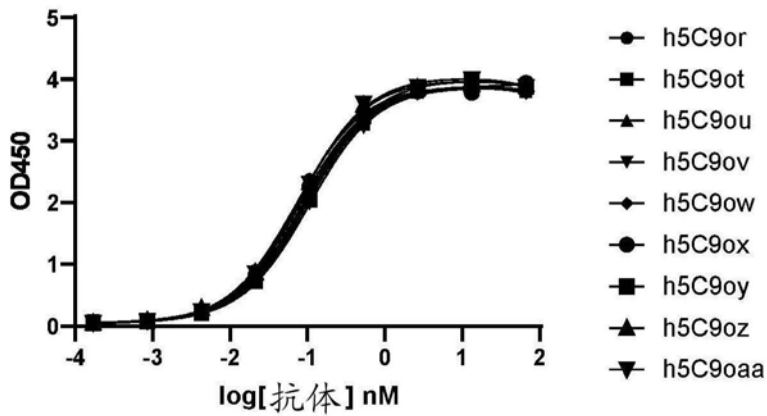
图16





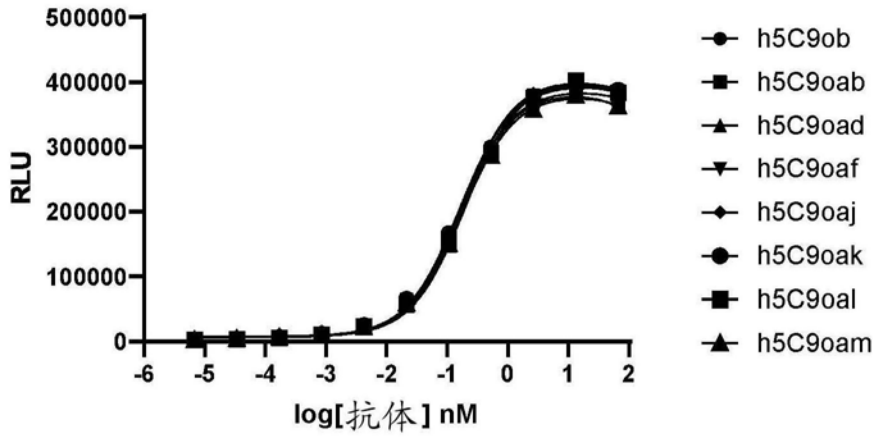
	h5C9ok	h5C9ol	h5C9om	h5C9on	h5C9oo	h5C9op	h5C9oq	h5C9os
Kd	0.1078	0.1188	0.1000	0.1311	0.1216	0.1094	0.1070	0.1342

图17



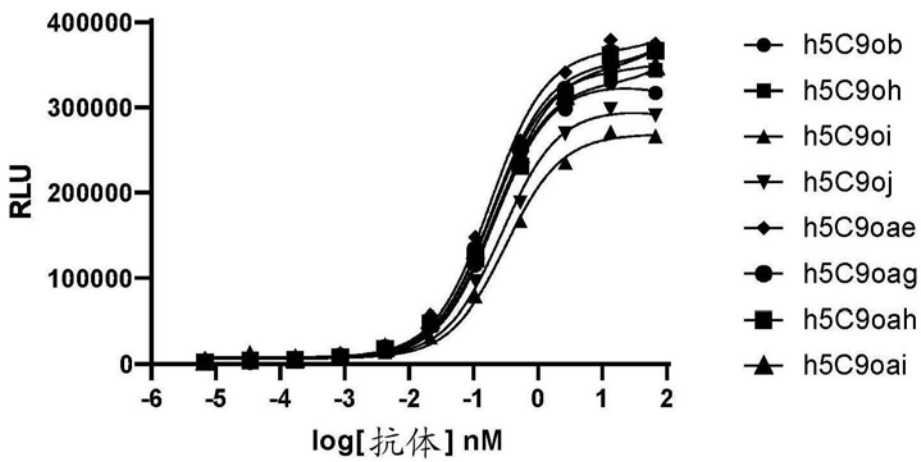
	h5C9or	h5C9ot	h5C9ou	h5C9ov	h5C9ow	h5C9ox	h5C9oy	h5C9oz	h5C9oaa
Kd	0.07146	0.09870	0.09187	0.1069	0.08815	0.07896	0.1032	0.07777	0.08151

图18



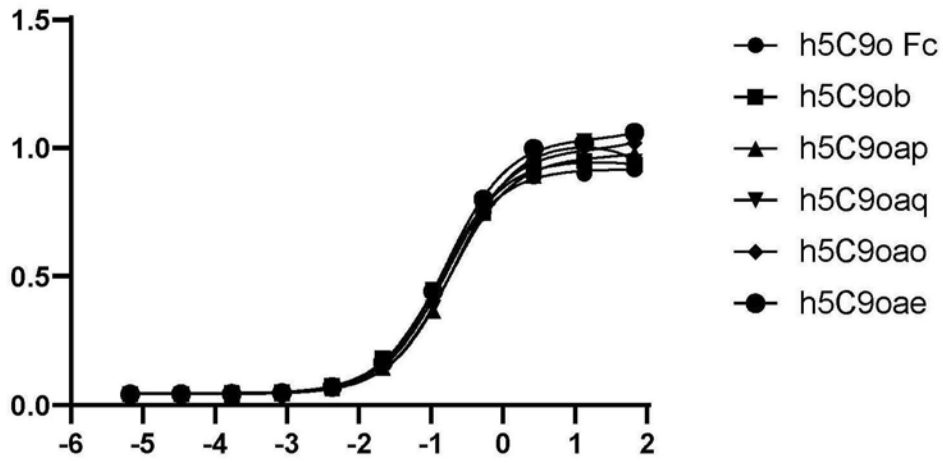
	h5C9ob	h5C9oab	h5C9oad	h5C9oaf	h5C9oaj	h5C9oak	h5C9oal	h5C9oam
Kd	0.1604	0.1642	0.1746	0.1621	0.1727	0.1614	0.1978	0.1717

图19



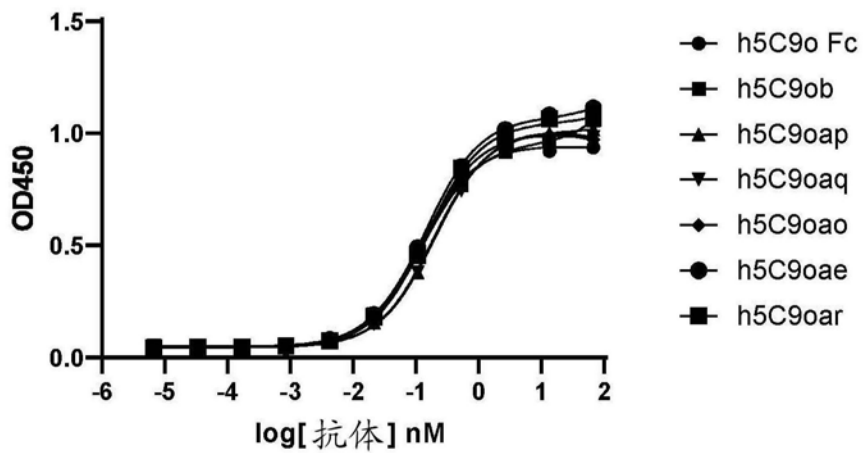
	h5C9ob	h5C9oh	h5C9oi	h5C9oj	h5C9oae	h5C9oag	h5C9oah	h5C9oai
Kd	0.2126	0.2013	0.3156	0.2764	0.1830	0.1961	0.2364	0.1961

