



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I852077 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：111133640 (22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01) A61K39/395 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01) A61P37/02 (2006.01)
A61P7/06 (2006.01)

(30)優先權：2016/12/21 美國 62/437,622
2017/06/16 美國 62/520,854

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：包泰諾 安東尼 愛德華 BOITANO, ANTHONY EDWARD (US)；柏格 馬修
T BURGER, MATTHEW T. (US)；錫里提 蘇珊 E CELLITTI, SUSAN E.
(US)；庫凱 麥可 P COOKE, MICHAEL P. (US)；菲能爾 凱特林 FINNER,
CATRIN (DE)；吉爾斯坦格 伯納德 修伯特 GEIERSTANGER, BERNHARD
HUBERT (DE)；陳允豪 JIN, YUNHO (KR)；李 霍弗利希 希 敦恩 LEE-
HOEFLICH, SI TUEN (CA)；范 紅玉 氏 PHAM, HONGNGOC THI (US)；許萊
爾 希優 何 SCHLEYER, SIEW HO (US)；提索 凱薩琳 TISSOT, KATHRIN
(DE)；宇野哲郎 UNO, TETSUO (JP)；溫 班 WEN, BEN (US)

(74)代理人：陳長文

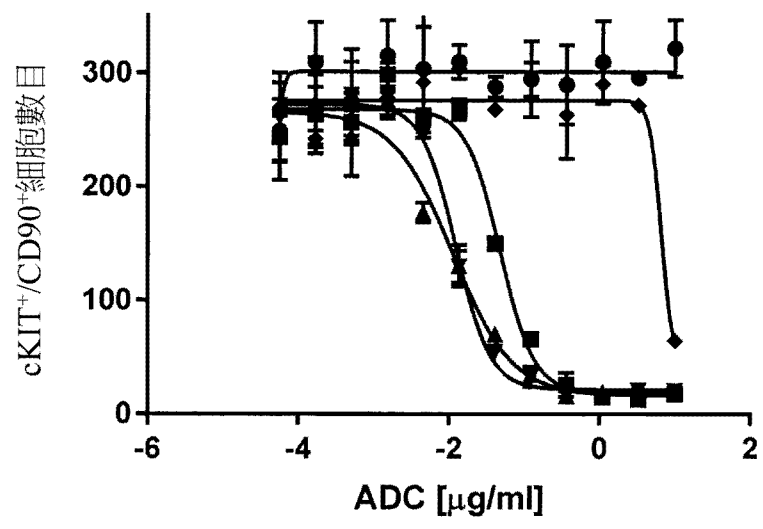
(56)參考文獻：
TW 201446806A WO 2016/020791A1

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：13 共 414 頁

(54)名稱
用於移除造血幹細胞的抗體藥物結合物

(57)摘要
本發明係關於抗 cKIT 抗體藥物結合物，及其在有此需要之患者(例如造血幹細胞移植受體)中移
除造血幹細胞的用途。
The present invention relates to anti-cKIT antibody drug conjugates, and their uses for ablating
hematopoietic stem cells in a patient in need thereof, e.g., a hematopoietic stem cell transplantation recipient.
指定代表圖：



【圖1】



I852077

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於移除造血幹細胞的抗體藥物結合物

【英文發明名稱】

ANTIBODY DRUG CONJUGATES FOR ABLATING
HEMATOPOIETIC STEM CELLS

【中文】

本發明係關於抗cKIT抗體藥物結合物，及其在有此需要之患者(例如造血幹細胞移植受體)中移除造血幹細胞的用途。

【英文】

The present invention relates to anti-cKIT antibody drug conjugates, and their uses for ablating hematopoietic stem cells in a patient in need thereof, e.g., a hematopoietic stem cell transplantation recipient.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於移除造血幹細胞的抗體藥物結合物

【英文發明名稱】

ANTIBODY DRUG CONJUGATES FOR ABLATING
HEMATOPOIETIC STEM CELLS

【技術領域】

本發明係關於抗cKIT抗體藥物結合物，及其用於在有此需要之患者(例如造血幹細胞移植受體)中移除造血幹細胞的用途。

序列表

本申請案含有序列表，其已以ASCII格式以電子方式提交且其全部內容以引用之方式併入本文中。該ASCII複本，於2017年12月14日建立，名為PAT057400-WO-PCT_SL.txt且大小為209,938個位元組。

【先前技術】

cKIT (CD117)為單跨膜受體酪胺酸激酶，且結合配位體幹細胞因子(SCF)。SCF誘導cKIT之均二聚，該均二聚活化cKIT之酪胺酸激酶活性且經由PI3-AKT及MAPK路徑進行信號轉導(Kindblom等人, Am J. Path. 1998 152(5):1259)。最初發現cKIT為由貓反轉錄病毒表現之呈截短形式之癌基因(Besmer等人, Nature 1986 320:415-421)。相應人類基因之選殖表明cKIT為第III類受體酪胺酸激酶之成員，其包含FLT3、CSF-1受體及PDGF受體作為家族成員。cKIT為造血細胞、胚細胞、肥大細胞及黑色素細胞發育所需的。骨髓中之造血祖細胞，例如造血幹細胞(HSC)，在細胞表面上表現大量cKIT。此外，肥大細胞、皮膚中之黑色素細胞及消化道

中之Cajal間質細胞表現cKIT。

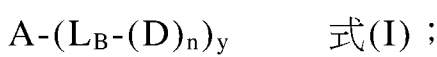
造血幹細胞(HSC)能夠使移植受體中之所有血液及免疫細胞再生，且因此具有極大治療潛力。造血幹細胞移植廣泛用作白血病、淋巴瘤及其他危及生命的疾病之療法。然而，許多風險與此類移植相關聯，包括植入不良、免疫排斥、移植物抗宿主疾病(GVHD)或感染。同種異體造血幹細胞移植通常需要經由細胞減滅性處理來調節受體，以防止移植物之免疫排斥。當前調節方案通常對宿主毒性過高，使得其被禁止用於大量移植患者及/或無法以足以防止移植物抗宿主疾病的量提供。因此，需要改良調節及移植方法且降低與造血幹細胞移植相關聯之風險，且增加造血幹細胞移植對各種病症之有效性。

【發明內容】

本發明提供抗體藥物結合物，其中特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')連接至藥物部分(例如細胞毒性劑)，視情況經由連接子。此等抗體藥物結合物可將細胞毒性劑選擇性傳遞至表現cKIT之細胞，例如造血幹細胞，藉此選擇性移除患者中之此等細胞，例如造血幹細胞移植受體。較佳地，cKIT抗體藥物結合物具有藥物動力學特性，使得其在長時間內在患者之循環中不存在及/或不具有活性，因此其可用於在造血幹細胞移植之前調節造血幹細胞移植受體。在一些實施例中，本文中提供結合物，其包含視情況經由連接子連接至藥物部分(例如細胞毒性劑)之特異性結合於cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')。意外地，本發明人發現全長抗cKIT抗體(例如全長IgG)、F(ab')₂片段及其毒素結合物引起肥大細胞脫粒，但即使當交聯及/或多聚化成較大複合物(如可在患者發展或具有預先存在的識別Fab片段之抗藥物抗體時觀測到)時，抗cKIT Fab'或

Fab-毒素結合物亦不引起肥大細胞脫粒。本發明亦提供包含抗體藥物結合物之醫藥組合物，及製備及使用此類醫藥組合物在有此需要之患者(例如造血幹細胞移植受體)中移除造血幹細胞之方法。

在一個態樣中，本發明係關於式(I)之結合物：



其中：

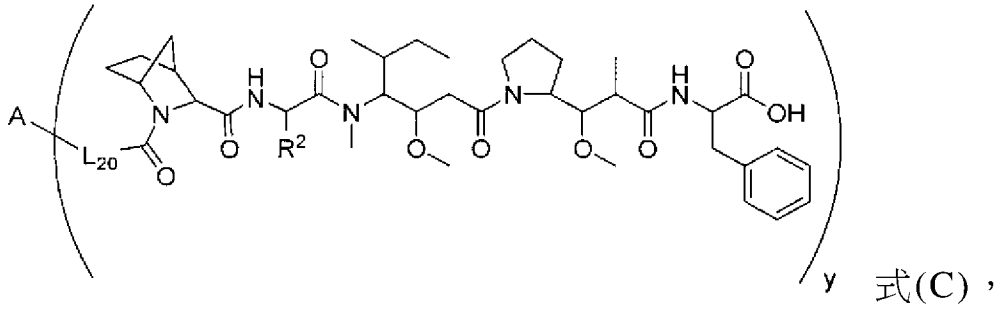
A為特異性結合於人類cKIT之抗體片段；

L_B為連接子；

D為細胞毒性劑；

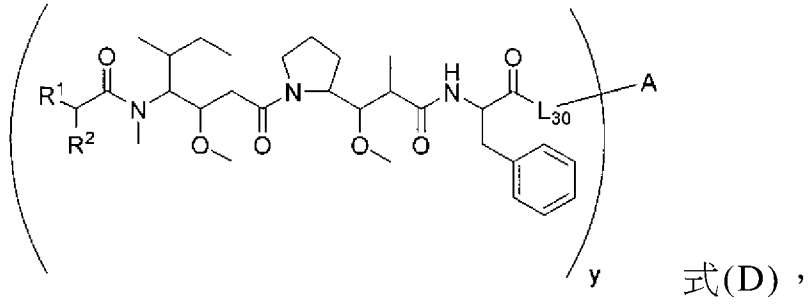
n為1至10之整數，且y為1至10之整數。

在一個態樣中，本發明係關於具有式(C)之結構之結合物：



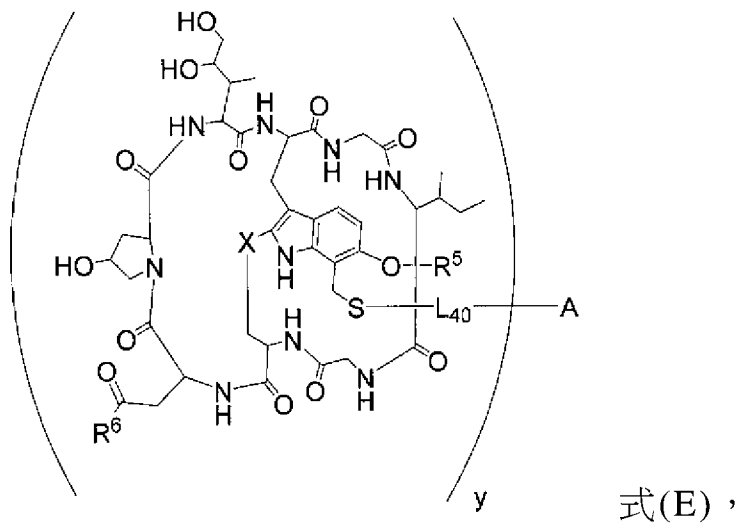
其中A、L₂₀、y及R²如本文中所定義。

在一個態樣中，本發明係關於具有式(D)之結構之結合物：



其中A、L₃₀、y、R¹及R²如本文中所定義。

在一個態樣中，本發明係關於具有式(E)之結構之結合物：



其中A、L₄₀、y、X、R⁵及R⁶如本文中所定義。

在另一態樣中，本文中提供特異性結合於人類cKIT之抗體及抗體片段(例如Fab或Fab')。此類抗cKIT抗體及抗體片段(例如Fab或Fab')可用於本文中所描述之任一種結合物中。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')為特異性結合於人類cKIT之細胞外結構域(SEQ ID NO:112)之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')為特異性結合於人類cKIT之結構域1-3中的抗原決定基(SEQ ID NO:113)之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')為表1中描述之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:1之HCDR1、SEQ ID NO:2之HCDR2；SEQ ID NO:3之HCDR3；SEQ ID NO:16之LCDR1；SEQ ID NO:17之LCDR2；及SEQ ID NO:18之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如

Fab或Fab')包含SEQ ID NO:4之HCDR1、SEQ ID NO:5之HCDR2、SEQ ID NO:3之HCDR3、SEQ ID NO:19之LCDR1；SEQ ID NO:20之LCDR2；及SEQ ID NO:21之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:6之HCDR1、SEQ ID NO:2之HCDR2；SEQ ID NO:3之HCDR3；SEQ ID NO:16之LCDR1；SEQ ID NO:17之LCDR2；及SEQ ID NO:18之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:7之HCDR1、SEQ ID NO:8之HCDR2、SEQ ID NO:9之HCDR3、SEQ ID NO:22之LCDR1；SEQ ID NO:20之LCDR2；及SEQ ID NO:18之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:27之HCDR1、SEQ ID NO:28之HCDR2、SEQ ID NO:29之HCDR3、SEQ ID NO:42之LCDR1；SEQ ID NO:17之LCDR2；及SEQ ID NO:43之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:30之HCDR1、SEQ ID NO:31之HCDR2、SEQ ID NO:29之HCDR3；SEQ ID NO:44之LCDR1；SEQ ID NO:20之LCDR2；及SEQ ID NO:45之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:32之HCDR1、SEQ ID NO:28之HCDR2、SEQ ID NO:29之HCDR3；SEQ ID NO:42之LCDR1；SEQ ID NO:17之LCDR2；及SEQ ID NO:43之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab')包含 SEQ ID NO:33 之 HCDR1、SEQ ID NO:34 之 HCDR2、SEQ ID NO:35 之 HCDR3；SEQ ID NO:46 之 LCDR1；SEQ ID NO:20 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:43 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab')包含 SEQ ID NO:1 之 HCDR1、SEQ ID NO:51 之 HCDR2；SEQ ID NO:3 之 HCDR3；SEQ ID NO:16 之 LCDR1；SEQ ID NO:17 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:18 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab')包含 SEQ ID NO:4 之 HCDR1、SEQ ID NO:52 之 HCDR2；SEQ ID NO:3 之 HCDR3；SEQ ID NO:19 之 LCDR1；SEQ ID NO:20 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:21 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab')包含 SEQ ID NO:6 之 HCDR1、SEQ ID NO:51 之 HCDR2；SEQ ID NO:3 之 HCDR3；SEQ ID NO:16 之 LCDR1；SEQ ID NO:17 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:18 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab')包含 SEQ ID NO:7 之 HCDR1、SEQ ID NO:53 之 HCDR2；SEQ ID NO:9 之 HCDR3；SEQ ID NO:22 之 LCDR1；SEQ ID NO:20 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:18 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab')包含 SEQ ID NO:60 之 HCDR1、SEQ ID NO:61 之 HCDR2；SEQ ID NO:62 之 HCDR3；SEQ ID NO:75 之 LCDR1；SEQ ID NO:76 之

LCDR2；及SEQ ID NO:77之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:63之HCDR1、SEQ ID NO:64之HCDR2；SEQ ID NO:62之HCDR3；SEQ ID NO:78之LCDR1；SEQ ID NO:79之LCDR2；及SEQ ID NO:80之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:65之HCDR1、SEQ ID NO:61之HCDR2；SEQ ID NO:62之HCDR3；SEQ ID NO:75之LCDR1；SEQ ID NO:76之LCDR2；及SEQ ID NO:77之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:66之HCDR1、SEQ ID NO:67之HCDR2；SEQ ID NO:68之HCDR3；SEQ ID NO:81之LCDR1；SEQ ID NO:79之LCDR2；及SEQ ID NO:77之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:86之HCDR1、SEQ ID NO:87之HCDR2；SEQ ID NO:88之HCDR3；SEQ ID NO:101之LCDR1；SEQ ID NO:102之LCDR2；及SEQ ID NO:103之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:89之HCDR1、SEQ ID NO:90之HCDR2；SEQ ID NO:88之HCDR3；SEQ ID NO:104之LCDR1；SEQ ID NO:105之LCDR2；及SEQ ID NO:106之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:91之HCDR1、SEQ ID NO:87之HCDR2；

SEQ ID NO:88之HCDR3；SEQ ID NO:101之LCDR1；SEQ ID NO:102之LCDR2；及SEQ ID NO:103之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:92之HCDR1、SEQ ID NO:93之HCDR2；SEQ ID NO:94之HCDR3；SEQ ID NO:107之LCDR1；SEQ ID NO:105之LCDR2；及SEQ ID NO:103之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含有包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)，及包含SEQ ID NO:23之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含有包含SEQ ID NO:36之胺基酸序列的VH，及包含SEQ ID NO:47之胺基酸序列的VL。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含有包含SEQ ID NO:54之胺基酸序列的VH，及包含SEQ ID NO:23之胺基酸序列的VL。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含有包含SEQ ID NO:69之胺基酸序列的VH，及包含SEQ ID NO:82之胺基酸序列的VL。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含有包含SEQ ID NO:95之胺基酸序列的VH，及包含SEQ ID NO:108之胺基酸序列的VL。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含SEQ ID NO:14之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:25之胺基

酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含SEQ ID NO:40之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含SEQ ID NO:58之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含SEQ ID NO:73之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:84之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含SEQ ID NO:99之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:110之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab)包含有包含SEQ ID NO:118之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:122之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab)包含有包含SEQ ID NO:118之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:123之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab)包含有包含SEQ ID NO:124之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:128之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab)包含

有包含SEQ ID NO:124之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:129之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab)包含有包含SEQ ID NO:130之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:134之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab)包含有包含SEQ ID NO:130之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:135之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab)包含有包含SEQ ID NO:136之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:140之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab)包含有包含SEQ ID NO:141之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:145之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含選自SEQ ID NO:119、120或121之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含選自SEQ ID NO:125、126或127之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含選自SEQ ID NO:131、132或133之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含選自SEQ ID NO:137、138或139之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:84之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含選自SEQ ID NO:142、143或144之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:110之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體包含有包含SEQ ID NO:12之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體包含有包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體包含有包含SEQ ID NO:56之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體包含有包含SEQ ID NO:71之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:84之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體包含有包含SEQ ID NO:97之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:110之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，本文中提供包含特異性結合於cKIT(抗cKIT Fab或Fab')之抗體片段(例如Fab或Fab')之結合物，其視情況經由連接子連接至

藥物部分(例如細胞毒性劑)。抗cKIT Fab或Fab'可為本文中所描述之Fab或Fab'中之任一者，例如表1中之Fab或Fab'中之任一者。如本文中所描述，即使當交聯及/或多聚化成較大複合物時，此類抗cKIT Fab'或Fab-毒素結合物能夠活體外及活體內移除人類HSC細胞，但不引起肥大細胞脫粒。

【圖式簡單說明】

圖1為曲線圖，其展示所有所測試之抗cKIT Fab'-(1)DAR4結合物(關於結合物細節，參見表2)以大致相同的效能活體外殺死人類幹細胞及祖細胞(cKIT⁺/CD90⁺細胞)：J3(正方形)；J2(正三角形)；J1(倒三角形)。對照性ADC，J6 (菱形)，與PBS對照物(圓形)相比不殺死人類HSC。

圖2為曲線圖，其展示J4 (正方形)及J5 (三角形)抗cKIT結合物殺死小鼠長期HSC (cKIT⁺細胞)。在此小鼠HSC殺死分析法中，J5 (三角形)比J4 (正方形)更有效。對照性ADC，J6 (菱形)，與PBS對照物(圓形)相比不殺死小鼠HSC。

圖3A-3L為曲線圖，其展示活體外人類肥大細胞脫粒分析法之代表性結果，該等分析法使用人類末梢血液HSC衍生之肥大細胞及β-己糖苷酶釋放物作為讀取物(藉由405 nm下之吸收度進行評估，其中基線校正基於620 nm下之參考吸收度)。此處展示之資料係在不存在SCF之情況下收集。**圖3A**為曲線圖，其展示抗cKIT Fab'-(1)DAR4結合物(實心符號，實線)或全長抗cKIT抗體(空心符號，短劃線)用於各種抗cKIT純系之滴定：抗cKIT Ab4/Fab'4 (圓形)、抗cKIT Ab3/Fab'3(正方形)、抗cKIT Ab2/Fab'2 (正三角形)、抗cKIT Ab1/Fab'1(倒三角形)及對照性抗HER2 Ab/Fab' (菱形)。**圖3B**為曲線圖，其展示抗IgE作為陽性對照用於肥大細

胞脫粒之滴定。觀測所有濃度之所測試之抗IgE之肥大細胞脫粒。圖3C-3J為曲線圖，其展示當使用對抗體測試試劑上之Fab部分具有特異性之抗體使測試試劑交聯時(在x軸上滴定)，由抗cKIT Fab'-(1)DAR4結合物(表2中描述)或全長IgG抗cKIT Ab對照物(表8中描述)在各種濃度下引起之肥大細胞脫粒程度：不存在(空心菱形及短劃線)；0.006 nM (三角形);0.098 nM (菱形)；1.56 nM (圓形)；及25 nM (正方形)。圖3C及3D展示在所有測試濃度下，J4結合物皆未引起肥大細胞脫粒(圖3C)，而全長抗cKIT Ab4在交聯時引起肥大細胞脫粒(圖3D)。圖3E及3F展示J1結合物在所有測試濃度下皆未引起肥大細胞脫粒(圖3E)，而全長抗cKIT Ab1在交聯時引起肥大細胞脫粒(圖3F)。圖3G及3H展示J2結合物在所有測試濃度下皆未引起肥大細胞脫粒(圖3G)，而全長抗cKIT Ab2在交聯時引起肥大細胞脫粒(圖3H)。圖3I及3J展示J3結合物在所有測試濃度下皆未引起肥大細胞脫粒(圖3I)，而全長抗cKIT Ab3在交聯時引起肥大細胞脫粒(圖3J)。圖3K及3L為曲線圖，其展示當交聯時，對照性結合物J6 (圖3K)或全長抗HER2抗體(圖3L)未引起肥大細胞脫粒。

圖4為點陣圖，其展示在用各種試劑處理之後，人類化NSG小鼠之骨髓中人類HSC之相對數目。與PBS對照物(圓形)相比，J7結合物消耗人類HSC (正方形)，而對照性J8結合物(菱形)不消耗骨髓中之人類HSC。

圖5為點陣圖，其展示在用各種試劑處理之後，人類化NSG小鼠之骨髓中人類HSC之相對數目。與PBS對照物(圓形)相比，抗cKIT Fab'-(1)DAR4結合物消耗人類HSC。所測試之抗cKIT結合物(表2中描述)為：J3 (正方形)；J2 (正三角形)；J1 (倒三角形)。用J6 (菱形)處理之對照性小鼠未消耗骨髓中之人類HSC。

圖6為柱狀圖，其展示在用各種試劑處理之後，C57BL/6小鼠之骨髓中HSC之相對數目。柱A=用J4結合物處理之小鼠，柱B=用J5結合物處理之小鼠，柱C=用PBS處理之小鼠。

圖7A-7I為曲線圖，其展示活體外人類肥大細胞脫粒分析法之代表性結果，該等分析法使用人類末梢血液HSC衍生之肥大細胞及 β -己糖苷酶釋放物作為讀取物(藉由405 nm下之吸收度進行評估，其中基線校正基於620 nm下之參考吸收度)。此處展示之資料係在不存在SCF之情況下收集。曲線圖展示當使用對抗體測試試劑上之Fab部分具有特異性之抗體使測試試劑交聯時(在x軸上滴定)，由抗體或抗體片段在各種濃度下引起之肥大細胞脫粒程度：0.006 nM (三角形)；0.098 nM (菱形)；1.6 nM (圓形)；及25 nM (正方形)。**圖7A-7C**展示全長抗cKIT Ab4 (HC-E152C-S375C)(圖7A)及與化合物(4)結合之抗cKIT F(ab'4)₂ (HC-E152C)片段(圖7B)在交聯時引起肥大細胞脫粒，而Fab4 (HC-E152C)片段在所有測試濃度下皆未引起肥大細胞脫粒(圖7C)。**圖7D-7F**展示全長抗cKIT Ab3 (HC-E152C-S375C)(圖7D)及與化合物(5)結合之F(ab'3)₂ (HC-E152C)片段(圖7E)在交聯時引起肥大細胞脫粒，而與化合物(4)結合之Fab3 (E152C)片段在所有測試濃度下皆未引起肥大細胞脫粒(圖7F)。**圖7G-7I**為曲線圖，其展示當交聯時，抗HER2抗體(HC-E152C-S375C)(圖7G)、與化合物(4)結合之抗HER2 -F(ab')₂ (HC-E152C)片段(圖7H)或與化合物(7)結合之抗HER2-Fab (HC-E152C)片段(圖7I)未引起肥大細胞脫粒。

圖8A-8O為曲線圖，其展示活體外人類肥大細胞脫粒分析法之代表性結果，該等分析法使用人類末梢血液HSC衍生之肥大細胞及 β -己糖苷酶釋放物作為讀取物(藉由405 nm下之吸收度進行評估，其中基線校正基於

620 nm下之參考吸收度)。此處展示之資料係在不存在SCF之情況下收集。曲線圖展示當使用對抗體測試試劑上之Fab部分具有特異性之抗體使測試試劑交聯時(在x軸上滴定)，由抗體或抗體片段在各種濃度下引起之肥大細胞脫粒程度：0.006 nM (三角形)；0.098 nM (菱形)；1.6 nM (圓形)；及25 nM (正方形)。作為參考，在各圖上標繪單獨的交聯劑抗體(空心菱形，虛線)。**圖8A-8C**展示全長抗cKIT Ab4 (圖8A)及抗cKIT F(ab'4)₂ 片段(圖8B)在交聯時引起肥大細胞脫粒，而抗cKIT Fab4 (HC-E152C)片段在所有測試濃度下皆未引起肥大細胞脫粒(圖8C)。**圖8D-8F**展示全長抗cKIT Ab1 (圖8D)及抗cKIT F(ab'1)₂ 片段(圖8E)在交聯時引起肥大細胞脫粒，而抗cKIT Fab1 (HC-E152C)片段在所有測試濃度下皆未引起肥大細胞脫粒(圖8F)。**圖8G-8I**展示全長抗cKIT Ab2 (圖8G)及抗cKIT F(ab'2)₂ 片段(圖8H)在交聯時引起肥大細胞脫粒，而抗cKIT Fab2 (HC-E152C)片段在所有測試濃度下皆未引起肥大細胞脫粒(圖8I)。**圖8J-8L**展示全長抗cKIT Ab3 (圖8J)及抗cKIT F(ab'3)₂ 片段(圖8K)在交聯時引起肥大細胞脫粒，而抗cKIT Fab3 (HC-E152C)片段在所有測試濃度下皆未引起肥大細胞脫粒(圖8L)。**圖8M-8O**為曲線圖，其展示抗HER2抗體(圖8M)、抗HER2 -F(ab')₂ 片段(圖8N)或抗HER2-Fab (HC-E152C)片段(圖8O)在交聯時未引起肥大細胞脫粒。

圖9A-9C表示使用人類細胞之活體外殺死分析法結果。移動末梢血液HSC與生長因子及所述測試試劑一起培養7天且藉由流式細胞測量術及細胞計數來量測存活率。用不同的Fab製備抗cKit Fab' DAR4測試試劑：抗cKIT Fab'1 (圖9A)、Fab'2 (圖9B)或Fab'3 (圖9C)。所測試之有效負載為C1 (空心正方形)、mc-MMAF (空心圓形)、C5 (菱形)或C2 (三角形)。

資料表示平均值及標準差，且針對在同一個實驗中量測之三個複本擬合3-參數反應曲線。

圖10A-10D為曲線圖，其展示自經移植之小鼠獲得之血液樣品中供體細胞嵌合的建立之時間過程。向C57BL/6J小鼠(對於抗cKit處理組，n=5，或對於PBS處理組，n=2)投與10 mg/kg抗cKit-Fab'5-DAR4-C1 (三角形)、20 mg/kg抗cKit-Fab'5-DAR4-C1 (圓形)或PBS (正方形)(經七天輸注)，且接著在兩天後用CD45.1+供體細胞進行移植。在移植前一天，用1100 RADS輻射兩隻對照動物(菱形)。曲線圖展示藉由在各時間點收集之血液樣品之FACS分析而在所有細胞(圖10A)、骨髓細胞(圖10B)、B細胞(圖10C)或T細胞(圖10D)之群體中量測之供體細胞(CD45.1+)百分比。資料表示平均值及標準差。

圖11A-11B為柱狀圖，其展示自經移植之小鼠獲得之血液樣品中之供體細胞嵌合。向C57BL/6J小鼠(對於抗cKit處理組，n=5，或對於PBS處理組，n=2)投與10 mg/kg抗cKit-Fab'5-DAR4-C1 (水平條帶)、20 mg/kg抗cKit Fab'5-DAR4-C1 (垂直條帶)、40 mg/kg抗cKit-Fab'5-DAR4-C1 (實心)、40 mg/kg抗cKit-Fab'5'-DAR4-mc-MMAF (格紋)或PBS (空心，黑色邊框)(經五天輸注)，且接著在一天後用CD45.1+供體細胞進行移植。在移植前一天，用1100 RADS輻射兩隻對照動物(陰影)。曲線展示藉由在移植後第28天(對於各組，左側條柱)或第56天(對於各組，右側條柱)收集之血液樣品之FACS分析在所有細胞(圖11A)或骨髓細胞(圖11B)之群體中量測之供體細胞(CD45.1+)百分比。資料表示平均值及標準差。

圖12A-12B為曲線圖，其展示自經移植之小鼠獲得之血液樣品中供體細胞嵌合的建立之時間過程。C57BL/6J小鼠(對於抗cKit處理組，

n=5，或對於PBS處理組，n=2)用300 RADS輻射且在三天後不給藥(正方形)或投與10 mg/kg抗cKit-Fab'5-DAR4-C1 (三角形)或20 mg/kg抗cKit-Fab'5-DAR4-C1 (圓形)(經三天輸注)，且接著在兩天後用CD45.1+供體細胞進行移植。另一組5隻動物僅投與10 mg/kg抗cKit-Fab'5-DAR4-C1 (空心正方形)(經三天輸注)，且接著在兩天後進行移植。兩隻對照動物在移植前一天用1100 RADS輻射(菱形)且兩隻對照動物在移植之前未經處理(空心菱形)。曲線展示藉由在各時間點收集之血液樣品之FACS分析而在所有細胞(圖12A)或骨髓細胞(圖12B)之群體中量測之供體細胞(CD45.1+)百分比。資料表示平均值及標準差。

圖13為點陣圖，其展示在用各種試劑處理之後，人類化NSG小鼠之骨髓中人類HSC之相對數目。與PBS對照物(菱形)相比，抗cKIT Fab'-DAR4結合物消耗人類HSC。所測試之抗cKIT結合物(表2中描述)為：JW (圓形)；JX (正方形)；JY (正三角形)；JZ (倒三角形)。

【實施方式】

本申請案主張2016年12月21日申請之美國臨時申請案第62/437,622號及2017年6月16日申請之美國臨時申請案第62/520,854號之權利，其全部內容以引用之方式併入本文中。

本發明提供抗體藥物結合物，其中特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')連接至藥物部分(例如細胞毒性劑)，視情況經由連接子。此等抗體藥物結合物可將細胞毒性劑選擇性傳遞至表現cKIT之細胞，例如造血幹細胞，藉此選擇性移除患者中之此等細胞，例如造血幹細胞移植受體。較佳地，cKIT抗體藥物結合物具有藥物動力學特性，使得其在長時間內在患者之循環中不存在及/或不具有活性，因此其可用於

在造血幹細胞移植之前調節造血幹細胞移植受體。在一些實施例中，本文中提供結合物，其包含視情況經由連接子連接至藥物部分(例如細胞毒性劑)之特異性結合於cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')。意外地，本發明人發現全長抗cKIT抗體(例如全長IgG)、F(ab')₂片段及其毒素結合物引起肥大細胞脫粒，但即使當交聯及/或多聚化成較大複合物(如可在患者發展或具有預先存在的識別Fab片段之抗藥物抗體時觀測到)時，抗cKIT Fab'或Fab-毒素結合物亦不引起肥大細胞脫粒。本發明亦提供包含抗體藥物結合物之醫藥組合物，及製備及使用此類醫藥組合物在有此需要之患者(例如：造血幹細胞移植受體)中移除造血幹細胞之方法。

定義

除非另外說明，否則如本文所用之以下術語及片語意欲具有以下含義：

術語「烷基」係指具有特定數目之碳原子的單價飽和烴鏈。舉例而言，C₁₋₆烷基係指具有1至6個碳原子之烷基。烷基可為直鏈或分支鏈。代表性分支鏈烷基具有一個、兩個或三個分支鏈。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基(正丙基及異丙基)、丁基(正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基)、戊基(正戊基、異戊基及新戊基)及己基。

如本文中所使用，術語「抗體」係指來源於特異性結合於抗原之免疫球蛋白分子的蛋白質或多肽序列。抗體可為多株或單株、多鏈或單鏈或完整免疫球蛋白，且可來源於天然來源或重組來源。天然存在之「抗體」為包含藉由二硫鍵相互連接之至少兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈的醣蛋白。各重鏈包含重鏈可變區(本文中簡稱為VH)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個域，CH1、CH2及CH3。各輕鏈包含輕鏈可變區(本文中簡稱為VL)

及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個域，CL。VH及VL區可進一步細分成高變區，稱為互補決定區(CDR)，穿插有稱為構架區(FR)之保守性更高的區域。各VH及VL由自胺基端至羧基端按以下順序排列之三個CDR及四個FR組成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鏈及輕鏈之可變區含有與抗原相互作用之結合域。抗體之恆定區可調節免疫球蛋白與宿主組織或因子，包括免疫系統之各種細胞(例如效應細胞)及經典補體系統之第一組分(C1q)的結合。抗體可為單株抗體、人類抗體、人類化抗體、駱駝抗體或嵌合抗體。抗體可具有任何同型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類。

「互補決定域」或「互補決定區」(「CDR」)可互換地指VL及VH之高變區。CDR為具有針對此類目標蛋白質之特異性的抗體鏈之目標蛋白質結合位點。各人類VL或VH中存在三個CDR (CDR1-3，自N端依序編號)，占可變域之約15-20%。CDR可根據其區域及次序來提及。舉例而言，「VHCDR1」或「HCDR1」皆指重鏈可變區之第一CDR。CDR在結構上與目標蛋白質之抗原決定基互補且因此直接促成結合特異性。VL或VH之其餘延伸部分，所謂的構架區，呈現胺基酸序列中之較少變化(Kuby, Immunology, 第4版, 第4章. W.H. Freeman & Co., New York, 2000)。

既定CDR之精確胺基酸序列邊界可使用多種熟知流程中之任一者測定，包括由以下文獻描述之流程：Kabat等人 (1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest,」 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」編號流程)，Al-

Lazikani 等人, (1997) JMB 273, 927-948 (「 Chothia 」 編號 流程) 及 ImMunoGenTics (IMGT)編號(Lefranc, M.-P., The Immunologist, 7, 132-136 (1999); Lefranc, M.-P.等人, Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (2003) (「 IMGT 」 編號 流程)。舉例而言, 對於經典格式, 根據Kabat, 重鏈可變域(VH)中之CDR胺基酸殘基編號為31-35 (HCDR1)、50-65 (HCDR2)及95-102 (HCDR3); 且輕鏈可變域(VL)中之CDR胺基酸殘基編號為24-34 (LCDR1)、50-56 (LCDR2)及89-97 (LCDR3)。根據Chothia, VH中之CDR 胺 基 酸 編 號 為 26-32 (HCDR1)、52-56 (HCDR2) 及 95-102 (HCDR3); 且 VL 中之 胺 基 酸 殘 基 編 號 為 26-32 (LCDR1)、50-52 (LCDR2)及91-96 (LCDR3)。藉由組合Kabat及Chothia之CDR定義, CDR由人類VH中之胺基酸殘基26-35 (HCDR1)、50-65 (HCDR2)及95-102 (HCDR3)及人類VL中之胺基酸殘基24-34 (LCDR1)、50-56 (LCDR2)及89-97 (LCDR3)組成。根據IMGT, VH中之CDR胺基酸殘基編號為約26-35 (CDR1)、51-57 (CDR2)及93-102 (CDR3), 且VL中之CDR胺基酸殘基編號為約27-32 (CDR1)、50-52 (CDR2)及89-97 (CDR3)(根據「 Kabat 」 編號)。根據 IMGT, 抗體之 CDR 區域可使用程式 IMGT/DomainGap Align測定。

將輕鏈及重鏈分成具有結構及功能同源性之區域。術語「恆定」和「可變」係依功能使用。在此方面, 應瞭解, 輕鏈(VL)及重鏈(VH)部分之可變域決定抗原識別及特異性。相反, 輕鏈(CL)及重鏈(CH1、CH2或CH3, 且在一些情況下, CH4)之恆定域提供重要的生物特性, 諸如分泌、胎盤移動性、Fc受體結合、補體結合、FcRn受體結合、半衰期、藥物動力學及其類似特性。根據約定, 恆定區之編號隨著其距離抗體之抗原

結合位點或胺基末端愈遠而增大。N端為可變區且C端為恆定區；CH3及CL域實際上分別包含重鏈及輕鏈之羧基端結構域。

如本文中所使用，術語「抗體片段」或「抗原結合片段」係指抗體中保留與抗原(例如cKIT)之抗原決定基特異性相互作用(例如藉由結合、位阻、穩定化/去穩定化、空間分佈)的能力之一或多個部分。抗體片段之實例包括(但不限於)Fab片段，其為由VL、VH、CL及CH1域組成之單價片段；Fab'片段，其為由VL、VH、CL、CH1域及鉸鏈區組成之單價片段；F(ab')₂片段，其為包含鉸鏈區處由二硫橋鍵連接之兩個Fab片段之二價片段；半抗體，其包括由二硫橋鍵連接之單一重鏈及單一輕鏈；單臂抗體，其包括連接至Fc區之Fab片段；CH2結構域缺失型抗體，其包括連接至CH3域二聚體之兩個Fab片段(參見 Glaser, J Biol Chem. 2005; 280(50):41494-503)；單鏈Fv (scFv)；二硫鍵連接之Fv (sdFv)；Fd片段，其由VH及CH1域組成；Fv片段，其由抗體之單臂之VL及VH域組成；dAb片段(Ward等人, Nature 341:544-546, 1989)，其由VH域組成；及經分離之互補決定區(CDR)，或抗體之其他抗原決定基結合片段。舉例而言，Fab片段可包括抗體之重鏈之胺基酸殘基1-222 (EU編號)；而Fab'片段可包括抗體之重鏈之胺基酸殘基1-236 (EU編號)。抗體之Fab或Fab'片段可以重組方式或藉由親本抗體之酶促消化來產生。以重組方式產生之Fab或Fab'可經工程改造以引入用於位點特異性結合之胺基酸，諸如半胱胺酸(Junutula, J. R.等人, Nature biotechnology 2008, 26, 925)、吡咯啉-羧基-離胺酸(Ou, W.等人, Proc Natl Acad Sci USA 2011;108(26):10437-42)或非天然胺基酸(例如Tian, F.等人, Proc Natl Acad Sci USA 2014, 111, 1766, Axup, J. Y. 等人, Proc Natl Acad Sci USA. 2012, 109,

16101)。類似地，可添加突變或肽標籤以促進經由以下進行之結合：磷酸泛醯巯基乙胺轉移酶(Grunewald, J.等人, *Bioconjugate chemistry* 2015, 26, 2554)、甲醯基甘胺酸形成酶(Drake, P. M.等人, *Bioconjugate chemistry* 2014, 25, 1331)、轉麩胺醯胺酶(Strop, P.等人, *Chemistry & biology* 2013, 20, 161)、分選酶(Beerli, R. R.; Hell, T.; Merkel, A. S.; Grawunder, U. *PloS one* 2015, 10, e0131177)或其他酶促結合策略。此外，儘管Fv片段之兩個結構域(VL及VH)由獨立基因編碼，但其可使用重組方法藉由合成連接子接合，該連接子能夠將其製造成其中VL與VH區配對以形成單價分子之單一蛋白鏈(稱為單鏈Fv (「scFv」)；參見例如Bird等人(1988) *Science* 242:423-426；及Huston等人 (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。亦希望此類單鏈抗體涵蓋於術語「抗原結合片段」內。此等抗原結合片段係使用熟習此項技術者已知之習知技術獲得，且以與完整抗體相同之方式針對效用來篩選片段。

抗體片段或抗原結合片段亦可併入單域抗體、最大抗體、微型抗體、奈米抗體、胞內抗體、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體、v-NAR及雙-scFv中(參見例如Hollinger及Hudson, *Nature Biotechnology* 23:1126-1136, 2005)。抗原結合片段可移植至基於多肽(諸如III型纖維結合蛋白(Fn3))之骨架中(參見美國專利案第6,703,199號，其描述纖維結合蛋白多肽單功能抗體)。

可將抗體片段或抗原結合片段併入包含一對串聯Fv區段(VH-CH1-VH-CH1)之單鏈分子中，其與互補輕鏈多肽共同形成一對抗原結合區(Zapata等人, *Protein Eng.* 8:1057-1062, 1995；及美國專利案第5,641,870號)。

如本文中所使用，術語「單株抗體」或「單株抗體組合物」係指多肽，包括具有實質上一致胺基酸序列或來源於相同基因來源的抗體及抗原結合片段。此術語亦包括具有單一分子組成之抗體分子之製劑。單株抗體組合物顯示針對特定抗原決定基之單一結合特異性及親和力。

如本文中所使用，術語「人類抗體」包括滿足以下條件之抗體：具有其中構架與CDR區皆來源於人源序列的可變區。此外，若抗體含有恆定區，則恆定區亦來源於此類人類序列，例如人類生殖系序列，或人類生殖系序列或抗體之突變版本，其含有來源於人類構架序列分析之共同構架序列，例如如Knappik等人, *J. Mol. Biol.* 296:57-86, 2000中所描述。

本發明之人類抗體可包括不由人類序列編碼之胺基酸殘基(例如由活體外隨機或定點突變誘發或由活體內體細胞突變引入之突變，或用於促進穩定性或生產之保守性取代)。

如本文中所使用，術語「識別」係指抗體或其抗原結合片段發現其抗原決定基且與其相互作用(例如結合)，無論該抗原決定基為線形或構形。術語「抗原決定基」係指抗原上之供本發明之抗體或抗原結合片段特異性結合的位點。抗原決定基可由相鄰胺基酸或非相鄰胺基酸形成，該等胺基酸因蛋白質之三級摺疊而毗鄰。由相鄰胺基酸形成之抗原決定基通常在暴露於變性溶劑後保留，而藉由三級摺疊形成之抗原決定基通常在變性溶劑處理後消失。抗原決定基典型地以獨特的空間構形包括至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸。測定抗原決定基之空間構形的方法包括此項技術中之技藝，例如x射線結晶學及2維核磁共振(參見例如Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, 第66卷, G. E. Morris編(1996))。「互補位」為抗體之一部分，其識別抗原

之抗原決定基。

片語「特異性結合」或「選擇性結合」當在描述抗原(例如蛋白質)與抗體、抗體片段或抗體衍生之結合劑之間相互作用之情形中使用時，係指一種結合反應，其決定了抗原在蛋白質及其他生物製劑之非均質群體中(例如在生物樣品，例如血液、血清、血漿或組織樣品中)的存在。因此，在某些指定的免疫分析條件下，具有特定結合特異性的抗體或結合劑對特定抗原的結合為背景的至少兩倍且不會大量地實質上結合於存在於樣品中之其他抗原。在一個態樣中，在指定的免疫分析條件下，具有特定結合特異性之抗體或結合劑對特定抗原的結合為背景的至少十(10)倍，且不會大量地實質上結合於存在於樣品中之其他抗原。在此等條件下，特異性結合於抗體或結合劑可能需要根據針對特定蛋白質之特異性來選擇抗體或藥劑。需要或適當時，可藉由減除與來自其他物種(例如小鼠或大鼠)或其他亞型之分子交叉反應的抗體來達成此選擇。或者，在一些態樣中，選擇與某些所需分子交叉反應的抗體或抗體片段。

如本文中所使用，術語「親和力」係指在單一抗原位點處抗體與抗原之間相互作用的強度。在各抗原位點內，抗體「臂」之可變區經由弱非共價力與抗原在多個位點處相互作用；相互作用越大，親和力越強。

術語「經分離之抗體」係指一種抗體，其實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體。然而，特異性結合於一種抗原的經分離之抗體可與其他抗原具有交叉反應性。此外，經分離之抗體可實質上不含其他細胞材料及/或化學物質。

術語「相應人類生殖系序列」係指編碼人類可變區胺基酸序列或子序列之核酸序列，其與由人類生殖系免疫球蛋白可變區序列編碼之所有其

他已知可變區胺基酸序列相比，與參考可變區胺基酸序列或子序列共有所確定的最高胺基酸序列一致性。相應人類生殖系序列亦可指與所評估之所有其他可變區胺基酸序列相比，與參考可變區胺基酸序列或子序列具有最高胺基酸序列一致性的人類可變區胺基酸序列或子序列。相應人類生殖系序列可為單獨構架區、單獨互補決定區、構架及互補決定區、可變區段(如上文所定義)，或包含可變區之序列或子序列之其他組合。序列一致性可使用本文中所描述之方法測定，舉例而言，使用BLAST、ALIGN或此項技術中已知的另一種比對演算法比對兩個序列。相應人類生殖系核酸或胺基酸序列可與參考可變區核酸或胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。

多種免疫分析格式可用於選擇與特定蛋白質發生特異性免疫反應的抗體。舉例而言，固相ELISA免疫分析常規地用於選擇與蛋白質發生特異性免疫反應的抗體(關於可用於測定特異性免疫反應性的免疫分析格式及條件之說明，參見例如Harlow及Lane, *Using Antibodies, A Laboratory Manual* (1998))。典型地，特異性或選擇性結合反應產生的信號為背景信號的至少兩倍且更典型地，為背景的至少10至100倍。

術語「平衡解離常數(KD[M])」係指解離速率常數(kd [s⁻¹])除以結合速率常數(ka [s⁻¹, M⁻¹])。可使用此項技術中任何已知方法量測平衡解離常數。本發明之抗體之平衡解離常數通常小於約10⁻⁷或10⁻⁸ M，例如小於約10⁻⁹ M或10⁻¹⁰ M，在一些態樣中，小於約10⁻¹¹ M、10⁻¹² M或10⁻¹³ M。

術語「生物可用性」係指向患者投與之既定量之藥物的全身可用性(亦即血液/血漿含量)。生物可用性為指示藥物自所投與之劑型達到整體循環所需之時間(速率)及總量(範圍)的量度之絕對術語。

如本文中所使用，片語「基本上由……組成」係指方法或組合物中所包括之活性藥劑的屬類或種類，以及對於方法或組合物之所欲目的而言無活性的任何賦形劑。在一些態樣中，除本發明之抗體藥物結合物以外，片語「基本上由……組成」明確地排除包含一或多種其他活性劑。在一些態樣中，除本發明之抗體藥物結合物及共同投與之第二藥劑以外，片語「基本上由……組成」明確地排除包含一或多種其他活性劑。

術語「胺基酸」係指天然存在、合成及非天然胺基酸，以及以類似於天然存在之胺基酸的方式起作用的胺基酸類似物及胺基酸模擬物。天然存在之胺基酸為由遺傳密碼編碼之胺基酸，以及隨後經修飾之胺基酸，例如羧脯胺酸、 γ -羧基麩胺酸及O-磷絲胺酸。胺基酸類似物係指具有與天然存在之胺基酸相同之基本化學結構(亦即 α 碳與氫、羧基、胺基及R基團結合)的化合物，例如高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞砷、甲硫胺酸甲基銻。此等類似物具有經修飾之R基團(例如正白胺酸)或經修飾之肽主鏈，但保留與天然存在之胺基酸相同之基本化學結構。胺基酸模擬物係指具有與胺基酸之一般化學結構不同之結構，但以與天然存在之胺基酸類似之方式起作用的化合物。

術語「經保守性修飾之變異體」適用於胺基酸與核酸序列。相對於特定核酸序列，經保守性修飾之變異體係指編碼相同或基本上相同之胺基酸序列之核酸，或其中核酸不將胺基酸序列編碼成基本上相同之序列。由於遺傳密碼之簡併性，許多功能上一致之核酸編碼任何既定蛋白質。舉例而言，密碼子GCA、GCC、GCG及GCU皆編碼胺基酸丙胺酸。因此，在丙胺酸藉由密碼子說明之每一位置上，密碼子可在不改變所編碼之多肽的情況下改變成相應密碼子中之任一者。此類核酸變異為「靜默變異」，其

為一種經保守性修飾之變異。本文中編碼多肽之每一核酸序列亦描述核酸之每一可能的靜默變異。熟習此項技術者應認識到，核酸中之各密碼子(除通常為甲硫胺酸之唯一密碼子之AUG及通常為色胺酸之唯一密碼子之TGG以外)可經修飾以產生功能上相同之分子。因此，編碼多肽之核酸的各靜默變異隱含於各所述序列中。

對於多肽序列，「經保守性修飾之變異體」包括對多肽序列之個別取代、刪除或添加，其引起用化學上相似胺基酸取代胺基酸。提供功能上類似之胺基酸的保守性取代表在此項技術中已熟知。此類經保守性修飾之變異體另外為且不排除多晶型變異體、種間同源物及對偶基因。以下八個組含有彼此作為對方之保守性取代之胺基酸：1)丙胺酸(A)、甘胺酸(G)；2)天冬胺酸(D)、麩胺酸(E)；3)天冬醯胺(N)、麩醯胺酸(Q)；4)精胺酸(R)、離胺酸(K)；5)異白胺酸(I)、白胺酸(L)、甲硫胺酸(M)、纈胺酸(V)；6)苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)、色胺酸(W)；7)絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)；及8)半胱胺酸(C)、甲硫胺酸(M)(參見例如Creighton, *Proteins* (1984))。在一些態樣中，術語「保守性序列修飾」用於指不顯著影響或改變含有胺基酸序列之抗體之結合特徵的胺基酸修飾。

如本文中所使用，術語「最佳化」係指核苷酸序列已使用在生產細胞或生物體(通常為真核細胞，例如酵母細胞、畢赤酵母屬細胞(*Pichia cell*)、真菌細胞、木黴菌屬細胞(*Trichoderma cell*)、中國倉鼠卵巢細胞(CHO)或人類細胞)中較佳的密碼子改變以編碼胺基酸序列。最佳化核苷酸序列經工程改造以完全地或儘可能多地保留由起始核苷酸序列來最初編碼之胺基酸序列，其亦稱為「親本」序列。

在兩個或更多個核酸或多肽序列之情形中，術語「一致百分比」或

「一致性百分比」係指兩個或更多個序列或子序列相同的程度。兩個序列若其在所比較之區域上具有相同的胺基酸或核苷酸序列，則為「一致」。當在比較窗口或指定區域中就最大對應進行比較及比對時，若兩個序列具有特定百分比之相同胺基酸殘基或核苷酸(亦即，遍及指定區域，或當未指定時，遍及全部序列，60%一致性，視情況65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%一致性)，則兩種序列為「實質上一致」，如使用以下序列比較演算法中之一者或藉由手動比對及目測來量測。視情況，一致性存在於至少約30個核苷酸(或10個胺基酸)長度之區域上，或更佳存在於100至500或1000或更多個核苷酸(或20、50、200或更多個胺基酸)長度之區域上。

對於序列比較，通常一個序列充當參考序列，測試序列與其進行比較。當使用序列比較演算法時，將測試序列及參考序列輸入電腦中，必要時指定子序列座標，且指定序列演算法程式參數。可使用預設程式參數，或可指定替代參數。序列比較演算法隨後基於程式參數來計算測試序列相對於參考序列之序列一致性百分比。

如本文中所使用，「比較窗口」包括對選自由20至600，通常約50至約200，更通常約100至約150組成之群的相鄰位置之編號中之任一者之區段的參考，其中在兩個序列經最佳比對後，可將序列與相鄰位置之相同編號之參考序列進行比較。用於比較之序列比對方法在此項技術中已熟知。用於比較之序列最佳比對可如下進行：例如Smith及Waterman (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c中之局部同源性演算法；Needleman及Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)中之同源性比對演算法；Pearson及Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)中之相似性搜尋方法；此等演

算法之電腦化實施方法 (Wisconsin Genetics 套裝軟體中之 GAP、BESTFIT、FASTA 及 TFASTA, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI), 或人工比對及目測 (參見例如 Brent 等人, Current Protocols in Molecular Biology, 2003)。

適用於測定序列一致性及序列相似性百分比之演算法之兩個實例為 BLAST 及 BLAST 2.0 演算法, 其分別描述於 Altschul 等人, Nuc. Acids Res. 25:3389-3402, 1977; 及 Altschul 等人, J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990 中。進行 BLAST 分析之軟體為可經由國家生物技術資訊中心 (National Center for Biotechnology Information) 公開獲得。此演算法涉及藉由鑑別查詢序列中之長度 W 之短字來首先鑑別高評分序列對 (HSP), 該等短字當與資料庫序列中相同長度之字比對時匹配或滿足某一正值臨限值分數 T 。 T 稱為鄰域字分數臨限值 (Altschul 等人, 同上)。此等初始鄰域字成功結果充當用於起始搜尋之種子以尋找含有其之較長 HSP。字成功結果沿各序列以兩個方向延伸, 只要累計比對分數可增加即可。對於核苷酸序列, 累計分數使用參數 M (一對匹配殘基之獎勵分數; 始終 >0) 及 N (失配殘基之罰分; 始終 <0) 計算。對於胺基酸序列, 使用計分矩陣計算累計分數。當出現以下情況時, 字成功結果在各方向上之延伸中斷: 累計比對分數自其達成之最大值降低達量 X ; 累計分數歸因於一或多個負評分殘基比對之累計而變成零或更低; 或達到任一序列之末端。BLAST 演算法參數 W 、 T 及 X 確定比對之靈敏度及速度。BLASTN 程式 (對於核苷酸序列) 使用以下作為預設參數: 字長 (W) 為 11, 期望值 (E) 為 10, $M=5$, $N=-4$ 及兩股比較。對於胺基酸序列, BLASTP 程式使用以下作為預設參數: 字長為 3, 及期望值 (E) 為 10, 及 BLOSUM62 計分矩陣 (參見 Henikoff 及 Henikoff,

(1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915)比對數(B)為50，期望值(E)為10，M=5，N=-4及雙股比較。

BLAST演算法亦對兩個序列之間的相似性進行統計分析(參見例如 Karlin及Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5787, 1993)。由 BLAST演算法提供之一種相似性量測結果為最小總和機率(P(N))，其提供兩個核苷酸或胺基酸序列之間隨機出現匹配之機率的指示。舉例而言，若測試核酸與參考核酸比較時的最小總機率小於約0.2，更佳小於約0.01，且最佳小於約0.001，則認為核酸與參考序列相似。

亦可使用E. Meyers及W. Miller, Comput. Appl. Biosci. 4:11-17, (1988)之演算法(其已併入ALIGN程式(2.0版)中)，使用PAM120權重殘基表、12分之空隙長度罰分及4分之空隙罰分來測定兩個胺基酸序列之間的一致性百分比。此外，兩個胺基酸序列之間的一致性百分比可使用 Needleman及Wunsch, J. Mol. Biol. 48:444-453, (1970)演算法(其已併入 GCG套裝軟體(可在www.gcg.com獲得)中之GAP程式中)，使用Blossom 62矩陣或PAM250矩陣，及空隙權重16、14、12、10、8、6或4及長度權重1、2、3、4、5或6來測定。

如下文所描述，除上述序列一致性之百分比以外，兩個核酸序列或多肽實質上一致之另一指示為由第一核酸編碼之多肽與針對由第二核酸編碼之多肽所產生之抗體具有免疫交叉反應性。因此，多肽通常與第二多肽實質上一致，舉例而言，其中該兩個肽僅因保守性取代而不同。兩個核酸序列實質上一致之另一指示為兩個分子或其補體在嚴格條件下彼此雜交，如下文所描述。兩個核酸序列實質上一致之另一指示為可使用相同引子擴增序列。

術語「核酸」在本文中可與術語「聚核苷酸」互換使用且係指呈單股或雙股形式之脫氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。術語涵蓋含有合成的、天然存在的及非天然存在的已知核苷酸類似物或經修飾之主鏈殘基或鍵之核酸，其具有與參考核酸類似之結合特性，且其以與參考核苷酸類似之方式代謝。此類類似物之實例包括(但不限於)硫代磷酸酯、胺基磷酸酯、膦酸甲酯、對掌性膦酸甲酯、2-O-甲基核糖核苷酸、肽-核酸(PNA)。

除非另有指示，否則特定核酸序列亦隱含地涵蓋其經保守性修飾之變異體(例如簡併密碼子取代)及互補序列，以及明確指示之序列。特定言之，如下文詳述，簡併密碼子取代可藉由產生其中一或多個所選擇之(或所有)密碼子之第三位置經混合鹼基及/或脫氧肌苷殘基取代之序列來達成(Batzer等人, (1991) *Nucleic Acid Res.* 19:5081；Ohtsuka等人, (1985) *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608；及Rossolini等人, (1994) *Mol. Cell. Probes* 8:91-98)。

在核酸之情形下，術語「可操作地連接」係指兩個或更多個聚核苷酸(例如DNA)區段之間的功能性關係。典型地，其係指轉錄調節序列相對於經轉錄序列的功能關係。舉例而言，若啟動子或增強子序列在適合的宿主細胞或其他表現系統中刺激或調節編碼序列之轉錄，則其可操作地連接於編碼序列。通常，可操作地連接於轉錄序列之啟動子轉錄調節序列在實體上與所轉錄序列相鄰，亦即其為順式作用。然而，諸如增強子之一些轉錄調節序列無需在實體上相鄰於或緊鄰於其增強轉錄之編碼序列。

術語「多肽」或「蛋白質」在本文中可互換地用於指胺基酸殘基之聚合物。該等術語適用於胺基酸聚合物，其中一或多個胺基酸殘基為相應

天然存在之胺基酸的人工化學模擬物，以及適用於天然存在之胺基酸聚合物及非天然存在之胺基酸聚合物。除非另有指示，否則特定多肽序列亦隱含地涵蓋其經保守性修飾之變異體。

如本文中所使用，術語「結合物」或「抗體藥物結合物」係指抗體或其抗原結合片段與另一藥劑(諸如化學治療劑、毒素、免疫治療劑、成像探針及其類似物)之連接。連接可為共價鍵，或非共價相互作用，諸如經由靜電力。可使用此項技術中已知的各種連接子，以形成結合物。此外，結合物可以融合蛋白形式提供，該融合蛋白可由編碼結合物之聚核苷酸表現。如本文中所使用，「融合蛋白」係指經由兩個或更多個最初編碼各別蛋白質(包括肽及多肽)的基因或基因片段之連接而產生的蛋白質。融合基因之轉譯產生具有來源於各原始蛋白質的功能特性之單一蛋白質。

術語「個體」包括人類及非人類動物。非人類動物包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類動物、綿羊、狗、牛、雞、兩棲動物及爬行動物。除提及時以外，術語「患者」或「個體」在本文中可互換使用。

如本文中所使用，術語「毒素」、「細胞毒素」或「細胞毒性劑」係指不利於細胞生長及增殖且可用於減少、抑制或破壞細胞或惡性疾病的任何藥劑。

如本文中所使用，術語「抗癌劑」係指可用於治療細胞增生性病征(諸如癌症)的任何藥劑，包括(但不限於)細胞毒性劑、化學治療劑、放射療法及放射性治療劑、靶向抗癌劑及免疫治療劑。

如本文中所使用，術語「藥物部分」或「有效負載」係指與抗體或抗原結合片段結合之化學部分，且可包括任何治療劑或診斷劑，例如抗癌

劑、消炎劑、抗感染劑(例如抗真菌劑、抗菌劑、抗寄生蟲劑、抗病毒劑)或麻醉劑。在某些態樣中，藥物部分係選自由以下組成之群：Eg5抑制劑、V-ATP酶抑制劑、HSP90抑制劑、IAP抑制劑、mTor抑制劑、微管穩定劑、微管去穩定劑、奧瑞他汀(auristatin)、海兔毒素(dolastatin)、類美登素(maytansinoid)、MetAP (甲硫胺酸胺基肽酶)、蛋白質CRM1之細胞核輸出抑制劑、DPPIV抑制劑、粒線體中之磷醯基轉移反應抑制劑、蛋白質合成抑制劑、激酶抑制劑、CDK2抑制劑、CDK9抑制劑、蛋白酶體抑制劑、驅動蛋白抑制劑、HDAC抑制劑、DNA損壞劑、DNA烷化劑、DNA嵌入劑、DNA小凹槽結合劑、RNA聚合酶抑制劑、瓢菌素(amanitin)、剪接體抑制劑、拓撲異構酶抑制劑及DHFR抑制劑。使此等物質中之每一者連接至與本發明之抗體及方法相容之連接子的方法在此項技術中已知。參見例如Singh等人，(2009) *Therapeutic Antibodies: Methods and Protocols*, vol. 525, 445-457。此外，有效負載可為生物物理學探針、螢光團、旋轉標記、紅外線探針、親和力探針、螯合劑、光譜探針、放射性探針、脂質分子、聚乙二醇、聚合物、旋轉標記、DNA、RNA、蛋白質、肽、表面、抗體、抗體片段、奈米粒子、量子點、脂質體、PLGA粒子、醣或多醣。

術語「癌症」包括原發性惡性腫瘤(例如其細胞尚未遷移至個體體內之除原始腫瘤位點以外之位點的惡性腫瘤)及繼發性惡性腫瘤(例如轉移(腫瘤細胞遷移至不同於原始腫瘤位點的第二位點)產生的惡性腫瘤)。

術語「cKIT」(亦稱為KIT、PBT、SCFR、C-Kit、CD117)係指酪胺酸激酶受體，其為受體酪胺酸激酶III家族之成員。已知人類cKIT同功異型物之核酸及胺基酸序列，且以以下寄存編號公開於GenBank中：

NM_000222.2 → NP_000213.1 肥大/幹細胞生長因子受體Kit同功異型物1前驅體；

NM_001093772.1 → NP_001087241.1 肥大/幹細胞生長因子受體Kit同功異型物2前驅體。

結構上，cKIT受體為I型跨膜蛋白且在細胞外結構域中含有信號肽、5個Ig樣C2域，且在其細胞內結構域中具有蛋白質激酶結構域。如本文所使用，術語「cKIT」用於總體上指cKIT蛋白質之所有天然存在之同功異型物或其變異體。

術語「變異體」係指與參考多肽具有實質上相同的胺基酸序列或由相同的編碼之多肽，且能夠具有參考多肽之一或多種活性。舉例而言，變異體可與參考多肽具有約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性，同時保留參考多肽之一或多種活性。

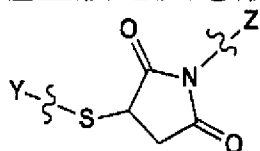
如本文中所使用，在一個態樣中，術語「治療」任何疾病或病症係指改善疾病或病症(亦即，減緩或遏制或減少疾病或其至少一種臨床症狀之發展)。在另一態樣中，「治療」係指緩解或改善至少一種身體參數，包括患者可能無法辨別之身體參數。在另一態樣中，「治療」係指在身體上(例如可辯別症狀之穩定化)、生理上(例如身體參數之穩定化)或在此兩方面調節疾病或病症。在另一態樣中，「治療」係指預防或延緩疾病或病症之發作或發展或進程。

術語「治療學上可接受之量」或「治療有效劑量」可互換地指足以實現所需結果(亦即降低腫瘤大小、抑制腫瘤生長、預防轉移、抑制或預防病毒、細菌、真菌或寄生蟲感染)的量。在一些態樣中，治療學上可接

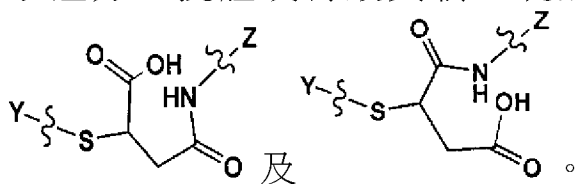
受之量不誘導或引起不合需要的副作用。治療學上可接受之量可藉由首先投與低劑量，且接著遞增地增加劑量直至獲得所需作用來確定。本發明之分子之「治療有效劑量」可分別防止疾病症狀(包括與癌症相關聯之症狀)之發作或引起其嚴重度降低。

術語「共同投與」係指兩種活性劑同時存在於個體之血液中。共同投與之活性劑可同時或依序遞送。

如本文中所使用，術語『硫醇-順丁烯二醯亞胺』係指由硫醇與順丁烯二醯亞胺之反應形成之群，其具有此通式：



其中Y及Z為待經由硫醇-順丁烯二醯亞胺鍵連接之基團且可包含連接子組分、抗體或有效負載。硫醇-順丁烯二醯亞胺可形成以下開環結構



如本文中所使用，「可裂解」係指藉由共價連接來連接兩個部分，但在生理學相關條件下分解以切斷該等部分之間的共價連接之連接基團或連接子組分，通常與在細胞外部時相比，可裂解連接基團細胞內環境中更快速地活體內切斷，引起優先在目標細胞內部釋放有效負載。裂解可為酶促或非酶促的，但通常在不使抗體降級之情況下自抗體釋放有效負載。裂解可保留連接至有效負載之連接基團或連接子組分之某一部分，或其可在不存在連接基團之任何殘基的情況下釋放有效負載。

如本文中所使用，「不可裂解」係指在生理學條件下不尤其對分解敏感之連接基團或連接子組分，例如其至少與結合物之抗體或抗原結合片段

部分一樣穩定。此類連接基團有時稱為『穩定的』，意謂其足以抵抗降解以保持有效負載連接至抗體或抗原結合片段，直至抗體或抗原結合片段本身至少部分降解，亦即，在活體內，抗體或抗原結合片段之降解先於連接基團之裂解。具有穩定或不可裂解的連接基團之ADC之抗體部分之降解可保留一些或全部連接至活體內遞送之有效負載或藥物部分之連接基團，例如來自抗體之一或多個胺基酸基團。

連接子-藥物部分(L_B-(D)_n)

在一個態樣中，本發明之連接子-藥物部分包含一或多種共價連接至連接子(L_B)之細胞毒素，其中該一或多種細胞毒素係獨立地選自奧瑞他汀、瓢菌素、類美登素及皂草素(saporin)。

在另一態樣中，本發明之連接子-藥物部分包含一或多種共價連接至連接子(L_B)之細胞毒素，其中該一或多種細胞毒素係獨立地選自奧瑞他汀及瓢菌素。

在一個態樣中，本發明之連接子-藥物部分包含一或多種共價連接至連接子(L_B)之細胞毒素，其中連接子(L_B)為可裂解連接子且該一或多種細胞毒素係獨立地選自奧瑞他汀、瓢菌素、類美登素及皂草素。

在另一態樣中，本發明之連接子-藥物部分包含一或多種共價連接至連接子(L_B)之細胞毒素，其中連接子(L_B)為可裂解連接子且該一或多種細胞毒素係獨立地選自奧瑞他汀及瓢菌素。

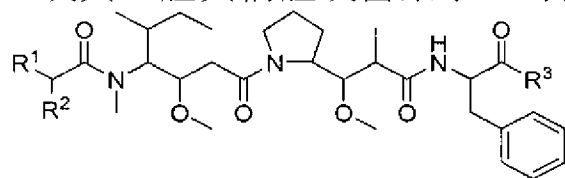
在一個態樣中，本發明之連接子-藥物部分包含一或多種共價連接至連接子(L_B)之細胞毒素，其中連接子(L_B)為不可裂解連接子且該一或多種細胞毒素係獨立地選自奧瑞他汀、瓢菌素、類美登素及皂草素。

在另一態樣中，藥物部分(D)為蛋白質毒素，其選自皂草素、美洲商

陸抗病毒蛋白質(pokeweed antiviral protein ; PAP)、欖香膠素1 (bryodin 1)、波甘寧(bouganin)、白樹素(gelonin)、蓖麻毒素、相思子毒素、槲寄生凝集素、莫迪素(modeccin)、葫蘆根毒蛋白(volkensin)、阿斯帕林(asparin)、木鱉子素(momordin)、依布林(ebulin)、槲寄生素(viscumin)、志賀毒素(Shiga toxin)、白喉毒素(DT)或綠膿桿菌外毒素(PE)。此類蛋白質毒素能夠藉由使核糖體失活來殺死細胞或藉由干擾延長因子2 (EF2)功能來抑制蛋白質合成(參見Kreitman等人, Immunotoxins for targeted cancer therapy, The AAPS Journal 2006; 8 (3) Article 63 ; Gadadhar 及 Karande, Targeted Cancer Therapy: History and Development of Immunotoxins, Chapter 1 of Resistance to Immunotoxins in Cancer Therapy, 第1-31頁)。在一些實施例中, 蛋白質毒素為皂草素。此類蛋白質毒素可共價連接至可裂解或不可裂解連接子(L_B)。

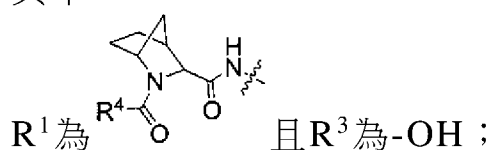
在另一態樣中, 本發明之連接子-藥物部分包含一或多種共價連接至連接子(L_B)之細胞毒素, 其中連接子(L_B)為不可裂解連接子且該一或多種細胞毒素係獨立地選自奧瑞他汀及瓢菌素。

在一個態樣中, 本發明之連接子-藥物部分為具有式(A)之結構之化合物, 或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽,

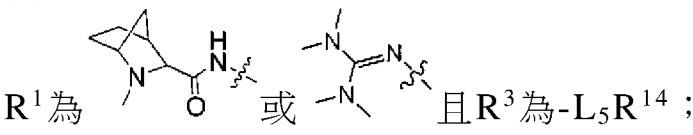


式(A)

其中：



或



R^2 為 C_1-C_6 烷基 ;

R^4 為 $-L_1R^{14}$ 、 $-L_2R^{24}$ 、 $-L_2R^{34}$ 或 $-L_3R^{44}$;

L_1 為 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$ 、 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_2L_4-$ 、 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mX_1(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_m-$ 、 $-X_3X_4C(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-X_3X_4C(=O)(CH_2)_m-$ 、 $-X_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$ 、 $-X_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mC(R_7)_2-$ 、 $-(CH_2)_mC(R_7)_2SS(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$ 或 $-(CH_2)_mX_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$;

L_2 為 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mX_1(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_m-$ 、 $-X_3X_4C(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-X_3X_4C(=O)(CH_2)_m-$ 、 $-X_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$ 、 $-X_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mC(R_7)_2-$ 、 $-(CH_2)_mC(R_7)_2SS(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$ 或 $-(CH_2)_mX_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$;

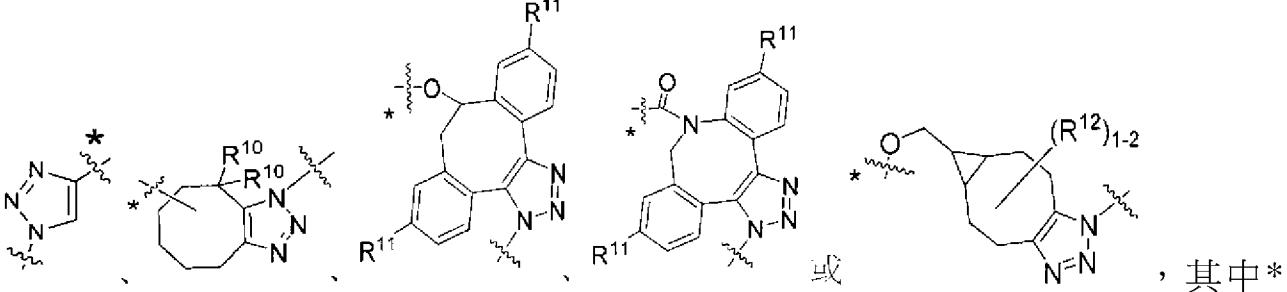
L_3 為 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$ 、 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_2L_4-$ 、 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mX_1(CH_2)_m-$ 、

$(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_{m-}$ 、 $-(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_{m-}$ 、
 $((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m$ 、
 $((CH_2)_mO)_pCH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_{m-}$ 、 $-X_3X_4C(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_{m-}$ 、
 $X_3X_4C(=O)(CH_2)_{m-}$ 、 $-X_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_{m-}$ 、
 $X_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_{m-}$ 、 $-(CH_2)_mC(R_7)_2-$ 、
 $(CH_2)_mC(R_7)_2SS(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_{m-}$ 或
 $(CH_2)_mX_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_{m-}$ ；

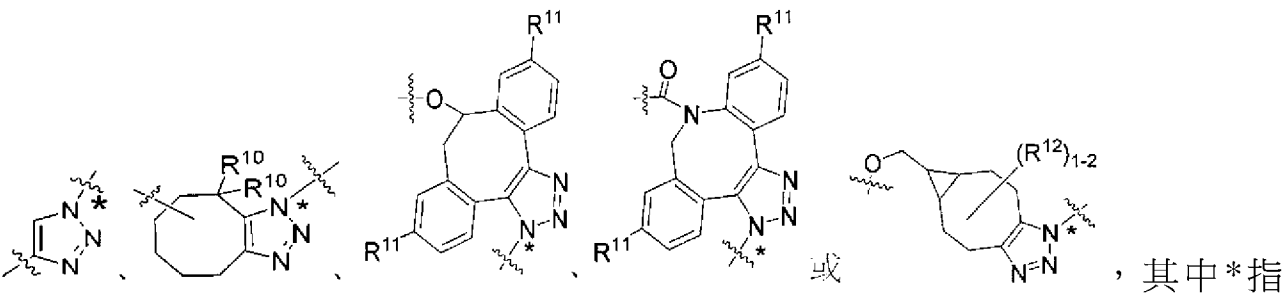
L_4 為 $-(CH_2)_m-$ ；

L_5 為 $-NHS(=O)_2(CH_2)_mX_1L_4$ 、 $-NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$ 、
 $NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_2L_4-$ 、 $-NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_{m-}$ 、 $-NH(CH_2)_{m-}$ 、
 $NH(CH_2)_mX_1(CH_2)_{m-}$ 、 $-NH(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_{m-}$ 、
 $NH(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_{m-}$ 、
 $NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m$ 、
 $NH((CH_2)_mO)_pCH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_{m-}$ 、 $-NH(CH_2)_nC(R_7)_2-$ 、
 $NH(CH_2)_mC(R_7)_2SS(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_{m-}$ 或
 $NH(CH_2)_mX_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_{m-}$ ；

X_1 為

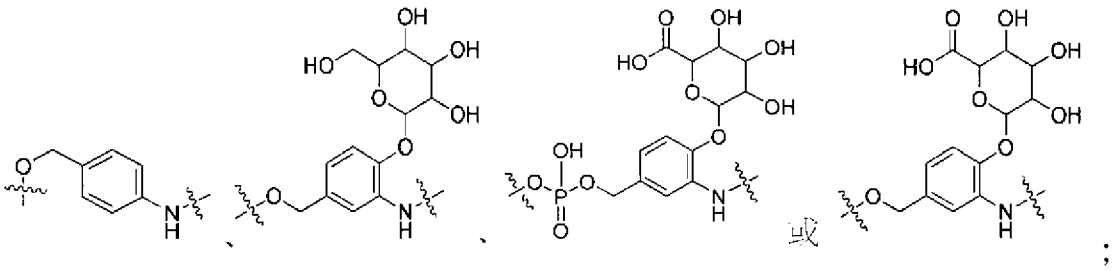


X_2 為

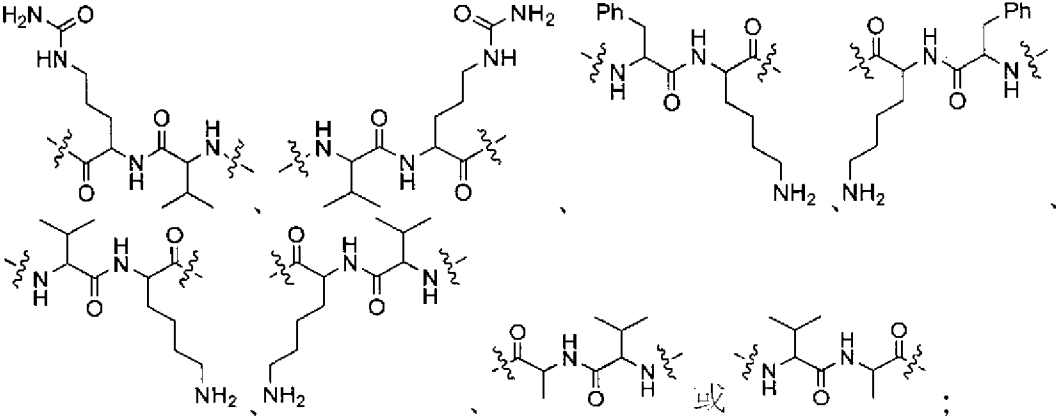


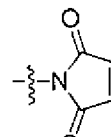
示與L₄之連接點；

X₃ 為



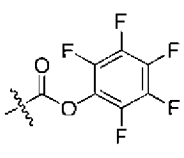
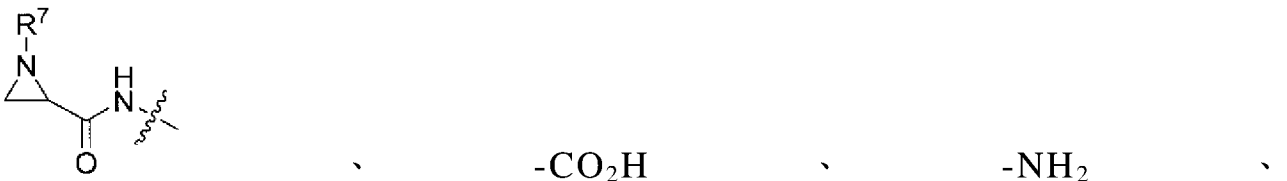
X₄ 為

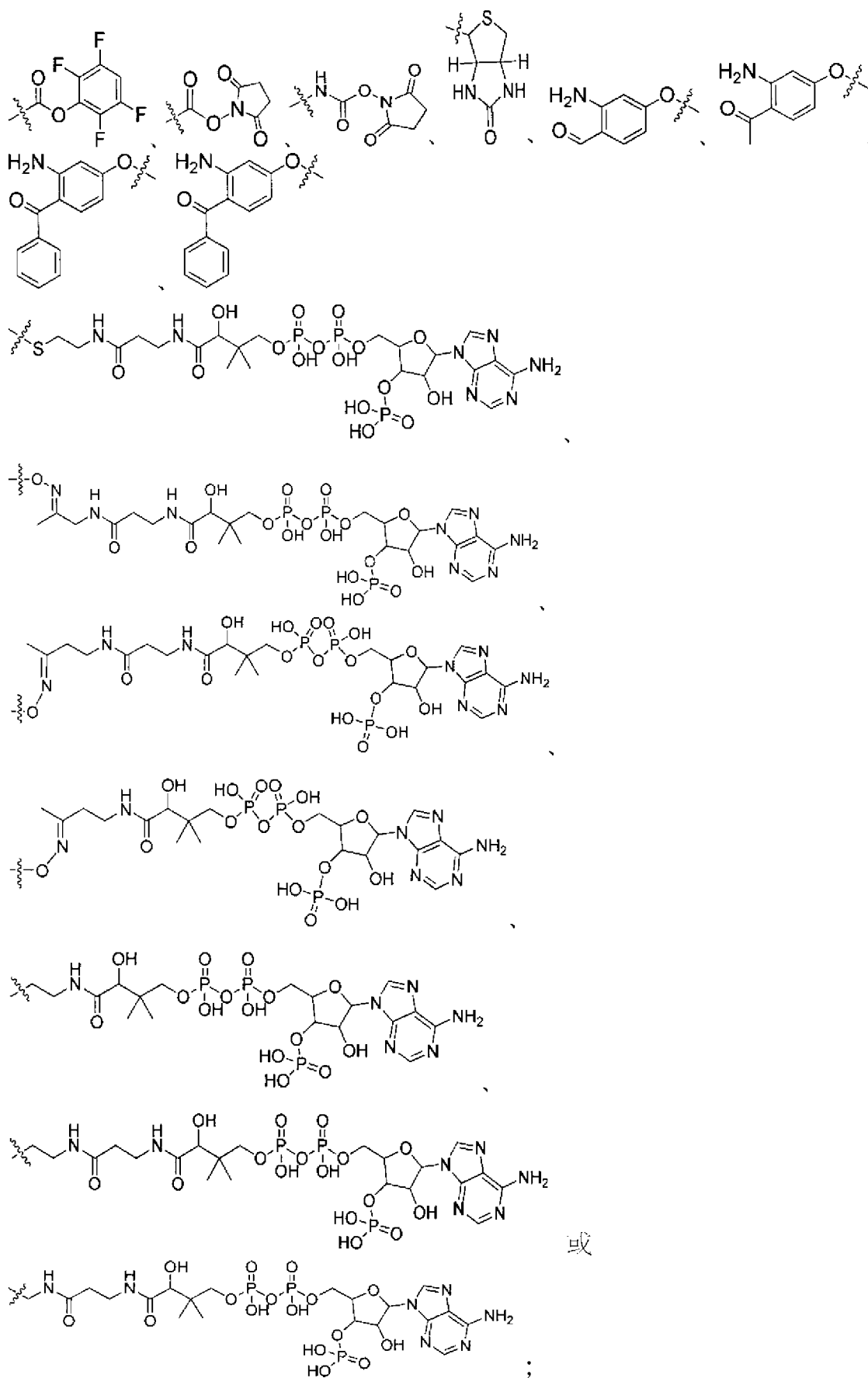


R¹⁴ 為  、 -N₃ 、 -ONH₂ 、 -NR⁷C(=O)CH=CH₂ 、 SH 、 -SSR¹³ 、 -

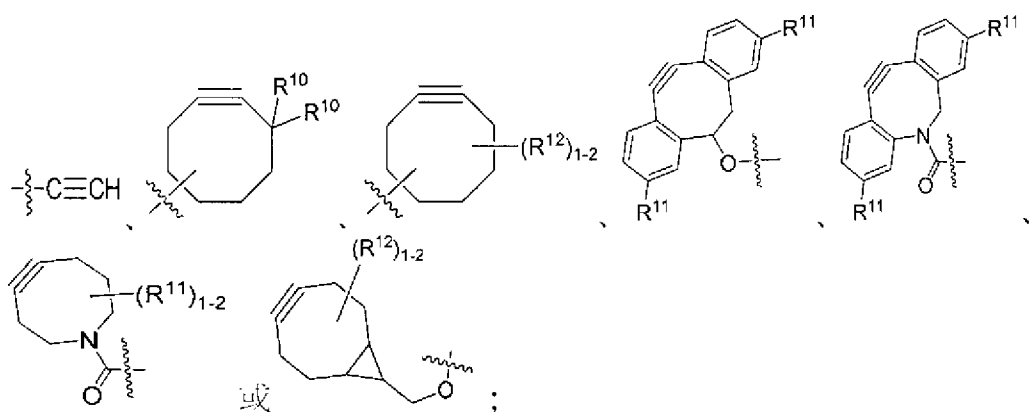
S(=O)₂(CH=CH₂) 、 -NR⁷S(=O)₂(CH=CH₂) 、 -NR⁷C(=O)CH₂Br 、 -

