



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108473567 A

(43)申请公布日 2018.08.31

(21)申请号 201780006894.7

(22)申请日 2017.01.20

(30)优先权数据

62/288045 2016.01.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.07.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/014325 2017.01.20

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/132062 EN 2017.08.03

(71)申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

(72)发明人 柴希运 B.阿伦

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 翟建伟 万雪松

(51)Int.Cl.

G07K 16/18(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

G01N 33/577(2006.01)

权利要求书2页 说明书12页

序列表18页

(54)发明名称

CGRP抗体及其用途

(57)摘要

本发明涉及结合人CGRP的抗体,包含这样的CGRP抗体的组合物和试剂盒,以及使用这样的CGRP抗体检测人CGRP的方法。

1. 一种结合人CGRP的抗体或其抗体片段,其包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR),其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO: 1的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO: 2的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO: 3的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO: 4的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO: 5的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO: 6的氨基酸序列。

2. 权利要求1的抗体,其中所述LCVR具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列,且所述HCVR具有SEQ ID NO: 8的氨基酸序列。

3. 权利要求1的抗体,所述抗体包含轻链(LC)和重链(HC),其中所述LC具有SEQ ID NO: 9的氨基酸序列,且所述HC具有SEQ ID NO: 10的氨基酸序列。

4. 权利要求1的抗体,所述抗体包含2个LC和2个HC,其中每个LC具有SEQ ID NO: 9的氨基酸序列,且每个HC具有SEQ ID NO: 10的氨基酸序列。

5. 权利要求1的抗体,其中所述抗体是抗体Fab片段。

6. 根据权利要求1-5所述的抗体,其中所述抗体用可检测标记物标记。

7. 一种试剂盒,其包含权利要求1-6中的任一项所述的抗体。

8. 根据权利要求7所述的试剂盒,所述试剂盒还包含第二种CGRP抗体。

9. 根据权利要求8所述的试剂盒,其中所述第二种CGRP抗体包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR),其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO: 13的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO: 14的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO: 15的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO: 16的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO: 17的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO: 18的氨基酸序列。

10. 根据权利要求8所述的试剂盒,其中所述第二种CGRP抗体包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR),其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO: 19的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO: 20的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO: 21的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO: 22的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO: 23的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO: 24的氨基酸序列。

11. 一种检测患者样品中的人CGRP的方法,所述方法包括:使所述患者样品与第一种CGRP抗体接触,和用权利要求1-5的第二种抗-CGRP抗体检测与所述第一种CGRP抗体结合的CGRP的量。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述患者样品是血浆或EDTA血浆、肝素血浆、血清、CSF或滑液。

13. 根据权利要求11所述的方法,其中所述方法由夹心免疫测定组成。

14. 根据权利要求11所述的方法,其中所述第一种CGRP抗体包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR),其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO: 13的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO: 14的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO: 15的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO: 16的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO: 17的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO: 18的氨基酸序列。

15. 根据权利要求11所述的方法,其中所述第一种CGRP抗体包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR),其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO: 19的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO: 20的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO: 21的氨基酸序列,且其中所

述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO: 22的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO: 23的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO: 24的氨基酸序列。

16. 根据权利要求11-15所述的方法,其中所述第一种CGRP抗体用可检测标记物标记。

17. 根据权利要求11-15所述的方法,其中所述第二种CGRP抗体用可检测标记物标记。

18. 一种检测患者样品中的人CGRP的方法,所述方法包括:使所述样品与权利要求1-5的第一种抗-CGRP抗体接触,和用第二种CGRP抗体检测与所述第一种CGRP抗体结合的CGRP的量。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述患者样品是EDTA血浆、肝素血浆、血清、CSF或滑液。

20. 根据权利要求18所述的方法,其中所述方法由夹心免疫测定组成。

21. 根据权利要求18所述的方法,其中所述第二种CGRP抗体包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR),其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO: 13的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO: 14的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO: 15的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO: 16的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO: 17的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO: 18的氨基酸序列。

22. 根据权利要求18所述的方法,其中所述第二种CGRP抗体包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR),其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO: 19的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO: 20的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO: 21的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO: 22的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO: 23的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO: 24的氨基酸序列。

23. 根据权利要求18-22所述的方法,其中所述第一种CGRP抗体用可检测标记物标记。

24. 根据权利要求18-22所述的方法,其中所述第二种CGRP抗体用可检测标记物标记。

25. 一种检测1毫升(mL)患者样品中的0.02-2皮克(pg)人CGRP的方法,所述方法包括:使所述患者样品与第一种CGRP抗体接触,和用权利要求1-5的第二种抗-CGRP抗体检测与所述第一种CGRP抗体结合的CGRP的量。

26. 一种检测1 mL患者样品中的0.02-2 pg人CGRP的方法,所述方法包括:使所述样品与权利要求1-5的第一种抗-CGRP抗体接触,和用第二种CGRP抗体检测与所述第一种CGRP抗体结合的CGRP的量。

27. 权利要求1-6中的任一项所述的抗体,其用于测量患者样品中的CGRP的量。

28. 权利要求1-6的抗体,所述抗体用于制备检测试剂以测量患者样品中的CGRP。

CGRP抗体及其用途

[0001] 本发明涉及结合降钙素基因相关肽 (CGRP) 的抗体和它们在试剂盒中的应用以及检测患者样品中的CGRP的方法。

[0002] CGRP是一种由中枢神经系统和周围神经系统的神经分泌的37氨基酸神经肽。它广泛地分布于周围神经系统和中枢神经系统的感觉神经中,并表现出大量的不同生物学活性。当从三叉神经纤维和其它神经纤维释放时,认为CGRP通过结合特定的细胞表面受体来介导它的生物应答。升高的CGRP水平在几种病症(包括偏头痛、丛集性头痛和骨关节炎疼痛)中起作用。