图20



	h5C9o Fc	h5C9ob	h5C9oap	h5C9oaq	h5C9oao	h5C9oae
Kd	0.1301	0.1389	0.1862	0.2134	0.1696	0.1612

图21



	h5C9o Fc	h5C9ob	h5C9oap	h5C9oaq	h5C9oao	h5C9oae	h5C9oar
Kd	0.1142	0.1288	0.1892	0.2026	0.1338	0.1398	0.1492

图22

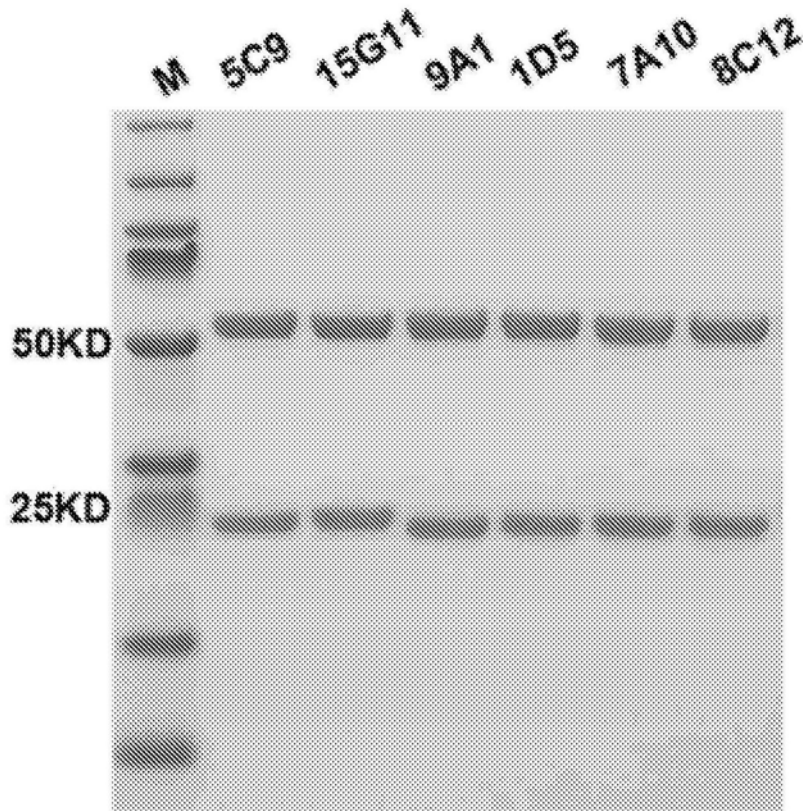


图23

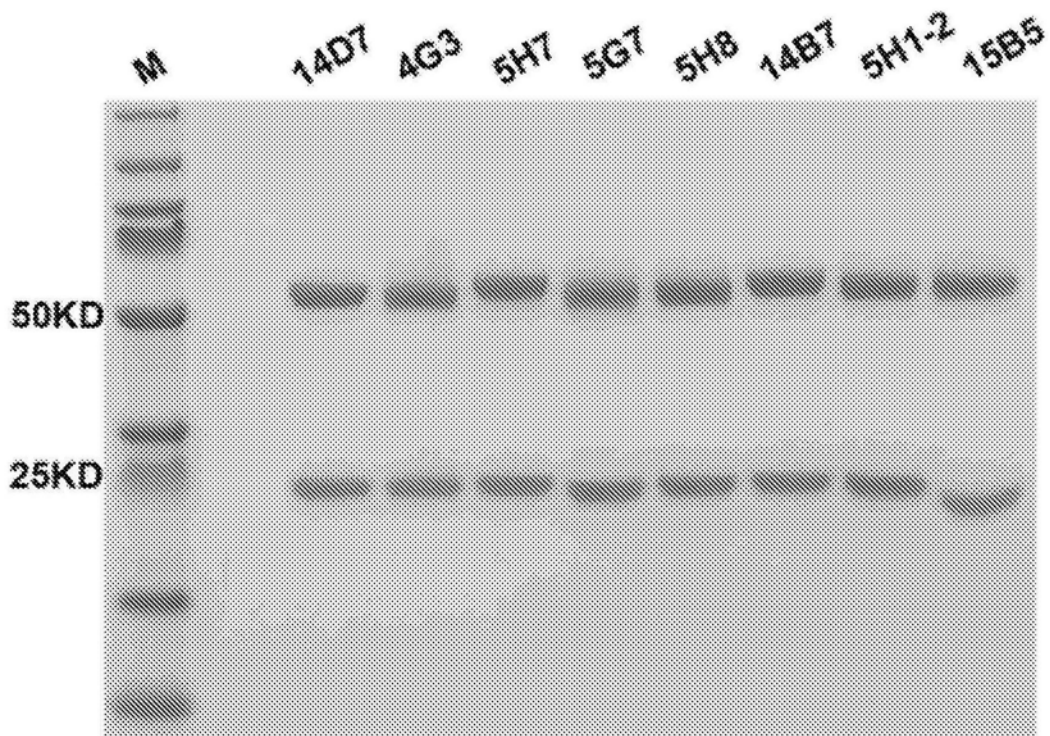