NR⁷C(=O)CH₂I 、 -NHC(=O)CH₂Br 、 -NHC(=O)CH₂I 、 -C(=O)NHNH₂ 、

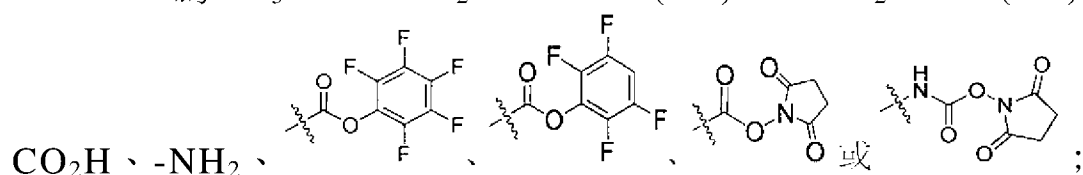


 $\mathbb{R}^{24}$

為



R^{34} 為 $-N_3$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NR^7C(=O)CH=CH_2$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-$



R^{44} 為

或 $-$

$NR^7C(=O)CH_2R^8$ ；

各 R^7 獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基；

R^8 為 $-S(CH_2)_nCHR^9NH_2$ ；

R^9 為 $-C(=O)OR^7$ ；

各 R^{10} 獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、F、Cl及 $-OH$ ；

各 R^{11} 獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、F、Cl、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 及 $-OH$ ；

各 R^{12} 獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、氟、經 $-C(=O)OH$ 取代之苯甲基氧、經 $-C(=O)OH$ 取代之苯甲基、經 $-C(=O)OH$ 取代之 C_{1-4} 烷氧基及經 $-C(=O)OH$ 取代之 C_{1-4} 烷基；

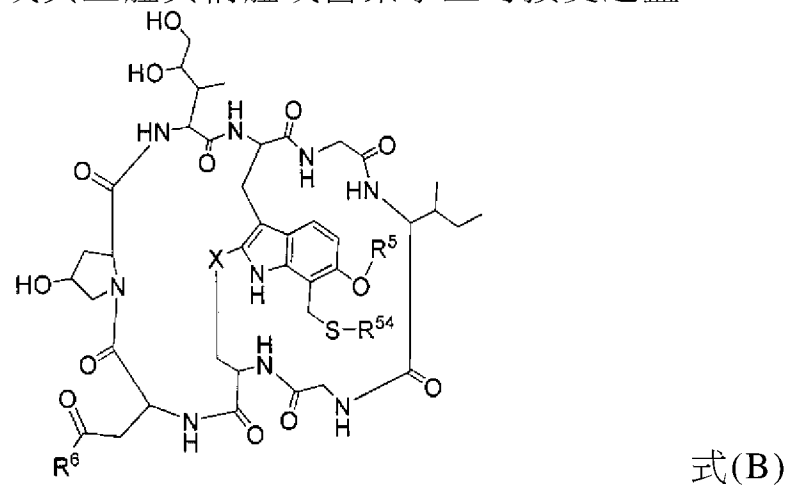
R^{13} 為2-吡啶基或4-吡啶基；

各m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及

各p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及

14。

在另一態樣中，本發明之連接子-藥物部分為具有式(B)之結構之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，



其中：

R⁵⁴ 為 -L₆R¹⁴、-L₇R²⁴、-L₇R³⁴或-L₈R⁴⁴；

X 為 S(=O)、S(=O)₂或S；

R⁵ 為 H、-CH₃或-CD₃；

R⁶ 為 -NH₂或-OH；

L₆ 為 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄-、-((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄-、-L₄NHC(=O)NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄-、-L₄NHC(=O)NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄-、-((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m-、-(CH₂)_m-、-(CH₂)_mX₁(CH₂)_m-、-(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m-、-(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_m-、((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m-、((CH₂)_mO)_pCH₂(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_m-、-(CH₂)_mC(R₇)₂-或-(CH₂)_mC(R₇)₂SS(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m-；

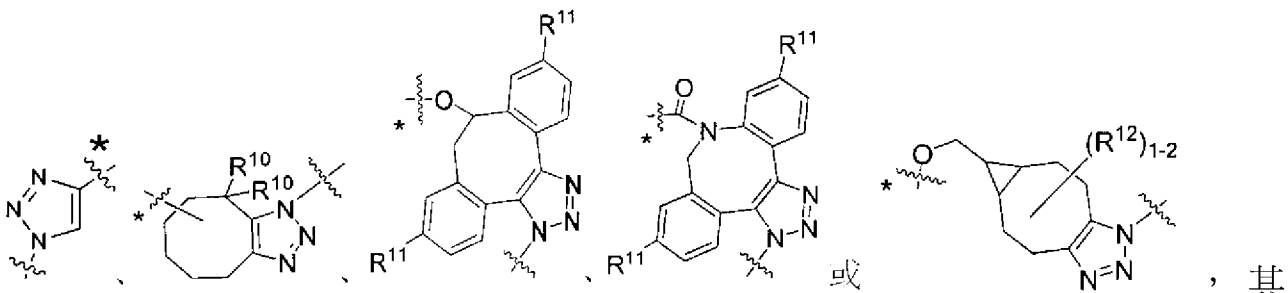
L₇ 為 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m-、-(CH₂)_mX₁(CH₂)_m-、-

$L_4NHC(=O)NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-L_4NHC(=O)NH$
 $((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$ 、 $-$
 $(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_m-$ 、 $-$
 $((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m$ 、 $-$
 $((CH_2)_mO)_pCH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mC(R_7)_2-$ 或 $-$
 $(CH_2)_mC(R_7)_2SS(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$ ；

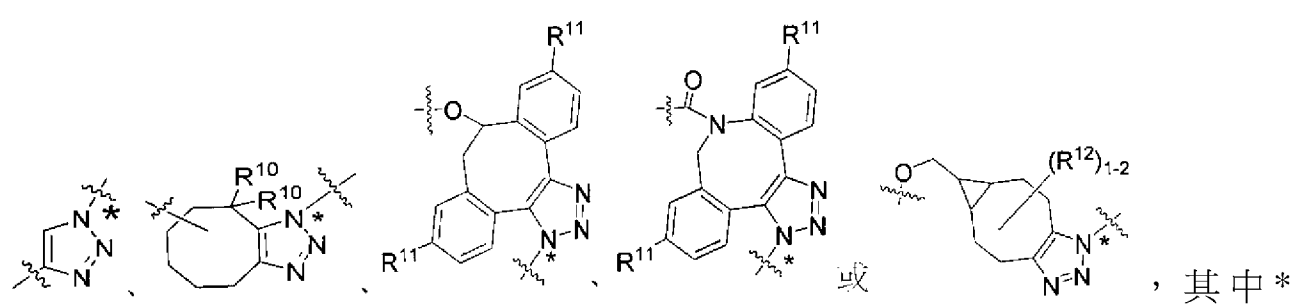
L_8 為 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$ 、 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_2L_4-$ 、 $-$
 $L_4NHC(=O)NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$ 、 $-$
 $L_4NHC(=O)NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_2L_4-$ 、 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-$
、 $-(CH_2)_mX_1(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$ 、 $-$
 $(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_m-$ 、 $-$
 $((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m$ 、 $-$
 $((CH_2)_mO)_pCH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mC(R_7)_2-$ 或 $-$
 $(CH_2)_mC(R_7)_2SS(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$ ；

L_4 為 $-(CH_2)_m-$ ；

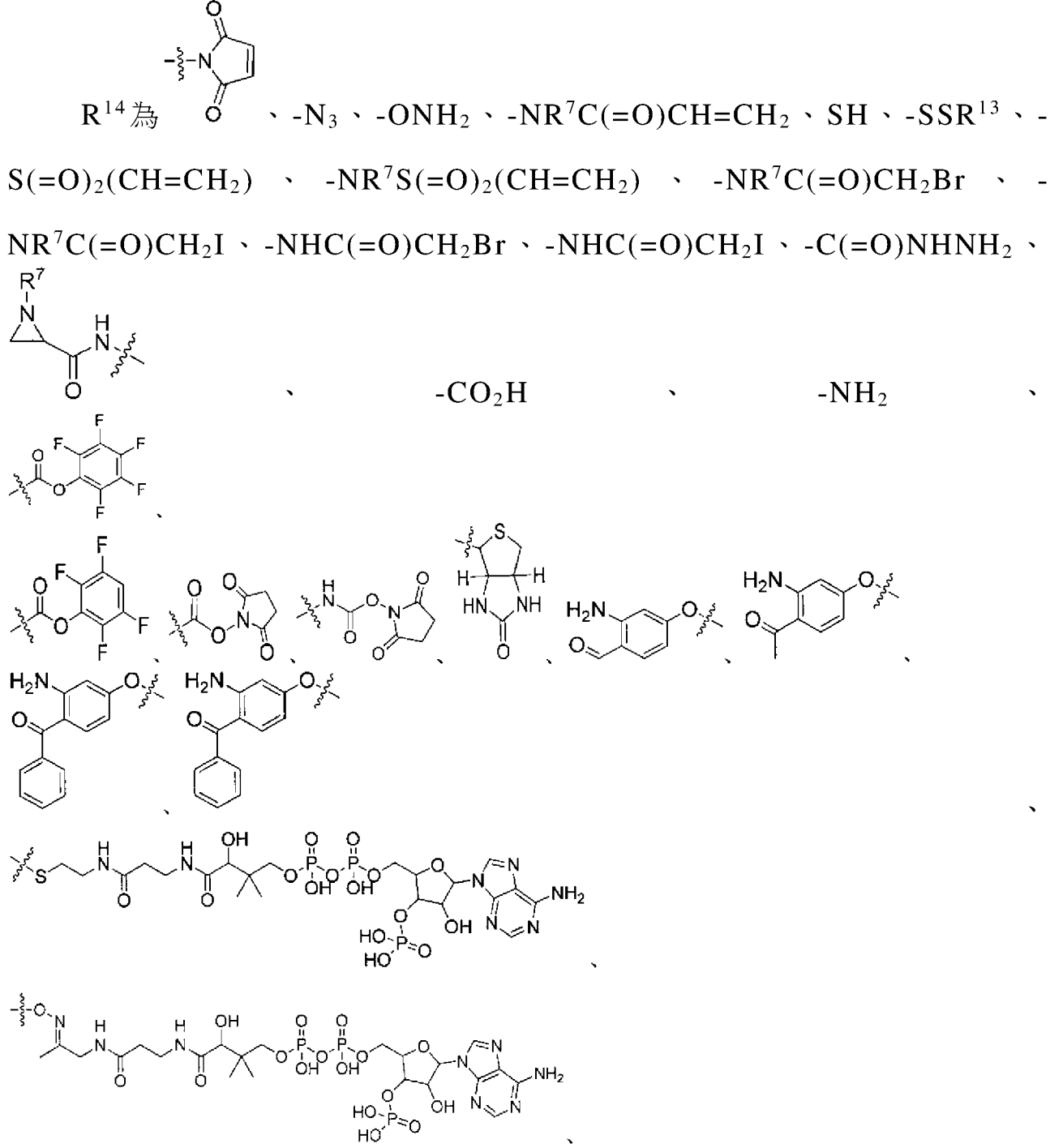
X_1 為

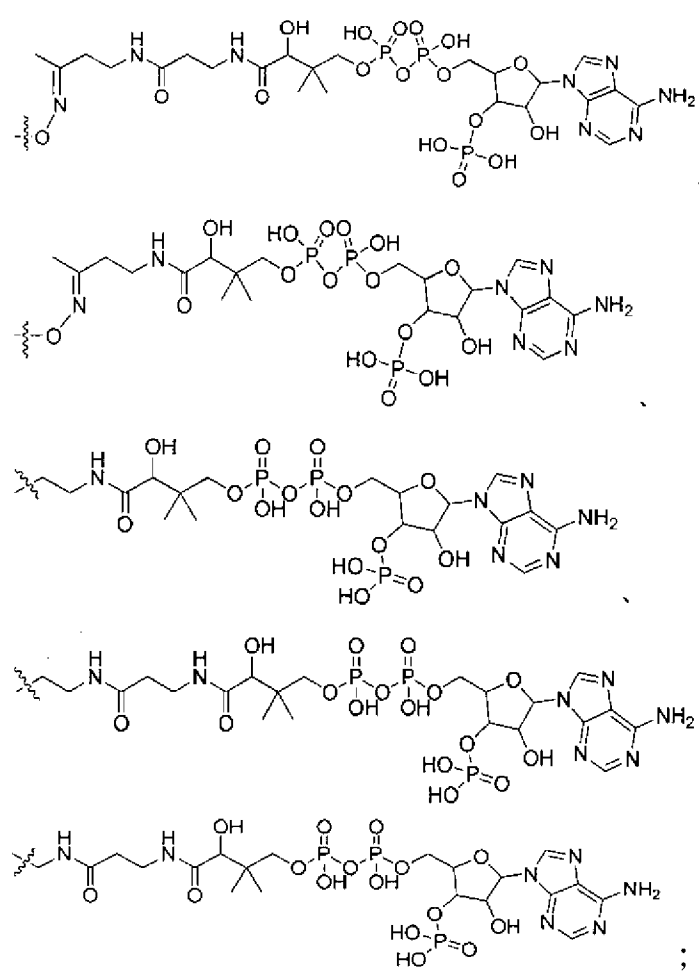


X_2 為



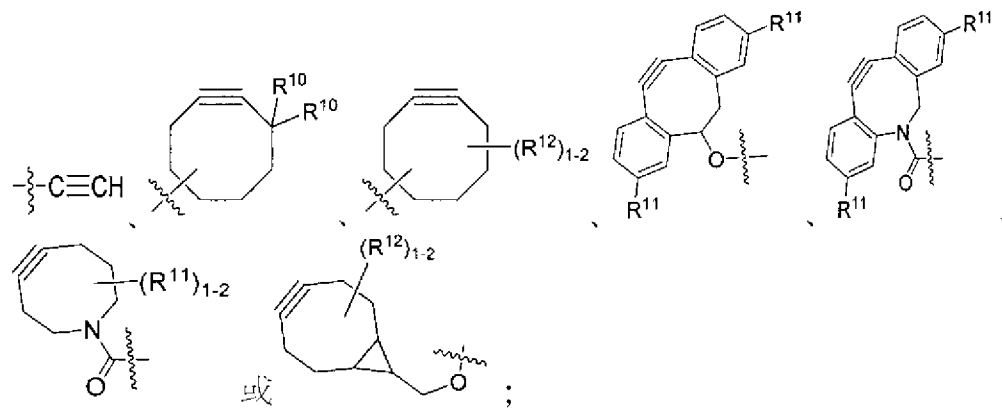
指示與L4之連接點；



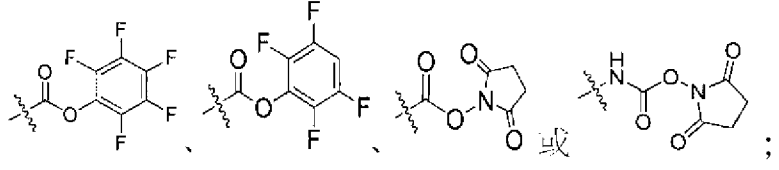


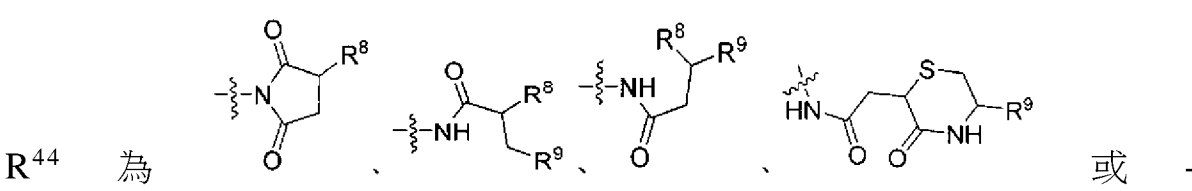
R²⁴

為



R³⁴ 為 -N₃ 、 -ONH₂ 、 -NR⁷C(=O)CH=CH₂ 、 -C(=O)NHNH₂ 、 -CO₂H 、 -NH₂ 、





$NR^7C(=O)CH_2R^8$;
各 R^7 獨立地選自 H 及 C_1 - C_6 烷基 ;

R^8 為 $-S(CH_2)_nCHR^9NH_2$;

R^9 為 $-C(=O)OR^7$;

各 R^{10} 獨立地選自 H 、 C_1 - C_6 烷基 、 F 、 Cl 及 -OH ;

各 R^{11} 獨立地選自 H 、 C_1 - C_6 烷基 、 F 、 Cl 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 及 -OH ;

各 R^{12} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基 、 氟 、 經 $-C(=O)OH$ 取代之苯甲基氧 、 經 $-C(=O)OH$ 取代之苯甲基 、 經 $-C(=O)OH$ 取代之 C_{1-4} 烷氧基及經 $-C(=O)OH$ 取代之 C_{1-4} 烷基 ;

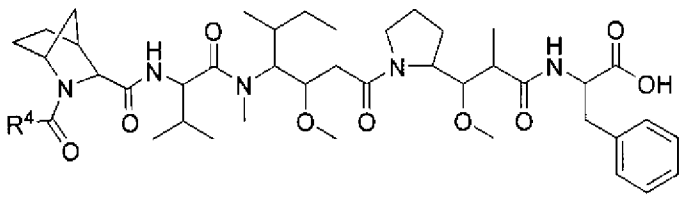
R^{13} 為 2-吡啶基或 4-吡啶基 ;

各 m 獨立地選自 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 及 10 , 及

各 p 獨立地選自 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 10 、 11 、 12 、 13 及 14 。

本發明之連接子-藥物部分之某些態樣及實例提供於其他枚舉實施例之以下清單中。應認識到在各實施例中指定之特徵可與其他指定特徵組合，以提供本發明之其他實施例。

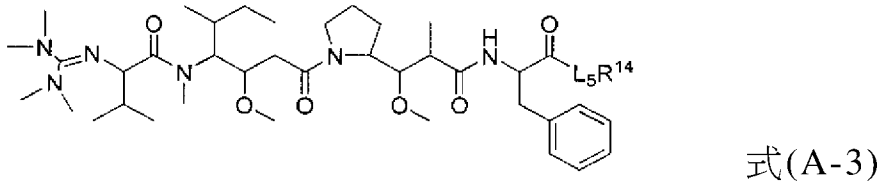
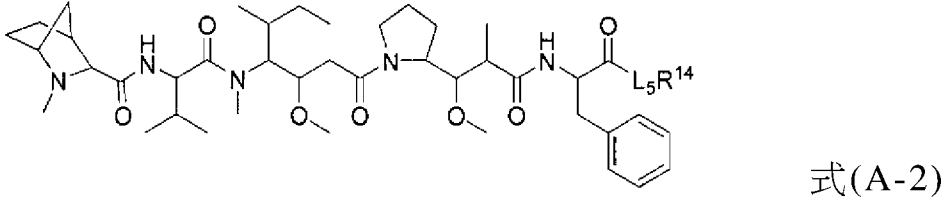
實施例 1. 式(A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式(A-1)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式(A-1)

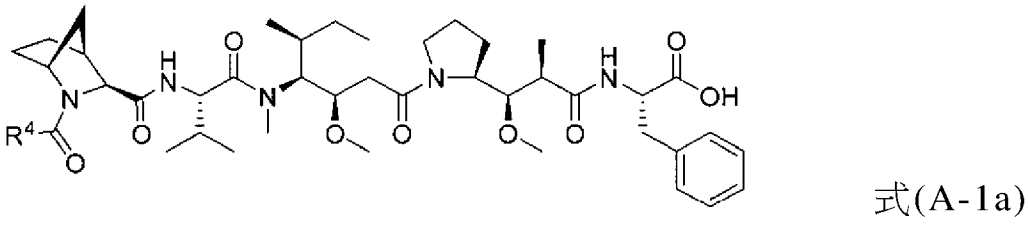
其中： R^4 如上文所定義。

實施例2. 式(A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式(A-2)或式(A-3)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



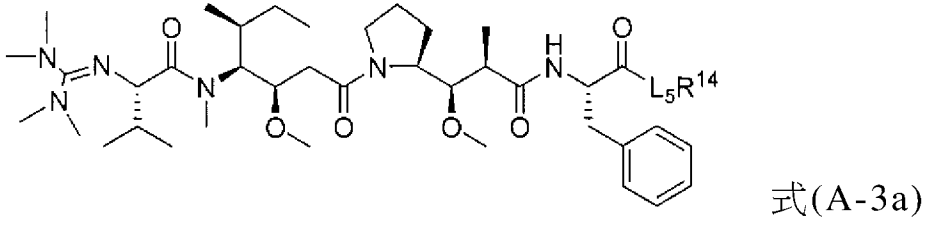
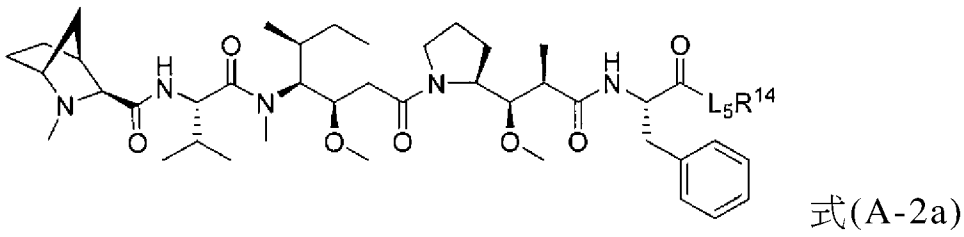
其中： L_5 及 R^{14} 如上文所定義。

實施例3. 式(A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式(A-1a)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



其中： R^4 如上文所定義。

實施例4. 式(A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式(A-2a)或式(A-3a)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



其中： L_5 及 R^{14} 如上文所定義。

實施例5. 式(A)、式(A-1)或式(A-1a)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^4 為 $-L_1R^{14}$ 、 $-L_2R^{24}$ 、 $-L_2R^{34}$ 或 $-L_3R^{44}$ ；

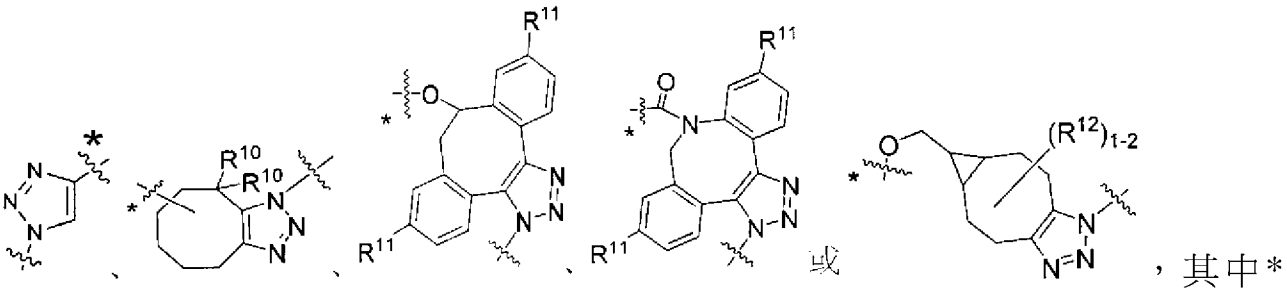
L_1 為 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$ 、 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_2L_4-$ 、 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-X_3X_4C(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-X_3X_4C(=O)(CH_2)_m-$ 、 $-X_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$ 、 $-X_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ ；

L_2 為 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ ；

L_3 為 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$ 、 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_2L_4-$ 、 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-X_3X_4C(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-X_3X_4C(=O)(CH_2)_m-$ 、 $-X_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$ 、 $-X_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ ；

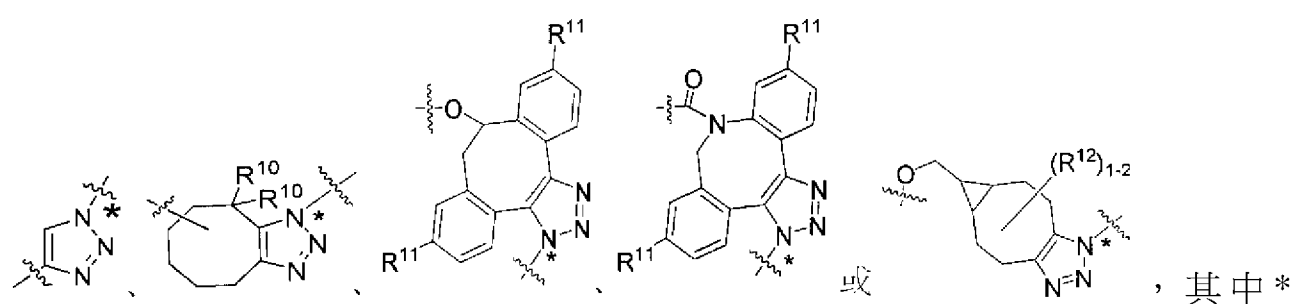
L_4 為 $-(CH_2)_m-$ ；

X_1 為



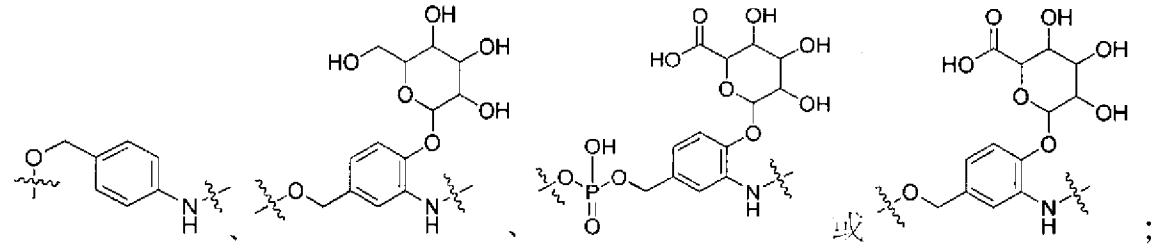
指示與 L_4 之連接點；

X_2 為

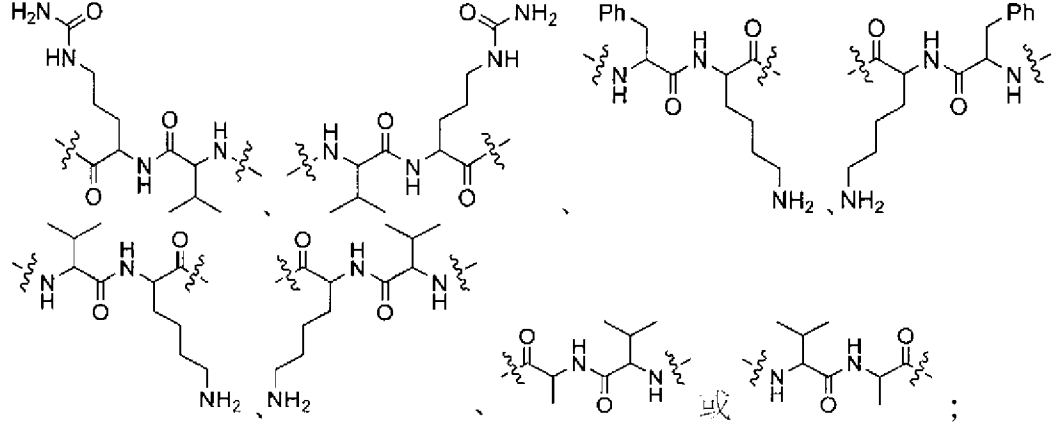


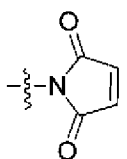
指示與L₄之連接點；

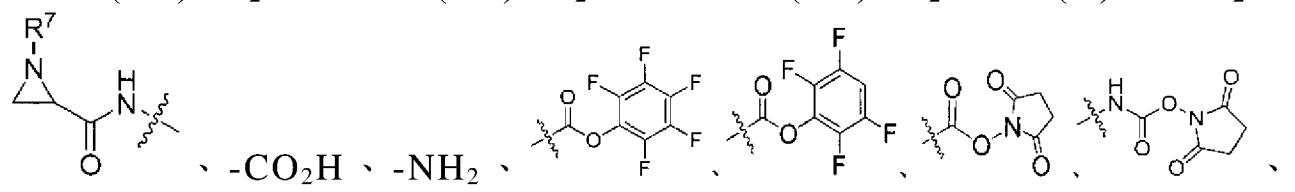
X₃ 為

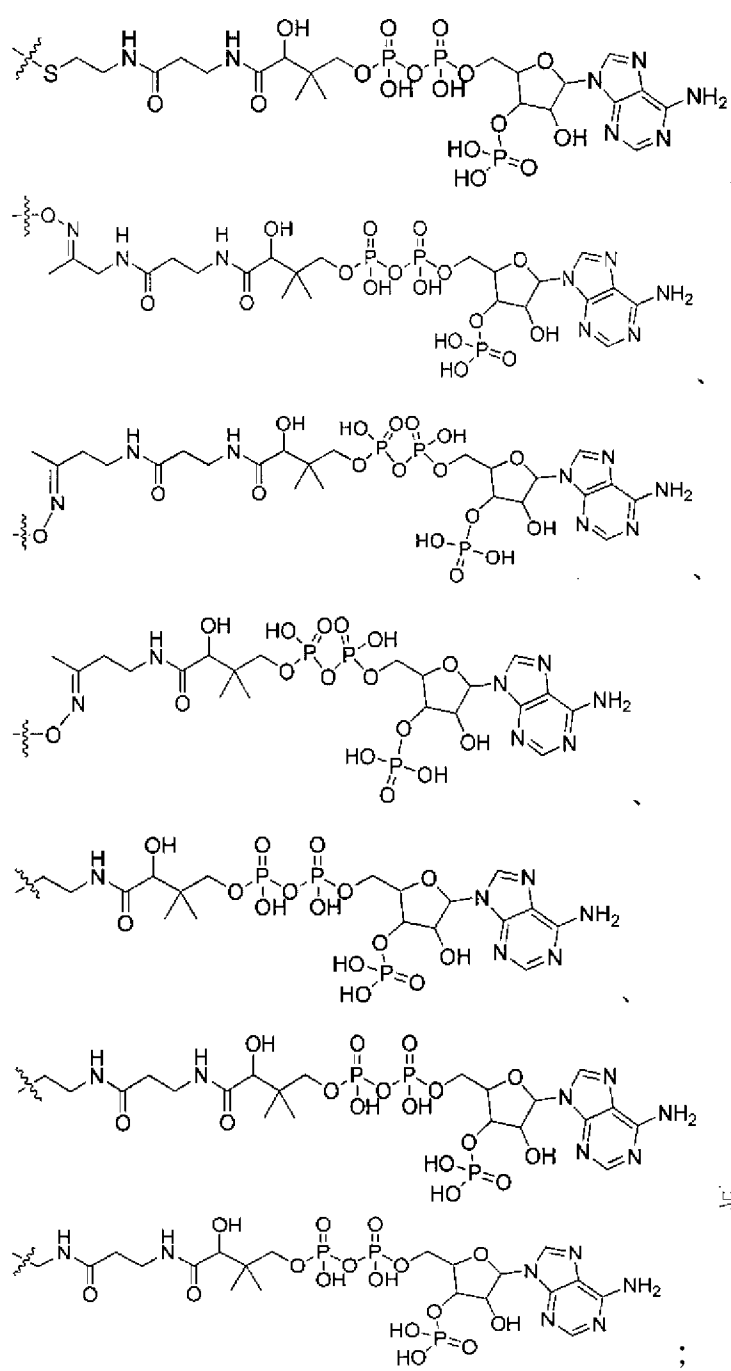


X₄ 為



R¹⁴ 為  、 -N₃ 、 -ONH₂ 、 -NR⁷C(=O)CH=CH₂ 、 SH 、 -S(=O)₂(CH=CH₂) 、 -NR⁷S(=O)₂(CH=CH₂) 、 -NR⁷C(=O)CH₂Br 、 -NR⁷C(=O)CH₂I 、 -NHC(=O)CH₂Br 、 -NHC(=O)CH₂I 、 -C(O)NHNH₂ 、



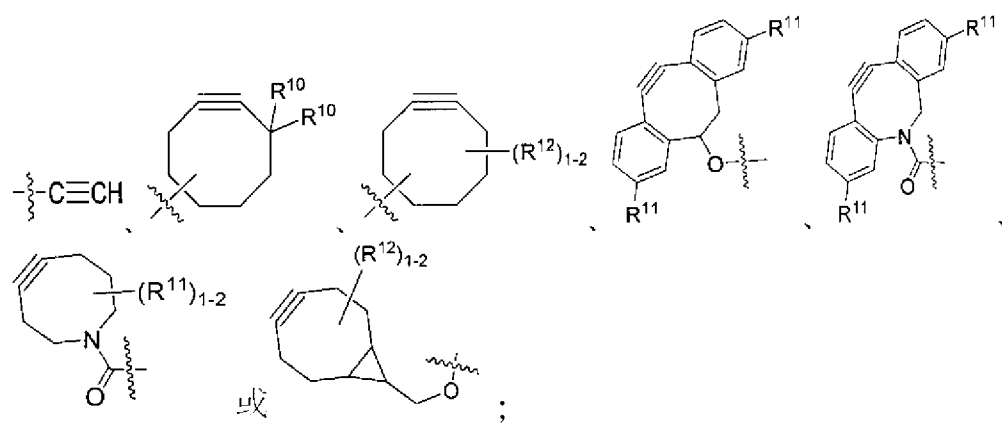


或

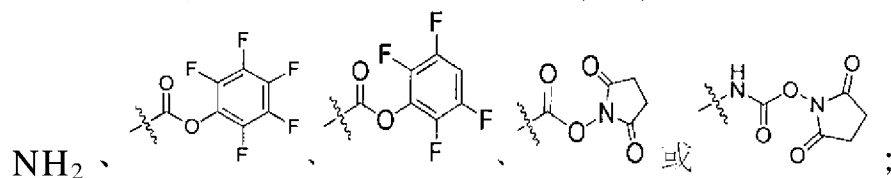
;

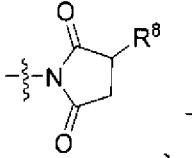
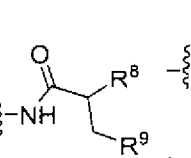
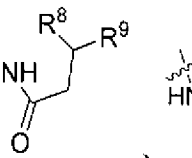
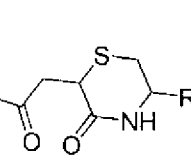
R²⁴

為



R^{34} 為 $-N_3$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NR^7C(=O)CH=CH_2$ 、 $-C(O)NHNH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-$



R^{44} 為 、、 或  或 $-$

$NR^7C(=O)CH_2R^8$ ；

各 R^7 獨立地選自 H 及 C_1 - C_6 烷基；

R^8 為 $-S(CH_2)_nCHR^9NH_2$ ；

R^9 為 $-C(=O)OR^7$ ；

各 R^{10} 獨立地選自 H、 C_1 - C_6 烷基、F、Cl 及 $-OH$ ；

各 R^{11} 獨立地選自 H、 C_1 - C_6 烷基、F、Cl、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 及 $-OH$ ；

各 R^{12} 獨立地選自 H、 C_1 - C_6 烷基、氟、經 $-C(=O)OH$ 取代之苯甲基氧、經 $-C(=O)OH$ 取代之苯甲基、經 $-C(=O)OH$ 取代之 C_{1-4} 烷氧基及經 $-C(=O)OH$ 取代之 C_{1-4} 烷基；

各 m 獨立地選自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10，及

各 p 獨立地選自 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 及 14。

實施例 6. 式 (A)、式 (A-2)、式 (A-3)、式 (A-2a) 或式 (A-3a) 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，

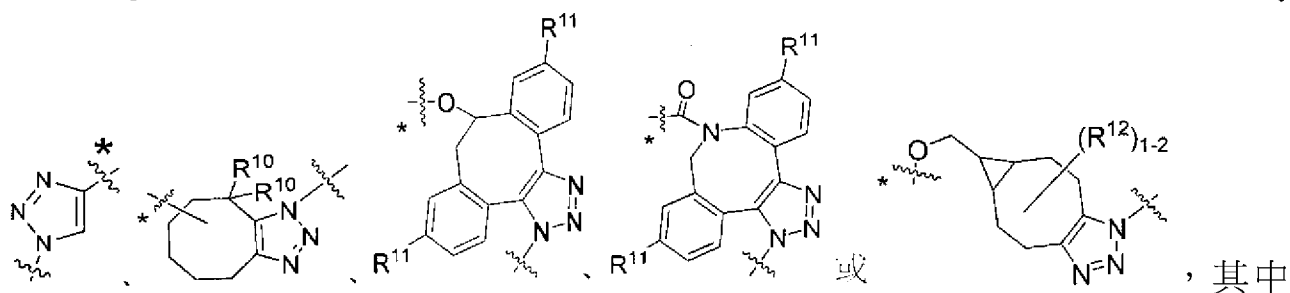
其中：

L_4 為 $-(CH_2)_m-$ ；

L_5 為 $-NHS(=O)_2(CH_2)_mX_1L_4$ 、 $-NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$ 、 $-$

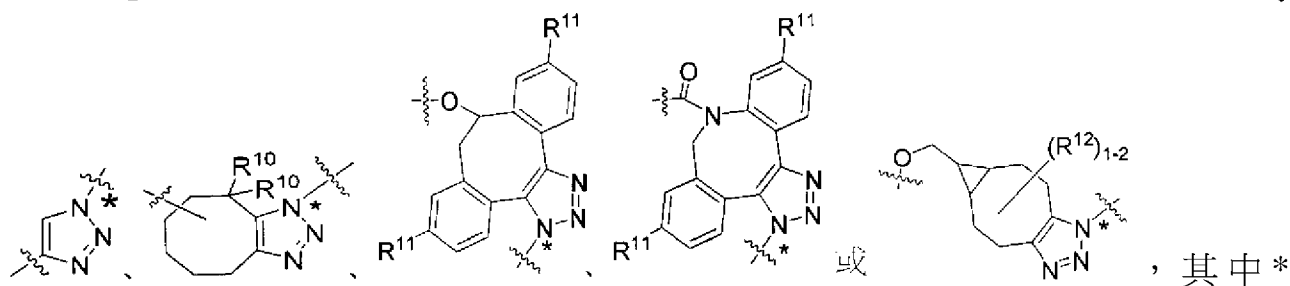
$\text{NH}((\text{CH}_2)_m\text{O})_p(\text{CH}_2)_m\text{X}_2\text{L}_{4-}$ 、 $-\text{NH}((\text{CH}_2)_m\text{O})_p(\text{CH}_2)_m-$ 或 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ ；

為

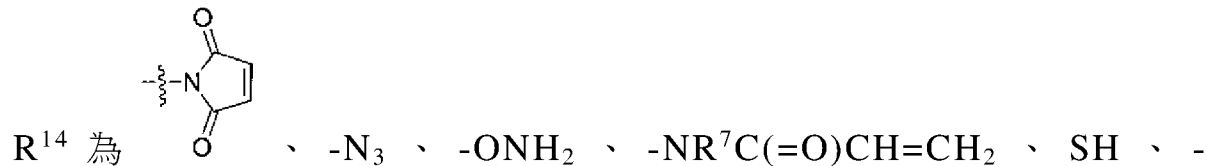
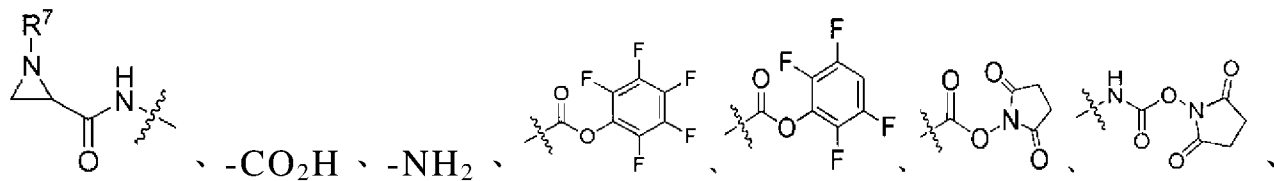


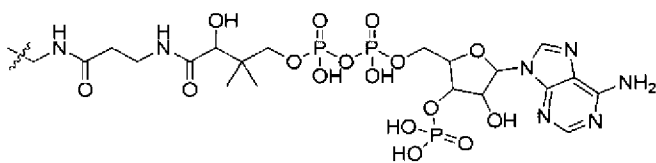
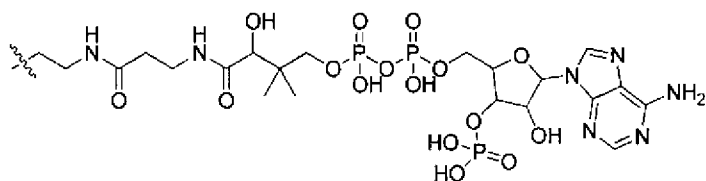
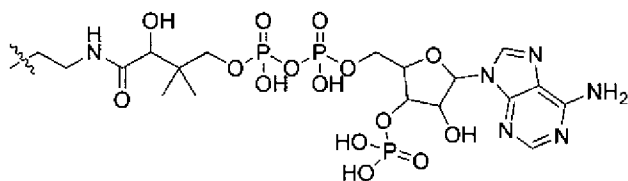
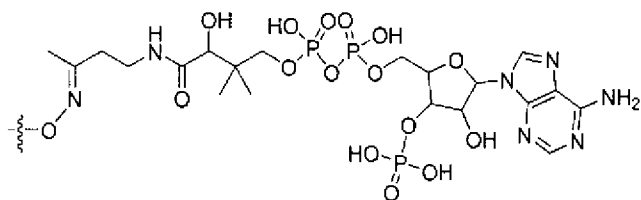
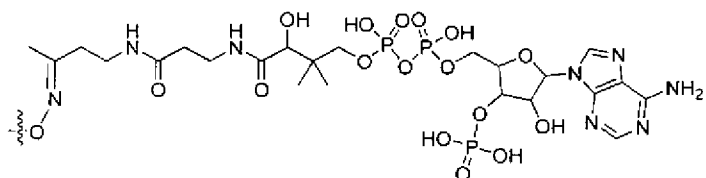
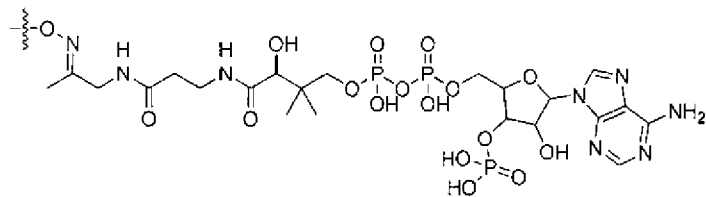
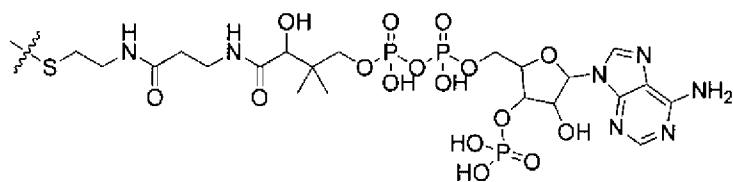
*指示與L₄之連接點；

為



指示與L₄之連接點；


$$\begin{aligned} & \text{S(=O)}_2(\text{CH=CH}_2) \quad , \quad -\text{NR}^7\text{S(=O)}_2(\text{CH=CH}_2) \quad , \quad -\text{NR}^7\text{C(=O)CH}_2\text{Br} \quad , \quad - \\ & \text{NR}^7\text{C(=O)CH}_2\text{I} \quad , \quad -\text{NHC(=O)CH}_2\text{Br} \quad , \quad -\text{NHC(=O)CH}_2\text{I} \quad , \quad -\text{C(O)NHNH}_2 \quad , \end{aligned}$$




或

;

各 R^7 獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基；

各 R^{10} 獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、F、Cl及-OH；

各 R^{11} 獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、F、Cl、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 及-OH；

各 R^{12} 獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、氟、經-C(=O)OH取代之苯甲基氧、經-C(=O)OH取代之苯甲基、經-C(=O)OH取代之 C_{1-4} 烷氧基及經-

C(=O)OH取代之C₁₋₄烷基；

各m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及

各p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14。

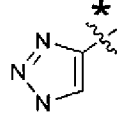
實施例7. 式(A)、式(A-1)或式(A-1a)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

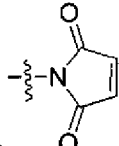
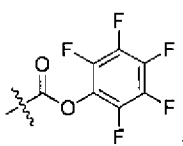
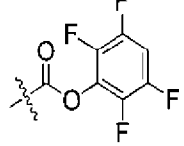
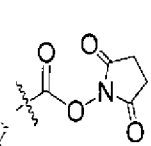
R⁴為-L₁R¹⁴；

L₁為-((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄-、-((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m-或-(CH₂)_m-；

L₄為-(CH₂)_m-；

L₅為-NHS(=O)₂(CH₂)_mX₁L₄；

X₁為，其中*指示與L₄之連接點；

R¹⁴為、-ONH₂、、或；

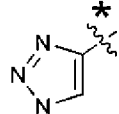
各m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及

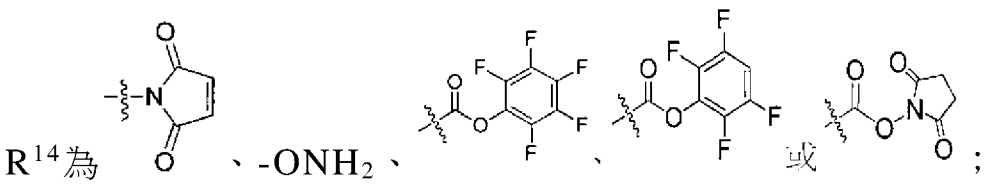
各p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14。

實施例8. 式(A)、式(A-2)、式(A-3)、式(A-2a)或式(A-3a)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L₄為-(CH₂)_m-；

L₅為-NHS(=O)₂(CH₂)_mX₁L₄；

X₁為，其中*指示與L₄之連接點；

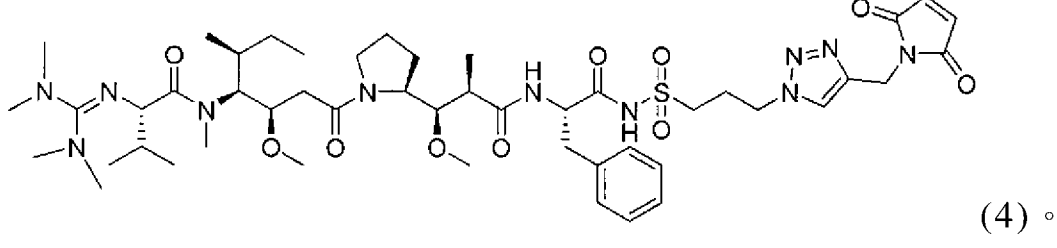
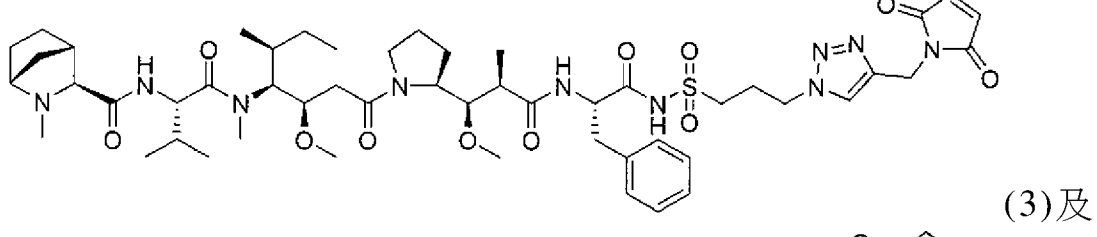
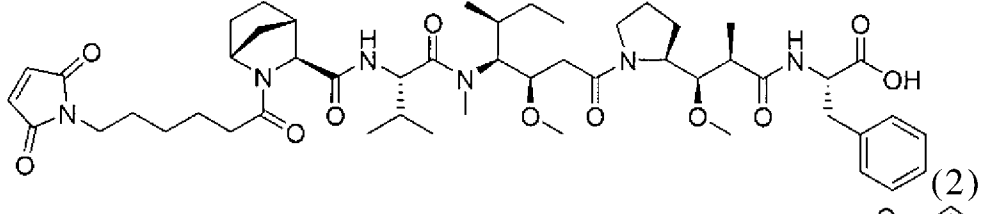
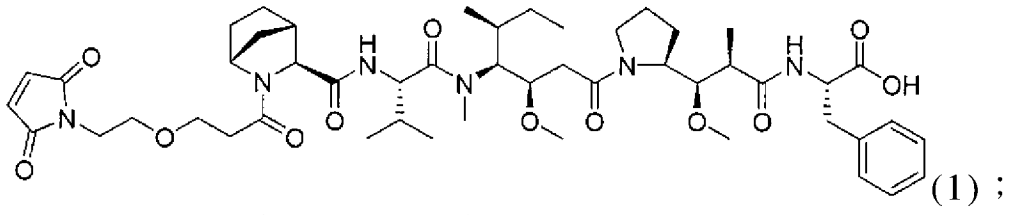


各 m 獨立地選自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10，及

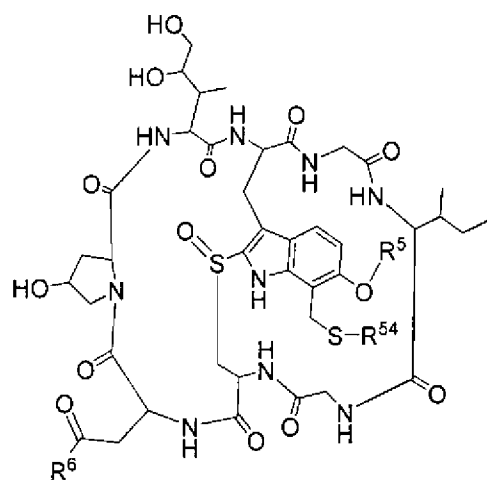
各 p 獨立地選自 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 及

14。

實施例 9. 式(A)化合物，其選自：



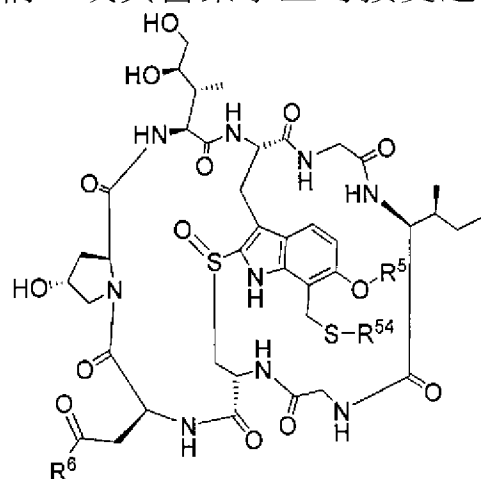
實施例 10. 式(B)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其所述式(B-1)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式(B-1) ,

其中： R^{54} 、 R^5 及 R^6 如上文所定義。

實施例11. 式(B)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式(B-1a)之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式(B-1a)

其中： R^{54} 、 R^5 及 R^6 如上文所定義。

實施例12. 式(B)、式(B-1)或式(B-1a)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{54} 為 $-L_6R^{14}$ 、 $-L_7R^{24}$ 、 $-L_7R^{34}$ 或 $-L_8R^{44}$ ；

R^5 為 H、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CD}_3$ ；

R^6 為 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{OH}$ ；

L_6 為 $-\text{((CH}_2\text{)}_m\text{O)}_p\text{(CH}_2\text{)}_m\text{X}_1\text{L}_4-$ 、 $-\text{((CH}_2\text{)}_m\text{O)}_p\text{(CH}_2\text{)}_m\text{X}_2\text{L}_4-$ 、-

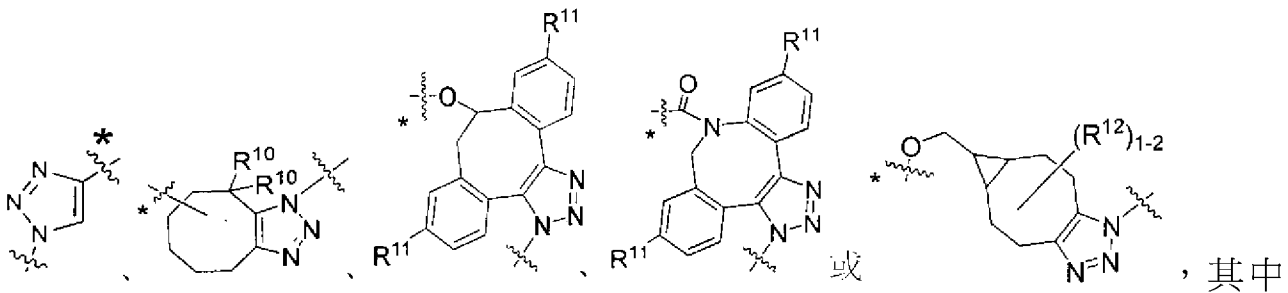
$L_4NHC(=O)NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$ 、 $-L_4NHC(=O)NH$
 $((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_2L_4-$ 、 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 或 $-(CH_2)_m-$ ；

L_7 為 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ ；

L_8 為 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$ 、 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_2L_4-$ 、 $-$
 $((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-$ ；

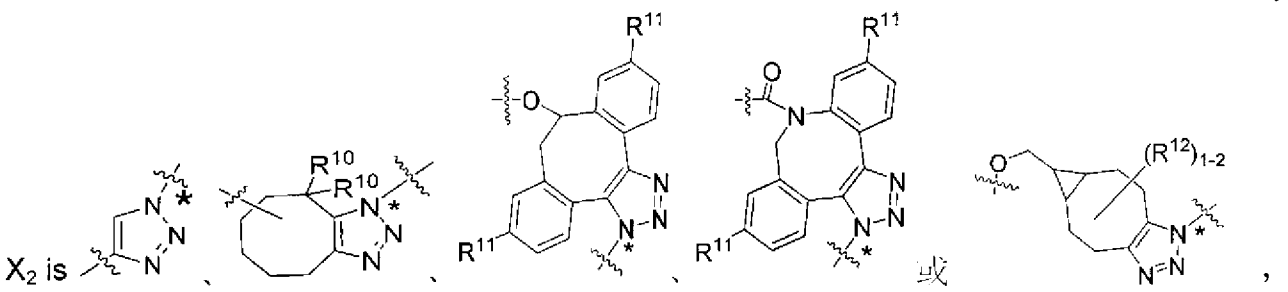
L_4 為 $-(CH_2)_m-$ ；

X_1 為

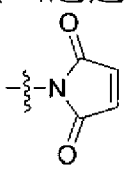


*指示與 L_4 之連接點；

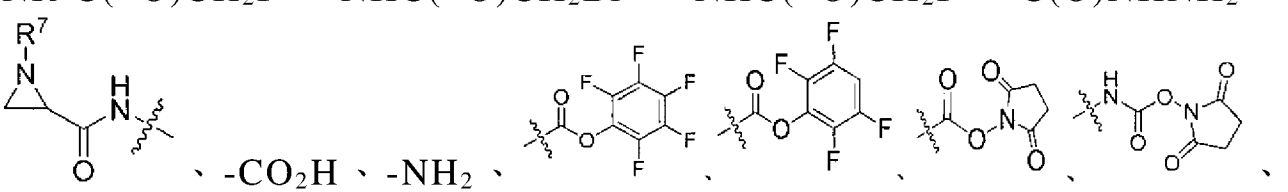
X_2 為

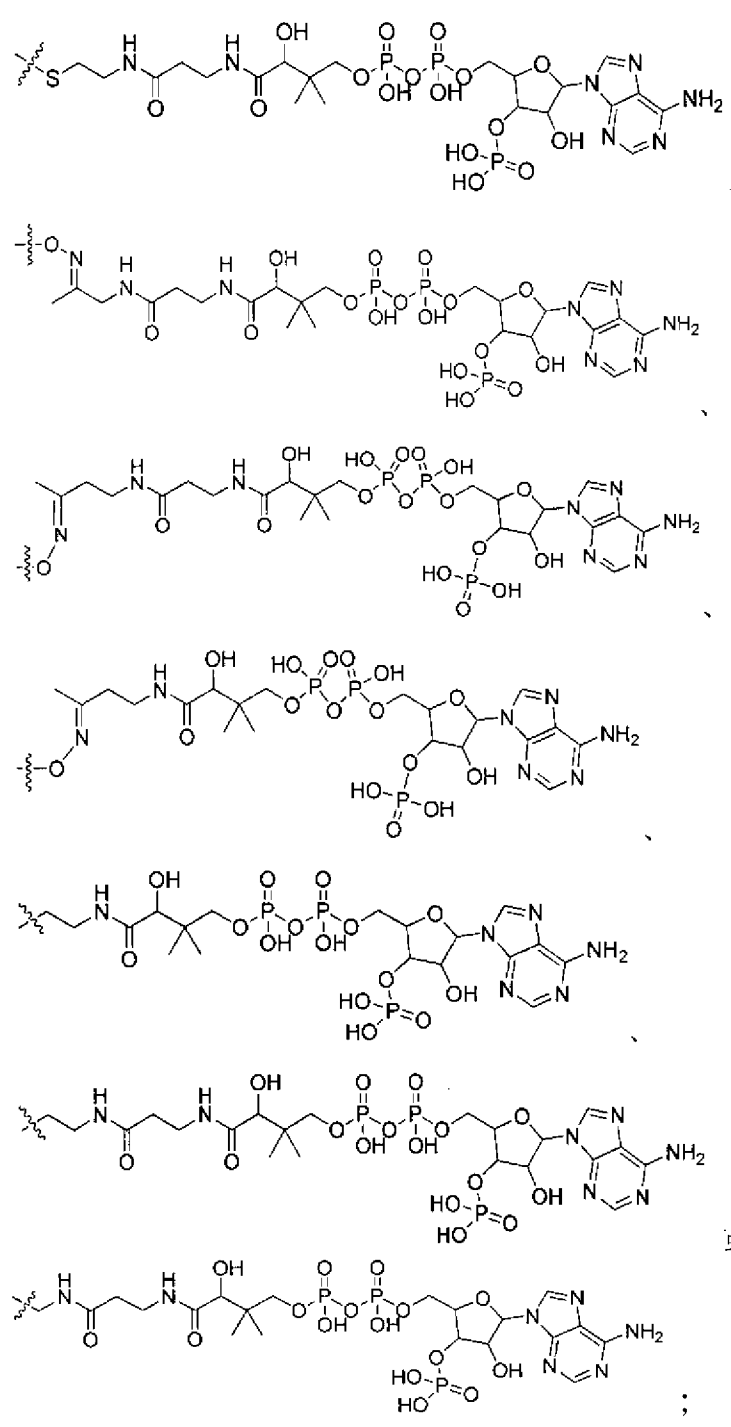


其中*指示與 L_4 之連接點；

R^{14} 為  、 $-N_3$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NR^7C(=O)CH=CH_2$ 、 SH 、 $-$

$S(=O)_2(CH=CH_2)$ 、 $-NR^7S(=O)_2(CH=CH_2)$ 、 $-NR^7C(=O)CH_2Br$ 、 $-$
 $NR^7C(=O)CH_2I$ 、 $-NHC(=O)CH_2Br$ 、 $-NHC(=O)CH_2I$ 、 $-C(O)NHNH_2$ 、



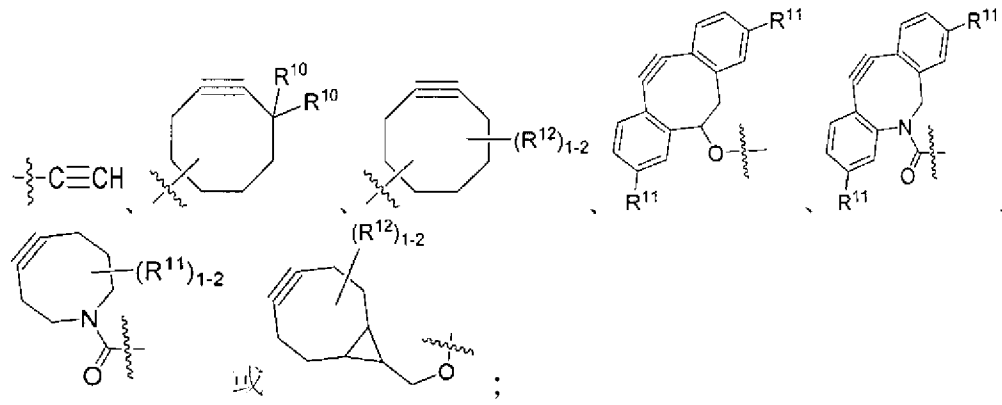


或

;

R²⁴

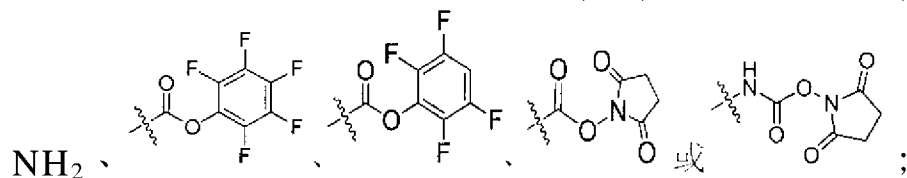
為

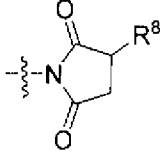
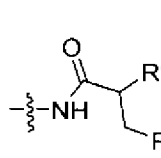
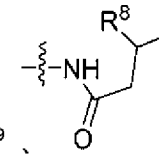
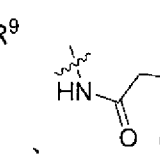


或

;

R^{34} 為 $-N_3$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NR^7C(=O)CH=CH_2$ 、 $-C(O)NHNH_2$ 、 $-CO_2H$ 、-



R^{44} 為 、、、 或 -

$NR^7C(=O)CH_2R^8$ ；

各 R^7 獨立地選自 H 及 C_1 - C_6 烷基；

R^8 為 $-S(CH_2)_nCHR^9NH_2$ ；

R^9 為 $-C(=O)OR^7$ ；

各 R^{10} 獨立地選自 H、 C_1 - C_6 烷基、F、Cl 及 $-OH$ ；

各 R^{11} 獨立地選自 H、 C_1 - C_6 烷基、F、Cl、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 及 $-OH$ ；

各 R^{12} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、氟、經 $-C(=O)OH$ 取代之苯甲基氧、經 $-C(=O)OH$ 取代之苯甲基、經 $-C(=O)OH$ 取代之 C_{1-4} 烷氧基及經 $-C(=O)OH$ 取代之 C_{1-4} 烷基；

各 m 獨立地選自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10，及

各 p 獨立地選自 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 及 14。

實施例 13. 式(B)、式(B-1)或式(B-1a)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

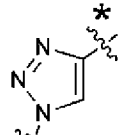
R^{54} 為 $-L_6R^{14}$ ；

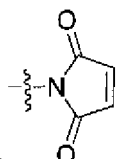
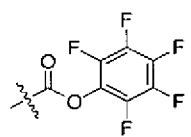
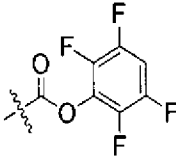
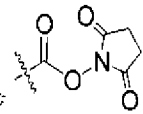
R^5 為 $-CH_3$ ；

R^6 為 $-NH_2$ ；

L_6 為 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$ 、 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-L_4NHC(=O)NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$ 、 $-L_4NHC(=O)NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_2L_4-$ 或 $-(CH_2)_m-$ ；

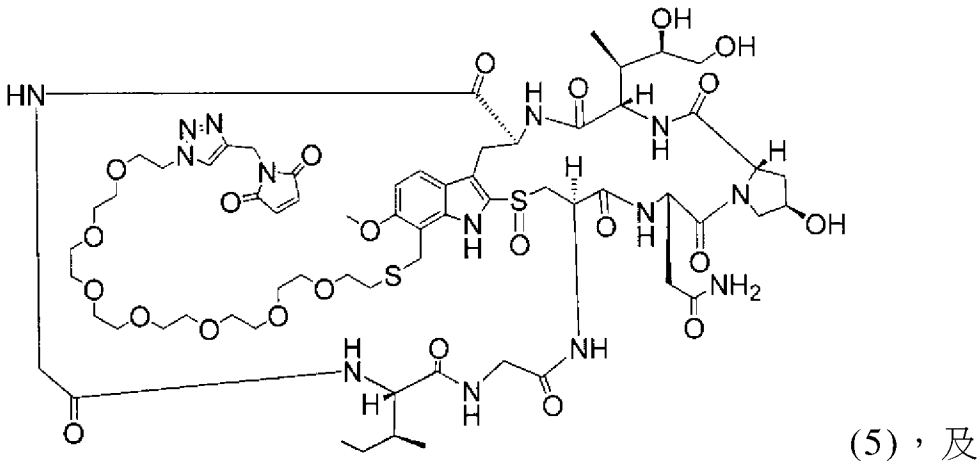
L_4 為 $-(CH_2)_m-$ ；

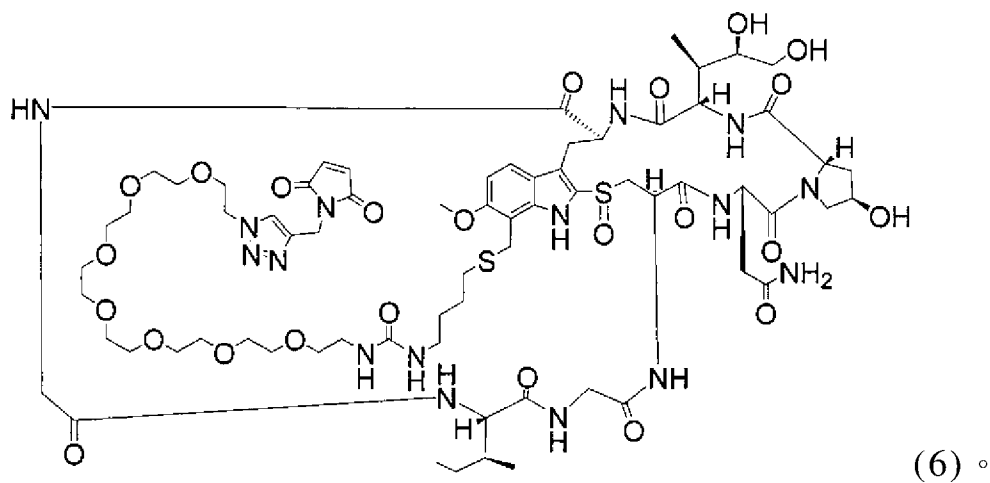
X_1 為，其中*指示與 L_4 之連接點；

R^{14} 為、 $-ONH_2$ 、、或；

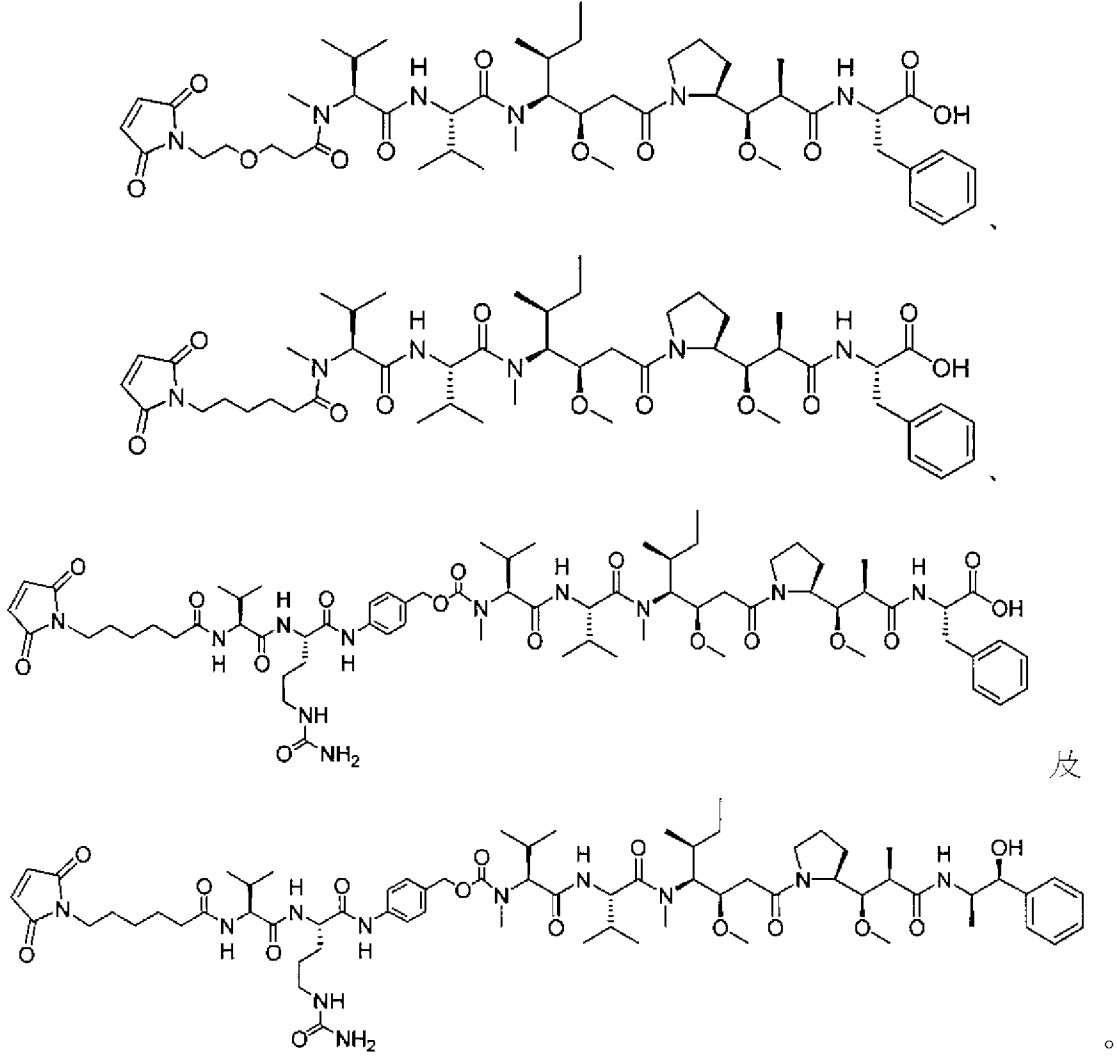
各 m 獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及
各 p 獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14。

實施例14. 式(B)化合物，其選自：

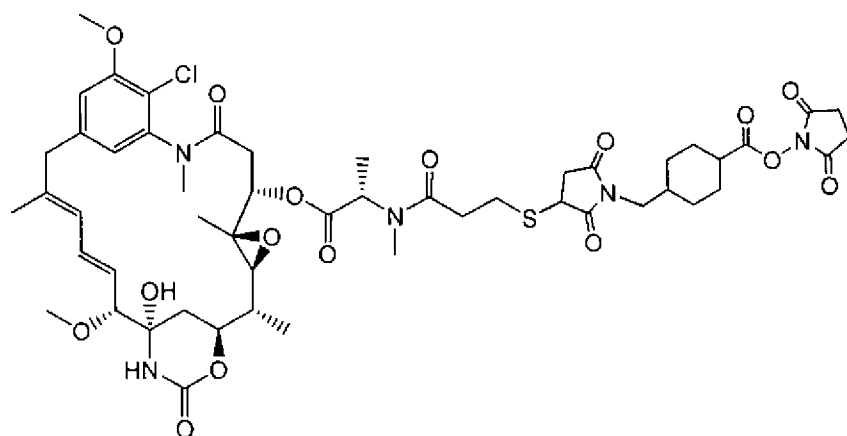




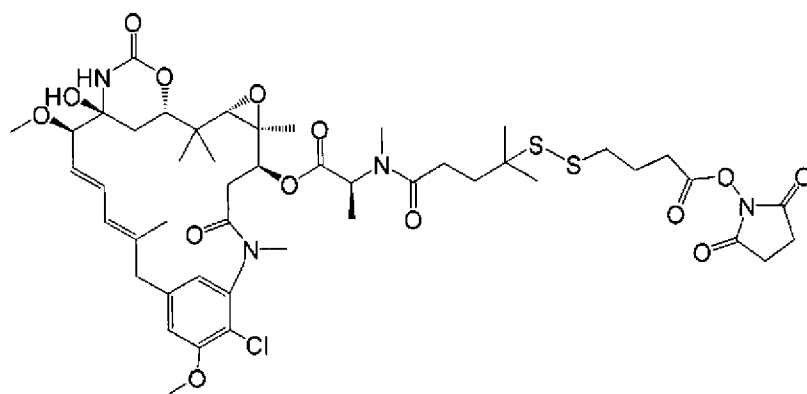
在另一態樣中，本發明之連接子-藥物部分係選自：



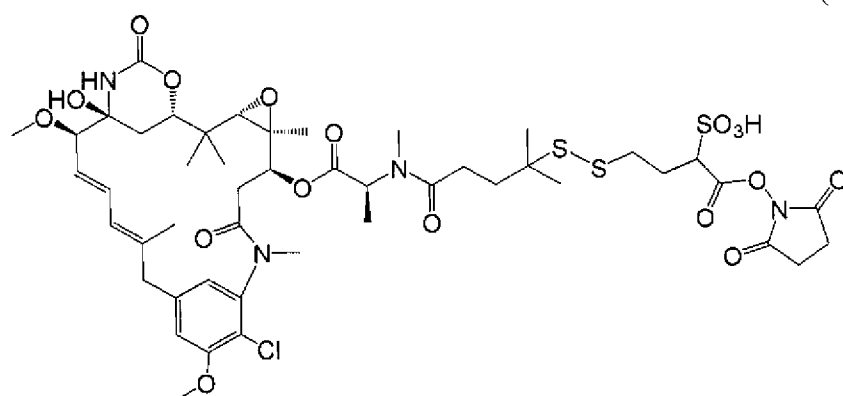
在另一態樣中，本發明之連接子-藥物部分係選自：



(SMCC-DM1) ,

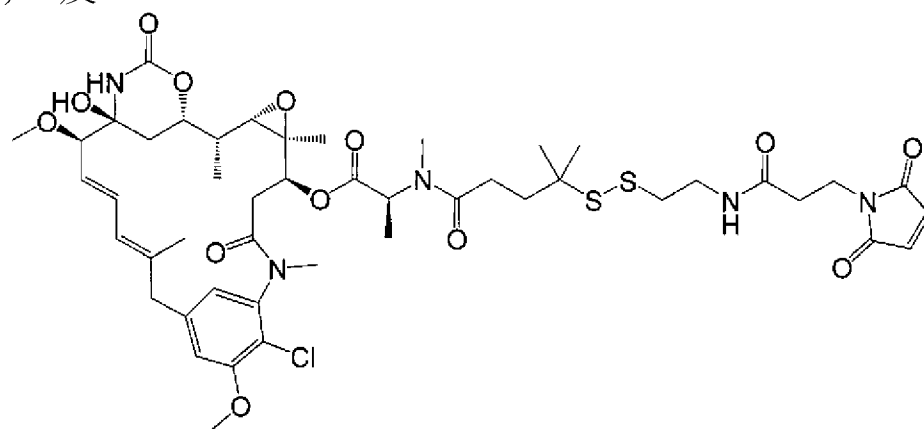


(SPDB-DM4) ,



(硫 代 SPDB-

DM4) , 及



(MPET-

DM4) 。

抗體藥物結合物

本發明提供抗體藥物結合物，其中特異性結合於cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')連接至藥物部分(例如細胞毒性劑)，視情況經由連接子。在一個態樣中，抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')經由藉由連接子進行之共價連接而連接至藥物部分，該藥物部分為細胞毒性劑。

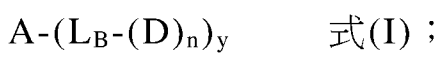
抗體藥物結合物可將細胞毒性劑選擇性傳遞至表現cKIT之細胞，例如造血幹細胞，藉此選擇性移除患者中之此等細胞，例如造血幹細胞移植受體。優選地，cKIT抗體藥物結合物具有短半衰期且將自患者之循環清除，因此其可用於在造血幹細胞移植之前調節造血幹細胞移植受體。

在一些實施例中，本文中所揭示之cKIT抗體藥物結合物經修飾以即使在交聯及/或多聚化成較大複合物時亦具有降低之誘導肥大細胞脫粒之能力。舉例而言，本文中所揭示之cKIT抗體藥物結合物經修飾以即使在交聯及/或多聚化成較大複合物時亦具有降低之誘導肥大細胞脫粒之能力，該能力與全長cKIT抗體、F(ab')₂或F(ab)₂片段或其結合物相比降低約或至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%。在一些實施例中，本文中所揭示之cKIT抗體藥物結合物可包含抗cKIT Fab或Fab'片段。在一些實施例中，即使當交聯及/或多聚化成較大複合物時，本文中所揭示之抗cKIT抗體藥物結合物可具有最小的誘導肥大細胞脫粒之活性，例如在β-己糖苷酶釋放分析法中，經基線校正之O.D.讀數小於0.25，例如小於0.2、小於0.15或小於0.1。

在一些實施例中，本文中提供包含特異性結合於cKIT(抗cKIT Fab或Fab')之抗體片段(例如Fab或Fab')之結合物，其視情況經由連接子連接至藥物部分(例如細胞毒性劑)。如本文中所描述，即使當交聯及/或多聚化成

較大複合物時，此類抗cKIT Fab'或Fab-毒素結合物能夠活體外及活體內
移除人類HSC細胞，但不引起肥大細胞脫粒。

在一個態樣中，本發明提供式(I)之結合物：



其中：

A為特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')；

L_B為連接子；

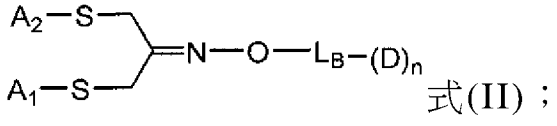
D為細胞毒性劑；

n為1至10之整數，及

y為1至10之整數，

其中連接子-藥物部分(L_B-(D)_n)共價連接至抗體片段(A)。

在一個態樣中，本發明係關於式(II)之結合物：



A₁為特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')或鏈(例如
HC或LC)；

A₂為特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')或鏈(例如
HC或LC)；

L_B為連接子；

D為細胞毒性劑，及

n為1至10之整數，

其中連接子-藥物部分(L_B-(D)_n)與抗體片段A₁及A₂共價偶合。

在一個態樣中，式(I)及式(II)之結合物中之更多藥物部分中之一者，
D，係獨立地選自奧瑞他汀、瓢菌素、類美登素及皂草素。

在另一態樣中，式(I)之結合物中之更多藥物部分中之一者，D，係獨立地選自奧瑞他汀及瓢菌素。

在式(I)之結合物中，一或多個連接子-藥物部分($L_B-(D)_n$)可共價連接至抗體片段A (例如Fab或Fab')，藉此使一或多個藥物部分D共價經由連接子 L_B 連接至抗體片段A (例如Fab或Fab')。 L_B 為任何能夠使抗體片段A (例如Fab或Fab')連接至一或多個藥物部分D之化學部分。式(I)之結合物，其中一或多個藥物部分D共價連接至抗體片段A (例如Fab或Fab')，可使用具有一或多個相同或不同反應性官能基之雙功能或多功能連接子試劑形成。雙功能或多功能連接子試劑之一個反應性官能基用於與抗體片段A上之基團(作為實例，硫醇或胺(例如半胱胺酸、N端或胺基酸側鏈，諸如離胺酸))反應以與連接子 L_B 之一端形成共價鍵。雙功能或多功能連接子試劑之此類反應性官能基包括(但不限於)順丁烯二醯亞胺、硫醇及NHS酯。雙功能或多功能連接子試劑之另一或其他反應性官能基用於使一或多個藥物部分D共價連接至連接子 L_B 。