[0003] 针对CGRP的抗体是本领域众所周知的。例如,美国专利号8,298,536公开了许多抗-CGRP抗体。测量患者样品中的CGRP水平的方法也是本领域已知的。例如,Cayman Chemical[®]销售一种CGRP (人)酶免疫测定(EIA)试剂盒,其可以测量多种患者样品中的CGRP。但是,仍然需要具有更高灵敏度的抗体和试剂盒以测量患者样品中的低水平的CGRP。

[0004] 在本发明范围内的抗体、试剂盒和方法具有高灵敏度的期望特征以检测患者样品中的低水平的CGRP。本发明提供了一种结合人CGRP (α 和 β)且包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR)的抗体,其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO: 1的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO: 2的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO: 3的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO: 4的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO: 5的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO: 6的氨基酸序列。在一个实施方案中,本发明提供了一种结合人CGRP的抗体,其包含具有SEQ ID NO: 7的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)和由SEQ ID NO: 8的氨基酸序列给出的重链可变区(HCVR)。在另一个实施方案中,本发明提供了一种结合人CGRP的抗体,其包含由SEQ ID NO: 9的氨基酸序列给出的轻链(LC)和由SEQ ID NO: 10的氨基酸序列给出的重链(HC)。在一个更具体的实施方案中,本发明提供了一种结合人CGRP的抗体,其包含2个LC和2个HC,每个LC具有SEQ ID NO: 9的氨基酸序列,每个HC具有SEQ ID NO: 10的氨基酸序列。

[0005] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种试剂盒,其包含结合人CGRP的抗体,所述抗体包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR),其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO: 1的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO: 2的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO: 3的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO: 4的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO: 5的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO: 6的氨基酸序列。在一个实施方案中,本发明提供了一种试剂盒,其包含结合人CGRP的抗体,所述抗体包含具有SEQ ID NO: 7的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)和由SEQ ID NO: 8的氨基酸序列给出的重链可变区(HCVR)。在另一个实施方案中,本发明提供了一种试剂盒,其包含结合人CGRP的抗体,所述抗体包含由SEQ ID NO: 9的氨基酸序列给出的轻链(LC)和由SEQ ID NO: 10的氨基酸序列给出的重链(HC)。在一个更具体的实施方案中,本发明提供了一种试剂盒,其包含结合人CGRP的抗体,所述抗体包含2个LC和2个HC,每个LC具有SEQ ID NO: 9的氨基酸序列,每个HC具有SEQ ID NO: 10的氨基酸序列。

[0006] 在另一个实施方案中,所述试剂盒包含结合人CGRP的抗体和第二种抗-CGRP抗体,

所述结合人CGRP的抗体包含2个LC和2个HC,每个LC具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列,每个HC具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列。更具体地,所述第二种抗-CGRP抗体包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR),其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO:13的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO:14的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO:15的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO:16的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO:17的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO:18的氨基酸序列。在一个更具体的实施方案中,所述第二种抗-CGRP抗体包含轻链(LC)和重链(HC),其中所述LC包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列,且其中所述HC包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在另一个具体的实施方案中,所述第二种抗-CGRP抗体包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR),其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO:19的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO:20的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO:21的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO:22的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO:23的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO:24的氨基酸序列。在一个更具体的实施方案中,所述第二种抗-CGRP抗体包含轻链(LC)和重链(HC),其中所述LC包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列,且其中所述HC包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列。

[0007] 本发明还提供了一种检测大于0.1皮克(pg)的人CGRP/毫升(mL)患者样品的方法,所述方法包括使所述患者样品与本发明的抗体接触。在一个实施方案中,本发明提供了一种检测患者样品中的0.01 -2 pg/ml的人CGRP的方法,所述方法包括使所述患者样品与本发明的抗体接触。在另一个实施方案中,本发明提供了一种检测患者样品中的0.01 -0.5 pg/ml的人CGRP的方法,所述方法包括使所述患者样品与本发明的抗体接触。在一个具体的实施方案中,本发明提供了一种检测患者样品中的0.02-0.2 pg/ml的人CGRP的方法,所述方法包括使所述患者样品与本发明的抗体接触。在一个更具体的实施方案中,本发明提供了一种检测患者样品中的0.02 pg/ml的人CGRP的方法,所述方法包括使所述患者样品与本发明的抗体接触。在一个具体的实施方案中,所述患者样品是EDTA血浆、肝素血浆、血清、CSF或滑液。在另一个具体的实施方案中,所述方法由ELISA组成。

[0008] 本发明还提供了一种检测患者样品中的人CGRP的方法,所述方法包括:使所述样品与第一种抗-CGRP抗体接触,和用包含2个LC和2个HC的抗体检测与所述抗体结合的CGRP的量,其中每个LC的氨基酸序列是SEQ ID NO:9的氨基酸序列,且每个HC的氨基酸序列是SEQ ID NO:10的氨基酸序列。在一个具体的实施方案中,所述患者样品是EDTA血浆、肝素血浆、血清、CSF或滑液。在另一个具体的实施方案中,所述方法由ELISA组成。在另一个实施方案中,所述第一种抗-CGRP抗体包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR),其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO:13的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO:14的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO:15的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO:16的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO:17的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO:18的氨基酸序列。在另一个实施方案中,所述第一种抗-CGRP抗体包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR),其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO:19的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO:20的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO:21的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO:22的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO:23的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO:24的氨基酸序列。