图24

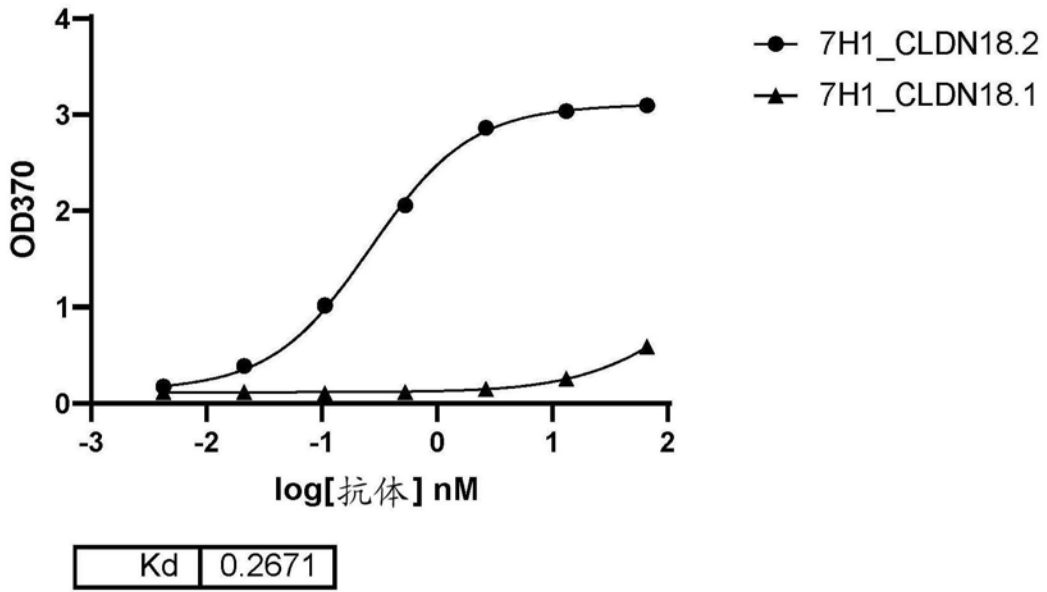


图25

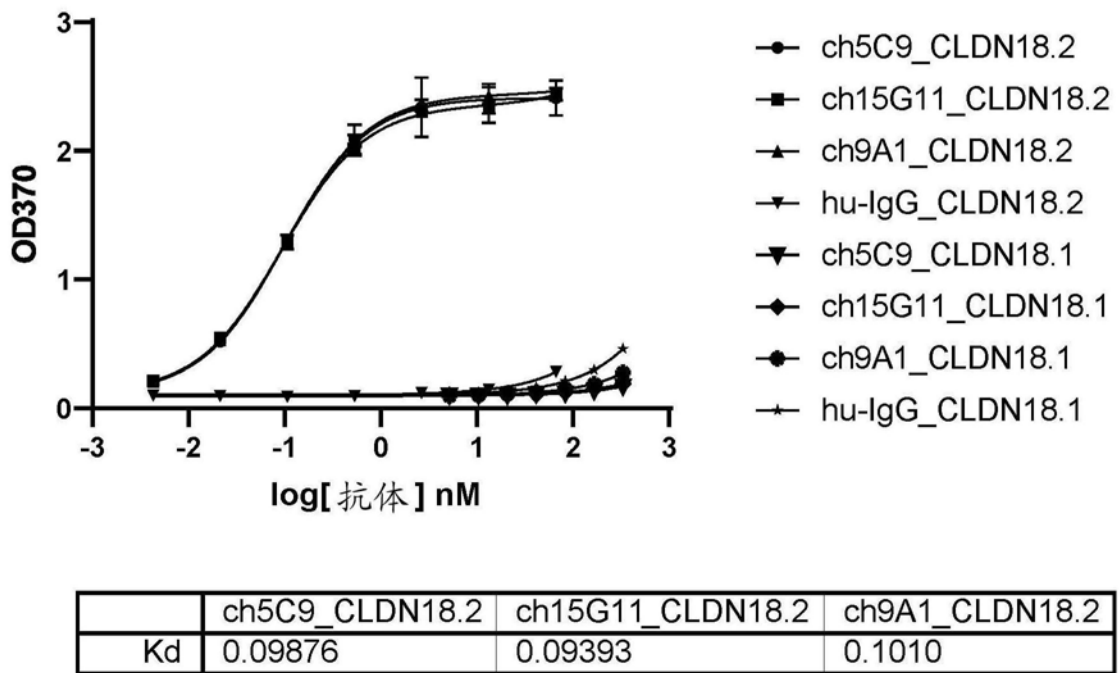


图26

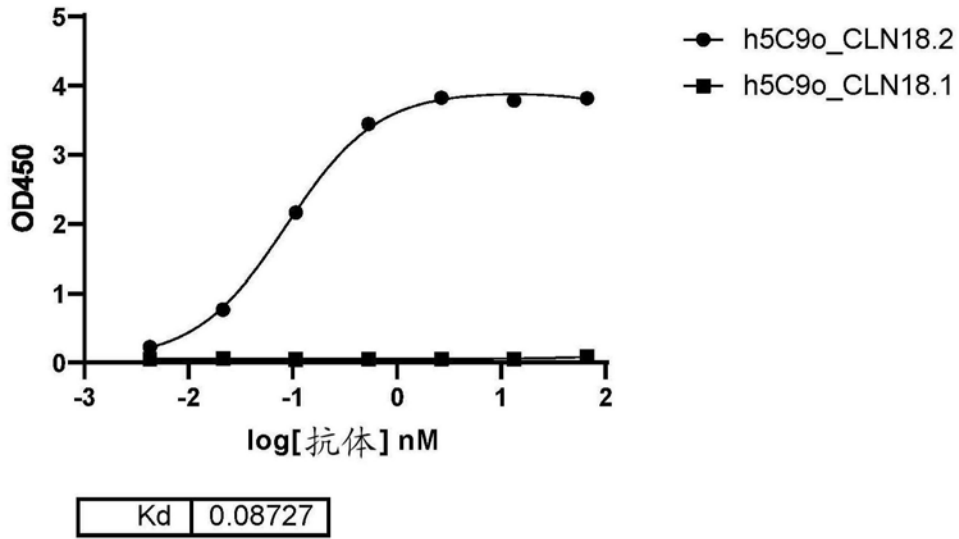


图27

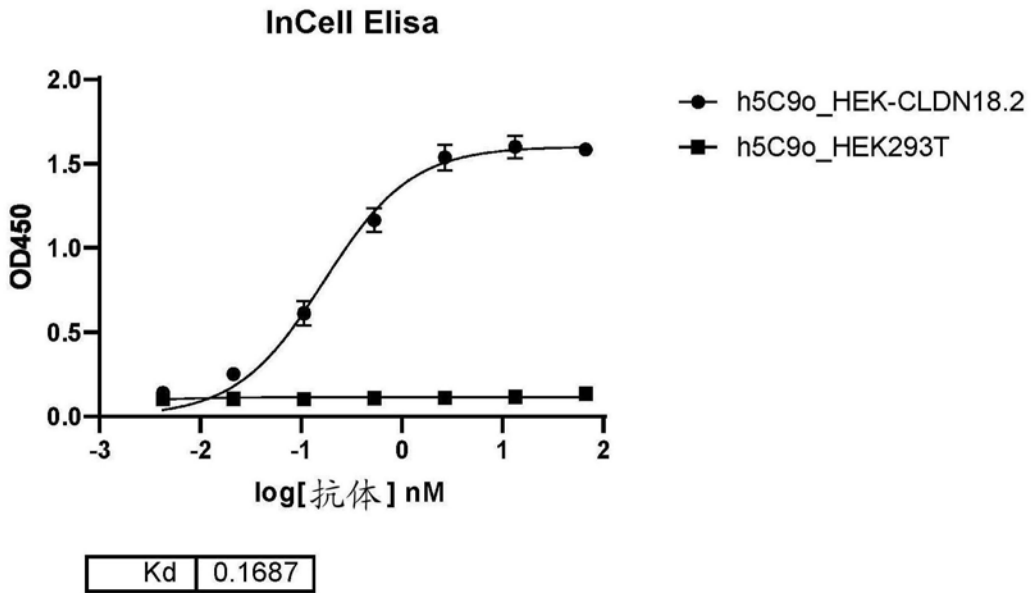
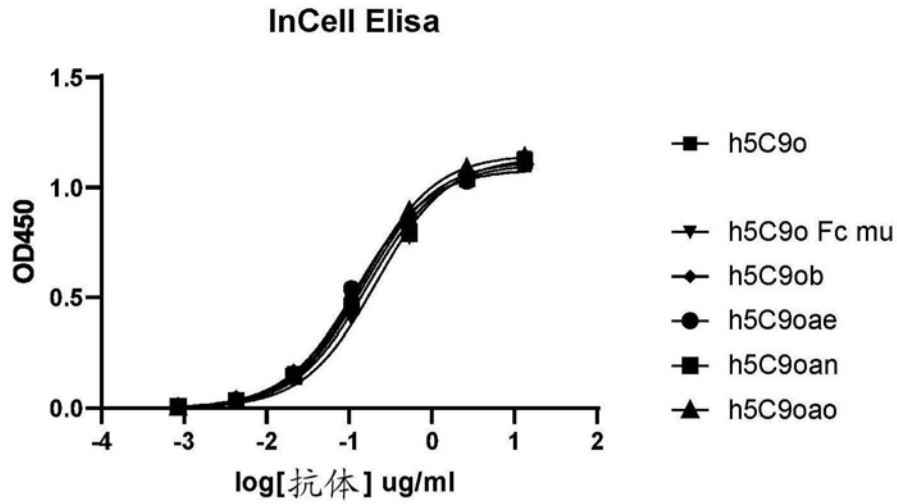
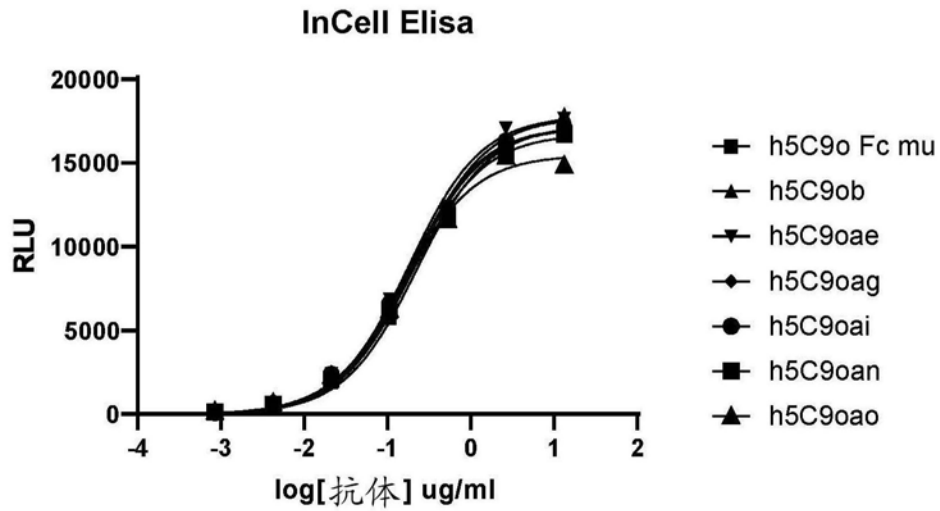