在式(II)之結合物中，由抗體片段 A_1 及 A_2 上之側接硫醇與1,3-二鹵基丙酮(諸如1,3-二氯丙酮、1,3-二溴丙酮、1,3-二碘丙酮及1,3-二羥基丙酮之雙磺酸酯)之反應形成酮橋，其藉此共價偶合抗體片段 A_1 及 A_2 。此酮橋部分用於使一或多個藥物部分D經由連接子 L_B 共價連接至抗體片段 A_1 及 A_2 。 L_B 為任何能夠使抗體片段 A_1 及 A_2 連接至一或多個藥物部分D之化學部分。式(II)之結合物，其中一或多個藥物部分D共價連接至抗體片段 A_1 及 A_2 ，可使用具有一或多個相同或不同反應性官能基之雙功能或多功能連接子試劑形成。在一個實施例中，雙功能或多功能連接子試劑之一個反應性官能基為烷氧基胺，其用於與酮橋反應以與連接子 L_B 之一端形成肟鍵，

且雙功能或多功能連接子試劑之另一或其他反應性官能基用於使一或多個藥物部分D共價連接至連接子L_B。在另一實施例中，雙功能或多功能連接子試劑之一個反應性官能基為肼，其用於與酮橋反應以與連接子L_B之一端形成脰鍵，且雙功能或多功能連接子試劑之另一或其他反應性官能基用於使一或多個藥物部分D共價連接至連接子L_B。

在一個態樣中，L_B為可裂解連接子。在另一態樣中，L_B為不可裂解連接子。在一些態樣中，L_B為酸不穩定連接子、光不穩定連接子、肽酶可裂解連接子、酯酶可裂解連接子、糖苷酶可裂解連接子、磷酸二酯酶可裂解連接子、雙硫鍵可還原連接子、親水性連接子或基於二羧酸之連接子。

在另一態樣中，藥物部分(D)為蛋白質毒素，其選自皂草素、美洲商陸抗病毒蛋白質(PAP)、欖香膠素1、波甘甯、白樹素、蓖麻毒素、相思子毒素、槲寄生凝集素、莫迪素、葫蘆根毒蛋白、阿斯帕林、木鱉子素、依布林、槲寄生素、志賀毒素、白喉毒素(DT)或綠膿桿菌外毒素(PE)。此類蛋白質毒素能夠藉由使核糖體失活來殺死細胞或藉由干擾延長因子2(EF2)功能來抑制蛋白質合成(參見Kreitman等人, Immunotoxins for targeted cancer therapy, The AAPS Journal 2006; 8 (3) Article 63 ; Gadadhar 及 Karande, Targeted Cancer Therapy: History and Development of Immunotoxins, Chapter 1 of Resistance to Immunotoxins in Cancer Therapy, 第1-31頁)。在一些實施例中，蛋白質毒素為皂草素。蛋白質毒素可經由可裂解或不可裂解連接子(L_B)共價連接至抗cKIT抗體片段(A)。在一些實施例中，蛋白質毒素經由二硫鍵或硫醚鍵連接至抗cKIT抗體片段。

儘管對於特異性結合物分子(例如式(I)中n及y以及式(II)中「n」之結

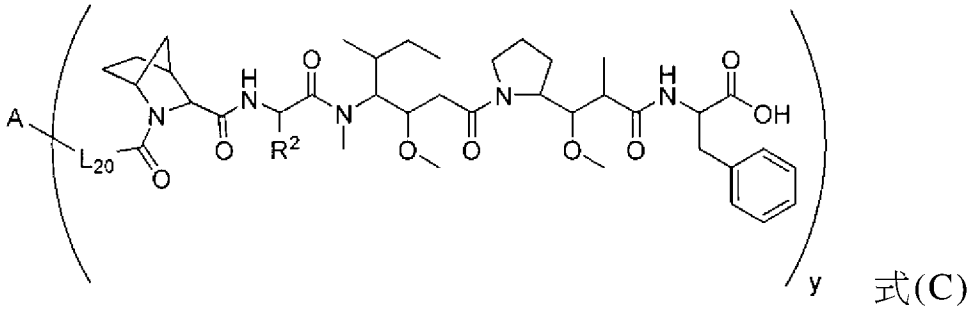
果)，藥物與抗體比率具有精確整數值，但應理解，當用於描述含有許多分子之樣品時，由於一定程度之不均勻性(通常與結合步驟相關聯)，該值將通常為平均值。結合物之樣品之平均負載在本文中稱為藥物與抗體(或 Fab')比率，或「DAR」。在一些態樣中，DAR在約1與約5之間，且通常為約1、2、3或4。在一些態樣中，至少50重量%樣品為具有平均DAR加或減2之化合物，且較佳地，至少50%樣品為含有平均DAR加或減1的結合物。其他態樣包括其中DAR為約2之結合物。在一些態樣中，『約y』之DAR意指DAR之量測值在式(I)中n及y之結果之20%以內。在一些態樣中，『約n』之DAR意指DAR之量測值在式(II)中n之20%以內。

在一個態樣中，式(I)之結合物中藥物與抗體片段(Fab或Fab')之平均莫耳比(亦即，n及y之結果之平均值，亦稱為藥物與抗體比率(DAR))為約1至約10、約1至約6 (例如0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0)、約1至約5、約1.5至約4.5或約2至約4。

在一個態樣中，式(II)之結合物中藥物與抗體片段A₁及A₂之平均莫耳比(亦即，n之平均值，亦稱為藥物與抗體比率(DAR))為約1至約10、約1至約6 (例如0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0)、約1至約5、約1.5至約4.5或約2至約4。

在本發明提供之一個態樣中，結合物具有實質上高純度且具有以下特徵中之一或多者：(a)大於約90%（例如大於或等於約91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%），較佳大於約95%結合物物質為單體，(b)結合物製劑中之未結合的连接子含量小於約10%（例如小於或等於約9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0%）(以全部连接子計)，(c)小於10%結合物物質發生交聯(例如小於或等於約9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0%)，(d)結合物製劑中之游離藥物(例如奧瑞他汀、瓢菌素、類美登素或皂草素)含量小於約2%（例如小於或等於約1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或0%）(以全部細胞毒性劑計之mol/mol)。

在一個態樣中，本發明之結合物具有式(C)之結構：



其中：

A表示特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')；

y為1至10之整數；

R²為C₁-C₆烷基；

L₂₀為-L₁R⁴⁰；

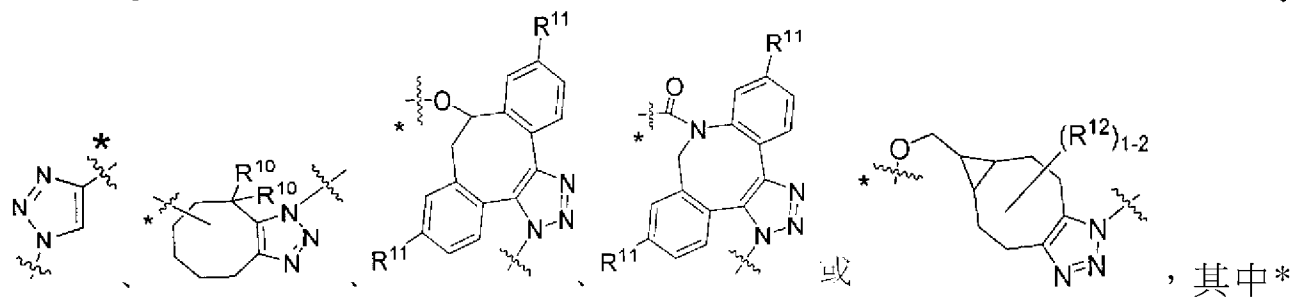
L₁ 為 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄- 、 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄- 、 -
((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m- 、 -(CH₂)_m- 、 -(CH₂)_mX₁(CH₂)_m- 、 -

$$\begin{aligned} & (\text{CH}_2)_m\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{m-} \text{、} -(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{m-} \text{、} - \\ & ((\text{CH}_2)_m\text{O})_p(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m \text{、} - \\ & ((\text{CH}_2)_m\text{O})_p\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{m-} \text{、} \text{X}_3\text{X}_4\text{C}(=\text{O})((\text{CH}_2)_m\text{O})_p(\text{CH}_2)_{m-} \text{、} - \\ & \text{X}_3\text{X}_4\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{m-} \text{、} -\text{X}_3\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{m-} \text{、} - \\ & \text{X}_3\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(=\text{O})((\text{CH}_2)_m\text{O})_p(\text{CH}_2)_{m-} \text{、} -(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{R}_7)_2- \text{、} - \\ & (\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{R}_7)_2\text{SS}(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{m-} \text{或} - \\ & (\text{CH}_2)_m\text{X}_3\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(=\text{O})((\text{CH}_2)_m\text{O})_p(\text{CH}_2)_{m-} \text{；} \end{aligned}$$

L_4 為 $-((CH_2)_m$ ；

$$\mathbf{X}_1$$

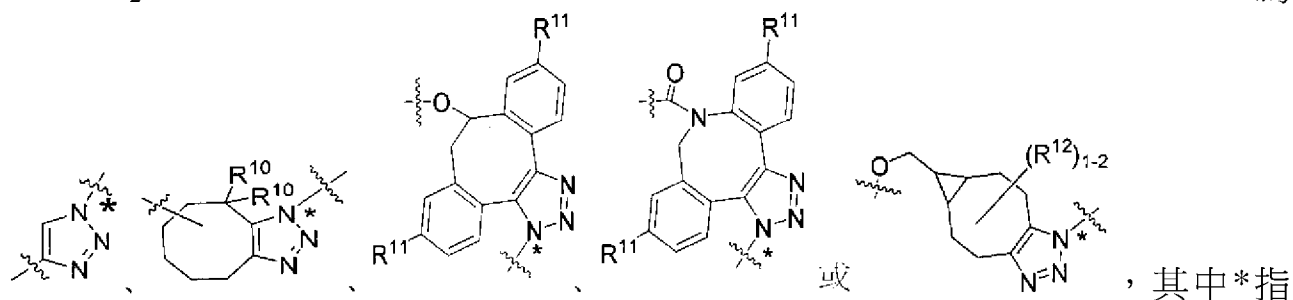
為



指示與L₄之連接點；

$$\mathbf{X}_2$$

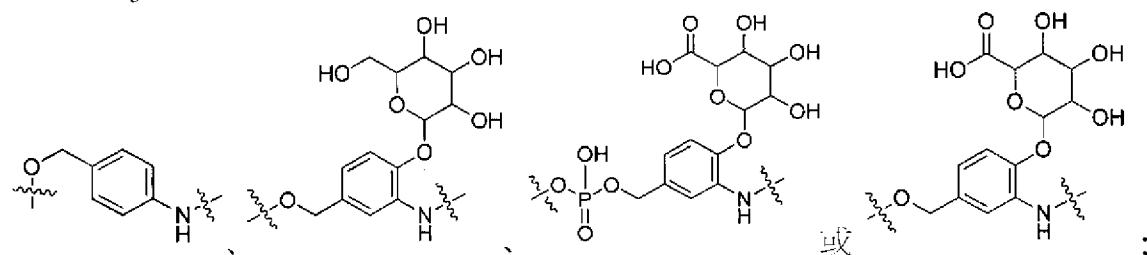
為



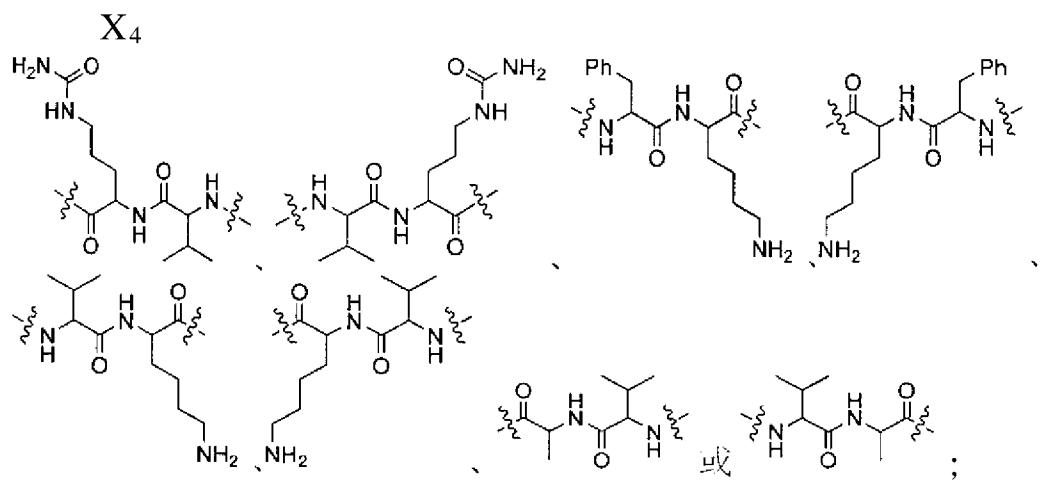
示與 L_4 之連接點；

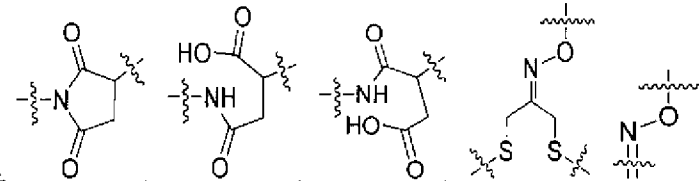
$$\mathbf{X}_3$$

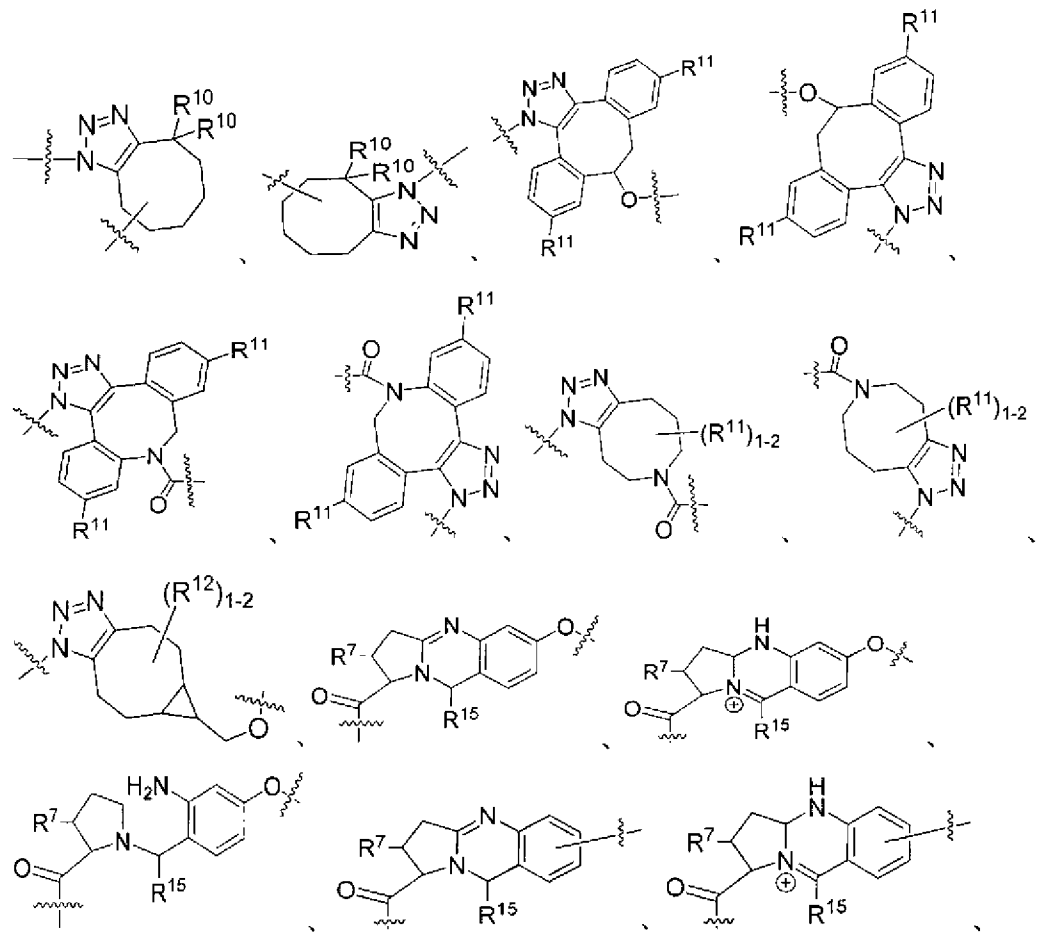
為

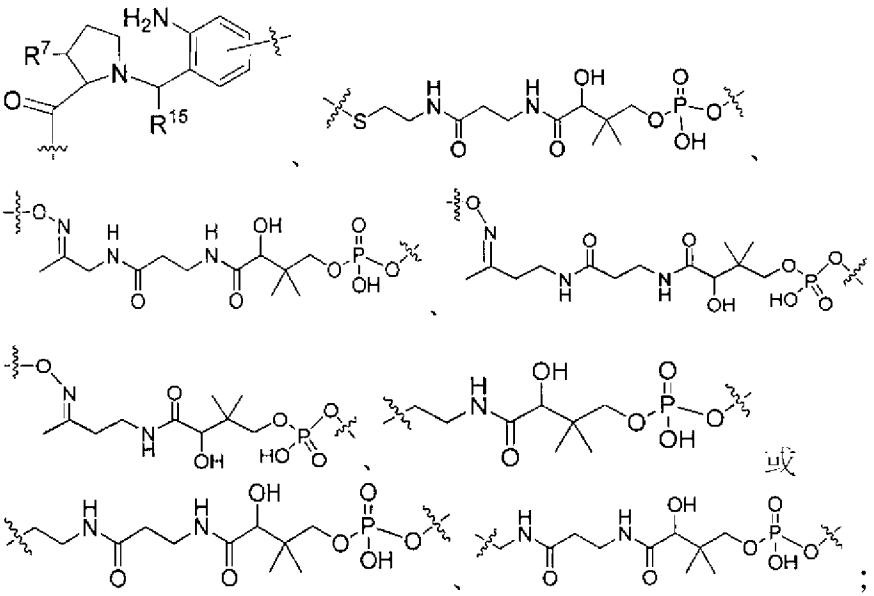


為



R^{40} 為  , $-NR^7C(=O)CH_2-$ 、 $-NHC(=O)CH_2-$ 、 $-S(=O)_2CH_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2S(=O)_2CH_2CH_2-$ 、 $-NR^7S(=O)_2CH_2CH_2$ 、 $-NR^7C(=O)CH_2CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_2-$ 、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-S-$ 、





各R⁷獨立地選自H及C₁-C₆烷基；

各R¹⁰獨立地選自H、C₁-C₆烷基、F、Cl及-OH；

各R¹¹獨立地選自H、C₁-C₆烷基、F、Cl、-NH₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-NO₂及-OH；

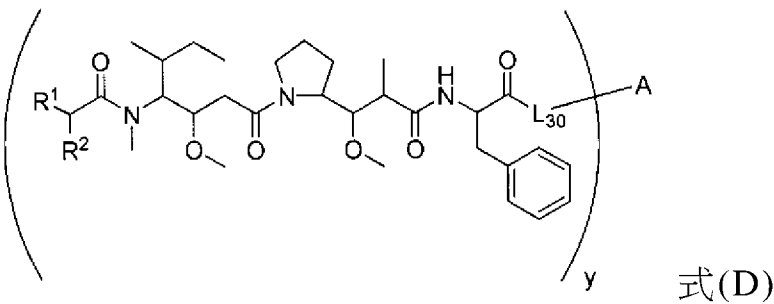
各R¹²獨立地選自H、C₁₋₆烷基、氟、經-C(=O)OH取代之苯甲基氧、經-C(=O)OH取代之苯甲基、經-C(=O)OH取代之C₁₋₄烷氧基及經-C(=O)OH取代之C₁₋₄烷基；

各R¹⁵獨立地選自H、-CH₃及苯基；

各m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及

各p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14。

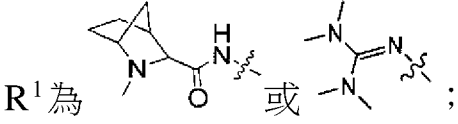
在另一態樣中，本發明之結合物具有式(D)之結構：



其中：

A表示特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')；

y為1至10之整數；



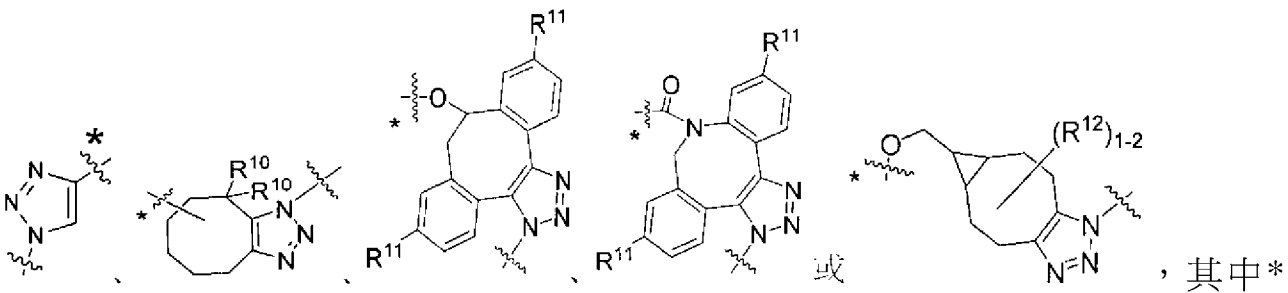
R²為C₁-C₆烷基；

L₃₀為-L₅R⁴⁰；

L₄為-((CH₂)_m)；

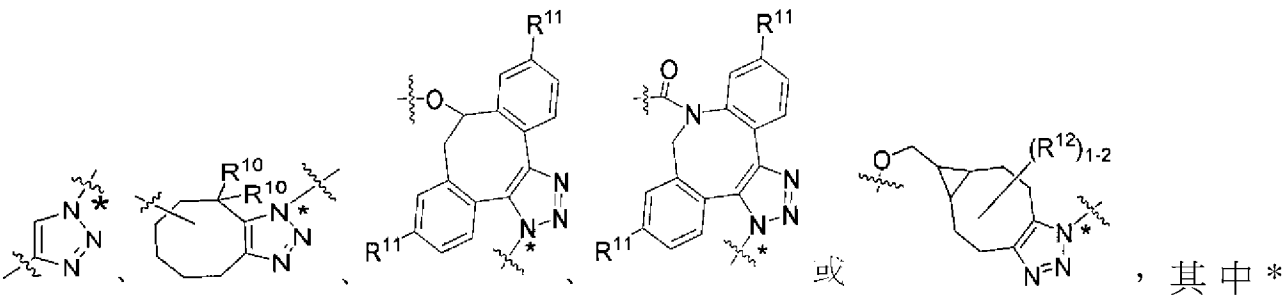
L₅ 為 -NHS(=O)₂(CH₂)_mX₁L₄ 、 -NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄- 、 -NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄- 、 -NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m- 、 -NH(CH₂)_m- 、 -NH(CH₂)_mX₁(CH₂)_m- 、 -NH(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m- 、 -NH(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_m- 、 -NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m- 、 -NH((CH₂)_mO)_pCH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_m- 、 -NH(CH₂)_nC(R₇)₂- 、 -NH(CH₂)_mC(R₇)₂SS(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m- 或 -NH(CH₂)_mX₃C(=O)(CH₂)_mNHC(=O)((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m- ；

X₁ 為



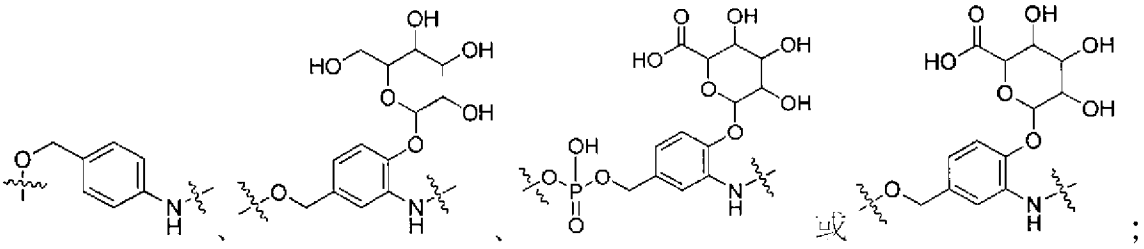
指示與L₄之連接點；

X₂ 為

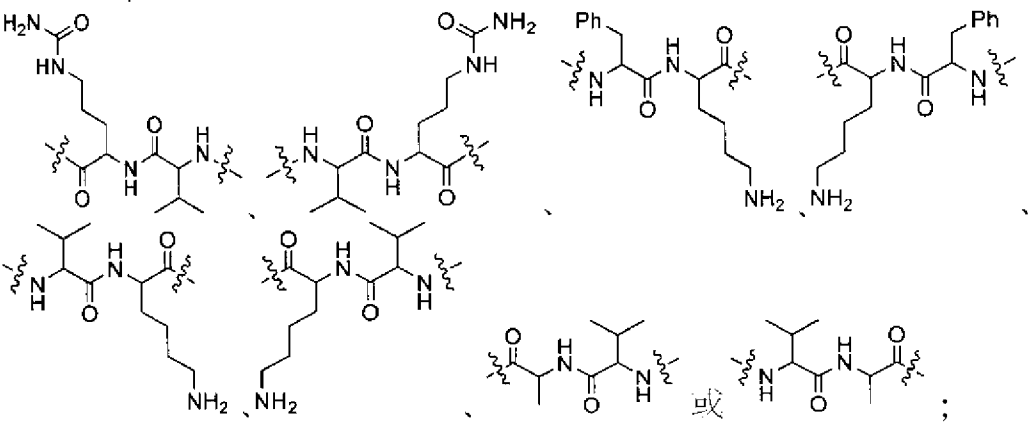


指示與L₄之連接點；

X₃ 為

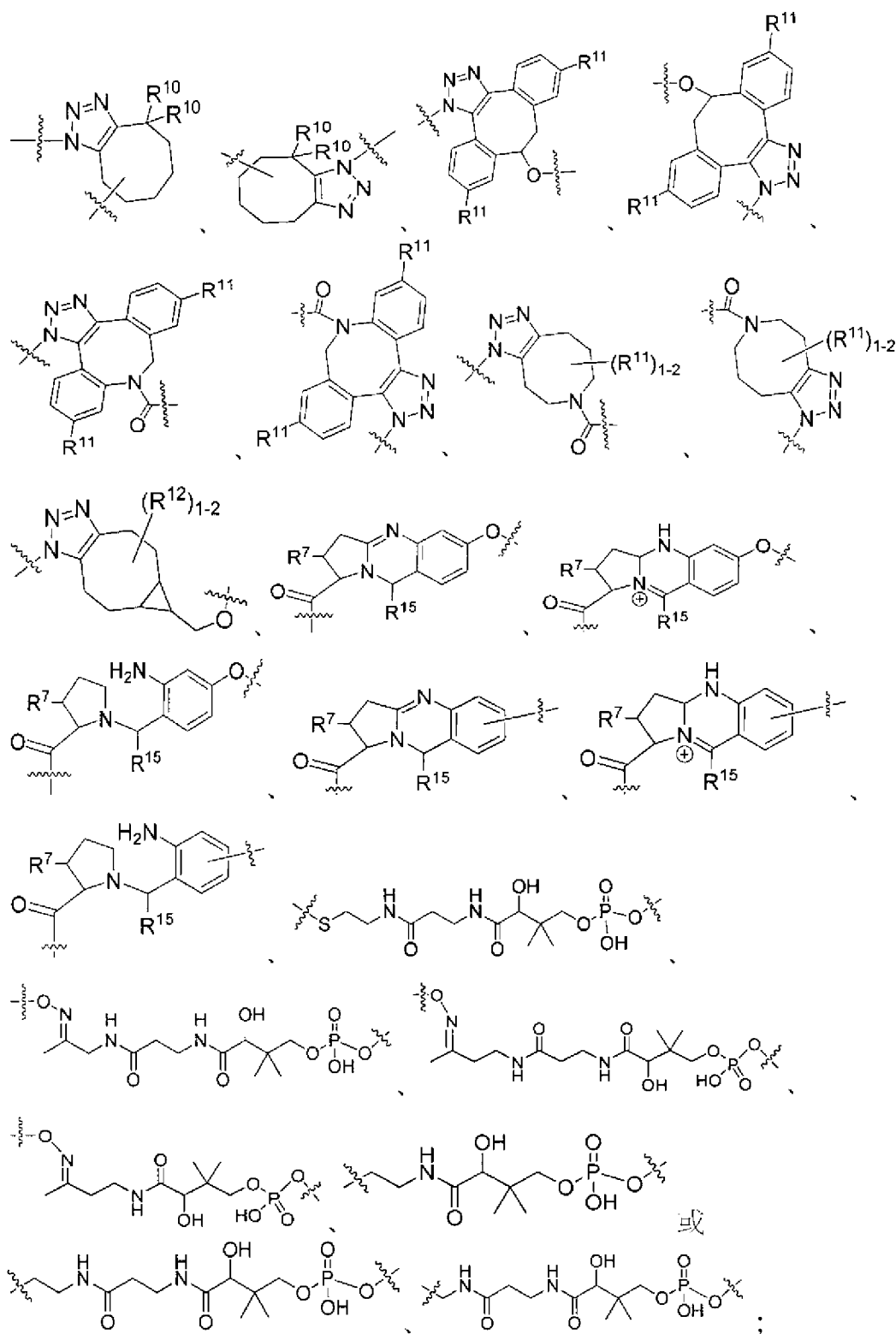


X₄ 為



R⁴⁰ 為

-NR⁷C(=O)CH₂- 、 -NHC(=O)CH₂- 、 -S(=O)₂CH₂CH₂- 、 -(CH₂)₂S(=O)₂CH₂CH₂- 、 -NR⁷S(=O)₂CH₂CH₂ 、 -NR⁷C(=O)CH₂CH₂- 、 -NH- 、 -C(=O)- 、 -NHC(=O)- 、 -CH₂NHCH₂CH₂- 、 -NHCH₂CH₂- 、 -S- 、



各R⁷獨立地選自H及C₁-C₆烷基；

各R¹⁰獨立地選自H、C₁-C₆烷基、F、Cl及-OH；

各 R¹¹ 獨立地選自 H、C₁-C₆ 烷基、F、Cl、-NH₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-NO₂ 及 -OH；

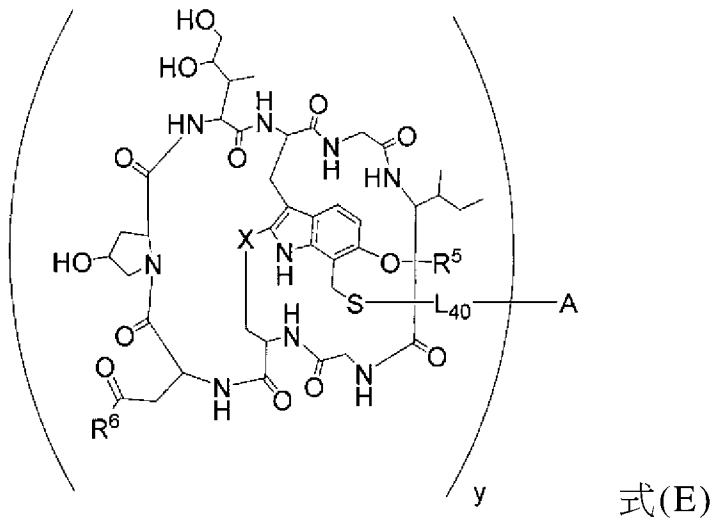
各R¹²獨立地選自H、C₁₋₆烷基、氟、經-C(=O)OH取代之苯甲基氧、
經 -C(=O)OH 取代之苯甲基、經 -C(=O)OH 取代之 C₁₋₄ 烷氧基及經 -
C(=O)OH取代之C₁₋₄烷基；

各R¹⁵獨立地選自H、-CH₃及苯基；

各m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及

各p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及
14。

在另一態樣中，本發明之結合物具有式(E)之結構：



其中：

A表示特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')；

y為1至10之整數；

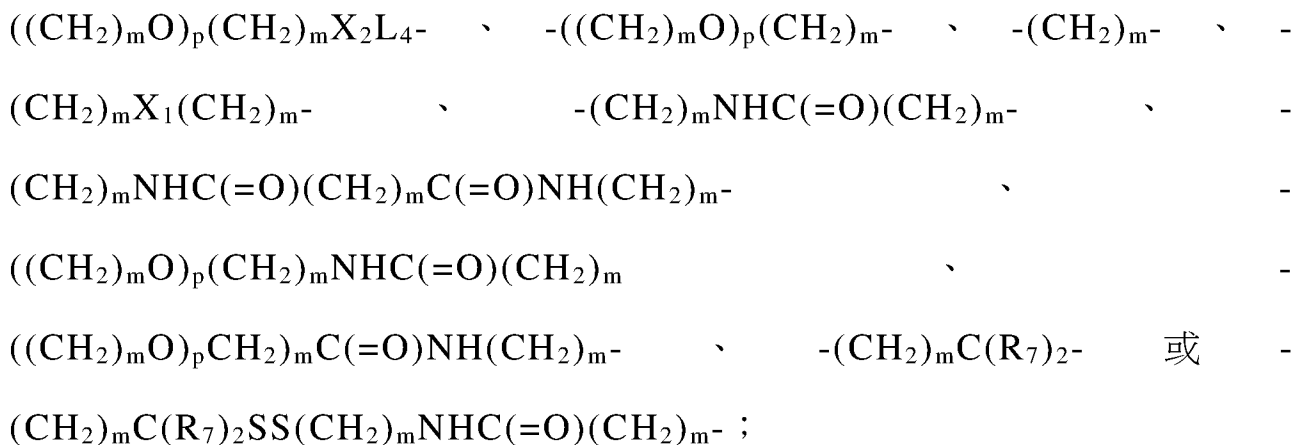
X為S(=O)、S(=O)₂或S；

R⁵為H、-CH₃或-CD₃；

R⁶為-NH₂或-OH；

L₄₀為-L₆R⁴⁰；

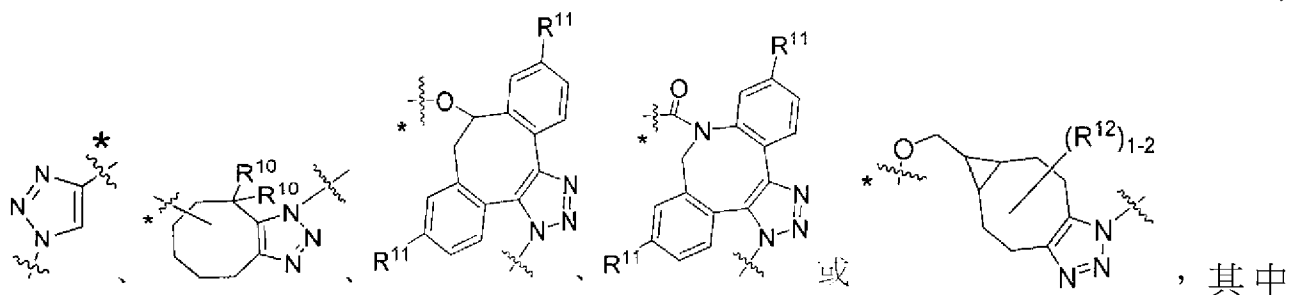
L₆ 為 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄- 、 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄- 、 -
L₄NHC(=O)NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄- 、 - L₄NHC(=O)NH



L_4 為 $-((CH_2)_m$ ；

$$\mathbf{X}_1$$

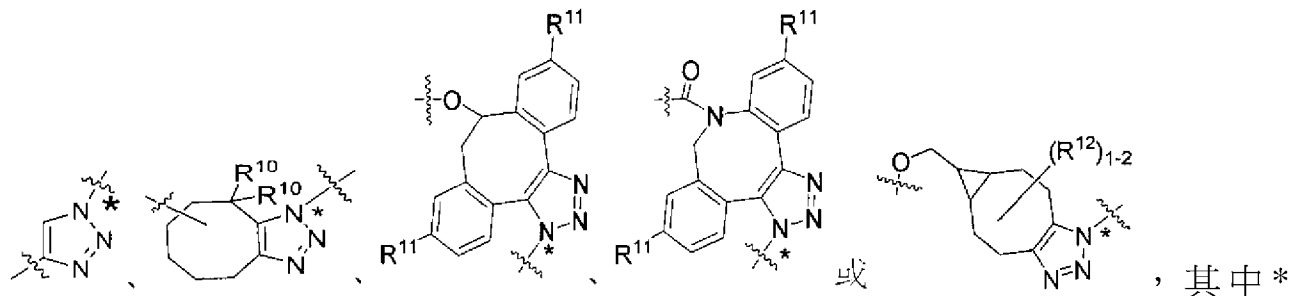
為



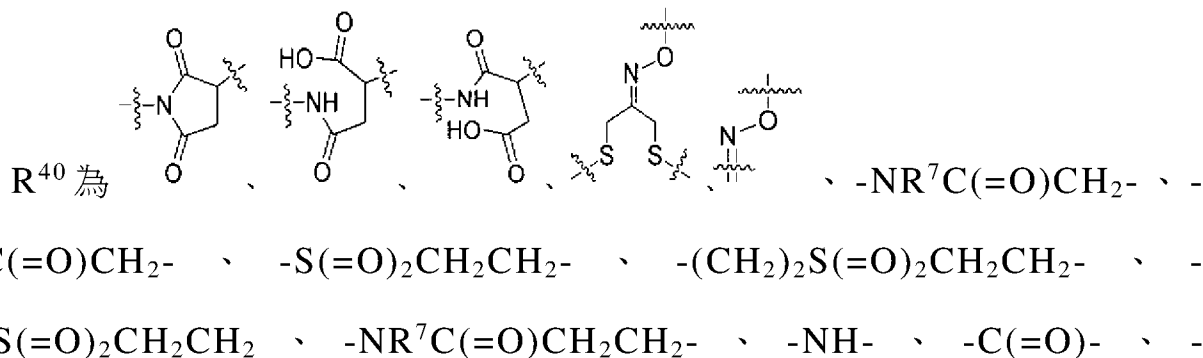
*指示與L₄之連接點；

$$\mathbf{X}_2$$

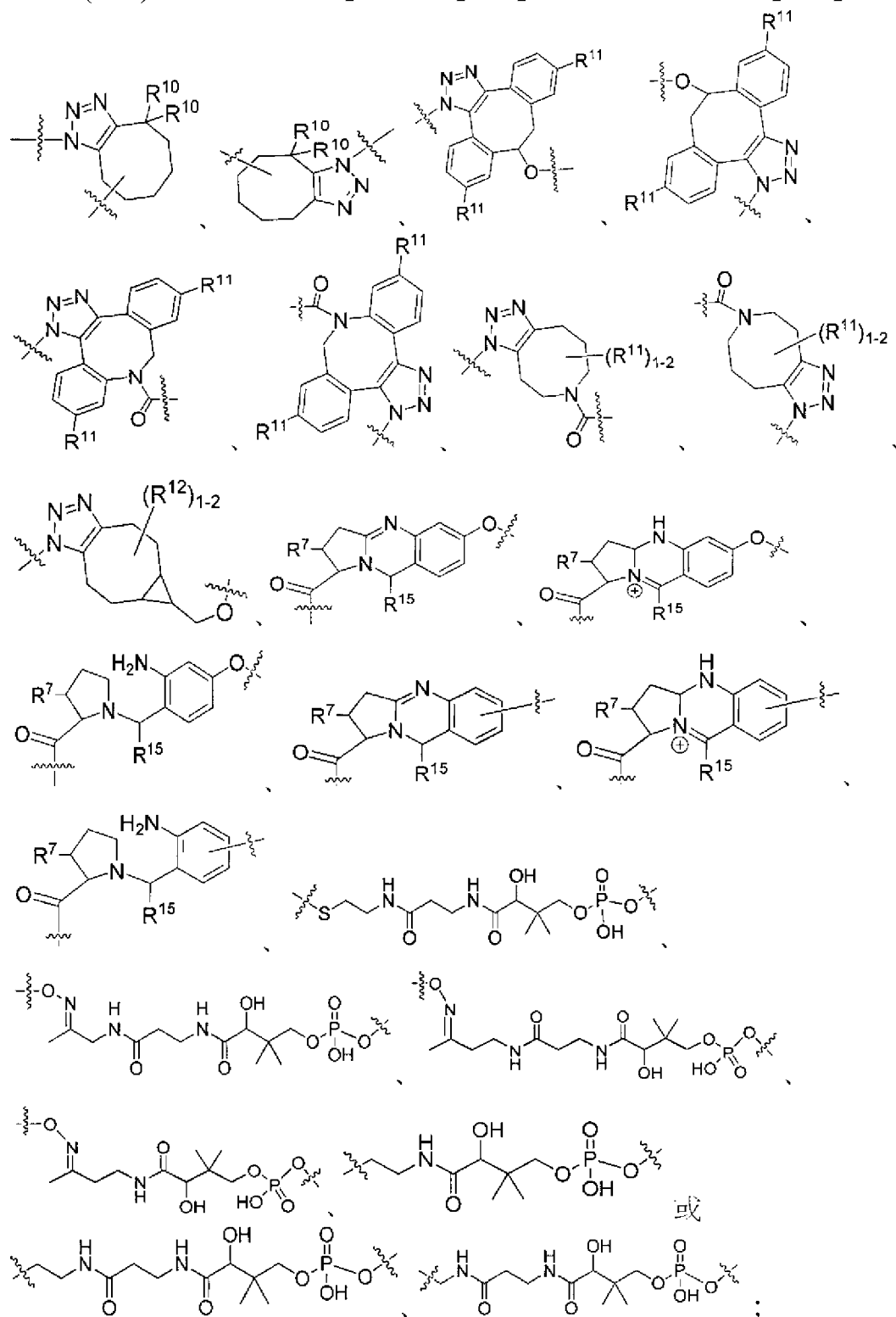
為



指示與L₄之連接點；



NHC(=O)- 、 -CH₂NHCH₂CH₂- 、 -NHCH₂CH₂- 、 -S- 、



各R⁷獨立地選自H及C₁-C₆烷基；

各R¹⁰獨立地選自H、C₁-C₆烷基、F、Cl及-OH；

各R¹¹獨立地選自H、C₁-C₆烷基、F、Cl、-NH₂、-OCH₃、-

OCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-NO₂及-OH；

各R¹²獨立地選自H、C₁₋₆烷基、氟、經-C(=O)OH取代之苯甲基氧、
經-C(=O)OH取代之苯甲基、經-C(=O)OH取代之C₁₋₄烷氧基及經-C(=O)OH取代之C₁₋₄烷基；

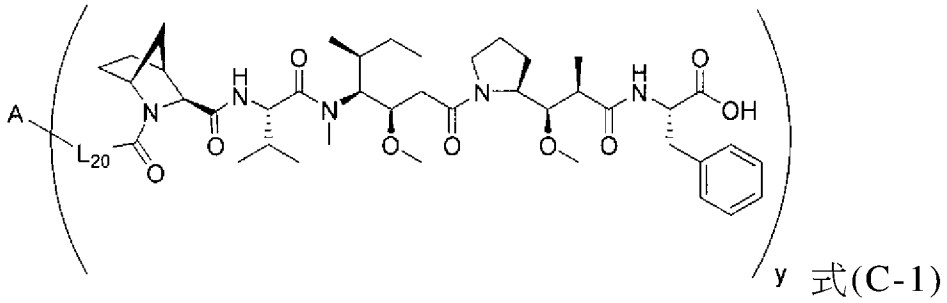
各R¹⁵獨立地選自H、-CH₃及苯基；

各m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及

各p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14。

本發明之結合物之某些態樣及實例提供於其他枚舉實施例之以下清單中。應認識到在各實施例中指定之特徵可與其他指定特徵組合，以提供本發明之其他實施例。

實施例15. 具有式(C)之結構之結合物為具有式(C-1)之結構之結合物：



其中：A、y及L₂₀如上文所定義。

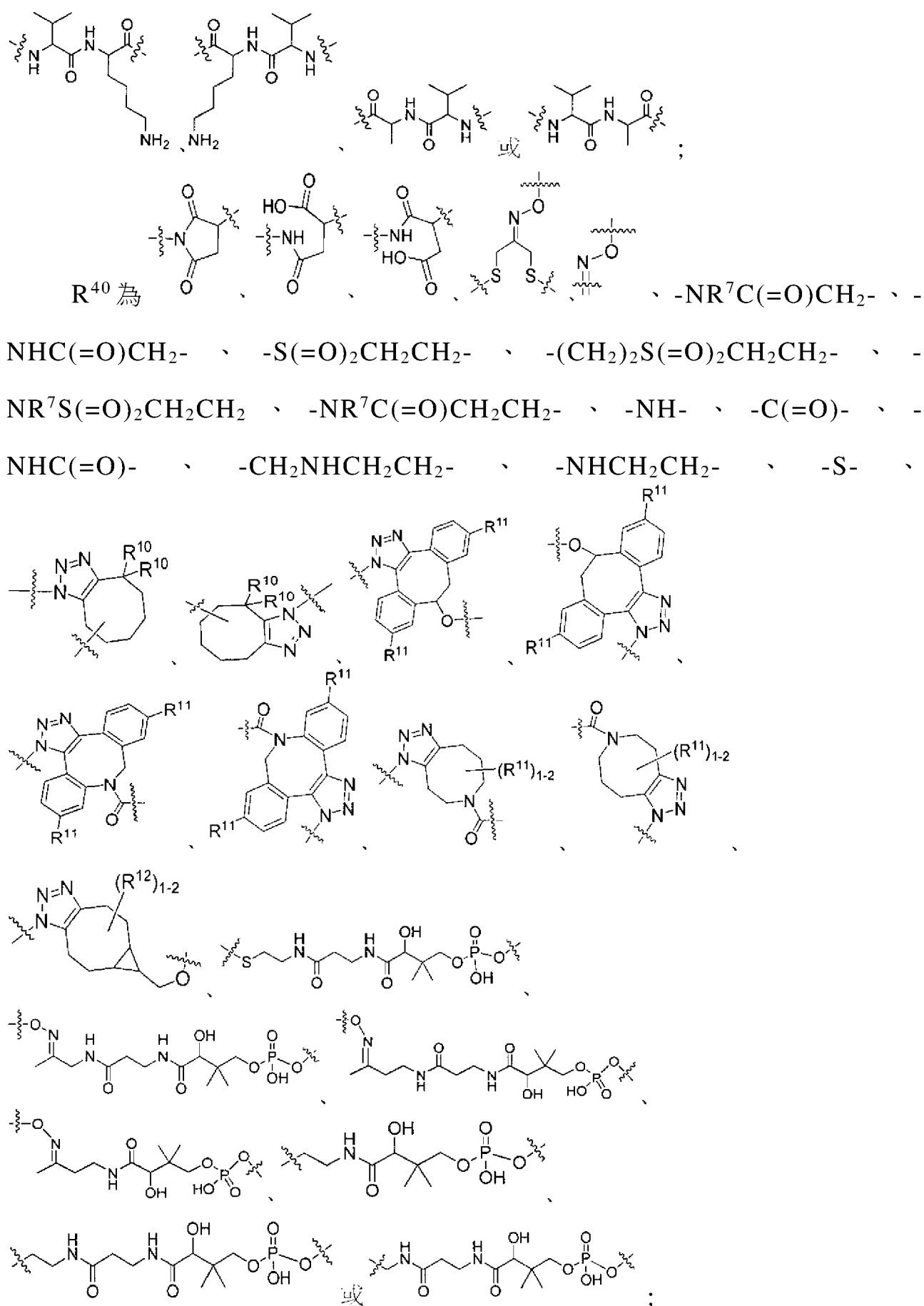
實施例16. 具有式(C)或式(C-1)之結構之結合物，其中：

A表示特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')；

y為1至10之整數；

L₂₀為-L₁R⁴⁰；

L₁ 為 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄- 、 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄- 、 -
((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m- 、 -(CH₂)_m- 、 -X₃X₄C(=O)((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m- 、 -



各R⁷獨立地選自H及C₁-C₆烷基；

各R¹⁰獨立地選自H、C₁-C₆烷基、F、Cl及-OH；

各R¹¹獨立地選自H、C₁-C₆烷基、F、Cl、-NH₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-NO₂及-OH；

各R¹²獨立地選自H、C₁₋₆烷基、氟、經-C(=O)OH取代之苯甲基氧、經-C(=O)OH取代之苯甲基、經-C(=O)OH取代之C₁₋₄烷氧基及經-C(=O)OH取代之C₁₋₄烷基；

各m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及

各p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14。

實施例17. 具有式(C)或式(C-1)之結構之結合物，其中：

A表示特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')；

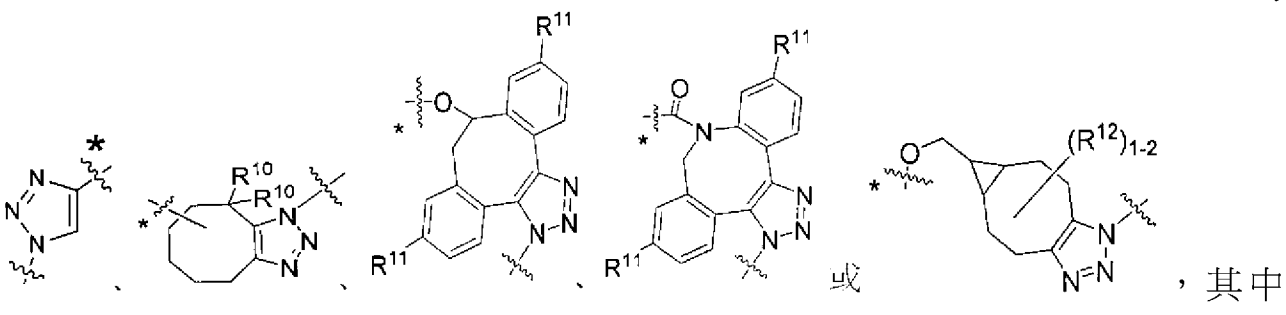
y為1至10之整數；

L₂₀為-L₁R⁴⁰；

L₁ 為 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄- 、 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄- 、 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m-或-(CH₂)_m- ；

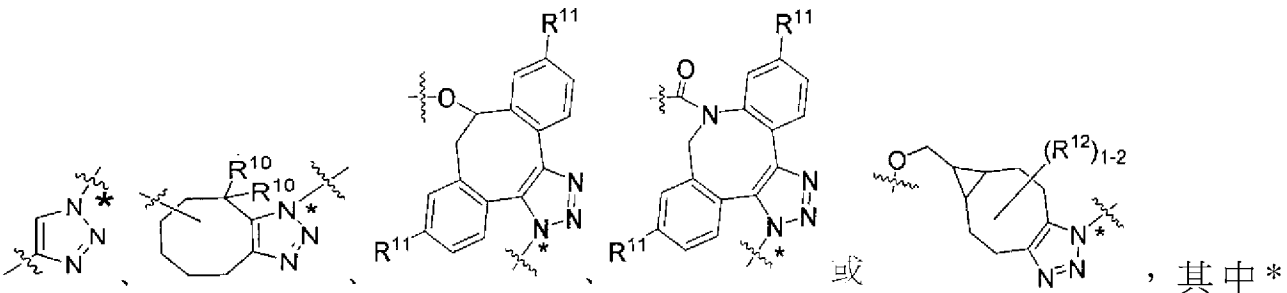
L₄為-((CH₂)_m；

X₁ 為

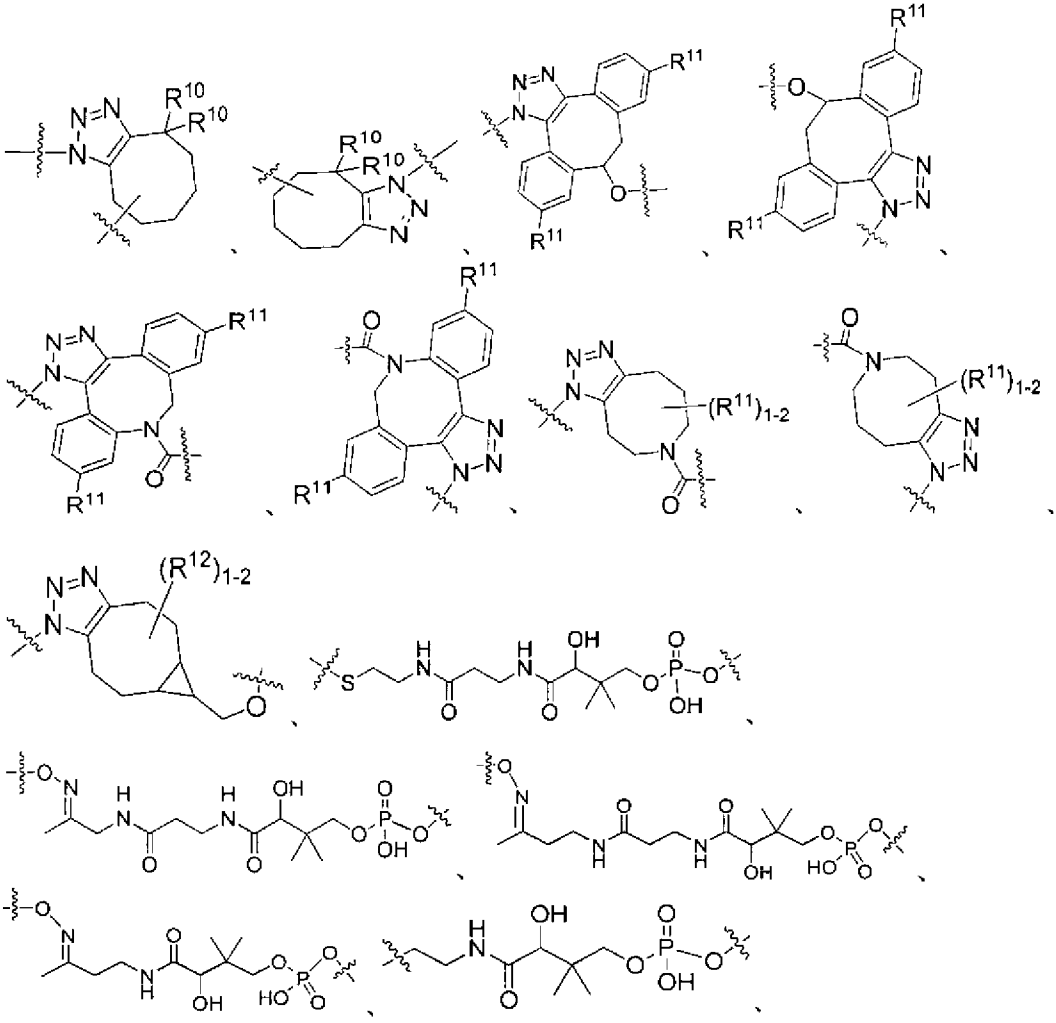
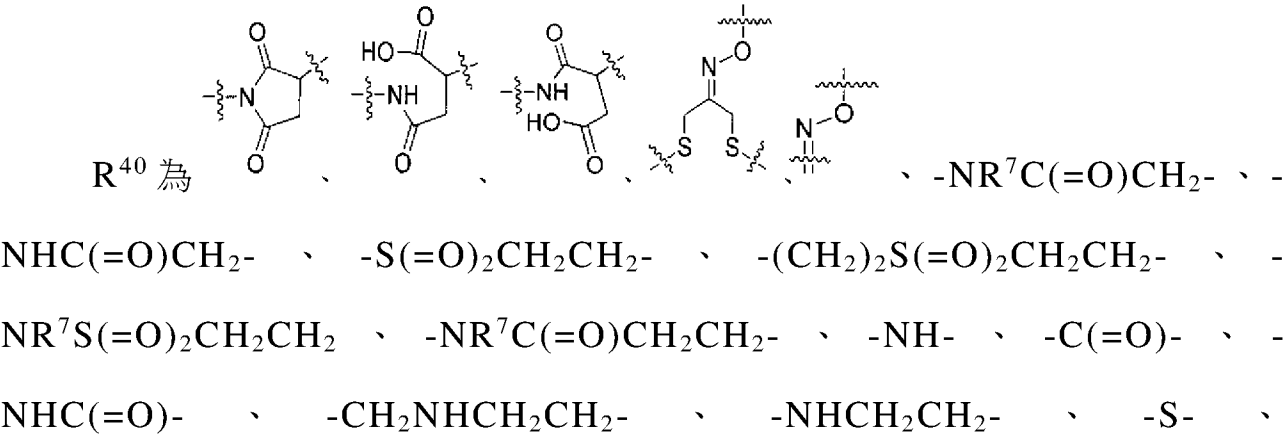


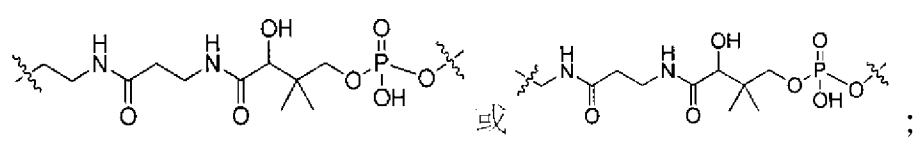
*指示與L₄之連接點；

X₂ 為



指示與L₄之連接點；





各 R^7 獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基；

各 R^{10} 獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、F、Cl及-OH；

各 R^{11} 獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、F、Cl、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 及-OH；

各 R^{12} 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、氟、經-C(=O)OH取代之苯甲基氧、經-C(=O)OH取代之苯甲基、經-C(=O)OH取代之 C_{1-4} 烷氧基及經-C(=O)OH取代之 C_{1-4} 烷基；

各m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及

各p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14。

實施例18. 具有式(C)或式(C-1)之結構之結合物，其中：

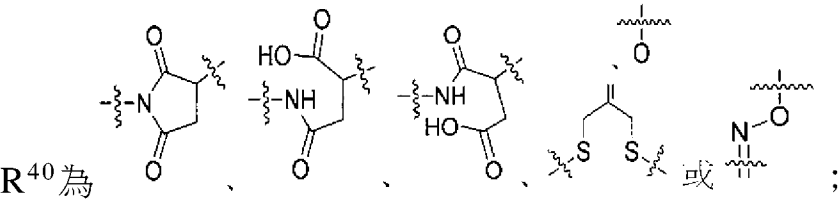
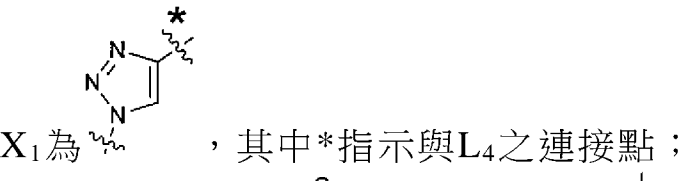
A表示特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')；

y為1至10之整數；

L_{20} 為 $-L_1R^{40}$ ；

L_1 為 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$ 、 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 或 $-(CH_2)_m-$ ；

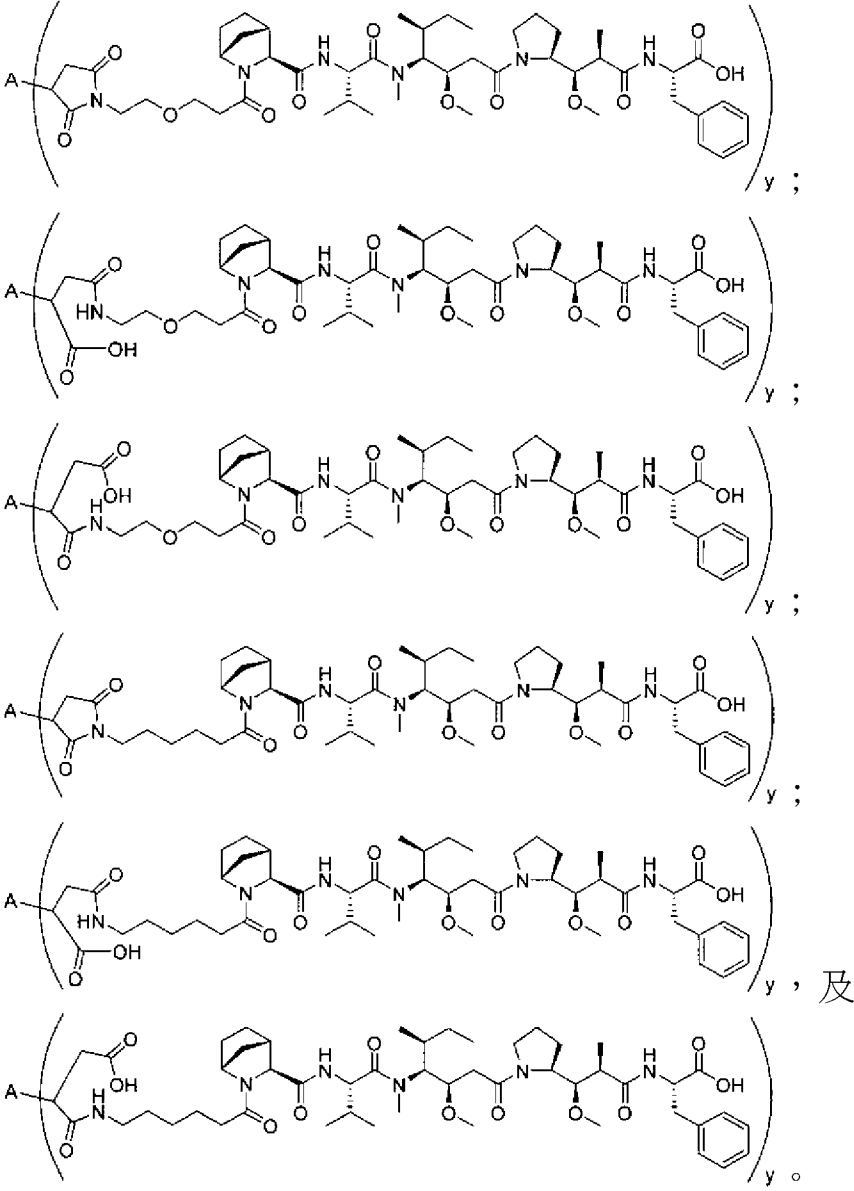
L_4 為 $-((CH_2)_m)$ ；



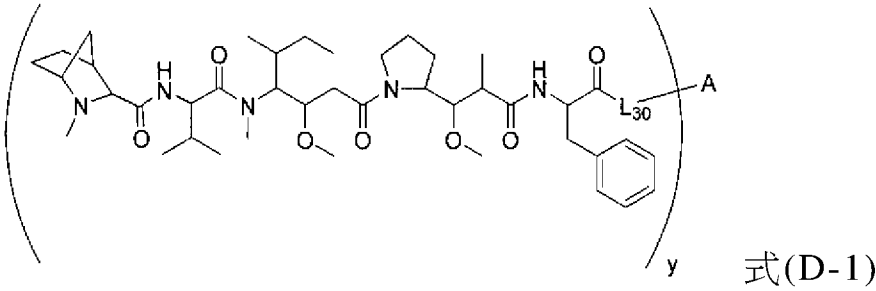
各m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及

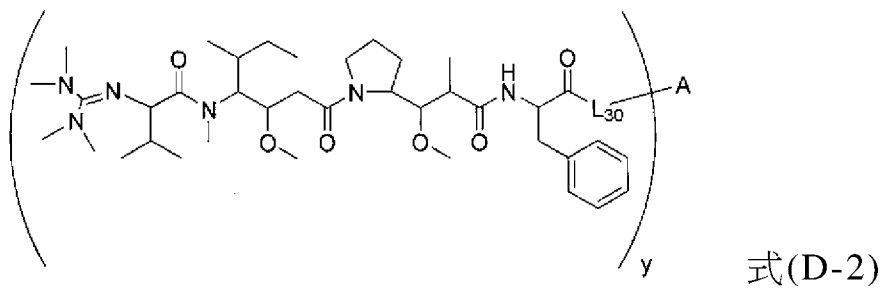
各p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14。

實施例19. 具有式(C)或式(C-1)之結構之結合物，其選自：



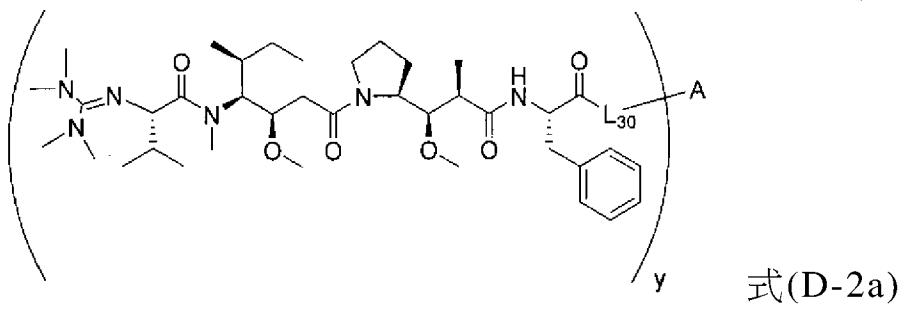
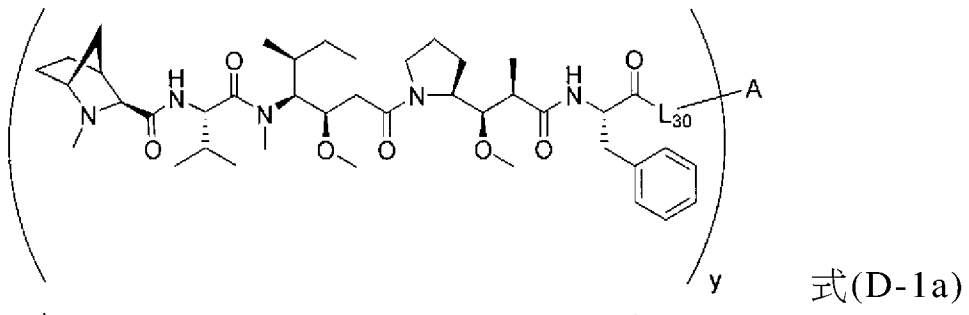
實施例20. 具有式(D)之結構之結合物為具有式(D-1)或式(D-2)之結構之結合物：





其中：A、y及L₃₀如上文所定義。

實施例21. 具有式(D)之結構之結合物為具有式(D-1a)或式(D-2a)之結構之結合物：



其中：A、y及L₃₀如上文所定義。

實施例22. 具有式(D)、式(D-1)、式(D-2)、式(D-1a)或式(D-2a)之結構之結合物，其中：

A表示特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')；

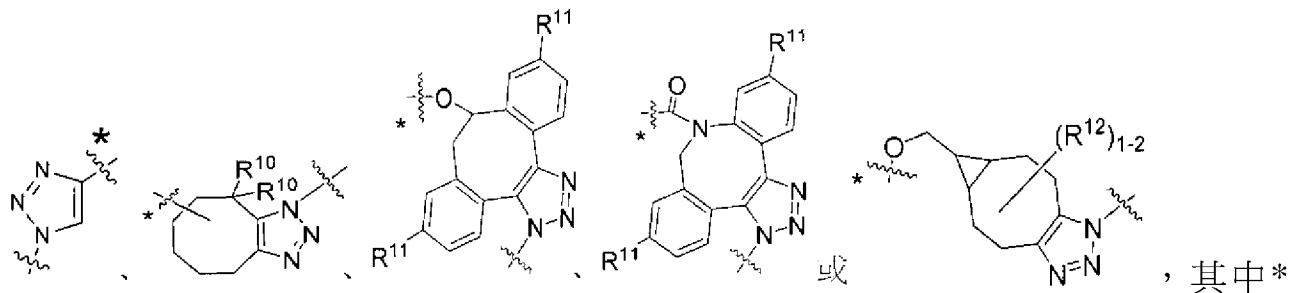
y為1至10之整數；

L₃₀為-L₅R⁴⁰；

L₄為-((CH₂)_m)；

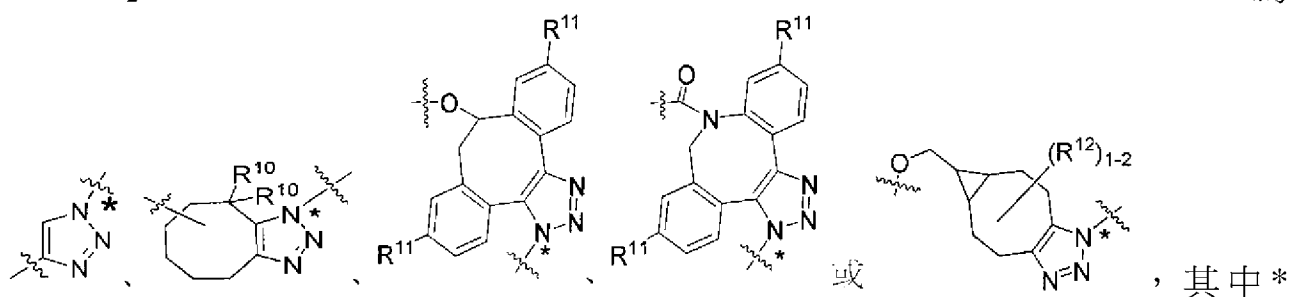
L₅ 為 -NHS(=O)₂(CH₂)_mX₁L₄、-NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄-、-NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄-、-NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m-或-NH(CH₂)_m-；

為

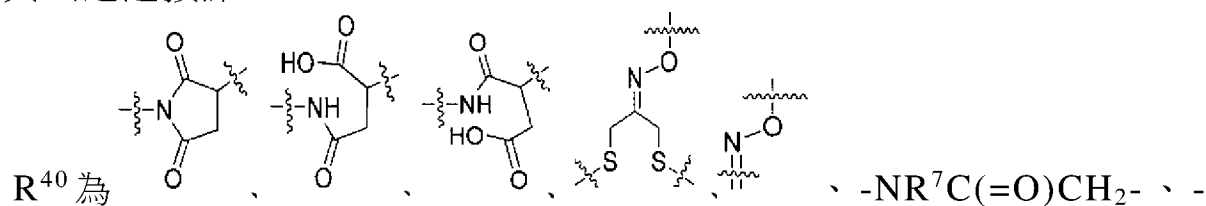
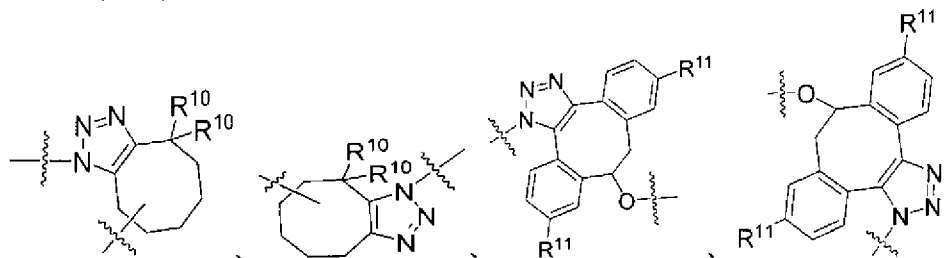


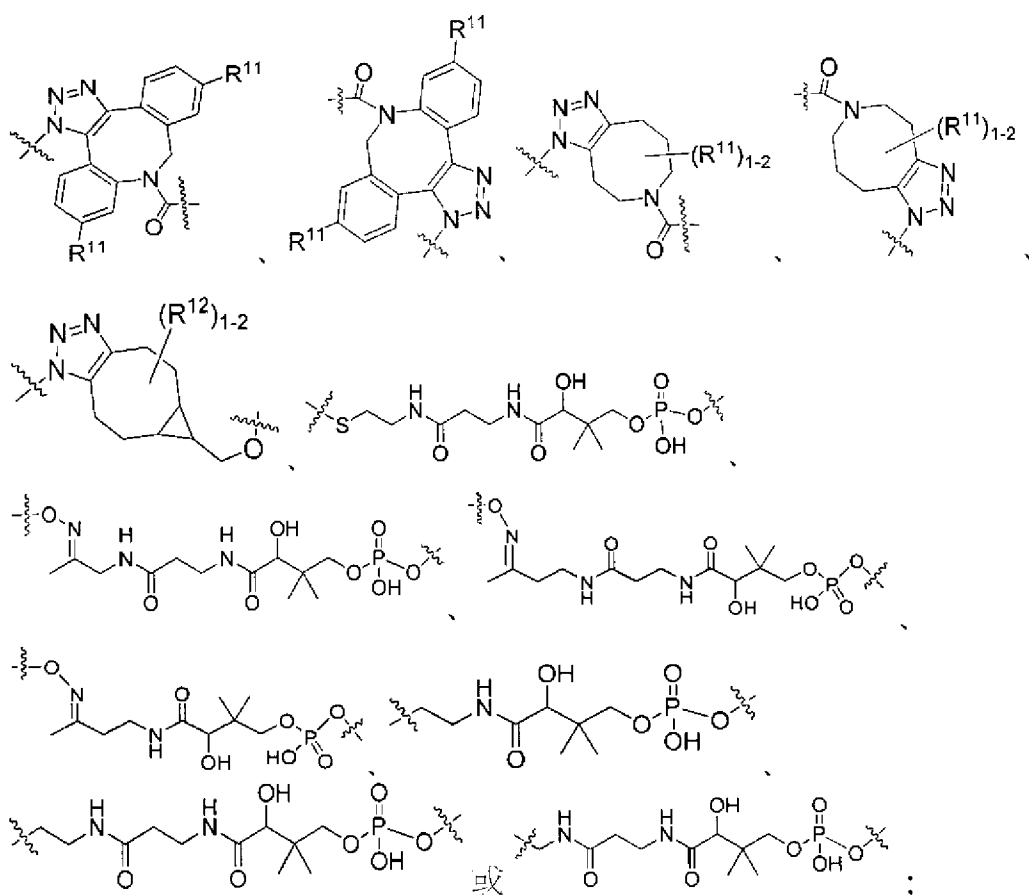
指示與L₄之連接點；

為



指示與L₄之連接點；


$$\begin{array}{l} \text{NHC(=O)CH}_2- \quad , \quad -\text{S(=O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2- \quad , \quad -(\text{CH}_2)_2\text{S(=O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2- \quad , \quad - \\ \text{NR}^7\text{S(=O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \quad , \quad -\text{NR}^7\text{C(=O)CH}_2\text{CH}_2- \quad , \quad -\text{NH}- \quad , \quad -\text{C(=O)}- \quad , \quad - \\ \text{NHC(=O)}- \quad , \quad -\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2- \quad , \quad -\text{NHCH}_2\text{CH}_2- \quad , \quad -\text{S}- \quad , \end{array}$$




各R⁷獨立地選自H及C₁-C₆烷基；

各R¹⁰獨立地選自H、C₁-C₆烷基、F、Cl及-OH；

各R¹¹獨立地選自H、C₁-C₆烷基、F、Cl、-NH₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-NO₂及-OH；

各R¹²獨立地選自H、C₁₋₆烷基、氟、經-C(=O)OH取代之苯甲基氧、經-C(=O)OH取代之苯甲基、經-C(=O)OH取代之C₁₋₄烷氧基及經-C(=O)OH取代之C₁₋₄烷基；

各m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及

各p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14。

實施例23. 具有式(D)、式(D-1)、式(D-2)、式(D-1a)或式(D-2a)之結構之結合物，其中：

其中：

A表示特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')；

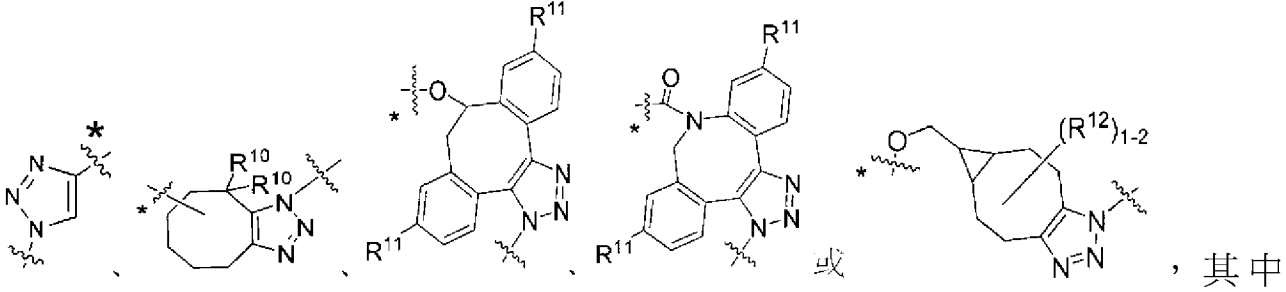
y為1至10之整數；

L₃₀為-L₅R⁴⁰；

L₄為-((CH₂)_m)；

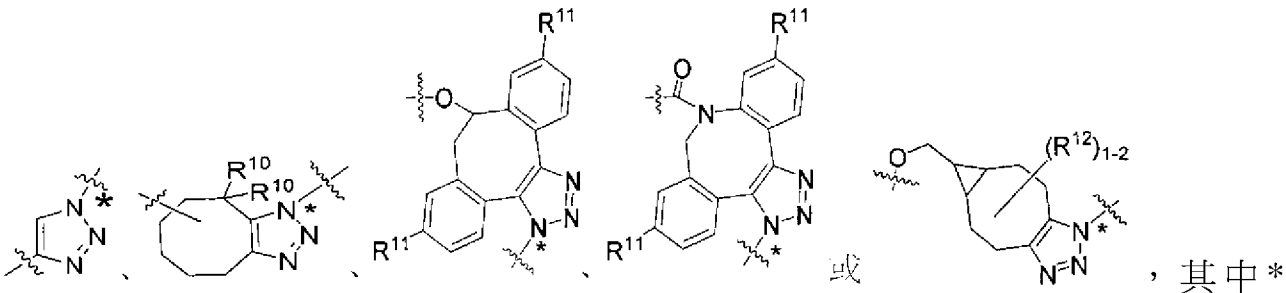
L₅ 為 -NHS(=O)₂(CH₂)_mX₁L₄ 、 -NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄- 、 -NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄- 、 -NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m-或-NH(CH₂)_m-；