[0009] 本发明还提供了检测患者样品中的人CGRP的方法,所述方法包括:使所述样品与包含2个LC和2个HC的抗体接触,其中每个LC的氨基酸序列是SEQ ID NO:9的氨基酸序列,且每个HC的氨基酸序列是SEQ ID NO:10的氨基酸序列,和用第二种抗-CGRP抗体检测与所述抗体结合的CGRP的量。在一个具体的实施方案中,所述患者样品是EDTA血浆、肝素血浆、血清、CSF或滑液。在另一个具体的实施方案中,所述方法由ELISA组成。在另一个实施方案中,所述第二种抗-CGRP抗体包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR),其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO:13的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO:14的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO:15的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO:16的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO:17的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO:18的氨基酸序列。在另一个实施方案中,所述第二种抗-CGRP抗体包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR),其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO:19的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO:20的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO:21的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO:22的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO:23的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO:24的氨基酸序列。

[0010] 本发明还提供了一种结合人CGRP且包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR)的抗体,其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO:1的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO:2的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO:3的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO:4的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO:5的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO:6的氨基酸序列,所述抗体用于测量人样品中的CGRP的量。在一个实施方案中,本发明提供了一种结合人CGRP的抗体,其包含具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)和由SEQ ID NO:8的氨基酸序列给出的重链可变区(HCVR),所述抗体用于测量人样品中的CGRP的量。在另一个实施方案中,本发明提供了一种结合人CGRP的抗体,其包含由SEQ ID NO:9的氨基酸序列给出的轻链(LC)和由SEQ ID NO:10的氨基酸序列给出的重链(HC),所述抗体用于测量人样品中的CGRP的量。在一个更具体的实施方案中,本发明提供了一种结合人CGRP的抗体,其包含2个LC和2个HC,每个LC具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列,每个HC具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列,所述抗体用于测量人样品中的CGRP的量。

[0011] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种结合人CGRP且包含轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR)的抗体,其中所述LCVR包含在CDRL1处的SEQ ID NO:1的氨基酸序列、在CDRL2处的SEQ ID NO:2的氨基酸序列和在CDRL3处的SEQ ID NO:3的氨基酸序列,且其中所述HCVR包含在CDRH1处的SEQ ID NO:4的氨基酸序列、在CDRH2处的SEQ ID NO:5的氨基酸序列和在CDRH3处的SEQ ID NO:6的氨基酸序列,所述抗体用于制备检测试剂以测量患者样品中的CGRP。在一个实施方案中,本发明提供了一种结合人CGRP的抗体,其包含具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)和由SEQ ID NO:8的氨基酸序列给出的重链可变区(HCVR),所述抗体用于制备检测试剂以测量患者样品中的CGRP。在另一个实施方案中,本发明提供了一种结合人CGRP的抗体,其包含由SEQ ID NO:9的氨基酸序列给出的轻链(LC)和由SEQ ID NO:10的氨基酸序列给出的重链(HC),所述抗体用于制备检测试剂以测量患者样品中的CGRP。在一个更具体的实施方案中,本发明提供了一种结合人CGRP的抗体,其包含2个LC和2个HC,每个LC具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列,每个HC具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列,所述抗体用于制备检测试剂以测量患者样品中的CGRP。

[0012] 本发明的抗体结合 α 和 β CGRP(在本文中被称作“CGRP”)两者。本文中使用的“抗体”是包含通过二硫键互连的2个重链(HC)和2个轻链(LC)的免疫球蛋白分子。每个LC和HC的氨基端部分包括经由其中所含的互补性决定区(CDR)负责抗原识别的可变区。所述CDR散布在被称作构架区(FR)的更保守的区域内。对于每个可变区,在重链(CDRH1、CDRH2和CDRH3)和轻链(CDRL1、CDRL2、CDRL3)的每个可变区中存在3个CDR。氨基酸向本发明的抗体的LCVR和HCVR区域内的CDR结构域的分配是基于众所周知的Kabat编号惯例(Kabat, 等人, Ann. NY Acad. Sci. 190:382-93 (1971); Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991))和North编号惯例(North等人, A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations, Journal of Molecular Biology, 406:228-256 (2011))。按照以上方法,确定本发明的CDR(表1)。

[0013] 本文中使用的“抗体Fab片段”被定义为这样的完整抗体的部分,其包含完整抗体的抗原结合位点或可变区,其中所述部分不含完整抗体的Fc区的恒定重链结构域(即CH2、CH3和CH4,取决于抗体同种型)。抗体片段的例子包括:Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂和Fv片段;双体;作为多肽的任何抗体片段,所述多肽具有由邻近氨基酸残基的一个不间断序列组成的一级结构(在本文中被称作“单链抗体片段”或“单链多肽”),包括、但不限于:(1)单链Fv(scFv)分子,(2)含有仅一个轻链可变结构域的单链多肽,或其含有轻链可变结构域的三个CDR、没有有关的重链部分的片段,和(3)含有仅一个重链可变区的单链多肽,或其含有重链可变区的三个CDR、没有有关的轻链部分的片段;和从抗体片段形成的多特异性的或多价的。在包含一个或多个重链的抗体片段中,所述重链可以含有在完整抗体的非-Fc区中发现的任何恒定结构域序列(例如CHI),和/或可以含有在完整抗体中发现的任何铰链区序列。优选地,所述抗体片段是Fab片段。

[0014] 本发明的CGRP免疫测定法可以是竞争测定法或夹心测定法。第一抗体和/或第二抗体中的至少一种可以用可检测标记物标记或固定化在固体支持物上。用可检测标记物标记抗体或抗体片段的方法是本领域普通技术人员已知的。可检测标记物的例子包括、但不限于放射性同位素、酶、荧光物质、发光物质和颗粒。根据本领域普通技术人员已知的方法,例如,Kono等人(Kaku-Igaku Gijutu, 13(1), 2, (1993))描述的方法,可以用可检测标记物标记抗体。