图28



	h5C9o	h5C9o Fc mu	h5C9ob	h5C9oae	h5C9oan	h5C9oao
Kd	0.1262	0.2127	0.1531	0.1229	0.1675	0.1489

图29



	h5C9o Fc mu	h5C9ob	h5C9oae	h5C9oag	h5C9oai	h5C9oan	h5C9oao
Kd	0.2248	0.2063	0.1837	0.1909	0.1801	0.1939	0.1539

图30

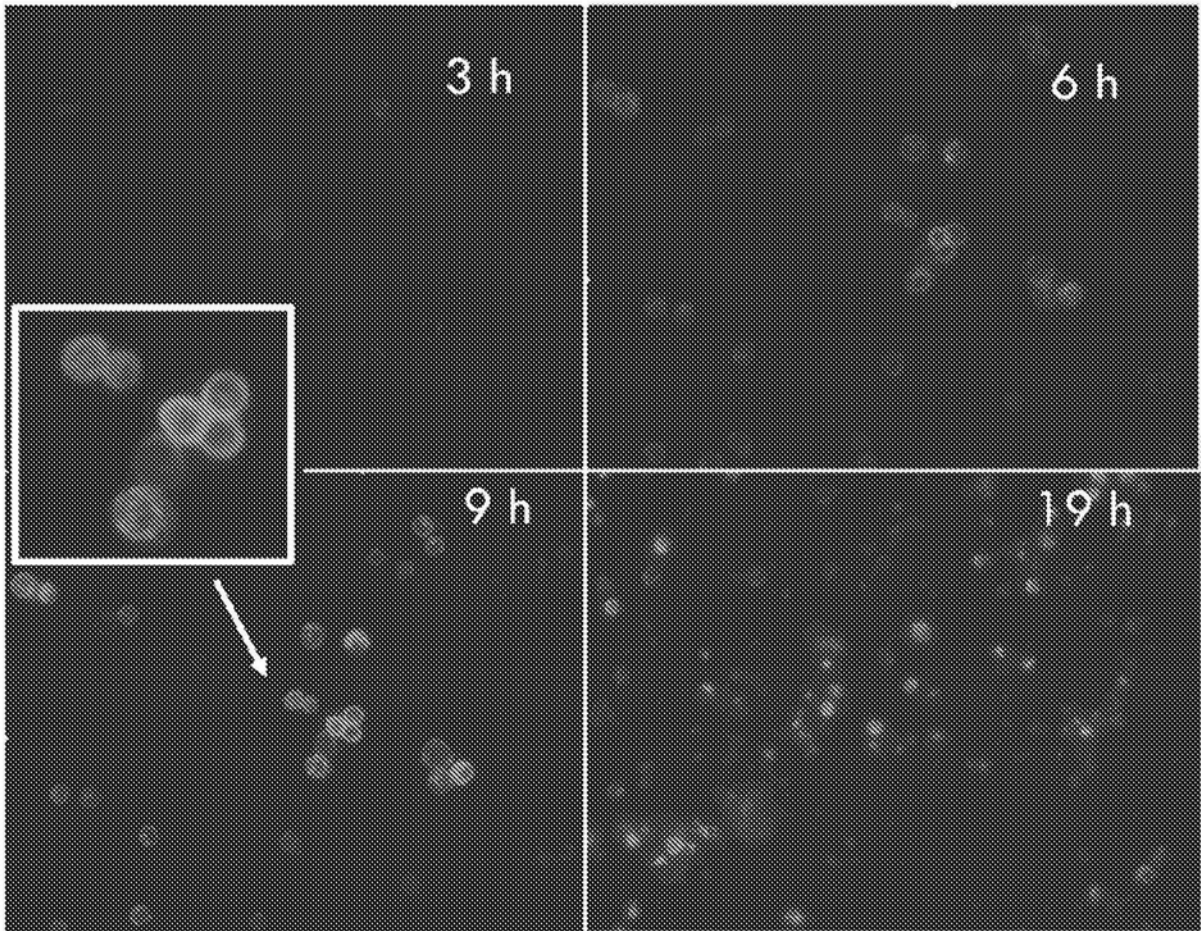
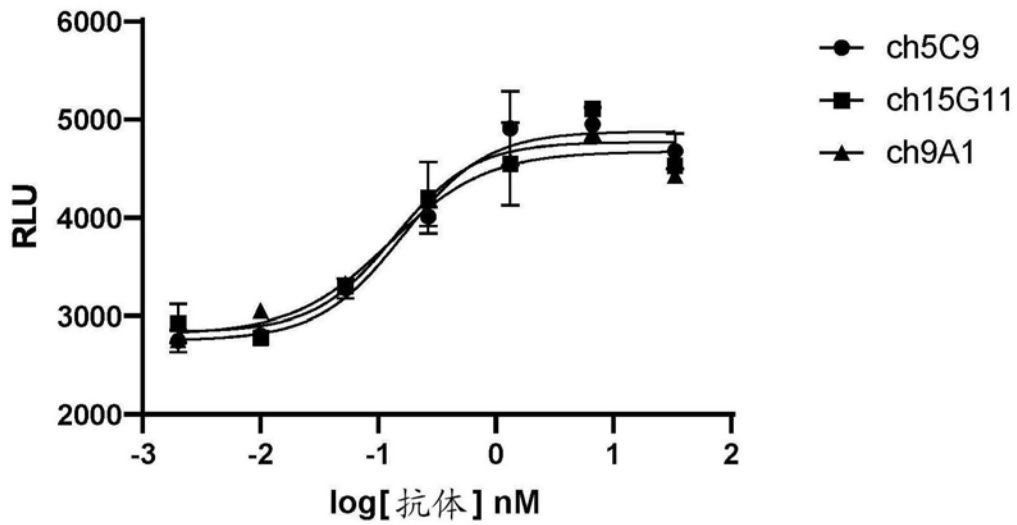