X₁ 為

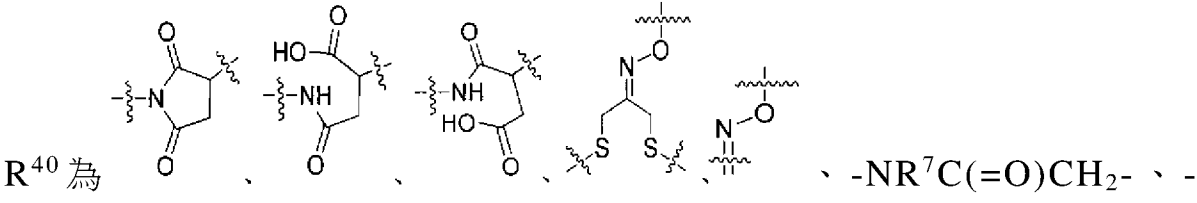


*指示與L₄之連接點；

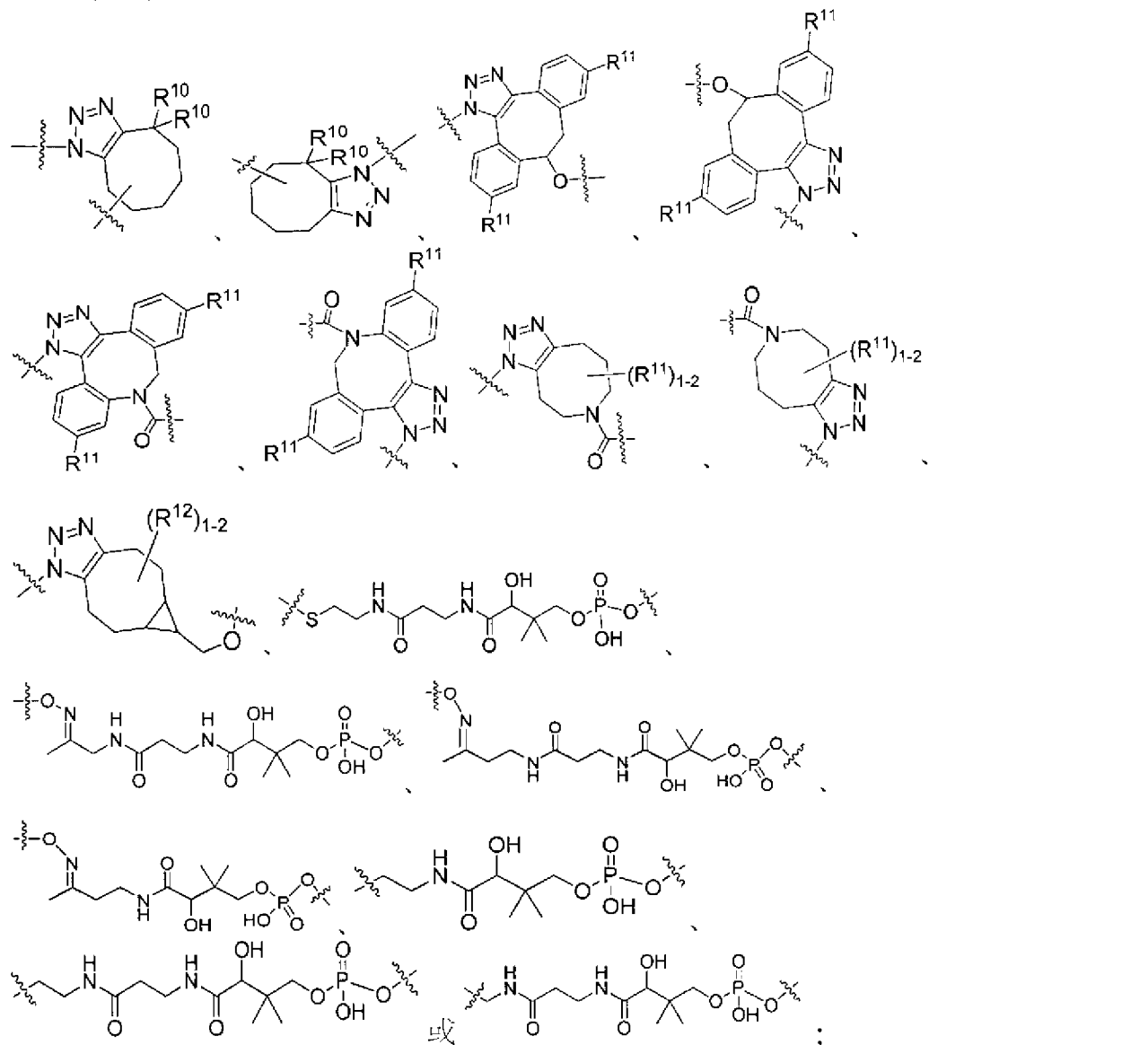
X₂ 為



指示與L₄之連接點；



NHC(=O)CH₂- 、 -S(=O)₂CH₂CH₂- 、 -(CH₂)₂S(=O)₂CH₂CH₂- 、 -NR⁷C(=O)CH₂- 、 -NR⁷S(=O)₂CH₂CH₂ 、 -NR⁷C(=O)CH₂CH₂- 、 -NH- 、 -C(=O)- 、 -



各R⁷獨立地選自H及C₁-C₆烷基；

各R¹⁰獨立地選自H、C₁-C₆烷基、F、Cl及-OH；

各 R¹¹ 獨立地選自 H、C₁-C₆ 烷基、F、Cl、-NH₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-NO₂ 及 -OH；

各R¹²獨立地選自H、C₁₋₆烷基、氟、經-C(=O)OH取代之苯甲基氧、經-C(=O)OH取代之苯甲基、經-C(=O)OH取代之C₁₋₄烷氧基及經-C(=O)OH取代之C₁₋₄烷基；

各m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及

各p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14。

實施例24. 具有式(D)、式(D-1)、式(D-2)、式(D-1a)或式(D-2a)之結構之結合物，其中：

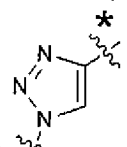
A表示特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')；

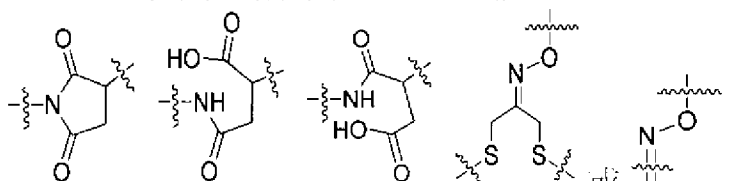
y為1至10之整數；

L₃₀為-L₅R⁴⁰；

L₄為-((CH₂)_m)；

L₅為-NHS(=O)₂(CH₂)_mX₁L₄；

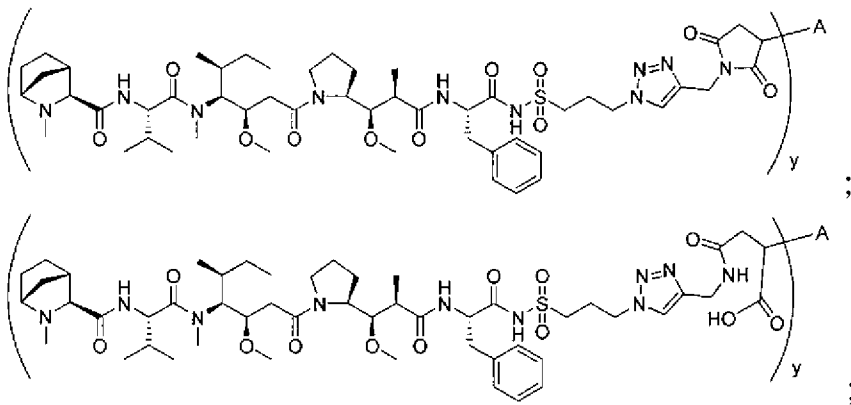
X₁為 ，其中*指示與L₄之連接點；

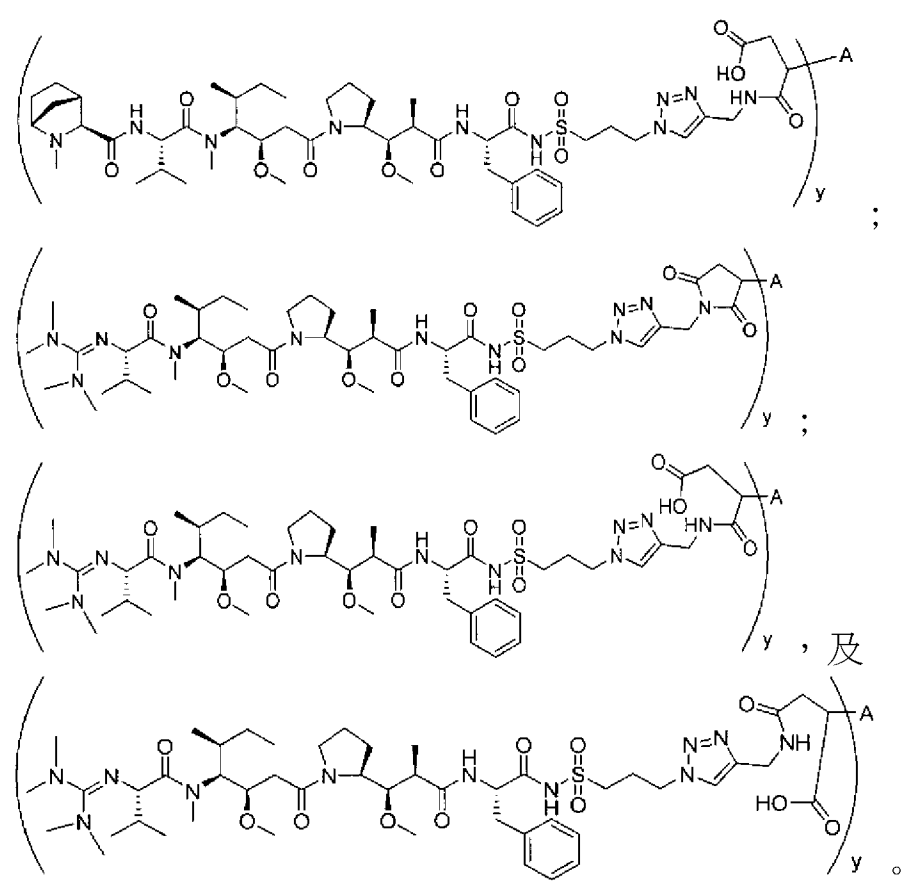
R⁴⁰為 ；

各m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及

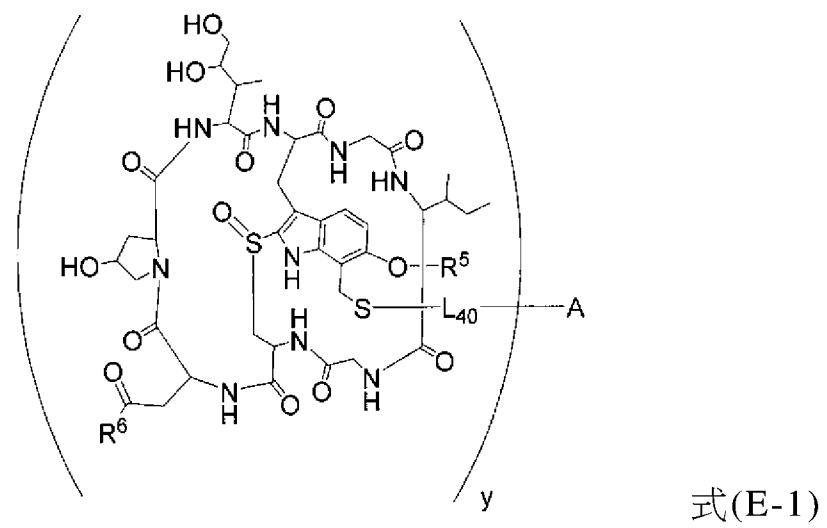
各p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14。

實施例25. 具有式(D)、式(D-1)、式(D-2)、式(D-1a)或式(D-2a)之結構之結合物，其選自：



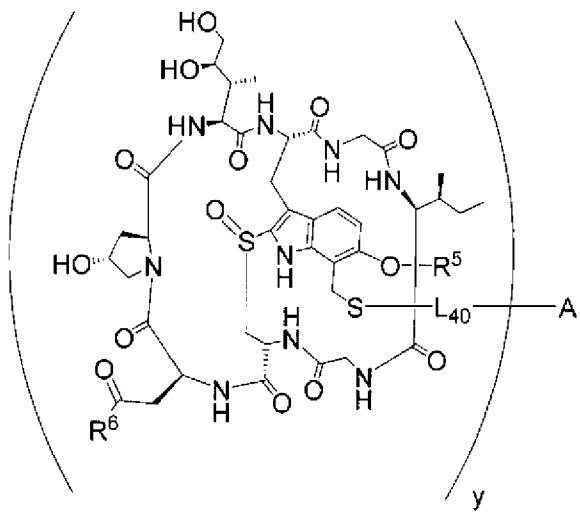


實施例26. 具有式(E)之結構之結合物為具有式(E-1)之結構之結合物：



其中：A、y、R⁵、R⁶及L₄₀如上文所定義。

實施例27. 具有式(E)之結構之結合物為具有式(E-1a)之結構之結合物：



式(E-1a)

其中：A、y、R⁵、R⁶及L₄₀如上文所定義。

實施例28. 具有式(E)、式(E-1)或式(E-1a)之結構之結合物，其中：

A表示特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')；

y為1至10之整數；

R⁵為H、-CH₃或-CD₃；

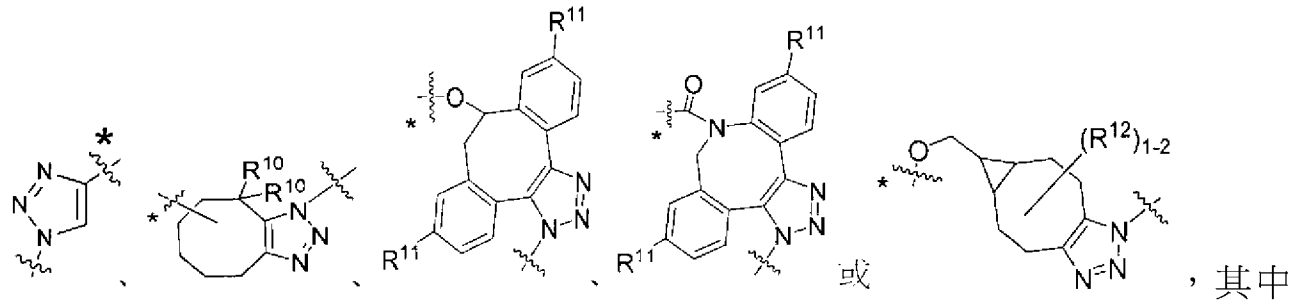
R⁶為-NH₂或-OH；

L₄₀為-L₆R⁴⁰；

L₆ 為 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄- 、 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄- 、 -
L₄NHC(=O)NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄- 、 - L₄NHC(=O)NH
((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄- 、 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m-或-(CH₂)_m- ；

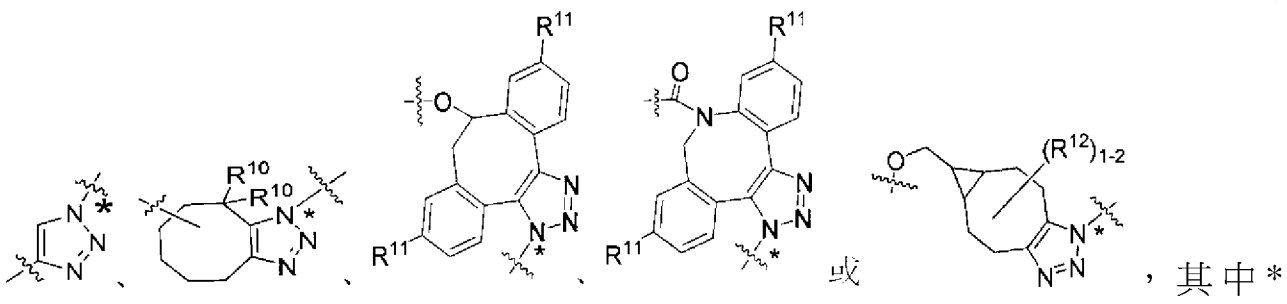
L₄為-((CH₂)_m)；

X₁ 為

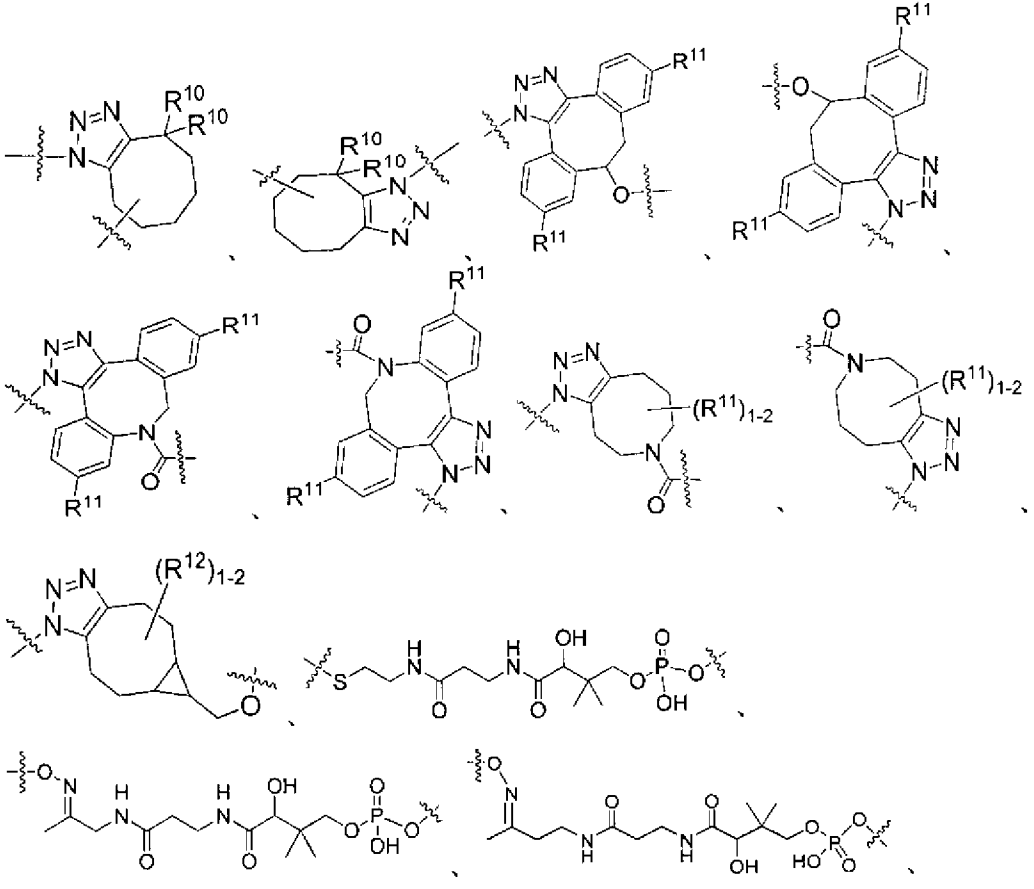
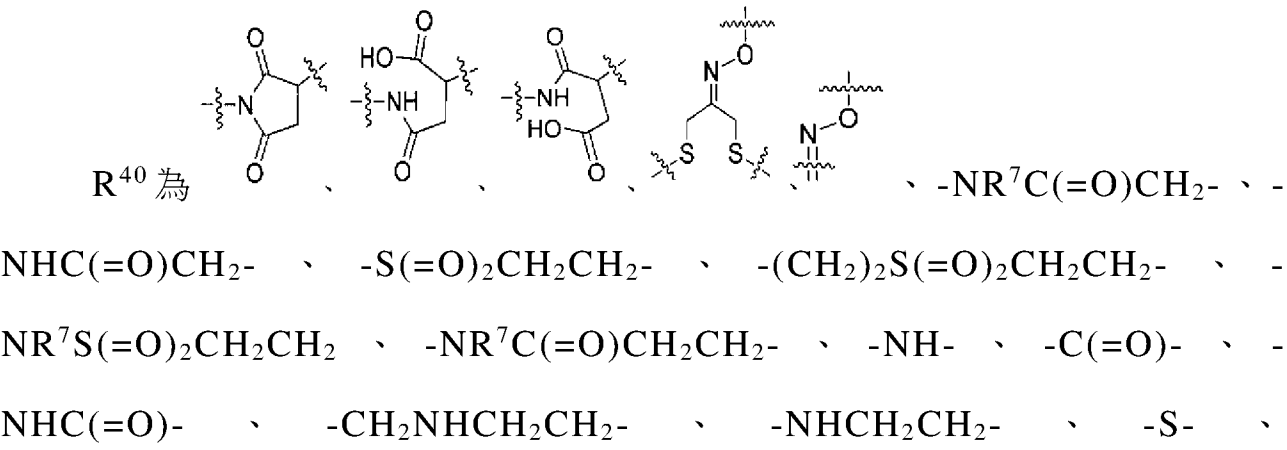


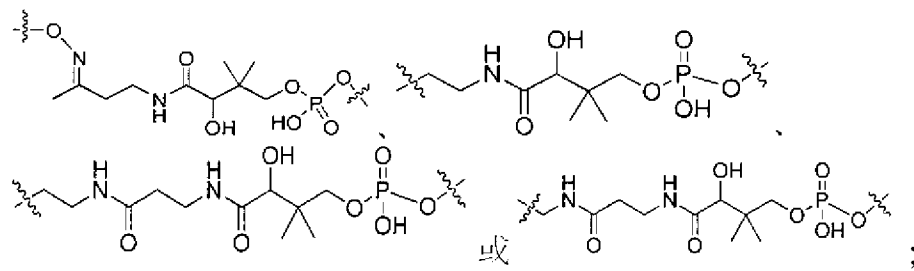
*指示與L₄之連接點；

X₂ 為



指示與L₄之連接點；





各R⁷獨立地選自H及C₁-C₆烷基；

各R¹⁰獨立地選自H、C₁-C₆烷基、F、Cl及-OH；

各R¹¹獨立地選自H、C₁-C₆烷基、F、Cl、-NH₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-NO₂及-OH；

各R¹²獨立地選自H、C₁₋₆烷基、氟、經-C(=O)OH取代之苯甲基氧、經-C(=O)OH取代之苯甲基、經-C(=O)OH取代之C₁₋₄烷氧基及經-C(=O)OH取代之C₁₋₄烷基；

各m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及

各p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14。

實施例29. 具有式(E)、式(E-1)或式(E-1a)之結構之結合物，其中：

A表示特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')；

y為1至10之整數；

R⁵為H、-CH₃或-CD₃；

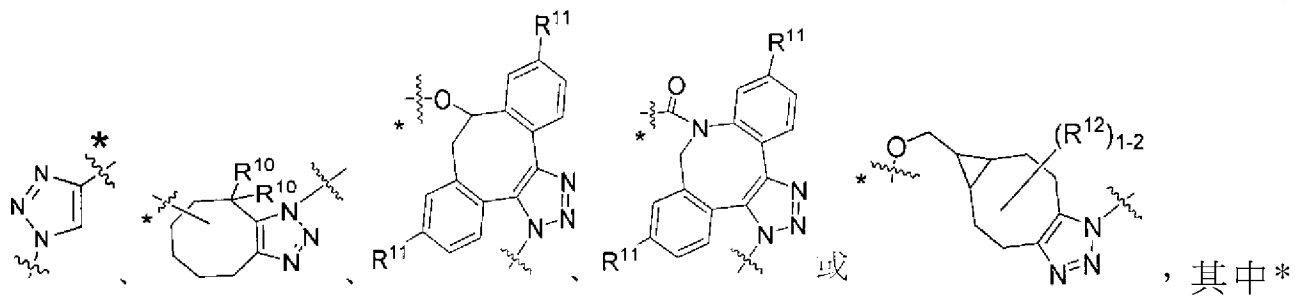
R⁶為-NH₂或-OH；

L₄₀為-L₆R⁴⁰；

L₆ 為 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄- 、 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄- 、 -L₄NHC(=O)NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄- 、 -L₄NHC(=O)NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄- 、 -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m-或-(CH₂)_m- ；

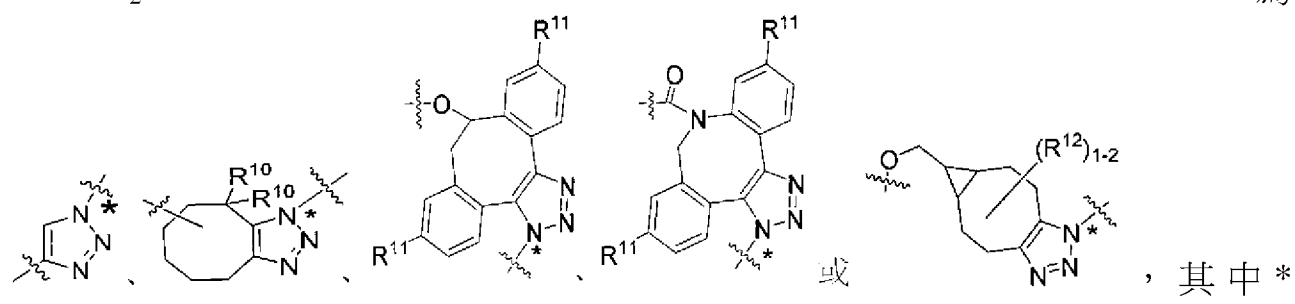
L₄為-((CH₂)_m)；

X₁ 為

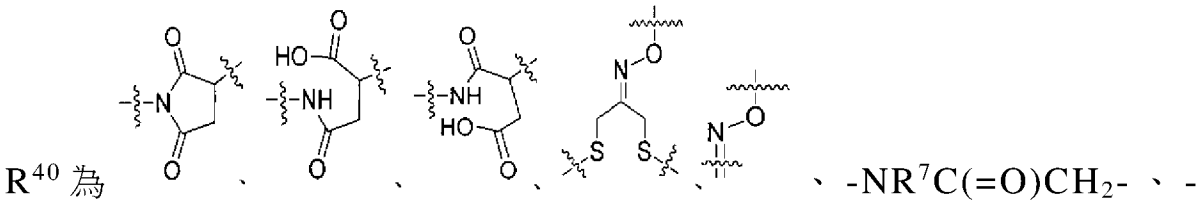


指示與L₄之連接點；

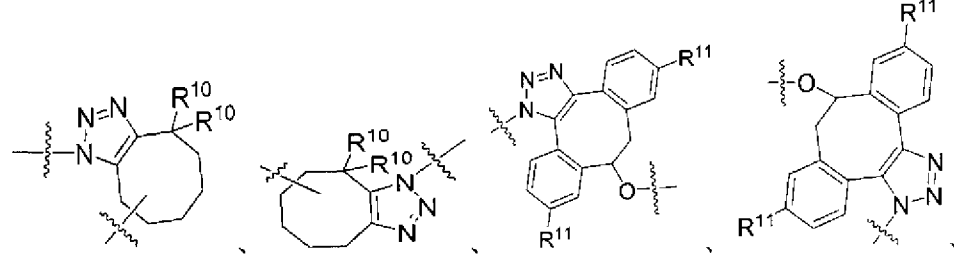
X₂ 為

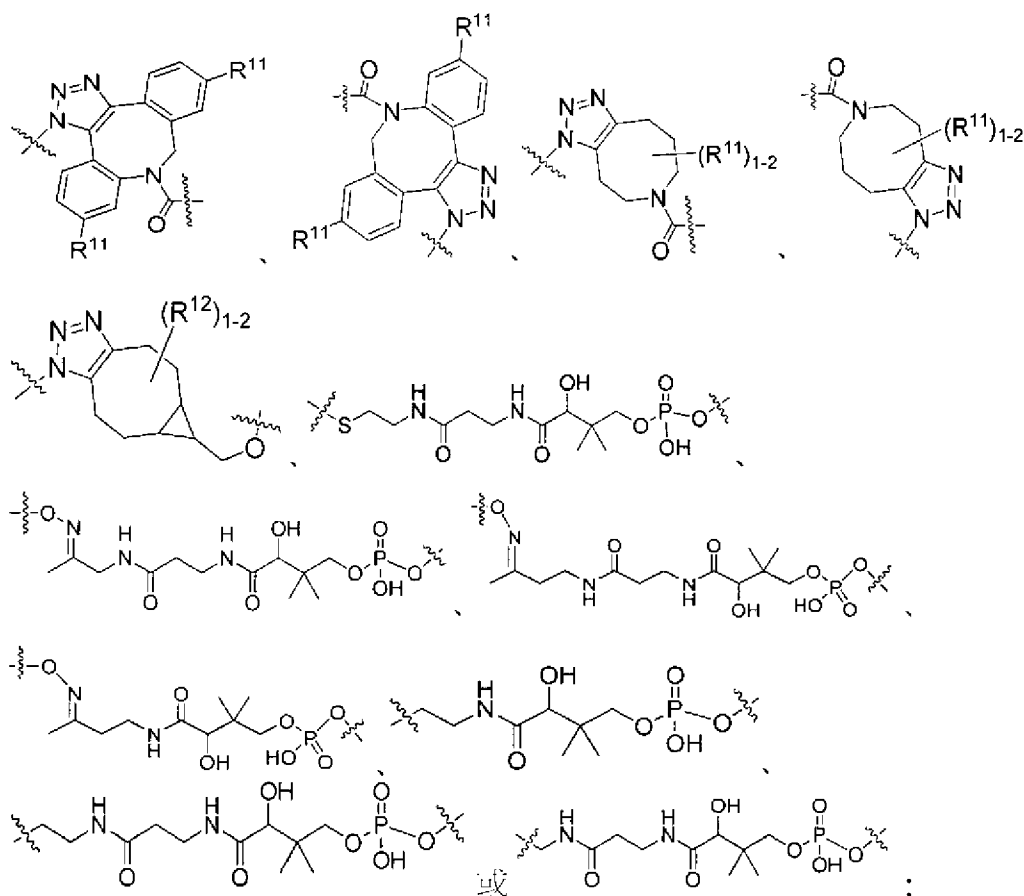


指示與L₄之連接點；



-NHC(=O)CH₂- 、 -S(=O)₂CH₂CH₂- 、 -(CH₂)₂S(=O)₂CH₂CH₂- 、 -NR⁷C(=O)CH₂- 、 -NR⁷S(=O)₂CH₂CH₂ 、 -NR⁷C(=O)CH₂CH₂- 、 -NH- 、 -C(=O)- 、 -NHC(=O)- 、 -CH₂NHCH₂CH₂- 、 -NHCH₂CH₂- 、 -S- 、





各 R^7 獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基；

各 R^{10} 獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、F、Cl及-OH；

各 R^{11} 獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、F、Cl、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 及-OH；

各 R^{12} 獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、氟、經-C(=O)OH取代之苯甲基氧、經-C(=O)OH取代之苯甲基、經-C(=O)OH取代之 C_{1-4} 烷氧基及經-C(=O)OH取代之 C_{1-4} 烷基；

各m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及

各p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14。

實施例30. 具有式(E)、式(E-1)或式(E-1a)之結構之結合物，其中：

A表示特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')；

y為1至10之整數；

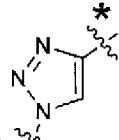
R⁵為-CH₃；

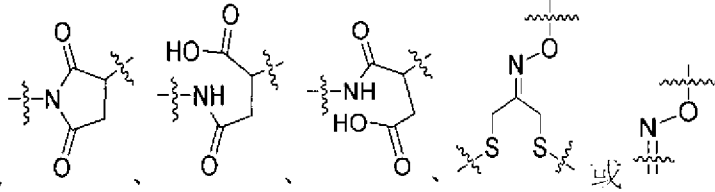
R⁶為-NH₂；

L₄₀為-L₆R⁴⁰；

L₆ 為 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$ 、 $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$ 、 $-L_4NHC(=O)NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$ 、 $-L_4NHC(=O)NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_2L_4-$ 或 $-(CH_2)_m-$ ；

L₄為-((CH₂)_m)；

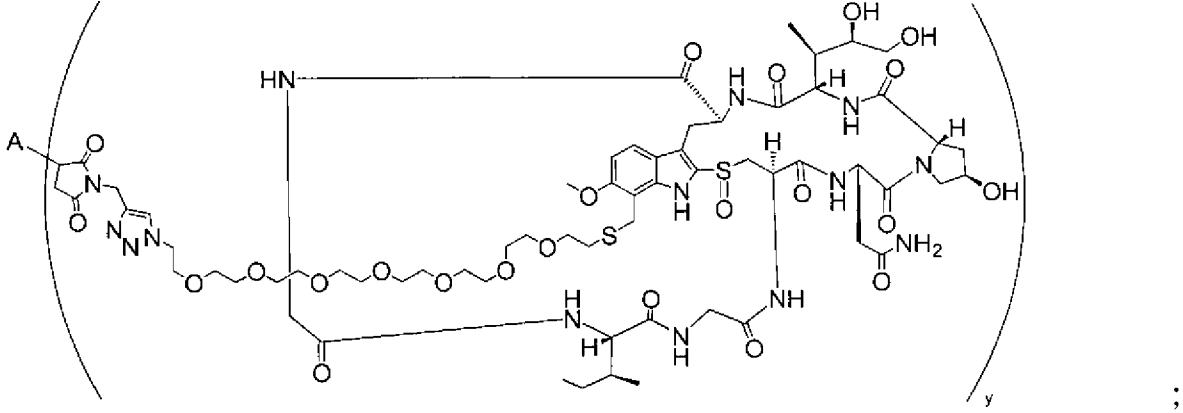
X₁為，其中*指示與L₄之連接點；

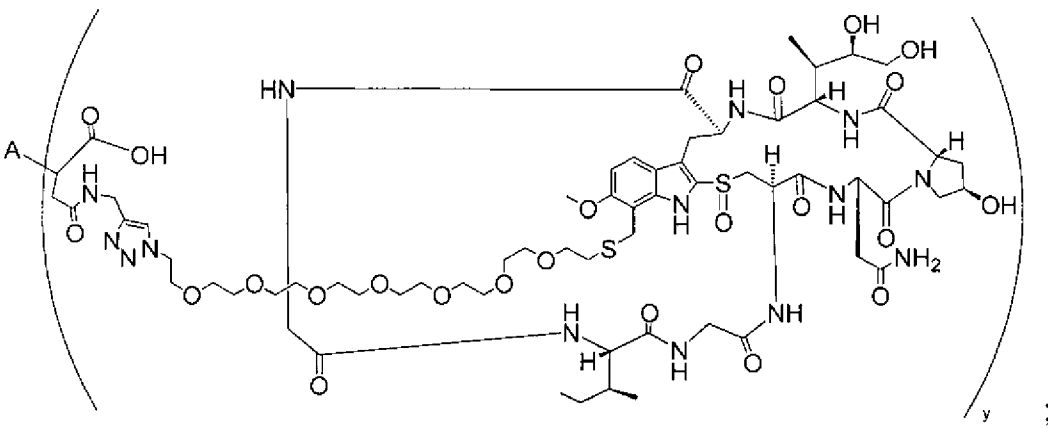
R⁴⁰為；

各m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9及10，及

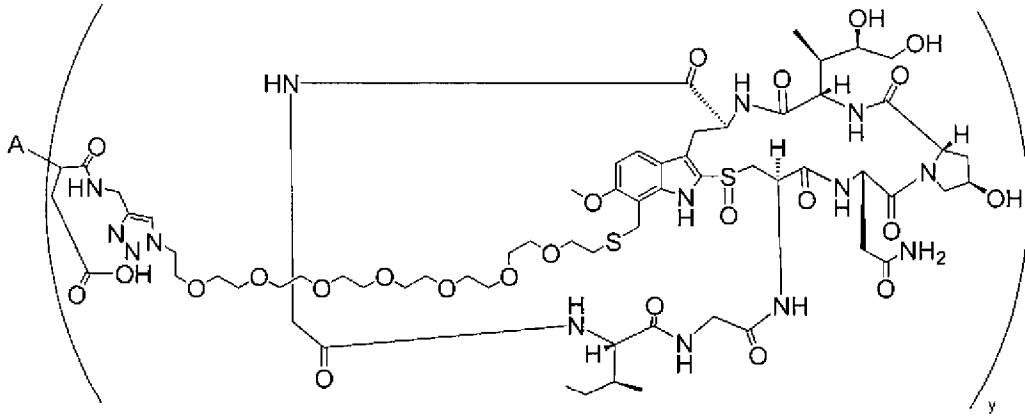
各p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14。

實施例31. 具有式(E)、式(E-1)或式(E-1a)之結構結合物，其選自：

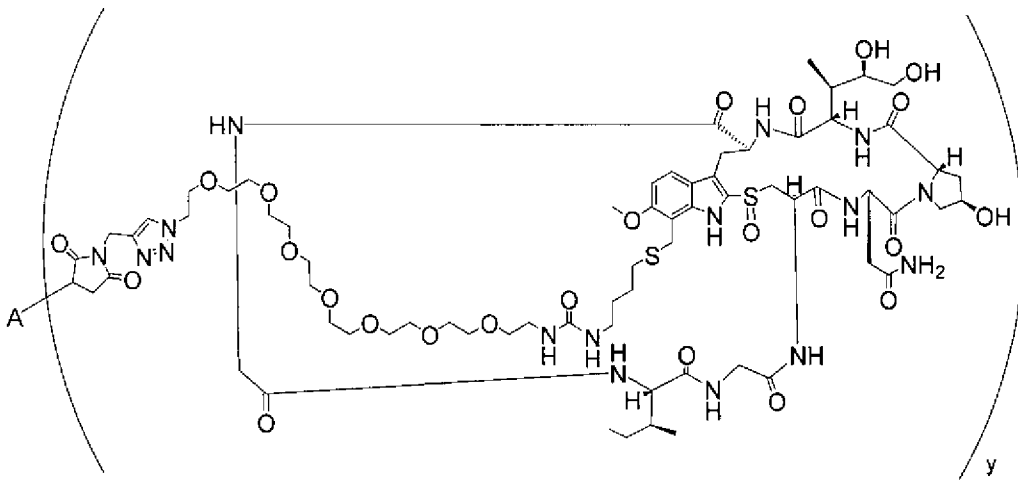




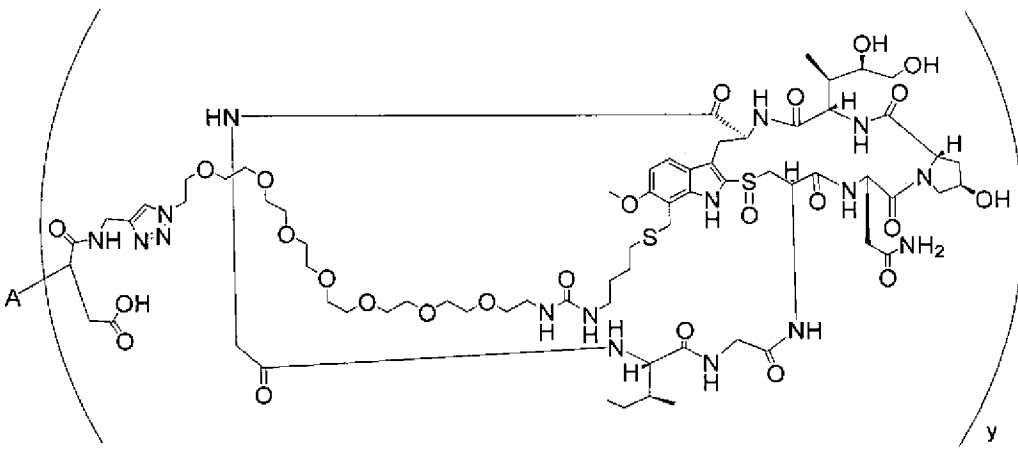
;



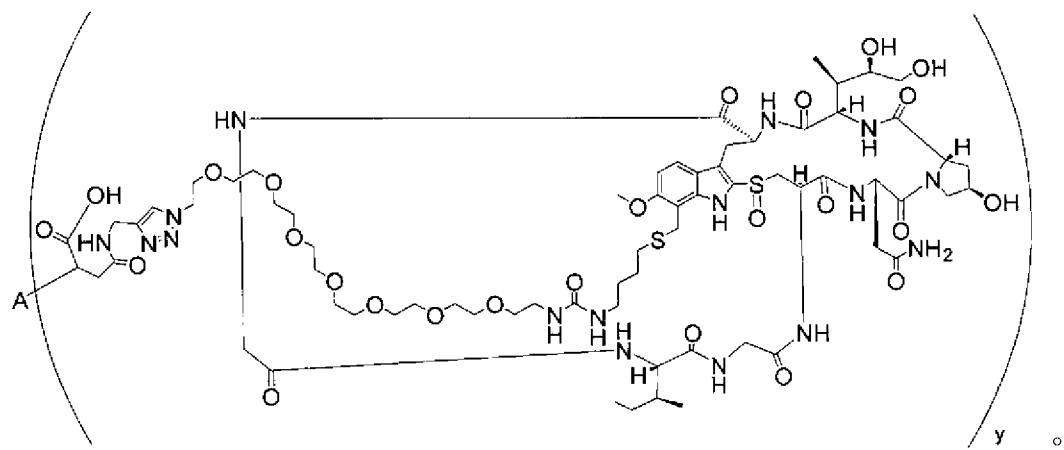
;



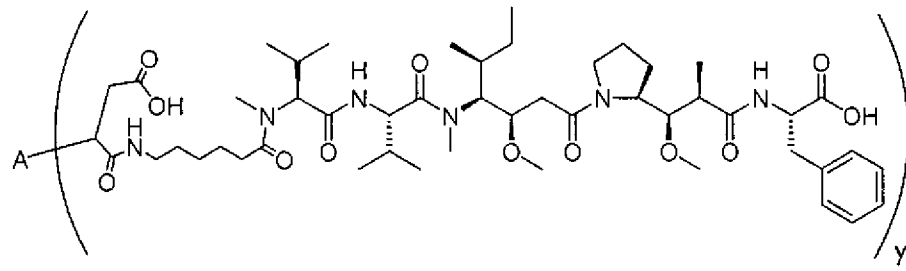
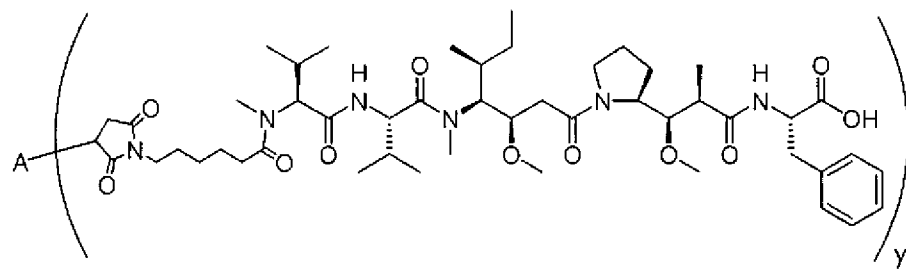
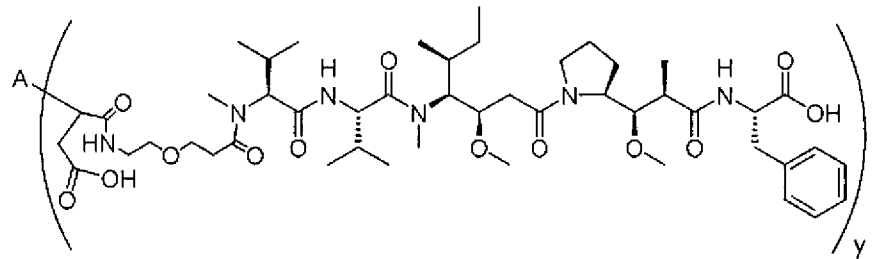
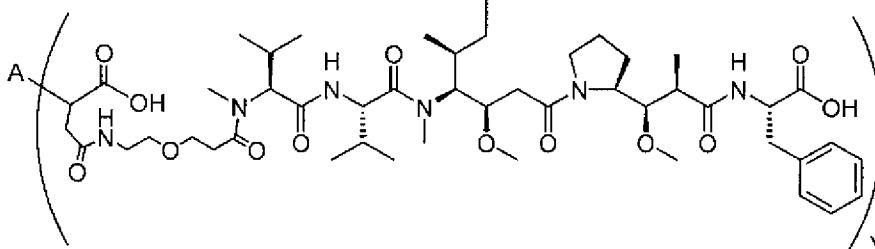
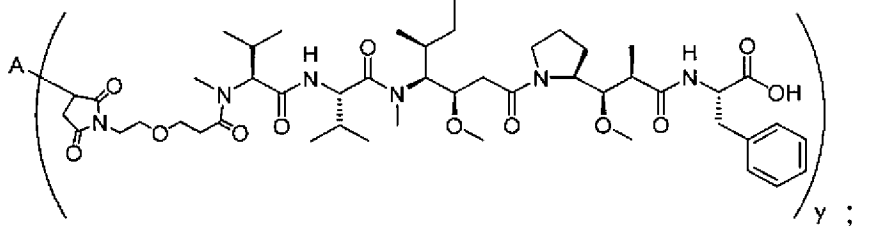
;



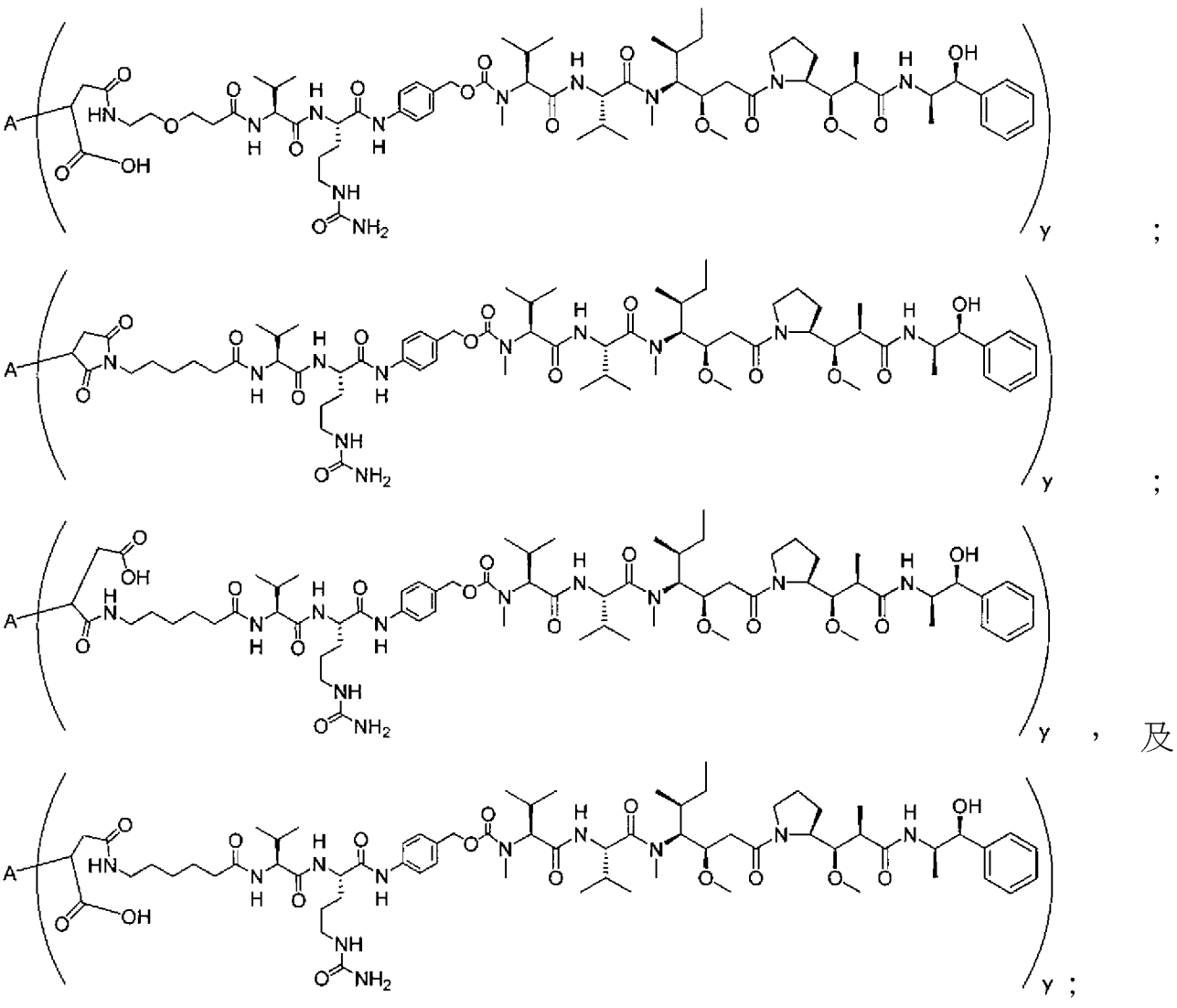
， 及



在本發明之抗體藥物結合物之另一態樣中係選自：

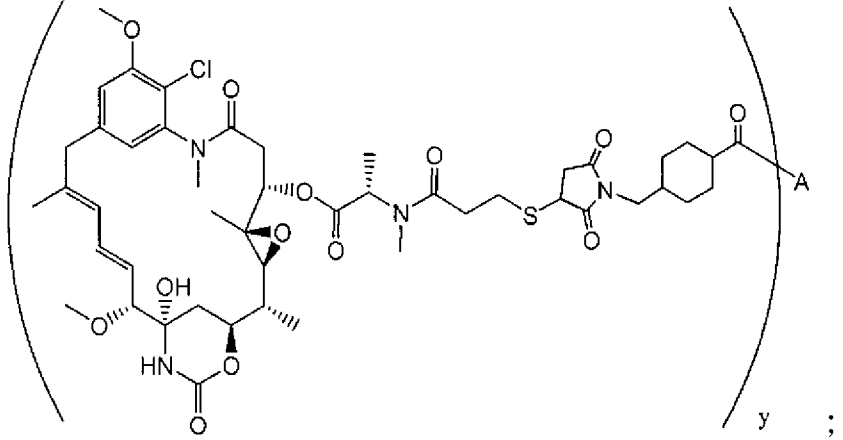


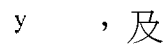


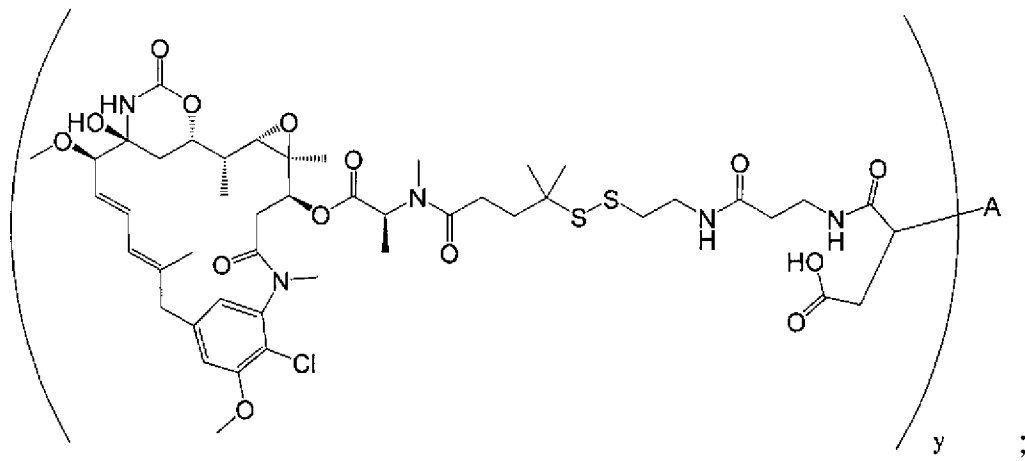


其中A表示特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')，
且y為1至10之整數。

在本發明之抗體藥物結合物之另一態樣中係選自：



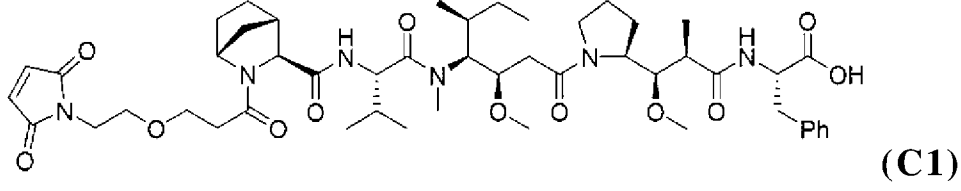




其中A表示特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab或Fab')，
且y為1至10之整數。

合成例示性連接子-藥物化合物

實例 1：合成 (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((1R,3S,4S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲醯胺基)-N,3-二甲基丁醯胺基)-3-甲氧基-5-甲基庚醯基)吡咯啉-2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙醯胺基)-3-苯基丙酸(C1)



步驟1：在0℃下向BocVal-Dil-Dap-OH (1.00 g，1.75 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF，20.0 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(DIEA，0.677 g，5.25 mmol)及1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)(0.731 g，1.93 mmol)。接著攪拌所得溶液5分鐘且添加至0℃之L-苯丙胺酸甲酯鹽酸鹽(0.377 g，1.75 mmol)及DIEA (0.226 g，1.75 mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中。使反應混合物升溫至室溫，再攪拌30分鐘且接著濃縮。使用ISCO系統、C18管柱，用20-90%乙腈-水溶離，藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到

BocVal-Dil-Dap-PheOMe : MS m/z 733.4 (M+1) ; 滯留時間1.47分鐘。

步驟2：向步驟1中獲得之BocVal-Dil-Dap-PheOMe (0.683 g , 0.932 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加HCl (4 N於1,4-二噁烷中 , 16 mL)。在室溫下攪拌反應混合物7小時且濃縮。使殘餘物溶解於二噁烷中且凍乾，以獲得Val-Dil-Dap-PheOMe鹽酸鹽：MS m/z 633.4 (M+1) ; 滯留時間0.96分鐘。

步驟3：在15 ml圓底燒瓶中，使(1R,3S,4S)-N-Boc-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲酸(12.6 mg , 0.052 mmol)溶解於DMF (1 mL)中。添加DIEA (12.3 mg , 0.095 mmol)及HATU (19 mg , 0.050 mmol)。攪拌反應混合物10分鐘且添加含Val-Dil-Dap-PheOMe鹽酸鹽(30 mg , 0.090 mmol)之DMF (1.0 mL)。攪拌反應混合物1小時。LCMS分析指示反應完成且使用C18管柱，用含有0.05%三氟乙酸(TFA)之20-90%乙腈-H₂O分離，藉由逆相HPLC純化所得混合物。收集含有所需產物之溶離份且濃縮，以獲得3-(((S)-1-(((3R,4S,5S)-3-甲氧基-1-((S)-2-((1R,2R)-1-甲氧基-3-(((S)-1-甲氧基-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-2-甲基-3-側氧基丙基)吡咯啶-1-基)-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺甲醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸(1R,3S,4S)-第三丁酯：MS m/z 856.6 (M+1) ; 滯留時間1.67分鐘。

步驟4：使步驟3中獲得之產物溶解於二氯甲烷(DCM)(2.0 mL)中且用TFA (0.5 mL)處理。在室溫下攪拌反應混合物1小時。LCMS分析證實反應完成。藉由旋轉式蒸發器濃縮反應混合物，得到呈三氟乙酸鹽形式之2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲醯胺基)-N,3-二甲基丁醯胺基)-3-甲氧基-5-甲基庚醯基)吡咯啶-

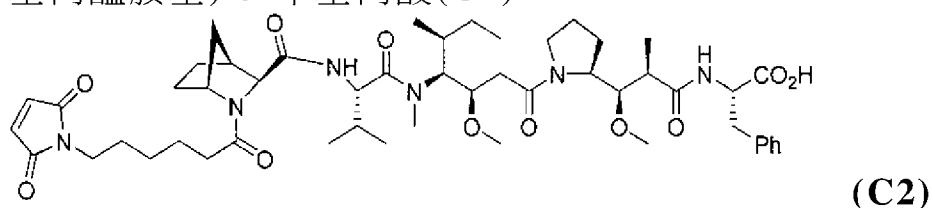
2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙醯胺基)-3-苯基丙酸(S)-甲酯：MS m/z 756.6 (M+1)；滯留時間1.22分鐘。

步驟5：向25 mL圓底燒瓶中添加2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲醯胺基)-N,3-二甲基丁醯胺基)-3-甲氧基-5-甲基庚醯基)吡咯啉-2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙醯胺基)-3-苯基丙酸(S)-甲酯三氟乙酸鹽(38.4 mg, 0.044 mmol)、LiOH單水合物(50.0 mg, 1.19 mmol)及MeOH-H₂O之溶劑混合物(2:1, 4.0 mL)。在室溫下攪拌混合物60小時。LC-MS分析指示反應完成。濃縮反應混合物且用含有0.05% TFA之乙腈-H₂O (10-70%)溶離，藉由逆相HPLC，C18管柱純化。合併含有所需產物之部分且濃縮，以得到呈三氟乙酸鹽形式之(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲醯胺基)-N,3-二甲基丁醯胺基)-3-甲氧基-5-甲基庚醯基)吡咯啉-2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙醯胺基)-3-苯基丙酸，MS m/z 742.5 (M+1)。滯留時間1.15分鐘。

步驟6：向3-(2-(順丁烯二醯亞胺基)乙氧基)丙酸(2.2 mg, 0.010 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (3.7 mg, 0.0098 mmol)及DIEA (3.6 mg, 0.028 mmol)。攪拌反應物5分鐘，且接著添加含(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲醯胺基)-N,3-二甲基丁醯胺基)-3-甲氧基-5-甲基庚醯基)吡咯啉-2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙醯胺基)-3-苯基丙酸(8 mg, 0.0093 mmol)之DMF (0.5 mL)。在室溫下反應混合物1小時且接著濃縮，且藉由製備型HPLC (含有0.05% TFA之10-60%乙腈-H₂O)純化，得到(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((1R,3S,4S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡

咯-1-基)乙氧基)丙醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲醯胺基)-N,3-二甲基丁醯胺基)-3-甲氧基-5-甲基庚醯基)吡咯啉-2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙醯胺基)-3-苯基丙酸(C1)。MS m/z 937.5 (M+H)。滯留時間1.138 min。

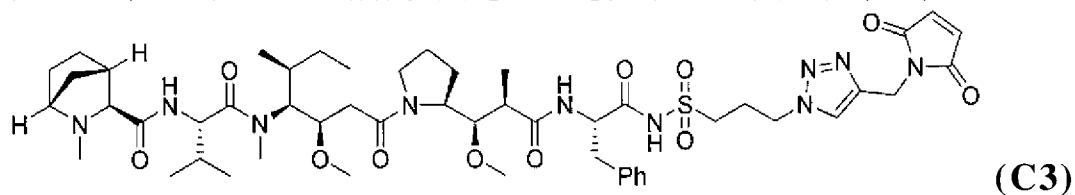
實例2：(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((1R,3S,4S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲醯胺基)-N,3-二甲基丁醯胺基)-3-甲氧基-5-甲基庚醯基)吡咯啉-2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙醯胺基)-3-苯基丙酸(C2)



除在步驟6中使用含6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酸(EMCA)(1.2 mg, 0.0058 mmol)之DMF (1.0 mL)代替3-(2-(順丁烯二醯亞胺基)乙氧基)丙酸以外，根據實例1中之方法製備(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((1R,3S,4S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲醯胺基)-N,3-二甲基丁醯胺基)-3-甲氧基-5-甲基庚醯基)吡咯啉-2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙醯胺基)-3-苯基丙酸(2)。S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((1R,3S,4S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲醯胺基)-N,3-二甲基丁醯胺基)-3-甲氧基-5-甲基庚醯基)吡咯啉-2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙醯胺基)-3-苯基丙酸(2) MS m/z 935.6 (M+1)。滯留時間1.17分鐘。

實例3：(1R,3S,4S)-N-((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-N-1-(3-(4-((2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)

吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2-甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲醯胺(C3)



步驟1：向經攪拌之疊氮化鈉(3.50 g, 53.8 mmol)於水(25 mL)中之溶液中添加1,3-丙烷磺(6.10 g, 50.0 mmol)於丙酮(25 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物24小時且濃縮至乾燥。使所得固體懸浮於乙醚(100 mL)中且在回流下攪拌1小時。使懸浮液冷卻至室溫且藉由過濾收集固體，用丙酮及乙醚洗滌，且在真空中乾燥，得到3-疊氮基-1-丙磺酸。MS m/z 188.1(M+1)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H)。

步驟2：使3-疊氮基-1-丙磺酸(2.07 g, 13.0 mmol)懸浮於甲苯中。添加 PCl_5 (2.61 g, 13.0 mmol)。在回流下加熱混合物3小時。使反應混合物冷卻至室溫，且過濾以移除不溶物。用DCM洗滌濾餅。濃縮經合併之濾液，得到呈暗黃色油形式之3-疊氮基丙烷-1-磺醯氯，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟3：向在 0°C 下冷卻之 NH_4OH (5 mL)中添加3-疊氮基丙烷-1-磺醯氯(1.75 g, 9.53 mmol)。在10分鐘之後，使反應混合物升溫至室溫且在相同溫度下攪拌3小時。油性混合物變得澄清。用EtOAc萃取反應混合物三次。有機相用鹽水洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥且濃縮。在高真空中經18小時進一步移除殘餘溶劑，得到3-疊氮基丙烷-1-磺醯胺。MS m/z 187.1 (M+1)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.83 (s, 2H), 3.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H)。

步驟4：使(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-苯基丙酸(100 mg，0.38 mmol)溶解於DMF (4 mL)中，接著添加DIEA (0.395 mL，2.26 mmol)及HATU (358 mg，0.940 mmol)。在15分鐘之後，添加3-疊氮基丙烷-1-磺醯胺(186 mg，1.13 mmol)。攪拌反應混合物2小時，此時LCMS分析指示反應完成。接著使用C18管柱，用含有0.05% TFA之10-90%乙腈-H₂O溶離，藉由逆相HPLC純化所得混合物。收集含有所需產物之溶離份且凍乾，以獲得(S)-(1-(3-疊氮基丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯。MS m/z 312.1 (M+1-Boc)。滯留時間1.15分鐘。使由此獲得之產物(72.4 mg，0.176 mmol)溶解於3 M甲醇鹽酸(5 mL)中。在減壓下移除溶劑。使殘餘物溶解於乙腈及H₂O中且凍乾，得到呈帶粉紅色的淡黃色固體形式之(S)-2-胺基-N-((3-疊氮基丙基)磺醯基)-3-苯基丙磺醯胺。MS m/z 312.1 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.42-7.31 (m, 5H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 4H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 2H)。

步驟5：向溶解於DMF (4 mL)中之Boc-Val-Dil-Dap-OH (195 mg，0.34 mmol)中添加DIEA (132 mg，1.02 mmol)及HATU (108 mg，0.28 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘，隨後添加(S)-2-胺基-N-((3-疊氮基丙基)磺醯基)-3-苯基丙磺醯胺(59.2 mg，0.17 mmol)。在室溫下再攪拌反應混合物2小時。且接著藉由逆相HPLC純化，得到所需產物(95 mg，65%產率，MS m/z 865.4 (M+1)，滯留時間1.43分鐘)。使產物溶解於含3 M HCl之MeOH(3 mL)中。在真空中移除溶劑。接著向殘餘物中添加乙腈及H₂O且凍乾溶液，得到所需產物(S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-N-1-(3-疊氮基丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-1-甲

氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-2-胺基-3-甲基-1-側氧基丁烷。MS m/z 765.4 (M+1)。滯留時間1.04分鐘。

步驟6：向含(1R,3S,4S)-2-(第三丁氧基羰基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲酸(16.5 mg, 0.068 mmol)之DMF (2.0 mL)中添加DIEA (17.6 mg, 0.137 mmol)及HATU (21.6 mg, 0.057 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘，隨後添加(S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-N-1-(3-疊氮基丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-2-胺基-3-甲基-1-側氧基丁烷(20 mg, 三氟乙酸鹽, 0.023 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時，此時LCMS分析指示反應完成。接著使用C18管柱，用含有0.05% TFA之10-90% ACN-H₂O溶離，藉由逆相HPLC純化所得混合物。收集含有所需產物之溶離份且凍乾，得到(1R,3S,4S)-N-((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-N-1-(3-疊氮基丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2-(第三丁氧基羰基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲醯胺。MS m/z 988.5 (M+1)。滯留時間1.51分鐘。使由此獲得之產物(9.4 mg, 0.0095 mmol)溶解於甲醇鹽酸(3 M, 2.0 mL)中。在減壓下緩慢移除溶劑。使殘餘物溶解於乙腈及H₂O中且凍乾，得到呈鹽酸鹽形式之(1R,3S,4S)-N-((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-N-1-(3-疊氮基丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-

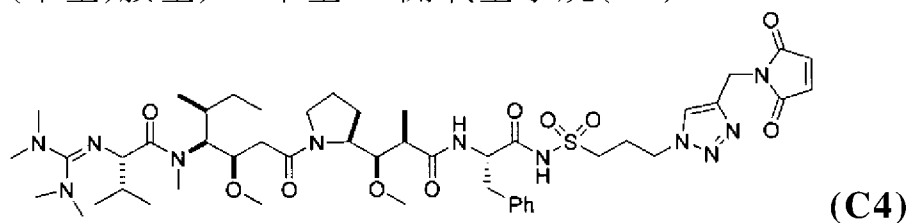
基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲醯胺。MS m/z 888.5 ($M+1$)。滯留時間 1.10分鐘。

步驟7：使(1R,3S,4S)-N-((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-N-1-(3-疊氮基丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲醯胺(8.8 mg, 0.0099 mmol)溶解於MeOH (2.0 mL)中。添加多聚甲醛(10.1 mg, 0.337 mmol)及乙酸(0.0102 mL)，接著添加氰基硼氫化鈉(21.2 mg, 0.337 mmol)。隨攪拌在50℃下加熱反應混合物1小時。再添加多聚甲醛(10.1 mg, 0.337 mmol)、乙酸(0.0102 mL)及氰基硼氫化鈉(21.2 mg, 0.337 mmol)。在50℃下1小時之後，LCMS分析指示反應完成。接著使用C18管柱，用含有0.05% TFA之10-90% ACN-H₂O溶離，藉由逆相HPLC純化所得混合物。收集含有所需產物之溶離份且凍乾，得到(1R,3S,4S)-N-((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-N-1-(3-疊氮基丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2-甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲醯胺。MS m/z 902.5 ($M+1$)。滯留時間1.12分鐘。

步驟8：(1R,3S,4S)-N-((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-N-1-(3-疊氮基丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2-甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲醯胺(5.2 mg, 0.0058 mmol)、1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-2,5-二酮(1.56 mg,

0.012 mmol)及CuSO₄ (0.7 mg, 0.004 mmol)於DMF (2.0 mL)及H₂O (0.5 mL)中之溶液用L-抗壞血酸鈉鹽(2.5 mg, 0.014 mmol)處理且在室溫下攪拌2小時。再添加CuSO₄ (0.7 mg, 0.004 mmol)及L-抗壞血酸鈉鹽(2.5 mg, 0.014 mmol)。在室溫下再過2小時之後，LCMS分析指示反應完成。接著使用C18管柱，用含有0.05% TFA之10-90%乙腈-H₂O溶離，藉由逆相HPLC純化所得混合物。收集含有所需產物之溶離份且凍乾，得到(1R,3S,4S)-N-((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-N-1-(3-(4-((2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2-甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲磺胺(C3)。MS m/z 1037.4 (M+1)。滯留時間1.00分鐘。

實例4：合成(S)-2-((雙(二甲基胺基)亞甲基)胺基)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-N-1-(3-(4-((2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁烷(C4)。



步驟1：向經攪拌之疊氮化鈉(3.5 g, 54 mmol)於水(25 ml)中之溶液中添加1,3-丙烷磺(6.1 g, 50 mmol)於丙酮(25 ml)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物24小時且濃縮。使所得固體懸浮於乙醚(100 ml)中且在回流下攪拌1小時。使懸浮液冷卻至室溫。藉由過濾收集固體，用丙酮及乙醚

洗滌且在真空中乾燥，得到3-疊氮基-1-丙磺酸。MS m/z 188.1 (M+23)。

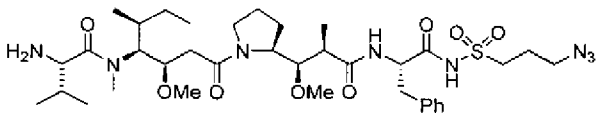
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H)。

步驟2：使3-疊氮基-1-丙磺酸(2.07 g, 13 mmol)懸浮於甲苯中。添加 PCl_5 (2.61 g, 13 mmol)。在回流下加熱混合物3小時。使反應物冷卻至室溫。藉由過濾移除不可溶物質，且用DCM洗滌。濃縮經合併之濾液，得到呈黃棕色油形式之3-疊氮基丙烷-1-磺醯氯，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟3：使 NH_4OH (28%, 5 mL)冷卻至 0°C 。添加3-疊氮基丙烷-1-磺醯氯(1.75 g, 9.53 mmol)。在10分鐘之後，使反應物升溫至室溫，且接著在室溫下攪拌3小時。兩個相變成均質的。用EtOAc萃取反應混合物三次。合併之有機相用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且用旋轉式蒸發器接著在高真空中濃縮18小時，得到3-疊氮基丙烷-1-磺醯胺。MS m/z 187.1 (M+23)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.83 (s, 2H), 3.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H)。

步驟4：使(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-苯基丙酸(100 mg, 0.38 mmol)溶解於DMF (4 mL)中。添加DIEA (0.395 mL, 2.26 mmol)及HATU (358 mg, 0.94 mmol)。在15分鐘之後，添加3-疊氮基丙烷-1-磺醯胺(186 mg, 1.13 mmol)。攪拌反應物2小時。LCMS指示反應完成。使用10-90%梯度藉由製備型HPLC純化反應混合物，得到(S)-(1-(3-疊氮基丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯。MS m/z 312.1 (M+1-Boc)。滯留時間1.15 min。使由此獲得之產物(72.4 mg, 0.176 mmol)溶解於甲醇鹽酸(3 M, 5 mL)中。藉由蒸發移除溶劑。自乙腈及

H₂O凍乾殘餘物，得到呈帶粉紅色的淡黃色固體形式之(S)-2-胺基-N-((3-疊氮基丙基)磺醯基)-3-苯基丙醯胺。MS m/z 312.1 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.42-7.31 (m, 5H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 4H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 2H)。

步驟5：向含Boc-Val-Dil-Dap-OH (195 mg, 0.34 mmol)之DMF (4 mL)中添加DIEA (132 mg, 1.02 mmol)及HATU (108 mg, 0.28 mmol)。在室溫下攪拌15分鐘。添加(S)-2-胺基-N-((3-疊氮基丙基)磺醯基)-3-苯基丙醯胺(59.2 mg, 0.17 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到所需產物(95 mg, 65%產率, MS m/z 865.4 (M+1), 滯留時間1.43分鐘)。使產物溶解於含3 M HCl之MeOH (3 mL)中。藉由蒸發移除溶劑。自乙腈-水凍乾殘餘物，得到呈鹽酸鹽形式之(S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-N-1-(3-疊氮基丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-2-胺基-3-甲基-1-側氧基丁烷，，MS m/z 765.4 (M+1), 滯留時間1.04 min。

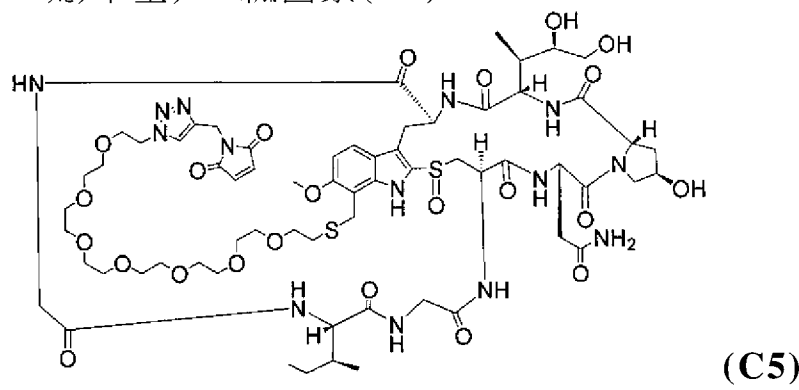
步驟6：向含(S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-N-1-(3-疊氮基丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-2-胺基-3-甲基-1-側氧基丁烷鹽酸鹽(20 mg, 0.025 mmol)之DMF (2 mL)中添加DIEA (0.024 mL, 0.14 mmol)及HATU (21.6 mg, 0.057 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時。LCMS指示反應完成。接著使用10-90%梯度，藉由製備型HPLC純化所得混合物，得到呈三氟乙酸鹽形式之(S)-2-

((雙(二甲基胺基)亞甲基)胺基)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-N-1-(3-疊氮基丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁烷。MS m/z 863.5 ($M+1$)。滯留時間1.169 min。

步驟7：使(S)-2-((雙(二甲基胺基)亞甲基)胺基)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-N-1-(3-疊氮基丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁烷三氟乙酸鹽(87.4 mg, 0.089 mmol)及1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-2,5-二酮(24.2 mg, 0.0179 mmol)懸浮於各3.0 mL t-BuOH及水中。藉由用N₂進行之真空-填充循環，用N₂填充反應容器五次。依序添加經脫氣之L-抗壞血酸鈉(17.7 mg, 0.089 mmol)於H₂O (2.4 ml)中之溶液及含CuSO₄ (2.86 mg, 0.018 mmol)之H₂O (0.6 ml)，且在室溫下攪拌反應物5小時。LCMS指示反應完成。使用20-45%梯度，藉由製備型HPLC純化粗物質，得到呈三氟乙酸鹽形式之(S)-2-((雙(二甲基胺基)亞甲基)胺基)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-N-1-(3-(4-((2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基磺醯胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基)(甲基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁烷(C4)。MS m/z 998.5 ($M+1$)。滯留時間1.014 min。

實例5：合成6'O-甲基-7'C-((23-(4-((2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三硫)甲基)-

α -瓢菌素(C5)、7'C-((23-疊氮基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三硫)甲基)- α -瓢菌素(A-3)及6'O-甲基-7'C-((23-疊氮基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三硫)甲基)- α -瓢菌素(A4)



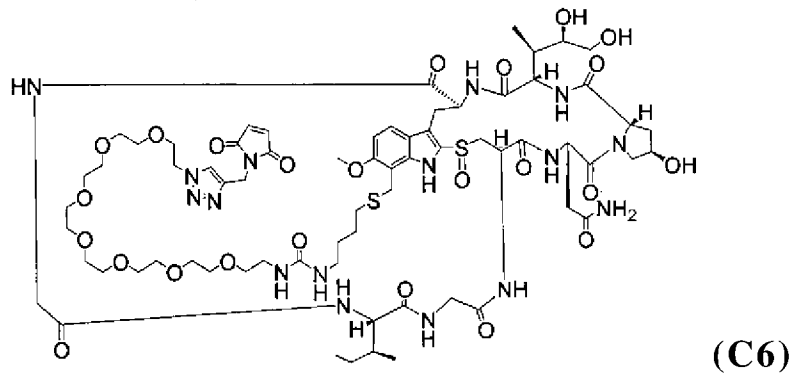
步驟1：向 α -瓢菌素(20 mg，0.022 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加甲醛(0.035 mL，0.44 mmol)及23-疊氮基-3,6,9,12,15,18,21-七側氧基廿三烷-1-硫醇(35 mg，0.11 mmol)。向反應混合物中添加三乙胺(1.2 mL，8.7 mmol)及乙酸(0.25 mL，4.4 mmol)且用N₂氣體沖洗三次。在40℃下攪拌反應混合物2天。在真空中濃縮之後，接著藉由HPLC純化殘餘物且凍乾，得到7'C-((23-疊氮基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三硫)甲基)- α -瓢菌素。MS (m+1) = 1342.4，HPLC峰RT = 0.834 min，¹H-NMR (MeOD, 500 MHz) δ 10.65 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.59 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.45 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 5.25 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.74 (bs, 1H), 4.61 (dd, 1H, J = 6.5及12.0 Hz), 4.51 (m, 2H), 4.29 (dd, 1H, J = 10.5及23.0 Hz), 4.09 (m, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.38~3.73 (m, 43H), 3.29 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.94 (d, 3H, J = 9.0 Hz), 0.85 (m, 6H)。

步驟2：在室溫下用碘代甲烷(0.0007 mL)及 K_2CO_3 (1.5 mg)處理7'C-((23-疊氮基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三硫)甲基)- α -瓢菌素(14.0 mg, 0.011 mmol)及DMSO (1 mL)且在室溫下攪拌1小時。在室溫下再添加碘代甲烷(0.0007 mL)及 K_2CO_3 (1.5 mg)且在室溫下攪拌2小時。再次在室溫下添加碘代甲烷(0.0007 mL)及 K_2CO_3 (1.5 mg)且在室溫下攪拌2小時。接著藉由RP-C18 ISCO純化反應混合物且凍乾，得到6'O-甲基-7'C-((23-疊氮基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三硫)甲基)- α -瓢菌素。MS ($m+2/2$) = 679.0，HPLC峰RT = 0.887 min， 1H -NMR (MeOD, 500 MHz) δ 10.75 (s, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.64 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.52 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 8.47 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.69 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 5.33 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.68 (dd, 1H, J = 5.5及9.5 Hz), 4.56 (m, 2H), 4.35 (dd, 1H, J = 9.0及18.5 Hz), 4.10~4.21 (m, 3H), 3.97 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.45~3.79 (m, 42H), 3.35~3.44 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.21 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 0.90 (m, 6H)。

步驟3：向第三丁醇(0.5 mL)中添加6'O-甲基-7'C-((23-疊氮基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三硫)甲基)- α -瓢菌素(8 mg, 0.006 mmol)及1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-2,5-二酮(2 mg, 0.012 mmol)且用 N_2 氣體沖洗反應混合物五次。接著添加L-抗壞血酸鈉鹽(1 mg, 0.006 mmol)、 $CuSO_4$ (0.2 mg, 0.0012 mmol)及0.5 mL H_2O 。反應混合物用 N_2 氣體沖洗五次且在室溫下攪拌4小時，且接著藉由RP-C18 ISCO純化，得到6'O-甲

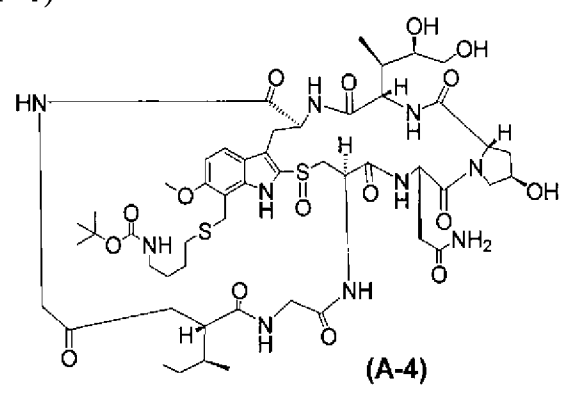
基-7'C-((23-(4-((2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三硫)甲基)- α -瓢菌素(C5)。MS (m+2/2) = 746.5，HPLC峰RT = 0.850 min，¹H-NMR (MeOD, 500 MHz) δ 10.74 (s, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 8.47 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.83 (s, 2H), 5.34 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.68 (dd, 1H, J = 5.0及9.5 Hz), 4.56 (m, 2H), 4.52 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 4.34 (dd, 1H, J = 9.0及18.5 Hz), 4.08~4.20 (m, 3H), 3.97 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.39~3.78 (m, 38H), 3.10 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H, J = 14.0及15.0 Hz), 2.61 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.57~1.68 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 0.91 (m, 6H)。

實例6：合成6'O-甲基-7'C-((4-(3-(23-((4-順丁烯二醯亞胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,6,9,12,15,18,21-七側氧基二十三烷基)脲基)丁基硫基)甲基)- α -瓢菌素(C6)



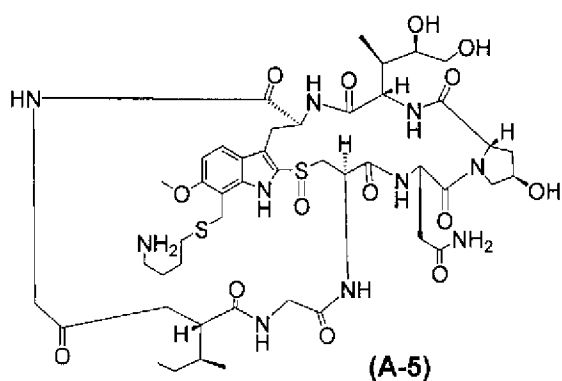
步驟1：在40 mL小瓶中，向 α -瓢菌素(A)(15 mg，0.016 mmol)於MeOH (5 mL)及三乙胺(0.46 mL，3.26 mmol)中之溶液中添加甲醛(0.027 mL，0.33 mmol)及(4-巯基丁基)胺基甲酸第三丁酯(i-7)(34 mg，0.16

mmol)，且在40℃下攪拌反應混合物3天。在真空中濃縮之後，使殘餘物溶解於2 mL MeOH中且添加408 μL含2 M三甲基矽烷基重氮甲烷之乙醚，且在室溫下攪拌混合物2小時。接著再添加408 μL含2 M三甲基矽烷基重氮甲烷之乙醚且在室溫下攪拌2小時。藉由HPLC純化反應混合物且凍乾，得到6'O-甲基-7'C-((4-第三丁氧基羰基胺基丁基硫基)甲基)-α-瓢菌素(A-4)，



。MS (m+2-boc/2) = 525.8，HPLC 峰RT = 0.936 min，¹H-NMR (MeOD-d₄, 400 MHz) δ 10.78 (s, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.59 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.48 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.28 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.73 (bs, 1H), 4.61 (dd, 1H, J = 5.6及8.4 Hz), 4.51 (m, 2H), 4.30 (dd, 1H, J = 8.8及18.4 Hz), 4.12 (m, 1H), 4.04 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 3.94 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 3.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.35~3.75 (m, 14H), 3.05 (m, 1H), 2.92 (m, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.00 (m, 1H), 1.39~1.65 (m, 8H), 1.37 (s, 9H), 1.15 (m, 1H), 0.93 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 0.84 (m, 6H)。

步驟2：在40 mL小瓶中，向8 mg化合物(A-4)中添加TFA (1 mL)且使所得溶液在室溫下靜置2分鐘，且接著在真空中濃縮，得到6'O-甲基-7'C-((4-胺基丁基硫基)甲基)-α-瓢菌素(A-5)，