[0015] 本文中使用的术语“试剂盒”参考执行测定所需的试剂和其它物质的组合使用。预见到,所述试剂盒包括至少一种抗-人CGRP抗体,优选本发明的CA11抗体。更优选地,所述试剂盒还包括本发明的抗体I或抗体II。术语“试剂盒”无意限于试剂和/或其它物质的特定组合。本文中使用的术语“夹心免疫测定”或“夹心-测定”表示使用一对抗体(例如,抗体'A'和抗体'B')检测抗原的测定,每种抗体针对抗原或抗原的部分。对于抗体对,作为一个例子,将抗体'A'共价地或非共价地标记至报告分子(例如,允许电化学发光的分子或允许荧光的分子)。抗体'A'的非共价标记的一个例子将允许针对抗体'A'的第二标记抗体以结合抗体'A'。将抗体'B'直接地连接(或允许间接地连接)至固体支持物相如测定板、珠子、磁体或电极。适合用于夹心免疫测定的检测技术包括电化学发光、化学发光和发荧光的化学发光。

[0016] “竞争性测定”表示样品中未标记的分析物,其与经标记的分析物竞争结合抗体。洗掉未结合的分析物以后,测量经标记的分析物的量。

[0017] 术语“接触”表示以使抗体与抗原相互作用或使抗体结合抗原的方式,使所述抗体和含有所述抗原的物质在一起。术语“检测”表示用未标记的或经标记的抗体鉴别分析物在样品中的存在或不存在。

[0018] 本发明的抗体是单克隆抗体(“mAb”)。可以生产单克隆抗体,例如,通过杂交瘤技术、重组技术、噬菌体展示技术、合成技术,例如,CDR-移植或本领域已知的这样的技术或其它技术的组合。在本发明的另一个实施方案中,以分离形式提供所述抗体或编码它们的核酸。本文中使用的术语“分离的”表示这样的蛋白、肽或核酸;其在自然界中不存在,且不含有或基本上不含有在细胞环境中发现的其它大分子物质。本文中使用的“基本上不含有”是指目标蛋白、肽或核酸包含超过80%(以摩尔为基础)的存在的大分子物质,优选地超过90%,且更优选地超过95%。

[0019] 本文中使用的术语“患者”表示人受试者。术语“样品”或患者样品可互换地使用,且如本文中使用的,表示得自患者的样品。所述样品可以是任何生物组织、细胞或流体。这样的样品包括血浆(以及EDTA或肝素血浆)、血清CSF或滑液。

实施例

[0020] 抗体表达和纯化

在HEK293细胞中短暂地表达CGRP-反应性抗体CA11。所述抗体是小鼠IgG1/ κ ,并且使用蛋白G纯化。简而言之,将来自用mIgG1 CA11的LC和HC载体转染的细胞的2 L HEK293上清液在转染后5天收获,并以2 mL/min在冷室中过夜加载到5 mL,蛋白G柱(GE Healthcare # 17-0405-03)上。次日,将蛋白G柱用5柱体积的PBS(pH 7.4)以5 mL/min洗涤。将结合的CA11抗体用10 mM柠檬酸(pH ~ 3)以5 mL/min从蛋白G柱洗脱,并立即用1/10体积的1 M Tris(pH 8)中和。将CA11抗体缓冲液交换进PBS(pH 7.4)中,并在Millipore离心浓缩器中浓缩至1.7 mg/mL。使用SDS-PAGE和尺寸排阻色谱法评估抗体的纯度。使用N-端测序和MALDI-TOF进一步证实CA11抗体的身份。执行BIAcore™结合以确定CA11抗体与CGRP肽的结合亲和力。在表1中提供了示例抗体的序列。

[0021] 表1. 示例抗体的氨基酸序列的SEQ ID.

抗体	轻链	重链	LCVR	HCVR
CA11	9	10	7	8
抗体I	25	26	-	-
抗体II	27	28	-	-

抗体	LCDR1	LCDR2	LCDR3
CA11	1	2	3
抗体I	13	14	15
抗体II	19	20	21

抗体	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CA11	4	5	6
抗体I	16	17	18
抗体II	22	23	24

[0022] CGRP Fab结合ELISA

使用基于ELISA的测定来测量CA11和亲本(“C1WT”) Fab分子的相对亲和力。简而言之,通过加入50 μL /孔的1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 溶液在4 $^{\circ}\text{C}$ 包被96孔板过夜,所述溶液含有在PBS 7.4中的山羊抗-人 κ (Southern Biotech #2060-01)。温育以后,将平板用200 μL /孔的酪蛋白/PBS溶液(Thermo-Fisher Scientific #37528)在室温封闭1小时。将平板用含有0.1%Tween[®]-20的PBS (PBS-T)洗涤3次。将50 μL 的每种Fab归一化至2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度,加入平板上的单独列,并在37 $^{\circ}\text{C}$ 温育1小时。将平板用PBS-T洗涤3次,然后与50 μL N-端生物素标记的人CGRP (Abgent Custom Synthesized Peptide #355061532)温育。在20 nM开始,将N-端生物素标记的CGRP肽的3倍系列稀释物加给捕获的Fab并在37 $^{\circ}\text{C}$ 温育1小时。将平板用PBS-T洗涤3次。为了促进人CGRP肽从捕获的Fab的解离,将另外的200 μL PBS-T加入每个孔并在37 $^{\circ}\text{C}$ 温育2小时。将平板洗涤,加入50 μL 在PBS-T中1:1000稀释的碱性磷酸酶缀合的中和亲和素(Pierce #31002),并将平板在37 $^{\circ}\text{C}$ 温育1小时。将平板洗涤,并加入50 μL 在水中稀释25倍的碱性磷酸酶底物。在比色测量显影以后,使用Molecular Devices VMax Kinetic ELISA Microplate Reader读出平板,并将在560 nm的吸光度记录为人CGRP浓度的函数,用Microsoft[®]Excel作图。

[0023] 表2. ELISA结合数据.