图31



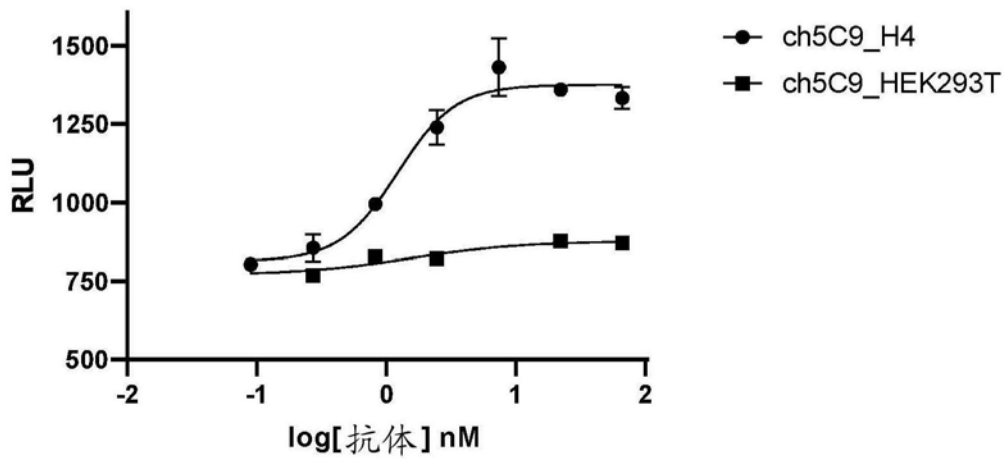
嵌合抗体 CDC



	ch5C9	ch15G11	ch9A1
EC50	0.1627	0.1375	0.1256

图32

ch5C9-H4 nM



EC50	1.226
------	-------

图33

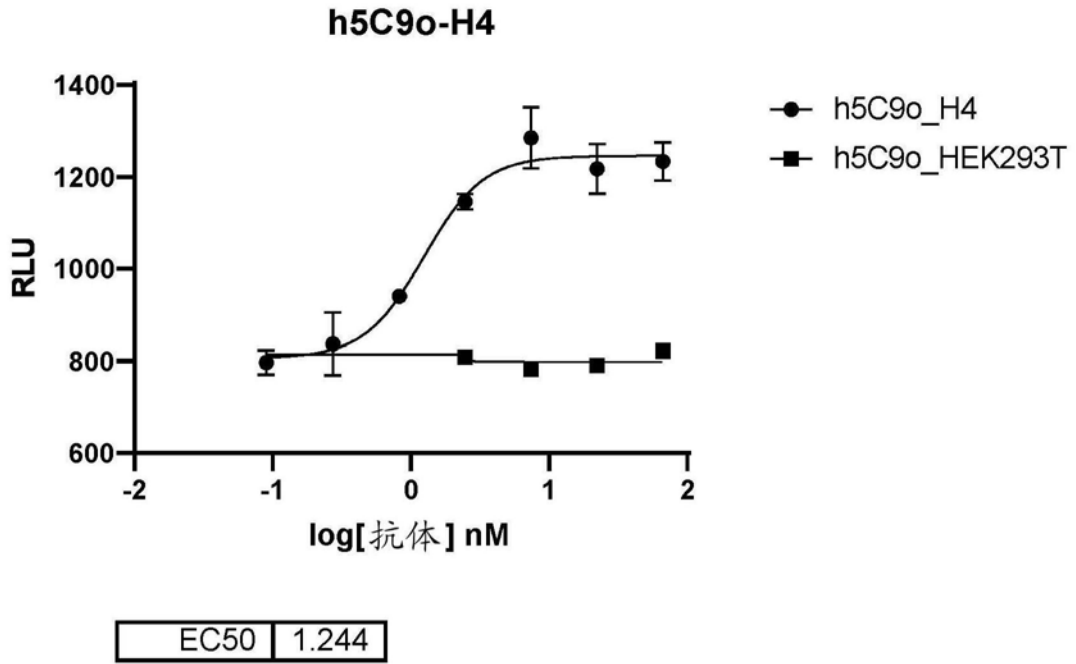
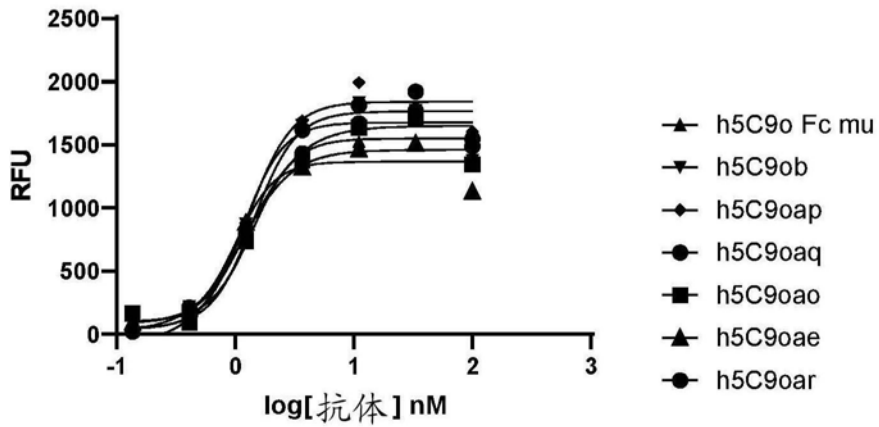
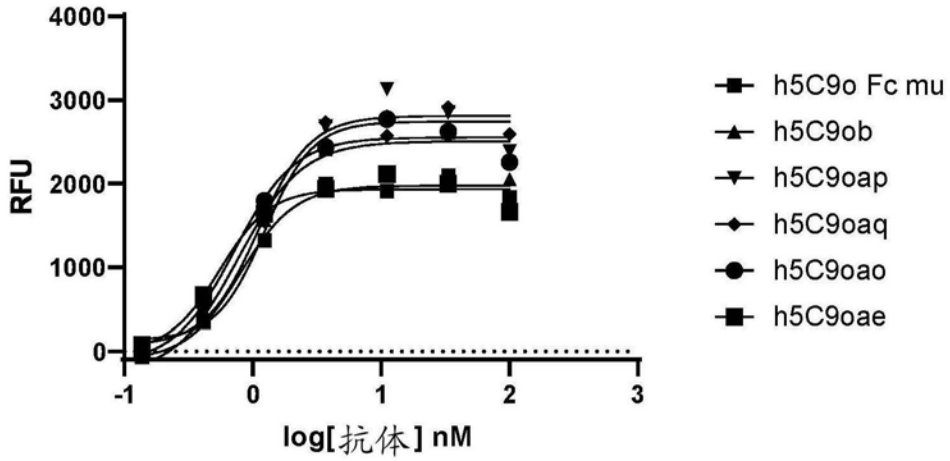