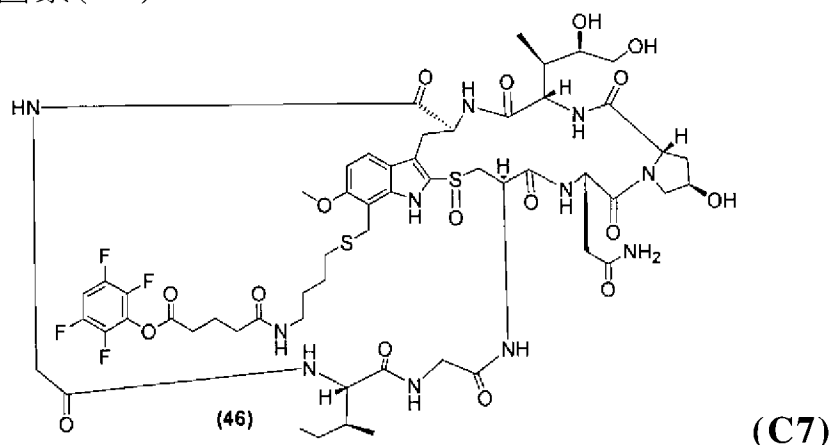
，其未經進一步純化即使用。MS (m+1)

= 1050.4，HPLC峰RT = 0.635 min， $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4 , 400 MHz) δ 8.87 (m, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.48 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 8.44 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.25 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.60 (dd, 1H, J = 5.6及9.2 Hz), 4.49 (m, 2H), 4.28 (dd, 1H, J = 8.8及18.4 Hz), 4.12 (m, 1H), 4.04 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 3.99 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.60~3.72 (m, 4H), 3.30~3.60 (m, 10H), 3.00~3.20 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.50~1.75 (m, 7H), 1.16 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 1.24 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 1.15 (m, 1H), 0.94 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.85 (m, 6H)。

步驟3：向化合物(A-5)(7.5 mg，7 μmol)及23-(4-((2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,6,9,12,15,18,21-七側氧基二十三烷基)胺基甲酸4-硝基苯酯(5.0 mg，7 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加三乙胺(3 μL ，18 μmol)且在室溫下攪拌反應混合物2小時，藉由HPLC純化且凍乾，得到6'O-甲基-7'C-((4-(3-(23-((4-順丁烯二醯亞胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,6,9,12,15,18,21-七側氧基二十三烷基)脲基)丁基硫基)甲基)- α -瓢菌素(C6)。MS (m+2/2) = 803.5，HPLC峰RT = 0.834 min， $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4 , 400 MHz) δ 10.76 (s, 1H), 8.84

(m, 1H), 8.59 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 6.79 (s, 2H), 5.28 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.62 (dd, 1H, $J = 5.2$ 及 9.6 Hz), 4.49 (m, 4H), 4.30 (dd, 1H, $J = 8.8$ 及 18.4 Hz), 4.14 (m, 1H), 4.04 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 3.94 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 3.92 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.35~3.75 (m, 38H), 2.90~3.10 (m, 4H), 2.92 (m, 1H), 2.40 (m, 4H), 2.01 (m, 1H), 1.38~1.65 (m, 6H), 1.15 (m, 1H), 0.94 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.85 (m, 6H)。

實例7：合成6'O-甲基-7'C-((4-(3-(羧基)丙烷甲醯胺基)丁基硫基)甲基)至 α -瓢菌素(**C7**)

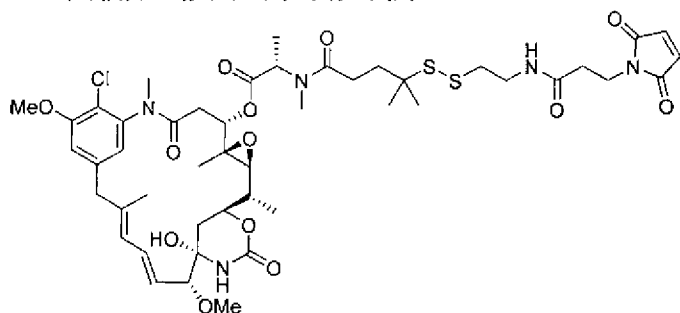


在40 mL小瓶中組合(**A-5**)(5 mg, 5 μ mol)及DMF (1 mL)，得到澄清溶液。添加雙(2,3,5,6-四氟苯基)戊二酸酯(2 mg, 5 μ mol)及DIEA (4 μ L, 20 μ mol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時之後，藉由HPLC純化反應混合物，得到6'O-甲基-7'C-((4-(3-(羧基)丙烷甲醯胺基)丁基硫基)甲基)- α -瓢菌素之四氟苯基酯(**C-7**)。MS ($m+1$) = 1313.3，HPLC峰RT = 0.996 min， $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 10.78 (s, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 8.35 (bs, 1H), 8.15

(d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.69 (bs, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.36 (m, 1H), 6.92 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.27 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.75 (bs, 1H), 4.61 (dd, 1H, J = 5.2 及 9.6 Hz), 4.51 (m, 2H), 4.30 (dd, 1H, J = 8.4 及 18.0 Hz), 4.12 (m, 1H), 4.00 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 3.95 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 3.91 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.34~3.70 (m, 9H), 3.08 (m, 4H), 2.91 (m, 1H), 2.73 (t, 2H, J = 14.4 Hz), 1.98 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 1.92~2.04 (m, 1H), 1.40~1.60 (m, 6H), 1.16 (m, 1H), 0.94 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.87 (m, 6H)。

可使用實例1-7之方法及適合的起始物質製備其他式(A)、式(B)、式(A-1)、式(A-2)、式(A-3)、式(B-1)、式(A-1a)、式(A-2a)、式(A-3a)或式(B-1a)之化合物。

實例8：製備連接子有效負載MPET.DM4：



分析方法

除非另有指示，否則使用以下HPLC及HPLC/MS方法製備中間物及實例。

用Agilent 1200sl/6140系統進行LC/MS分析。

管柱：Waters Acquity HSS T3 C18，50×2.0，1.8 μm

移動相：A)H₂O+0.05% TFA；B：乙腈+0.035% TFA

泵方法：

時間	A%	B%	流動速率(mL/min)
0	90	10	0.9
1.35	0	100	0.9
1.36	0	100	0.9
1.95	0	100	0.9
1.96	90	10	0.9
2.0	90	10	0.9

偵測：UV二極體陣列，在190 nm-400 nm下

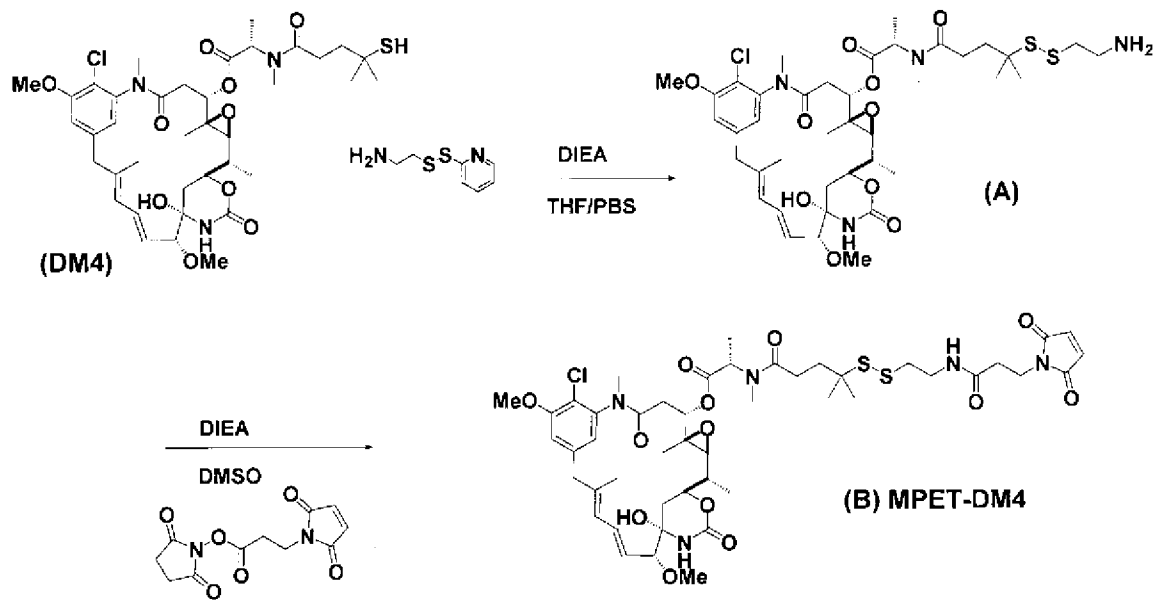
MS掃描：200 - 1350 amu

ELSD: 60°C

MS參數：

極性	陽性
乾燥氣體	12
噴霧器壓力	50
乾燥氣體溫度	350
毛細管電壓	3000

(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86- 氯-14- 羟基-85,14- 二甲
氧基-33,2,7,10- 四甲基-12,6- 二側氧基-7- 氮雜-1(6,4)- 氧氮雜環己烷-
3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)- 苯環十四卡芥-10,12- 二烯-4-基N-(4-((2-(3-(2,5-
二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙基)二硫基)-4-甲基戊醯基)-
N-甲基-L-丙胺酸酯



步驟1：製備(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羥基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氧氮雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芥-10,12-二烯-4-基N-(4-((2-胺基乙基)二硫基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸酯

在室溫下，向溶解於PBS緩衝液(10.5 mL)及無水THF (21 mL)中之DM4 (480 mg，0.62 mmol)中添加2-(吡啶-2-基二硫基)乙-1-胺(151 mg，0.68 mmol)及DIEA (0.27 mL，1.54 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘且在真空中濃縮。水性殘餘物用CH₃CN (1 mL)及H₂O (2 mL)稀釋且用含有0.05% TFA之10-60%乙腈-H₂O溶離，藉由逆相ISCO純化。將含有所需產物之溶離份凍乾，以獲得所需產物(555 mg，93%產率)。¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 0.83 (s, 3 H) 1.21 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 1.25 (s, 3 H) 1.28 (s, 3 H) 1.30 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 1.45-1.55 (m, 3 H) 1.67 (s, 3 H) 1.84-1.88 (m, 1 H) 1.95 - 2.01 (m, 1 H) 2.14 (dd, *J*=5.0及15.0 Hz, 1 H) 2.37-2.43 (m, 1 H) 2.53-2.59 (m, 1 H) 2.64 (dd, *J*=10.0及15.0 Hz, 1 H) 2.82-2.89 (m, 5 H) 2.91 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 3.16 (dd, *J*=5.0及10.0 Hz, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 3.23 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.55 (d,

$J=5.0$ Hz, 1 H) 3.58 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H) 4.15-4.20 (m, 1 H) 4.64 (dd, $J=5.0$ 及 10.0 Hz, 1 H) 5.43 (q, $J=5.0$ Hz, 2 H) 5.66 (dd, $J=10.0$ 及 15.0 Hz, 1 H)) 6.58 (dd, $J=10.0$ 及 15.0 Hz, 1 H) 6.65 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.11 (bs, 1H) 7.28 (bs, 1H) ; MS m/z 855.3 (M+H), 滯留時間0.988分鐘。

步驟2：製備(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羥基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芥-10,12-二烯-4-基N-(4-((2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙基)二硫基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸酯。

在室溫下，向溶解於無水DMSO (7 mL) 中之(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羥基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芥-10,12-二烯-4-基N-(4-((2-胺基乙基)二硫基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸酯(555 mg, 0.57 mmol)中添加2,5-二側氧基吡咯啉-1-基3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸酯(171 mg, 0.63 mmol)及DIEA (249 mL, 1.43 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘且使用TFA中和。用冰浴將混合物冷卻至 0°C ，接著添加 CH_3CN (2 mL)及 H_2O (7 mL)，且接著用含有0.05% TFA之10-70%乙腈- H_2O 溶離，藉由逆相ISCO純化。將含有所需產物之溶離份凍乾，以獲得所需產物(430 mg, 66%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.81 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.25 (s, 1 H) 1.28 (d, $J=5.0$ Hz, 3 H) 1.31 (d, $J=5.0$ Hz, 3 H) 1.43-1.49 (m, 1 H) 1.61 (d, $J=15.0$ Hz, 1 H) 1.64 (s, 3 H)

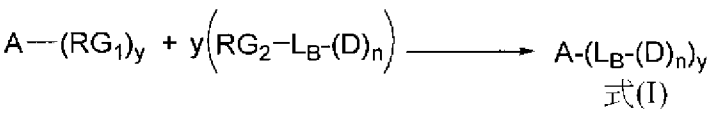
1.81-1.87 (m, 1 H) 1.94 - 2.01 (m, 1 H) 2.19 (dd, $J=5.0$ 及 15.0 Hz, 1 H) 2.30-2.36 (m, 1 H) 2.54 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H) 2.61 (dd, $J=10.0$ 及 15.0 Hz, 1 H) 2.70 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H) 2.88 (s, 3 H) 3.00 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H) 3.13 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 3.55 (s, 3 H) 3.45 (q, $J=5.0$ Hz, 2 H) 3.49 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 3.62 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H) 3.83 (t, $J=5.0$ Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 4.32 (m, 1 H) 4.80 (dd, $J=5.0$ 及 10.0 Hz, 1 H) 5.28 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 5.66 (dd, $J=10.0$ 及 15.0 Hz, 1 H)) 6.22 (bs, 1 H) 6.42 (dd, $J=10.0$ 及 15.0 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.66 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H) 6.70 (s, 2H) 6.83(s, 1H) ; MS m/z 988.3 ($M+H-H_2O$) , 滯留時間1.145分鐘。

3. ADC之結合及製備

用於製備式(I)之抗體結合物之方法

用於形成式(I)之結合物之通用反應流程展示於以下流程1中：

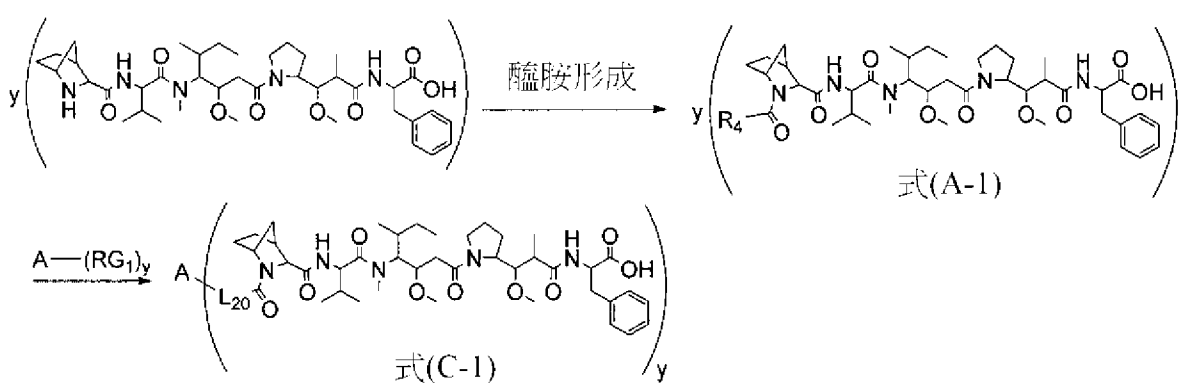
流程1



其中： RG_1 為反應性基團，僅作為實例，硫醇或胺或酮，其與連接至連接子-藥物部分之相容的反應性基團 RG_2 反應，藉此使抗體片段A共價連接至一或多個連接子-藥物部分。 RG_1 及 RG_2 基團之此類反應之非限制性實例為順丁烯二醯亞胺(RG_2)與硫醇(RG_1)反應產生丁二醯亞胺環，或羥胺(RG_2)與酮(RG_1)反應產生肟。

用於形成式(II)之結合物之通用反應流程展示於以下流程2中：

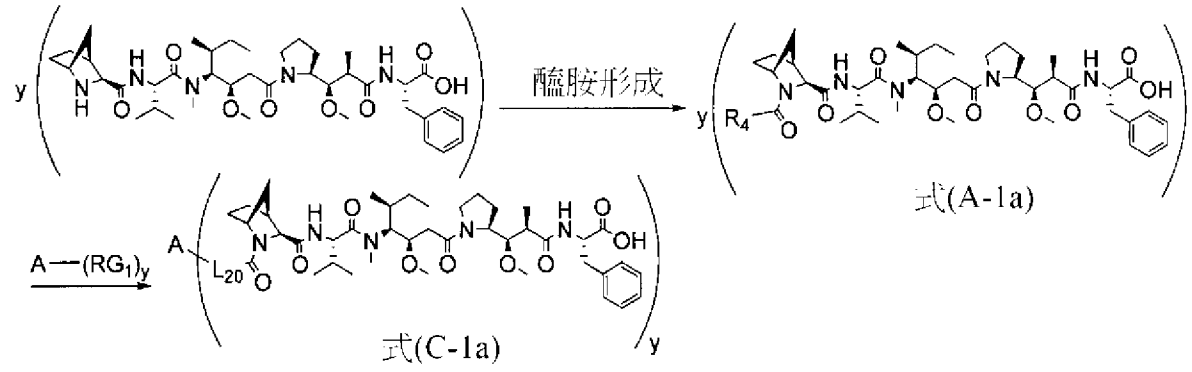
流程2



其中： L_{20} 為 $-L_1R^{40}$ ； R^4 為 $-L_1R^{14}$ 、 $-L_2R^{24}$ 或 $-L_2R^{34}$ 且 RG_1 為反應性基團，其與式(A-1)之化合物之相容的 R^{14} 、 R^{24} 或 R^{34} 基團反應以形成相應的 R^{40} 基團。作為實例，順丁烯二醯亞胺與硫醇反應產生丁二醯亞胺環，或羥胺與酮反應產生肟。A、 L_1 、 L_2 、 R^{14} 、 R^{24} 、 R^{34} 及 R^{40} 如本文中所定義。

用於形成式(C-1a)之結合物之通用反應流程展示於以下流程5中：

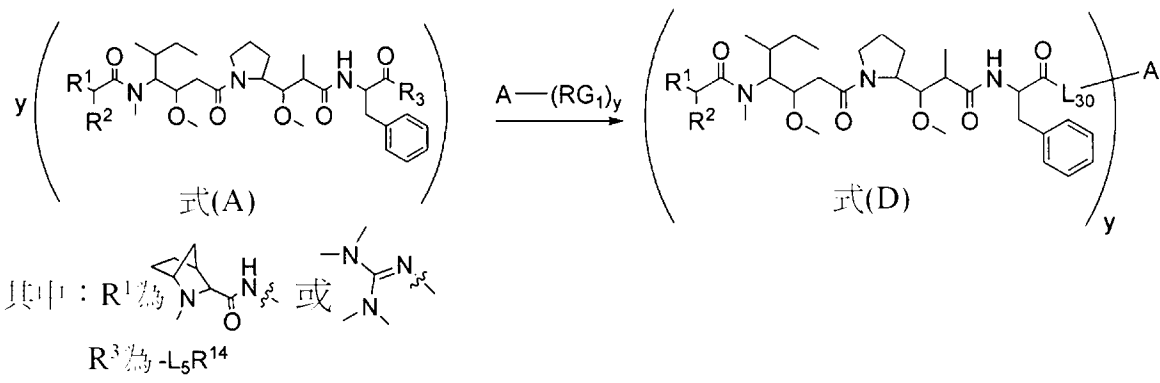
流程5



其中： L_{20} 為 $-L_1R^{40}$ ； R^4 為 $-L_1R^{14}$ 、 $-L_2R^{24}$ 或 $-L_2R^{34}$ 且 RG_1 為反應性基團，僅作為實例，硫醇或胺或酮，其與式(A-1a)之化合物之相容的 R^{14} 、 R^{24} 或 R^{34} 基團反應以形成相應的 R^{40} 基團。作為實例，順丁烯二醯亞胺與硫醇反應產生丁二醯亞胺環，或羥胺與酮反應產生肟。A、 L_1 、 L_2 、 R^{14} 、 R^{24} 、 R^{34} 及 R^{40} 如本文中所定義。

用於形成式(D)之結合物之通用反應流程展示於以下流程6中：

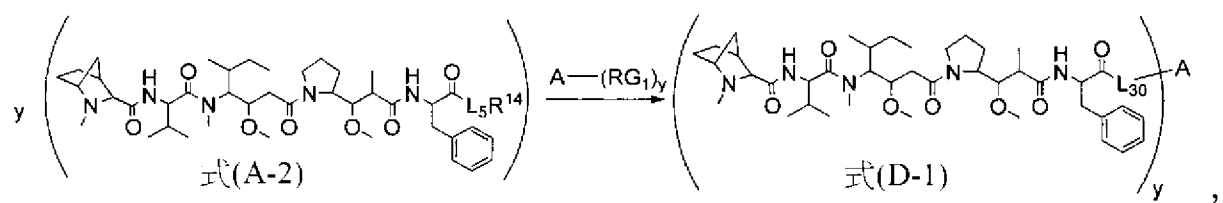
流程6



其中： L_{30} 為 $-L_5R^{40}$ ； R^3 為 $-L_5R^{14}$ 且 RG_1 為反應性基團，僅作為實例，硫醇或胺或酮，其與式(A)之化合物之相容的 R^{14} 基團反應以形成相應的 R^{40} 基團。作為實例，順丁烯二醯亞胺與硫醇反應產生丁二醯亞胺環，或羥胺與酮反應產生肟。 A 、 R^2 、 L_5 、 R^{14} 及 R^{40} 如本文中所定義。

用於形成式(D-1)之結合物之通用反應流程展示於以下流程7中：

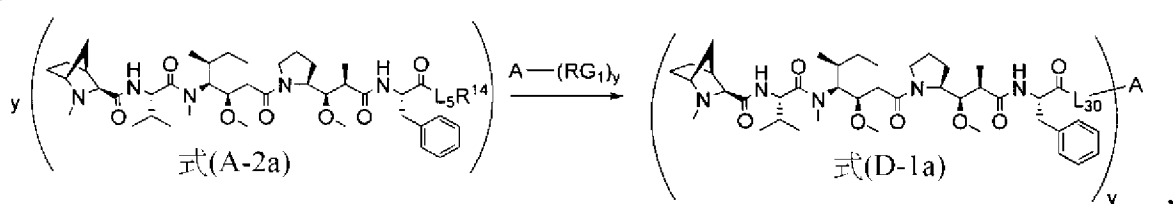
流程7



其中： L_{30} 為 $-L_5R^{40}$ 且 RG_1 為反應性基團，僅作為實例，硫醇或胺或酮，其與式(A-2)之化合物之相容的 R^{14} 基團反應以形成相應的 R^{40} 基團。作為實例，順丁烯二醯亞胺與硫醇反應產生丁二醯亞胺環，或羥胺與酮反應產生肟。 A 、 L_5 、 R^{14} 及 R^{40} 如本文中所定義。

用於形成式(D-1a)之結合物之通用反應流程展示於以下流程8中：

流程8

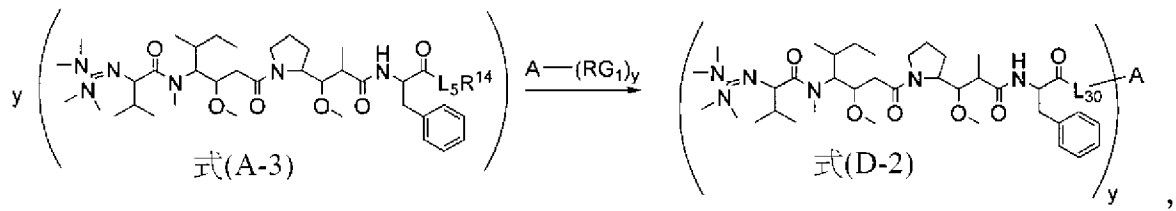


其中： L_{30} 為 $-L_5R^{40}$ 且 RG_1 為反應性基團，僅作為實例，硫醇或胺或

酮，其與式(A-2)之化合物之相容的 R^{14} 基團反應以形成相應的 R^{40} 基團。
作為實例，順丁烯二醯亞胺與硫醇反應產生丁二醯亞胺環，或羥胺與酮反應產生肟。A、 L_5 、 R^{14} 及 R^{40} 如本文中所定義。

用於形成式(D-2)之結合物之通用反應流程展示於以下流程9中：

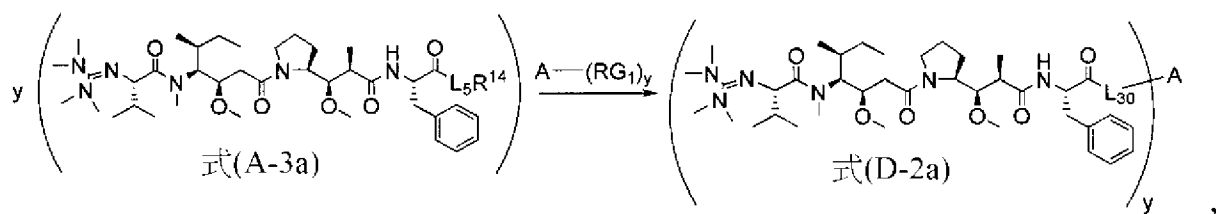
流程9



其中： L_{30} 為 $-L_5R^{40}$ 且 RG_1 為反應性基團，僅作為實例，硫醇或胺或酮，其與式(A-3)之化合物之相容的 R^{14} 基團反應以形成相應的 R^{40} 基團。
作為實例，順丁烯二醯亞胺與硫醇反應產生丁二醯亞胺環，或羥胺與酮反應產生肟。A、 L_5 、 R^{14} 及 R^{40} 如本文中所定義。

用於形成式(D-2a)之結合物之通用反應流程展示於以下流程10中：

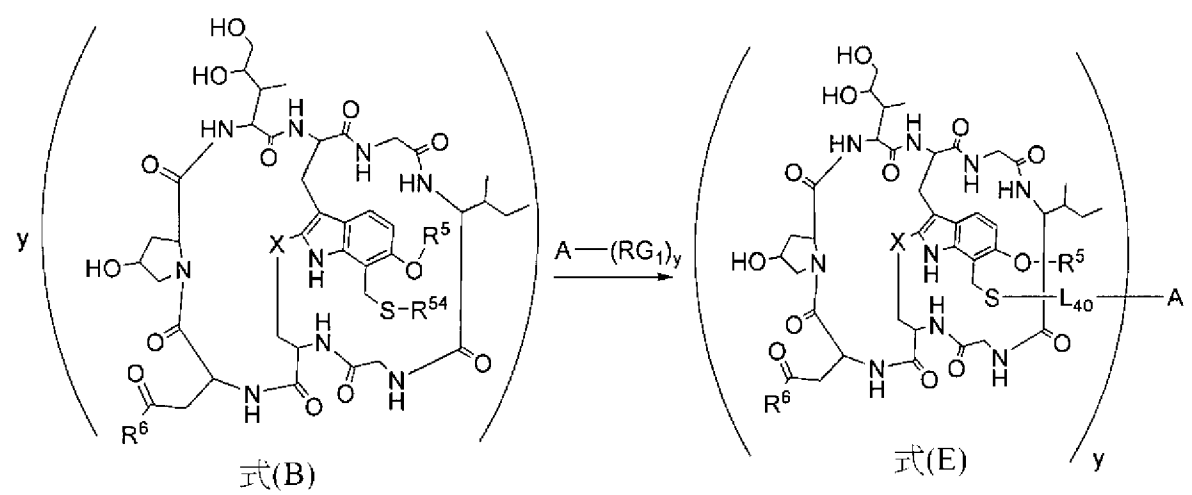
流程10



其中： L_{30} 為 $-L_5R^{40}$ 且 RG_1 為反應性基團，僅作為實例，硫醇或胺或酮，其與式(A-3a)之化合物之相容的 R^{14} 基團反應以形成相應的 R^{40} 基團。
作為實例，順丁烯二醯亞胺與硫醇反應產生丁二醯亞胺環，或羥胺與酮反應產生肟。A、 L_5 、 R^{14} 及 R^{40} 如本文中所定義。

用於形成式(E)之結合物之通用反應流程展示於以下流程11中：

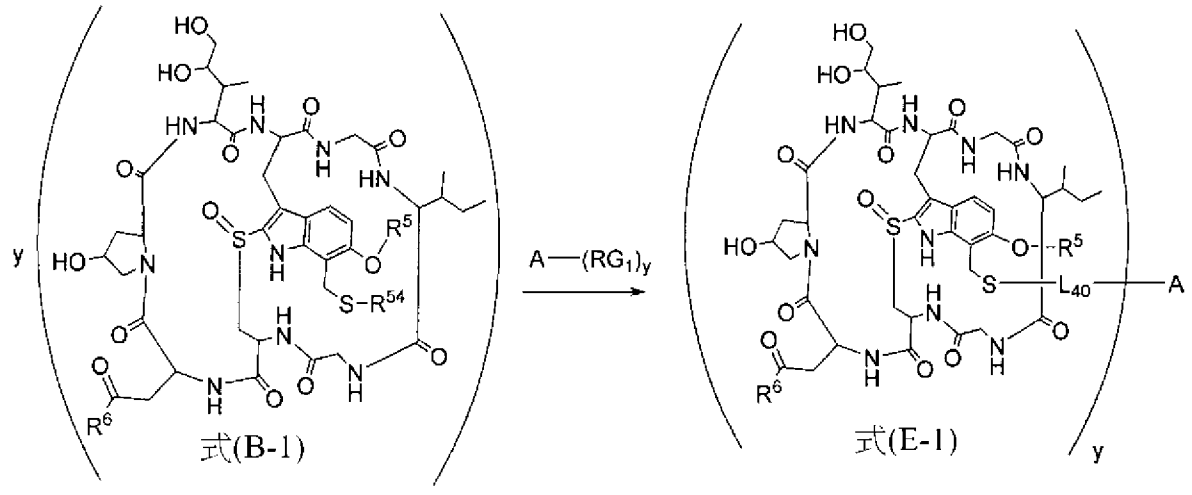
流程11



其中： L_{40} 為 $-L_6R^{40}$ ； R^{54} 為 $-L_6R^{14}$ 、 $-L_7R^{24}$ 或 $-L_7R^{34}$ 且 RG_1 為反應性基團，僅作為實例，硫醇或胺或酮，其與式(B)之化合物之相容的 R^{14} 、 R^{24} 或 R^{34} 基團反應以形成相應的 R^{40} 基團。作為實例，順丁烯二醯亞胺與硫醇反應產生丁二醯亞胺環，或羥胺與酮反應產生肟。 A 、 X 、 R^5 、 R^6 、 L_6 、 L_7 、 R^{14} 、 R^{24} 、 R^{34} 及 R^{40} 如本文中所定義。

用於形成式(E-1)之結合物之通用反應流程展示於以下流程12中：

流程12

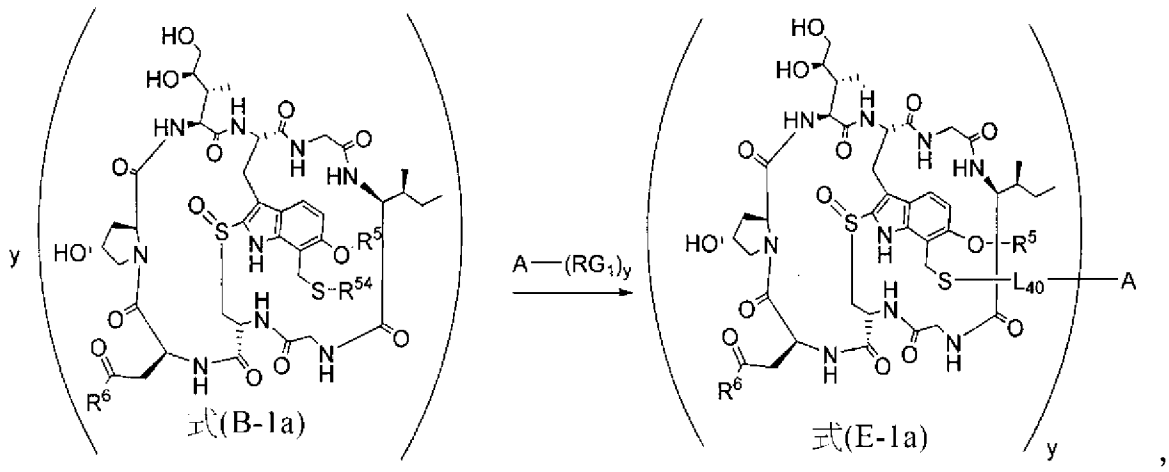


其中： L_{40} 為 $-L_6R^{40}$ ； R^{54} 為 $-L_6R^{14}$ 、 $-L_7R^{24}$ 或 $-L_7R^{34}$ 且 RG_1 為反應性基團，僅作為實例，硫醇或胺或酮，其與式(B-1)之化合物之相容的 R^{14} 、 R^{24} 或 R^{34} 基團反應以形成相應的 R^{40} 基團。作為實例，順丁烯二醯亞胺與硫醇反應產生丁二醯亞胺環，或羥胺與酮反應產生肟。 A 、 y 、 R^5 、 R^6 、

L_6 、 L_7 、 R^{14} 、 R^{24} 、 R^{34} 及 R^{40} 如本文中所定義。

用於形成式(E-1a)之結合物之通用反應流程展示於以下流程13中：

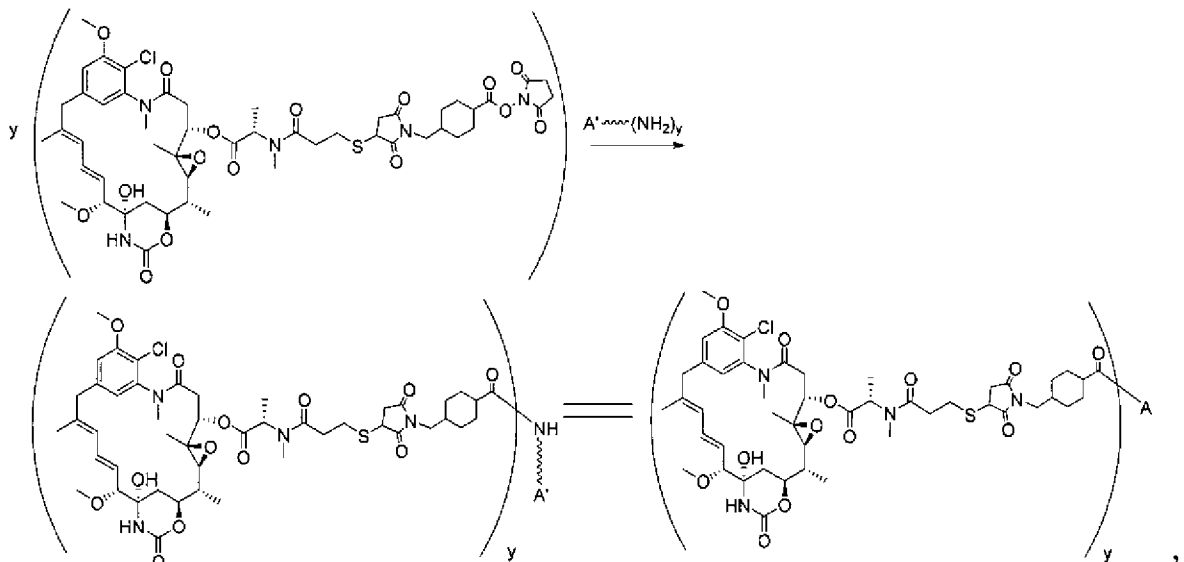
流程13



其中： L_{40} 為 $-L_6R^{40}$ ； R^{54} 為 $-L_6R^{14}$ 、 $-L_7R^{24}$ 或 $-L_7R^{34}$ 且 RG_1 為反應性基團，僅作為實例，硫醇或胺或酮，其與式(B-1a)之化合物之相容的 R^{14} 、 R^{24} 或 R^{34} 基團反應以形成相應的 R^{40} 基團。作為實例，順丁烯二醯亞胺與硫醇反應產生丁二醯亞胺環，或羥胺與酮反應產生肟。A、y、 R^5 、 R^6 、 L_6 、 L_7 、 R^{14} 、 R^{24} 、 R^{34} 及 R^{40} 如本文中所定義。

用於形成包含類美登素部分之結合物之通用反應流程展示於以下流程14中：

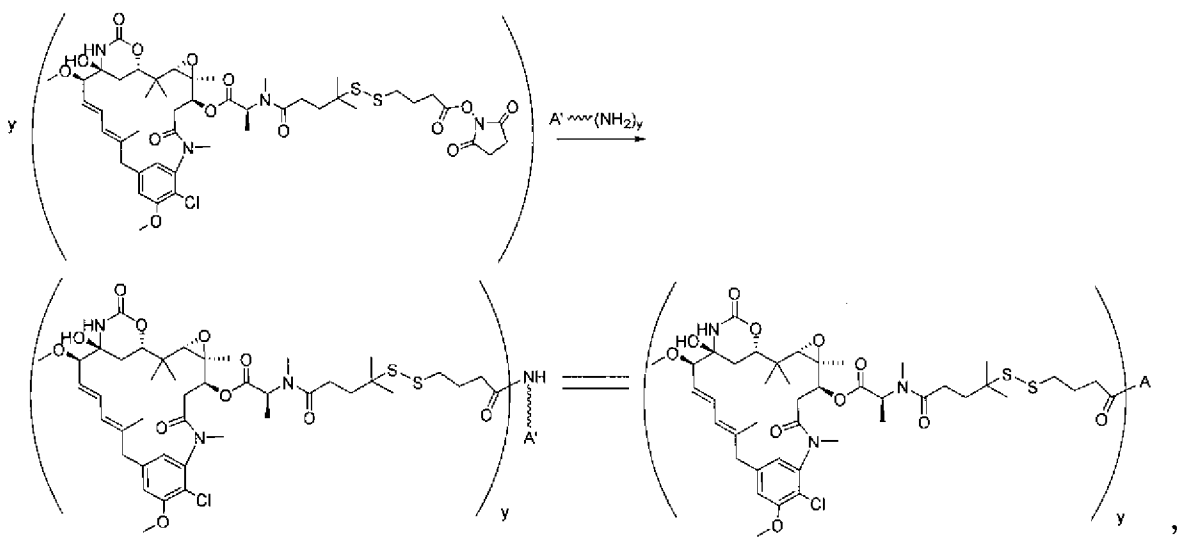
流程14



其中一或多個連接子-有效負載之一或多種NHS酯與A上之一或多個游離胺(亦即(A'-(NH₂)_y)反應，藉此形成結合物。A如本文中所定義且A'為A之一部分，其不包括游離胺部分。

用於形成包含類美登素部分之結合物之通用反應流程展示於以下流程15中：

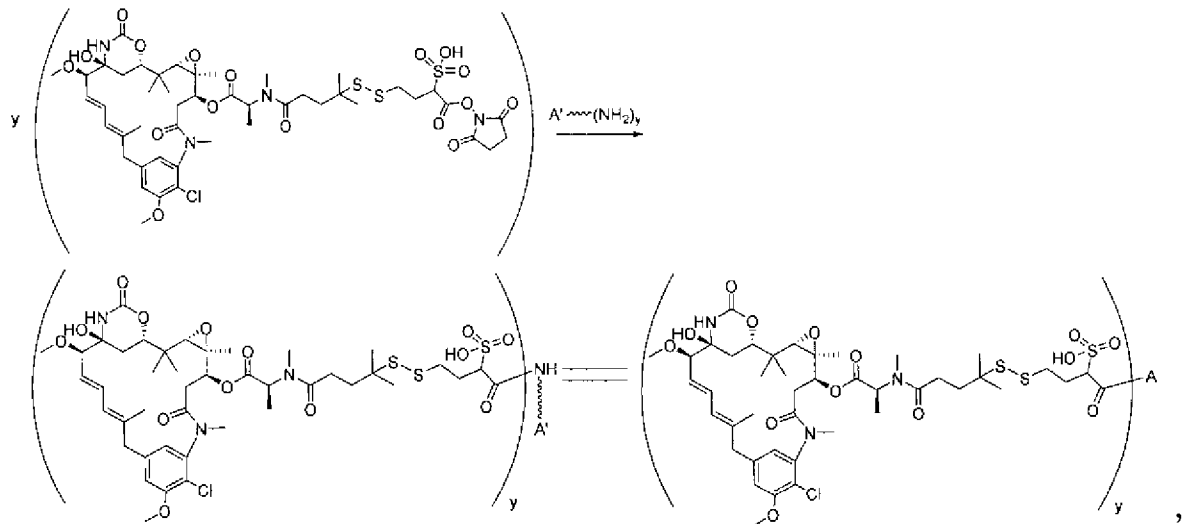
流程15



其中一或多個連接子-有效負載之一或多種NHS酯與A上之一或多個游離胺(亦即(A'-(NH₂)_y)反應，藉此形成結合物。A如本文中所定義且A'為A之一部分，其不包括游離胺部分。

用於形成包含類美登素部分之結合物之通用反應流程展示於以下流程16中：

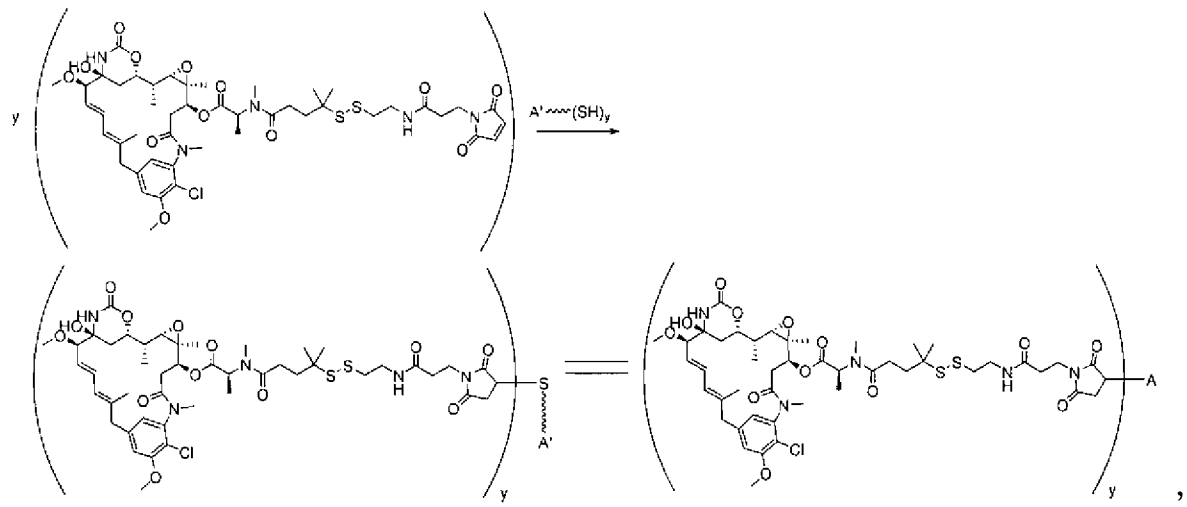
流程16



其中一或多個連接子-有效負載之一或多種NHS酯與A上之一或多個游離胺(亦即 $(A'-(NH_2)_y)$)反應，藉此形成結合物。A如本文中所定義且 A' 為A之一部分，其不包括游離胺部分。

用於形成包含類美登素部分之結合物之通用反應流程展示於以下流程17中：

流程17



其中一或多個連接子-有效負載之一或多個順丁烯二醯亞胺與A上之

一或多種游離硫醇(亦即(A'-(SH)_y)反應，藉此形成結合物。A如本文中所定義且A'為A之一部分，其不包括游離硫醇部分。

4. 合乎需要的抗cKIT ADC之表徵及選擇

DAR之測定及ADC之聚集

藉由液相層析-質譜法(LC-MS)評估cKIT ADC之DAR值。由LC-MS資料外推經還原及去糖基化(當適合時，亦即當包括Fc時)樣品之化合物與抗體比率。LC-MS實現結合物樣品中連接至抗體之連接子-有效負載(化合物)之分子之平均數量之定量。

使用分析方法評估本發明之抗體藥物結合物。此類分析方法及結果可表明結合物具有有利特性，例如將使其更易於製造、更易於投與患者、更有效及/或對患者潛在更安全之特性。一個實例為藉由尺寸排阻層析(SEC)測定分子尺寸，其中相對於樣品中高分子量污染物(例如二聚物、多聚體或聚集抗體)或低分子量污染物(例如抗體片段、降解產物或個別抗體鏈)之量測定樣品中所需抗體物質之量。一般而言，歸因於例如聚集體對抗體樣品之其他特性(諸如(但不限於)清除率、免疫原性及毒性)之影響，需要具有較高量單體及較低量例如聚集抗體。另一實例為藉由疏水性相互作用層析(HIC)測定疏水性，其中相對於一組具有已知特性之標準抗體評估樣品之疏水性。一般而言，歸因於疏水性對抗體樣品之其他特性(諸如(但不限於)聚集、隨時間推移之聚集、對表面之黏著性、肝毒性、清除率及藥物動力學暴露)之影響，需要具有低疏水性。參見Damle, N.K., Nat Biotechnol. 2008; 26(8):884-885 ; Singh, S.K., Pharm Res. 2015; 32(11):3541-71。

選擇抗cKIT ADC

為了選擇適用於本文所描述之方法中之抗cKIT ADC，可使用活體外人類造血幹細胞殺死分析法針對功效及效能來篩選抗cKIT ADC。舉例而言，可使用實例5中描述之方法篩選抗cKIT ADC。可基於EC50選擇適合的抗cKIT ADC，例如具有小於500 $\mu\text{g/ml}$ ，例如小於100 $\mu\text{g/ml}$ 、小於50 $\mu\text{g/ml}$ 、小於10 $\mu\text{g/ml}$ 或小於5 $\mu\text{g/ml}$ 之EC50之抗cKIT ADC。

此外，已報導cKIT表現於肥大細胞上，且幹細胞因子(SCF)，cKIT之配位體，活體外及活體內誘導大鼠腹膜肥大細胞之直接脫粒(Taylor等人, Immunology. 1995年11月;86(3):427-33)。SCF亦活體內誘導人類肥大細胞脫粒(Costa等人, J Exp Med. 1996; 183(6): 2681-6)。為了避免由移植受體中肥大細胞脫粒引起之潛在不利作用，可測試所選擇的cKIT ADC活體外誘導肥大細胞脫粒之能力。舉例而言，可使用實例6中描述之實驗篩選cKIT ADC，且可基於最小肥大細胞脫粒選擇適合的抗cKIT ADC，例如在 β -己糖苷酶釋放分析法中，經基線校正之O.D.讀數小於0.25，例如小於0.2、小於0.15或小於0.1。

cKIT抗體及抗體片段

本發明提供特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)。本發明之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包括(但不限於)下文所描述之人類單株抗體或其片段。

在一些實施例中，與全長抗cKIT抗體相比，即使當交聯及/或多聚化成較大複合物時，本發明之抗cKIT抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)亦具有降低之引起肥大細胞脫粒之能力。在一些實施例中，本文中所揭示之抗cKIT抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)經修飾以即使當交聯及/或多聚化成較大複合物時，亦具有降低之誘導肥大細胞脫粒之能力。舉例而

言，本文中所揭示之抗cKIT抗體或抗體片段經修飾以即使當交聯及/或多聚化成較大複合物時亦具有降低之誘導肥大細胞脫粒之能力，該能力與全長抗cKIT抗體或其F(ab')₂或F(ab)₂片段相比降低約或至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%。在一些實施例中，本文中所揭示之抗cKIT抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)可包含抗cKIT Fab或Fab'片段。在一些實施例中，本文中所揭示之抗cKIT抗體或抗體片段即使當交聯及/或多聚化成較大複合物時亦可具有最小的誘導肥大細胞脫粒之能力，例如在β-己糖苷酶釋放分析法中，經基線校正之O.D.讀數小於0.25，例如小於0.2、小於0.15或小於0.1。

本文中提供之抗體藥物結合物包括人類cKIT結合抗體片段(例如Fab或Fab')。在一些實施例中，本文中提供之抗體藥物結合物包括特異性結合於人類cKIT之人類或人類化抗體片段(例如Fab或Fab')。在一些實施例中，本文中提供之抗體藥物結合物包括特異性結合於人類cKIT之人類或人類化Fab'。在一些實施例中，本文中提供之抗體藥物結合物包括特異性結合於人類cKIT之人類或人類化Fab。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含VH域，其具有表1中描述之任何VH域之胺基酸序列(例如SEQ ID NO:10、36、54、69、95)。其他適合的抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')可包括與表1中描述之VH域中之任一者具有至少80、85、90、95、96、97、98或99序列一致性百分比之VH域。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含VH CDR (或HCDR)，其具有表1中列舉之VH CDR (或HCDR)中之任一者之胺基酸序列。在特定態樣中，本發明提供抗體或抗

體片段(例如Fab或Fab')，其包含一個、兩個、三個、四個、五個或更多個具有表1中列舉之VH CDR (或HCDR)中之任一者的胺基酸序列的VH CDR (或HCDR)(或替代地，由其組成)。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含VL域，其具有表1中描述之任何VL域之胺基酸序列(例如SEQ ID NO:23、47、82、108)。其他適合的抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')可包括與表1中描述之VL域中之任一者具有至少80、85、90、95、96、97、98或99序列一致性百分比之VL域。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含VL CDR (或LCDR)，其具有表1中列舉之VL CDR (或LCDR)中之任一者之胺基酸序列。在特定態樣中，本發明提供抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')，其包含一個、兩個、三個、四個、五個或更多個具有表1中列舉之VL CDR (或LCDR)中之任一者的胺基酸序列之VL CDR (或LCDR)(或替代地，由其組成)。

本文中所揭示之其他抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包括已突變，但仍在CDR區域中與表1中描述之序列中描繪之CDR區域具有至少60、70、80、90或95序列一致性百分比之胺基酸。在一些態樣中，當與表1中描述之序列中所描繪之CDR區域相比時，其包括CDR區域中不超過1個、2個、3個、4個或5個胺基酸已突變的突變型胺基酸序列。

本發明亦提供核酸序列，其編碼特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之VH、VL、重鏈及輕鏈。此類核酸序列可經最佳化以在哺乳動物細胞中表現。

表1. 例示性抗cKIT抗體及抗體片段之序列

抗cKIT Ab1/Fab1/Fab'1		
SEQ ID NO:1	HCDR1 (Kabat)	SYAIS
SEQ ID NO:2	HCDR2 (Kabat)	VIFPAEGAPGYAQKFQG
SEQ ID NO:3	HCDR3 (Kabat)	GGYISDFDV
SEQ ID NO:4	HCDR1 (Chothia)	GGTFSSY
SEQ ID NO:5	HCDR2 (Chothia)	FPAEGA
SEQ ID NO:3	HCDR3 (Chothia)	GGYISDFDV
SEQ ID NO:6	HCDR1 (組合型)	GGTFSSY AIS
SEQ ID NO:2	HCDR2 (組合型)	VIFPAEGAPGYAQKFQG
SEQ ID NO:3	HCDR3 (組合型)	GGYISDFDV
SEQ ID NO:7	HCDR1 (IMGT)	GGTFSSYA
SEQ ID NO:8	HCDR2 (IMGT)	IFPAEGAP
SEQ ID NO:9	HCDR3 (IMGT)	ARGGYISDFDV
SEQ ID NO:10	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS YAIWVRQAPGQGLEWMGVIFPAEGAPGYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARGGYISDFDVWGQGLTLTVSS
SEQ ID NO:11	VH DNA	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAA GTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTT AGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTAGC AGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCCC CGGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGTTA TCTTCCCGGCTGAAGGCGCTCCGGGTTACGC CCAGAAATTCAGGGCCGGGTGACCATTACC GCCGATGAAAGCACCAGCACCGCCTATATGG AACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGG CCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTGGTTACATC TCTGACTTCGATGTTTGGGGCCAAGGCACCC TGGTGACTGTTAGCTCA
SEQ ID NO:12	Ab HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS YAIWVRQAPGQGLEWMGVIFPAEGAPGYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARGGYISDFDVWGQGLTLTVSSASTKGPSVF

		PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
SEQ ID NO:13	Ab HC DNA	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAA GTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTT AGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTAGC AGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCCC CGGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGTTA TCTTCCCGGCTGAAGGCGCTCCGGGTTACGC CCAGAAATTCAGGGCCGGGTGACCATTACC GCCGATGAAAGCACCAGCACCGCCTATATGG AACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGG CCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTGGTTACATC TCTGACTTCGATGTTTGGGGCCAAGGCACCC TGGTGACTGTAGCTCAGCTAGCACCAAGG GCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCA GCAAGTCTACTTCCGGCGGAAGTGTGCCCCT GGGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGA GCCCCGTGACAGTGTCTGGAAGTCTGGGGC TCTGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTG AGCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCT CTGGGAACCCAGACCTATATCTGCAACGTGA ACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAG ACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCAGCTCCAG AACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCTGTT

		CCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC AGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTG GTGGACGTGTCCCACGAGGACCCAGAGGTG AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG GAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTG TCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTC TCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAA AAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCA CGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC AGCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTG TCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACC CCAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCA CCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACA AGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA GCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA ACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGA GCCCCGGCAAG
SEQ ID NO:14	Fab' HC(EU236)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGVIFPAEGAPGYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYY CARGGYISDFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLG
SEQ ID NO:15	Fab' HC DNA	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAA GTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTT AGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTAGC AGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCCC CGGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGTTA TCTTCCCGGCTGAAGGCGCTCCGGGTTACGC

		CCAGAAATTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACC GCCGATGAAAGCACCAGCACCGCCTATATGG AACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGG CCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTGGTTACATC TCTGACTTCGATGTTTGGGGCCAAGGCACCC TGGTGACTGTTAGCTCAGCTAGCACCAAGG GCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCA GCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGCTGCCCT GGGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGA GCCCCGTGACAGTGTCCTGGA ¹ ACTCTGGGGC TCTGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTG AGCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCT CTGGGAACCCAGACCTATATCTGCAACGTGA ACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAG ACCCACACCTGCCCCCCTGCCCAGCTCCAG AACTGCTGGGA
SEQ ID NO:118	Cys Fab- HC(EU221)-HC- E152C (EU)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGVIFPAEGAPGYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED ² TAVYY CARGGYISDFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPC ³ PVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV ⁴ TVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
SEQ ID NO:119	Fab' HC(EU230)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGVIFPAEGAPGYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED ² TAVYY CARGGYISDFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV ⁴ TVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCP
SEQ ID NO:120	Fab' HC(EU232)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGVIFPAEGAPGYAQ

		KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYY CARGGYISDFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAP
SEQ ID NO:121	Fab' HC(EU236)-Pro	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSS YAIWVRQAPGQGLEWMGVIFPAEGAPGYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYY CARGGYISDFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGP
SEQ ID NO:16	LCDR1 (Kabat)	RASQISISNYLA
SEQ ID NO:17	LCDR2 (Kabat)	DASSLQS
SEQ ID NO:18	LCDR3 (Kabat)	QQYYYESIT
SEQ ID NO:19	LCDR1 (Chothia)	SQISISNY
SEQ ID NO:20	LCDR2 (Chothia)	DAS
SEQ ID NO:21	LCDR3 (Chothia)	YYYESI
SEQ ID NO:16	LCDR1 (組合型)	RASQISISNYLA
SEQ ID NO:17	LCDR2 (組合型)	DASSLQS
SEQ ID NO:18	LCDR3 (組合型)	QQYYYESIT
SEQ ID NO:22	LCDR1 (IMGT)	QISISNY
SEQ ID NO:20	LCDR2 (IMGT)	DAS
SEQ ID NO:18	LCDR3 (IMGT)	QQYYYESIT
SEQ ID NO:23	VL (κ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQISISNYL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFGSGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYYYESITF GQGTKVEIK
SEQ ID NO:24	VL DNA	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGC CTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACC ATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTA ACTACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCGG GCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTACGACGC

		TTCTTCTCTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGC TTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTTC CCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGA CTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTACTACT ACGAATCTATCACCTTTGGCCAGGGGCACGAA AGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO:25	Ab/Fab' LC (κ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSSISNYL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYYYESITF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:26	Ab/Fab' LC DNA	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGC CTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACC ATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTA ACTACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCGG GCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTACGACGC TTCTTCTCTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGC TTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTTC CCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGA CTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTACTACT ACGAATCTATCACCTTTGGCCAGGGGCACGAA AGTTGAAATTAAACGTACGGTGGCCGCTCCC AGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGC AGCTGAAGAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCC TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACA GCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCT GCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCC CCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT GC

SEQ ID NO:122	Cys Fab-LC-E165C (EU)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSSISNYL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTITSSSLQPEDFATYYCQQYYYESITF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTCQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:123	Cys Fab-LC-S114C (EU)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSSISNYL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTITSSSLQPEDFATYYCQQYYYESITF GQGTKVEIKRTVAAPCVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
抗cKIT Ab2/Fab2/Fab'2		
SEQ ID NO:27	HCDR1 (Kabat)	SHALS
SEQ ID NO:28	HCDR2 (Kabat)	GIIPSFGTADYAQKFQG
SEQ ID NO:29	HCDR3 (Kabat)	GLYDFDY
SEQ ID NO:30	HCDR1 (Chothia)	GGTFSSH
SEQ ID NO:31	HCDR2 (Chothia)	IPSFGT
SEQ ID NO:29	HCDR3 (Chothia)	GLYDFDY
SEQ ID NO:32	HCDR1 (組合型)	GGTFSSHALS
SEQ ID NO:28	HCDR2 (組合型)	GIIPSFGTADYAQKFQG
SEQ ID NO:29	HCDR3 (組合型)	GLYDFDY
SEQ ID NO:33	HCDR1 (IMGT)	GGTFSSHA
SEQ ID NO:34	HCDR2 (IMGT)	IIPSFGTA
SEQ ID NO:35	HCDR3 (IMGT)	ARGLYDFDY
SEQ ID NO:36	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS HALSWVRQAPGQGLEWMGGIIPSFGTADYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARGLYDFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:37	VH DNA	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAA GTGAAAAAACCAGGCAGCAGCGTGAAAGTT AGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTTCTT CTCATGCTCTGTCTTGGGTGCGCCAGGCCCC

		GGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGGTAT CATCCCGTCTTTTCGGCACTGCGGACTACGCC CAGAAATTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCG CCGATGAAAGCACCAGCACCGCCTATATGGA ACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGGC CGTGTATTATTGCGCGCGTGGTCTGTACGAC TTCGACTACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTG ACTGTTAGCTCA
SEQ ID NO:38	Ab HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS HALSWVRQAPGQGLEWMGGIIPSGTADY AQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARGLYDFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
SEQ ID NO:39	Ab HC DNA	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAA GTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTT AGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTTCTT CTCATGCTCTGTCTTGGGTGCGCCAGGCCCC GGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGGTAT CATCCCGTCTTTTCGGCACTGCGGACTACGCC CAGAAATTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCG CCGATGAAAGCACCAGCACCGCCTATATGGA ACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGGC CGTGTATTATTGCGCGCGTGGTCTGTACGAC TTCGACTACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTG ACTGTTAGCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCC

		AGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAG TCTACTTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTT GCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCG TGACAGTGTCTTGGAACCTCTGGGGCTCTGA CTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCT GCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAG CGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGG AACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCAC AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCA CACCTGCCCCCCTGCCAGCTCCAGAACTG CTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCTGTTCCCCC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCA GGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGG ACGTGTCCACAGAGGACCCAGAGGTGAAGT TCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC ACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAG CAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCC AACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAG ACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGG GAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCC CTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCA GCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCC CCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCT TCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGT CCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCT GCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACC ACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCC CCGGCAAG
SEQ ID NO:40	Fab' HC(EU236)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS HALSWVRQAPGQGLEWMGGIIPSGTADYAQ

		KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED T AVYY CARGLYDFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLG
SEQ ID NO:41	Fab' HC DNA	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAA GTGAAAAAACC G GGCAGCAGCGTGAAAGTT AGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTTCTT CTCATGCTCTGTCTTGGGTGCGCCAGGCCCC GGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGGTAT CATCCCGTCTTTCGGCACTGCGGACTACGCC CAGAAATTT C AGGGCCGGGTGACCATTACCG CCGATGAAAGCACCAGCACCGCCTATATGGA ACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGGC CGTGTATTATTGCGCGCGTGGTCTGTACGAC TTCGACTACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTG ACTGTTAGCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCC AGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAG TCTACTTCCGGCGGA A CTGCTGCCCTGGGTT GCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCCG TGACAGTGTCTTGGAACTCTGGGGCTCTGA CTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCT GCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAG CGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGG AACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCAC AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCA CACCTGCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACTG CTGGGA
SEQ ID NO:124	Cys Fab- HC(EU221)-HC- E152C (EU)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC K ASGGTFSS HALSWVRQAPGQGLEWMGGIIPSGTADY A Q KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED T AVYY CARGLYDFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVSWN

		SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
SEQ ID NO:125	Fab' HC(EU230)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS HALSWVRQAPGQGLEWMGGIIPSGTADYAAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARGLYDFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCP
SEQ ID NO:126	Fab' HC(EU232)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS HALSWVRQAPGQGLEWMGGIIPSGTADYAAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARGLYDFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAP
SEQ ID NO:127	Fab' HC(EU236)-Pro	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS HALSWVRQAPGQGLEWMGGIIPSGTADYAAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARGLYDFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPPELLGP
SEQ ID NO:42	LCDR1 (Kabat)	RASQDISQDLA
SEQ ID NO:17	LCDR2 (Kabat)	DASSLQS
SEQ ID NO:43	LCDR3 (Kabat)	QQYYYPST
SEQ ID NO:44	LCDR1 (Chothia)	SQDISQD
SEQ ID NO:20	LCDR2 (Chothia)	DAS
SEQ ID NO:45	LCDR3 (Chothia)	YYYPST
SEQ ID NO:42	LCDR1 (組合型)	RASQDISQDLA
SEQ ID NO:17	LCDR2 (組合型)	DASSLQS
SEQ ID NO:43	LCDR3 (組合型)	QQYYYPST

SEQ ID NO:46	LCDR1 (IMGT)	QDISQD
SEQ ID NO:20	LCDR2 (IMGT)	DAS
SEQ ID NO:43	LCDR3 (IMGT)	QYYYLPST
SEQ ID NO:47	VL (κ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDISQDL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYYYLPSTF GQGTKVEIK
SEQ ID NO:48	VL DNA	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGC CTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACC ATTACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATTTCTC AGGACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCGG GCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTACGACGC TTCTTCTCTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGC TTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTTC CCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGA CTTTGCGGTGTATTATTGCCAGCAGTACTACT ACCTGCCGTCTACCTTTGGCCAGGGCACGA AAGTTGAAATTA
SEQ ID NO:49	Ab/Fab' LC (κ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDISQDL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYYYLPSTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:50	Ab/Fab' LC DNA	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGC CTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACC ATTACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATTTCTC AGGACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCGG GCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTACGACGC TTCTTCTCTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGC TTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTTC CCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGA CTTTGCGGTGTATTATTGCCAGCAGTACTACT ACCTGCCGTCTACCTTTGGCCAGGGCACGA

		AAGTTGAAATTAAACGTACGGTGGCCGCTCC CAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAG CAGCTGAAGAGTGGCACCGCCAGCGTGGTG TGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAG GCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTC ACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTAC AGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAG GCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCC TGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAG TGC
SEQ ID NO:128	Cys Fab-LC-E165C (EU)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDISQDL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPEDFAVYYCQQYYYLPSTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTCQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:129	Cys Fab-LC-S114C (EU)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDISQDL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPEDFAVYYCQQYYYLPSTF GQGTKVEIKRTVAAPCVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
抗cKIT Ab3/Fab3/Fab'3		
SEQ ID NO:1	HCDR1 (Kabat)	SYAIS
SEQ ID NO:51	HCDR2 (Kabat)	TIGPFEGQPRYAQKFQG
SEQ ID NO:3	HCDR3 (Kabat)	GGYISDFDV
SEQ ID NO:4	HCDR1 (Chothia)	GGTFSSY
SEQ ID NO:52	HCDR2 (Chothia)	GPFEGQ
SEQ ID NO:3	HCDR3 (Chothia)	GGYISDFDV
SEQ ID NO:6	HCDR1 (組合型)	GGTFSSYAIS
SEQ ID NO:51	HCDR2 (組合型)	TIGPFEGQPRYAQKFQG

SEQ ID NO:3	HCDR3 (組合型)	GGYISDFDV
SEQ ID NO:7	HCDR1 (IMGT)	GGTFSSYA
SEQ ID NO:53	HCDR2 (IMGT)	IGPFEGQP
SEQ ID NO:9	HCDR3 (IMGT)	ARGGYISDFDV
SEQ ID NO:54	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS YAIWVRQAPGQGLEWMGTIGPFEGQPRYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYY CARGGYISDFDVWGQGLTLVTVSS
SEQ ID NO:55	VH DNA	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAA GTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTT AGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTAGC AGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCC CGGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCACTA TCGGTCCGTTCGAAGGCCAGCCGCGTTACG CCCAGAAATTTAGGGCCGGGTGACCATTAC CGCCGATGAAAGCACCAGCACCGCCTATATG GAACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACG GCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTGGTTACAT CTCTGACTTCGATGTTTGGGGCCAAGGCACC CTGGTGACTGTTAGCTCA
SEQ ID NO:56	Ab HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS YAIWVRQAPGQGLEWMGTIGPFEGQPRYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYY CARGGYISDFDVWGQGLTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT P EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPDSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK

SEQ ID NO:57	Ab HC DNA	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAA GTGAAAAAACCAGGCAGCAGCGTGAAAGTT AGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTAGC AGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCCC CGGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCACTA TCGGTCCGTTCGAAGGCCAGCCGCGTTACG CCCAGAAATTTACAGGGCCGGGTGACCATTAC CGCCGATGAAAGCACCAGCACCAGCCTATATG GAACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACG GCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTGGTTACAT CTCTGACTTCGATGTTTGGGGCCAAGGCACC CTGGTGACTGTTAGCTCAGCTAGCACCAAGG GCCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCCAGCAG CAAGTCTACTTCCGGCGGAAGTCTGCCCTG GGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAG CCCGTGACAGTGTCTTGGAACTCTGGGGCT CTGACTTCCGGCGTGACACCTTCCCCGCCG TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGA GCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCT GGGAACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAAC CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACC CACACCTGCCCCCCTGCCAGCTCCAGAA CTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCTGTTCC CCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCA GCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGG TGGACGTGTCCACGAGGACCCAGAGGTGA AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGG AGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGC TGAACGGCAAAGAATAACAAGTGCAAAGTCT CCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAA AGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAC GGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCA
--------------	-----------	--

		GCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGT CCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCC CAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA CGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCAC CCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTT CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAA GTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAG CTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAG CCCCGGCAAG
SEQ ID NO:58	Fab' HC(EU236)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSS YAIWVRQAPGQGLEWMGTIGPFEGQPRYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYY CARGGYISDFDVWGQGLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLG
SEQ ID NO:59	Fab' HC DNA	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAA GTGAAAAAACCAGGCAGCAGCGTGAAAGTT AGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTAGC AGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCCC CGGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCACTA TCGGTCCGTTCGAAGGCCAGCCGCGTTACG CCCAGAAATTCAGGGCCGGGTGACCATTAC CGCCGATGAAAGCACCAGCACC GCCTATATG GAACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACG GCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTGGTTACAT CTCTGACTTCGATGTTTGGGGCCAAGGCACC CTGGTGA CTGTTAGCTCAGCTAGCACCAAGG GCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCCAGCAG CAAGTCTACTTCCGGCGGA ACTGCTGCCCTG GGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAG CCCGTGACAGTGTCTGGA ACTCTGGGGCT CTGACTTCCGGCGTGACACCTTCCCCGCCG

		TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGA GCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCT GGGAACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAAC CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACC CACACCTGCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAA CTGCTGGGA
SEQ ID NO:130	Cys Fab HC(EU221)-HC- E152C (EU)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGTIGPFEGQPRYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYY CARGGYISDFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
SEQ ID NO:131	Fab' HC(EU230)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGTIGPFEGQPRYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYY CARGGYISDFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKVEPKSCDKT HTCPPCP
SEQ ID NO:132	Fab' HC(EU232)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGTIGPFEGQPRYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYY CARGGYISDFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKVEPKSCDKT HTCPPCPAP
SEQ ID NO:133	Fab' HC(EU236)-Pro	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGTIGPFEGQPRYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYY CARGGYISDFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW

		NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGP
SEQ ID NO:16	LCDR1 (Kabat)	RASQISISNYLA
SEQ ID NO:17	LCDR2 (Kabat)	DASSLQS
SEQ ID NO:18	LCDR3 (Kabat)	QQYYYESIT
SEQ ID NO:19	LCDR1 (Chothia)	SQISISNY
SEQ ID NO:20	LCDR2 (Chothia)	DAS
SEQ ID NO:21	LCDR3 (Chothia)	YYESI
SEQ ID NO:16	LCDR1 (組合型)	RASQISISNYLA
SEQ ID NO:17	LCDR2 (組合型)	DASSLQS
SEQ ID NO:18	LCDR3 (組合型)	QQYYYESIT
SEQ ID NO:22	LCDR1 (IMGT)	QISISNY
SEQ ID NO:20	LCDR2 (IMGT)	DAS
SEQ ID NO:18	LCDR3 (IMGT)	QQYYYESIT
SEQ ID NO:23	VL (κ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQISISNYL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFGSGS GSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQYYYESITF GQGTKVEIK
SEQ ID NO:24	VL DNA	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGC CTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACC ATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTA ACTACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCGG GCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTACGACGC TTCTTCTCTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGC TTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTTC CCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGA CTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTACTACT ACGAATCTATCACCTTTGGCCAGGGCACGAA AGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO:25	Ab/Fab' LC (κ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQISISNYL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFGSGS GSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQYYYESITF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE

		SVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:26	Ab/Fab' LC DNA	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGC CTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACC ATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTA ACTACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCGG GCAAAGCGCCGAACTATTAATCTACGACGC TTCTTCTCTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGC TTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTTC CCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGA CTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTACTACT ACGAATCTATCACCTTTGGCCAGGGCACGAA AGTTGAAATTAAACGTACGGTGGCCGCTCCC AGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGC AGCTGAAGAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCC TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACA GCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCT GCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCC CCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT GC
SEQ ID NO:134	Cys Fab-LC-E165C (EU)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSSISNYL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYYYESITF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTCQDSKDYSLSSTLTLSKADYKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:135	Cys Fab-LC-S114C (EU)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSSISNYL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYYYESITF GQGTKVEIKRTVAAPCVFIFPPSDEQLKSGTAS

		VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
抗cKIT Ab4/Fab4/Fab'4		
SEQ ID NO:60	HCDR1 (Kabat)	TNSAAWN
SEQ ID NO:61	HCDR2 (Kabat)	RIYYRSQWLNDYAVSVKS
SEQ ID NO:62	HCDR3 (Kabat)	QLTYPYTVYHKALDV
SEQ ID NO:63	HCDR1 (Chothia)	GDSVSTNSA
SEQ ID NO:64	HCDR2 (Chothia)	YYRSQWL
SEQ ID NO:62	HCDR3 (Chothia)	QLTYPYTVYHKALDV
SEQ ID NO:65	HCDR1 (組合型)	GDSVSTNSAAWN
SEQ ID NO:61	HCDR2 (組合型)	RIYYRSQWLNDYAVSVKS
SEQ ID NO:62	HCDR3 (組合型)	QLTYPYTVYHKALDV
SEQ ID NO:66	HCDR1 (IMGT)	GDSVSTNSAA
SEQ ID NO:67	HCDR2 (IMGT)	IYYRSQWLN
SEQ ID NO:68	HCDR3 (IMGT)	ARQLTYPYTVYHKALDV
SEQ ID NO:69	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSTNS AAWNWIRQSPSRGLEWLGRIMYYRSQWLNDYA VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVY YCARQLTYPYTVYHKALDVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:70	VH DNA	CAGGTGCAATTGCAGCAGAGCGGTCCGGGC CTGGTGAAACCGAGCCAGACCCTGAGCCTG ACCTGCGCGATTTCCGGAGATAGCGTGAGCA CTAACTCTGCTGCTTGGAAGTGGATTCGTCA GAGCCCGAGCCGTGGCCTCGAGTGGCTGGG CCGTATCTACTACCGTAGCCAGTGGCTGAAC GACTATGCCGTGAGCGTGAAAAGCCGCATTA CCATTAACCCGGATACTTCGAAAAACCAAGTT TAGCCTGCAACTGAACAGCGTGACCCCGGA AGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTCAG CTGACTTACCCGTACACTGTTTACCATAAAG CTCTGGATGTTTGGGGTCAAGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCG
SEQ ID NO:71	Ab HC	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSTNS AAWNWIRQSPSRGLEWLGRIMYYRSQWLNDYA

		VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVY YCARQLTYPYTVYHKALDVWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:72	Ab HC DNA	CAGGTGCAATTGCAGCAGAGCGGTCCGGGC CTGGTGAAACCGAGCCAGACCCTGAGCCTG ACCTGCGCGATTTCGGAGATAGCGTGAGCA CTAACTCTGCTGCTTGGAAGTGGATTCGTCA GAGCCCGAGCCGTGGCCTCGAGTGGCTGGG CCGTATCTACTACCGTAGCCAGTGGCTGAAC GACTATGCCGTGAGCGTGAAAAGCCGCATTA CCATTAACCCGGATACTTCGAAAAACCAGTT TAGCCTGCAACTGAACAGCGTGACCCCGGA AGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTCAG CTGACTTACCCGTACACTGTTTACCATAAAG CTCTGGATGTTTGGGGTCAAGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCCC CAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAA GTCTACTTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGT TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCC GTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGCTCTG ACTTCCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGC TGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCA GCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGG GAACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA

		GAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCC ACACCTGCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACT GCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCTGTTCCCC CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGC AGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG GACGTGTCCCACGAGGACCCAGAGGTGAAG TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGA GCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTC CGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCT GAACGGCAAAGAATAACAAGTGCAAAGTCTC CAACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAAA GACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACG GGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCAG CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTC CCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC AGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACC CCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTC TTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG TCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGC TGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGC CCCGGCAAG
SEQ ID NO:73	Fab' HC (EU236)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSTNS AAWNWIRQSPSRGLEWLGRIIYRSQWLNDYA VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVY YCARQLTYPYTVYHKALDVWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
SEQ ID NO:74	Fab' HC DNA	CAGGTGCAATTGCAGCAGAGCGGTCCGGGC CTGGTGAAACCGAGCCAGACCCTGAGCCTG ACCTGCGCGATTTCGGAGATAGCGTGAGCA

		CTAACTCTGCTGCTTGGAAGTGGATTTCGTCA GAGCCCGAGCCGTGGCCTCGAGTGGCTGGG CCGTATCTACTACCGTAGCCAGTGGCTGAAC GACTATGCCGTGAGCGTGAAAAGCCGCATTA CCATTAACCCGGATACTTCGAAAAACCAGTT TAGCCTGCAACTGAACAGCGTGACCCCGGA AGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTCAG CTGACTTACCCGTACACTGTTTACCATAAAG CTCTGGATGTTTGGGGTCAAGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCCC CAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAA GTCTACTTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGT TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCC GTGACAGTGTCTGGAAGTCTGGGGCTCTG ACTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGC TGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCA GCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGG GAACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA GAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCC ACACCTGCCCCCCCCTGCCAGCTCCAGAACT GCTGGGA
SEQ ID NO:136	Cys Fab HC(EU221)-HC- E152C (EU)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSTNS AAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSQWLNDYA VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVY YCARQLTYPYTVYHKALDVWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPCPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCD
SEQ ID NO:137	Fab' HC(EU230)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSTNS AAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSQWLNDYA VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVY YCARQLTYPYTVYHKALDVWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY

		FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCP
SEQ ID NO:138	Fab' HC(EU232)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSTNS AAWNWIRQSPSRGLEWLGRIFYRSQWLNDYA VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVY YCARQLTYPYTVYHKALDVWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAP
SEQ ID NO:139	Fab' HC(EU236)-Pro	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSTNS AAWNWIRQSPSRGLEWLGRIFYRSQWLNDYA VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVY YCARQLTYPYTVYHKALDVWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGP
SEQ ID NO:75	LCDR1 (Kabat)	SGDNLGDQYVS
SEQ ID NO:76	LCDR2 (Kabat)	DDTDRPS
SEQ ID NO:77	LCDR3 (Kabat)	QSTDSKSVV
SEQ ID NO:78	LCDR1 (Chothia)	DNLGDQY
SEQ ID NO:79	LCDR2 (Chothia)	DDT
SEQ ID NO:80	LCDR3 (Chothia)	TDSKSV
SEQ ID NO:75	LCDR1 (組合型)	SGDNLGDQYVS
SEQ ID NO:76	LCDR2 (組合型)	DDTDRPS
SEQ ID NO:77	LCDR3 (組合型)	QSTDSKSVV
SEQ ID NO:81	LCDR1 (IMGT)	NLGDQY
SEQ ID NO:79	LCDR2 (IMGT)	DDT
SEQ ID NO:77	LCDR3 (IMGT)	QSTDSKSVV
SEQ ID NO:82	VL (λ)	DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNLGDQYVS WYQQKPGQAPVLVIYDDTDRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSTDSKSVVF GGGTKLTVL

SEQ ID NO:83	VL DNA	GATATCGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGTG AGCGTGAGCCCGGGCCAGACCGCGAGCATT ACCTGTAGCGGCGATAACCTGGGTGACCAAT ACGTTTCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGCC AGGCGCCGGTGCTGGTGATCTACGACGACA CTGACCGTCCGAGCGGCATCCCGGAACGTTT TAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACCCAGGCGGAAGA CGAAGCGGATTATTACTGCCAGTCTACTGAC TCTAAATCTGTTGTGTTTGGCGGCGGCACGA AGTTAACCGTCCTA
SEQ ID NO:84	Ab/Fab' LC (λ)	DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNLGDQYVS WYQQKPGQAPVLVIYDDTDRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSTDSKSVMF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO:85	Ab/Fab' LC DNA	GATATCGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGTG AGCGTGAGCCCGGGCCAGACCGCGAGCATT ACCTGTAGCGGCGATAACCTGGGTGACCAAT ACGTTTCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGCC AGGCGCCGGTGCTGGTGATCTACGACGACA CTGACCGTCCGAGCGGCATCCCGGAACGTTT TAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACCCAGGCGGAAGA CGAAGCGGATTATTACTGCCAGTCTACTGAC TCTAAATCTGTTGTGTTTGGCGGCGGCACGA AGTTAACCGTCCTAGGCCAGCCTAAGGCCGCG TCCCTCCGTGACCCTGTTCCCCCCCAGCTCC GAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTG GTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCTGGCG CCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCA GCCCCGTGAAGGCCGGCGTGAGACAACCA CCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTACG

		CCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCG AGCAGTGGAAGAGCCACAGAAGCTACAGCT GCCAGGTCACCCACGAGGGCAGCACCGTGG AGAAAACCGTGGCCCCCACCAGAGTGCAGC
SEQ ID NO:140	Cys Fab-LC (λ)- A143C (EU)	DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNLGDQYVS WYQQKPGQAPVLVIYDDTDRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSTDSKSVVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK ATLVCLISDFYPGCVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
抗cKIT Ab5/Fab5/Fab'5		
SEQ ID NO:86	HCDR1 (Kabat)	NYWIA
SEQ ID NO:87	HCDR2 (Kabat)	IIYPSNSYTLYSPSFQG
SEQ ID NO:88	HCDR3 (Kabat)	VPPGGSISYPAFDH
SEQ ID NO:89	HCDR1 (Chothia)	GYSFTNY
SEQ ID NO:90	HCDR2 (Chothia)	YPSNSY
SEQ ID NO:88	HCDR3 (Chothia)	VPPGGSISYPAFDH
SEQ ID NO:91	HCDR1 (組合型)	GYSFTNYWIA
SEQ ID NO:87	HCDR2 (組合型)	IIYPSNSYTLYSPSFQG
SEQ ID NO:88	HCDR3 (組合型)	VPPGGSISYPAFDH
SEQ ID NO:92	HCDR1 (IMGT)	GYSFTNYW
SEQ ID NO:93	HCDR2 (IMGT)	IYPSNSYT
SEQ ID NO:94	HCDR3 (IMGT)	ARVPPGGSISYPAFDH
SEQ ID NO:95	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIAWVRQMPGKGLEWMGIYPSNSYTLYSPSF QGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCY ARVPPGGSISYPAFDHWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:96	VH DNA	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAA GTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATT AGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTA ACTACTGGATCGCTTGGGTGCGCCAGATGCC GGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCAT CTACCCGTCTAACAGCTACACCCTGTATAGC CCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGC

		GCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGC AATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACCG CGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCGCGCGGG TGGTTCTATCTCTTACCCGGCTTTCGATCATT GGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCT CA
SEQ ID NO:97	Ab HC	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIAWVRQMPGKGLEWMGHIYPSNSYTLYSPSF QGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCY ARVPPGGSISYPAFDHWGQGLTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
SEQ ID NO:98	Ab HC DNA	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAA GTGAAAAAACCAGGCGGAAAGCCTGAAAATT AGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTA ACTACTGGATCGCTTGGGTGCGCCAGATGCC GGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCAT CTACCCGTCTAACAGCTACACCCTGTATAGC CCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGC GCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGC AATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACCG CGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCGCGCGGG TGGTTCTATCTCTTACCCGGCTTTCGATCATT GGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCT CAGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCC CCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGG

		CGGAACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCC TGGA ACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGC ACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAG TGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTA TATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAA CACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCA AGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCC CCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGC CTTCCGTGTTCTGTTCCCCCCCAAGCCCAA GGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGA GGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCA CGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTA CGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACA GCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCG TGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAG AATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCC TGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAG GTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAG ATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGT CTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGATATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCG AGAACA ACTACAAGACCACCCCCCAGTGC TGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACA GCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGC AGCAGGGCAACGTGTT CAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCC AGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO:99	Fab' HC (EU236)	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIAWVRQMPGKGLEWMGI IYPSNSYTLYSPSF QGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YC ARVPPGGSISYPAFDHWGQGTLVTVSSASTKG

		PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLG
SEQ ID NO:100	Fab' HC DNA	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAA GTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATT AGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTA ACTACTGGATCGCTTGGGTGCGCCAGATGCC GGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCAT CTACCCGTCTAACAGCTACACCCTGTATAGC CCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGC GCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGC AATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACCG CGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCGCGCGGG TGGTTCTATCTCTTACCCGGCTTTCGATCATT GGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCT CAGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCC CCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGG CGGAAGTCTGCCCCTGGGTGCTGCTGGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCC TGGAAGTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGC ACACCTTCCCCGCGGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAG TGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTA TATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAA CACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCA AGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCC CCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGA
SEQ ID NO:141	Cys Fab HC(EU221)-HC- E152C (EU)	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIAWVRQMPGKGLEWMGIYPSNSYTLSPSF QGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCY ARVPPGGSISYPAFDHWGQGLTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS

		CD
SEQ ID NO:142	Fab' HC(EU230)	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIAWVRQMPGKGLEWMGIYPSNSYTLYSPSF QGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCY ARVPPGGSISYPAFDHWGQGTLTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCP
SEQ ID NO:143	Fab' HC(EU232)	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIAWVRQMPGKGLEWMGIYPSNSYTLYSPSF QGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCY ARVPPGGSISYPAFDHWGQGTLTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAP
SEQ ID NO:144	Fab' HC(EU236)-Pro	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIAWVRQMPGKGLEWMGIYPSNSYTLYSPSF QGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCY ARVPPGGSISYPAFDHWGQGTLTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGP
SEQ ID NO:101	LCDR1 (Kabat)	SGDNIGSIYAS
SEQ ID NO:102	LCDR2 (Kabat)	RDNKRPS
SEQ ID NO:103	LCDR3 (Kabat)	SVTDMEQHSV
SEQ ID NO:104	LCDR1 (Chothia)	DNIGSIY
SEQ ID NO:105	LCDR2 (Chothia)	RDN
SEQ ID NO:106	LCDR3 (Chothia)	TDMEQHS
SEQ ID NO:101	LCDR1 (組合型)	SGDNIGSIYAS
SEQ ID NO:102	LCDR2 (組合型)	RDNKRPS
SEQ ID NO:103	LCDR3 (組合型)	SVTDMEQHSV
SEQ ID NO:107	LCDR1 (IMGT)	NIGSIY

SEQ ID NO:105	LCDR2 (IMGT)	RDN
SEQ ID NO:103	LCDR3 (IMGT)	SVTDMEQHSV
SEQ ID NO:108	VL (λ)	DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGSIYASW YQQKPGQAPVLVIYRDNKRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISGTQAEDEADYYCSVTDMEQHSVF GGGTKLTVL
SEQ ID NO:109	VL DNA	GATATCGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGTG AGCGTGAGCCCGGGCCAGACCGCGAGCATT ACCTGTAGCGGCGATAACATCGGTTCTATCTA CGCTTCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGCCA GGCGCCGGTGCTGGTGATCTACCGTGACAA CAAACGTCCGAGCGGCATCCCGGAACGTTTT AGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACC CTGACCATTAGCGGCACCCAGGCGGAAGAC GAAGCGGATTATTACTGCTCCGTTACTGACA TGGAACAGCATTCTGTGTTTGGCGGCGGCAC GAAGTTAACCGTCCTA
SEQ ID NO:110	Ab/Fab' LC (λ)	DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGSIYASW YQQKPGQAPVLVIYRDNKRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISGTQAEDEADYYCSVTDMEQHSVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO:111	Ab/Fab' LC DNA	GATATCGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGTG AGCGTGAGCCCGGGCCAGACCGCGAGCATT ACCTGTAGCGGCGATAACATCGGTTCTATCTA CGCTTCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGCCA GGCGCCGGTGCTGGTGATCTACCGTGACAA CAAACGTCCGAGCGGCATCCCGGAACGTTTT AGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACC CTGACCATTAGCGGCACCCAGGCGGAAGAC GAAGCGGATTATTACTGCTCCGTTACTGACA TGGAACAGCATTCTGTGTTTGGCGGCGGCAC GAAGTTAACCGTCCTAGGCCAGCCTAAGGC

		CGCTCCCTCCGTGACCCTGTTCCCCCCCAGC TCCGAGGAACTGCAGGCCAACAAAGGCCACC CTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCTG GCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACA GCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACAA CCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGT ACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCC CCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGAAGCTACA GCTGCCAGGTCACCCACGAGGGCAGCACCG TGGAGAAAACCGTGGCCCCCACCAGGTGCA GC
SEQ ID NO:145	Cys Fab-LC (λ)- A144C (EU)	DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGSIYASW YQQKPGQAPVLVIYRDNKRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISGTQAEDEADYYCSVTDMEQHSVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK ATLVCLISDFYPGCVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS

本文中所揭示之其他抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包括其中胺基酸或編碼胺基酸之核酸已突變，但仍與表1中描述之序列具有至少60、70、80、90或95一致性百分比之抗體或抗體片段。在一些態樣中，當與表1描述之序列中所描繪之可變區相比時，其包括其中可變區中不超過1個、2個、3個、4個或5個胺基酸已突變，同時保留實質上相同之治療活性之突變型胺基酸序列。

因為此等抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')中之每一者可結合於cKIT，VH、VL、重鏈及輕鏈序列(胺基酸序列及編碼胺基酸序列之核苷酸序列)可「經混合及匹配」以產生其他cKIT結合抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')。可使用此項技術中已知的結合分析法(例如ELISA，及實例部分中描述之其他分析法)測試此類「經混合及匹配」之cKIT結合抗體或

抗體片段(例如Fab或Fab')。當此等鏈混合及匹配時，來自特定VH/VL對之VH序列應由結構上類似之VH序列置換。類似地，來自特定重鏈/輕鏈對之重鏈序列應由結構上類似之重鏈序列置換。類似地，來自特定VH/VL對之VL序列應由結構上類似之VL序列置換。類似地，來自特定重鏈/輕鏈對之輕鏈序列應由結構上類似之輕鏈序列置換。

因此，在一個態樣中，本發明提供經分離之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')，其具有：包含選自由以下組成之群之胺基酸序列之重鏈可變區：SEQ ID NO:10、36、54、69及95 (表1)；及包含選自由以下組成之群之胺基酸序列之輕鏈可變區：SEQ ID NO:23、47、82及108 (表1)；其中抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')特異性結合於人類cKIT。

在另一態樣中，本發明提供經分離之抗體，其具有：包含選自由以下組成之群之胺基酸序列之重鏈：SEQ ID NO:12、38、56、71及97；及包含選自由以下組成之群之胺基酸序列之輕鏈：SEQ ID NO:25、49、84及110。

在另一態樣中，本發明提供經分離之抗體片段(例如Fab')，其具有：包含選自由以下組成之群之胺基酸序列之重鏈：SEQ ID NO:14、40、58、73及99；及包含選自由以下組成之群之胺基酸序列之輕鏈：SEQ ID NO:25、49、84及110。

在另一態樣中，本發明提供cKIT結合抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')，其包含如表1中所描述之重鏈及輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，或其組合。抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之VH CDR1 (或HCDR1)之胺基酸序列展示於SEQ ID NO:1、4、6、7、27、30、32、33、60、63、65、66、86、89、91及92中。抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之VH CDR2

(或HCDR2)之胺基酸序列展示於SEQ ID NO:2、5、8、28、31、34、51、52、53、61、64、67、87、90及93中。抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之VH CDR3 (或HCDR3)之胺基酸序列展示於SEQ ID NO:3、9、29、35、62、68、88及94中。抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之VL CDR1 (或LCDR1)之胺基酸序列展示於SEQ ID NO:16、19、22、42、44、46、75、78、81、101、104及107中。抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之VL CDR2 (或LCDR2)之胺基酸序列展示於SEQ ID NO:17、20、76、79、102及105中。抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之VL CDR3 (或LCDR3)之胺基酸序列展示於SEQ ID NO:18、21、43、45、77、80、103及106中。

鑒於此等抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')中之每一者可結合於人類cKIT且抗原結合特異性主要由CDR1、2及3區域提供，VH CDR1、2及3序列(或HCDR1、2、3)及VL CDR1、2及3序列(或LCDR1、2、3)可「經混合及匹配」(亦即，來自不同抗體之CDR可混合及匹配，但各抗體必須含有VH CDR1、2及3以及VL CDR1、2及3以產生cKIT結合抗體或抗體片段(例如Fab或Fab'))。可使用此項技術中已知的結合分析法測試此類「經混合及匹配」之cKIT結合抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')。當VH CDR序列混合及匹配時，來自特定VH序列之CDR1、CDR2及/或CDR3序列應由結構上類似之CDR序列置換。類似地，當VL CDR序列混合及匹配時，來自特定VL序列之CDR1、CDR2及/或CDR3序列應由結構上類似之CDR序列置換。一般熟習此項技術者將容易地顯而易見，可藉由用來自本文中展示之CDR序列之結構上類似的序列取代一或多個VH及/或VL CDR區域序列來產生新穎的VH及VL序列。

因此，本發明提供經分離之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')，其包含重鏈CDR1 (HCDR1)，其包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:1、4、6、7、27、30、32、33、60、63、65、66、86、89、91及92；重鏈CDR2 (HCDR2)，其包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:2、5、8、28、31、34、51、52、53、61、64、67、87、90及93；重鏈CDR3 (HCDR3)，其包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:3、9、29、35、62、68、88及94；輕鏈CDR1 (LCDR1)，其包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:16、19、22、42、44、46、75、78、81、101、104及107；輕鏈CDR2 (LCDR2)，其包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:17、20、76、79、102及105；及輕鏈CDR3 (LCDR3)，其包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:18、21、43、45、77、80、103及106；其中抗體特異性結合cKIT。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:1之HCDR1、SEQ ID NO:2之HCDR2；SEQ ID NO:3之HCDR3；SEQ ID NO:16之LCDR1；SEQ ID NO:17之LCDR2；及SEQ ID NO:18之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:4之HCDR1、SEQ ID NO:5之HCDR2；SEQ ID NO:3之HCDR3；SEQ ID NO:19之LCDR1；SEQ ID NO:20之LCDR2；及SEQ ID NO:21之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含SEQ ID NO:6之HCDR1、SEQ ID NO:2之HCDR2；SEQ

ID NO:3 之 HCDR3 ； SEQ ID NO:16 之 LCDR1 ； SEQ ID NO:17 之 LCDR2 ；及 SEQ ID NO:18 之 LCDR3 。

在一些實施例中，特異性結合於人類 cKIT 之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab') 包含 SEQ ID NO:7 之 HCDR1 、 SEQ ID NO:8 之 HCDR2 ； SEQ ID NO:9 之 HCDR3 ； SEQ ID NO:22 之 LCDR1 ； SEQ ID NO:20 之 LCDR2 ；及 SEQ ID NO:18 之 LCDR3 。

在一些實施例中，特異性結合於人類 cKIT 之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab') 包含 SEQ ID NO:27 之 HCDR1 、 SEQ ID NO:28 之 HCDR2 ； SEQ ID NO:29 之 HCDR3 ； SEQ ID NO:42 之 LCDR1 ； SEQ ID NO:17 之 LCDR2 ；及 SEQ ID NO:43 之 LCDR3 。

在一些實施例中，特異性結合於人類 cKIT 之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab') 包含 SEQ ID NO:30 之 HCDR1 、 SEQ ID NO:31 之 HCDR2 ； SEQ ID NO:29 之 HCDR3 ； SEQ ID NO:44 之 LCDR1 ； SEQ ID NO:20 之 LCDR2 ；及 SEQ ID NO:45 之 LCDR3 。

在一些實施例中，特異性結合於人類 cKIT 之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab') 包含 SEQ ID NO:32 之 HCDR1 、 SEQ ID NO:28 之 HCDR2 ； SEQ ID NO:29 之 HCDR3 ； SEQ ID NO:42 之 LCDR1 ； SEQ ID NO:17 之 LCDR2 ；及 SEQ ID NO:43 之 LCDR3 。

在一些實施例中，特異性結合於人類 cKIT 之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab') 包含 SEQ ID NO:33 之 HCDR1 、 SEQ ID NO:34 之 HCDR2 ； SEQ ID NO:35 之 HCDR3 ； SEQ ID NO:46 之 LCDR1 ； SEQ ID NO:20 之 LCDR2 ；及 SEQ ID NO:43 之 LCDR3 。

在一些實施例中，特異性結合於人類 cKIT 之抗體或抗體片段(例如

Fab 或 Fab') 包含 SEQ ID NO:1 之 HCDR1、SEQ ID NO:51 之 HCDR2；SEQ ID NO:3 之 HCDR3；SEQ ID NO:16 之 LCDR1；SEQ ID NO:17 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:18 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類 cKIT 之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab') 包含 SEQ ID NO:4 之 HCDR1、SEQ ID NO:52 之 HCDR2；SEQ ID NO:3 之 HCDR3；SEQ ID NO:19 之 LCDR1；SEQ ID NO:20 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:21 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類 cKIT 之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab') 包含 SEQ ID NO:6 之 HCDR1、SEQ ID NO:51 之 HCDR2；SEQ ID NO:3 之 HCDR3；SEQ ID NO:16 之 LCDR1；SEQ ID NO:17 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:18 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類 cKIT 之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab') 包含 SEQ ID NO:7 之 HCDR1、SEQ ID NO:53 之 HCDR2；SEQ ID NO:9 之 HCDR3；SEQ ID NO:22 之 LCDR1；SEQ ID NO:20 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:18 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類 cKIT 之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab') 包含 SEQ ID NO:60 之 HCDR1、SEQ ID NO:61 之 HCDR2；SEQ ID NO:62 之 HCDR3；SEQ ID NO:75 之 LCDR1；SEQ ID NO:76 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:77 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類 cKIT 之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab') 包含 SEQ ID NO:63 之 HCDR1、SEQ ID NO:64 之 HCDR2；SEQ ID NO:62 之 HCDR3；SEQ ID NO:78 之 LCDR1；SEQ ID NO:79 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:80 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab')包含 SEQ ID NO:65 之 HCDR1、SEQ ID NO:61 之 HCDR2；SEQ ID NO:62 之 HCDR3；SEQ ID NO:75 之 LCDR1；SEQ ID NO:76 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:77 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab')包含 SEQ ID NO:66 之 HCDR1、SEQ ID NO:67 之 HCDR2；SEQ ID NO:68 之 HCDR3；SEQ ID NO:81 之 LCDR1；SEQ ID NO:79 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:77 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab')包含 SEQ ID NO:86 之 HCDR1、SEQ ID NO:87 之 HCDR2；SEQ ID NO:88 之 HCDR3；SEQ ID NO:101 之 LCDR1；SEQ ID NO:102 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:103 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab')包含 SEQ ID NO:89 之 HCDR1、SEQ ID NO:90 之 HCDR2；SEQ ID NO:88 之 HCDR3；SEQ ID NO:104 之 LCDR1；SEQ ID NO:105 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:106 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab')包含 SEQ ID NO:91 之 HCDR1、SEQ ID NO:87 之 HCDR2；SEQ ID NO:88 之 HCDR3；SEQ ID NO:101 之 LCDR1；SEQ ID NO:102 之 LCDR2；及 SEQ ID NO:103 之 LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如 Fab 或 Fab')包含 SEQ ID NO:92 之 HCDR1、SEQ ID NO:93 之 HCDR2；SEQ ID NO:94 之 HCDR3；SEQ ID NO:107 之 LCDR1；SEQ ID NO:105

之LCDR2；及SEQ ID NO:103之LCDR3。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含有包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)，及包含SEQ ID NO:23之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含有包含SEQ ID NO:36之胺基酸序列的VH，及包含SEQ ID NO:47之胺基酸序列的VL。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含有包含SEQ ID NO:54之胺基酸序列的VH，及包含SEQ ID NO:23之胺基酸序列的VL。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含有包含SEQ ID NO:69之胺基酸序列的VH，及包含SEQ ID NO:82之胺基酸序列的VL。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含有包含SEQ ID NO:95之胺基酸序列的VH，及包含SEQ ID NO:108之胺基酸序列的VL。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含SEQ ID NO:14之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含SEQ ID NO:40之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含

有包含SEQ ID NO:58之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含SEQ ID NO:73之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:84之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含SEQ ID NO:99之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:110之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含選自SEQ ID NO:119、120或121之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含選自SEQ ID NO:125、126或127之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含選自SEQ ID NO:131、132或133之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含選自SEQ ID NO:137、138或139之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:84之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體片段(例如Fab')包含有包含選自SEQ ID NO:142、143或144之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:110之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體包含有包含SEQ ID NO:12之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體包含有包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體包含有包含SEQ ID NO:56之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體包含有包含SEQ ID NO:71之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:84之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之抗體包含有包含SEQ ID NO:97之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:110之胺基酸序列之輕鏈。

在某些態樣中，特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')為表1中描述之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')。

1. 結合於相同抗原決定基之抗體

本發明提供特異性結合於人類cKIT受體之細胞外結構域內的抗原決定基之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')。在某些態樣中，抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')可結合於人類cKIT細胞外結構域之結構域1-3內之抗原決定基。

本發明亦提供與表1中描述之抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或

Fab')結合於相同抗原決定基之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')。因此，其他抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')可基於其在cKIT結合分析法中與其他抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之交叉競爭(例如以統計顯著方式競爭性抑制其他抗體或抗體片段之結合)的能力來鑑別。基於抗體之交叉競爭將其「分組」之高通量方法描述於國際專利申請案第WO 2003/48731號中。測試抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')抑制本文中所揭示之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')結合於cKIT蛋白質(例如人類cKIT)之能力表明測試抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')可與該抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')競爭結合於cKIT；根據非限制性理論，此類抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')可與其進行競爭之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')結合於cKIT蛋白質上之相同或相關(例如結構上類似或空間上鄰近)之抗原決定基。在某一態樣中，與本文中所揭示之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')結合於cKIT上之相同抗原決定基的抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')為人類或人類化抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')。此類人類或人類化抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')可如本文中所描述來製備及分離。

2. 構架之修飾

本文中所揭示之抗體藥物結合物可包含經修飾之cKIT結合抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')，其包含對VH及/或VL內構架殘基之修飾，例如以改良抗體藥物結合物之特性。

在一些實施例中，進行構架修飾以降低抗體或抗體藥物結合物之免疫原性。舉例而言，一種方法為使一或多個構架殘基「回復突變」成相應生殖系序列。此類殘基可藉由比較抗體構架序列與衍生抗體之生殖系序列來識別。為了使構架區序列與所需生殖系構形「匹配」，殘基可藉由例如

定點突變誘發來「回復突變」成相應的生殖系序列。本發明亦意欲涵蓋此類「回復突變」抗體或抗體藥物結合物。

另一種構架修飾涉及使構架區內或甚至一或多個CDR區內之一或多個殘基突變，以移除T細胞抗原決定基，藉此降低抗體或抗體藥物結合物之潛在免疫原性。此方法亦稱為「去免疫」，且進一步詳細描述於Carr等人之美國專利公開案第2003/0153043號中。

除在構架或CDR區內進行修飾以外或替代性地，抗體可經工程改造以改變抗體之一或多種功能特性，諸如血清半衰期、補體結合。此外，抗體可經化學修飾(例如一或多個化學部分可連接至抗體)或經修飾以改變其糖基化，以再次改變抗體之一或多種功能特性。此等態樣中之每一者進一步詳細描述於下文中。

在一個態樣中，CH1之鉸鏈區經修飾使得鉸鏈區中之半胱胺酸殘基之數目改變，例如增加或減少。此方法進一步描述於Bodmer等人之美國專利案第5,677,425號中。改變CH1之鉸鏈區中半胱胺酸殘基之數目以例如促進輕鏈及重鏈之組裝，以提高或降低抗體之穩定性，或允許另一分子之結合。

在一些實施例中，本文中所揭示之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包括經修飾或經工程改造之胺基酸殘基，例如一或多個半胱胺酸殘基，如用於與藥物部分之結合之位點(Junutula JR等人: Nat Biotechnol 2008, 26:925-932)。在一個實施例中，本發明提供經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')，其包含本文中所描述之位置處用半胱胺酸進行之一個或多個胺基酸之取代。用於半胱胺酸取代之位點位於抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之恆定區中且因此適用於多種抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')，且

該等位點經選擇以提供穩定及均質的結合物。經修飾之抗體或片段可具有一個、兩個或更多個半胱胺酸取代，且此等取代可與如本文中所描述之其他修飾及結合方法組合使用。用於在抗體之特異性位置插入半胱胺酸之方法為此項技術中已知的，參見例如Lyons等人，(1990) *Protein Eng.*, 3:703-708、WO 2011/005481、WO 2014/124316、WO 2015/138615。在某些實施例中，經修飾之抗體包含在選自抗體之重鏈之位置117、119、121、124、139、152、153、155、157、164、169、171、174、189、191、195、197、205、207、246、258、269、274、286、288、290、292、293、320、322、326、333、334、335、337、344、355、360、375、382、390、392、398、400及422的其恆定區上用半胱胺酸進行之一或多個胺基酸之取代，且其中該等位置係根據EU系統編號。在某些實施例中，經修飾之抗體片段(例如Fab或Fab')包含在選自抗體片段(例如Fab或Fab')之重鏈之位置121、124、152、153、155、157、164、169、171、174、189及207的其恆定區上用半胱胺酸進行之一或多個胺基酸之取代，且其中該等位置係根據EU系統編號。在某些實施例中，經修飾之抗體片段(例如Fab或Fab')包含在選自抗體片段(例如Fab或Fab')之重鏈之位置124、152、153、155、157、164、174、189及207的其恆定區上用半胱胺酸進行之一或多個胺基酸之取代，且其中該等位置係根據EU系統編號。

在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含在選自抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之輕鏈之位置107、108、109、114、126、127、129、142、143、145、152、154、156、157、159、161、165、168、169、170、182、183、188、197、199及203的其恆定

區上用半胱胺酸進行之一或多個胺基酸之取代，其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為人類κ輕鏈。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含在選自抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之輕鏈之位置107、108、114、126、127、129、142、159、161、165、183及203的其恆定區上用半胱胺酸進行之一或多個胺基酸之取代，其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為人類κ輕鏈。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含在選自抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之輕鏈之位置114、129、142、145、152、159、161、165及197的其恆定區上用半胱胺酸進行之一或多個胺基酸之取代，其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為人類κ輕鏈。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含在選自抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之輕鏈之位置107、108、109、126、143、145、152、154、156、157、159、182、183、188、197、199及203的其恆定區上用半胱胺酸進行之一或多個胺基酸之取代，其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為人類κ輕鏈。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含在選自抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之輕鏈之位置145、152及197的其恆定區上用半胱胺酸進行之一或多個胺基酸之取代，其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為人類κ輕鏈。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含在選自抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之輕鏈之位置114及165的其恆定區上用半胱胺酸進行之一或多個胺基酸之取代，其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為人類κ輕鏈。

在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含在

選自抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之輕鏈之位置143、145、147、156、159、163、168的其恆定區上用半胱胺酸進行之或多個胺基酸之取代，其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為人類 λ 輕鏈。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含在抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之輕鏈之位置143(藉由EU編號)處的半胱胺酸，其中輕鏈為人類 λ 輕鏈。

在某些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含在其恆定區上用半胱胺酸進行之兩個或更多個胺基酸之取代之組合，且位置之組合可選自上文所列之位置中之任一者。

在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含以下位置中之一或多者處之半胱胺酸：重鏈之位置124、重鏈之位置152、重鏈之位置153、重鏈之位置155、重鏈之位置157、重鏈之位置164、重鏈之位置174、輕鏈之位置114、輕鏈之位置129、輕鏈之位置142、輕鏈之位置159、輕鏈之位置161或輕鏈之位置165，且其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為 κ 鏈。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含以下位置中之四者處之半胱胺酸：重鏈之位置124、重鏈之位置152、重鏈之位置153、重鏈之位置155、重鏈之位置157、重鏈之位置164、重鏈之位置174、輕鏈之位置114、輕鏈之位置129、輕鏈之位置142、輕鏈之位置159、輕鏈之位置161或輕鏈之位置165，且其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為 κ 鏈。

在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含重鏈之位置152處之半胱胺酸，其中該位置係根據EU系統編號。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含重鏈之位置124處之

半胱胺酸，其中該位置係根據EU系統編號。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含輕鏈之位置165處之半胱胺酸，其中該位置係根據EU系統編號且其中輕鏈為 κ 鏈。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含輕鏈之位置114處之半胱胺酸，其中該位置係根據EU系統編號且其中輕鏈為 κ 鏈。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含輕鏈之位置143處之半胱胺酸，其中該位置係根據EU系統編號且其中輕鏈為 λ 鏈。

在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含重鏈之位置152及輕鏈之位置165處之半胱胺酸且其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為 κ 鏈。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含重鏈之位置152及輕鏈之位置114處之半胱胺酸且其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為 κ 鏈。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含重鏈之位置152及輕鏈之位置143處之半胱胺酸且其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為 λ 鏈。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含重鏈之位置124及位置152處之半胱胺酸，且其中該等位置係根據EU系統編號。

在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含以下位置中之一或多者處之半胱胺酸：重鏈之位置155、重鏈之位置189、重鏈之位置207、輕鏈之位置145、輕鏈之位置152或輕鏈之位置197，且其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為 κ 鏈。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含以下位置中之兩者或更多者(例如2、3、4)處之半胱胺酸：重鏈之位置155、重鏈之位置189、重鏈

之位置207、輕鏈之位置145、輕鏈之位置152或輕鏈之位置197，且其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為κ鏈。

在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含以下位置中之一或多者處之半胱胺酸：重鏈之位置124、重鏈之位置152、重鏈之位置153、重鏈之位置155、重鏈之位置157、重鏈之位置164、重鏈之位置174、輕鏈之位置114、輕鏈之位置129、輕鏈之位置142、輕鏈之位置159、輕鏈之位置161或輕鏈之位置165，且其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為κ鏈。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')包含以下位置中之兩者或更多者(例如2、3、4)處之半胱胺酸：重鏈之位置124、重鏈之位置152、重鏈之位置153、重鏈之位置155、重鏈之位置157、重鏈之位置164、重鏈之位置174、輕鏈之位置114、輕鏈之位置129、輕鏈之位置142、輕鏈之位置159、輕鏈之位置161或輕鏈之位置165，且其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為κ鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之經修飾之抗體片段(例如Fab)包含有包含SEQ ID NO:118之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:122之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之經修飾之抗體片段(例如Fab)包含有包含SEQ ID NO:118之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:123之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之經修飾之抗體片段(例如Fab)包含有包含SEQ ID NO:124之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:128之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之經修飾之抗體片段(例如Fab)包含有包含SEQ ID NO:124之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:129之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之經修飾之抗體片段(例如Fab)包含有包含SEQ ID NO:130之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:134之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之經修飾之抗體片段(例如Fab)包含有包含SEQ ID NO:130之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:135之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之經修飾之抗體片段(例如Fab)包含有包含SEQ ID NO:136之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:140之胺基酸序列之輕鏈。

在一些實施例中，特異性結合於人類cKIT之經修飾之抗體片段(例如Fab)包含有包含SEQ ID NO:141之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:145之胺基酸序列之輕鏈。

3. 產生cKIT抗體或抗體片段

抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')可藉由此項技術中已知的任何手段製備，包括(但不限於)重組表現、化學合成或全長單株抗體之酶促消化，該等全長單株抗體可藉由例如融合瘤或重組產生來獲得。重組表現可來自此項技術中已知的任何適合的宿主細胞，例如哺乳動物宿主細胞、細菌宿主細胞、酵母宿主細胞、昆蟲宿主細胞或藉由無細胞株統(例如Sutro之Xpress CF™ Platform，<http://www.sutro.bio.com/technology/>)進行。

本發明亦提供編碼本文中所描述之抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之聚核苷酸，例如編碼包含如本文中所描述之互補決定區之重鏈或輕鏈可變區或區段之聚核苷酸。在一些態樣中，編碼重鏈可變區(VH)之聚核苷酸與選自由以下組成之群的聚核苷酸具有至少85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%核酸序列一致性：SEQ ID NO:11、37、55、70及96。在一些態樣中，編碼輕鏈可變區(VL)之聚核苷酸與選自由以下組成之群的聚核苷酸具有至少85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%核酸序列一致性：SEQ ID NO:24、48、83及109。

在一些態樣中，編碼抗體重鏈之聚核苷酸與SEQ ID NO:13、39、57、72及98之聚核苷酸具有至少85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%核酸序列一致性。在一些態樣中，編碼抗體輕鏈之聚核苷酸與SEQ ID NO:26、50、85及111之聚核苷酸具有至少85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%核酸序列一致性。

在一些態樣中，編碼Fab'重鏈之聚核苷酸與SEQ ID NO:15、41、59、74及100之聚核苷酸具有至少85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%核酸序列一致性。在一些態樣中，編碼Fab'輕鏈之聚核苷酸與SEQ ID NO:26、50、85及111之聚核苷酸具有至少85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%核酸序列一致性。

本發明之聚核苷酸可僅編碼抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之可變區序列。其亦可編碼抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之可變區及

恆定區。一些聚核苷酸序列編碼包含一個所例示之抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')的重鏈及輕鏈之可變區之多肽。

聚核苷酸序列可藉由重新固相DNA合成或藉由編碼抗cKIT抗體或其結合片段之現有序列(例如以下實例中所述之序列)之PCR突變誘發來產生。核酸之直接化學合成可藉由此項技術中已知之方法實現，諸如Narang等人, Meth. Enzymol. 68:90, 1979之磷酸三酯法；Brown等人, Meth. Enzymol. 68:109, 1979之磷酸二酯法；Beaucage等人, Tetra. Lett., 22:1859, 1981之胺基磷酸二乙酯法；及美國專利案第4,458,066號之固體載體法。藉由PCR向聚核苷酸序列引入突變可如以下文獻中所述進行：例如PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, H.A. Erlich (編), Freeman Press, NY, NY, 1992；PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Innis等人(編), Academic Press, San Diego, CA, 1990；Mattila等人, Nucleic Acids Res. 19:967, 1991；及Eckert等人, PCR Methods and Applications 1:17, 1991。

在本發明中亦提供用於製備上述抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之表現載體及宿主細胞。可使用各種表現載體表現編碼抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之聚核苷酸。基於病毒之表現載體與非病毒表現載體皆可用於在哺乳動物宿主細胞中產生抗體。非病毒載體及系統包括質體、游離型載體(通常具有用於表現蛋白質或RNA之表現卡匣)及人類人工染色體(參見例如Harrington等人, Nat Genet. 15:345, 1997)。舉例而言，適用於在哺乳動物(例如人類)細胞中表現抗cKIT聚核苷酸及多肽之非病毒載體包括pThioHis A、B及C、pcDNA3.1/His、pEBVHis A、B及C (Invitrogen, San Diego, CA)、MPSV載體及此項技術中已知用於表現其

他蛋白質之許多其他載體。適用病毒載體包括基於反轉錄病毒之載體、腺病毒、腺相關病毒、疱疹病毒，基於SV40之載體、乳頭狀瘤病毒、HBP 埃-巴二氏病毒(HBP Epstein Barr virus)、牛痘病毒載體及勝利基森林病毒(Semliki Forest virus ; SFV)。參見Brent等人，如上；Smith, Annu. Rev. Microbiol. 49:807, 1995；及Rosenfeld等人, Cell 68:143, 1992。

表現載體之選擇視欲表現載體之所需宿主細胞而定。典型地，表現載體含有可操作地連接於編碼抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')之聚核苷酸之啟動子及其他調節序列(例如強化子)。在一些態樣中，除在誘導條件下以外，使用誘導性啟動子防止所插入之序列之表現。誘導性啟動子包括例如阿拉伯糖、lacZ、金屬硫蛋白啟動子或熱休克啟動子。經轉型之生物體之培養可在使群體不偏向表現產物被宿主細胞良好耐受的非誘導條件下擴增。除啟動子以外，其他調節元件也可能是必需或所需的，以用於有效表現抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')。此等元件典型地包括ATG起始密碼子及相鄰的核糖體結合位點或其他序列。此外，表現效率可藉由在使用中包涵對細胞株統合適之強化子來增強(參見例如Scharf等人，Results Probl. Cell Differ. 20:125, 1994；及Bittner等人，Meth. Enzymol., 153:516, 1987)。舉例而言，SV40強化子或CMV強化子可用於增加哺乳動物宿主細胞中之表現。

表現載體亦可提供分泌信號序列位置，以形成具有由所插入之抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')序列編碼之多肽之融合蛋白。更通常，所插入之抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')序列在包涵於載體中之前連接至信號序列。待用於接收編碼抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')輕鏈及重鏈可變域之序列之載體有時亦編碼恆定區或其某些部

分。此類載體允許可變區以與恆定區形成之融合蛋白形式表現，藉此引起產生完整抗體或其片段。

用於攜帶及表現抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')鏈之宿主細胞可為原核或真核的。大腸桿菌為一種適用於選殖及表現本發明之聚核苷酸之原核宿主。其他適用的微生物宿主包括桿菌(諸如枯草桿菌(*Bacillus subtilis*))，及其他腸內菌科(諸如沙門氏菌(*Salmonella*)、沙雷氏菌(*Serratia*))，及各種假單胞菌(*Pseudomonas*)種。在此等原核宿主中，吾人亦可製造表現載體，其典型地含有與宿主細胞相容之表現控制序列(例如複製起點)。此外，將存在任何數目之多種熟知啟動子，諸如乳糖啟動子系統、色胺酸(trp)啟動子系統、 β -內醯胺酶啟動子系統或來自噬菌體 λ 之啟動子系統。啟動子通常視情況與操縱序列一起控制表現，且具有用於起始且完成轉錄及轉譯之核糖體結合位點序列及其類似物。其他微生物，諸如酵母，亦可用於表現抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')多肽。亦可使用昆蟲細胞與桿狀病毒載體之組合。

在其他態樣中，使用哺乳動物宿主細胞表現及產生本發明之抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')多肽。舉例而言，其可為表現內源性免疫球蛋白基因之融合瘤細胞株(例如，如實例中所描述之骨髓瘤融合瘤純系)或具有外源性表現載體之哺乳動物細胞株(例如以下例示之SP2/0骨髓瘤細胞)。此等細胞包括任何正常致死或正常或異常永生之動物或人類細胞。舉例而言，已開發出能夠分泌完整免疫球蛋白之多種適合的宿主細胞株，包括CHO細胞株、各種COS細胞株、HeLa細胞、骨髓瘤細胞株、經轉型之B細胞及融合瘤。使用哺乳動物組織細胞培養物表現多肽大體上論述於例如Winnacker, *From Genes to Clones*, VCH Publishers, N.Y., N.Y.,

1987中。哺乳動物宿主細胞之表現載體可包括表現控制序列，諸如複製起點、啟動子及強化子(參見例如Queen等人, Immunol. Rev. 89:49-68, 1986)，及必需的處理資訊位點，諸如核糖體結合位點、RNA剪接位點、聚腺苷酸化位點，及轉錄終止子序列。此等表現載體通常含有來源於哺乳動物基因或來源於哺乳動物病毒之啟動子。適合的啟動子可為組成性、細胞類型特異性、階段特異性及/或可調節或可調控的。適用的啟動子包括(但不限於)金屬硫蛋白啟動子、組成性腺病毒主要晚期啟動子、地塞米松(dexamethasone)誘導性MMTV啟動子、SV40啟動子、MRP polIII啟動子、組成性MPSV啟動子、四環素(tetracycline)誘導性CMV啟動子(諸如人類即刻早期CMV啟動子)、組成性CMV啟動子及此項技術中已知之啟動子-強化子組合。

用於引入含有相關聚核苷酸序列之表現載體之方法視細胞宿主之類型而變化。舉例而言，氯化鈣轉染通常用於原核細胞，而磷酸鈣處理或電致孔可用於其他細胞宿主(通常參見Sambrook等人，同上)。其他方法包括例如電致孔、磷酸鈣處理、脂質體介導之轉型、注射及顯微注射、衝擊法、類病毒體(virosome)、免疫脂質體、聚陽離子:核酸結合物、裸DNA、人工病毒粒子、與疱疹病毒結構蛋白VP22融合(Elliot及O'Hare, Cell 88:223, 1997)、DNA之藥劑增強性吸收，及離體轉導。就長期高產量生產重組型蛋白質而言，通常需要穩定的表現。舉例而言，可使用含有複製或內源性表現元件之病毒來源及可選標記基因之表現載體製備穩定表現抗cKIT抗體或抗體片段(例如Fab或Fab')鏈之細胞株。在引入載體之後，可允許細胞在豐富培養基中生長1-2天，隨後將其與選擇性培養基交換。可選標記之目的為向選擇賦予抵抗性，且其存在使得在選擇性培養基

中成功表現所引入之序列的細胞生長。抗性、穩定轉染之細胞可使用適於該細胞類型之組織培養技術增殖。

抗體片段，諸如Fab或Fab'，可使用酶(諸如番木瓜蛋白酶(以產生Fab片段)或胃蛋白酶(以產生Fab'片段))，藉由免疫球蛋白分子之蛋白水解分裂製備。與Fab片段相比，Fab'片段亦含有鉸鏈區，其包括形成免疫球蛋白分子之兩個重鏈之間的二硫鍵之兩個天然半胱胺酸。

治療用途

本發明之結合物適用於多種應用，包括(但不限於)用於在有此需要之患者(例如：造血幹細胞移植受體)中移除造血幹細胞。因此，本文中提供一種在有需要之患者中移除造血幹細胞之方法，其係投與患者有效量之本文中所描述之任一種結合物。本文中亦提供調節造血幹細胞移植患者(例如移植受體)之方法，其係投與患者有效量之本文中所描述之任一種結合物，及在對患者進行造血幹細胞移植之前有足夠的時間從患者之循環清除該等結合物。可向患者經靜脈內投與結合物。亦提供本文中所描述之任一種結合物或醫藥組合物之用途，其係用於在有此需要之患者中移除造血幹細胞。亦提供本文中所描述之任一種結合物或醫藥組合物之用途，其係用於製造用以在有此需要之患者中移除造血幹細胞之藥劑。

內源性造血幹細胞通常駐留於骨髓竇狀隙內。其中駐留幹細胞之此物理環境稱為幹細胞微環境，或幹細胞生態棲位。涉及此生態棲位之基質及其他細胞提供可溶及結合因子，其具有多種作用。已提出造血幹細胞與其生態棲位之間的相互相用之各種模型。舉例而言，已提出一種模型，其中當幹細胞分裂時，僅一個子代留存於生態棲位中，且另一個子細胞離開生態棲位進行分化。已提出可藉由選擇性消耗內源性造血幹細胞，藉由開

放用於移植供體幹細胞之幹細胞來增強移植效率(參見例如 WO 2008/067115)。

造血幹細胞(HSC)移植或骨髓移植(早期稱呼)為廣泛用於影響身體血液幹細胞之疾病範圍(諸如白血病、嚴重貧血、免疫缺陷)及一些酵素缺陷疾病之既定治療法。此等疾病通常導致患者需要用新的健康血球置換其骨髓。

HSC移植通常為同種異體，此意謂患者接收來自相同物種之另一個體(手足成員、匹配相關、單倍體同一性相關或不相關、志願者供體)之幹細胞。據估計，約30%的需要造血幹細胞移植之患者可以向具有適合的組織類型之手足成員尋求幫助。另外70%的患者必須依賴於不相關、志願者供體之匹配或可獲得單倍體同一性、相關供體。重要的是，供體及患者細胞之特徵要類似。造血幹細胞移植亦可為自體性，其中所移植之細胞係來源於個體本身，亦即供體及受體為同一個體。此外，移植可為同基因型，亦即來自遺傳學上相同的個體，諸如雙胞胎。在另一態樣中，移植可為異種性，亦即來源於不同物種，其在沒有足夠的相同物種之供體時(諸如器官移植時)即值得關注。

在HSC移植之前，患者通常經歷預處理或調節方法。此預處理或調節之目的為儘最大可能地移除體內不合需要的細胞(例如惡性/癌細胞)，以達最小的排斥，及/或藉由消耗內源性HSC來開放幹細胞，以使供體幹細胞有效移植至此等生態棲位中。接著向患者靜脈內或在一些情況下，骨內提供供體之健康HSC。然而，許多風險與HSC移植相關聯，包括植入不良、免疫排斥、移植物抗宿主疾病(GVHD)或感染。儘管供體及患者之細胞似乎在組織類型方面相同，例如MHC分子匹配(或單倍體同一性)；但此

等個體之間仍存在免疫細胞可視為危險的微小差異。此意謂新免疫系統(來自新幹細胞之白血球)將新主體視為「外來」的，其引起免疫侵襲。此反應，稱為移植物抗宿主疾病(GVHD)，可變成危及患者生命。在HSC移植之後，歸因於在新骨髓開始發揮功能之前不存在白血球，患者亦具有增加之感染風險。在一些情況下，此週期可持續多個月直至新免疫系統成熟。一些此等機會性感染可危及生命。

因此，需要改良調節及移植方法，及降低與HSC移植相關聯之風險且增加其對各種病症之有效性。本文中提供新穎抗體藥物結合物，其藉由在移植之前特異性殺死受體之內源性HSC而非所有其他免疫細胞，保持部分活性免疫防禦以對抗在移植之後的感染，但同時歸因於個體不能由其自身HSC形成新的免疫細胞而提供間接免疫抑制作用。因為預處理與化學療法或輻射相比可更溫和且副作用之嚴重度較低，其可在移植患者中誘導較少GVHD。

本文中所描述之抗體藥物結合物可用於移除內源性造血幹細胞，例如在造血幹細胞移植之前的預處理/調節方法中。舉例而言，本發明之結合物可用於治療其中幹細胞移植可為有利的任何非惡性病狀/病症，諸如重度再生不全性貧血(SAA)、韋-奧氏症候群(Wiskott Aldrich Syndrome)、胡爾勒症候群(Hurlers Syndrome)、家族性噬血細胞性淋巴組織細胞增生症(FHL)、慢性肉芽腫性疾病(CGD)、柯士曼症候群(Kostmanns syndrome)、重度免疫缺乏症候群(SCID)、其他自體免疫病症，諸如SLE、多發性硬化、IBD、克羅恩氏病(Crohns Disease)、潰瘍性結腸炎、修格連氏症候群(Sjogrens syndrome)、脈管炎、狼瘡、重症肌無力、韋格納氏病(Wegeners disease)、先天性代謝缺陷及/或其他免疫缺

乏症。

此外，本發明之結合物可用於治療其中幹細胞移植可為有利的任何惡性病狀/病症，諸如血液科疾病、血液學惡性病或實體腫瘤(例如腎癌、肝癌、胰臟癌)。可用所主張之方法及抗體治療之常見類型之血液學疾病/惡性病為白血病、淋巴瘤及骨髓發育不良症候群。白血病為由稱為母細胞之不成熟白血球的異常增加表徵之血液或骨髓癌症類型，且術語白血病包括：急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性單核球性白血病(AMoL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)及其他白血病，諸如毛細胞白血病(HCL)、T細胞前淋巴細胞性白血病(T-PLL)、大顆粒淋巴球性白血病及成年人T細胞白血病。在本發明之一個態樣中，所治療之白血病為急性白血病。在另一態樣中，白血病為ALL、AML或AMoL。淋巴瘤包括前驅體T細胞白血病/淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、濾泡性淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、B細胞慢性淋巴球性白血病/淋巴瘤、MALT淋巴瘤、蕁樣黴菌病(Mycosis fungoides)、未明確分類之周邊T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)之結節性硬化形式、霍奇金氏淋巴瘤之混合型細胞性亞型。骨髓發育不良症候群(MDS)為在骨髓中之造血細胞受損時發生之病狀群之名稱。此損壞引起一或多種血球之數目減少。MDS再分為7種類別；伴有單譜系發育不良之頑抗性細胞減少症(RCUD)、伴有環形含鐵胚血球之頑抗性貧血(RARS)、伴有多譜系發育不良之頑抗性細胞減少症(RCMD)、伴有母細胞-1過量之頑抗性貧血(RAEB-1)、伴有母細胞-2過量之頑抗性貧血(RAEB-2)、骨髓發育不良症候群、類別不明的疾病(MDS-U)及與經分離之del(5q)相關聯之骨髓發育不良症候群。

在一些實施例中，需要移除造血幹細胞(例如造血幹細胞移植受體)之患者可能患有遺傳性免疫缺乏疾病、自體免疫病症、造血病症或先天性代謝缺陷。

在一些實施例中，造血病症可選自以下中之任一者：急性骨髓白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性單核球性白血病(AMoL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、骨髓增生症、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma)、霍奇金氏病、再生不全性貧血、純紅血球發育不全、陣發性夜間血紅素尿症、范康尼氏貧血(Fanconi anemi)、重型地中海貧血、鐮狀細胞貧血、嚴重合併性免疫缺乏、韋-奧氏症候群、噬血細胞性淋巴組織細胞增生症。

先天性代謝缺陷亦稱為遺傳性代謝疾病(IMB)或先天性代謝疾病，其為一種遺傳疾病，包括碳水化合物代謝、胺基酸代謝、有機酸代謝之先天性病症或溶酶體貯積病。在一些實施例中，先天性代謝缺陷係選自黏多醣病、戈謝病(Gaucher disease)、異染性腦白質病變或腎上腺腦白質營養不良。

此外，本發明之結合物可用於治療胃腸道基質腫瘤(GIST)，諸如cKIT陽性GIST。在一些實施例中，本發明之結合物可用於治療表現野生型cKIT之GIST。在一些實施例中，本發明之結合物可用於治療對治療，例如伊馬替尼(Glivec®/Gleevec®)具有抗性之GIST。

組合療法

在某些實例中，本發明之抗體藥物結合物可與另一種調節方案(諸如放射療法或化學療法)組合使用。

在某些實例中，本發明之抗體藥物結合物可與另一種治療劑(諸如抗癌劑、抗噁心劑(或止吐劑)、疼痛舒解劑、動員劑或其組合)組合使用。

考慮用於組合療法之一般化學治療劑包括阿那曲唑(anastrozole)(Arimidex[®])、比卡魯胺(bicalutamide)(Casodex[®])、硫酸博萊黴素(bleomycin sulfate)(Blenoxane[®])、白消安(busulfan)(Myleran[®])、白消安注射劑(busulfan injection)(Busulfex[®])、卡培他濱(capecitabine)(Xeloda[®])、N4-戊氧基羰基-5-脫氧-5-氟胞苷、卡鉑(carboplatin)(Paraplatin[®])、卡莫司汀(carmustine)(BiCNU[®])、苯丁酸氮芥(chlorambucil)(Leukeran[®])、順鉑(cisplatin)(Platinol[®])、克拉屈濱(cladribine)(Leustatin[®])、環孢黴素(cyclosporine)(Sandimmune[®]、Neoral[®]或Restasis[®])、環磷醯胺(Cytosan[®]或Neosar[®])、阿糖胞苷(cytarabine)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)(Cytosar-U[®])、阿糖胞苷脂質體注射劑(DepoCyt[®])、達卡巴嗪(dacarbazine)(DTIC-Dome[®])、放線菌素D(dactinomycin)(Actinomycin D、Cosmegen)、鹽酸道諾黴素(daunorubicin hydrochloride)(Cerubidine[®])、檸檬酸道諾黴素脂質體注射劑(DaunoXome[®])、地塞米松(dexamethasone)、多西他賽(docetaxel)(Taxotere[®])、鹽酸阿黴素(doxorubicin hydrochloride)(Adriamycin[®]、Rubex[®])、依託泊苷(etoposide)(Vepesid[®])、磷酸氟達拉賓(fludarabine phosphate)(Fludara[®])、5-氟尿嘧啶(Adrucil[®]、Efudex[®])、氟他胺(flutamide)(Eulexin[®])、替紮他濱(tezacitibine)、吉西他濱(Gemcitabine)(二氟脫氧胞苷)、羥基尿素(Hydrea[®])、伊達比星(Idarubicin)(Idamycin[®])、異環磷醯胺(IFEX[®])、伊立替康(irinotecan)(Camptosar[®])、L-天冬醯胺酶(ELSPAR[®])、甲醯四氫葉酸

鈣、美法侖(melphalan)(Alkeran[®])、6-巯基嘌呤(Purinethol[®])、甲胺喋呤(Folex[®])、米托蒽醌(mitoxantrone)(Novantrone[®])、麥羅塔(mylotarg)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)(Taxol[®])、菲尼克斯(phoenix)(Yttrium90/MX-DTPA)、噴司他汀(pentostatin)、具有卡莫司汀(carmustine)植入物之聚苯丙生20 (polifeprosan 20)(Gliadel[®])、檸檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate)(Nolvadex[®])、替尼泊苷(teniposide)(Vumon[®])、6-硫代鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、替拉紫明(tirapazamine)(Tirazone[®])、注射用鹽酸拓朴替康(topotecan hydrochloride)(Hycamptin[®])、長春鹼(vinblastine)(Velban[®])、長春新鹼(vincristine)(Oncovin[®])及長春瑞賓(vinorelbine)(Navelbine[®])。

在一些實施例中，本發明之抗體藥物結合物可與CD47阻斷劑(例如抗CD47抗體或其片段)組合使用。據報導，阻斷CD47與信號調節蛋白質 α (SIRP α)之間的相互相用之抗CD47微體可增強裸抗c-Kit抗體對內源性HSC之消耗(Chhabra等人, *Science Translational Medicine* **8** (351), 351ra105)。

在一些實施例中，本發明之抗體藥物結合物可與另一種特異性結合於造血幹細胞或造血祖細胞之抗體或其片段(例如抗CD45抗體或其片段、抗CD34抗體或其片段、抗CD133抗體或其片段、抗CD59抗體或其片段或抗CD90抗體或其片段)組合使用。在一些實施例中，本發明之抗體藥物結合物可與Dyrk1a抑制劑(諸如野芸香鹼(Harmine)、INDY、ML 315鹽酸鹽、ProINDY、Tocris[™] TC-S 7044、Tocris[™] TG 003、FINDY、TBB、DMAT、CaNDY等)組合使用。

在一些實施例中，本發明之抗體藥物結合物可與一或多種免疫抑制

劑(諸如糖皮質激素,例如強的松(prednisone)、地塞米松(dexamethasone)及氫化可的松(hydrocortisone);細胞抑制劑,例如烷基化劑、抗代謝劑、甲胺喋呤、硫唑嘌呤、巯基嘌呤、放線菌素D等;作用於免疫親和素之藥物,例如他克莫司(tacrolimus)(Prograf®、Astograf XL®或Envarsus XR®)、西羅莫司(sirolimus)(雷帕黴素(rapamycin)或Rapamune®)及依維莫司(everolimus);干擾素;類巯基糖甙;TNF結合蛋白質;黴酚酸酯;芬戈莫德(fingolimod);多球殼菌素(myriocin);等)組合使用。在一些實施例中,本發明之抗體藥物結合物可與一或多特異性消耗T細胞之藥劑(諸如氟達拉濱(Fludarabine)、環孢菌素(Ciclosporin)、抗CD52抗體(例如阿倫單抗(Alemtuzumab))、抗胸腺細胞球蛋白(ATG)、抗CD3抗體或其片段、抗CD4抗體或其片段、抗CD8抗體或其片段或抗人類TCR α/β 抗體或其片段)組合使用。T細胞消耗療法可降低宿主對移植物反應,該反應可引起排斥移植物。

在一些實施例中,本發明之抗體藥物結合物可與一或多種選自以下之藥劑組合使用:普樂沙福(plerixafor)(亦稱為AMD3100、Mozobil®)、粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF),例如沙格司亭(Leukine®),或粒細胞-群落刺激因子(G-CSF),例如非格司亭(filgrastim)或派非格司亭(pegfilgrastim)(Zarzio®、Zarxio®、Neupogen®、Neulasta®、Nufil®、Religrast®、Emgrast®、Neukine®、Grafeel®、Imumax®、Filcad®)。

在一個態樣中,本發明之抗體藥物結合物組合成醫藥組合調配物,或與具有抗癌特性之第二化合物組合成組合療法形式之給藥方案。醫藥組合調配物或給藥方案中之第二化合物可與組合中之結合物具有互補活性,使得其不會不利地彼此影響。

如本文中所使用，術語「醫藥組合」係指呈一種單位劑型之固定組合，或非固定組合或分裝部分之套組以用於組合投藥，其中兩種或更多種治療劑可同時獨立地投與或在時間間隔內分別投與，尤其其中此等時間間隔使得組合搭配物展示協作效應，例如協同效應。

術語「組合療法」係指投與兩種或更多種治療劑來治療本發明中所描述之治療性病狀或病症。此類投藥涵蓋此等治療劑以實質上同時之方式，諸如以具有固定比率之活性成分的單一膠囊之形式共同投藥。或者，此類投藥涵蓋各活性成分在多個或單獨容器(例如膠囊、粉末及液體)中共同投藥。粉末及/或液體在投藥之前可復原或稀釋至所需劑量。此外，此類投藥亦涵蓋在大致相同的時間或在不同時間依序使用各類型治療劑。在任一種情況下，治療方案將提供藥物組合在治療本文中所描述之病狀或病症方面的有利作用。

組合療法可提供「協同作用」且證實「協同性」，亦即當活性成分一起使用時所達成之作用大於由分別使用化合物所產生之作用的總和。協同作用可在活性成分如下時獲得：(1)共同調配且以組合、單位劑量調配物形式同時投與或遞送；(2)以單獨調配物形式交替或同時遞送；或(3)藉由某一其他方案。當以交替療法遞送時，協同作用可在化合物例如藉由在分開的注射器中的不同注射來依序投與或遞送時獲得。一般而言，在交替療法期間，依序，亦即依次投與有效劑量之各活性成分，而在組合療法中，共同投與有效劑量之兩種或更多種活性成分。

醫藥組合物

為了製備包括一或多種本文中所描述之抗體藥物結合物之醫藥學或無菌組合物，所提供之結合物可與醫藥學上可接受之載劑或賦形劑混合。

可藉由以例如凍乾粉末、漿料、水性溶液、洗劑或懸浮液形式與生理學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑混合來製備治療劑及診斷劑之調配物(參見例如Hardman等人, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y., 2001 ; Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y., 2000 ; Avis等人(編), Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY, 1993 ; Lieberman等人(編), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY, 1990 ; Lieberman等人(編) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY, 1990 ; Weiner及Kotkoskie, Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 2000)。

在一些實施例中，包含本發明之抗體結合物之醫藥組合物為凍乾物製劑。在某些實施例中，包含抗體結合物之醫藥組合物為小瓶中含有抗體結合物、組胺酸、蔗糖及聚山梨醇酯20之凍乾物。在某些實施例中，包含抗體結合物之醫藥組合物為小瓶中含有抗體結合物、丁二酸鈉及聚山梨醇酯20之凍乾物。在某些實施例中，包含抗體結合物之醫藥組合物為小瓶中含有抗體結合物、海藻糖、檸檬酸酯及聚山梨醇酯8之凍乾物。凍乾物可經復原，例如用水、生理食鹽水，以用於注射。在特定實施例中，溶液包含抗體結合物、組胺酸、蔗糖及聚山梨醇酯20，其pH值為約5.0。在另一特定實施例中，溶液包含抗體結合物、丁二酸鈉及聚山梨醇酯20。在另一特定實施例中，溶液包含抗體結合物、脫水海藻糖、脫水檸檬酸酯、檸檬酸及聚山梨醇酯8，其pH值為約6.6。對於靜脈內投藥，所得溶液通常在

載劑溶液中進一步稀釋。

選擇用於治療之投藥方案視若干因素而定，包括實體之血清或組織周轉率、症狀程度、實體之免疫原性及生物基質中之目標細胞之可接近性。在某些實施例中，投藥方案根據副作用之可接受含量來最大化遞送至患者之治療劑量。因此，所遞送之生物製劑量部分視特定實體及所治療之病狀之嚴重程度而定。關於選擇抗體、細胞因子及小分子之適當劑量之指導為可獲得的(參見例如Wawrzynczak, Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK, 1996；Kresina (編), Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1991；Bach (編), Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1993；Baert等人, New Engl. J. Med. 348:601-608, 2003；Milgrom等人, New Engl. J. Med. 341:1966-1973, 1999；Slamon等人, New Engl. J. Med. 344:783-792, 2001；Beniaminovitz等人, New Engl. J. Med. 342:613-619, 2000；Ghosh等人, New Engl. J. Med. 348:24-32, 2003；Lipsky等人, New Engl. J. Med. 343:1594-1602, 2000)。

適當劑量由臨床醫師例如使用此項技術中已知或懷疑影響治療或預測影響治療之參數或因素來確定。通常，初始劑量為稍微小於最佳劑量的量，且隨後以較小增量遞增，直至達成所需或最佳作用(相對於任何負面的副作用而言)。重要診斷量測包括例如炎症或所產生發炎細胞因子之含量之症狀。

本發明之醫藥組合物中活性成分之實際劑量水準可變化，以獲得在對患者無毒性之情況下有效地達成特定患者、組合物及投藥模式之所需治

療響應的活性成分之量。所選劑量水平將視多種藥物動力學因素而定，該等因素包括所使用之本發明之特定組合物的活性；投藥途徑；投藥時間；所使用之特定化合物之排泄速率；治療持續時間；與所使用之特定組合物組合的其他藥物、化合物及/或材料；所治療之患者之年齡、性別、體重、病狀、一般健康狀況及先前病史；及醫學技術中熟知之類似因素。

包含本發明之抗體結合物之組合物可藉由連續輸液或藉由以例如一天、一週或每週1-7次、每隔一週一次、每三週一次、每四週一次、每五週一次、每六週一次、每七週一次或每八週一次之間隔給藥來提供。可靜脈內、皮下或骨內進行給藥。特異性劑量方案為涉及避免大量不合需要的副作用之最大劑量或劑量頻率之方案。

對於本發明之抗體結合物，投與患者之劑量可為0.0001 mg/kg至100 mg/kg患者體重。劑量可在0.001 mg/kg與50 mg/kg、0.005 mg/kg與20 mg/kg、0.01 mg/kg與20 mg/kg、0.02 mg/kg與10 mg/kg、0.05與5 mg/kg、0.1 mg/kg與10 mg/kg、0.1 mg/kg與8 mg/kg、0.1 mg/kg與5 mg/kg、0.1 mg/kg與2 mg/kg、0.1 mg/kg與1 mg/kg患者體重之間。可使用患者體重(公斤；kg)乘以待投與之劑量(mg/kg)來計算抗體結合物之劑量。

本發明之抗體結合物之給藥可重複且投藥可間隔小於1天、至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2個月、75天、3個月、4個月、5個月或至少6個月。在一些實施例中，本發明之抗體結合物係每週兩次、每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次或更不頻繁地投與。

用於特定患者之有效量可視諸如所治療之病狀、患者之整體健康狀

況、投藥之方法、途徑及劑量以及副作用之嚴重程度之因素而改變(參見例如Maynard等人，A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla., 1996；Dent, Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., London, UK, 2001)。

投藥途徑可為藉由例如藉由皮下、靜脈內、腹膜內、腦內、肌肉內、眼內、動脈內、腦脊髓內、病灶內投藥進行之局部或皮膚施用、注射或輸注，或藉由持續釋放系統或植入物(參見例如Sidman等人，Biopolymers 22:547-556, 1983；Langer等人，J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277, 1981；Langer, Chem. Tech. 12:98-105, 1982；Epstein等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688-3692, 1985；Hwang等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030-4034, 1980；美國專利案第6,350,466號及第6,316,024號)。必要時，組合物亦可包括助溶劑或局部麻醉劑(諸如利多卡因(lignocaine))以減輕注射部位之疼痛，或其兩者。此外，亦可使用經肺投藥，例如藉由使用吸入器或噴霧器，及具有氣霧劑之調配物。參見例如美國專利案第6,019,968號、第5,985,320號、第5,985,309號、第5,934,272號、第5,874,064號、第5,855,913號、第5,290,540號及第4,880,078號；及PCT公開案第WO 92/19244號、第WO 97/32572號、第WO 97/44013號、第WO 98/31346號及第WO 99/66903號，其各自以全文引用之方式併入本文中。

用於共同投藥或用第二治療劑(例如細胞因子、類固醇、化學治療劑、抗生素或輻射(諸如整體輻射(TBI)))一起治療之方法為此項技術中已知的(參見例如Hardman等人(編)(2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第10版增刊, McGraw-Hill, New

York, N.Y. ; Poole 及 Peterson (編) (2001) Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa. ; Chabner 及 Longo (eds.) (2001) Cancer Chemotherapy and Biotherapy, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa.)。有效量之治療劑可使症狀減少至少10%；至少20%；至少約30%；至少40%或至少50%。

其他療法，其可與本發明之抗體結合物組合投與，可與本發明之抗體結合物相隔小於5分鐘、相隔小於30分鐘、相隔1小時、相隔約1小時、相隔約1至約2小時、相隔約2小時至約3小時、相隔約3小時至約4小時、相隔約4小時至約5小時、相隔約5小時至約6小時、相隔約6小時至約7小時、相隔約7小時至約8小時、相隔約8小時至約9小時、相隔約9小時至約10小時、相隔約10小時至約11小時、相隔約11小時至約12小時、相隔約12小時至18小時、相隔18小時至24小時、相隔24小時至36小時、相隔36小時至48小時、相隔48小時至52小時、相隔52小時至60小時、相隔60小時至72小時、相隔72小時至84小時、相隔84小時至96小時或相隔96小時至120小時投與。兩種或更多種治療劑可在同一患者問診內投與。

本發明提供用於向有需要的個體投與單獨的包含本發明之抗體結合物之醫藥組合物或其與其他療法之組合之方案。本發明之組合療法中之療法可同時或依序投與個體。本發明之組合療法中之療法亦可循環投與。循環療法涉及在一段時間內投與第一療法，接著在一段時間內投與第二療法且重複此依序投藥，亦即循環，以降低對一種療法(例如藥劑)之耐藥性之發展，以避免一種療法(例如藥劑)之副作用，及/或改良療法之功效。

本發明之組合療法中之療法可同時投與個體。

術語「同時」不限於在精確的相同時間投與療法，而是意指包含本發明之抗體或其片段之醫藥組合物以某種順序且在一種時間間隔內投與個體，使得本發明之抗體或抗體結合物可與其他療法共同起作用，以與其他以其他方式投與相比提供增加之益處。舉例而言，各療法可同時或按任何次序在不同時間點依序向個體投與；然而，若未同時投與，則其應在時間充分接近時投與以提供所需治療作用。各療法可以任何適當形式且藉由任何適合的途徑分別投與個體。在各種實施例中，可相隔小於5分鐘、相隔小於15分鐘、相隔小於30分鐘、相隔小於1小時、相隔約1小時、相隔約1小時至約2小時、相隔約2小時至約3小時、相隔約3小時至約4小時、相隔約4小時至約5小時、相隔約5小時至約6小時、相隔約6小時至約7小時、相隔約7小時至約8小時、相隔約8小時至約9小時、相隔約9小時至約10小時、相隔約10小時至約11小時、相隔約11小時至約12小時、相隔24小時、相隔48小時、相隔72小時或相隔1週向個體投與療法。在其他實施例中，在同一次患者問診內投與兩種或更多種療法。

可在同一種醫藥組合物中向個體投與組合療法。或者，可在單獨的醫藥組合物中向個體同時投與組合療法中之治療劑。可藉由相同或不同投藥途徑向個體投與治療劑。

應理解，本文中所描述之實例及實施例僅用於說明之目的，且根據其之各種修改或變化將由熟習此項技術者提出且包括在本申請案之精神及範圍內及隨附申請專利範圍之範疇內。

實例

實例1：產生抗cKIT ADC

製備具有或不具有位點特異性半胱胺酸突變之抗cKit抗體及抗體片段

如先前於WO2014150937及WO2016020791中所描述產生人類抗cKIT抗體及抗體片段。

自在基於噬菌體呈現之篩選中分離之載體擴增編碼抗cKit抗體之重鏈及輕鏈之可變區之DNA，且選殖至含有人類IgG1重鏈及人類κ輕鏈或λ輕鏈之恆定區之哺乳動物表現載體中。載體含有CMV啟動子及信號肽(對於重鏈，MPLLLLLPLLWAGALA (SEQ ID NO:151)且對於輕鏈，MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO:152))，及用於細菌宿主(例如大腸桿菌DH5α細胞)中DNA之擴增、哺乳動物細胞(例如HEK293細胞)中之瞬時表達或穩定轉染至哺乳動物細胞(例如CHO細胞)中之適合的信號及選擇序列。為了引入Cys突變，用經設計以取代重鏈或輕鏈編碼序列之恆定區中某些位點處的單Cys殘基之寡核苷酸進行定點突變誘發PCR。Cys取代型突變之實例為重鏈之E152C或S375C；κ輕鏈之E165C或S114C；或λ輕鏈之A143C (皆為EU編號)。在一些情況下，組合兩個或更多個Cys突變以產生具有多個Cys取代之抗體，例如HC-E152C-S375C、λLC-A143C-HC-E152C、κLC-E165C-HC-E152C或κLC-S114C-HC-E152C (皆為EU編號)。為了產生編碼抗體片段之質體，用經設計以移除或修飾重鏈恆定區之一部分之寡核苷酸進行突變誘發PCR。舉例而言，進行PCR以移除重鏈恆定區之殘基222-447 (EU編號)，使得在殘基221 EU編號)之後直接編碼終止密碼子，以產生用於Fab片段之表現構築體。舉例而言，進行PCR以移除重鏈恆定區之殘基233-447 (EU編號)，使得在殘基232 (EU編號)之後直接編碼終止密碼子，以產生包括IgG1鉸鏈之兩個Cys殘基之用於Fab'片段之表現構築體。

藉由使用如先前所描述之瞬時轉染方法共同轉染重鏈及輕鏈質體在

293 Freestyle™細胞中表現抗cKit抗體、抗體片段及Cys突變型抗體或抗體片段(Meissner等人, *Biotechnol Bioeng.* 75:197-203 (2001))。使用適合的樹脂(諸如蛋白質A、蛋白質G、Capto-L或LambdaFabSelect樹脂)，藉由標準親和層析法自細胞上清液純化經表現之抗體。或者，藉由將重鏈載體及輕鏈載體共同轉染至CHO細胞中來在CHO中表現抗cKit抗體、抗體片段及Cys突變型抗體或抗體片段。細胞經歷選擇，且接著在針對抗體產生最佳化之條件下培養經穩定轉染之細胞。如上所述自細胞上清液純化抗體。

抗cKit抗體及抗體片段之還原、再氧化及與毒素之結合

使包含用於與抗體或抗體片段上之硫醇基(Cys側鏈)反應之反應性部分(例如順丁烯二醯亞胺基團)、如所描述之連接子及功能性部分(諸如奧瑞他汀或其他毒素)之化合物與Cys殘基結合，該等Cys殘基為原生的或使用先前描述之方法工程改造至抗體中(例如 WO2014124316、WO2015138615、Junutula JR 等人, *Nature Biotechnology* 26:925-932 (2008)中)。

因為在哺乳動物細胞中表現之抗體中經工程改造之Cys殘基在生物合成期間由加合物(二硫化物)(諸如谷胱甘肽(GSH)及/或半胱胺酸)修飾(Chen等人 2009)，最初表現之經修飾之Cys對硫醇反應性試劑(諸如順丁烯二醯亞胺基或溴-乙醯胺或碘-乙醯胺基團)不起反應。為了結合經工程改造之Cys殘基，需要藉由還原二硫化物來移除谷胱甘肽或半胱胺酸加合物，其通常需要還原經表現之抗體中之所有二硫化物。因為抗體及抗體片段中之原生Cys殘基通常與抗體或抗體片段中之其他Cys殘基形成二硫鍵，此等殘基亦對硫醇反應性試劑不起反應，直至二硫化物被還原。二硫

化物之還原可藉由首先使抗體暴露於還原劑(諸如二硫蘇糖醇(DTT)、半胱胺酸或鹽酸參(2-羧基乙基)膦(TCEP-HCl))來實現。視情況，可移除還原劑以實現抗體或抗體片段之所有原生二硫鍵之再氧化，以恢復及/或穩定功能性抗體結構。

在其中抗體或抗體片段僅在經工程改造之Cys殘基處結合之情況下，為了還原半胱胺酸或經工程改造之Cys殘基之GSH加合物之間的原生二硫鍵及雙硫鍵，向經純化之Cys突變型抗體中添加新近製備之DTT達到10 mM或20 mM之最終濃度。在抗體與DTT一起在37°C下培育1小時之後，針對PBS透析混合物三天，其中每天更換緩衝液以移除DTT及再氧化原生二硫鍵。藉由逆相HPLC監測再氧化過程，逆相HPLC能夠自個別重鏈及輕鏈分子分離抗體四聚體。用加熱至80°C之PRLP-S 4000A管柱(50 mm×2.1 mm，Agilent)分析反應物，且在1.5 ml/min之流動速率下藉由含有0.1% TFA之30-60%乙腈/水之線性梯度進行管柱溶離。在280 nm下監測蛋白質自管柱之溶離。繼續透析直至再氧化完成。再氧化恢復鏈內及鏈間二硫鍵，同時透析使得可透析移除連接至新近引入之Cys殘基之半胱胺酸及麩胱甘肽。在再氧化之後，含有順丁烯二醯亞胺之化合物以與經工程改造之Cys達到典型地1.5:1、2:1或5:1之比率添加至含再氧化之抗體或抗體片段之PBS緩衝液(pH 7.2)中，且進行培育1小時。典型地，藉由標準方法，藉由經蛋白質A或其他適合的樹脂純化，接著將緩衝液更換成PBS來移除過量游離化合物。

或者，使用樹脂上方法還原及再氧化具有經工程改造之Cys位點之抗體或抗體片段。在PBS(無鈣或鎂鹽)中平衡蛋白質A瓊脂糖珠粒(1 ml/10 mg抗體)，且接著以分批模式添加至抗體樣品中。藉由以下步驟製備0.5

M半胱胺酸之儲備液：使850 mg半胱胺酸鹽酸溶解於藉由將3.4 g NaOH添加至250 ml 0.5 M磷酸鈉pH 8.0中而製備之10 ml溶液中，且接著向抗體/珠粒漿料中添加20 mM半胱胺酸，且在室溫下溫和地混合30至60分鐘。珠粒裝載至重力管柱且用50倍床體積之PBS洗滌小於30分鐘。接著，用再懸浮於一倍床體積之PBS中之珠粒將管柱封端。為了調節再氧化速率，視情況添加50 nM至1 μ M氯化銅。藉由移除樹脂之小型測試樣品，在IgG溶離緩衝液(Thermo)中溶離且藉由如上文所描述之RP-HPLC分析來監測再氧化過程。一旦再氧化發展至所需完成度，則可藉由添加與經工程改造之半胱胺酸相比2-3莫耳過量之化合物來立即開始結合，且允許混合物在室溫下反應5-10分鐘，隨後用至少20倍管柱體積之PBS洗滌管柱。抗體結合物用IgG溶離緩衝液溶離且用0.1倍體積之0.5 M磷酸鈉pH 8.0中和，且緩衝液更換成PBS。在一些情況下，代替在樹脂上用抗體引發結合，用至少20倍管柱體積之PBS洗滌管柱，且抗體用IgG溶離緩衝液溶離且用緩衝液pH 8.0中和。接著抗體用於結合反應或急驟冷凍以供未來使用。

在一些情況下，在不存在經工程改造之Cys殘基或同時結合亦係關於經工程改造之Cys殘基之情況下，需要結合於原生Cys殘基，諸如通常形成重鏈與輕鏈鏈間雙硫鍵之殘基及通常形成重鏈與重鏈鏈間二硫鍵之抗體之鉸鏈區中之Cys殘基。在此等情況下，藉由添加以二硫鍵計5倍過量之TCEP來還原抗體或抗體片段且在37°C下培育樣品1小時。接著使樣品立即結合或在<-60°C下冷凍以供未來結合。含有順丁烯二醯亞胺之化合物以與用於結合之Cys殘基達到典型地2:1之比率添加至含抗體或抗體片段之PBS緩衝液(pH 7.2)中，且進行培育1小時。典型地，藉由使管柱去鹽，接

著更廣泛地將緩衝液更換成PBS來移除過量游離化合物。

與離胺酸殘基之結合可藉由使抗體或抗體片段與連接子-藥物化合物反應來製備，該化合物包含胺反應性基團，諸如NHS酯或四氟苯基酯(例如化合物(7)、SMCC-DM1、磺酸基-SPDB-DM4或SPDB-DM4)。作為實例，化合物(7)結合於抗HER2 Fab-HC-E152C上之離胺酸殘基。特定言之，藉由HEK293細胞中之瞬時轉染來表現抗HER2 Fab-HC-E152C。藉由capto-L (GE Healthcare)親和純化自培養基捕捉Fab，在IgG溶離緩衝液(Pierce)中溶離且藉由超濃縮器(Amicon)將緩衝液更換成PBS。向Fab溶液(5.8 mg/ml)中添加2倍莫耳過量之化合物(7)。在室溫下培育混合物30分鐘且接著用50 mM Tris pH 8淬滅混合物。接著在PBS中藉由製備型SEC純化所得結合物。

自全長抗體產生抗體片段

在一些情況下，如上文所描述，藉由抗體重鏈編碼序列之基因操作來產生抗體片段，使得表現之產物為抗體之片段。在其他實例中，藉由全長抗體之酶促消化來產生抗體。

為了產生包含起始抗體之殘基1-222 (EU編號)之Fab片段，根據製造商方案用固定番木瓜蛋白酶樹脂(ThermoFisher Scientific)處理完全抗體。簡言之，藉由在調節至pH 7.0之新近溶解之20 mM半胱胺酸-HCl之消化緩衝液中平衡來製備固定番木瓜蛋白酶樹脂。抗體調節至約10 mg/ml且緩衝液更換成消化緩衝液，且以每毫升樹脂4 mg IgG之比率添加至樹脂中且在37°C下培育5-7小時。接著移除樹脂，且藉由適合的親和力樹脂(例如完整IgG)純化抗體片段，且藉由結合於蛋白質A樹脂自Fab片段分離Fc片段，或藉由尺寸排阻層析進行分離。

為了產生包含起始抗體之殘基1-236 (EU編號)之F(ab')₂片段，用蛋白分解酶處理完全抗體。簡言之，在PBS中以約10 mg/ml製備抗體。以1:100重量/重量比添加酶且在37°C下培育2小時。藉由適合的親和力樹脂(例如完整IgG)純化抗體片段且藉由結合於蛋白質A樹脂自Fab'片段分離Fc片段，或藉由尺寸排阻層析進行分離。

抗cKit-毒素抗體及抗體片段結合物之特性

分析抗體及抗體片段結合物以測定結合程度。對於經還原及去糖基化(適當時)之樣品，自LC-MS資料外推化合物與抗體比率。LC/MS實現結合物樣品中連接至抗體之連接子-有效負載(化合物)之分子之平均數量之定量。高壓液相層析(HPLC)使抗體分離成輕鏈及重鏈且在還原條件下，根據每條鏈之連接子-有效負載基團數目分離重鏈(HC)及輕鏈(LC)。質譜資料實現混合物中組分物質之鑑別，例如LC、LC+1、LC+2、HC、HC+1、HC+2等。自LC及HC鏈上之平均負載，可計算抗體結合物之平均化合物與抗體比率。既定結合物樣品之化合物與抗體比率表示連接至含有兩個輕鏈及兩個重鏈之四聚抗體之化合物(連接子-有效負載)分子之平均數目。

在Superdex 200 10/300 GL (GE Healthcare)及/或Protein KW-803 5 µm 300×8 mm (Shodex)管柱上使用分析型尺寸排阻層析(AnSEC)來分析結合物；基於分析型尺寸排阻層析分析聚集。

製備例示性抗cKIT Fab-毒素結合物

為了產生抗cKIT Fab'-毒素DAR4結合物或抗Her2 Fab-毒素DAR4對照性結合物，用蛋白分解酶消化50 mg完全IgG (WT，無引入之半胱胺酸)。在Superdex-S200 (GE Healthcare)管柱上藉由SEC純化F(ab')₂片

段。或者，為了產生抗HER2對照性結合物或抗cKit Fab'-毒素DAR4結合物，編碼Fab' HC之載體與編碼Fab' LC之載體一起在CHO中共轉染。藉由在蛋白質G樹脂上捕捉來純化經表現之Fab'。藉由添加TCEP (以鏈間二硫鍵計5倍過量)來還原F(ab')₂或Fab'，且立即與本發明化合物(以游離Cys殘基計2.5倍過量)反應。藉由RP-HPLC監測反應，且再添加1倍當量化合物直至反應完成。藉由PD10去鹽管柱(GE Healthcare)移除游離化合物。以實驗方式測定DAR≥3.9。在所提供之實例中進一步研究之特異性結合物列舉於表2中。

為了產生抗cKIT Fab-毒素DAR2結合物，編碼具有所引入之Cys殘基之Fab HC (具有E152C之HC 1-221，EU編號)之載體與編碼具有所引入之Cys殘基之Fab LC (κLC K107C、κLC S114C或κLC E165C，EU編號)之載體一起在HEK293中共轉染。為了產生抗Her2 Fab-毒素DAR2對照性結合物，編碼具有所引入之Cys殘基之Fab HC (具有E152C之HC 1-222，EU編號，及C端His₆標籤(SEQ ID NO:162))之載體與編碼具有所引入之Cys殘基之Fab LC (κLC K107C、κLC S114C或κLC E165C，EU編號)之載體一起在HEK293中共轉染。藉由在Capto-L resin(GE Healthcare)上捕捉且用標準IgG溶離緩衝液(Thermo)溶離來純化經表現之Fab。使用Amicon Ultra裝置將Fab之緩衝液更換成PBS。用DTT還原Fab且在室溫下再氧化。在再形成鏈間雙硫鍵之後，Fab結合於化合物6 (以游離Cys殘基計3倍過量)。反應在室溫下進行30分鐘，且藉由RP-HPLC同時在310 nm下偵測來監測。經蛋白質A (抗her2)或capto-L (抗cKit)樹脂純化所結合之Fab，且用PBS+1% Triton X-100洗滌且用大量PBS洗滌，隨後在IgG溶離緩衝液中溶離。接著使用Amicon Ultra裝置將Fab之緩衝液更換成PBS。

所提供之實例中進一步研究之特異性結合物及以實驗方式測定之DAR值列舉於以下表2中。

為了產生抗cKIT F(ab')₂-毒素DAR2結合物，編碼具有所引入之Cys殘基之HC (E152C及S375C，EU編號)之載體與編碼Fab LC之載體一起在CHO中共轉染。為了產生抗Her2 F(ab')₂-毒素DAR2對照性結合物，編碼具有所引入之Cys殘基之HC (E152C及S375C，EU編號)之載體與編碼Fab LC之載體一起在HEK293中共轉染。藉由在蛋白質A或mabselectsure樹脂 (GE Healthcare)上捕捉及用標準IgG溶離緩衝液(Thermo)溶離來純化經表現之IgG。在室溫下用DTT還原完全IgG且在移除DTT之後再氧化，如藉由RP-HPLC監測。接著用蛋白分解酶消化經再氧化之IgG以產生F(ab')₂片段。對於抗cKIT片段，使用Amicon Ultra裝置將F(ab')₂之緩衝液更換成PBS。對於抗HER2片段，藉由製備型HIC富集F(ab')₂部分且接著使用Amicon Ultra裝置將緩衝液更換成PBS。F(ab')₂結合於化合物4或化合物5 (以游離Cys殘基計4倍過量)。反應在室溫下進行30分鐘，且藉由RP-HPLC同時在310 nm下偵測來監測。結合之F(ab')₂經capto-L (抗cKit Ab3)樹脂純化且用PBS+1% Triton X-100洗滌，且用大量PBS洗滌，隨後在IgG溶離緩衝液中或藉由製備型SEC (抗her2及抗cKIT Ab4)溶離。接著濃縮F(ab')₂且使用Amicon Ultra器件將緩衝液更換成PBS。所提供之實例中進一步研究之特異性結合物及以實驗方式測定之DAR值列舉於以下表2中。