CGRP (nM)	C1WT (A560)	CA11 (A560)
20	0.327	1.046
6.667	0.232	1.028
2.222	0.14	0.688
0.741	0.084	0.356
0.247	0.064	0.165
0.082	0.051	0.091
0.027	0.052	0.063
0.009	0.065	0.082

[0024] 在表2中所示的数据证实,CA11结合CGRP。

[0025] 高灵敏度CGRP MSD (Meso Scale Discovery[®]) ELISA

使用Meso Scale Discovery[®] (MSD)测定来确定CA11抗体在检测人CGRP中的能力。如下封闭平板:加入150 μL /孔的3%Blocker A/PBS,并在650 rpm旋转下在室温温育60分钟。将平板用PBS-T洗涤3次,并将经稀释的生物素-标记的抗-CGRP抗体(抗体I; 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 在0.1% Blocker A/PBS中)加入蛋白链菌素平板的孔中。将平板在旋转(650 rpm)下在室温温育1小时。

[0026] 洗涤平板,将25 μL 人健康供体血清、肝素血浆、CSF或滑液样品(或标准品; α -CGRP; Bachem)加入孔中,并在室温在旋转下温育2小时。洗涤平板,并加入25 μL Sulfo-Tag标记的-抗-CGRP (CA11) (0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$),并将平板在室温在旋转下温育1小时。洗涤平板,并将150 μL /孔的2X MSD Read Buffer T加入每个孔。在MSD仪器上读出平板,并在MSD Discovery Workbench软件或等同软件上使用log-log 4-5 PL拟合计算未知量。来自人供体样品的CGRP浓度总结在表2中。

[0027] 为了确定在每个基质中的掺入量(spike)和回收率,将不同浓度的CGRP标准品掺

入人EDTA血浆、肝素血浆、血清、CSF或滑液中。在每个基质中的CGRP的回收率总结在表3中。

[0028] 表2. 健康供体中的CGRP水平的总结.

基质	样品数目	CGRP浓度 (pg/mL) 平均值±SD
EDTA血浆	55	2.2±0.86
血清	61	1.78±0.60
肝素血浆	10	1.23±1.03
CSF	20	5.48±1.61
滑液	6	0.32±0.25

[0029] 在表2中的数据证实,使用CA11抗体的CGRP MSD测定检测到在健康供体中的CGRP。

[0030] 表3. CGRP的掺入量(Spike)和回收率.

	掺入量 (Spike) (pg/mL)	%回收率		掺入量 (Spike) (pg/mL)	%回收率
EDTA 血浆	25	98	CSF	25	107
	8.33	98		8.33	103
	2.78	99		2.78	99
	0.93	97		0.93	98
	0.31	101		0.31	99
血清	25	83	滑液	25	103
	8.33	84		8.33	99
	2.78	88		2.78	92
	0.93	87		0.93	91
	0.31	96		0.31	90
肝素血 浆	30	107			
	3.3	112			
	0.37	115			
	0.12	108			

[0031] 在表3中的数据证实,使用CA11抗体的CGRP MSD测定检测到在人EDTA血浆、血清、肝素、CSF和滑液中的CGRP。

[0032] Quanterix™ Simoa™ 测定

根据Quanterix™方案,将珠子(0.5 mg/ml)缀合至抗体II。制备10 ml珠子溶液(500万珠子/mL)、10 mL生物素化的CA11抗体溶液(0.1 µg/mL)和10 mL抗生蛋白链菌素-β-半乳糖苷酶溶液(SBG; 150 pM),并转移至单独的15 mL瓶子。根据Simoa™ HD-1分析仪用户指南(Analyzer User Guide),将珠子、CA11抗体、校准剂、SBG和供给的试卤灵-β-D吡喃半乳糖苷RGP试剂加载进仪器中。启动运行,并根据Simoa™ HD-1分析仪用户指南的Homebrew章节在所述仪器上运行。结合数据显示在表4中。

[0033] 为了确定在使用CA11抗体的Quanterix™测定中的掺入量(spike)和回收率,将CGRP掺入人血浆中。回收的掺入的CGRP的百分比总结在表5中。

[0034] 为了确定使用CA11抗体的CGRP Quanterix™测定的灵敏度,检测了健康供体血浆中的CGRP水平。从健康供体血浆检测到的CGRP的浓度显示在表6中。

[0035] 表4. CGRP Quanterix™测定结合数据.

CGRP (pg/mL)	平均AEB*
50	2.99
16.67	1.18

5.56	0.42
1.85	0.13
0.62	0.06
0.21	0.02
0.07	0.011
0.02	0.0075
0.0076	0.0079
0	0.0064

*AEB = 平均酶/珠子。

[0036] 在表4中的数据证实,使用CA11抗体的CGRP Quanterix™测定检测到血浆中低至0.02 pg/ml的人CGRP。

[0037] 表5. 在EDTA血浆中的CGRP掺入量(spike)和回收率.

掺入量(Spike) (pg/mL)	回收率 (%)
25	83
8.33	77
2.78	78
0.93	77
0.31	99
0.10	96

[0038] 在表5中的数据证实,使用CA11抗体的CGRP Quanterix™测定检测到在EDTA血浆中的掺入的CGRP,具有范围在77%至99%的回收率百分比。

[0039] 表6. 在健康供体中的血浆CGRP水平 (n=9供体/组) .