图34



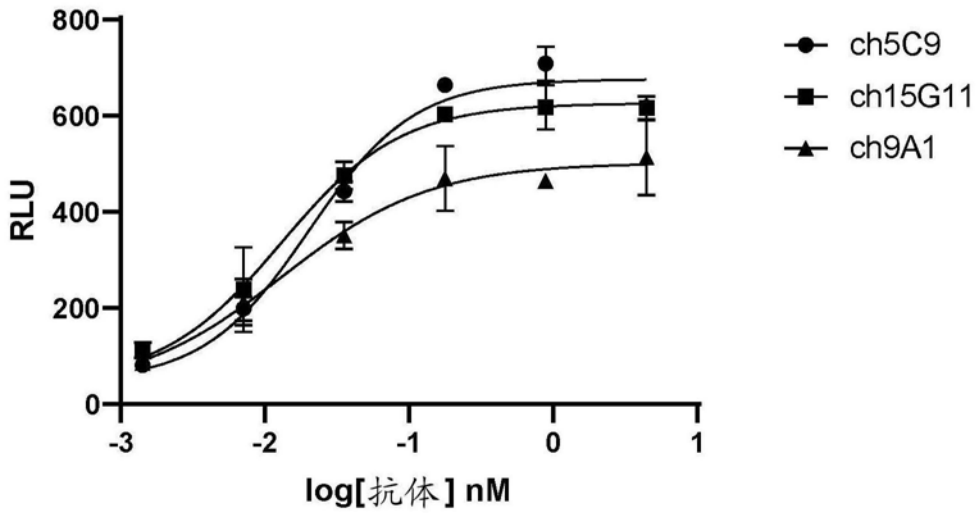
	h5C9o Fc mu	h5C9ob	h5C9oap	h5C9oaq	h5C9oao	h5C9oae	h5C9oar
顶端	1461	1677	1842	1765	1551	1367	1649
EC50	1.086	1.185	1.333	1.440	1.407	1.023	1.304

图35



	h5C9o Fc mu	h5C9ob	h5C9oap	h5C9oaq	h5C9oao	h5C9oae
顶端	1977	2506	2809	2742	2553	1933
EC50	0.8049	0.7750	1.104	1.245	0.7207	0.5512