為了產生抗cKIT Fab-毒素DAR1結合物，編碼具有所引入之Cys殘基之HC (E152C，EU編號)之載體與編碼Fab LC之載體一起在HEK293中共轉染。藉由在蛋白質A樹脂 (GE Healthcare)上捕捉且用標準IgG溶離緩衝

液(Thermo)溶離來純化經表現之IgG。在室溫下用DTT還原完全IgG且在移除DTT之後再氧化，如藉由RP-HPLC監測。用固定番木瓜蛋白酶(Thermo)消化IgG以產生Fab片段。使用Amicon Ultra裝置將Fab之緩衝液更換成PBS。Fab結合於化合物4 (以游離Cys殘基計4倍過量)。反應在室溫下進行30分鐘，且藉由RP-HPLC同時在310 nm下偵測來監測。在PBS藉由製備型SEC純化所結合之Fab。

為了產生抗Her2 Fab-毒素DAR1對照性結合物，編碼具有所引入之Cys殘基之HC (E152C，EU編號)之載體與編碼Fab LC之載體一起在HEK293中共轉染。藉由在Capto-L resin(GE Healthcare)上捕捉且用標準IgG溶離緩衝液(Thermo)溶離來純化經表現之Fab。使用Amicon Ultra裝置將Fab之緩衝液更換成PBS。Fab結合於化合物7 (以Fab計2倍莫耳過量)。反應在室溫下進行30分鐘，且藉由RP-HPLC同時在310 nm下偵測來監測。用50 mM Tris pH 8.0淬滅結合物。在PBS藉由製備型SEC純化所結合之Fab。

表2. 例示性抗cKIT或對照性結合物

結合物編號	抗體片段	結合方法	抗體片段HC序列	抗體片段LC序列	有效負載	DAR
J1	抗 cKIT Fab'1	原生半胱胺酸結合物*	SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:25	化合物(1)	4
J2	抗 cKIT Fab'2	原生半胱胺酸結合物	SEQ ID NO:40	SEQ ID NO:49	化合物(1)	4
J3	抗 cKIT Fab'3	原生半胱胺酸結合物	SEQ ID NO:58	SEQ ID NO:25	化合物(1)	4
J4	抗 cKIT Fab'4	原生半胱胺酸結合物	SEQ ID NO:73	SEQ ID NO:84	化合物(1)	4
J5	抗 cKIT Fab'5	原生半胱胺酸結合物	SEQ ID NO:99	SEQ ID NO:110	化合物(1)	4
J6	抗Her2 Fab'	原生半胱胺	EVQLVESGGGL	DIQMTQSPSSLSAS	化合物(1)	4

		酸結合物	VQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYI HWVRQAPGKG LEWVARIYPTN GYTRYADSVKG RFTISADTSKNT AYLQMNSLRAE DTAVYYCSRW GGDGFYAMDY WGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPL APSSKSTSGGT AALGCLVKDYF PEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGT QTYICNVNHKP SNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPELLG (SEQ ID NO:146)	VGDRVITITCRASQ DVNTAVAWYQQK PGKAPKLLIYSASF LYSGVPSRFSGSRS GTDFTLTISLQPE DFATYYCQQHYTT PPTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDST YSLSSLTLSKAD YEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFN RGEK (SEQ ID NO:147)		
J7	抗 cKIT Fab3	在HC-E152C 及LC-E165C (EU)處經工 程改造之半 胱胺酸	SEQ ID NO:130	SEQ ID NO:134	化合物(6)	1.7
J8	抗Her2 Fab	在HC-E152C 及LC-K107C (EU)處經工 程改造之半 胱胺酸	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYI HWVRQAPGKG LEWVARIYPTN GYTRYADSVKG RFTISADTSKNT AYLQMNSLRAE	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVITITCRASQ DVNTAVAWYQQK PGKAPKLLIYSASF LYSGVPSRFSGSRS GTDFTLTISLQPE DFATYYCQQHYTT PPTFGQGTKVEICR	化合物(6)	1.8

			DTAVYYCSRW GGDGFYAMDY WGQGTlVTVSS ASTKGPSVFPL APSSKSTSGGT AALGCLVKDYF PCPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGT QTYICNVNHKP SNTKVDKKVEP KSCDK <u>HHHHH</u> <u>H</u> (SEQ ID NO:148)	TVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDST YSLSSLTTLTKAD YEKHKVYACEVT HQLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO:149)		
J9	抗 cKIT F(ab'4) ₂	在HC-E152C (EU)處經工 程改造之半 胱胺酸	QVQLQQSGPGL VKPSQTL ^{SLTC} AISGDSVSTNSA AWNWIRQSPSR GLEWLGR ^{IYYR} SQWLNDYAVSV KSRITINPDTSK NQFSLQLNSVT PEDTAVYYCAR QLTYPYTVYHK ALDVWGQGTl VTVSSastkgpsvfp lapsskstsggtaalgcl vkdyfpCpvtvswns galtsgvhtfpavlqssg lyslssvvtvpssslgtqt yicnvnhkpsntkvd rvepkscdkthtcppc papellg (SEQ ID NO:153)	SEQ ID NO:84	化合物(4)	1.9

J10	抗 cKIT F(ab'3) ₂	在HC-E152C (EU)處經工 程改造之半 胱胺酸	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAI SWVRQAPGQG LEWMGTIGPFE GQPRYAQKFQG RVTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARG GYISDFDVWGQ GTLVTVSSastkg psvfplapsskstsggta algclvkdyfpCpvtv swnsgaltsgvhtfpav lqssglyslssvvtvpss slgtqtyicnvnhkpsn tkvdkrvepkscdktht cppcpapellg (SEQ ID NO:154)	SEQ ID NO:25	化合物(5)	2
J11	抗 cKIT Fab3	在HC-E152C (EU)處經工 程改造之半 胱胺酸	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAI SWVRQAPGQG LEWMGTIGPFE GQPRYAQKFQG RVTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARG GYISDFDVWGQ GTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALG CLVKDYFPcPV TVSWNSGALTS GVHTFPAVLQS	SEQ ID NO:25	化合物(4)	0.9

			SGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCD KTH (SEQ ID NO:155)			
J12	抗 Her2 F(ab') ₂	在HC-E152C (EU)處經工 程改造之半 胱胺酸	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYI HWVRQAPGKG LEWVARIYPTN GYTRYADSVKG RFTISADTSKNT AYLQMNSLRAE DTAVYYCSRW GGDGFYAMDY WGQGTTLVTVSS ASTKGPSVFPL APSSKSTSGGT AALGCLVKDYF PCPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGT QTYICNVNHKP SNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPELLG (SEQ ID NO:156)	SEQ ID NO:147	化合物(4)	1.7
J13	抗Her2 Fab	在HC-E152C (EU)處經工 程改造之半 胱胺酸	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYI HWVRQAPGKG LEWVARIYPTN GYTRYADSVKG	SEQ ID NO:147	化合物(7)	0.9

			RFTISADTSKNT AYLQMNSLRAE DTAVYYCSRW GGDGFYAMDY WGQGT ^U LVTVSS ASTKGPSVFPL APSSKSTSGGT AALGCLVKDYF PCPVT ^U SWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGT QTYICNVNHKP SNTKVDKKVEP KSCDK (SEQ ID NO:157)			
J14	抗 cKIT Fab'1	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:25	mc-MMAF	4
J15	抗 cKIT Fab'1	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:25	化合物(5)	4
J16	抗 cKIT Fab'1	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:25	化合物(2)	4
J17	抗 cKIT Fab'2	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:40	SEQ ID NO:49	mc-MMAF	4
J18	抗 cKIT Fab'2	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:40	SEQ ID NO:49	化合物(5)	4
J19	抗 cKIT Fab'2	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:40	SEQ ID NO:49	化合物(2)	4
J20	抗 cKIT Fab'3	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:132	SEQ ID NO:25	mc-MMAF	4
J21	抗 cKIT Fab'3	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:58	SEQ ID NO:25	化合物(5)	4
J22	抗 cKIT Fab'3	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:132	SEQ ID NO:25	化合物(2)	4
	抗 cKIT	HC-E152C	QVQLQQSGPGL	SEQ ID NO:84	無	

	Fab4	(EU)	VKPSQTLSLTC AISGDSVSTNSA AWNWIRQSPSR GLEWLGRYYR SQWLNDYAVSV KSRITINPDTSK NQFSLQLNSVT PEDTAVYYCAR QLTYPYTVYHK ALDVWGQGTL VTVSSastkgpsvfp lapsskstsggtaalgc vkdyfpCpvtvswns galtsgvhtfpavlqssg lylssvvtvpssslgtqt yicnvnhkpsntkvdk rvepkscdk (SEQ ID NO:158)			
	抗 cKIT Fab1	HC-E152C (EU)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAI SWVRQAPGQG LEWMGVIFPAE GAPGYAQKFQG RVTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARG GYISDFDVWGQ GTLVTVSSastkg psvfplapsskstsggta algclvkdyfpCpvtv swnsgaltsgvhtfpav lqssglylssvvtvpss slgtqyicnvnhkpsn tkvdkrvepkscdk	SEQ ID NO:25	無	

			(SEQ ID NO:159)			
	抗 cKIT Fab2	HC-E152C (EU)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSHA LSWVRQAPGQ GLEWMGGIIPS FGTADYAQKFQ GRVTITADESTS TAYMELSSLRS EDTAVYYCARG LYDFDYWGQG TLVTVSSastkgps vfplapsskstsggtaal gclvkdyfpCpvtvs wnsgaltsgvhtfpavl qssglyslssvvtvpsss lgtqtyicvnhkpsnt kvdkrvepkscdk (SEQ ID NO:160)	SEQ ID NO:49	無	
	抗 cKIT Fab3	HC-E152C (EU)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAI SWVRQAPGQG LEWMGTIGPFE GQPRYAQKFQG RVTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARG GYISDFDVWGQ GTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALG CLVKDYFPCPV TVSWNSGALTS GVHTFPAVLQS	SEQ ID NO:25	無	

			SGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCD K (SEQ ID NO:161)			
	抗Her2 Fab	HC-E152C (EU)	SEQ ID NO:157	SEQ ID NO:147	無	
	抗 cKIT Fab'5	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:110	化合物(1)	3.9
	抗 cKIT Fab'5	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:110	化合物(1)	3.7
	抗 cKIT Fab'5	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:110	mc-MMAF	4
JW	抗 cKIT Fab'2	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:126	SEQ ID NO:49	化合物(1)	3.9
JX	抗 cKIT Fab'2	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:126	SEQ ID NO:49	mc-MMAF	3.9
JY	抗 cKIT Fab'3	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:132	SEQ ID NO:25	化合物(1)	3.9
JZ	抗 cKIT Fab'3	原生半胱胺 酸結合物	SEQ ID NO:132	SEQ ID NO:25	mc-MMAF	3.9
* 原生Cys結合意調藥物在選自LC-214C及HC-220C-226C-229C (所有位置藉由EU編號)之原生半胱胺酸殘基中之一或多者處連接至抗體片段。						

實例2：產生人類、食蟹獼猴、小鼠及大鼠cKIT細胞外結構域蛋白質及cKIT子域1-3及4-5以用於結合分析

基於來自GenBank或Uniprot資料庫之胺基酸序列(參見以下表3)對人類、小鼠及大鼠cKIT細胞外結構域(ECD)進行基因合成。基於使用來自各種食蟹獼猴組織之mRNA產生之胺基酸序列資訊(例如 Zyagen Laboratories；以下表4)對食蟹獼猴cKIT及1 ECD cDNA模板進行基因合成。將所有合成之DNA片段選殖至具有C端標籤之適合的表現載體(例如

基於hEF1-HTLV之載體(pFUSE-mIgG2A-Fc2))中以允許進行純化。

表3 人類、小鼠、大鼠cKIT構築體之序列

名稱	說明	寄存編好	SEQ ID NO:
人 類 cKIT D1-5 (細胞外結構域)	人類 cKIT 構築體變異體2，殘基 26-520-TAG QPSVSPGEPSPPSIHPGKSDLIVRVGDEIRLL CTDPGFVKWTFEILDETNNKQNEWITEK AEATNTGKYTCTNKHGLSNSIYVFVRDPA KLFLVDRSLYGKEDNDTLVRCPLTDPEVTN YSLKGCQGKPLPKDLRFIPDPKAGIMIKSV KRAYHRLCLHCSVDQEGKSVLSEKFILKV RPAFKAVPVVSVSKASYLLREGEEFTVTCT IKDVSSSVYSTWKRENSQTKLQEKYNSWH HGDFNYERQATLTISSARVNDSGVFMCYA NNTFGSANVTTTLEVVDKGFIFPMINTT VFNVDGENVDLIVEYEAFFKPEHQQWIYM NRTFTDKWEDYPKSENESENIRYVSELHLTR LKGTEGGTYTFLVSNSDVNAAIAFNVYVN TKPEILTYDRLVNGMLQCVAAGFPEPTIDW YFCPGTEQRCSASVLPVDVQTLNSSGPPFG KLVVQSSIDSSAFKHNGTVECKAYNDVGK TSAYFNFAFKEQIHPHTLFTPRSHHHHHH	NM_001093772	112
人類cKIT D1-3	人類 cKIT 構築體變異體1，殘基 26-311-TAG QPSVSPGEPSPPSIHPGKSDLIVRVGDE IRLLCTDPGFVKWTFEILDETNNKQNEWI TEKAEATNTGKYTCTNKHGLSNSIYVFVR DPAKL FLVDRSLYGKEDNDTLVRCPLTDPE VTNYSKGCQGKPLPKDLRFIPDPKAGIMI KSVKRAYHRLCLHCSVD QEGKSVLSEKFI LKVRPAFKAVPVVSVSKASYLLREGEEFTV TCTIKDVSSSVYSTWKRENSQTKLQEKYN SWHHGDFNYERQATLTISSARVNDSGVFM CYANNNTFGSANVTTTLEVVDKGRSHHHH HH	NM_000222	113

人類cKIT D4-5	人類cKIT構築體變異體1，殘基311-524-TAG GFINIFPMINTTVFVNDGENVDLIVEYEAFF KPEHQQWIYMNRTFTDKWEDYPKSENE NIRYVSELHLTRLKGTEGGTYTFLVSNSDV NAAIAFNVYVNTKPEILTYDRLVNGMLQC VAAGFPEPTIDWYFCPGTEQRCSASVLPVD VQTLNSSGPPFGKLVVQSSIDSSAFKHNGT VECKAYNDVGKTSAYFNFAFKGNNKEQIH PHTLFTPRSHHHHHH	NM_000222	114
Mouse cKIT D1-5	小鼠cKIT構築體變異體1，殘基26-527-TAG SQPSASPGESPSPSIHPAQSELIVEAGDTLSL TCIDPDFVRWTFKTYFNEMVENKKNEWIQ EKAEATRTGTYTCSNSNGLTSSIVVFVRDP AKLFLVGLPLFGKEDSDALVRCPLTDPQVS NYSLIECDGKSLPTDLTFVPNPKAGITIKNV KRAYHRLCVRCAAQRDGTWLHSDKFTLK VRAAIKAIPVVSVPETSHLLKKGDTFTVVC TIKDVSTSVNSMWLKMNPQPQHIAQVKH NSWHRGDFNYERQETLTISSARVDDSGVF MCYANNTFGSANVTTLKVVEKGFINISPV KNTTVFVTDGENVDLVVEYEAYPKPEHQQ WIYMNRTSANKGKDYVKSDNKS NIRYVN QLRLTRLKGTEGGTYTFLVSNSDASASVTF NVYVNTKPEILTYDRLINGMLQCVAEGFPE PTIDWYFCTGAEQRCTTPVSPVDVQVQNV SVSPFGKLVVQSSIDSSVFRHNGTVECKAS NDVGKSSAFFNFAFKEQIQAH TLFTPLEVL FQGPRSPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSV FIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVVDVSEDDP DVQISW FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTL RVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLP APIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTK KQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTEL NYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNW VERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG	NM_001122733	115

	K		
Rat cKIT D1-5	大鼠cKIT，殘基25-526-TAG SQPSASPGESPSPSIQPAQSELIVEAGDTIRL TCTDPAFVKWTFEILDVRIENKQSEWIREK AEATHTGKYTCVSGSGLRSSIYVFVRDPAV LFLVGLPLFGKEDNDALVRCPLTDPQVSNY SLIECDGKSLPTDLKFVPNPKAGITIKNVKR AYHRLCIRCAAQREGKWMRSDKFTLKVR AAIKAIPVVSVPETSHLLKEGDTFTVICTIK DVSTSVDSMWIKLNPQPQSKAQVKRNSW HQGDFNYERQETLTISSARVNDSGVFMCY ANNTFGSANVTTLKVVEKGFINIFPVKNT TVFVTDGENVDLVVEFEAYPKPEHQQWIY MNRTPTNRGEDYVKSDNQSNIRYVNELRL TRLKGTEGGTYTFLVSNSDVSASVTFDVY VNTKPEILTYDRLMNGRLQCVAAGFPEPTI DWYFCTGAEQRCTVPVPPVDVQIQNASVS PFGKLVVQSSIDSSVFRHNGTVECKASNAV GKSSAFFNFAFKGNSKEQIQPHTLFTPRSLE VLFQGPSPPLKECPPCAAPDLLGGPSVFIF PPKIKDVLMISSLSPMVTCTVVVDVSEDDPD VQISWVFNVEVHTAQTQTHREDYNSTLR VVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNRALPS PIEKTISKPRGPVRAPQVYVLPPPAEEMTK KEFSLTCMITGFLPAEIAVDWTSNGRTEQN YKNTATVLDSDGSYFMYSKLRVQKSTWER GSLFACSVVHEGLHNHLTTKTISRSLGK	NM_022264	116

表4 食蟹獼猴cKIT蛋白質之序列

構築體	一個字母程式碼表示胺基酸序列，信號肽帶下劃線 食蟹獼猴cKIT，殘基25-520-TAG	SEQ ID NO
食蟹獼猴 cKIT D1-5	<u>MYRMQLLSCIALSLALVTNS</u>QPSVSPGESPSPSIHPAKSELI VRVGNEIRLLCIDPGFVKWTFEILDETENENKQNEWITEKA EATNTGKYTCTNKHGLSSSIYVFVRDPAKLFLVDRSLYGK EDNDTLVRCPLTDPEVTSYSLKGCQGKPLPKDLRFVPDPK AGITIKSVKRAYHRLCLHCSADQEGKSVLSDKFILKVRPAF	117

	KAVPVVSVSKASYLLREGEEFTVTCTIKDVSSSVYSTWKR ENSQTKLQEKYNSWHHGDFNYERQATLTISSARVNDSGV FMCYANNTFGSANVTTTTLEVVDKGFNIFPMINTTVFVND GENVDLIVEYEAFPKPEHQQWIYMNRTFTDKWEDYPKSE NESNIRYVSELHLTRLKGTEGGTYTFLVSNSDVNASIAFNV YVNTKPEILTYDRLVNGMLQCVAAGFPEPTIDWYFCPGTE QRCSASVLPVDVQTLNASGPPFGKLVVQSSIDSSAFKHNG TVECKAYNDVGKTSAYFNFAFKGNNKEQIHPHTLFTPRSH HHHHH	
--	--	--

重組型cKIT ECD蛋白質之表現

所需cKIT重組型蛋白質在預先適應懸浮液培養物之HEK293衍生之細胞系(293FS)中表現且在無血清培養基FreeStyle-293 (Gibco，目錄號12338018)中生長。小規模及大規模蛋白質產生係經由瞬時轉染且在多個搖動器燒瓶(Nalgene)中進行，直至各1 L，其中293Fectin® (Life Technologies，目錄號12347019)作為質體載劑。以1:1.5 (w:v)之比率使用總DNA及293Fectin。DNA與培養物比率為1 mg/L。在轉染後第3-4天收集細胞培養物上清液，離心且無菌過濾，隨後進行純化。

經標記之ECD蛋白質純化

自細胞培養物上清液純化重組型Fc標記之cKIT細胞外結構域蛋白質(例如人類cKIT ECD-Fc、人類cKIT (ECD子域1-3、4-5)-Fc、食蟹獼猴cKIT-mFc、大鼠cKIT-mFc、小鼠cKIT-mFc)。澄清上清液穿過用PBS平衡之蛋白質 A Sepharose® 管柱。在洗滌至基線之後，用Pierce Immunopure®低pH值溶離緩衝液或100 mM甘胺酸(pH 2.7)溶離結合物質，且立即用1/8溶離體積之1 M Tris pH 9.0中和。視需要使用Amicon® Ultra 15 mL離心濃縮器濃縮所收集之蛋白質，其中截止標稱分子量為10 kD或30 kD。接著使用Superdex® 200 26/60管柱，藉由SEC純化集合

體以移除聚集體。接著藉由SDS-PAGE及SEC-MALLS (多角度雷射光散射)表徵經純化之蛋白質。使用藉由Vector NTI自序列計算之理論吸光係數，藉由在280 nm下吸光度測定濃度。

實例3：cKIT Fab與cKIT ECD子域之結合

為了幫助界定cKIT Ab之結合位點，將人類cKIT ECD分成子域1-3 (配位體結合域)及子域4-5 (二聚域)。為了測定哪些子域結合，使用夾心ELISA分析法。將對應於cKIT子域1-3、子域4-5或全長cKIT ECD之在1X磷酸鹽緩衝生理食鹽水中稀釋之1 µg/ml之ECD塗佈於96孔Immulon® 4-HBX培養盤(Thermo Scientific目錄號3855, Rockford, IL)且在4°C下培育隔夜。用洗滌緩衝液(具有0.01% Tween-20之1X磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)(Bio-Rad 101-0781))洗滌培養盤三次。在室溫下，以280微升/孔用在1XPBS中稀釋之3%牛血清白蛋白阻斷培養盤2小時。用洗滌緩衝液洗滌培養盤三次。在具有用於8個點之5倍稀釋物之洗滌緩衝液中，以2 µg/ml製備抗體，且以100微升/孔一式三份地添加至ELISA盤中。培養盤在室溫下，在200 rpm振盪下，在定軌振盪器上培育1小時。用洗滌緩衝液洗滌分析培養盤三次。在洗滌緩衝液中以1:10,000製備二級抗體F(ab')₂片段山羊抗人類IgG(H+L)(Jackson ImmunoResearch目錄號109-036-088，West Grove, PA)且以100微升/孔添加至ELISA盤中。培養盤與二級抗體一起在室溫下培育1小時，同時在定軌振盪器上在200 rpm下振盪。用洗滌緩衝液洗滌分析培養盤三次。為了產生ELISA信號，向培養盤中添加100微升/孔之Sure blue® TMB受質(KPL目錄號52-00-03，Gaithersburg, MD)且在室溫下培育10分鐘。為了停止反應，向各孔中添加50 µl 1 N鹽酸。使用Molecular Devices SpectraMax® M5盤讀取器在450 nm下量測吸光度。

為了測定各抗體之結合反應，計算光學密度量測值之平均值，使用Excel產生及圖示標準差值。個別抗cKIT抗體與cKIT之結合特徵可見於表5中。

實例4：cKIT抗體之親和力量測

使用Biacore® 2000儀器(GE Healthcare, Pittsburgh, PA)及CM5感測器晶片，使用SPR技術測定抗體對cKIT物質直系同源物以及對人類cKIT之親和力。

簡言之，使用補充有2% Odyssey®阻斷緩衝液之HBS-P (0.01 M HEPES(pH 7.4)、0.15 M NaCl、0.005% Surfactant P20)(Li-Cor Biosciences, Lincoln, NE)作為所有實驗之操作緩衝液。藉由反應單位(RU)量測固定程度及分析物相互作用。進行先導實驗以測試及確認抗人類Fc抗體(目錄號BR100839，GE Healthcare, Pittsburgh, PA)之固定之可行性及測試抗體之捕捉。

對於動力學量測，進行實驗，其中抗體經由固定抗人類Fc抗體捕捉至感測器晶片表面且測定cKIT蛋白質在游離溶液中結合的能力。簡言之，在兩個流槽上，在5 $\mu\text{l}/\text{min}$ 之流動速率下，25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之抗人類Fc抗體(pH 5)經由胺偶合固定在CM5感測器晶片上達到10,500 RU。接著以10 $\mu\text{l}/\text{min}$ 經1分鐘注射0.1-1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之測試抗體。抗體之捕捉量通常保持低於200 RU。接著，2倍連續稀釋3.125-50 nM之cKIT受體細胞外結構域(ECD)且在40 $\mu\text{l}/\text{min}$ 之流動速率下經3分鐘注射於參考及測試流槽上。所測試之ECD之表列於下文中(表5)。隨後對ECD結合進行解離10分鐘。在各注射循環之後，晶片表面用3 M MgCl_2 以10 $\mu\text{l}/\text{min}$ 再生30秒。在25°C下進行所有實驗且用簡單1:1相互相用模型(使用Scrubber 2®軟體版本2.0b(BioLogic Software))整體擬合反應資料，以獲得速率(k_a)、解離速率

(k_d)及親和力(K_D)之評估值。表6列舉所選擇之抗cKIT抗體之結構域結合及親和力。

表5 cKIT ECD同型及來源

ECD同型	標籤	來源
人類	C端6x His (SEQ ID NO:162)	Novartis構築體
食蟹獼猴	C端6x His (SEQ ID NO:162)	Novartis構築體
小鼠	C端6x His (SEQ ID NO:162)	Sino Biological Inc (目錄號：50530-M08H)
大鼠	C端mFc	Novartis構築體

表6 抗體親和力及交叉反應性

抗體	cKIT 域結合	SET 中對人 類cKIT ECD 之KD (pM)	SET 中對食蟹 獼猴cKIT ECD 之KD (pM)	對小鼠cKIT 之反應性	對大鼠cKIT 之反應性
抗cKIT Ab1	D1-3	94	170	無反應性	無反應性
抗cKIT Ab2	D1-3	7	10	無反應性	無反應性
抗cKIT Ab3	D1-3	160	52	無反應性	無反應性
抗cKIT Ab4	D4-5	2400	140	是	是
抗cKIT Ab5	D1-3	110	180	是	是

實例5 藉由cKIT ADC進行之活體外人類及小鼠HSC細胞殺死分析法
活體外HSC存活率分析法

自 HemaCare 獲得人類移動末梢血液造血幹細胞(HSC)(目錄號 M001F-GCSF -3)。將各具有約1百萬個細胞之小瓶解凍且在10 ml 1X HBSS中稀釋，且在1200 rpm下離心7分鐘。細胞小球再懸浮於含三種生長因子之18 ml生長培養基(具有50 ng/ml之TPO (R&D Systems，目錄號 288-TP)、Flt3 配位體(Life Technologies，目錄號 PHC9413)及IL-6 (Life Technologies，目錄號 PHC0063)中之每一者之補充有胺基酸(Gibco，目錄號10378-016)之StemSpan SFEM (StemCell Technologies，目錄號09650))中。

自股骨及脛骨收集來自C57BL/6J小鼠之骨髓細胞，再懸浮於IMDM (HyClone，目錄號SH30228.01)中且收集。細胞在300 g下離心10分鐘。細胞小球以1億個細胞/40微升之濃度再懸浮於AutoMACS緩衝液(1X PBS+0.5% BSA+2 mM EDTA)中。以每1億個細胞10微升之濃度添加譜系抗體混合物(Miltenyi，目錄號130-090-858)。細胞在冷室中培育10分鐘，隨後每1億個細胞添加30 μ l AutoMACS緩衝液及20 μ l生物素化磁性珠粒。此新懸浮液在冷室中培育15分鐘。細胞在300 g下離心10分鐘。球粒再懸浮於2 ml AutoMACS緩衝液中且通過細胞過濾器。使用「消耗」方案在AutoMACS上選擇細胞。來自分選之陰性部分在300 g下離心10分鐘且再懸浮於1 ml HBSS中。再懸浮之細胞用抗CD45-PerCP-Cy5.5 (Becton Dickinson，目錄號550994)、抗CD48-FITC (eBioscience，目錄號11-0481-82)、抗CD150-PE (BioLegend，目錄號115904)及抗Sca-1 (Becton Dickinson，目錄號560653)染色。細胞在室溫下培育30分鐘，在300 g下離心5分鐘且再懸浮於700 μ l FACS緩衝液中以用於分選。在FACS Aria上陽性分選Sca-1+細胞。在分選之後，細胞置放於含有三種生長因子之生長培養基(具有50 ng/ml之TPO (R&D Systems，目錄號288-TP)、Flt3配位體(Life Technologies，目錄號PHC9413)及IL-6 (Life Technologies，目錄號PHC0063)之補充有胺基酸(Gibco，目錄號10378-016)之StemSpan SFEM)中。

測試試劑一式兩份地在384孔黑色分析盤中以5 μ l之最終體積稀釋，以10 μ g/ml開始且用1:3連續稀釋液。來自以上過程之細胞以45 μ l之最終體積添加至各孔中。細胞在37°C及5%氧下培育7天。在培養結束時，藉由在1200下離心分析盤4分鐘來收集細胞以用於染色。接著抽吸上清液且洗

滌細胞，且轉移至不同的384孔盤(Greiner Bio-One TC，經處理、黑色透明平坦，目錄號781092)。

對於人類細胞分析法，各孔用抗CD34-PerCP (Becton Dickinson，目錄號340666)及抗CD90-APC (Becton Dickinson，目錄號559869)染色，洗滌且再懸浮於FACS緩衝液中達到50 µl之最終體積。對於小鼠細胞分析法，各孔用抗CD45-PerCP-Cy5.5 (Becton Dickinson，目錄號550994)、抗CD48-FITC (eBioscience，目錄號11-0481-82)、抗CD150-PE (BioLegend，目錄號115904)、抗cKIT-APC (Becton Dickinson，目錄號553356)及抗Sca-1 (Becton Dickinson，目錄號560653)染色，洗滌且再懸浮於FACS緩衝液中達到50 µl之最終體積。接著用Becton Dickinson Fortessa流式細胞儀分析細胞且定量以用於分析。

識別cKIT之抗體及抗體片段之毒素結合物殺死HSC，如此分析法中測定。藉由FACS進行之細胞定量表明與用PBS或抗體或抗體片段之同型對照毒素結合物處理之對照孔相比，用抗cKIT-毒素結合物處理之孔中之活細胞較少。資料展示於圖1、圖2及圖9中且概述於表7中。本文中使用的命名慣例為J#，對應於表2中描述之特異性結合物編號。

表7. 在用抗cKIT Fab-毒素結合物處理之後的細胞存活率

測試之結合物	細胞群體	EC ₅₀ (ng/ml)
J3	人類總成核細胞	45
	人類CD34+細胞	8
	人類CD90+細胞	12
J2	人類總成核細胞	58
	人類CD34+細胞	11
	人類CD90+細胞	16
J1	人類總成核細胞	48
	人類CD34+細胞	11
	人類CD90+細胞	13

J4	小鼠總成核細胞	3800
	小鼠CD45+細胞	3800
	小鼠cKIT+細胞	8
J5	小鼠總成核細胞	210
	小鼠CD45+細胞	210
	小鼠cKIT+細胞	120
J14	人類總成核細胞	7
	人類CD34+細胞	10
	人類CD90+細胞	11
J15	人類總成核細胞	6
	人類CD34+細胞	5
	人類CD90+細胞	1
J16	人類總成核細胞	6
	人類CD34+細胞	7
	人類CD90+細胞	9
J17	人類總成核細胞	12
	人類CD34+細胞	16
	人類CD90+細胞	37
J18	人類總成核細胞	15
	人類CD34+細胞	11
	人類CD90+細胞	3
J19	人類總成核細胞	14
	人類CD34+細胞	16
	人類CD90+細胞	23
J20	人類總成核細胞	20
	人類CD34+細胞	25
	人類CD90+細胞	72
J21	人類總成核細胞	154
	人類CD34+細胞	88
	人類CD90+細胞	22
J22	人類總成核細胞	8
	人類CD34+細胞	10
	人類CD90+細胞	17

實例6 人類肥大細胞脫粒之活體外分析法

使用來自移動末梢血液之CD34+先驅細胞產生成熟肥大細胞。在補充有重組型人類幹細胞因子(rhSCF, 50 ng/ml, Gibco)、重組型人類介白素 6 (rhIL-6, 50 ng/ml, Gibco)、重組型人類 IL-3 (30 ng/ml, Peprotech)、GlutaMAX (2 nM, Gibco)、青黴素(100 U/ml, Hyclone)及鏈黴素 (100 µg/ml, Hyclone) 之 StemSpan SFEM (StemCell Technologies)中培養CD34+細胞。僅在第一週培養期間添加重組型hIL-3。在第三週之後,每週用含有rhIL-6 (50 ng/ml)及rhSCF (50 ng/ml)之新鮮培養基置換一半培養基。藉由高親和力IgE受體(FC ϵ RI, eBioscience)及CD117(BD)之表面染色來評估成熟肥大細胞純度。在第8週與第12週培養之間使用細胞。

洗滌所衍生之肥大細胞一次以移除SCF, 且所需量之細胞在含有rhIL-6 (50 ng/ml)之肥大細胞培養基中在具有或不具有rhSCF (50 ng/ml)之情況下培育隔夜。作為肥大細胞脫粒之陽性對照, 用人類骨髓瘤IgE (100 ng/ml, EMD Millipore)敏化一部分細胞。第二天, 在補充有0.04%牛血清白蛋白(BSA, Sigma)之HEPES脫粒緩衝液(10 mM HEPES、137 mM NaCl、2.7 mM KCl、0.4 mM磷酸氫二鈉、5.6 mM葡萄糖、pH值調節為7.4且與1.8 mM氯化鈣及1.3 mM硫酸鎂混合)中製備抗cKIT抗體或其抗體片段或毒素結合物、小鼠單株抗人類IgG1 (Fab特異性, Sigma)、山羊抗人類IgE (Abcam)及化合物48/80 (Sigma)稀釋物。測試試劑及抗IgG1在V形底384孔分析盤中混合在一起, 而單獨測試抗IgE及化合物48/80。分析盤在37°C下培育30分鐘。在培育期間, 細胞用HEPES脫粒緩衝液+0.04% BSA洗滌3次以移除培養基及未結合之IgE。細胞再懸浮於HEPES脫粒緩衝液+0.04% BSA中 且在分析盤中以3000個細胞/孔接種以用於50

μl之最終反應體積。僅在抗IgE作為脫粒之陽性對照之情況下使用藉由IgE敏化之細胞。分析盤在37℃下培育30分鐘以發生脫粒。在此培育期間，藉由在檸檬酸鹽緩衝液(40 mM檸檬酸、20 mM磷酸氫二鈉，pH 4.5)中音波處理3.5 mg/ml之pNAG來製備*p*-硝基-N-乙醯基-β-D-葡萄糖胺(pNAG，Sigma)緩衝液。藉由在平底384孔盤中混合20 μl細胞上清液與40 μl pNAG溶液來量測β-己糖苷酶釋放。此盤在37℃下培育1.5小時，且藉由添加40 μl停止溶液(400 mM甘胺酸，pH 10.7)來停止反應。使用盤讀取器在λ=405 nm及參考濾光器在λ=620 nm下讀取吸光度。

肥大細胞脫粒分析法中使用之全長IgG對照物描述於表8中。

表8. 肥大細胞脫粒分析法中使用之全長IgG對照物

	名稱	HC序列	LC序列
J1之IgG對照物	抗cKIT Ab1	SEQ ID NO:12	SEQ ID NO:25
J2之IgG對照物	抗cKIT Ab2	SEQ ID NO:38	SEQ ID NO:49
J3之IgG對照物	抗cKIT Ab3	SEQ ID NO:56	SEQ ID NO:25
J4之IgG對照物	抗cKIT Ab4	SEQ ID NO:71	SEQ ID NO:84
J6之IgG對照物	抗Her2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVA RIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADT SKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR WGGDGFYAMDYWGQGTLLTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL	SEQ ID NO:147

		TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO:150)	
--	--	---	--

如圖3A中所示，拮抗劑抗cKIT抗體類別之某些純系不大可能引起肥大細胞脫粒。其進一步表明Fab或Fab'片段不能引起肥大細胞脫粒。在與Fab特異性抗體交聯時(圖3C-3J)，全長IgG而非抗cKIT Fab'-毒素DAR4格式展示增加之脫粒。此表明即使當結合及多聚化成較大複合物時，如可在患者發展或預先存在識別Fab或Fab'片段之抗藥物抗體式觀測到，Fab'片段亦不引起肥大細胞脫粒。

實例7 自小鼠宿主活體內移除人類HSC

為了評估測試試劑針對人類HSC之活體內功效，在半致命輻射(在¹³⁷Cs γ輻射器中250 RADS)之後，用人類HSC對患有嚴重免疫缺乏之小鼠(NOD.Cg-Prkdc^{scid} IL2rg^{tm1Wjl}/SzJ，Jackson Laboratory，儲存編號005557，亦稱為NSG)進行移植。自AllCells獲得CDs34+造血幹細胞(HSC)(目錄號CB008F-S)。將各具有約1百萬個細胞之小瓶解凍且在10 ml 1X HBSS中稀釋，且在1200 rpm下離心7分鐘。細胞小球以100,000個細胞/毫升再懸浮於HBSS中。在輻射之後24小時，每隻小鼠經由後眼窩注射移植總共20,000個細胞。在NSG小鼠中移植人類HSC至少4週。藉由血液樣品之流式細胞測量術測定人類嵌合百分比。為此，血液用以下抗體染色：抗人類CD45-e450 (eBioscience，目錄號48-0459-42)、抗小鼠CD45-APC (Becton Dickinson，目錄號559864)、抗人類CD33-Pe (Becton Dickinson，目錄號347787)、抗人類CD19-FITC (Becton Dickinson，目錄號555422)及抗人類CD3-PeCy7 (Becton Dickinson，目

錄號557851)。一旦確認人類嵌合，向人類化NSG小鼠每天兩次腹膜內投與測試試劑。在給藥之後再次評估人類嵌合程度。為了評估存在或不存在人類HSC，將小鼠處死且分離骨髓且用以下抗體染色：抗人類CD45-e450 (eBioscience，目錄號48-0459-42)、抗小鼠CD45-APC (Becton Dickinson，目錄號559864)、抗人類CD34-PE (Becton Dickinson，目錄號348057)、抗人類CD38-FITC (Becton Dickinson，目錄號340926)、抗人類CD11b-PE (Becton Dickinson，目錄號555388)、抗人類CD33-PeCy7 (Becton Dickinson，目錄號333946)、抗人類CD19-FITC (Becton Dickinson，目錄號555412)及抗人類CD3-PeCy7 (Becton Dickinson，目錄號557851)。經由流式細胞測量術評估細胞群體且用FlowJo分析。

在一個特定實驗中，向小鼠每天兩次投與10 mg/kg之結合物J7 (表2中描述)持續1、2或4天，或每天兩次投與同型對照結合物J8持續4天。在第21天處死小鼠且分析其骨髓。如圖4中所示，基於與媒劑(PBS)處理組之比較，即使用結合物J7處理1天之小鼠亦展示人類HSC (人類CD45+、人類CD34+、人類CD38-)之消耗，而用同型對照結合物J8處理之小鼠展示可能歸因於在處理之前人類化之變化的可變嵌合。

在一個特定實驗中，向小鼠投與10 mg/kg之抗cKIT結合物J1、J2或J3或同型對照結合物J6持續2天。在第21天處死小鼠且分析其骨髓。如圖5中所示，用抗cKIT結合物J1、J2或J3處理之小鼠展示減少之人類HSC (人類CD45+、人類CD34+、人類CD38-)，而用同型對照結合物J6處理之小鼠展示可變嵌合。

在一個特定實驗中，向小鼠投與10 mg/kg之抗cKIT結合物JW、JX、JY或JZ持續2天。在第21天處死小鼠且分析其骨髓。如圖13中所示，

用抗cKIT結合物JW、JX、JY或JZ處理之小鼠展示減少之人類HSC (人類CD45+、人類CD34+、人類CD38-)。

此等三個實驗共同展示抗cKIT Fab-毒素或抗cKit Fab'-毒素結合物能夠消耗來自骨髓之HSC。抗cKIT Fab-瓢菌素結合物(例如J7)及抗cKIT Fab'-奧瑞他汀結合物(例如J1、J2、J3、JW、JX、JY)皆能夠活體內移除人類HSC。

實例8 在免疫勝任小鼠中活體內移除小鼠HSC

為了評估測試試劑針對小鼠HSC之活體內功效，向C57BL/6J小鼠(雄性，10週齡，Jackson Laboratory，儲存編號000664)每天兩次腹膜內投與測試試劑。早在在最後一次給藥之後一天或在最後一次給藥之後第21天藉由標準方法評估血液病概況。為了評估存在或不存在小鼠HSC，將小鼠處死且分離骨髓且用以下抗體染色：抗小鼠CD45-PerCP-Cy5.5 (Becton Dickinson，目錄號550994)、抗小鼠cKIT-APC (Becton Dickinson，目錄號553356)、抗小鼠CD48 -FITC (eBioscience，目錄號11-0481-82)、抗小鼠CD150-PE (BioLegend，目錄號115904)、抗小鼠Sca-V450 (Becton Dickinson，目錄號560653)、抗小鼠Lin-生物素(Miltenyi，目錄號120-001-547)及 Pe-Cy7- 抗 生 蛋 白 鏈 菌 素 (Becton Dickinson，目錄號557598)。經由流式細胞測量術評估細胞群體且用FlowJo分析。

在一個特定實驗中，向小鼠每天兩次投與10 mg/kg之抗cKIT結合物J4或J5 (表2中描述)或PBS持續4天。在第13天處死小鼠以分析骨髓。與用PBS處理之對照組相比，用抗cKIT結合物J4或J5處理之組展示顯著骨髓中降低之幹細胞及祖細胞(cKIT+)含量(圖6)，表明用諸如J4或J5之抗cKIT Fab'-奧瑞他汀結合物進行之處理在正常小鼠中能夠活體內移除HSC。

為了測定藉由本發明之抗cKIT抗體或抗體片段結合物進行之移除是否足以實現移植，可接著對如上處理之小鼠進行HSC移植。舉例而言，在給藥之後約一週，用抗cKIT Fab'-毒素結合物處理之CD45.2小鼠可用來自CD45.1小鼠之供體HSC進行移植。在另一實例中，在給藥之後約一週且在用來自CD45.1小鼠之供體HSC進行移植之前約1-2天，可用免疫抑制劑(諸如引起T細胞消耗之試劑)處理用抗cKIT Fab'-毒素結合物處理之小鼠。一種用於T細胞消耗之方法為向每隻小鼠每天四次投與0.5 mg抗小鼠TCR β 鏈抗體(純系H57-597；Biolegend)持續兩天。可藉由在給藥後獲取血液樣品以用於血液病分析來確認T細胞消耗。在此等實例中，將藉由尋找血液樣品中之CD45.1嵌合來監測移植之發展。在此等實例中，可藉由在移植之後約3-4個月或5-6個月處死小鼠，以進行用於尋找CD45.1及CD45.2 HSC之群體之骨髓分析來判定移植之成功。或者，可藉由在初始移植之後至少4或6個月處死小鼠，且進行對完全輻射宿主小鼠之第二移植且在第二移植之後尋找血液樣品中之CD45.1嵌合來判定成功移植。

實例9 藉由全長抗cKIT抗體、其F(ab')₂及Fab片段以及其結合物進行之人類肥大細胞脫粒之活體外分析法

產生成熟肥大細胞且用抗cKIT抗體以及其F(ab')₂及Fab片段或毒素結合物進行測試，如實例6中所描述。

如圖7A-7C中所示，與化合物(4)結合之全長抗cKIT Ab4 (HC-E152C-S375C)及F(ab'4)₂ (HC-E152C)片段在交聯時引起肥大細胞脫粒，而在所有測試濃度下Fab4 (HC-E152C)皆未引起肥大細胞脫粒。圖7D-7F表明與化合物(3)結合之全長抗cKIT Ab3 (HC-E152C-S375C)及F(ab'3)₂ (HC-E152C)片段在交聯時引起肥大細胞脫粒，而在所有測試濃度下與化

合物(4)結合之Fab3 (E152C)片段皆未引起肥大細胞脫粒。此表明即使當結合及多聚化成較大複合物時，如可在患者發展或預先存在識別Fab片段之抗藥物抗體時觀測到，Fab片段或其結合物亦不引起肥大細胞脫粒。另一方面，當結合及多聚化成較大複合物時，F(ab')₂片段及結合物以與全長抗cKIT抗體類似之程度引起肥大細胞脫粒。

實例10 藉由全長抗cKIT抗體及其F(ab')₂及Fab片段進行之人類肥大細胞脫粒之活體外分析法

產生成熟肥大細胞且用抗cKIT抗體及F(ab')₂及Fab片段進行測試，如實例6中所描述。

如圖8A-8C中所示，全長抗cKIT Ab4及F(ab')₂片段在交聯時引起肥大細胞脫粒，而在所有測試濃度下Fab4 (HC-E152C)片段皆未引起肥大細胞脫粒。圖8D-8F展示全長抗cKIT Ab1及F(ab')₂片段在交聯時引起肥大細胞脫粒，而在所有測試濃度下Fab1 (HC-E152C)片段皆未引起肥大細胞脫粒。圖8G-8I展示全長抗cKIT Ab2及F(ab')₂片段在交聯時引起肥大細胞脫粒，而在所有測試濃度下Fab2 (HC-E152C)片段皆未引起肥大細胞脫粒。圖8J-8L展示全長抗cKIT Ab3及F(ab')₂片段在交聯時引起肥大細胞脫粒，而在所有測試濃度下Fab3 (HC-E152C)片段皆未引起肥大細胞脫粒。此表明即使當結合及多聚化成較大複合物時，如可在患者發展或預先存在識別Fab片段之抗藥物抗體時觀測到，Fab片段亦不引起肥大細胞脫粒。另一方面，F(ab')₂片段在結合及多聚化成較大複合物時，以與全長抗cKIT抗體類似之程度引起肥大細胞脫粒。

實例11 免疫勝任小鼠中之同基因型骨髓移植

在特定實驗中，在皮下置放於背部中之微型泵(Alzet，目錄號2001)

中向C57BL/6J (CD45.2, 雄性, 10週齡, Jackson Laboratory, 儲備編號000664)小鼠投與2.5、5或10 mg/ml之抗c-KIT Fab'5-(1)(Fab'-DAR4)。在7天時間內, 微型泵保持200 μ l體積且以1微升/小時之恆定速率輸注。在植入微型泵之後第七天, 接著將其移除以停止藥物之任何進一步投藥。在移除微型泵之後四十八小時, 用來自供體小鼠(CD45.1、B6.SJL-Ptprc^a Pepc^b/BoyJ, 雄性, 10週齡, Jackson Laboratory, 儲備編號002014)之骨髓對小鼠進行移植, 該等供體小鼠在CD45處先天標記。藉由以一個月間隔尋找CD45.1嵌合在末梢血液中監測移植過程。在此實驗中, 已監測血液嵌合4個月, 如圖10中所示。藉由流式細胞測量術評估末梢血液中之嵌合。血液樣品用在Fortessa流式細胞儀(Becton Dickinson)上獲取之抗mCD45.1-PerCP-Cy5.5 (1:100, BD編號560580)、抗mCD45.2-BUV395 (1:100, BD編號564616)、抗Mac-PE (1:500, BD編號553331)、抗GR1-FITC (1:100, BD編號553127)、抗B220-APC (1:400, BD編號553092)及抗CD3-V450 (1:100, BD編號560801)染色, 且用FlowJo軟體(TreeStar)分析。藉由比較對CD45.2 (宿主)或CD45.1 (供體)呈陽性之群體來測定嵌合程度。總供體嵌合表示全部白血球群體。此外, 進一步評估T細胞、B細胞及骨髓細胞之子群之供體嵌合。T細胞供體嵌合係基於觀察CD3+細胞中CD45.2 (宿主)對比CD45.1 (供體)。B細胞供體嵌合係基於觀察CD45R+細胞中之CD45.2 (宿主)對比CD45.1 (供體)。骨髓嵌合係基於觀察Mac-1+/Gr-1+細胞中之CD45.2 (宿主)對比CD45.2 (供體)。此實驗表明用抗cKit-Fab'結合物調節之小鼠可用可復原骨髓、B細胞及T細胞譜系之供體細胞進行移植, 其指示成功HSC移植。

在另一實驗中, 在皮下置放於背部中之微型泵(Alzet, 目錄號2001)

中向C57BL/6J (CD45.2, 雄性, 10週齡, Jackson Laboratory, 儲備編號000664)小鼠投與2.5、5或10 mg/ml之抗c-KIT Fab'5-(1)(Fab'-DAR4)或10 mg/ml之抗c-KIT Fab'5-mc-MMAF (Fab'-DAR4)。在7天時間內, 微型泵保持200 μ l體積且以1微升/小時之恆定速率輸注。在植入微型泵之後第五天, 接著將其移除以停止藥物之任何進一步投藥。在移除微型泵之後24小時內, 接著用來自供體小鼠(CD45.1, B6.SJL-Ptprc^a Pepc^b/BoyJ, 雄性, 10週齡, Jackson Laboratory, 儲備編號002014)之骨髓對小鼠進行移植, 該等供體小鼠在CD45處先天標記。藉由以一個月間隔尋找CD45.1嵌合在末梢血液中監測移植過程。在此實驗中, 已監測血液嵌合2個月, 如圖11中所示。藉由流式細胞測量術評估末梢血液中之嵌合。血液樣品用在Fortessa流式細胞儀(Becton Dickinson)上獲取之抗mCD45.1-PerCP-Cy5.5 (1:100, BD編號560580)、抗mCD45.2-BUV395 (1:100, BD編號564616)、抗Mac-PE (1:500, BD編號553331)、抗GR1-FITC (1:100, BD編號553127)、抗B220-APC (1:400, BD編號553092)及抗CD3-V450 (1:100, BD編號560801)染色, 且用FlowJo軟體(TreeStar)分析。藉由比較對CD45.2 (宿主)或CD45.1 (供體)呈陽性之群體來測定嵌合程度。總供體嵌合表示全部白血球群體。此外, 進一步評估末梢血液中之骨髓細胞之供體嵌合。骨髓嵌合係基於觀察Mac-1+/Gr-1+細胞中之CD45.2 (宿主)對比CD45.2 (供體)。此實驗表明用抗cKit-Fab'結合物調節之小鼠可用可復原骨髓腔室之供體細胞以與用致死性輻射調節之小鼠類似的程度成功地進行移植(圖11B)。與經輻射之小鼠相比, 抗cKit調節之小鼠中較低之總供體嵌合程度(圖11A)可能歸因於不自循環移除長期存活的CD45.2+ B細胞及T細胞之抗cKit調節劑之更高靶向性質。

在另一實驗中，用300 RADS輻射C57BL/6J (CD45.2，雄性，10週齡，Jackson Laboratory，儲備編號000664)小鼠。在三天之後，在皮下置放於背部中之微型泵(Alzet，目錄號2001)中向其投與2.5或5 mg/ml之抗c-KIT Fab'5-(1)(Fab'-DAR4)。一個組僅用輻射處理且一個組僅用2.5 mg/ml之抗c-KIT Fab'5-(1)(Fab'-DAR4)處理。在7天時間內，微型泵保持200 µl體積且以1微升/小時之恆定速率輸注。在植入微型泵之後第三天，接著將其移除以停止藥物之任何進一步投藥。在移除微型泵之後48小時內，接著用來自供體小鼠(CD45.1，B6.SJL-Ptprc^a Pepc^b/BoyJ，雄性，10週齡，Jackson Laboratory，儲備編號002014)之骨髓對小鼠進行移植，該等供體小鼠在CD45處先天標記。藉由以一個月間隔尋找CD45.1嵌合在末梢血液中監測移植過程。在此實驗中，已監測血液嵌合4個月，如圖12中所示。藉由流式細胞測量術評估末梢血液中之嵌合。血液樣品用在Fortessa流式細胞儀(Becton Dickinson)上獲取之抗mCD45.1-PerCP-Cy5.5 (1:100，BD編號560580)、抗mCD45.2-BUV395 (1:100，BD編號564616)、抗Mac-PE (1:500，BD編號553331)、抗GR1-FITC (1:100，BD編號553127)、抗B220-APC (1:400，BD編號553092)及抗CD3-V450 (1:100，BD編號560801)染色，且用FlowJo軟體(TreeStar)分析。藉由比較對CD45.2 (宿主)或CD45.1 (供體)呈陽性之群體來測定嵌合程度。總供體嵌合表示全部白血球群體。此外，進一步評估末梢血液中之骨髓細胞之供體嵌合。骨髓嵌合係基於觀察Mac-1+/Gr-1+細胞中之CD45.2 (宿主)對比CD45.2 (供體)。此實驗表明抗cKit-Fab'結合物可與其他試劑(諸如低劑量輻射)組合用作調節劑，且以此方式調節之小鼠可用供體細胞成功地進行移植。

除非另有定義，否則本文所用之技術及科學術語均具有與熟習本發明所屬之技術者通常所理解相同的意義。

如熟習此項技術者清楚，除非另外指明，否則所有未特定詳細描述之方法、步驟、技術及操作可以本身已知之方式進行且已以本身已知之方式進行。例如再次參考標準手冊及本文中提及之一般背景技術及其中所引用之其他參考文獻。除非另外指示，否則本文中所引用之參考案中之每一者以其全文引用的方式併入本文中。

本發明之申請專利範圍為非限制性的且提供於下文中。

儘管本文已詳細揭示特定態樣及申請專利範圍，但此已藉助於實例僅僅出於說明之目的進行，且不意欲對所附申請專利範圍之範疇或任何對應將來申請案之申請專利範圍之主題範疇具有限制性。特定言之，本發明人預期在不脫離如申請專利範圍所定義之本發明之精神及範疇下可對本發明進行各種取代、更改及修改。感信核酸起始物質、相關純系或文庫類型的選擇對於具有本文中描述之態樣之知識的一般技術者而言為慣例。認為其他態樣、優點及修改在以下申請專利範圍之範疇內。熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗確定本文中所描述之本發明之特定態樣之許多等效物。此類等效物欲由隨附申請專利範圍涵蓋。在後來申請之對應申請案中申請專利範圍範疇的改寫可歸因於各國家之專利法律的限制且不應解釋為放棄申請專利範圍之標的物。

【序列表】

<110> 瑞士商諾華公司(NOVARTIS AG)

<120> 用於移除造血幹細胞的抗體藥物結合物

<130> PAT057400

<140>

<141>

<150> 62/520,854

<151> 2017-06-16

<150> 62/437,622

<151> 2016-12-21

<160> 162

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 1

Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 2

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

Gly

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 3
Gly Gly Tyr Ile Ser Asp Phe Asp Val
1 5

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 4
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 5
Phe Pro Ala Glu Gly Ala
1 5

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 6

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 7

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 8

Ile Phe Pro Ala Glu Gly Ala Pro
1 5

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 9

Ala Arg Gly Gly Tyr Ile Ser Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 10
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 10
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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 11
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 11
caggtgcaat tggcgcagag cgggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt 60

agctgcaaag catccggagg gacgttttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcc 120

ccgggccagg gcctcgagtg gatgggcgtt atcttcccgg ctgaaggcgc tccgggttac 180

gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat 240

atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtggt 300

tacatctctg acttcgatgt ttggggccaa ggcaccctgg tgactgttag ctca 354

<210> 12
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 12
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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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	Gly	Gly	Tyr	Ile	Ser	Asp	Phe	Asp	Val	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	Arg	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 Glu Glu Met 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> 13
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 13
caggtgcaat tgggtgcagag cgggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt

agctgcaaag catccggagg gacgttttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcc	120
ccggggccagg gcctcgagtg gatgggcgtt atcttcccgg ctgaaggcgc tccgggttac	180
gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat	240
atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtggt	300
tacatctctg acttcgatgt ttggggccaa ggcacccctgg tgactgttag ctgagctagc	360
accaaggggc ccagcgtgtt ccccttggcc cccagcagca agtctacttc cggcggaact	420
gctgccctgg gttgcctggt gaaggactac tccccgagc ccgtgacagt gtccctggaac	480
tctggggctc tgacttccgg cgtgcacacc tccccgccg tgctgcagag cagcggcctg	540
tacagcctga gcagcgtggt gacagtgcgc tccagctctc tgggaacca gacctatc	600
tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aagggtggaca agagagtgga gccaagagc	660
tgcgacaaga cccacacctg cccccctgc ccagctccag aactgctggg agggccttcc	720
gtgttcctgt tccccccaa gccaaggac accctgatga tcagcaggac ccccgaggtg	780
acctgcgtgg tgggtggacgt gtcccacgag gaccagagg tgaagttaa ctggtacgtg	840
gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagta caacagcacc	900
tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagaatac	960
aagtgcgaag tctccaacaa ggccctgcc gcccgaatcg aaaagacaat cagcaaggcc	1020
aagggccagc cacgggagcc ccaggtgtac accctgcccc ccagccggga ggagatgacc	1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtg aagggttct accccagcga tctgccgtg	1140
gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccccc agtgcctggac	1200
agcgacggca gcttcttct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagtccag gtggcagcag	1260
ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggcctgc acaaccacta caccagaag	1320
tccttgagcc tgagccccgg caag	1344

- <210> 14
- <211> 237
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 14
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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gly Gly Tyr Ile Ser Asp Phe Asp Val 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 Arg 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
225 230 235

<210> 15
<211> 711
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 15
caggtgcaat tgggtgcagag cgggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt 60

agctgcaaag catccggagg gacgttttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcc 120

ccggggccagg gcctcgagtg gatgggcgtt atcttcccg ctagaaggcgc tccgggttac 180

gcccagaaat ttcaggggcg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat 240

atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtggt 300

tacatctctg acttcgatgt ttggggccaa ggcaccctgg tgactgttag ctgagctagc 360

accaagggcc ccagcgtgtt cccctggcc ccagcagca agtctacttc cggcggaact 420

gctgccctgg gttgcctggt gaaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gtcctggaac 480

tctggggctc tgacttccgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg 540

tacagcctga gcagcgtggt gacagtgtcc tccagctctc tgggaacca gacctatc 600

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagtgga gccaagagc 660

tgcgacaaga cccacacctg ccccccctgc ccagctccag aactgctggg a 711

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 16
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 17
Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 18
Gln Gln Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ile Thr
1 5

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成

肽

<400> 19
Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 20
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 20
Asp Ala Ser
1

<210> 21
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 21
Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ile
1 5

<210> 22
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 22
Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 23

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 23
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 24
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 24
gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgca gagccagcca gtctatttct aactacctgg cttggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactatt aatctacgac gcttcttctc tgcaaagcgg cgtgccgagc180

cgcttttagcg gcagcggatc cggcacccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tactactacg aatctatcac ctttggccag300

ggcacgaaag ttgaaattaa a321

<210> 25

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 25

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

151015

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

202530

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

354045

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

505560

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65707580

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ile

859095

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100105110

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

115120125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

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> 26
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 26	
gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgcgtgacc	60
attacctgca gagccagcca gtctatttct aactacctgg cttggtacca gcagaaaccg	120
ggcaaagcgc cgaaactatt aatctacgac gcttcttctc tgcaaagcgg cgtgccgagc	180
cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcaccctga ccattagctc tctgcaaccg	240
gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tactactacg aatctatcac ctttggccag	300
ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc	360
agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac	420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac agggg'gcgagt gc642

<210> 27
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 27
Ser His Ala Leu Ser
1 5

<210> 28
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 28
Gly Ile Ile Pro Ser Phe Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 29
Gly Leu Tyr Asp Phe Asp Tyr
1 5

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 30
Gly Gly Thr Phe Ser Ser His
1 5

<210> 31
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 31
Ile Pro Ser Phe Gly Thr
1 5

<210> 32
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 32
Gly Gly Thr Phe Ser Ser His Ala Leu Ser
1 5 10

<210> 33
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 33

Gly Gly Thr Phe Ser Ser His Ala
1 5

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 34

Ile Ile Pro Ser Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 35

Ala Arg Gly Leu Tyr Asp Phe Asp Tyr
1 5

<210> 36

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 36

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 Gly Thr Phe Ser Ser His	20	25	30
Ala Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	35	40	45
Gly Gly Ile Ile Pro Ser Phe Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe	50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90	95
Ala Arg Gly Leu Tyr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	100	105	110
Thr Val Ser Ser	115		
<210> 37			
<211> 348			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列之說明：合成			
聚核苷酸			
<400> 37			
caggtgcaat tggtgcagag cgggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt	60		
agctgcaaag catccggagg gacgttttct tctcatgtct tgtcttgggt gcgccaggcc	120		
ccgggccagg gcctcgagtg gatgggcggt atcatcccg ttttcggcac tgcggactac	180		
gccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat	240		
atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtctg	300		

tacgacttcg actactgggg ccaaggcacc ctggtgactg ttagctca 348

<210> 38
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 38
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 Gly Thr Phe Ser Ser His
20 25 30

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

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

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

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
145					150					155					160
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
				165					170					175	
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
			180						185					190	
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
			195					200					205		
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
		210					215					220			
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	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	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
			260						265					270	
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
		275						280					285		
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	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	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln 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 Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 39
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 39
caggtgcaat tgggtcagag cgggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt 60

agctgcaaag catccggagg gacgttttct tctcatgctc tgtcttggtt gcgccaggcc 120

ccgggccagg gcctcgagtg gatgggcggt atcatcccggt ctttcggcac tgcggactac 180

gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat 240

atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtctg 300

tacgacttcg actactgggg ccaaggcacc ctggtgactg ttagctcagc tagcaccaag 360

ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagtcta cttccggcgg aactgctgcc 420

ctgggttgcc tggatgaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgtcctg gaactctggg	480
gctctgactt ccggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc	540
ctgagcagcg tggtgacagt gccctccagc tctctgggaa cccagacctt tatctgcaac	600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac	660
aagaccaca cctgcccccc ctgccagct ccagaactgc tgggagggcc ttccgtgttc	720
ctgttcccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc	780
gtggtggtgg acgtgtccca cgaggacca gaggtgaagt tcaactggtt cgtggacggc	840
gtggaggtgc acaacgcca gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg	900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc	960
aaagtctcca acaaggccct gccagcccca atcgaaaaga caatcagcaa ggccaagggc	1020
cagccacggg agccccaggt gtacaccctg cccccagcc gggaggagat gaccaagaac	1080
caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctacccca gcgatatcgc cgtggagtgg	1140
gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccacc cccagtgtct ggacagcgac	1200
ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaagt ccaggtggca gcagggcaac	1260
gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtcctg	1320
agcctgagcc ccggaag	1338

<210> 40
<211> 235
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 40
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 Gly Thr Phe Ser Ser His
20 25 30

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

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

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

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225

230

235

<210> 41
<211> 705
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 41

cagggtgcaat tgggtgcagag cgggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt

60

agctgcaaag catccggagg gacgttttct tctcatgctc tgtcttgggt gcgccaggcc

120

ccgggccagg gcctcgagtg gatgggcggt atcatcccg ttttcggcac tgcggactac

180

gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat

240

atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtctg

300

tacgacttcg actactgggg ccaaggcacc ctggtgactg ttagctcagc tagcaccaag

360

ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagtcta cticcggcgg aactgctgcc

420

ctgggttgcc tgggtgaagga ctacttcccc gagcccgta cagtgtcctg gaactctggg

480

gctctgactt ccggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc

540

ctgagcagcg tggtgacagt gccctccagc tctctgggaa ccagacctat tatctgcaac

600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac

660

aagaccacaa cctgcccccc ctgcccagct ccagaactgc tggga

705

<210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 42

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Gln Asp Leu Ala

1

5

10

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 43
Gln Gln Tyr Tyr Tyr Leu Pro Ser Thr
1 5

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 44
Ser Gln Asp Ile Ser Gln Asp
1 5

<210> 45
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 45
Tyr Tyr Tyr Leu Pro Ser
1 5

<210> 46
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 46
Gln Asp Ile Ser Gln Asp
1 5

<210> 47
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 47
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 Ser Gln Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 48
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 48
gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgctgacc 60

attacctga gagccagcca ggacatttct caggacctgg cttggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactatt aatctacgac gcttcttctc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgcttttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgggtgtatta ttgccagcag tactactacc tgccgtctac ctttggccag 300

ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 49

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 49
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 Ser Gln Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Tyr Leu Pro Ser

859095

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100105110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115120125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130135140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145150155160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165170175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180185190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195200205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 50
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 50
gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgca gagccagcca ggacatttct caggacctgg cttggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactatt aatctacgac gettcttctc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgcttttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgggtglatia ttgccagcag tactactacc tgccgtctac ctttggccag 300

ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat ctteccccc 360

agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtgggtg gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaagggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 51

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 51

Thr Ile Gly Pro Phe Glu Gly Gln Pro Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 52

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 52

Gly Pro Phe Glu Gly Gln

1 5

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 53
Ile Gly Pro Phe Glu Gly Gln Pro
1 5

<210> 54
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 54
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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 55
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 55
caggtgcaat tggatgcagag cggatgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt 60

agctgcaaag catccggagg gacgttttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcc 120

ccgggccagg gcctcgagtg gatgggcact atcgggtccgt tcgaaggcca gccgcgttac 180

gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat 240

atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtggt 300

tacatctctg acttcgatgt ttggggccaa ggcaccctgg tgactgttag ctca 354

<210> 56
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 56
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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gly Gly Tyr Ile Ser Asp Phe Asp Val 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 Arg 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

I852077

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 Glu Glu Met 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> 57
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 57	
cagggtgcaat tgggtgcagag cgggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt	60
agctgcaaag catccggagg gacgttttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcc	120
ccgggccagg gcctcgagtg gatgggcact atcggtcctg tcgaaggcca gccgcgttac	180
gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat	240
atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtggt	300
tacatctctg acttcgatgt ttggggccaa ggcacccctgg tgactgttag ctgagctagc	360
accaagggcc caagtgtgtt tcccctggcc cccagcagca agtctacttc cggcggaact	420
gctgccctgg gttgcctggt gaaggactac tccccgagc ccgtgacagt gtccctggaac	480
tctggggctc tgacttccgg cgtgcacacc tccccgccg tgctgcagag cagcggcctg	540
tacagcctga gcagcgtggt gacagtcccc tccagctctc tgggaacca gacctatctc	600
tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagtgga gcccagagc	660
tgcgacaaga cccacacctg cccccctgc ccagctccag aactgctggg agggccttcc	720
gtgttctgt tccccccaa gcccagagc accctgatga tcagcaggac ccccgaggtg	780
acctgcgtgg tgggtggacgt gtcccacgag gaccagagg tgaagttaa ctggtacgtg	840
gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagta caacagcacc	900
tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagaatac	960
aagtgc aaag tctccaacaa ggccctgcc gcccacatcg aaaagacaat cagcaaggcc	1020
aagggccagc cacgggagcc ccaggtgtac accctgcccc ccagccggga ggagatgacc	1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgtctgggtg aagggttct accccagcga tctgccgtg	1140
gagtgggaga gcaacggcca gcccagaaac aactacaaga ccaccccccc agtgcctggac	1200

agcgacggca gcttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagtccag gtggcagcag1260

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta caccagaag1320

tccctgagcc tgagccccgg caag1344

<210> 58

<211> 237

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 58

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

151015

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

202530

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

354045

Gly Thr Ile Gly Pro Phe Glu Gly Gln Pro Arg Tyr Ala Gln Lys Phe

505560

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65707580

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

859095

Ala Arg Gly Gly Tyr Ile Ser Asp Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100105110

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

115120125

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 Arg 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
225 230 235

<210> 59
<211> 711
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 59
caggtgcaat tggtgcagag cggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt 60

agctgcaaag catccggagg gacgtttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcc 120

ccgggccagg gcctcgagtg gatgggcact atcggtccgt tcgaaggcca gccgcgttac 180

gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat 240

atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtggt 300

tacatctctg acttcgatgt ttggggccaa ggcaccctgg tgactgttag ctcagctagc 360

accaagggcc caagtgtgtt tcccctggcc ccacagcagca agtctacttc cggcgggaact420

gctgccctgg gttgcctggg gaaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gtcctggaac480

tctggggctc tgacttccgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg540

tacagcctga gcagcgtggg gacagtgtcc tccagctctc tgggaacca gacctatc600

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagtgga gccaagagc660

tgcgacaaga cccacacctg cccccctgc ccagctccag aactgctggg a711

<210> 60
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 60
Thr Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5

<210> 61
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 61
Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Leu Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 62
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
 肽

<400> 62
Gln Leu Thr Tyr Pro Tyr Thr Val Tyr His Lys Ala Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
 肽

<400> 63
Gly Asp Ser Val Ser Thr Asn Ser Ala
1 5

<210> 64
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
 肽

<400> 64
Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Leu
1 5

<210> 65
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
 肽

<400> 65
Gly Asp Ser Val Ser Thr Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 66
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 66
Gly Asp Ser Val Ser Thr Asn Ser Ala Ala
1 5 10

<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 67
Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Leu Asn
1 5

<210> 68
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 68
Ala Arg Gln Leu Thr Tyr Pro Tyr Thr Val Tyr His Lys Ala Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 69
<211> 127
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 69

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

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

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

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Leu Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Leu Thr Tyr Pro Tyr Thr Val Tyr His Lys
100 105 110

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

<210> 70

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 70

cagggtgcaat tgcagcagag cgggtccgggc ctgggtgaaac cgagccagac cctgagcctg 60

acctgcgcga tttccggaga tagcgtgagc actaactctg ctgcttgga ctggattcgt 120
cagagcccgga gccgtggcct cgagtggctg ggccgtatct actaccgtag ccagtggctg 180
aacgactatg ccgtgagcgt gaaaagccgc attaccatta acccggatac ttcgaaaaac 240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
cgtcagctga cttacccgta cactgtttac cataaagctc tggatgtttg gggtaagga 360
accctggta ccgtctctc g 381

<210> 71
<211> 457
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 71
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Leu Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Leu Thr Tyr Pro Tyr Thr Val Tyr His Lys
100 105 110

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 72
<211> 1371
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 72

cagggtgcaat tgcagcagag cgggtccgggc ctggtgaaac cgagccagac cctgagcctg	60
acctgcgcga tttccggaga tagcgtgagc actaactctg ctgcttgga ctggattcgt	120
cagagcccga gccgtggcct cgagtggctg ggccgtatct actaccgtag ccagtggctg	180
aacgactatg ccgtgagcgt gaaaagccgc attaccatta acccggatac ttcgaaaaac	240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg	300
cgtcagctga cttaccgta cactgtttac cataaagctc tggatgtttg gggccaagga	360
accctggtca ccgtctctc ggctagcacc aaggggcccca gcgtgttccc cctggccccc	420
agcagcaagt ctacttccgg cggaactgct gccctgggtt gcctggtgaa ggactacttc	480
cccagagccc tgacagtgtc ctggaactct ggggctctga cttccggcgt gcacaccttc	540
cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac agcctgagca gcgtggtgac agtgccctcc	600
agctctctgg gaaccagac ctatatctgc aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag	660
gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc gacaagacct acacctgccc cccctgceca	720
gctccagaac tgctgggagg gccttccgtg ttctgttcc cccccaagcc caaggacacc	780
ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc tgcgtggtgg tggacgtgtc ccacgaggac	840
ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag	900
cccagagagg agcaglacaa cagcacctac aggggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac	960
caggactggc tgaacggcaa agaatacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctgccagcc	1020
ccaatcgaaa agacaatcag caaggccaag ggcagccac gggagcccca ggtgtacacc	1080
ctgccccca gccgggagga gatgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag	1140
ggcttctacc ccagcgatat cggcgtggag tgggagagca acggccagcc cgagaacaac	1200
tacaagacca cccccagct gctggacagc gacggcagct tcttctgta cagcaagctg	1260
accgtggaca agtccaggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag	1320
gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa g	1371

<210> 73
<211> 246
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 73

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

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

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

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Leu Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Leu Thr Tyr Pro Tyr Thr Val Tyr His Lys
100 105 110

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly
245

<210> 74
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 74	
cagggtgaat tgcagcagag cgggtccgggc ctggtgaaac cgagccagac cctgagcctg	60
acctgcgcga tttccggaga tagcgtgagc actaactctg ctgcttgga ctggattcgt	120
cagagcccgga gccgtggcct cgagtggctg ggccgtatct actaccgtag ccagtggctg	180
aacgactatg ccgtgagcgt gaaaagccgc attaccatta acccgatac ttcgaaaaac	240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg	300
cgtcagctga cttacccgta cactgtttac cataaagctc tggatgtttg ggggtcaagga	360
accttggtca ccgtctctc ggctagcacc aagggcccca gcgtgttccc cctggcccc	420
agcagcaagt ctacttccgg cggaactgct gccctgggtt gcctggtgaa ggactacttc	480
cccagcccc tgacagtgtc ctggaactct ggggctctga ctccggcgt gcacaccttc	540
cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac agcctgagca gcgtggtgac agtgccctcc	600

agctctctgg gaacccagac ctatatctgc aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag660

gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc gacaagaccc acacctgccc cccctgccca720

gctccagaac tgctggga738

<210> 75
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 75
Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp Gln Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 76
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 76
Asp Asp Thr Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 77
Gln Ser Thr Asp Ser Lys Ser Val Val
1 5

<210> 78
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 78
Asp Asn Leu Gly Asp Gln Tyr
1 5

<210> 79
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 79
Asp Asp Thr
1

<210> 80
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 80
Thr Asp Ser Lys Ser Val
1 5

<210> 81
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 81
Asn Leu Gly Asp Gln Tyr
1 5

<210> 82
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 82
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 83
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 83
gatatcgaac tgaccagcc gccgagcgtg agcgtgagcc cgggccagac cgcgagcatt 60

acctgtagcg gcgataacct ggggtgaccaa tacgtttctt ggtaccagca gaaaccgggc 120

caggcgccgg tgctggtgat ctacgacgac actgaccgtc cgagcggcat cccggaacgt 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac ccaggcggaa 240

gacgaagcgg attattactg ccagtctact gactctaaat ctgttgtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgtccta 318

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

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 84
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

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

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
195 200 205

Thr Glu Cys Ser
210

<210> 85
<211> 636
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 85
gatatcgaac tgaccagacc gccgagcgtg agcgtgagcc cgggccagac cgcgagcatt 60

acctgtagcg gcgataacct gggtgaccaa tacgtttctt ggtaccagca gaaaccgggc 120

caggcgccgg tgctggtgat ctacgacgac actgaccgtc cgagcggcat cccggaacgt 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac ccaggcggaa 240

gacgaagcgg attattactg ccagtctact gactctaaat ctgttggtgt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgtccctagg ccagcctaag gccgctccct ccgtgacct gtccccccc 360

agctccgagg aactgcaggc caacaaggcc accctggtgt gcctgatcag cgacttctac 420

cctggcgccg tgaccgtggc ctggaaggcc gacagcagcc ccgtgaaggc cggcgtggag 480

acaaccaccc ccagcaagca gagcaacaac aagtacgccg ccagcagcta cctgagcctg 540

acccccgagc agtggaagag ccacagaagc tacagctgcc aggtcaccca cgagggcagc 600

accgtggaga aaaccgtggc cccacccgag tgcagc 636

<210> 86

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 86

Asn Tyr Trp Ile Ala

1 5

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 87

Ile Ile Tyr Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Leu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 88

<211> 14

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 88
Val Pro Pro Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Pro Ala Phe Asp His
1 5 10

<210> 89
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 89
Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
1 5

<210> 90
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 90
Tyr Pro Ser Asn Ser Tyr
1 5

<210> 91
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 91

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp Ile Ala
1 5 10

<210> 92
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 92
Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5

<210> 93
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 93
Ile Tyr Pro Ser Asn Ser Tyr Thr
1 5

<210> 94
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 94
Ala Arg Val Pro Pro Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Pro Ala Phe Asp His
1 5 10 15

<210> 95
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 95

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Pro Pro Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Pro Ala Phe Asp His
 100 105 110

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

<210> 96

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 96

caggtgcaat tggtgcagag cgggtcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gctccggata tagcttcaact aactactgga tcgcttgggt gcgccagatg120

ccggggcaaag gtctcgagtg gatggggcatc atctacccgt ctaacagcta caccctgtat180

agccccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcgc gcgtgttccg300

ccgggtggtt ctatctctta cccggctttc gatcattggg gccaaaggcac cctggtgact360

gtagctca369

<210> 97
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 97
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Pro Pro Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Pro Ala Phe Asp His
 100 105 110

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

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 98
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 98
caggtgcaat tggtgcagag cgggtgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt

agctgcaaag gctccggata tagcttcaact aactactgga tcgcttggtt gcgccagatg	120
ccggggcaaag gtctcgagtg gatgggcata atctaccctt ctaacagcta caccctgtat	180
agccccagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat	240
ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcgc gcgtgttccg	300
ccgggtggtt ctatctctta cccggctttc gatcattggg gccaaggcac cctggtgact	360
gttagctcag ctagcaccaa gggccccagc gtgttcccc ttgccccag cagcaagtct	420
acttccggcg gaactgctgc cctgggttgc ctggtgaagg actacttccc cgagcccgtg	480
acagtgtcct ggaactctgg ggctctgact tccggcgtgc acaccttccc cgccgtgctg	540
cagagcagcg gcctgtacag cctgagcagc gtggtgacag tgccctccag ctctctggga	600
accagacct atatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga	660
gtggagccca agagctgca caagaccac acctgcccc cctgccagc tccagaactg	720
ctgggagggc cttccgtgtt cctgttcccc cccaagccca aggacacct gatgatcagc	780
aggaccccc aggtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc acgaggacc agaggtgaag	840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggag	900
cagtacaaca gcacctacag ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg	960
aacggcaaag aatacaagtg caaagtctcc aacaaggccc tgccagcccc aatcgaaaag	1020
acaatcagca aggccaagg ccagccacgg gagccccagg tgtacacct gccccccagc	1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tggatgaagg cttctacccc	1140
agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaac ggcagcccc agaacaacta caagaccacc	1200
ccccagtg caggacagca cggcagcttc ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag	1260
tccaggtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac	1320
cactacacc agaagtcct gagcctgagc cccggcaag	1359

- <210> 99
- <211> 242
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 99
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Pro Pro Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Pro Ala Phe Asp His
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly

<210> 100

<211> 726

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 100

caggtgcaat tggtgcagag cggtgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt	60
agctgcaaag gctccggata tagcttcaact aactactgga tcgcttggtt gcgccagatg	120
ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcata atctaccgtt ctaacagcta caccctgtat	180
agcccagact ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat	240
ctgcaatgga gcagcctgaa agcgcgcgat accgcgatgt attattgcgc gcgtgttccg	300
ccgggtggtt ctatctctta cccggctttc gatcattggg gcccaaggcac cctggtgact	360
gttagctcag ctagcaccaa gggccccagc gtgttcccc ttgccccag cagcaagtct	420
acttccggcg gaactgctgc cctgggttgc ctggtgaagg actacttccc cgagcccgtg	480
acagtgtcct ggaactcttg ggctctgact tccggcgtgc acaccttccc cgccgtgctg	540
cagagcagcg gcctgtacag cctgagcagc gtggtgacag tgccctccag ctctctggga	600

accagacct atctctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga660

gtggagccca agagctgcga caagaccac acctgcccc cctgcccagc tccagaactg720

ctggga726

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 101
Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Ile Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 102
Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 103
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 103
Ser Val Thr Asp Met Glu Gln His Ser Val
1 5 10

<210> 104

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 104
Asp Asn Ile Gly Ser Ile Tyr
1 5

<210> 105
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 105
Arg Asp Asn
1

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 106
Thr Asp Met Glu Gln His Ser
1 5

<210> 107
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 107
Asn Ile Gly Ser Ile Tyr
1 5

<210> 108
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 108
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Ile Tyr Ala
20 25 30

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

Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 109
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成

聚核苷酸

<400> 109
gatatcgaac tgacctcagcc gccgagcgtg agcgtgagcc cgggccagac cgcgagcatt 60

acctgtagcg gcgataacat cggttctatc tacgcttctt ggtaccagca gaaaccgggc 120

caggcgccgg tgctggatgat ctaccgtgac aacaaacgtc cgagcggcat cccggaacgt 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac ccaggcggaa 240

gacgaagcgg attattactg ctccgttact gacatggaac agcattctgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgtcct a 321

<210> 110
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 110
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Ile Tyr Ala
20 25 30

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

Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

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

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 111
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
聚核苷酸