基质	CGRP浓度 (pg/mL) 平均值±SD
EDTA血浆	0.93±0.64
肝素血浆	1.02±0.77

[0040] 在表6中的数据证实,使用CA11抗体的CGRP Quanterix™测定检测到在健康供体EDTA血浆中的约0.93 pg/mL CGRP和在健康供体肝素血浆中的约1.02 pg/mL CGRP。

[0041] 序列

SEQ ID NO:1 (CA11 LCDR1)

SASSISSIYLH

SEQ ID NO:2 (CA11 LCDR2)

YRAKNLAS

SEQ ID NO:3 (CA11 LCDR3)

QQGSTIPFT

SEQ ID NO:4 (CA11 HCDR1)

KASGYTFTRVMH

SEQ ID NO:5 (CA11 HCDR2)

YINPYNDGTYNEKFKG

SEQ ID NO:6 (CA11 HCDR3)

AKSGNDGY

SEQ ID NO:7 (CA11 LCVR)EIVLTQSPTTMAASPGEKITTCSASSISSIYLHWYQQKPGFSPKVLIRAKNLAGS
VPAFSGSGSGTSYSLTIGTMEAEDVATYYCQQGSTIPFTFGSGTKLEIK**SEQ ID NO:8 (CA11 HCVR)**EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTRVMHWVKQKPGQGLEWIGYINP
YNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAKSGNDGYWG
QGTTLTVSS**SEQ ID NO:9 (CA11 LC)**EIVLTQSPTTMAASPGEKITTCSASSISSIYLHWYQQKPGFSPKVLIRAKNLAGS
VPAFSGSGSGTSYSLTIGTMEAEDVATYYCQQGSTIPFTFGSGTKLEIKRADAAP
TVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPKDKINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDS
KDYSTYMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC**SEQ ID NO:10 (CA11 HC)**EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTRVMHWVKQKPGQGLEWIGYINP
YNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAKSGNDGYWG
QGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSL
SSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWVPEWTCNVVHPASSTKVDKIKVPRDC
GCKPCICTVPEVSSVFIAPPKPKDVLITLTPKVTCTVVDISKDDPEVQFSWFVDDV

EVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISK
TKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK
NTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
K

SEQ ID NO:11 (CA11 LC DNA)

GAAATCGTGCTGACCCAGAGCCCCACCACCATGGCCGCCAGCCCTGGCGAGA
AGATCACCATCACCTGCTCCGCCAGCAGCAGCATCAGCTCCATCTACCTGCAC
TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCTTCAGCCCTAAGGTGCTGATCTACCGGGCCA
AAAACCTGGCCAGCGGCTGCCCGCCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCAC
CAGCTACAGCCTGACCATCGGCACCATGGAGGCCGAGGACGTGGCCACCTAC
TACTGCCAGCAGGGCAGCACCATCCCCTTCACCTTCGGCAGCGGCACCAAGC
TGGAGATCAAGCGGGCTGATGCGGCGCCCACTGTATCCATCTTCCCACCATCC
AGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTT
CTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAA
AATGGCGTCCTGAACAGTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACA
GCATGAGCAGCACCCCTCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAG
CTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCT
TCAACAGGAATGAGTGT

SEQ ID NO:12 (CA11 HC DNA)

GAAGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCTGAGCTGGTGAAGCCTGGCGCCAGCG
TGAAGATGAGCTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTACCAGGAGCGTGATGCA
CTGGGTGAAGCAGAAGCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATCGGCTACATCAAC
CCCTACAACGACGGCACCAAGTACAACGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACCC
TGACCAGCGACAAGAGCAGCAGCACCGCCTACATGGAGCTGTCCAGCCTGAC
AAGCGAGGATAGCGCCGTGTACTIONTGTGCCAAGTCGGGCAATGACGGCTAC
TGGGGCCAGGGCACCACTGACCGTGTCCAGCGCCAAAACGACACCCCCAT
CTGTCTATCCGCTAGCCCCTGGATCTGCCGCCAGACCAACAGCATGGTGACC
CTGGGCTGTCTGGTGAAGGGCTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGACCTGGAA
CAGCGGCTCTCTGTCTAGCGGCGTGCACACATTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCG
ACCTGTACACCCTGAGCAGCAGCGTGACCGTGCCTAGCAGCACATGGCCTAG
CGAGACCGTGACATGCAACGTGGCCACCCTGCCTCTTCTACCAAGGTGGAC

AAGAAGATCGTGCCAGAGACTGCGGCTGCAAGCCTTGCATCTGCACCGTGC
CTGAGGTGAGCAGCGTGTTTCATCTTCCCACCCAAGCCCAAGGACGTGCTCACC
ATCACCCCTACCCCCAAGGTCACGTGTGTTGTGGTAGACATCAGCAAGGATG
ATCCCAGAGTCCAGTTCAGCTGGTTTGTAGATGATGTGGAGGTGCACACAGCT
CAGACGCAACCCCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACTTTCCGCTCAGTCAGTG
AACTTCCCATCATGCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAGGAGTTCAAATGCAG
GGTCAACAGTGCAGCTTTCCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACC
AAAGGCAGACCGAAGGCTCCACAGGTGTACACCATTCACCTCCCAAGGAGC
AGATGGCCAAGGATAAAGTCAGTCTGACCTGCATGATAACAGACTTCTTCCCT
GAAGACATTACTGTGGAGTGGCAGTGGAAATGGGCAGCCAGCGGAGAACTAC
AAGAACACTCAGCCATCATGGACACAGATGGCTCTTACTTCGTCTACAGCA
AGCTCAATGTGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGGAAATACTTTCACCTGCTC
TGTGTTACATGAGGGCCTGCACAACCACCATACTGAGAAGAGCCTCTCCCCT
CTCCTGGTAAA