图36



	ch5C9	ch15G11	ch9A1
EC50	0.02023	0.01300	0.01312

图37

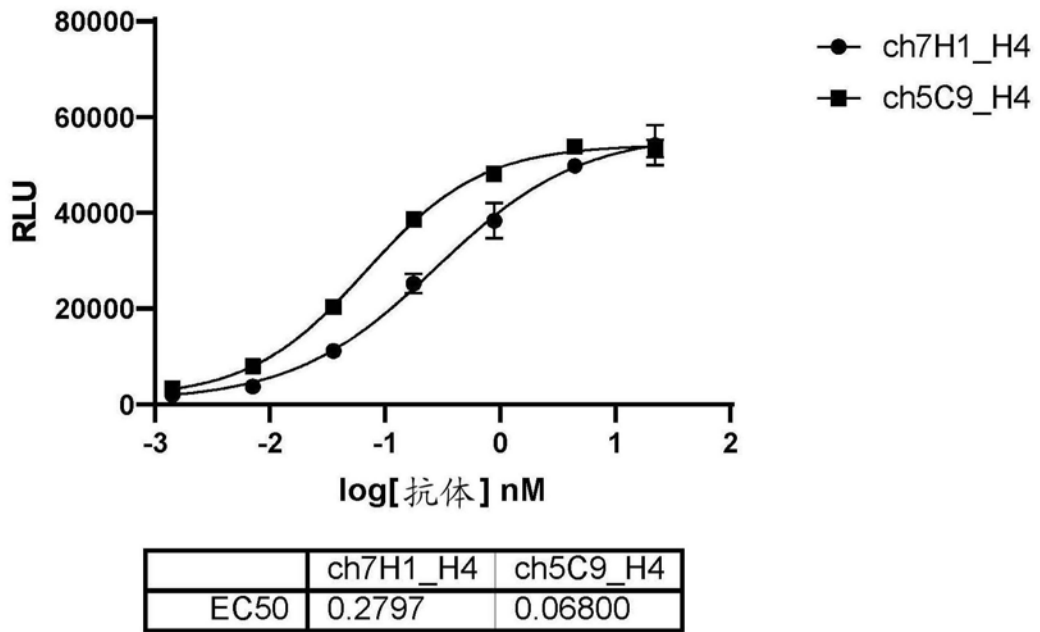


图38

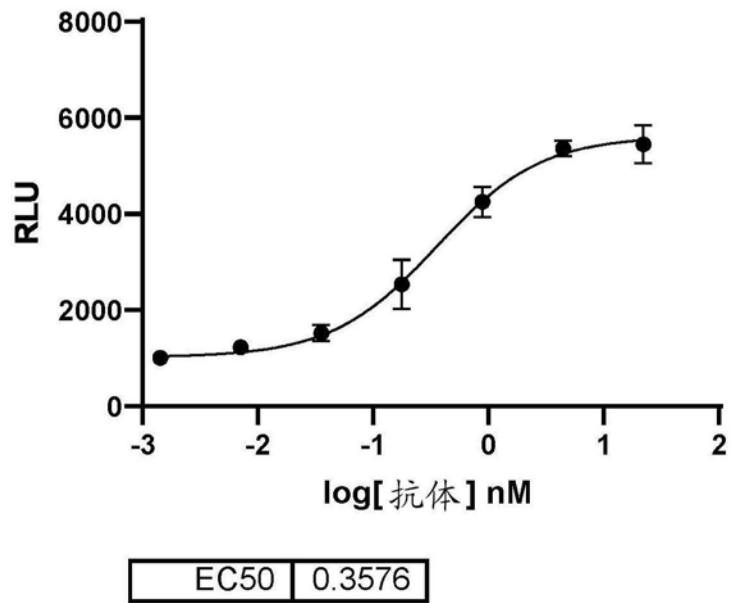


图39

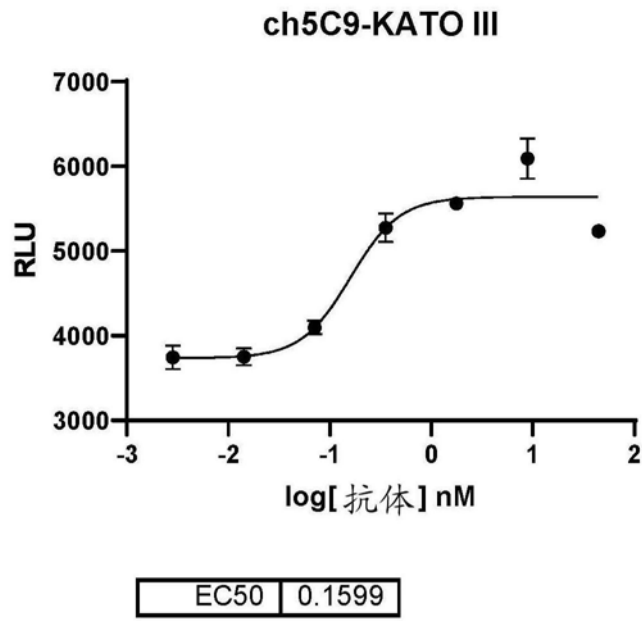


图40

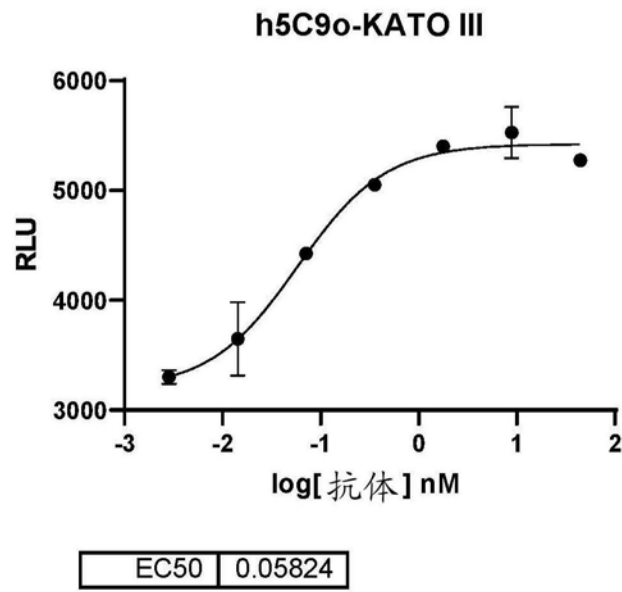
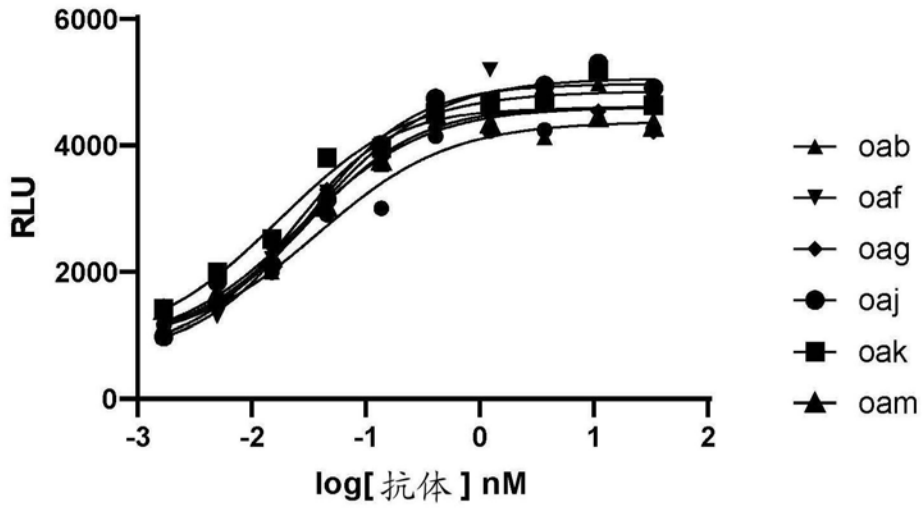
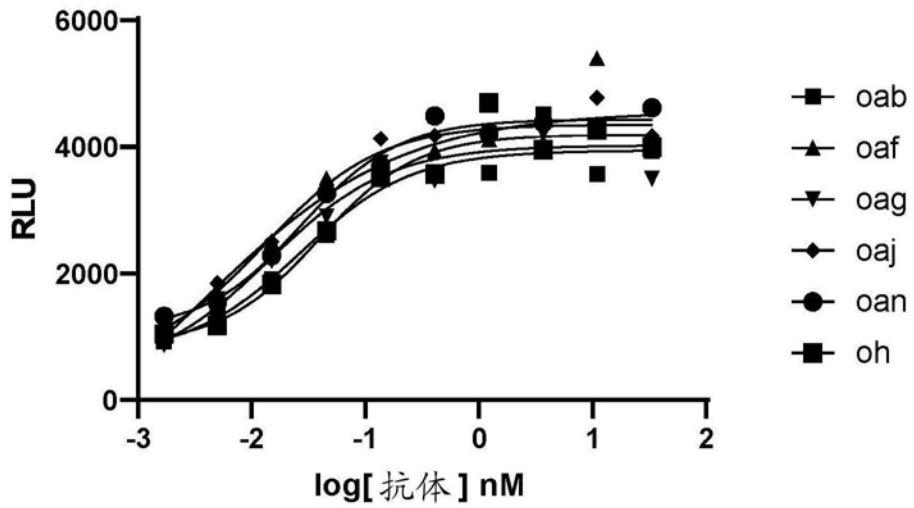


图41



	zol	oab	oaf	oag	oaj	oak	oam
EC50	0.03819	0.03000	0.03055	0.02275	0.03585	0.01749	0.02650

图42



	oab	oaf	oag	oaj	oan	oh
EC50	0.02673	0.003789	0.01428	0.01340	0.02745	0.03901

图43

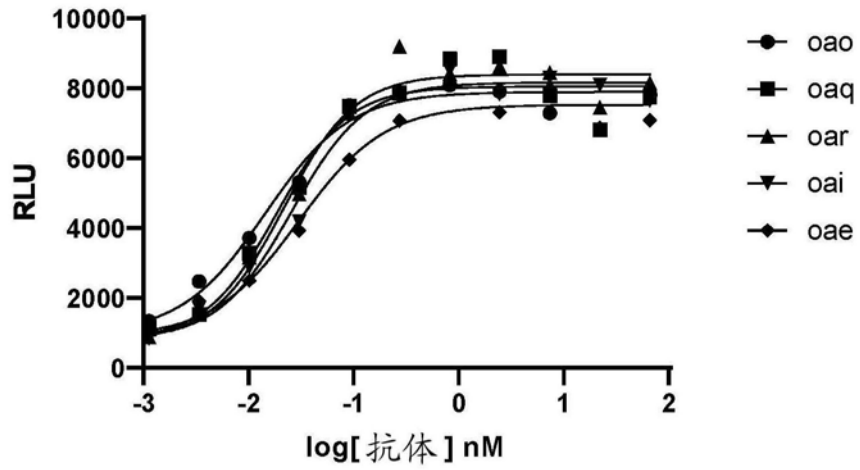


图44

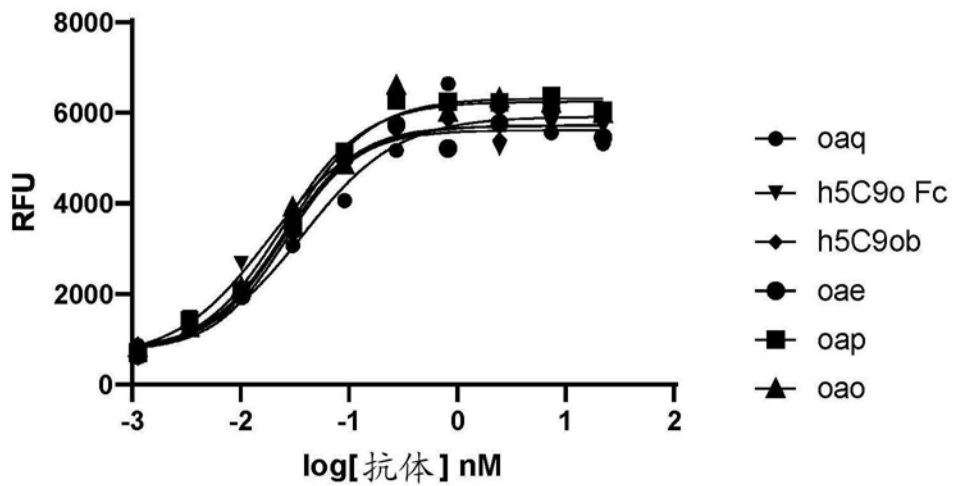


图45

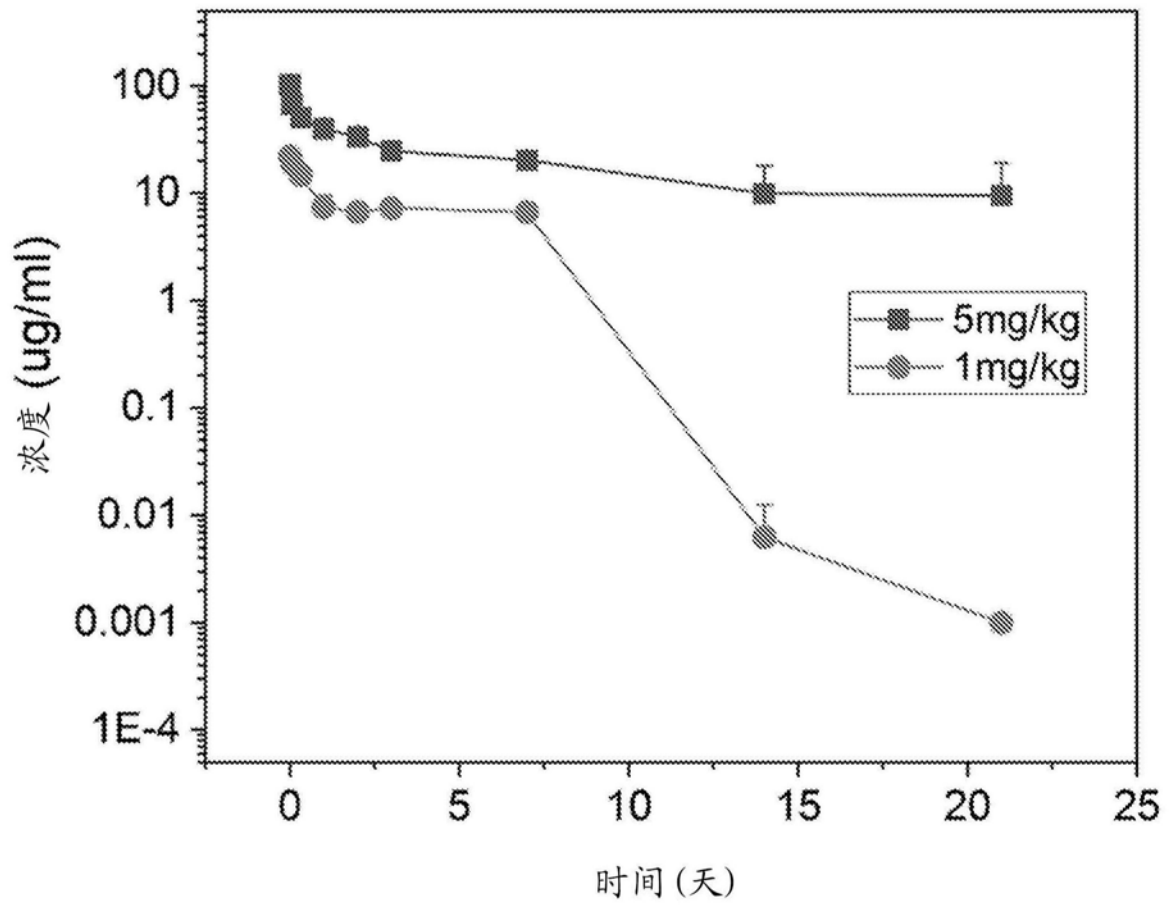


图46

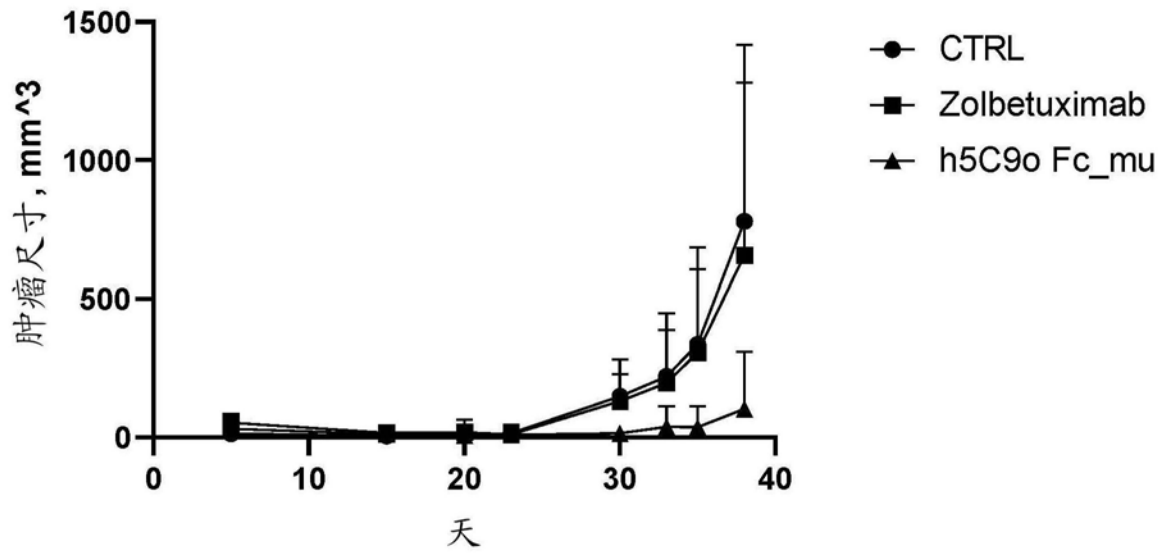


图47



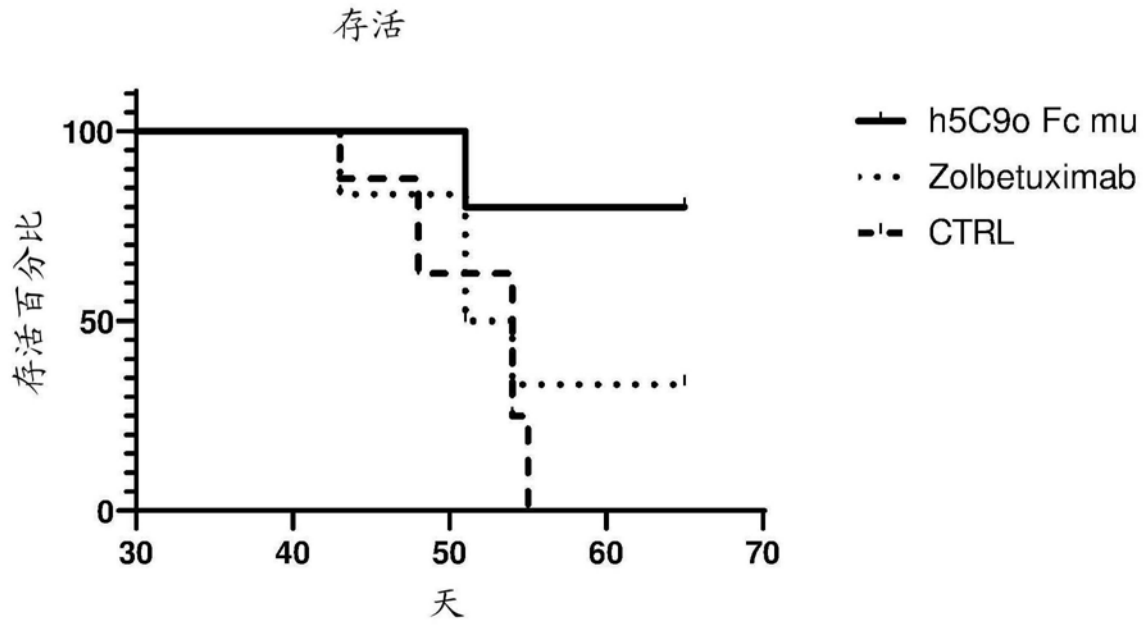


图48