<400> 111
gatatcgaac tgaccagcc gccgagcgtg agcgtgagcc cgggccagac cgcgagcatt 60

acctgtagcg gcgataacat cggtttctatc tacgcttcctt ggtaccagca gaaaccgggc 120

caggcgccgg tgctggtgat ctaccgtgac aacaaacgtc cgagcggcat cccggaacgt 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac ccaggcggaa 240

gacgaagcgg attattactg ctccgttact gacatggaac agcattctgt gtttggcggc

300

ggcacgaagt taaccgtcct aggccagcct aaggccgctc cctccgtgac cctgttcccc

360

cccagctccg aggaactgca ggccaacaag gccaccctgg tgtgcctgat cagcgacttc

420

taccttggcg ccgtgaccgt ggcttgggaag gccgacagca gccccgtgaa ggccggcgtg

480

gagacaacca cccccagcaa gcagagcaac aacaagtacg ccgccagcag ctacctgagc

540

ctgacccccg agcagtggaa gagccacaga agctacagct gccaggtcac ccacgagggc

600

agcaccgtgg agaaaaccgt ggccccacc gagtgcagc

639

<210> 112

<211> 503

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 112

Gln Pro Ser Val Ser Pro Gly Glu Pro Ser Pro Pro Ser Ile His Pro

15

Gly Lys Ser Asp Leu Ile Val Arg Val Gly Asp Glu Ile Arg Leu Leu

30

Cys Thr Asp Pro Gly Phe Val Lys Trp Thr Phe Glu Ile Leu Asp Glu

45

Thr Asn Glu Asn Lys Gln Asn Glu Trp Ile Thr Glu Lys Ala Glu Ala

60

Thr Asn Thr Gly Lys Tyr Thr Cys Thr Asn Lys His Gly Leu Ser Asn

80

Ser Ile Tyr Val Phe Val Arg Asp Pro Ala Lys Leu Phe Leu Val Asp

95

Arg Ser Leu Tyr Gly Lys Glu Asp Asn Asp Thr Leu Val Arg Cys Pro

I852077

100										105					110									
Leu	Thr	Asp	Pro	Glu	Val	Thr	Asn	Tyr	Ser	Leu	Lys	Gly	Cys	Gln	Gly									
115										120					125									
Lys	Pro	Leu	Pro	Lys	Asp	Leu	Arg	Phe	Ile	Pro	Asp	Pro	Lys	Ala	Gly									
130										135					140									
Ile	Met	Ile	Lys	Ser	Val	Lys	Arg	Ala	Tyr	His	Arg	Leu	Cys	Leu	His									
145										150					155					160				
Cys	Ser	Val	Asp	Gln	Glu	Gly	Lys	Ser	Val	Leu	Ser	Glu	Lys	Phe	Ile									
										165					170					175				
Leu	Lys	Val	Arg	Pro	Ala	Phe	Lys	Ala	Val	Pro	Val	Val	Ser	Val	Ser									
180										185					190									
Lys	Ala	Ser	Tyr	Leu	Leu	Arg	Glu	Gly	Glu	Glu	Phe	Thr	Val	Thr	Cys									
195										200					205									
Thr	Ile	Lys	Asp	Val	Ser	Ser	Ser	Val	Tyr	Ser	Thr	Trp	Lys	Arg	Glu									
210										215					220									
Asn	Ser	Gln	Thr	Lys	Leu	Gln	Glu	Lys	Tyr	Asn	Ser	Trp	His	His	Gly									
225										230					235					240				
Asp	Phe	Asn	Tyr	Glu	Arg	Gln	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Ala	Arg									
										245					250					255				
Val	Asn	Asp	Ser	Gly	Val	Phe	Met	Cys	Tyr	Ala	Asn	Asn	Thr	Phe	Gly									
260										265					270									
Ser	Ala	Asn	Val	Thr	Thr	Thr	Leu	Glu	Val	Val	Asp	Lys	Gly	Phe	Ile									
275										280					285									
Asn	Ile	Phe	Pro	Met	Ile	Asn	Thr	Thr	Val	Phe	Val	Asn	Asp	Gly	Glu									
290										295					300									

Asn	Val	Asp	Leu	Ile	Val	Glu	Tyr	Glu	Ala	Phe	Pro	Lys	Pro	Glu	His
305					310					315					320
Gln	Gln	Trp	Ile	Tyr	Met	Asn	Arg	Thr	Phe	Thr	Asp	Lys	Trp	Glu	Asp
				325					330					335	
Tyr	Pro	Lys	Ser	Glu	Asn	Glu	Ser	Asn	Ile	Arg	Tyr	Val	Ser	Glu	Leu
			340					345					350		
His	Leu	Thr	Arg	Leu	Lys	Gly	Thr	Glu	Gly	Gly	Thr	Tyr	Thr	Phe	Leu
			355				360					365			
Val	Ser	Asn	Ser	Asp	Val	Asn	Ala	Ala	Ile	Ala	Phe	Asn	Val	Tyr	Val
	370					375					380				
Asn	Thr	Lys	Pro	Glu	Ile	Leu	Thr	Tyr	Asp	Arg	Leu	Val	Asn	Gly	Met
385					390					395					400
Leu	Gln	Cys	Val	Ala	Ala	Gly	Phe	Pro	Glu	Pro	Thr	Ile	Asp	Trp	Tyr
				405					410					415	
Phe	Cys	Pro	Gly	Thr	Glu	Gln	Arg	Cys	Ser	Ala	Ser	Val	Leu	Pro	Val
			420					425					430		
Asp	Val	Gln	Thr	Leu	Asn	Ser	Ser	Gly	Pro	Pro	Phe	Gly	Lys	Leu	Val
		435					440					445			
Val	Gln	Ser	Ser	Ile	Asp	Ser	Ser	Ala	Phe	Lys	His	Asn	Gly	Thr	Val
	450					455					460				
Glu	Cys	Lys	Ala	Tyr	Asn	Asp	Val	Gly	Lys	Thr	Ser	Ala	Tyr	Phe	Asn
465					470					475					480
Phe	Ala	Phe	Lys	Glu	Gln	Ile	His	Pro	His	Thr	Leu	Phe	Thr	Pro	Arg
				485				490						495	
Ser	His	His	His	His	His	His									

<210> 113

<211> 294

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 113

Gln Pro Ser Val Ser Pro Gly Glu Pro Ser Pro Pro Ser Ile His Pro
1 5 10 15

Gly Lys Ser Asp Leu Ile Val Arg Val Gly Asp Glu Ile Arg Leu Leu
20 25 30

Cys Thr Asp Pro Gly Phe Val Lys Trp Thr Phe Glu Ile Leu Asp Glu
35 40 45

Thr Asn Glu Asn Lys Gln Asn Glu Trp Ile Thr Glu Lys Ala Glu Ala
50 55 60

Thr Asn Thr Gly Lys Tyr Thr Cys Thr Asn Lys His Gly Leu Ser Asn
65 70 75 80

Ser Ile Tyr Val Phe Val Arg Asp Pro Ala Lys Leu Phe Leu Val Asp
85 90 95

Arg Ser Leu Tyr Gly Lys Glu Asp Asn Asp Thr Leu Val Arg Cys Pro
100 105 110

Leu Thr Asp Pro Glu Val Thr Asn Tyr Ser Leu Lys Gly Cys Gln Gly
115 120 125

Lys Pro Leu Pro Lys Asp Leu Arg Phe Ile Pro Asp Pro Lys Ala Gly
130 135 140

Ile Met Ile Lys Ser Val Lys Arg Ala Tyr His Arg Leu Cys Leu His

145150155160

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

165170175

Leu Lys Val Arg Pro Ala Phe Lys Ala Val Pro Val Val Ser Val Ser

180185190

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

195200205

Thr Ile Lys Asp Val Ser Ser Ser Val Tyr Ser Thr Trp Lys Arg Glu

210215220

Asn Ser Gln Thr Lys Leu Gln Glu Lys Tyr Asn Ser Trp His His Gly

225230235240

Asp Phe Asn Tyr Glu Arg Gln Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Ala Arg

245250255

Val Asn Asp Ser Gly Val Phe Met Cys Tyr Ala Asn Asn Thr Phe Gly

260265270

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

275280285

His His His His His His

290

<210> 114

<211> 222

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 114

Gly Phe Ile Asn Ile Phe Pro Met Ile Asn Thr Thr Val Phe Val Asn

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

His Thr Leu Phe Thr Pro Arg Ser His His His His His His
210 215 220

<210> 115

<211> 741

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 115

Ser Gln Pro Ser Ala Ser Pro Gly Glu Pro Ser Pro Pro Ser Ile His
1 5 10 15

Pro Ala Gln Ser Glu Leu Ile Val Glu Ala Gly Asp Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Thr Cys Ile Asp Pro Asp Phe Val Arg Trp Thr Phe Lys Thr Tyr Phe
35 40 45

Asn Glu Met Val Glu Asn Lys Lys Asn Glu Trp Ile Gln Glu Lys Ala
50 55 60

Glu Ala Thr Arg Thr Gly Thr Tyr Thr Cys Ser Asn Ser Asn Gly Leu
65 70 75 80

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

Val Gly Leu Pro Leu Phe Gly Lys Glu Asp Ser Asp Ala Leu Val Arg
100 105 110

Cys Pro Leu Thr Asp Pro Gln Val Ser Asn Tyr Ser Leu Ile Glu Cys
115 120 125

Asp Gly Lys Ser Leu Pro Thr Asp Leu Thr Phe Val Pro Asn Pro Lys
130 135 140

Ala	Gly	Ile	Thr	Ile	Lys	Asn	Val	Lys	Arg	Ala	Tyr	His	Arg	Leu	Cys
145					150					155					160
Val	Arg	Cys	Ala	Ala	Gln	Arg	Asp	Gly	Thr	Trp	Leu	His	Ser	Asp	Lys
				165					170					175	
Phe	Thr	Leu	Lys	Val	Arg	Ala	Ala	Ile	Lys	Ala	Ile	Pro	Val	Val	Ser
			180						185					190	
Val	Pro	Glu	Thr	Ser	His	Leu	Leu	Lys	Lys	Gly	Asp	Thr	Phe	Thr	Val
		195					200					205			
Val	Cys	Thr	Ile	Lys	Asp	Val	Ser	Thr	Ser	Val	Asn	Ser	Met	Trp	Leu
	210						215					220			
Lys	Met	Asn	Pro	Gln	Pro	Gln	His	Ile	Ala	Gln	Val	Lys	His	Asn	Ser
225						230				235					240
Trp	His	Arg	Gly	Asp	Phe	Asn	Tyr	Glu	Arg	Gln	Glu	Thr	Leu	Thr	Ile
				245						250				255	
Ser	Ser	Ala	Arg	Val	Asp	Asp	Ser	Gly	Val	Phe	Met	Cys	Tyr	Ala	Asn
			260						265					270	
Asn	Thr	Phe	Gly	Ser	Ala	Asn	Val	Thr	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Val	Glu
		275						280					285		
Lys	Gly	Phe	Ile	Asn	Ile	Ser	Pro	Val	Lys	Asn	Thr	Thr	Val	Phe	Val
	290						295						300		
Thr	Asp	Gly	Glu	Asn	Val	Asp	Leu	Val	Val	Glu	Tyr	Glu	Ala	Tyr	Pro
305					310						315				320
Lys	Pro	Glu	His	Gln	Gln	Trp	Ile	Tyr	Met	Asn	Arg	Thr	Ser	Ala	Asn
				325						330				335	
Lys	Gly	Lys	Asp	Tyr	Val	Lys	Ser	Asp	Asn	Lys	Ser	Asn	Ile	Arg	Tyr

340 345 350

Val Asn Gln Leu Arg Leu Thr Arg Leu Lys Gly Thr Glu Gly Gly Thr
355 360 365

Tyr Thr Phe Leu Val Ser Asn Ser Asp Ala Ser Ala Ser Val Thr Phe
370 375 380

Asn Val Tyr Val Asn Thr Lys Pro Glu Ile Leu Thr Tyr Asp Arg Leu
385 390 395 400

Ile Asn Gly Met Leu Gln Cys Val Ala Glu Gly Phe Pro Glu Pro Thr
405 410 415

Ile Asp Trp Tyr Phe Cys Thr Gly Ala Glu Gln Arg Cys Thr Thr Pro
420 425 430

Val Ser Pro Val Asp Val Gln Val Gln Asn Val Ser Val Ser Pro Phe
435 440 445

Gly Lys Leu Val Val Gln Ser Ser Ile Asp Ser Ser Val Phe Arg His
450 455 460

Asn Gly Thr Val Glu Cys Lys Ala Ser Asn Asp Val Gly Lys Ser Ser
465 470 475 480

Ala Phe Phe Asn Phe Ala Phe Lys Glu Gln Ile Gln Ala His Thr Leu
485 490 495

Phe Thr Pro Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro Arg Ser Pro Arg Gly
500 505 510

Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu
515 520 525

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
530 535 540

Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
545					550					555					560
Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val
				565					570					575	
Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser
			580					585						590	
Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met
		595					600						605		
Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala
610						615						620			
Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro
625					630					635					640
Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln
				645					650					655	
Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Met	Val	Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr
			660					665						670	
Val	Glu	Trp	Thr	Asn	Asn	Gly	Lys	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr
		675					680					685			
Glu	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Met	Tyr	Ser	Lys	Leu
	690					695					700				
Arg	Val	Glu	Lys	Lys	Asn	Trp	Val	Glu	Arg	Asn	Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser
705					710					715					720
Val	Val	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His	Thr	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser
				725					730					735	
Arg	Thr	Pro	Gly	Lys											

<210> 116
<211> 741
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 116
Ser Gln Pro Ser Ala Ser Pro Gly Glu Pro Ser Pro Pro Ser Ile Gln
1 5 10 15

Pro Ala Gln Ser Glu Leu Ile Val Glu Ala Gly Asp Thr Ile Arg Leu
20 25 30

Thr Cys Thr Asp Pro Ala Phe Val Lys Trp Thr Phe Glu Ile Leu Asp
35 40 45

Val Arg Ile Glu Asn Lys Gln Ser Glu Trp Ile Arg Glu Lys Ala Glu
50 55 60

Ala Thr His Thr Gly Lys Tyr Thr Cys Val Ser Gly Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Ser Ile Tyr Val Phe Val Arg Asp Pro Ala Val Leu Phe Leu Val
85 90 95

Gly Leu Pro Leu Phe Gly Lys Glu Asp Asn Asp Ala Leu Val Arg Cys
100 105 110

Pro Leu Thr Asp Pro Gln Val Ser Asn Tyr Ser Leu Ile Glu Cys Asp
115 120 125

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

Gly Ile Thr Ile Lys Asn Val Lys Arg Ala Tyr His Arg Leu Cys Ile

145 150 155 160

Arg Cys Ala Ala Gln Arg Glu Gly Lys Trp Met Arg Ser Asp Lys Phe
165 170 175

Thr Leu Lys Val Arg Ala Ala Ile Lys Ala Ile Pro Val Val Ser Val
180 185 190

Pro Glu Thr Ser His Leu Leu Lys Glu Gly Asp Thr Phe Thr Val Ile
195 200 205

Cys Thr Ile Lys Asp Val Ser Thr Ser Val Asp Ser Met Trp Ile Lys
210 215 220

Leu Asn Pro Gln Pro Gln Ser Lys Ala Gln Val Lys Arg Asn Ser Trp
225 230 235 240

His Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Glu Arg Gln Glu Thr Leu Thr Ile Ser
245 250 255

Ser Ala Arg Val Asn Asp Ser Gly Val Phe Met Cys Tyr Ala Asn Asn
260 265 270

Thr Phe Gly Ser Ala Asn Val Thr Thr Thr Leu Lys Val Val Glu Lys
275 280 285

Gly Phe Ile Asn Ile Phe Pro Val Lys Asn Thr Thr Val Phe Val Thr
290 295 300

Asp Gly Glu Asn Val Asp Leu Val Val Glu Phe Glu Ala Tyr Pro Lys
305 310 315 320

Pro Glu His Gln Gln Trp Ile Tyr Met Asn Arg Thr Pro Thr Asn Arg
325 330 335

Gly Glu Asp Tyr Val Lys Ser Asp Asn Gln Ser Asn Ile Arg Tyr Val
340 345 350

Asn	Glu	Leu	Arg	Leu	Thr	Arg	Leu	Lys	Gly	Thr	Glu	Gly	Gly	Thr	Tyr	
		355					360					365				
Thr	Phe	Leu	Val	Ser	Asn	Ser	Asp	Val	Ser	Ala	Ser	Val	Thr	Phe	Asp	
		370					375					380				
Val	Tyr	Val	Asn	Thr	Lys	Pro	Glu	Ile	Leu	Thr	Tyr	Asp	Arg	Leu	Met	
		385				390					395				400	
Asn	Gly	Arg	Leu	Gln	Cys	Val	Ala	Ala	Gly	Phe	Pro	Glu	Pro	Thr	Ile	
				405						410					415	
Asp	Trp	Tyr	Phe	Cys	Thr	Gly	Ala	Glu	Gln	Arg	Cys	Thr	Val	Pro	Val	
			420						425					430		
Pro	Pro	Val	Asp	Val	Gln	Ile	Gln	Asn	Ala	Ser	Val	Ser	Pro	Phe	Gly	
			435					440					445			
Lys	Leu	Val	Val	Gln	Ser	Ser	Ile	Asp	Ser	Ser	Val	Phe	Arg	His	Asn	
		450					455					460				
Gly	Thr	Val	Glu	Cys	Lys	Ala	Ser	Asn	Ala	Val	Gly	Lys	Ser	Ser	Ala	
					465						470				475	
Phe	Phe	Asn	Phe	Ala	Phe	Lys	Gly	Asn	Ser	Lys	Glu	Gln	Ile	Gln	Pro	
				485						490					495	
His	Thr	Leu	Phe	Thr	Pro	Arg	Ser	Leu	Glu	Val	Leu	Phe	Gln	Gly	Pro	
				500					505						510	
Gly	Ser	Pro	Pro	Leu	Lys	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Ala	Ala	Pro	Asp	Leu	
				515					520				525			
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	
				530					535					540		
Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Met	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	

545 550 555 560

Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
565 570 575

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
580 585 590

Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
595 600 605

Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Arg Ala Leu Pro Ser
610 615 620

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro
625 630 635 640

Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu
645 650 655

Phe Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala
660 665 670

Val Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr
675 680 685

Ala Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
690 695 700

Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser
705 710 715 720

Val Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Thr Ile Ser
725 730 735

Arg Ser Leu Gly Lys
740

<210> 117
<211> 527
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 117
Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Gln Pro Ser Val Ser Pro Gly Glu Pro Ser Pro Pro
20 25 30

Ser Ile His Pro Ala Lys Ser Glu Leu Ile Val Arg Val Gly Asn Glu
35 40 45

Ile Arg Leu Leu Cys Ile Asp Pro Gly Phe Val Lys Trp Thr Phe Glu
50 55 60

Ile Leu Asp Glu Thr Asn Glu Asn Lys Gln Asn Glu Trp Ile Thr Glu
65 70 75 80

Lys Ala Glu Ala Thr Asn Thr Gly Lys Tyr Thr Cys Thr Asn Lys His
85 90 95

Gly Leu Ser Ser Ser Ile Tyr Val Phe Val Arg Asp Pro Ala Lys Leu
100 105 110

Phe Leu Val Asp Arg Ser Leu Tyr Gly Lys Glu Asp Asn Asp Thr Leu
115 120 125

Val Arg Cys Pro Leu Thr Asp Pro Glu Val Thr Ser Tyr Ser Leu Lys
130 135 140

Gly Cys Gln Gly Lys Pro Leu Pro Lys Asp Leu Arg Phe Val Pro Asp
145 150 155 160

Pro	Lys	Ala	Gly	Ile	Thr	Ile	Lys	Ser	Val	Lys	Arg	Ala	Tyr	His	Arg	
			165						170					175		
Leu	Cys	Leu	His	Cys	Ser	Ala	Asp	Gln	Glu	Gly	Lys	Ser	Val	Leu	Ser	
			180					185					190			
Asp	Lys	Phe	Ile	Leu	Lys	Val	Arg	Pro	Ala	Phe	Lys	Ala	Val	Pro	Val	
		195					200					205				
Val	Ser	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Tyr	Leu	Leu	Arg	Glu	Gly	Glu	Glu	Phe	
	210					215					220					
Thr	Val	Thr	Cys	Thr	Ile	Lys	Asp	Val	Ser	Ser	Ser	Val	Tyr	Ser	Thr	
225					230					235					240	
Trp	Lys	Arg	Glu	Asn	Ser	Gln	Thr	Lys	Leu	Gln	Glu	Lys	Tyr	Asn	Ser	
			245						250					255		
Trp	His	His	Gly	Asp	Phe	Asn	Tyr	Glu	Arg	Gln	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	
			260					265					270			
Ser	Ser	Ala	Arg	Val	Asn	Asp	Ser	Gly	Val	Phe	Met	Cys	Tyr	Ala	Asn	
		275					280					285				
Asn	Thr	Phe	Gly	Ser	Ala	Asn	Val	Thr	Thr	Thr	Leu	Glu	Val	Val	Asp	
	290					295					300					
Lys	Gly	Phe	Ile	Asn	Ile	Phe	Pro	Met	Ile	Asn	Thr	Thr	Val	Phe	Val	
305				310					315					320		
Asn	Asp	Gly	Glu	Asn	Val	Asp	Leu	Ile	Val	Glu	Tyr	Glu	Ala	Phe	Pro	
			325					330						335		
Lys	Pro	Glu	His	Gln	Gln	Trp	Ile	Tyr	Met	Asn	Arg	Thr	Phe	Thr	Asp	
			340				345						350			
Lys	Trp	Glu	Asp	Tyr	Pro	Lys	Ser	Glu	Asn	Glu	Ser	Asn	Ile	Arg	Tyr	

355

360

365

Val Ser Glu Leu His Leu Thr Arg Leu Lys Gly Thr Glu Gly Gly Thr
370 375 380

Tyr Thr Phe Leu Val Ser Asn Ser Asp Val Asn Ala Ser Ile Ala Phe
385 390 395 400

Asn Val Tyr Val Asn Thr Lys Pro Glu Ile Leu Thr Tyr Asp Arg Leu
405 410 415

Val Asn Gly Met Leu Gln Cys Val Ala Ala Gly Phe Pro Glu Pro Thr
420 425 430

Ile Asp Trp Tyr Phe Cys Pro Gly Thr Glu Gln Arg Cys Ser Ala Ser
435 440 445

Val Leu Pro Val Asp Val Gln Thr Leu Asn Ala Ser Gly Pro Pro Phe
450 455 460

Gly Lys Leu Val Val Gln Ser Ser Ile Asp Ser Ser Ala Phe Lys His
465 470 475 480

Asn Gly Thr Val Glu Cys Lys Ala Tyr Asn Asp Val Gly Lys Thr Ser
485 490 495

Ala Tyr Phe Asn Phe Ala Phe Lys Gly Asn Asn Lys Glu Gln Ile His
500 505 510

Pro His Thr Leu Phe Thr Pro Arg Ser His His His His His His
515 520 525

<210> 118
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成

多肽

<400> 118

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	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Val	Ile	Phe	Pro	Ala	Glu	Gly	Ala	Pro	Gly	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	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	Gly	Gly	Tyr	Ile	Ser	Asp	Phe	Asp	Val	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	Cys	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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

<210> 119

<211> 231

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 119

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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gly Gly Tyr Ile Ser Asp Phe Asp Val 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230

<210> 120
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 120
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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gly Gly Tyr Ile Ser Asp Phe Asp Val 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230

<210> 121

<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 121
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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gly Gly Tyr Ile Ser Asp Phe Asp Val 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

165170175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180185190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195200205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210215220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro
225230235

<210> 122
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 122
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
202530

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
354045

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
505560

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65707580

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ile

859095

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100105110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115120125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130135140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145150155160

Glu Ser Val Thr Cys Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165170175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180185190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195200205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 123
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 123
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
151015

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

20					25					30						
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
35					40					45						
Tyr	Asp	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
50					55					60						
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Ser	Ile	
85					90					95						
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	
100					105					110						
Pro	Cys	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						
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> 124
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 124
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 Gly Thr Phe Ser Ser His
20 25 30

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

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

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

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

<210> 125
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 125
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 Gly Thr Phe Ser Ser His
20 25 30

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

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

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

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro
225

<210> 126
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 126
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	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	His
		20						25					30		
Ala	Leu	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Ser	Phe	Gly	Thr	Ala	Asp	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
		50				55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	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	Gly	Leu	Tyr	Asp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
		115					120					125			
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
		130				135					140				
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
145					150					155					160
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
				165					170					175	
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
			180					185					190		
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
		195					200					205			
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr

210

215

220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230

<210> 127
<211> 236
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 127
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 Gly Thr Phe Ser Ser His
20 25 30

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

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

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

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130										135										140											
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly																
145					150					155					160																
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser																
				165					170					175																	
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu																
				180					185					190																	
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr																
				195					200					205																	
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr																
				210					215					220																	
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Pro																				
225					230					235																					
<210> 128																															
<211> 214																															
<212> PRT																															
<213> 人工序列																															
<220>																															
<223> 人工序列之說明：合成																															
多肽																															
<400> 128																															
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	Ser	Gln	Asp																
				20					25					30																	
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile																
				35					40					45																	
Tyr	Asp	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly																

50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Tyr	Leu	Pro	Ser
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	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				
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
145					150					155					160
Glu	Ser	Val	Thr	Cys	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> 129
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成

多肽

<400> 129

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	Ser	Gln	Asp
		20					25					30			
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
	35					40					45				
Tyr	Asp	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65				70						75				80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Tyr	Leu	Pro	Ser
				85					90				95		
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
		100						105					110		
Pro	Cys	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				
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> 130

<211> 222

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 130

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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gly Gly Tyr Ile Ser Asp Phe Asp Val 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 Cys 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
210 215 220

<210> 131
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 131
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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gly Gly Tyr Ile Ser Asp Phe Asp Val 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230

- <210> 132
- <211> 233
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 132

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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gly Gly Tyr Ile Ser Asp Phe Asp Val 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

180185190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195200205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210215220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225230

<210> 133
<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 133
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
151015

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
202530

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
354045

Gly Thr Ile Gly Pro Phe Glu Gly Gln Pro Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
505560

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65707580

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

Ala Arg Gly Gly Tyr Ile Ser Asp Phe Asp Val 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	Arg	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	Pro																
225					230					235																			

<210> 134
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 134
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

20					25					30						
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
35					40					45						
Tyr	Asp	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
50					55					60						
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Ser	Ile	
85					90					95						
Thr	Phe	Gly	Gln	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						
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	
145					150					155					160	
Glu	Ser	Val	Thr	Cys	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> 135
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 135
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Pro Cys 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

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> 136
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 136
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Leu Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Leu Thr Tyr Pro Tyr Thr Val Tyr His Lys
100 105 110

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Cys Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
225 230

<210> 137
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 137
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Leu Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Leu Thr Tyr Pro Tyr Thr Val Tyr His Lys
100 105 110

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

210

215

220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

<210> 138

<211> 242

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 138

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

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

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

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Leu Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Leu Thr Tyr Pro Tyr Thr Val Tyr His Lys
100 105 110

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

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

130					135					140					
Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe
145					150					155					160
Pro					165					170					
Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	
Val					175					180					
His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	
185					190					195					
Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr
195					200					205					
Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg
210						215					220				
Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
225					230					235					240
Ala		Pro													

<210> 139
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 139
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35

40

45

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Leu Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Leu Thr Tyr Pro Tyr Thr Val Tyr His Lys
100 105 110

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro
245

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

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 140
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

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

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
195 200 205

Thr Glu Cys Ser
210

<210> 141
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 141
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Pro Pro Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Pro Ala Phe Asp His
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

Ser Cys Asp
225

<210> 142
<211> 236
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 142																	
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu		
1			5					10					15				
Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asn	Tyr		
		20					25					30					
Trp	Ile	Ala	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met		
		35				40						45					
Gly	Ile	Ile	Tyr	Pro	Ser	Asn	Ser	Tyr	Thr	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe		
50					55				60								
Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65			70					75						80			
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys		
			85					90					95				
Ala	Arg	Val	Pro	Pro	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Tyr	Pro	Ala	Phe	Asp	His		
		100					105					110					
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly		
		115				120					125						
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly		
	130				135					140							
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val		
145				150					155					160			
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe		
			165					170					175				
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val		
		180					185					190					
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val		

195

200

205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235

<210> 143
<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 143
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Pro Pro Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Pro Ala Phe Asp His
100 105 110

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

115

120

125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235

<210> 144
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 144
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

35

40

45

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

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

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

Ala Arg Val Pro Pro Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Pro Ala Phe Asp His
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Pro

<210> 145

<211> 213

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 145

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

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Ile Tyr Ala
20 25 30

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

Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

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

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 146
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn 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

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

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235

<210> 147
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 147																
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	Val	Asn	Thr	Ala	
			20					25					30			
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
		35					40					45				
Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55				60						
Ser	Arg	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	His	Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gln	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					
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> 148

<211> 231

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 148

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn 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

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

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

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

130					135					140					
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Cys	Pro	Val	Thr	Val	Ser
145					150					155					160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
				165					170					175	
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
			180					185					190		
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
		195					200					205			
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
	210					215					220				
Lys	His	His	His	His	His	His									
225					230										
<210> 149															
<211> 214															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 人工序列之說明：合成 多肽															
<400> 149															
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1			5					10					15		
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Asn	Thr	Ala
		20					25						30		
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
	35					40					45				
Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly

50					55					60					
Ser	Arg	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	His	Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Cys	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				
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> 150
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成

多肽

<400> 150																			
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly				
1				5					10					15					
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr				
			20					25					30						
Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val				
		35					40						45						
Ala	Arg	Ile	Tyr	Pro	Thr	Asn	Gly	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val				
	50						55				60								
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	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					
Ser	Arg	Trp	Gly	Gly	Asp	Gly	Phe	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln				
			100					105					110						
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val				
		115						120				125							
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala				
	130					135					140								
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser				
145					150					155					160				
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val				
			165						170					175					
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro				
		180						185					190						

Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	
		195					200					205				
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	
	210					215					220					
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	
225					230					235					240	
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	
			245						250					255		
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	
			260					265						270		
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	
	275						280					285				
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	
	290					295					300					
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	
305					310					315					320	
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	
				325					330					335		
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	
			340					345						350		
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	
		355					360					365				
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	
	370					375					380					
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	

385 390 395 400

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 151
<211> 16
<212> PRT
<213> 人類細胞巨大病毒

<400> 151
Met Pro Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
1 5 10 15

<210> 152
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
肽

<400> 152
Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys
20

<210> 153
<211> 246
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 153

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

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

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

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Leu Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Leu Thr Tyr Pro Tyr Thr Val Tyr His Lys
100 105 110

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Cys Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly
245

<210> 154
<211> 237
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 154
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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gly Gly Tyr Ile Ser Asp Phe Asp Val 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 Cys 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 Arg 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
225 230 235

<210> 155
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 155																	
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	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr		
		20					25					30					
Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met		
		35					40					45					
Gly	Thr	Ile	Gly	Pro	Phe	Glu	Gly	Gln	Pro	Arg	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe		
50					55					60							
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	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	Gly	Gly	Tyr	Ile	Ser	Asp	Phe	Asp	Val	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	Cys	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
225

<210> 156
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 156
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn 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

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

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

115

120

125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235

<210> 157
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 157
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn 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

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

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys
225

<210> 158
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 158
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Leu Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Leu Thr Tyr Pro Tyr Thr Val Tyr His Lys
 100 105 110

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Cys Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
225 230

<210> 159
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 159
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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gly Gly Tyr Ile Ser Asp Phe Asp Val 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 Cys 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

<210> 160
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 160
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	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	His
20				25				30							
Ala	Leu	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
35				40				45							
Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Ser	Phe	Gly	Thr	Ala	Asp	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
50				55				60							
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	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	Gly	Leu	Tyr	Asp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
100				105				110							
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
115				120				125							
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
130				135				140							
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Cys	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
145				150				155				160			
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
165				170				175							
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
180				185				190							
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
195				200				205							
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys			

210

215

220

<210> 161
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
多肽

<400> 161
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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gly Gly Tyr Ile Ser Asp Phe Asp Val 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 Cys 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
210 215 220

<210> 162
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
6xHis標籤

<400> 162
His His His His His His
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段，其中該抗體或抗體片段係選自以下中之任一者：

(1) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID NO:1之HCDR1 (重鏈互補決定區1)，(b)SEQ ID NO:2之HCDR2 (重鏈互補決定區2)及(c)SEQ ID NO:3之HCDR3 (重鏈互補決定區3)；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:16之LCDR1 (輕鏈互補決定區1)，(e)SEQ ID NO:17之LCDR2 (輕鏈互補決定區2)及(f)SEQ ID NO:18之LCDR3 (輕鏈互補決定區3)；

(2) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID NO:4之HCDR1，(b)SEQ ID NO:5之HCDR2，(c)SEQ ID NO:3之HCDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:19之LCDR1，(e)SEQ ID NO:20之LCDR2及(f)SEQ ID NO:21之LCDR3；

(3) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID NO:6之HCDR1，(b)SEQ ID NO:2之HCDR2，(c)SEQ ID NO:3之HCDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:16之LCDR1，(e)SEQ ID NO:17之LCDR2及(f)SEQ ID NO:18之LCDR3；

(4) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID NO:7之HCDR1，(b)SEQ ID NO:8之HCDR2，(c)SEQ ID NO:9之HCDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:22之LCDR1，(e)SEQ ID NO:20之LCDR2及(f)SEQ ID NO:18之LCDR3；

(5) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID

NO:27之HCDR1，(b)SEQ ID NO:28之HCDR2，(c)SEQ ID NO:29之HCDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:42之LCDR1，(e)SEQ ID NO:17之LCDR2及(f)SEQ ID NO:43之LCDR3；

(6) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID NO:30之HCDR1，(b)SEQ ID NO:31之HCDR2，(c)SEQ ID NO:29之HCDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:44之LCDR1，(e)SEQ ID NO:20之LCDR2及(f)SEQ ID NO:45之LCDR3；

(7) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID NO:32之HCDR1，(b)SEQ ID NO:28之HCDR2，(c)SEQ ID NO:29之HCDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:42之LCDR1，(e)SEQ ID NO:17之LCDR2及(f)SEQ ID NO:43之LCDR3；

(8) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID NO:33之HCDR1，(b)SEQ ID NO:34之HCDR2，(c)SEQ ID NO:35之HCDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:46之LCDR1，(e)SEQ ID NO:20之LCDR2及(f)SEQ ID NO:43之LCDR3；

(9) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID NO:60之HCDR1，(b)SEQ ID NO:61之HCDR2，(c)SEQ ID NO:62之HCDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:75之LCDR1，(e)SEQ ID NO:76之LCDR2及(f)SEQ ID NO:77之LCDR3；

(10) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID NO:63之HCDR1，(b)SEQ ID NO:64之HCDR2，(c)SEQ ID NO:62之HCDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:78之LCDR1，(e)SEQ ID NO:79之LCDR2及(f)SEQ ID NO:80之LCDR3；

(11) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID NO:65之HCDR1，(b)SEQ ID NO:61之HCDR2，(c)SEQ ID NO:62之HCDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:75之LCDR1，(e)SEQ ID NO:76之LCDR2及(f)SEQ ID NO:77之LCDR3；

(12) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID NO:66之HCDR1，(b)SEQ ID NO:67之HCDR2，(c)SEQ ID NO:68之HCDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:81之LCDR1，(e)SEQ ID NO:79之LCDR2及(f)SEQ ID NO:77之LCDR3；

(13) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID NO:86之HCDR1，(b)SEQ ID NO:87之HCDR2，(c)SEQ ID NO:88之HCDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:101之LCDR1，(e)SEQ ID NO:102之LCDR2及(f)SEQ ID NO:103之LCDR3；

(14) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID NO:89之HCDR1，(b)SEQ ID NO:90之HCDR2，(c)SEQ ID NO:88之HCDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:104之LCDR1，(e)SEQ ID NO:105之LCDR2及(f)SEQ ID NO:106之LCDR3；

(15) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID NO:91之HCDR1，(b)SEQ ID NO:87之HCDR2，(c)SEQ ID NO:88之HCDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:101之LCDR1，(e)SEQ ID NO:102之LCDR2及(f)SEQ ID NO:103之LCDR3；或

(16) 抗體或抗體片段，其包含(i)重鏈可變區，其包含(a)SEQ ID NO:92之HCDR1，(b)SEQ ID NO:93之HCDR2，(c)SEQ ID NO:94之HCDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含：(d)SEQ ID NO:107之LCDR1，

(e)SEQ ID NO:105之LCDR2及(f)SEQ ID NO:103之LCDR3。

【請求項2】

一種特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段，其中該抗體或抗體片段係選自以下中之任一者：

(1) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:10之重鏈可變區(VH)，及包含SEQ ID NO:23之輕鏈可變區(VL)；

(2) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:36之VH，及包含SEQ ID NO:47之VL；

(3) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:69之VH，及包含SEQ ID NO:82之VL；或

(4) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:95之VH，及包含SEQ ID NO:108之VL。

【請求項3】

一種特異性結合於人類cKIT之抗體或抗體片段，其中該抗體或抗體片段係選自以下中之任一者：

(1) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:14之重鏈，及包含SEQ ID NO:25之輕鏈；

(2) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:40之重鏈，及包含SEQ ID NO:49之輕鏈；

(3) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:73之重鏈，及包含SEQ ID NO:84之輕鏈；

(4) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:99之重鏈，及包含SEQ ID NO:110之輕鏈；

(5) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:118之重鏈，及包含SEQ ID NO:122之輕鏈；

(6) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:118之重鏈，及包含SEQ ID NO:123之輕鏈；

(7) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:124之重鏈，及包含SEQ ID NO:128之輕鏈；

(8) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:124之重鏈，及包含SEQ ID NO:129之輕鏈；

(9) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:130之重鏈，及包含SEQ ID NO:134之輕鏈；

(10) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:130之重鏈，及包含SEQ ID NO:135之輕鏈；

(11) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:136之重鏈，及包含SEQ ID NO:140之輕鏈；

(12) 抗體或抗體片段，其包含有包含SEQ ID NO:141之重鏈，及包含SEQ ID NO:145之輕鏈；

(13) 抗體，其包含有包含SEQ ID NO:12之重鏈，及包含SEQ ID NO:25之輕鏈；

(14) 抗體，其包含有包含SEQ ID NO:38之重鏈，及包含SEQ ID NO:49之輕鏈；

(15) 抗體，其包含有包含SEQ ID NO:71之重鏈，及包含SEQ ID NO:84之輕鏈；或

(16) 抗體，其包含有包含SEQ ID NO:97之重鏈，及包含SEQ ID

NO:110之輕鏈。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之抗體或抗體片段，其中該抗體或抗體片段特異性結合於包含SEQ ID NO:112之胺基酸序列之人類cKIT之細胞外結構域。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之抗體或抗體片段，其中該抗體或抗體片段特異性結合於包含SEQ ID NO:113之胺基酸序列之人類cKIT之結構域1-3中之抗原決定基。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之抗體或抗體片段，其中該抗體片段為Fab或Fab'。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之抗體或抗體片段，其中該抗體片段為人類或人類化Fab或Fab'。

【請求項8】

如請求項1至3中任一項之抗體或抗體片段，其在以下一或多個位置(所有位置藉由EU編號)包含半胱胺酸：

- (a) 重鏈之位置152，
- (b) κ 輕鏈之位置114或165，或
- (c) λ 輕鏈之位置143。

【請求項9】

如請求項1至3中任一項之抗體或抗體片段，其中該抗體或抗體片段

不會誘導肥大細胞脫粒。

【請求項10】

一種核酸，其編碼如請求項1至9中任一項之抗體或抗體片段。

【請求項11】

一種載體，其包含如請求項10之核酸。

【請求項12】

一種宿主細胞，其包含如請求項11之載體。

【請求項13】

一種製備抗體或抗體片段之方法，該方法包括培養如請求項12之宿主細胞，及自該培養物回收該抗體或抗體片段。

【請求項14】

一種如請求項1至9中任一項之抗體或抗體片段的用途，其係用於製備用於以下之藥物：

- (a) 在有需要之患者中移除造血幹細胞；或
- (b) 調節(conditioning)造血幹細胞移植患者。

【請求項15】

如請求項14之用途，其中該患者患有遺傳性免疫缺乏疾病、自體免疫病症、造血病症或先天性代謝缺陷。

【請求項16】

如請求項15之用途，其中該造血病症係選自：急性骨髓白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性單核球性白血病(AMoL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、骨髓增生病、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin

lymphoma)、霍奇金氏病、再生不全性貧血、純紅血球發育不全、陣發性夜間血紅素尿症、范康尼氏貧血(Fanconi anemi)、重型地中海貧血、鐮狀細胞貧血、嚴重合併性免疫缺乏、韋-奧氏症候群(Wiskott-Aldrich syndrome)、噬血細胞性淋巴組織細胞增生症。

【請求項17】

如請求項15之用途，其中該先天性代謝缺陷係選自黏多醣病、戈謝病(Gaucher disease)、異染性腦白質病變或腎上腺腦白質營養不良。

【請求項18】

如請求項14之用途，其中該患者患有選自以下之非惡性疾病或病狀：重度再生不全性貧血(SAA)、韋-奧氏症候群(Wiskott Aldrich Syndrome)、胡爾勒症候群(Hurlers Syndrome)、FHL、CGD、柯士曼症候群(Kostmanns syndrome)、重度免疫缺乏症候群(SCID)、其他自體免疫病症，諸如SLE、多發性硬化、IBD、克羅恩氏病(Crohns Disease)、修格連氏症候群(Sjogrens syndrome)、脈管炎、狼瘡、重症肌無力、韋格納氏病(Wegeners disease)、先天性代謝缺陷及/或其他免疫缺乏症。

【請求項19】

如請求項14之用途，其中該患者患有選自以下之惡性疾病或病狀：骨髓發育不良症候群(MDS)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性單核球性白血病(AMoL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、毛細胞白血病(HCL)、T細胞前淋巴細胞性白血病(T-PLL)、大顆粒淋巴球性白血病、成年人T細胞白血病、前驅體T細胞白血病/淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、濾泡性淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、B細胞慢性淋巴球性白

血病/淋巴瘤、MALT淋巴瘤、蕈樣黴菌病、未明確分類之周邊T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤之結節性硬化形式、霍奇金氏淋巴瘤之混合細胞性亞型。

【請求項20】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至9中任一項之抗體或抗體片段，及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項21】

如請求項20之醫藥組合物，其進一步包含另一種治療劑。

【請求項22】

如請求項20醫藥組合物，其中該組合物為凍乾物。

【請求項23】

一種如請求項20至22中任一項之醫藥組合物的用途，其係用於製備用於以下之藥物：

- (a) 在有需要之患者中移除造血幹細胞；或
- (b) 調節(conditioning)造血幹細胞移植患者。

【請求項24】

如請求項23之用途，其中該患者患有遺傳性免疫缺乏疾病、自體免疫病症、造血病症或先天性代謝缺陷。

【請求項25】

如請求項24之用途，其中該造血病症係選自：急性骨髓白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性單核球性白血病(AMoL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、骨髓增生病、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin

lymphoma)、霍奇金氏病、再生不全性貧血、純紅血球發育不全、陣發性夜間血紅素尿症、范康尼氏貧血(Fanconi anemi)、重型地中海貧血、鐮狀細胞貧血、嚴重合併性免疫缺乏、韋-奧氏症候群(Wiskott-Aldrich syndrome)、噬血細胞性淋巴組織細胞增生症。

【請求項26】

如請求項24之用途，其中該先天性代謝缺陷係選自黏多醣病、戈謝病(Gaucher disease)、異染性腦白質病變或腎上腺腦白質營養不良。

【請求項27】

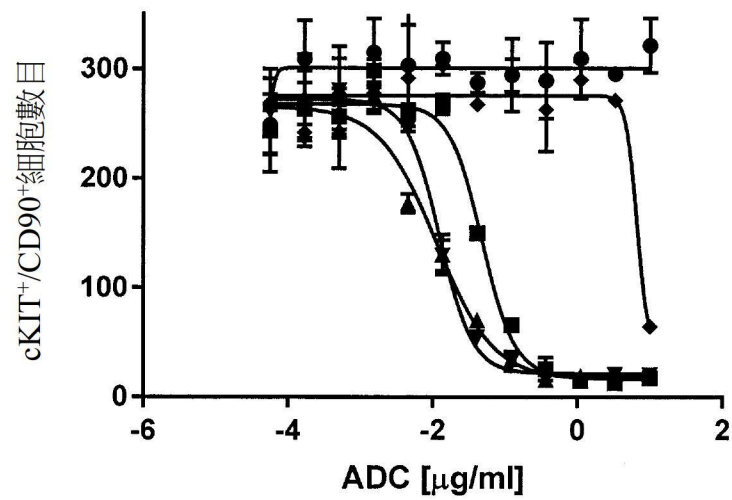
如請求項23之用途，其中該患者患有選自以下之非惡性疾病或病狀：重度再生不全性貧血(SAA)、韋-奧氏症候群(Wiskott Aldrich Syndrome)、胡爾勒症候群(Hurlers Syndrome)、FHL、CGD、柯士曼症候群(Kostmanns syndrome)、重度免疫缺乏症候群(SCID)、其他自體免疫病症，諸如SLE、多發性硬化、IBD、克羅恩氏病(Crohns Disease)、修格連氏症候群(Sjogrens syndrome)、脈管炎、狼瘡、重症肌無力、韋格納氏病(Wegeners disease)、先天性代謝缺陷及/或其他免疫缺乏症。

【請求項28】

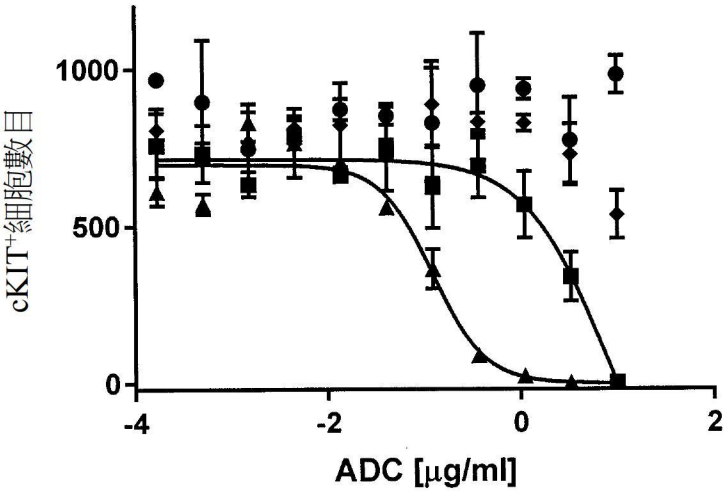
如請求項23之用途，其中該患者患有選自以下之惡性疾病或病狀：骨髓發育不良症候群(MDS)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性單核球性白血病(AMoL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、毛細胞白血病(HCL)、T細胞前淋巴細胞性白血病(T-PLL)、大顆粒淋巴球性白血病、成年人T細胞白血病、前驅體T細胞白血病/淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、濾泡性淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、B細胞慢性淋巴球性白

血病/淋巴瘤、MALT淋巴瘤、蕈樣黴菌病、未明確分類之周邊T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤之結節性硬化形式、霍奇金氏淋巴瘤之混合細胞性亞型。

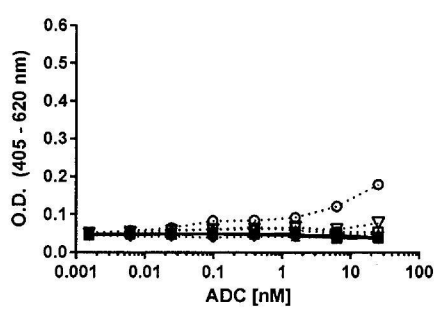
【發明圖式】



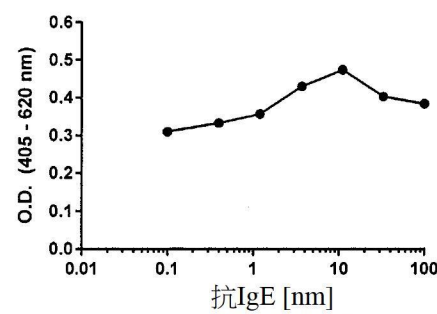
【圖1】



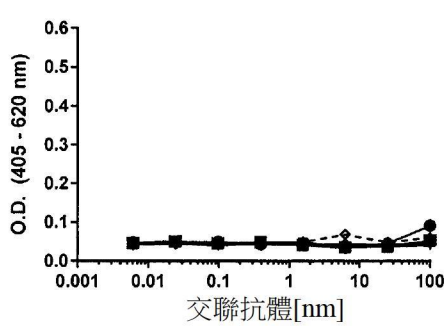
【圖2】



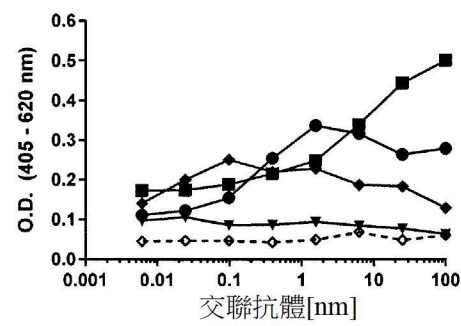
【圖3A】



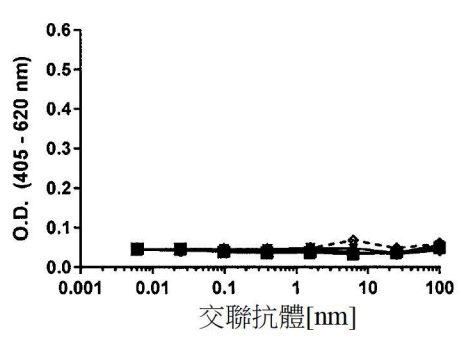
【圖3B】



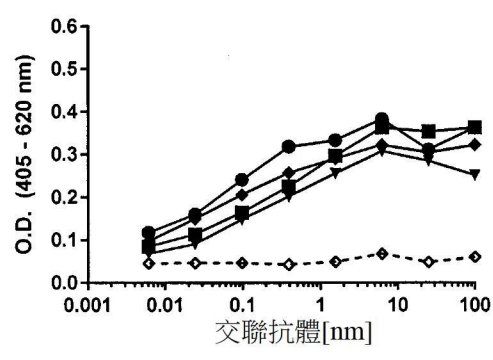
【圖3C】



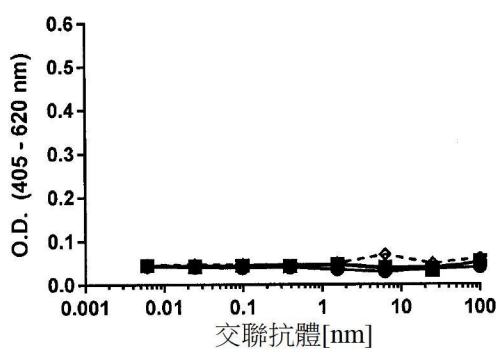
【圖3D】



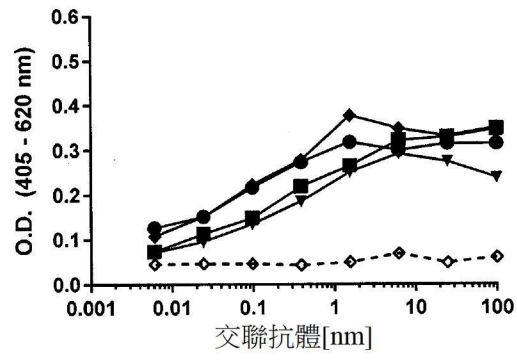
【圖3E】



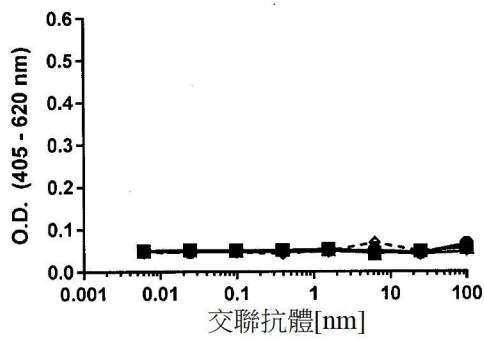
【圖3F】



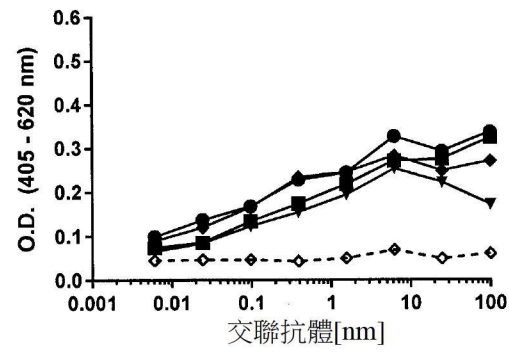
【圖3G】



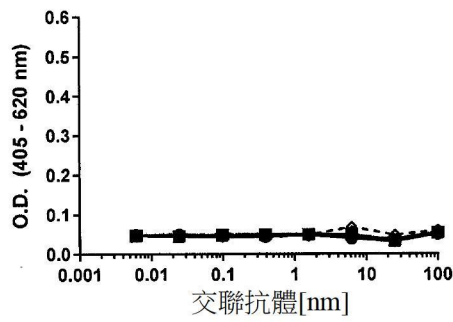
【圖3H】



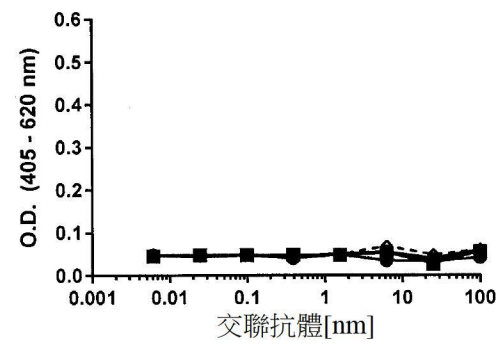
【圖3I】



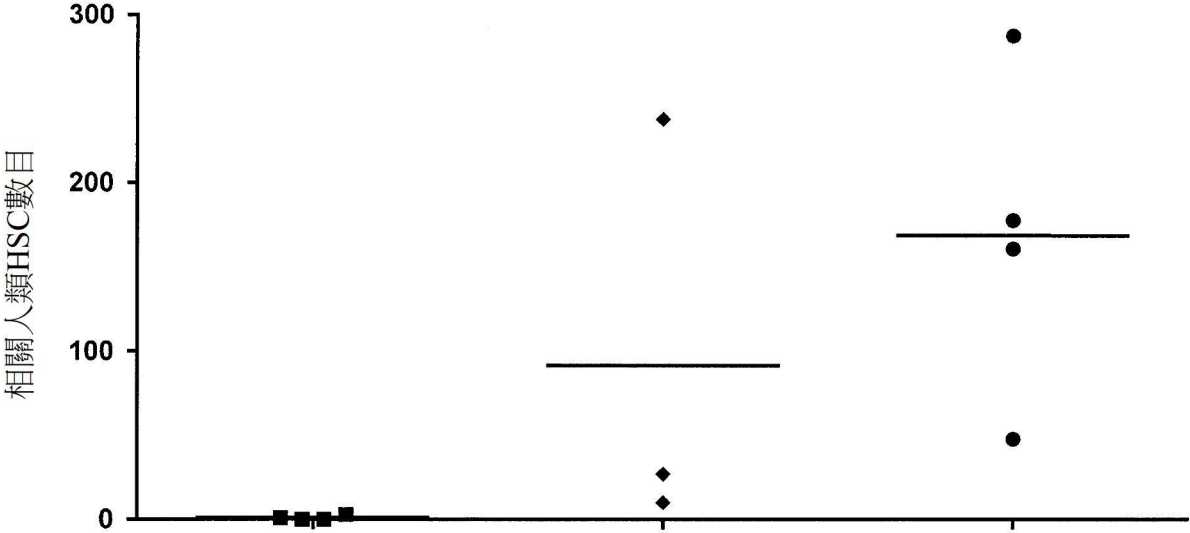
【圖3J】



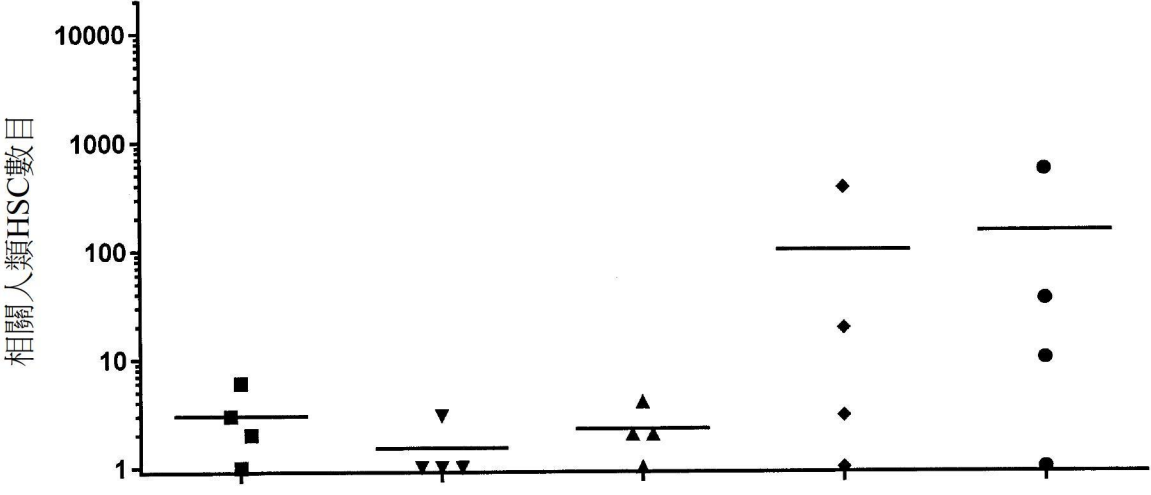
【圖3K】



【圖3L】



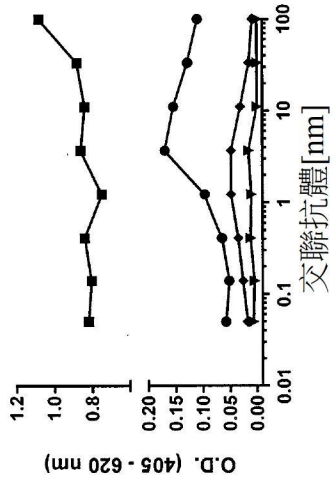
【圖4】



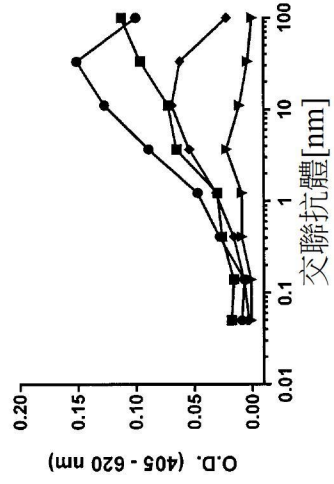
【圖5】



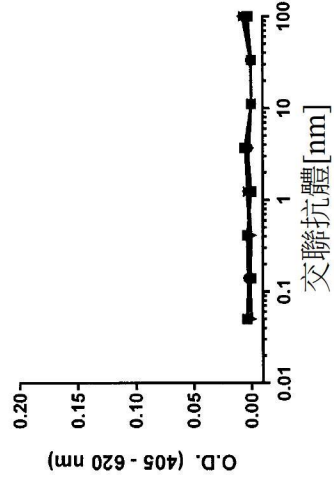
【圖6】



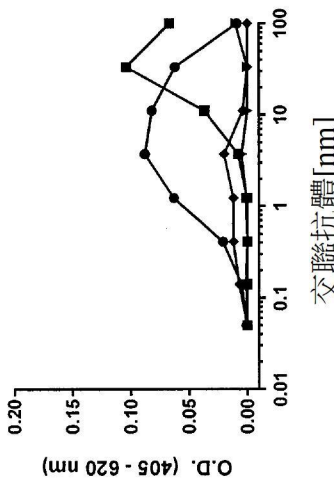
【圖7A】



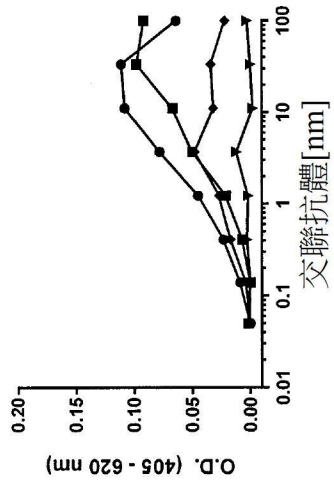
【圖7D】



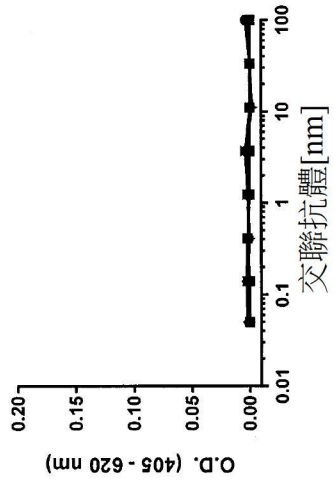
【圖7G】



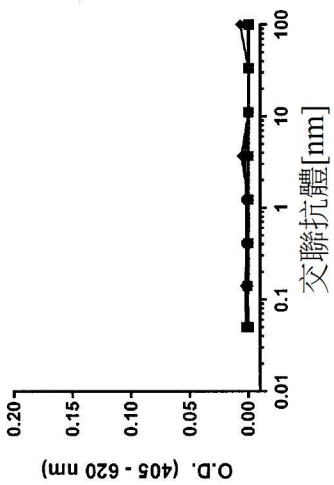
【圖7B】



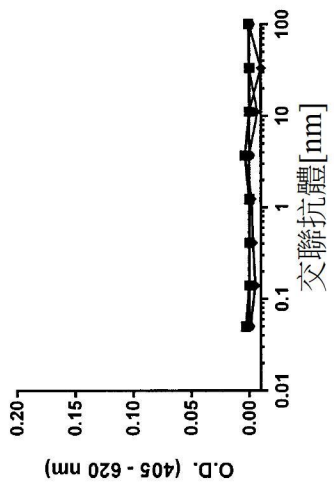
【圖7E】



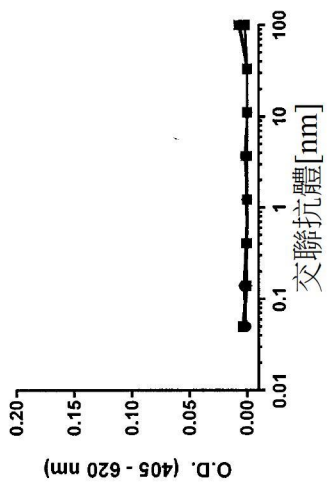
【圖7H】



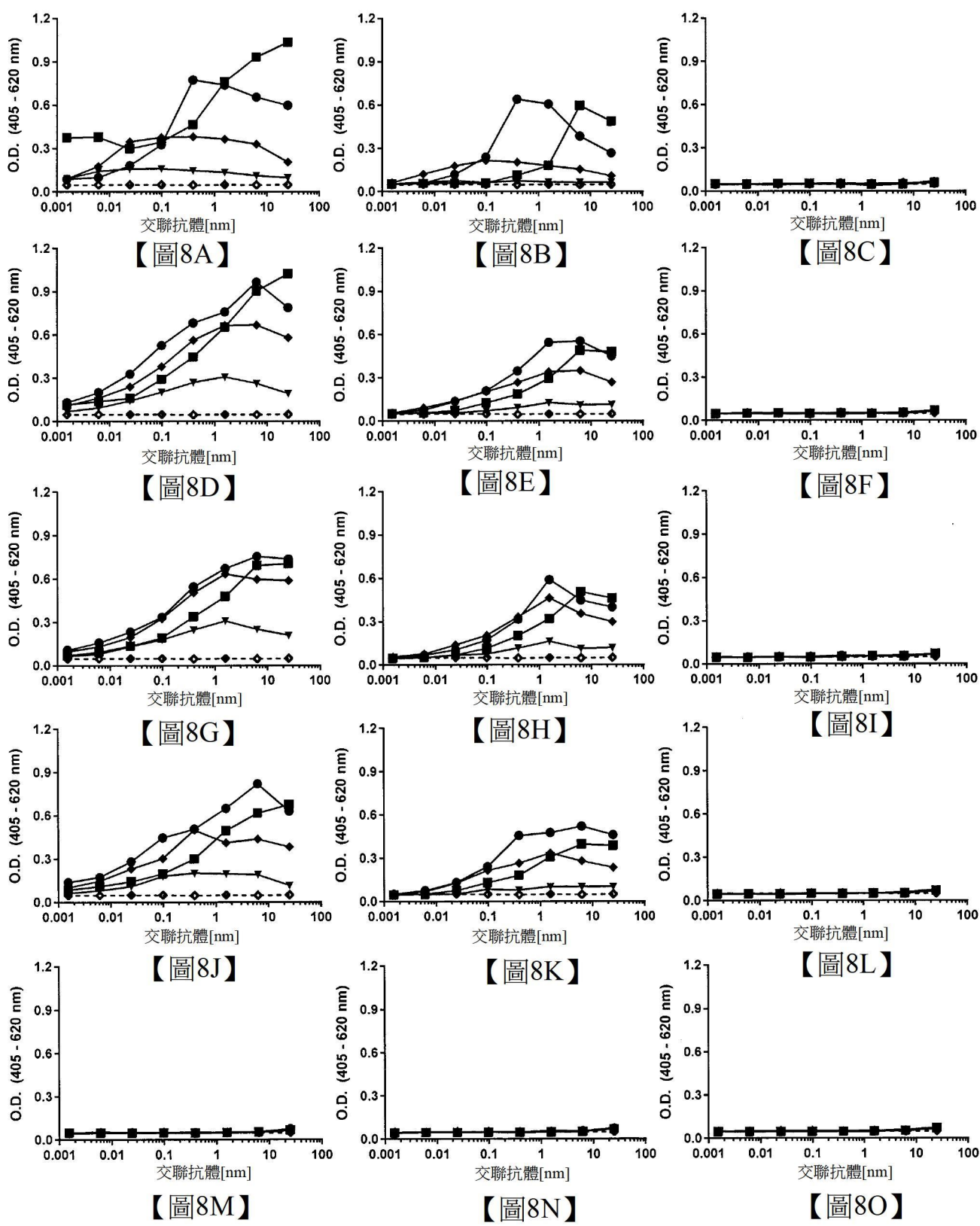
【圖7C】

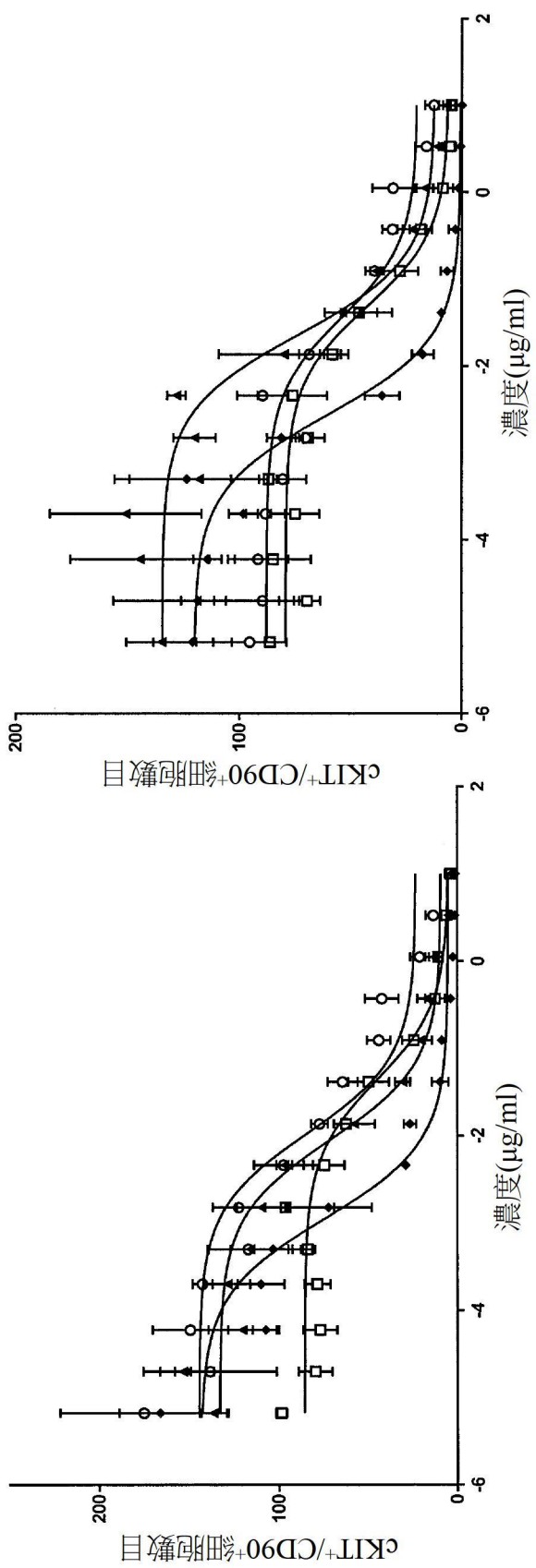


【圖7F】



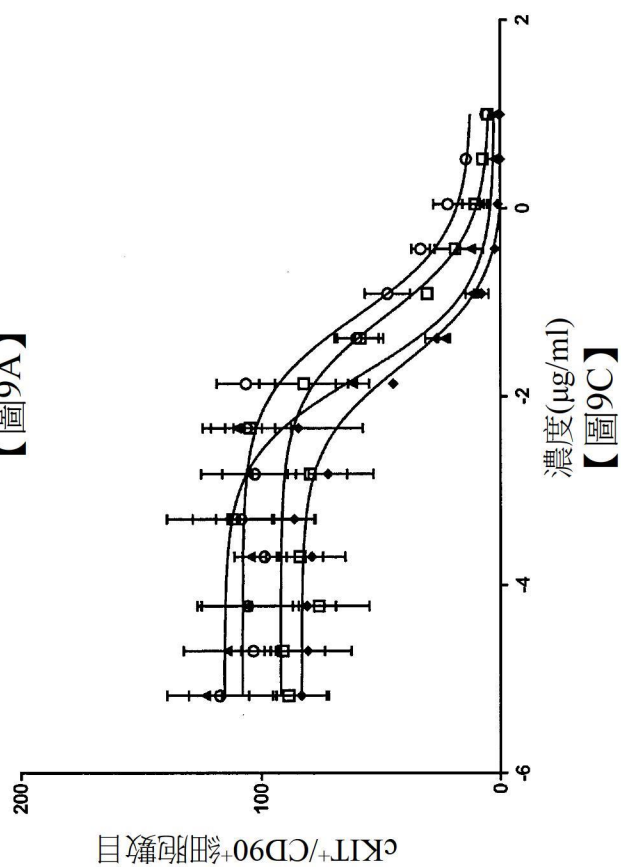
【圖7I】



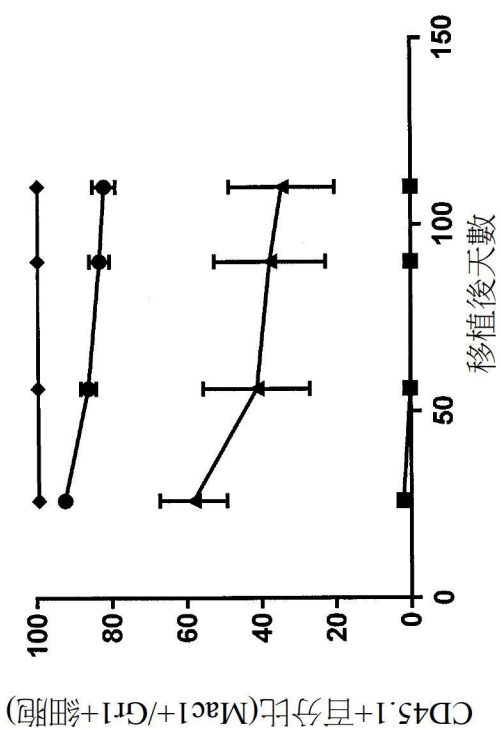


【圖9A】

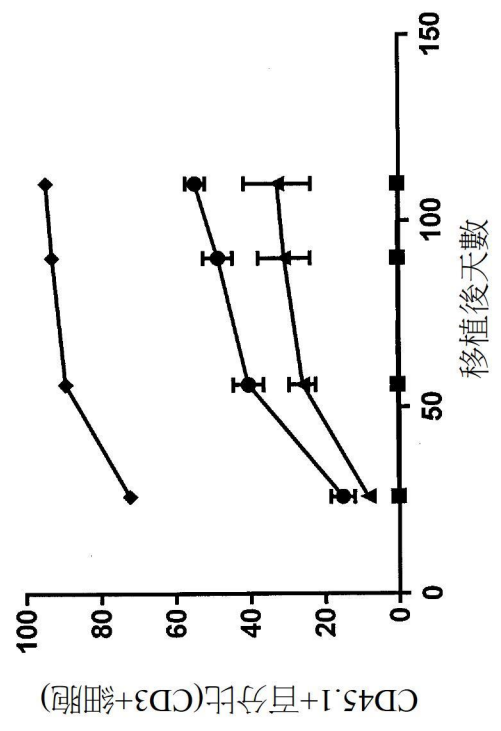
【圖9B】



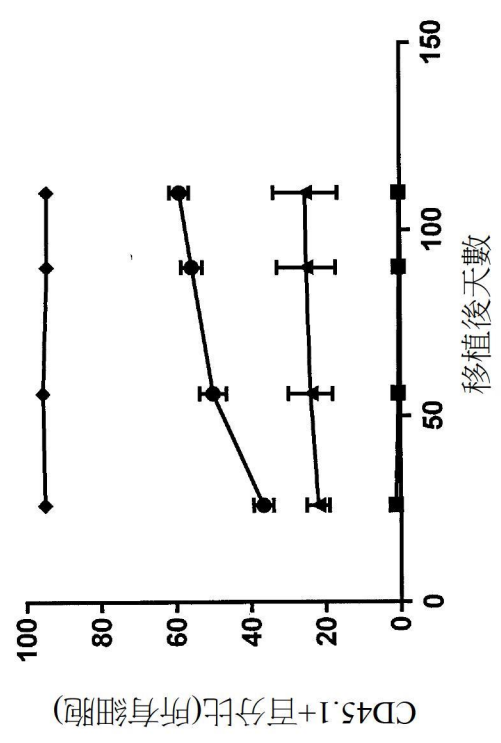
【圖9C】



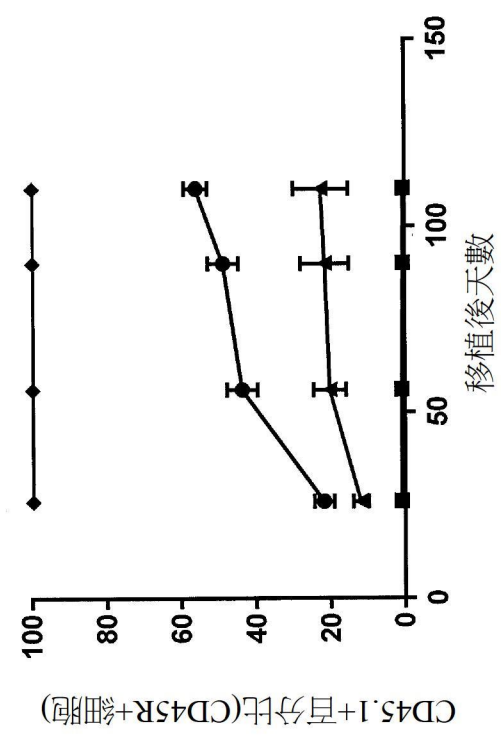
【圖10B】



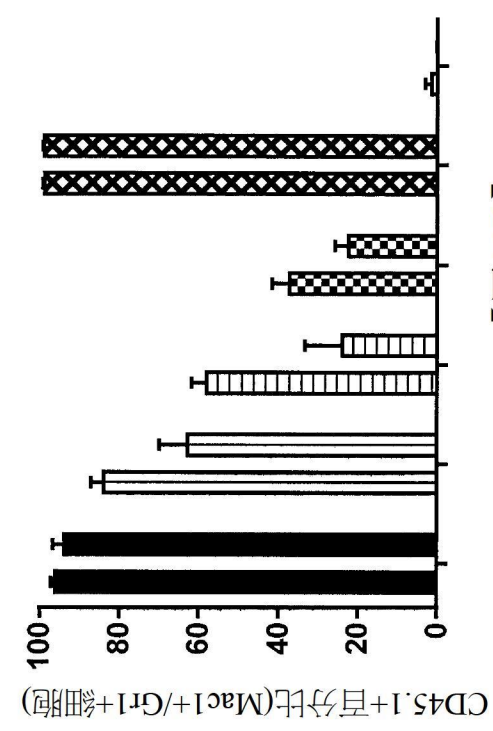
【圖10D】



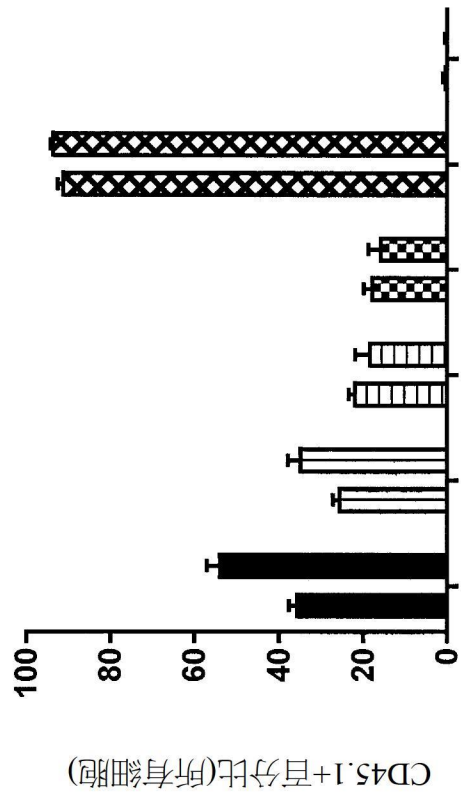
【圖10A】



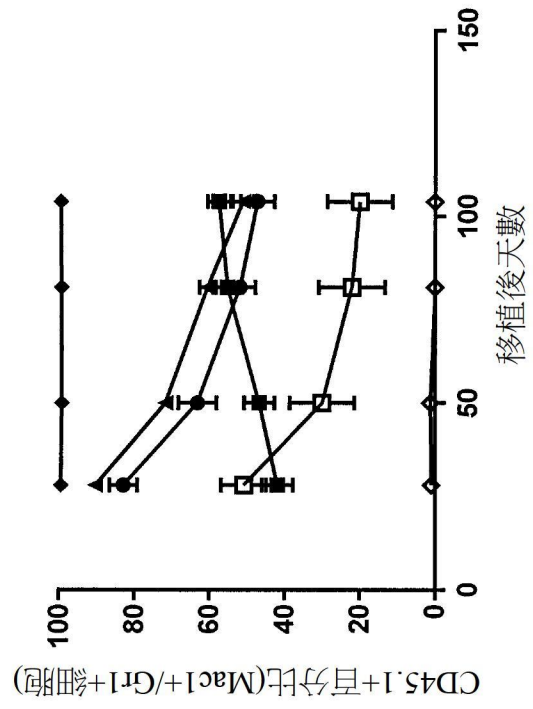
【圖10C】



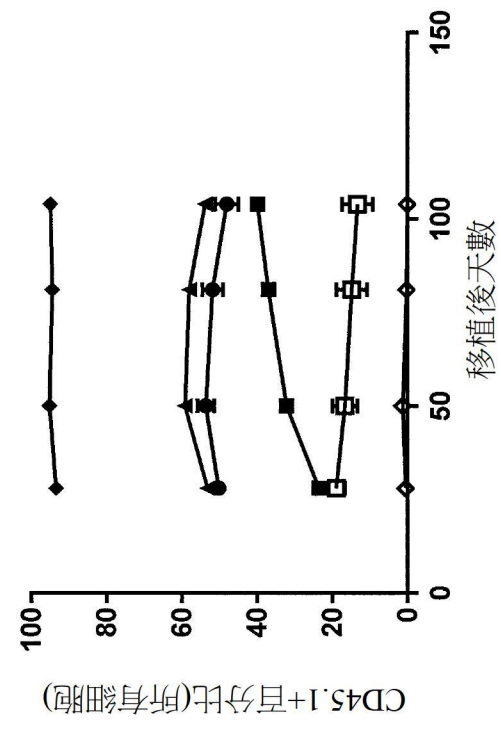
【圖11B】



【圖11A】



【圖12B】



【圖12A】