SEQ ID NO:13 (抗体 I LCDR1)

RASQDIDNYLN

SEQ ID NO:14 (抗体 I LCDR2)

YTSEYHS

SEQ ID NO:15 (抗体 I LCDR3)

QQGDALPPT

SEQ ID NO:16 (抗体 I HCDR1)

GYTFGNYWMQ

SEQ ID NO:17 (抗体 I HCDR2)

AIYEGTGDTRYIQKFAG

SEQ ID NO:18 (抗体 I HCDR3)

LSDYVSGFSY

SEQ ID NO:19 (抗体 II LCDR1)

RASKDISKYLN

SEQ ID NO:20 (抗体 II LCDR2)

YTSGYHS

SEQ ID NO:21 (抗体 II LCDR3)

QQGDALPPT

SEQ ID NO:22 (抗体 II HCDR1)

GYTFGNYWMQ

SEQ ID NO:23 (抗体 II HCDR2)

AIYEGTGKTVYIQKFAD

SEQ ID NO:24 (抗体 II HCDR3)

LSDYVSGFGY

SEQ ID NO:25 (抗体 I LC)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIDNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSEYH
SGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQQGDALPPTFGQGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYLSSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:26 (抗体 I HC)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGNYWMQWVRQAPGQGLEWMGAI
YEGTGDTRYIQKFAGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARLSDYVSG
FSYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDK
RVESKYGPPCPPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPE
VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO:27 (抗体 II LC)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASKDISKYLWYQQKPGKAPKLLIYYTSGYH
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGDALPPTFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:28 (抗体 II HC)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFGNYWMQWVRQAPGQGLEWMGAI
YEGTGKTVYIQKFADRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLSDYVSGF
GYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKR
VESKYGPPCPPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSLG

序列表

<110> Eli Lilly and Company

<120> CGRP抗体及其用途

<130> X20842

<150> 62/288045

<151> 2016-01-28

<160> 28

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建体

<400> 1

Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ile Tyr Leu His
1 5 10

[0001]

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建体

<400> 2

Tyr Arg Ala Lys Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建体

<400> 3

Gln Gln Gly Ser Thr Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 4
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的构建体

<400> 4

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Val Met His
 1 5 10

<210> 5
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的构建体

<400> 5

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

[0002]

Gly

<210> 6
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的构建体

<400> 6

Ala Lys Ser Gly Asn Asp Gly Tyr
 1 5

<210> 7
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的构建体

<400> 7

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

Glu Lys Ile Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ile
20 25 30

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

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

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

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

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

[0003]

<210> 8
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 8

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65		70		75		80									
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Ser	Gly	Asn	Asp	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser													
			115												
<210>	9														
<211>	215														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	合成的构建体														
<400>	9														
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Thr	Thr	Met	Ala	Ala	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Lys	Ile	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Ile	Ser	Ser	Ile
			20					25					30		
Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Phe	Ser	Pro	Lys	Val	Leu
		35					40					45			
Ile	Tyr	Arg	Ala	Lys	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser
	50					55					60				
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Gly	Thr	Met	Glu
65					70					75					80
Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Ser	Thr	Ile	Pro
				85					90					95	
Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Asp	Ala
			100					105					110		
Ala	Pro	Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln	Leu	Thr	Ser
			115				120					125			

[0004]

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp
130 135 140

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
145 150 155 160

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
180 185 190

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 10

<211> 439

<212> PRT

[0005] <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建体

<400> 10

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

	85	90	95
	Ala Lys Ser Gly Asn Asp Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr 100	105	110
	Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro 115	120	125
	Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val 130	135	140
	Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser 145	150	155
	Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu 165	170	175
	Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser 180	185	190
[0006]	Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val 195	200	205
	Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys 210	215	220
	Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys 225	230	235
	Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val 245	250	255
	Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp 260	265	270
	Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe 275	280	285
	Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp 290	295	300
	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe		

	305		310		315		320
	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys						
			325		330		335
	Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys						
			340		345		350
	Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp						
			355		360		365
	Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys						
			370		375		380
	Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser						
			385		390		395
	Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr						
			405		410		415
[0007]	Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser						
			420		425		430
	Leu Ser His Ser Pro Gly Lys						
			435				
	<210> 11						
	<211> 645						
	<212> DNA						
	<213> 人工序列						
	<220>						
	<223> 合成的构建体						
	<400> 11						
	gaaatcgtgc tgaccagag cccaccacc atggccgcca gccctggcga gaagatcacc						60
	atcacctget cgccagcag cagcatcage tccatctacc tgcactggta tcagcagaag						120
	cccggettca gccctaaggt gctgatctac cgggccaaaa acctggccag cggcgtgccc						180
	gccagattca gcggcagcgg ctccggcacc agctacagcc tgaccatcgg caccatggag						240
	gccgaggacg tggccaccta ctactgccag cagggcagca ccatcccctt caccttcgge						300
	agcggcacca agctggagat caagcgggct gatgcggcgc ccaactgtatc catcttccca						360

	ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc	420
	taccccaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aatggcgtc	480
	ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc	540
	acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag	600
	acatcaactt cacccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgt	645
	<210> 12	
	<211> 1317	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的构建体	
	<400> 12	
	gaagtgcagc tgcagcagag cggccctgag ctggtgaagc ctggcgccag cgtgaagatg	60
	agctgtaagg ccagcggcta caccttcacc aggagcgtga tgcactgggt gaagcagaag	120
	cccggccagg gcctggagtg gatcggctac atcaaccct acaacgacgg caccaagtac	180
[0008]	aacgagaagt tcaagggcaa ggccaccctg accagcgaca agagcagcag caccgcctac	240
	atggagctgt ccagcctgac aagcgaggat agcgccgtgt actactgtgc caagtcgggc	300
	aatgacggct actggggcca gggcaccaca ctgaccgtgt ccagcgccaa aacgacaccc	360
	ccatctgtct atccgctagc cctggatct gccgcccaga ccaacagcat ggtgaccctg	420
	ggctgtctgg tgaagggcta cttccctgag cctgtgacag tgacctgga cagcggctct	480
	ctgtctagcg gcgtgcacac attccctgcc gtgctgcaga gcgacctgta caccctgagc	540
	agcagcgtga ccgtgcctag cagcacatgg cctagcgaga ccgtgacatg caacgtggcc	600
	caccctgcct cttctaccaa ggtggacaag aagatcgtgc ccagagactg cggtgcaag	660
	ccttgcatct gcaccgtgcc tgaggtgagc agcgtgttca tcttcccacc caagccaag	720
	gacgtgctca ccatcacctt caccccaag gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag	780
	gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag	840
	acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc actttccgct cagtcagtga acttccatc	900
	atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag ttcaaatgca gggtaacag tgcagcttcc	960
	cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg	1020
	tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg gccaaagata aagtcagtct gacctgcatg	1080

ataacagact tcttcctga agacattact gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg 1140
 gagaactaca agaactca gccatcatg gacacagatg gctcttactt cgtctacagc 1200
 aagctcaatg tgcagaagag caactgggag gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgta 1260
 catgagggcc tgcacaacca ccatactgag aagagcctct cccactctcc tggtaaa 1317

<210> 13
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的构建体

<400> 13

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 14
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0009]

<220>
 <223> 合成的构建体

<400> 14

Tyr Thr Ser Glu Tyr His Ser
 1 5

<210> 15
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的构建体

<400> 15

Gln Gln Gly Asp Ala Leu Pro Pro Thr
 1 5

<210> 16
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建体

<400> 16

Gly Tyr Thr Phe Gly Asn Tyr Trp Met Gln
1 5 10

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建体

<400> 17

Ala Ile Tyr Glu Gly Thr Gly Asp Thr Arg Tyr Ile Gln Lys Phe Ala
1 5 10 15

Gly

[0010]

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建体

<400> 18

Leu Ser Asp Tyr Val Ser Gly Phe Ser Tyr
1 5 10

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建体

<400> 19

Arg Ala Ser Lys Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 20

<211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的构建体

<400> 20

Tyr Thr Ser Gly Tyr His Ser
 1 5

<210> 21
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的构建体

<400> 21

Gln Gln Gly Asp Ala Leu Pro Pro Thr
 1 5

[0011]

<210> 22
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的构建体

<400> 22

Gly Tyr Thr Phe Gly Asn Tyr Trp Met Gln
 1 5 10

<210> 23
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的构建体

<400> 23

Ala Ile Tyr Glu Gly Thr Gly Lys Thr Val Tyr Ile Gln Lys Phe Ala
 1 5 10 15

Asp

<210> 24
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的构建体

<400> 24

Leu Ser Asp Tyr Val Ser Gly Phe Gly Tyr
 1 5 10

<210> 25
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的构建体

<400> 25

[0012]

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Glu Tyr His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ala Leu Pro Pro
 85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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

[0014]

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

[0015]

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 27
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的构建体

<400> 27

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

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

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

	35		40		45															
	Tyr	Tyr	Thr	Ser	Gly	Tyr	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly				
	50						55					60								
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro				
	65					70					75					80				
	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Asp	Ala	Leu	Pro	Pro				
					85					90					95					
	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala				
				100					105					110						
	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly				
			115					120					125							
	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala				
	130						135					140								
[0016]	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln				
	145					150					155					160				
	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser				
					165					170					175					
	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr				
				180					185					190						
	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser				
			195					200						205						
	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys														
	210																			
	<210>	28																		
	<211>	445																		
	<212>	PRT																		
	<213>	人工序列																		
	<220>																			
	<223>	合成的构建体																		
	<400>	28																		

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

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

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

Gly Ala Ile Tyr Glu Gly Thr Gly Lys Thr Val Tyr Ile Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

[0017]

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

[0018]

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

专利名称(译)	CGRP抗体及其用途		
公开(公告)号	CN108473567A	公开(公告)日	2018-08-31
申请号	CN201780006894.7	申请日	2017-01-20
[标]申请(专利权)人(译)	伊莱利利公司		
申请(专利权)人(译)	伊莱利利公司		
当前申请(专利权)人(译)	伊莱利利公司		
[标]发明人	柴希运 B 阿伦		
发明人	柴希运 B.阿伦		
IPC分类号	C07K16/18 G01N33/53 G01N33/577		
CPC分类号	C07K16/18 C07K2317/51 C07K2317/515 C07K2317/55 C07K2317/565 C07K2317/92 G01N33/74 G01N2333/585 G01N2800/2842		
代理人(译)	翟建伟 万雪松		
优先权	62/288045 2016-01-28 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及结合人CGRP的抗体，包含这样的CGRP抗体的组合物和试剂盒，以及使用这样的CGRP抗体检测人CGRP的方法。

SGALTSQVHTFPVAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVVHDKPSNTKVDKR
 VESKYGPCCPCPAPEAAGGQPSVFLFPKPKDLMRSRTPEVTCVVVDVNSQEDPEV
 QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
 KGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
 ESNQGPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSLG